



HEPATO 2019
XXV CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA

Hepatotoxicidade por Suplementos Nutricionais e Anabolizantes

Dvora Joveleviths

PROF^a. ASSOCIADA FAMED – HCPA – UFRGS



IMPORTÂNCIA

Effects of Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map

Safi U. Khan, MD; Muhammad U. Khan, MD; Haris Riaz, MD; Shahul Valavoor, MD; Di Zhao, PhD; Lauren Vaughan, MD; Victor Okunrintemi, MD, MPH; Irbaz Bin Riaz, MD, MS; Muhammad Shahzeb Khan, MD; Edo Kaluski, MD; M. Hassan Murad, MD; Michael J. Blaha, MD, MPH; Eliseo Guallar, MD, DrPH; Erin D. Michos, MD, MHS

- Antioxidantes
- Betacaroteno
- Cálcio
- Cálcio + Vitamina D
- Ácido fólico
- Ferro
- Multivitamínicos
- Ácidos graxos ômega 3
- Selênio
- Vitamina A
- Vitaminas do complexo B
- Vitamina B6
- Vitamina B3/niacina
- Vitamina C
- Vitamina D

277 ensaios clínicos
992.129 participantes

INTERVENÇÃO	EFEITO	QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS
Dieta com pouco sal	Proteção, morte por todas as causas	Moderada
Ácidos graxos ômega3	Proteção, infarto do miocárdio e doença cardiovascular	Baixa
Ácido fólico	Proteção, acidente vascular cerebral	Baixa
Cálcio + Vitamina D	Risco de acidente vascular cerebral	Moderada
Todo o resto	Sem efeito	Insatisfatória

A ingestão de suplementos alimentares + ervas e vitaminas aumentou de 18 para 35% da população geral nos últimos 5 anos.

Nos EUA a população gasta mais de 30 milhões de dólares/ano nos produtos para emagrecer (sem base científica).

DSILI – Suplemento Dietético Induzido por Dano Hepático

A incidência é desconhecida


EUA: >50% da população adulta consome SDE (suplementos dietéticos e ervas)

Europa: entre 6 países estima-se 18,8% de 2359 pessoas tomam SD sem ervas

2 a 16%
hepatotoxicidade

Adultos consumo SDE
Coreia 73%
Singapura 71 %
China 40%;

**O que são
suplementos
alimentares?**



**São produtos para
ingestão oral,**
apresentado em formas
farmacêuticas, destinados a
suplementar a alimentação de
indivíduos saudáveis com nutrientes,
substâncias bioativas,
enzimas ou probióticos,
isolados ou combinados.

Quais são as formas farmacêuticas permitidas para os suplementos alimentares?

As formas farmacêuticas que podem ser utilizadas em suplementos alimentares são aquelas destinadas à administração oral, ou seja, pela boca, podendo ser sólidas, semissólidas ou líquidas, como cápsulas, comprimidos, líquidos, pós, barras, géis, pastilhas, gomas de mascar etc. A referência considerada para a definição de cada forma farmacêutica foi o Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos da Anvisa.

Ressalta-se que os chás não são considerados suplementos alimentares, os quais deverão atender aos dispositivos constantes na RDC nº 277/2005.

Os suplementos alimentares precisam ser registrados na Anvisa?

Após a publicação da RDC nº 240/2018, que dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário, **somente os suplementos contendo enzimas ou probióticos devem ser registrados na Anvisa.**

Os demais suplementos alimentares, inclusive **aqueles destinados a crianças, são dispensados da obrigatoriedade de registro e devem seguir as disposições da Resolução nº 23/2000** para sua regularização junto ao órgão de Vigilância Sanitária da localidade onde a empresa fabricante se situa.

Os produtos que passarão a ser classificados como suplementos alimentares deverão estar adequados de maneira integral às disposições da RDC nº 243/2018, IN nº 28/2018 e RDC nº 239/2018, observando o período de transição estabelecido.

SUPLEMENTOS ALIMENTARES (SA)

Definição segundo Raul Andrade:

SA: Consumido para melhorar o “status” nutricional para perda de peso ou tratar a constipação.

SA: qualquer produto que complemente mas não substitua a dieta. Podem conter vitaminas, minerais, ervas, aminoácidos ou seus extratos. Algumas vezes se sobrepõem aos fitoterápicos.

