

DILI/HILI no Brasil

Onde e como estamos?

R. PARANÁ

Universidade Federal de Bahia

Faculdade de Medicina

Prof Titular de Gastro-Hepatologia

Prof. Livre-Docente de Hepatologia Clínica

HUPES-Hospital Universitário-Núcleo de Hepatologia



Que significa DILI (Drug Induced Liver damage)?

- Reação adversa com dano hepático, na maioria das vezes imprevisível, causada por drogas ou xenobióticos
- Pode ser leve ou grave, hepatocelular, vascular, metabólica, colestática, aguda ou crônica

Conceito falso de saúde nas práticas *modistas*
(formulas, Suplementos, Anabolizantes, Hormônios, etc)

Interações Ervas / suplementos
Interações Ervas/medicamentos
Interações Ervas/ suplementos
Hepatite E como diagnóstico diferencial
Relação causal

(Kleiner D, *Hepatology* 2009)

DILI “IDIOSINCRÁTICA”

- **HEPATOCELULAR: (ALT)**
predominantemente
elevada($ALT/AP > 5$)
- **COLESTÁTICA: (FA) y GGT**
predominantemente elevada ($ALT/FA < 2$)
- **Mixta ALT & FA elevada $2 < ALT/FA < 5$**

Otras

NASH

Vascular

Alteraciones Mínimas

CES?

Bénichou C. J Hepatol. 1990; 11: 272-6.

Fontana et al Hepatology 2010

Aithal et al Clin Pharmacol Ther 2011

BRASIL

DILI / HILI

Negligenciada

GED

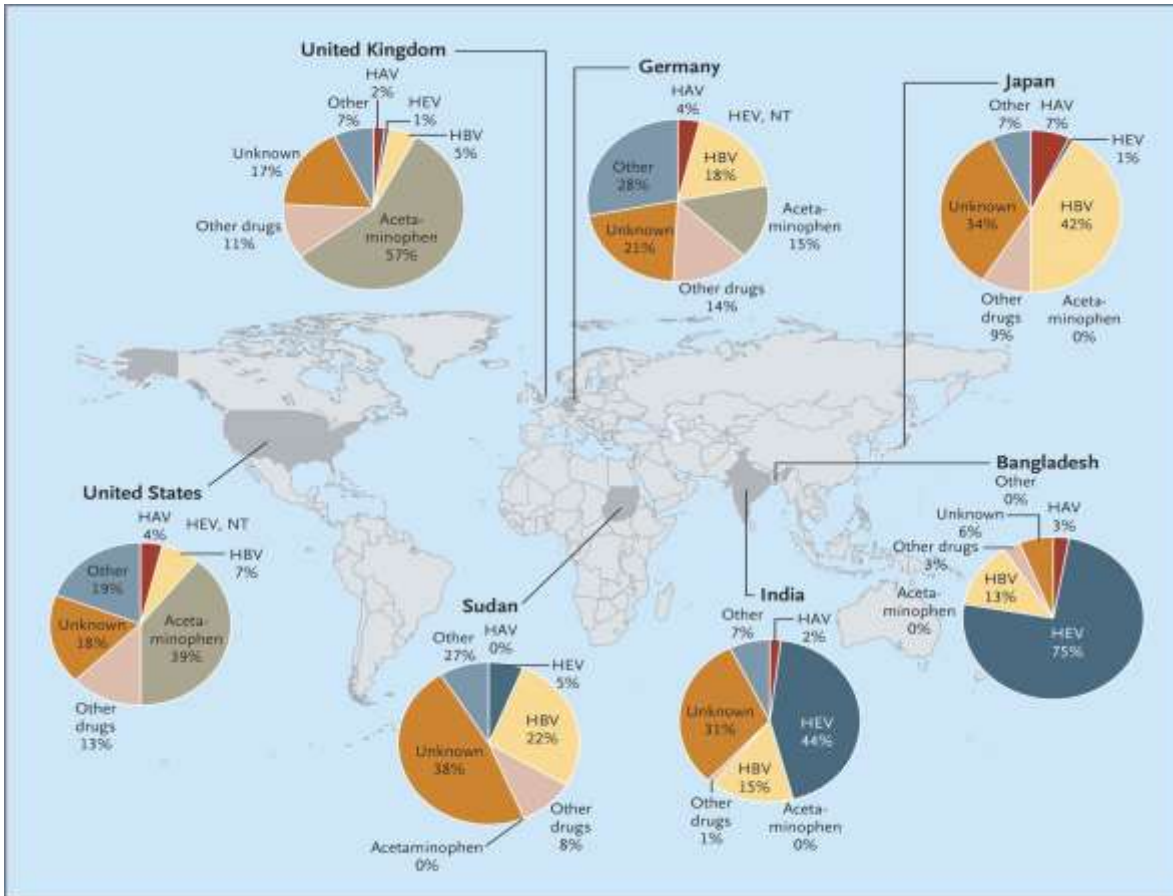
Gastroenterologia
Endoscopia Digestiva

Volume 29 - Suplemento nº1, outubro 2010

Órgão oficial da



Worldwide epidemiology of HDS liver injury



DILI/HILI no Brasil

DILI : Banco dados da America Latina

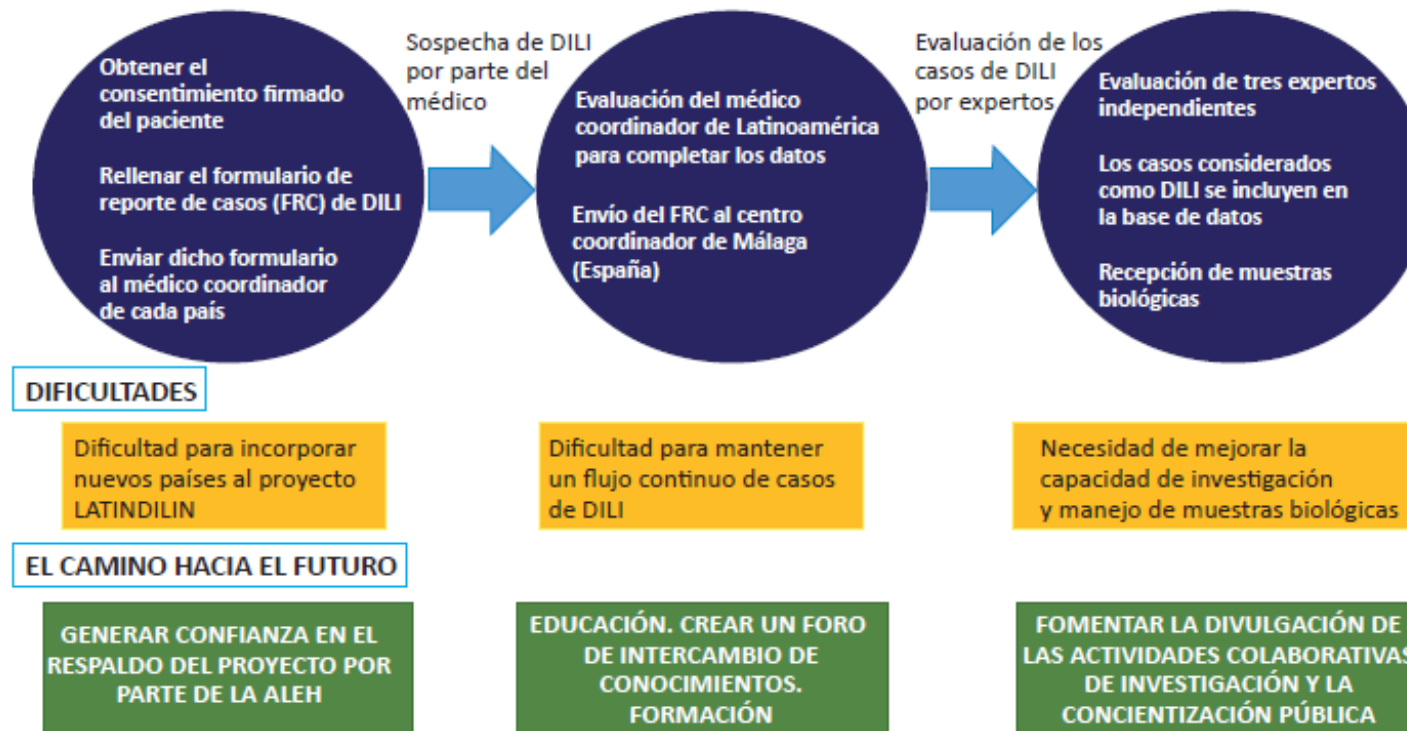
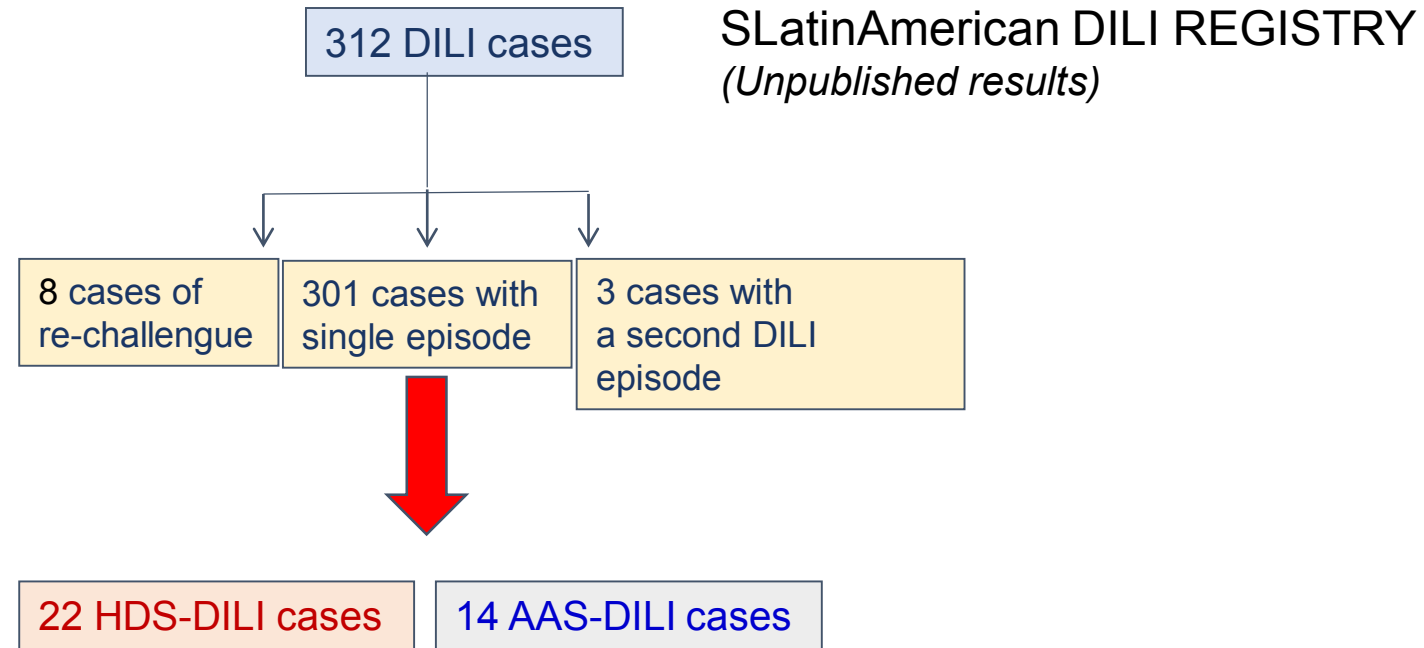


FIG 1 Esquema de inclusión de los casos de DILI en LATINDILIN.

Flow-chart



DILI-induced by bodybuilding agents were more represented in Latin America than in the Spanish Registry (10% vs 6%, $p = 0.05$)

Bessone F, Hepatology 2015;62:504A

HDS associated with liver injury in the SLatinAmerican DILI Registry (n=22)

AMOXICILLIN-CLAVULANATE
39
RIF+INZ+PYR
9
IBUPROFEN
8
DICLOFENAC
16
ISONIAZIDA
4
ESTANOZOLOL
12
NIMESULIDE
12
ATORVASTATINA
5
NITROFURANTOINA
16
CYPROTERONE
9