SUPLEMENTOS DIETÉTICOS ENVOLVIDOS NA HEPATOTOXICIDADE

SUPLEMENTOS DIETÉTICOS	TIPO DE LESÃO HEPÁTICA
Ácido úsnico com outros ingredientes:	
LipoKinetix®	HHA, IHA
UCP-1®	HHA, IHA
Oxy ELITE®	HHA, IHA
Hydroxycut®	HHA, IHA, HCA, HHA com autoimunidade
Ácido Linoleico	HHA
Plethoryl® (vit. A, etc)	HHA, HCA, Hepatite Crônica, Cirrose
Esteroides androgênicos anabólicos ilícitos	HHA, HCA, Adenoma Hepático, Carcinoma Hepatocelular, SOS

HCA/ ACH – Hepatite Colestática Aguda

HHA/AHH – Hepatite Hepatocelular Aguda

SOS – Síndrome de Obstrução Sinesoidal

IHA – Insuficiência Hepática Aguda

REFERÊNCIA: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol (2019)

5000 anos AC
Mesopotâmia

3000 a.C.
Imperador Sheng-Nung
tratado **PEN TSAO** -
("**A Grande Fitoterapia**"),
uma **Farmacopéia**
>300 ervas



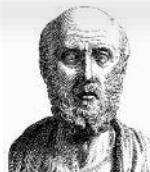
2500 a.C.
Egípcios, assírios e
hebreus cultivavam
diversas ervas e
traziam outras de suas
expedições.

1700 a.C.
Egito
O Papiro
de
Ramesseum III



Nativos da
África, Austrália
➔ grande uso
de ervas.

460 a 361 a.C.
Hipócrates,
Obra: "**Corpus Hipocratium**"-
para cada enfermidade,
o remédio vegetal e seu
respectivo tratamento.



1500 a.C.
Índia
Vedas - mencionam uso
de uma variedade de ervas



Medicina hindu - dois textos sagrados: Veda
(Aprendizado) e Ayurveda (Aprendizado de
Longa Vida).

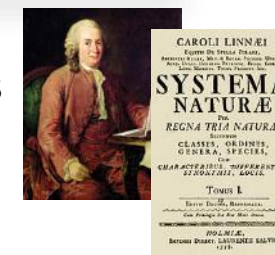
Idade Média
Cultura Árabe ➔
progressos na farmácia
e na medicina
Monges preservaram
conhecimentos



1652
Nicholas Culpeper
catalogou centenas
de ervas medicinais
da época



Sec XVIII
Linnaeus catalogou todas
as plantas conhecidas,
incluindo as medicinais,
usando nomes em latim.



Mecanismo de Hepatotoxicidade

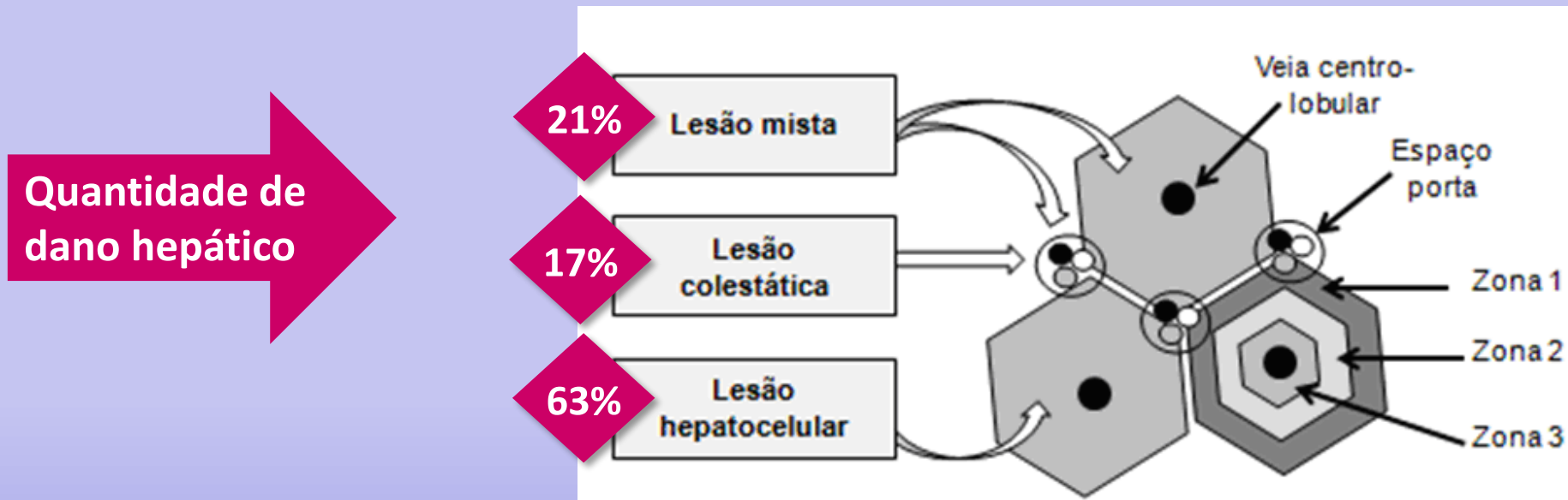
DANO DIRETO (dose dependente)