<i>Herbalife products®</i>	5
<i>Garcinia cambogia</i>	3
Lipodex®	2
<i>Centella asiatica</i>	2
<i>Camellia sinensis</i>	2
<i>Echinacea</i>	1
<i>Monascus aureus</i>	1
<i>Hydrocotyle</i>	1
<i>Congo biloba</i>	1
<i>Peumus boldus</i>	1
<i>Equisetum arvense</i>	1
Chitosan®	1
Kombucha tea	1
<i>Pelargonium sidoides</i>	1

Undereported HILI cases

Chronic hepatitis (n=2)
Self-limited acute hepatitis (n=3)

1ª avaliação do Banco de Dados

Precisamos melhorar

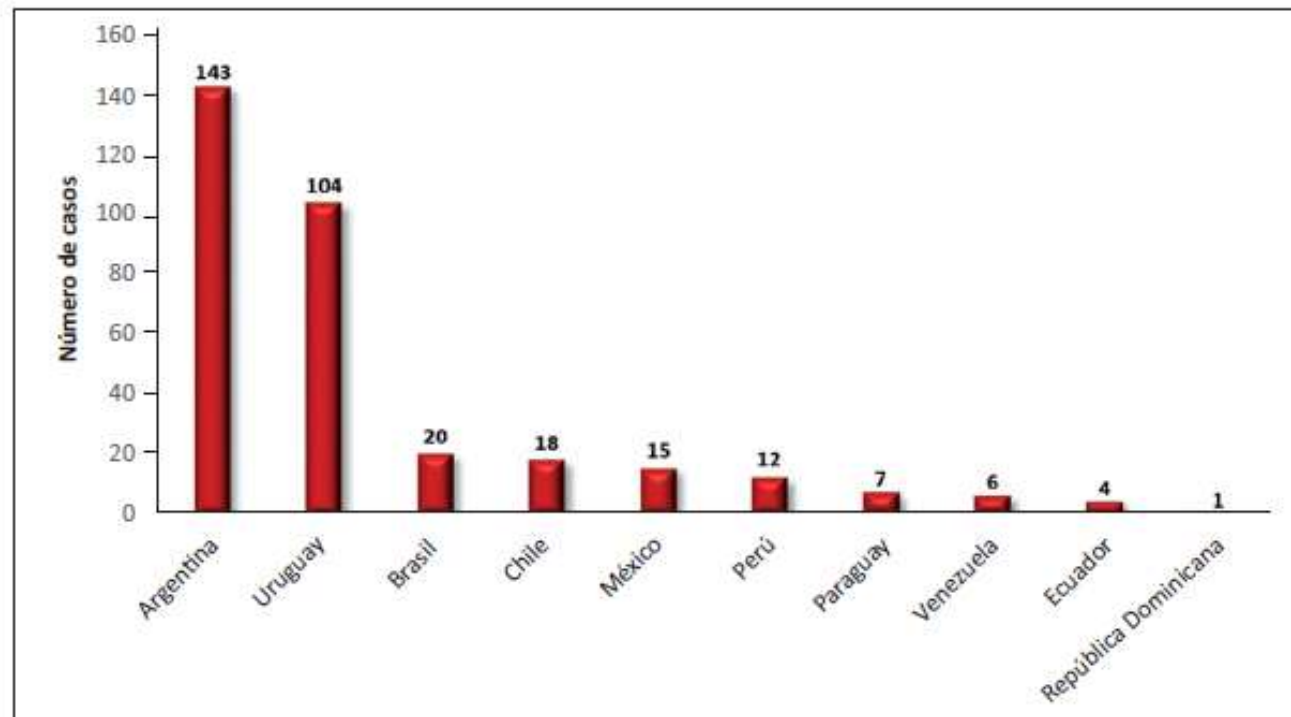
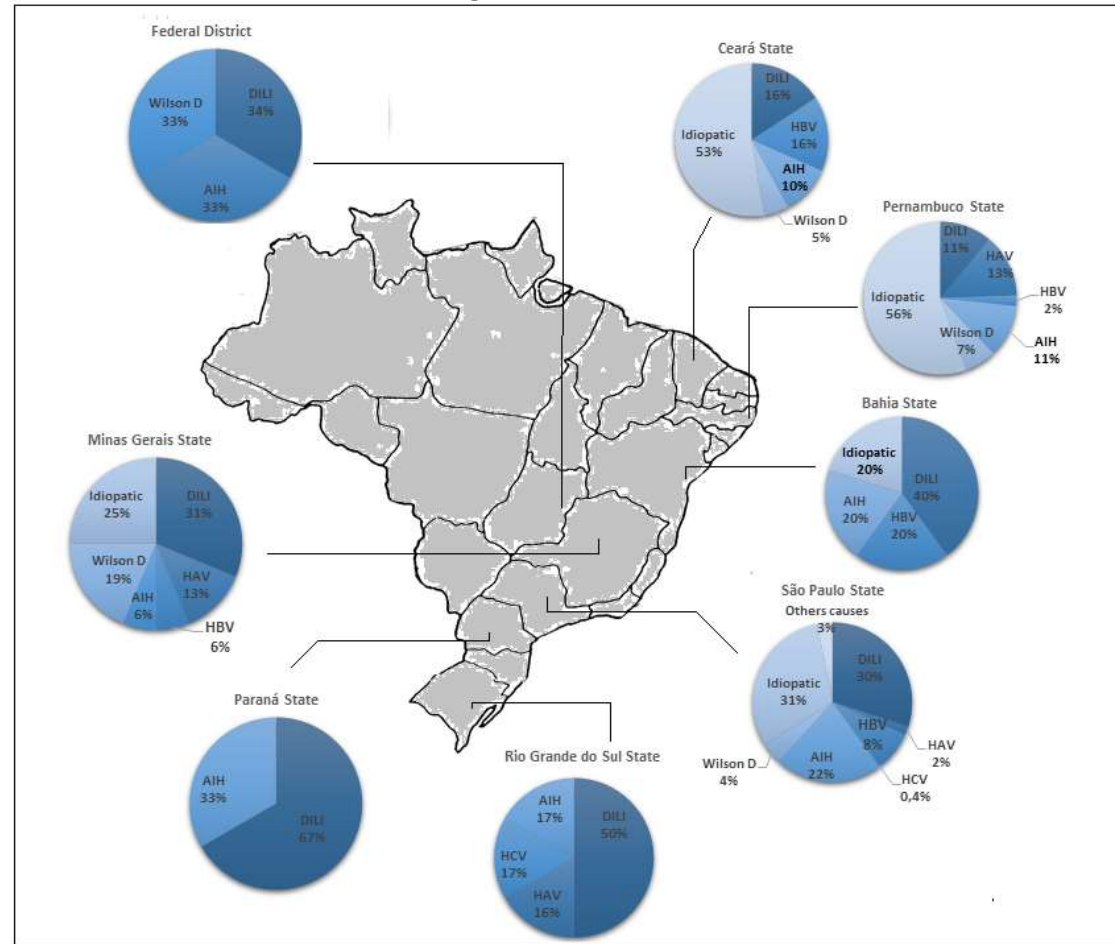


FIG 2 Número de casos de DILI enviados al LATINDILIN, por países.

ESTUDO HEPATOX

DILI/HILI - HF



Distribution of 325 ALF etiology in 12 LTC in Brazil, according with Brazilian State at October of 2015.

Etiologies of 325 patients with ALF, in 08 Brazilian States at October of 2015.

Antiinflamatórios	27	11/41
Antibióticos	15	06/41
Tuberculostáticos	12	05/41
Antihipertensivos	10	04/41
Antidepressivos	10	04/41
Antiepilépticos	05	02/41
Analgésicos y antitérmicos	05	02/41
Anfetaminas	03	01/41
Hormonas	03	01/41
Retinóicos	03	01/41

Etiology	%	N
Idiopatic cause	33,8	110
DILI	27,4	89
Autoimmune Hepatitis	18,2	59
Viral Hepatitis	12,6	41
Wilson’s Disease	5,5	18
Others causes	2,5	8

Santos et al, submitted

- El paracetamol fue asociado 5% (2/41) casos de insuficiencia hepática fulminante.
- A *Ruellia bairiensis* y a *Bidens pilosa*- Banco do MOBOT y Kew Garden;
- Aceite de cártamo, derivado da espécie vegetal *Carthamus tinctorius*;
- Sobre los factores de riesgo como el uso de álcool, 90% de los casos relataron no hacer uso de bebidas alcohólicas;