Dano idiossincrásico (imprevisível – 5 a 90 dias)

“**GOLD Standard**” (?) para o diagnóstico seria o teste de re-exposição devido ao risco é CI

“Em muitos casos o mecanismo específico do dano hepático não está bem estabelecido.”

Principais Formas de Lesão Hepática



Lesão	ALT	Fosfatase alcalina	ALT/fosfatase alcalina
Hepatocelular	> 2 x LSN	Normal	↑ (>5)
Colestática	Normal	> 2 x LSN	↓ (<2)
Mista	> 2 x LSN	> 2 x LSN	2-5

Compilação de suplementos alimentares relacionados a lesão hepática

SUPLEMENTO	CITAÇÕES	Nº DE CASOS	CONSTITUINTES	PROPRIEDADES COMERCIALIZADAS	TIPO DE LESÃO HEPÁTICA	MEDIDAS REGULATÓRIAS
Ácido Linoleico	Ramos et al., 2009 Nortadas et al., 2012 Bilal et al., 2015	1 1 1	Ácido graxo ômega-6 poliinsaturado	Redução da massa gorda corporal	Hepatocelular	
Ácido Úsnico Lipokinetix® UCP-1® Lipolyz®	Yellapu et al., 2011 Favreau et al., 2002 Durazo et al., 2004 Sanchez et al., 2006 Estes et al., 2003 Neff et al., 2004 Hsu et al., 2005	1 7 1 2 2 2 3	Ácido úsnico, Norefedrina (fenilpropanolamina-PPA), cafeína, ioimbina, diiodotironina, usniato de sódio	Perda de peso	<u>Hepatite</u> <u>Hepatocelular</u> <u>Aguda</u>	<u>Aviso da FDA e</u> <u>retirada do</u> <u>mercado</u>
Vitamina A Retinol Plethoryl®	Ramanathan et al., 2010 Becker et al., 2007 Croquet et al., 2000 Kowalski et al., 1994 Geubel et al., 1991 e Nollevaux et al., 2006 Muentner et al., 1971 Russell et al., 1974 e Jaques et al., 1979 Herbert et al., 1981 Farris et al., 1982 Weber et al., 1982 Hatoﬀ et al., 1982 Park et al., 1985 Inkeles et al., 1986 Vincent et al., 1986 Witzleben et al., 1984 Minuk et al., 1988 Jorens et al., 1992 Cheruvattath et al., 2006	1 1 1 1 41 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 3 1 1	Retinóides	Imunoestimulante, prevenção de cegueira noturna, acne	Hepatite Crônica, cirrose, colestase, hipertensão portal não cirrótica	