Hepatotoxicidade Por Fitoterápicos e Insumos Vegetais

Ervas Medicinais Medicinales – Rtazões de sucesso no Brasil

- **cultural**
- **Reputação de segurança**
- **Automedicação**
- **Melhora dos sintomas/Placebo**
- **Compra por Internet**
- **Desilusão da Medicina Alopática**
- **Obesidade**



Resultados de Farmacognosia

Tabela de Resultados : Teste qualitativo para Triterpenos e Esteroides.		
Amostra	Reação de L.B	Reação de Salkolski
Noz pecan	+	+
Espinheira Santa	+++	+
“seca barriga”	++	++
Suplemento	++	-
“Gold Gogi”	-	_*
“Vita Tabs”	_*	+
Carrapicho	+++	++
Hibiscus	**	+
Amora	+++	+

* Após alguns minutos observou-se que houve reação positiva.

**Na reação de L.B observou-se que houve formação de fases, sobrenadante azulado e fundo amarelado.

Interações: Ervas X Drogas (Tema negligenciado no país)

Erva	Droga	Interação
Alho	Varfarina Clorpropamida	Sangramento, INR ↑ Hipoglicemia
Ginkgo biloba	Varfarina	Sangramento ↑
Boldo	Aspirina Tiazídicos Trazodone	Sangramento ↑ Presión sanguínea ↑ Sedación ↑
Ginseng	Varfarina	INR ↓
Kava-Kava	Alprazolam	Sedación ↑

Hepatotoxicidade Por Fitoterápicos e Insumos Vegetais no Brasil

Dificuldades Diagnósticas

- **Controle regulatório insatisfatório**
- **Casualidade diagnóstica complexa**
- **Hepatotoxicidade variada**
- **Múltiplos ingredientes no mesmo produto**
- **Informações incompletas ou falsas**
- **Falta de conhecimento médico adequado**

Experiencia de nosso ambulatório de HILI / DILI

Ervas e Suplementos como causa

Cavalinha
GojiBerry
Chá de 37 Hierbas
Chá de 30 Hierbas
Espinheira Santa
Sene
Cascara Sagrada
Mãe Boa
Chá verde
Garcinia
Espirulina
Tapete de oxalá

Whey Protein

Herbalife

HUPES-UFBA
Grupo DILI

Potencias Mecanismos de DILI

Princípios Ativos

- Dipertenoides e Tripertenoides
- Alcaloides
- Fitoesteroides

Consequencia

Interação medicamentosa +++

Toxicidade Direta +

Hipersensibilidade ++

Agressão Vascular ++

Interações Medicamentosas +

Interações Madicamentosas +

Toxicidade direta +

Hepatoportal sclerosis related to the use of herbal and nutritional supplements. Causality or coincidence?

[Rios FF](#)¹, [Freitas LAR](#)², [Codes L](#)³, [Junior GOS](#)³, [Schinoni MI](#)⁴, [Paraná R](#)⁵.

[Ann Hepatol](#). 2016 Nov - Dec;15(6):932-938.

Abstract

INTRODUCTION AND AIM:

Non-cirrhotic idiopathic portal hypertension (NCIPH), also known as hepatoportal sclerosis (HPS) is a disease of uncertain etiology. However, many pathophysiological mechanisms has been postulated, including thrombophilia, chronic recurrent infections and exposure to drugs or toxins. In this context, it appears to be of multifactorial etiology or resulting from a portal vascular endothelium aggression. It is important to consider whether the use of dietary supplements and herbs can trigger or contribute to the occurrence of HPS. We report a possible association of HPS with the consumption of herbal and / or dietary supplements.

MATERIAL AND METHODS:

We describe two cases of HPS in patients without known etiology causes associated with this disease.

RESULTS:

Both patients were females who were diagnosed with HPS following the consumption of Herbalife® products and putative anorexigenic agents in the herbal infusions. Image-based analysis and the assessment of the histopathological alterations found in the livers confirmed the diagnosis. The histopatological analysis of liver samples from both patients showed portal tracts enlarged by fibrosis with disappearance or reduction in the diameter of the portal vein branches. In many portal tracts, portal veins branches were replaced by aberrant thin-walled fendiforme vessels. The bile ducts and branches of the hepatic artery show normal aspects.

CONCLUSION:

After the exclusion of other etiologic factors and a comprehensive analysis of clinical history, consumption of Herbalife® products and anorexigenic agents was pointed-out as a putative predisposing factor for the development of the disease



Fulminant hepatic failure caused by herbal supplies

Genário Oliveira Santos Júnior^{2*}, Raymundo Paraná Ferreira Filho¹, Liana Machado de Codes Foulon², Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat³

¹Medical School, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil, ²Gastroenterology and Hepatology Service of University Hospital Professor Edgard Santos, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil, ³Pharmacy School, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil



Profile of Herbal and Dietary Supplements Induced Liver Injury in Latin America: An analysis of published reports

Genario Santos¹, Jessica Gasca², Raymundo Parana¹, Vinicius Nunes¹, Maria Schinnoni¹, Inmaculada Medina-Caliz³, M Rosario Cabello^{1, 4}, M Isabel Lucena^{2, 4, 1*}, Raúl J. Andrade^{3, 4}

Frontiers website link:
www.frontiersin.org



Dano hepático induzido por medicamentos em pacientes ambulatoriais: análise retrospectiva da utilização de medicamentos

Drug-induced liver injury in outpatients: retrospective analysis of medication use

MARCELA GOTTSCHALD PEREIRA¹, NÍLIA MARIA DE B. LIMA PRADO², GENÁRIO SANTOS³, RAYMUNDO PARANÁ⁴

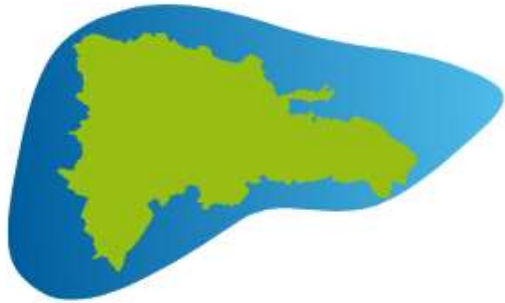
9 pacientes

- ▶ Sexo Masculino entre 21 – 31 anos
- ▶ **BT > 10** (Méd 23,5) e **GGT NORMAL** (Méd 48)
- ▶ Sintomas 60 dias após o uso
- ▶ Resolução em 120 dias após interrupção



Recomendaciones DILI ALEH 2019

50 AÑOS
ALEH
XXV CONGRESO
20 AL 23 DE SEPTIEMBRE 2018
PUNTA CANA - REPÚBLICA DOMINICANA



Grupo de interés: Hepatotoxicidad

*R. Paraná
Professor Titular de gastro-Hepatologia
Universidade Federal De Bahia, Brasil
Fernando Bessone
Professor de Gastroenterología
Universidad Nacional de Rosario
Argentina*

O que precisamos no Brasil

Recomendações

- **Realizar ensaios clínicos multicentricos para estudar o comportamento clínico segundo as diferentes alternativas terapéuticas**
- **Avaliar o Ac Ursodeoxicólico em colestasis por DILI de forma prospectiva e controlada**
- **Realizar ensaios clínicos controlados com NAC em pacientes com Insuficiência hepática aguda induzida por drogas**
- **Avaliar a utilidade da isoniazida na profilaxia de DILI**

Conclusões

- DILI/HILI subdiagnosticada na Latin America
- Hepatotoxicidade por drogas é a 2ª principal causa de HF no Brasil
- O que seria HF de causa desconhecida ? Ervas? Drogas?
- Hepatotoxicidade por acetaminofen é excepcionalmente encontrada na América do Sul
- Hepatotoxicidade por fitoterápicos, insumos vegetais e complementos alimentares é pouco diagnosticada e pouco estudada
- Poucos centros de referencia em DILI no Brasil



9 - 12
SETEMBRO
2020

Presidente ALEH
Dr. Raymundo Paraná

Presidente do Comitê Científico
Dr. Mario Pessoa

✉ Contacto: info@alehlatam.org



ALEH

www.alehlatam.org

[@alehlatam](https://twitter.com/alehlatam)



**¡APROVEITE
AGORA!**



**A partir de 1° de janeiro de 2020,
aumentará o valor da inscrição
para USD 70.**

Se voce se inscrever agora poderá candidatar-se
a programas de capacitação e educação para
sócios, além de ter valores especiais de inscrição
para o congresso **ALEH 2020**.