SUPLEMENTO	CITAÇÕES	Nº DE CASOS	CONSTITUINTES	PROPRIEDADES COMERCIALIZADAS	TIPO DE LESÃO HEPÁTICA	MEDIDAS REGULATÓRIAS
Esteróides androgênicos anabólicos ilícitos: Celtic dragon Episdrol Epistane SUS500 Uprizing 2.0	Navarro et al., 2014 Robles-Díaz et al., 2015 Singh et al., 2009 Timcheh-Hariri et al., 2012 Kafrouni et al., 2007 Shah et al., 2008 Krishnan et al., 2009 Schwingel et al., 2015 Turani et al., 1983 Choi et al., 2009 Karasawa et al., 1979 Patil et al., 2007 Agbenyefia et al., 2014 Hymel et al., 2013 Brazeau et al., 2015 Sánchez Osorio et al., 2008 Vilella et al., 2013 El Sherrif et al., 2013 Wingert et al., 2010 Luciano et al., 2014	45 25 3 20 2 5 3 23 11 1 5 1 1 1 1 1 1 2 1 1	Androstenediona Dehidroepiandros- terona Desoximetilestestos- terona Maasdrol Stanozolol Methasterona Methylepithiostanol Superdrol	Fisioculturista, melhorando performance de exercícios e ginástica	Hepatite Hepatocelular, hepatite colestática, adenoma hepatocelular, carcinoma hepatocelular, peliose hepática, hiperplasia nodular focal	Episdrol e Epistane foram retirados do Mercado espanhol, Uprizing 2.0 (superdrol): <u>aviso da FDA</u> <u>e recall do</u> <u>produto</u>
Oxy ELITE Pro	Navarro et al., 2014 Foley et al., 2014 Roytman et al., 2014 Johnston et al., 2015 Klontz et al., 2015	1 7 8 36 55 incluindo os 36 de Johnston et al.	Multiingrediente. 1,3-Dimetilamilamina (DMAA) Aegeline (N- [2-hidroxi-2 (4-metoxifenil) etil] -3-fenil-2- propenamida)	Perda de peso hipertrofia muscular	<u>Hepatite Aguda,</u> <u>IHA</u>	<u>Aviso da FDA</u> <u>e retirada</u> <u>do mercado</u>
Combinações Herbalife	Navarro et al., 2014 Schoepfer et al., 2007 Stickel et al., 2009 Elinav et al., 2007 Duque et al., 2007, Manso et al., 2008 e Manso et al., 2011 Chao et al., 2008 Johansson et al., 2010 Chen et al., 2010 Mengual-Moreno et al., 2015 Ramanathan et al., 2010	4 10 2 12 20 1 5 2 2 2 1	Numerosos produtos com mudanças entre países	Apoio nutricional para perda de peso, bem- estar	Hepatite aguda, colestase, hepatite colestática, cirrose, IHA	

Alguns motivos para não se consumir Herbalife



HERBALIFE

- 1 - “A vida é muito curta para se jantar shake” by @carolmoraishnut
- 2 - O maior acionário da empresa resolveu vender as suas cotas.
- 3 - Inúmeros estudos mostram a cada dia o potencial hepatotóxico dos produtos.
Hepatotoxicidade numa empresa que alega trabalhar com “nutrição avançada?”
- 4 - Porque vende ilusões sem resultados comprovados (resultados sem conflitos de interesse)

Etiologias e resultados do DILI em estudos de todo o mundo

Série	Chalasani et al	Andrade et al	Bjornsson et al	Suk et al	Takikawa et al	Devarbhavi et al
País	EUA	Espanha	Islândia	Coréia	Japão	Índia
Pacientes (n)	899	461	96	371	1,676	313
Faixa Etária	49	53	40-59	49	55	39
% Feminino	59%	49%	56%	63%	57%	42%
Agentes envolvidos	Antimicrobianos (45%)	Antimicrobianos (32%)	Antimicrobianos (37%)	Ervas e Suplementos Dietéticos (28%)	Antimicrobianos (14%)	Antimicrobianos (31%)
	Ervas e Suplementos Dietéticos (16%)	Psicotrópicos (17%)	Ervas e Suplementos Dietéticos (16%)	Agentes que não são Ervas e Suplementos Dietéticos (17%)	Psicotrópicos (10%)	Psicotrópicos (11%)
	Agentes Sistema Venoso Central (10%)	Músculo-esquelético (17%)	anti-inflamatórios não esteróides (6%)	Comprimidos, pó (6%)	Ervas e Suplementos Dietéticos (10%)	
% Hepatocelular/colestático/misto	54%, 23%, 23%	58%, 20%, 22%	42%, 32%, 26%	76%, 9%, 15%	59%, 21%, 20%	58%, 23% 19%
% Transplante ou Morte	9%	7%	1%	2%	2%	3%
% Crônico	17%	6%	7%	NA	NA	NA

Dano Hepático por Suplementos Alimentares (SAE)

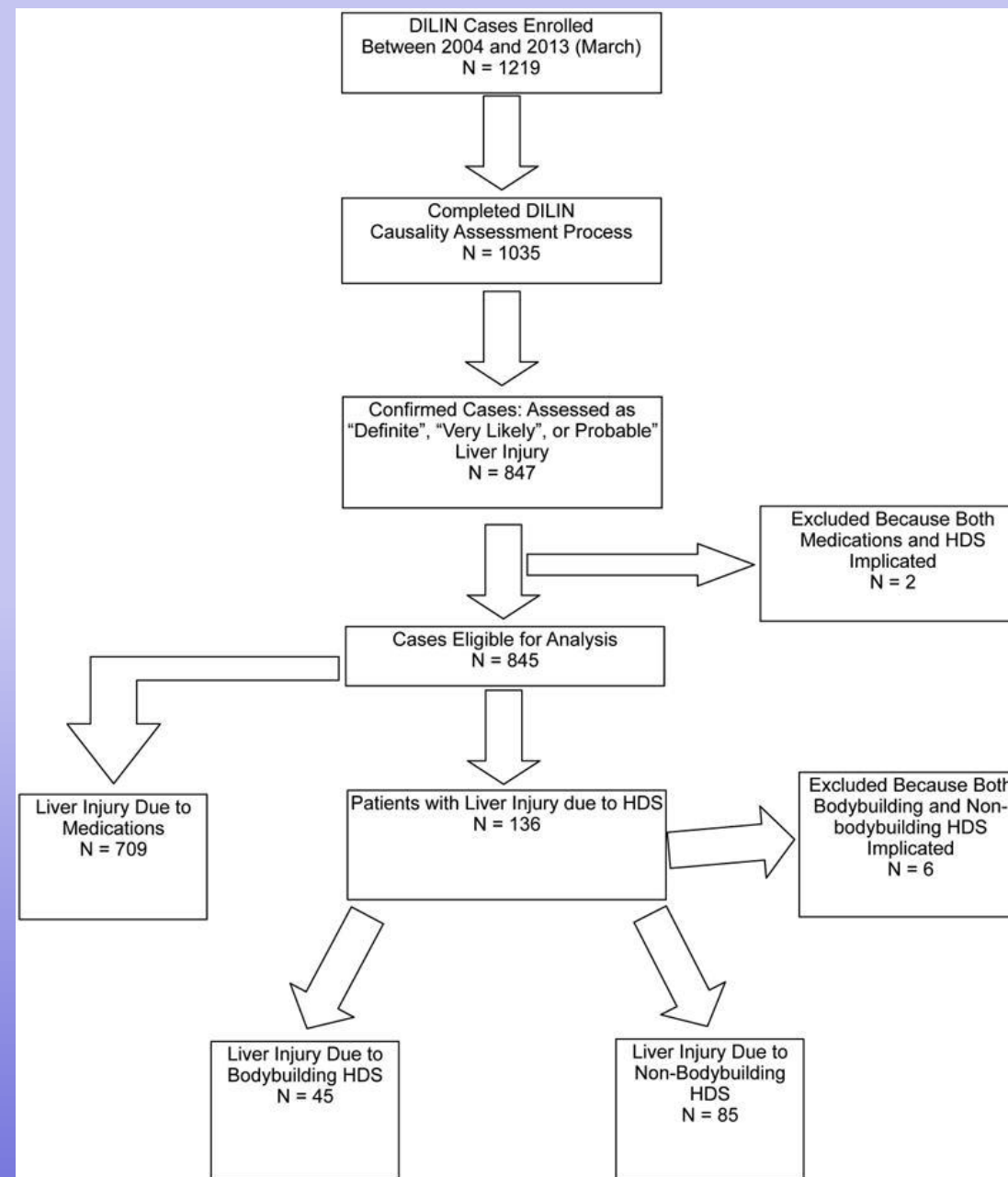
Rede (network) de Dano hepático por drogas (DILIN)

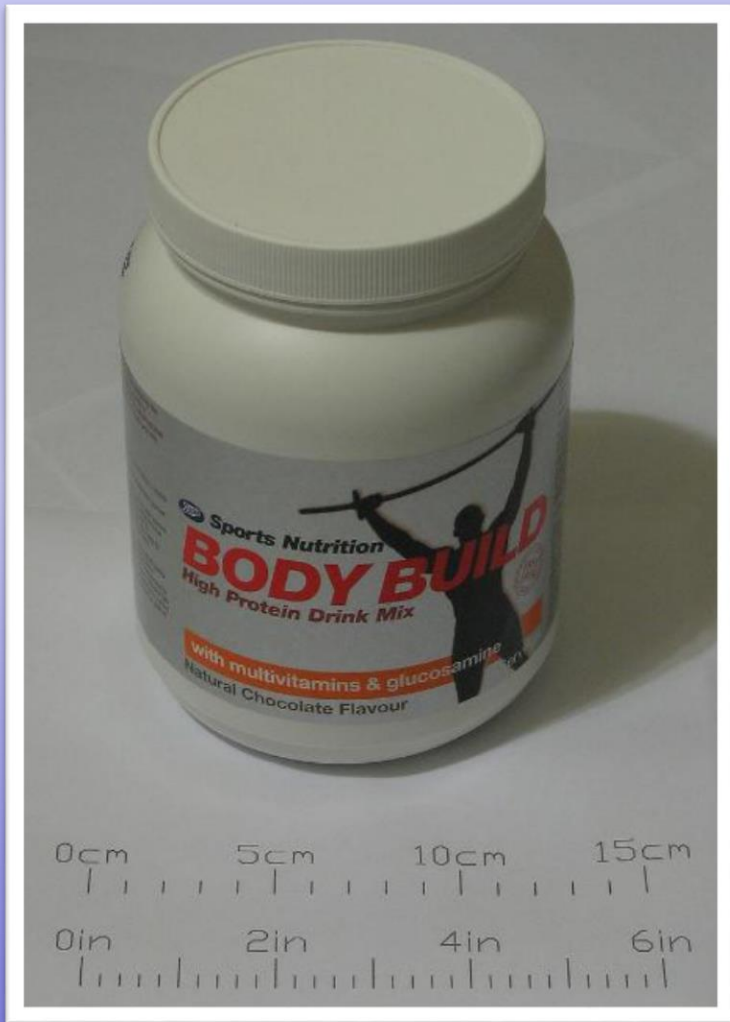


- 45 dano por “bodybuilding” (musculação)
- 85 por “non-bodybuilding” (não musculação) SAE
- 703 por medicamentos

Dano por SAE subiu de 7 a 20% durante o período estudado.

Case Enrollment, 2004 – 2013





SUPLEMENTOS ALIMENTARES PARA FISICULTURISMO

são usados por praticantes de atividade física, mais comumente em praticantes de musculação, proporcionando nutrientes essenciais como proteínas, carboidratos, aminoácidos, vitaminas etc.

“Bodybuilding” SAE

- icterícia prolongado (91 dias em média)
- mais em homens jovens
- nenhuma fatalidade ou TxH.

“Non-Bodybuilding” SAE

- mulheres de meia idade
- + frequente → TxH ou morte quando comparados a medicamentos (13% x 3%).

O dano por SAE
↑significativamente.

DANO POR
SAE

O dano por SAE
non- bodybuilding
é + severo que o SAE
bodybuilding
ou medicamentos com
diferente desfechos
(morte e TX).

Desfecho Clínico

	Dano Bodybuilding SAE n=45	Dano Non-bodybuilding SAE n=85	Dano Convencional Medicamentos n=709	p
Hospitalização	32 (71%)	58(68%)	414(58%)	.069
TxH	0 (0%)	11 (13%)	24 (3%)	<.001
Morte	0 (0%)	3 (4%)	50 (7%)	0.095
Dano severo	6 (13%)	30 (35%)	181 (26%)	0.02

130 pessoas com Hepatotoxicidade:

Ingeriram 217 produtos

175 (81% de *bodybuilding*) – 6 (10%)

116 (*non bodybuilding*) – 15 (13%)

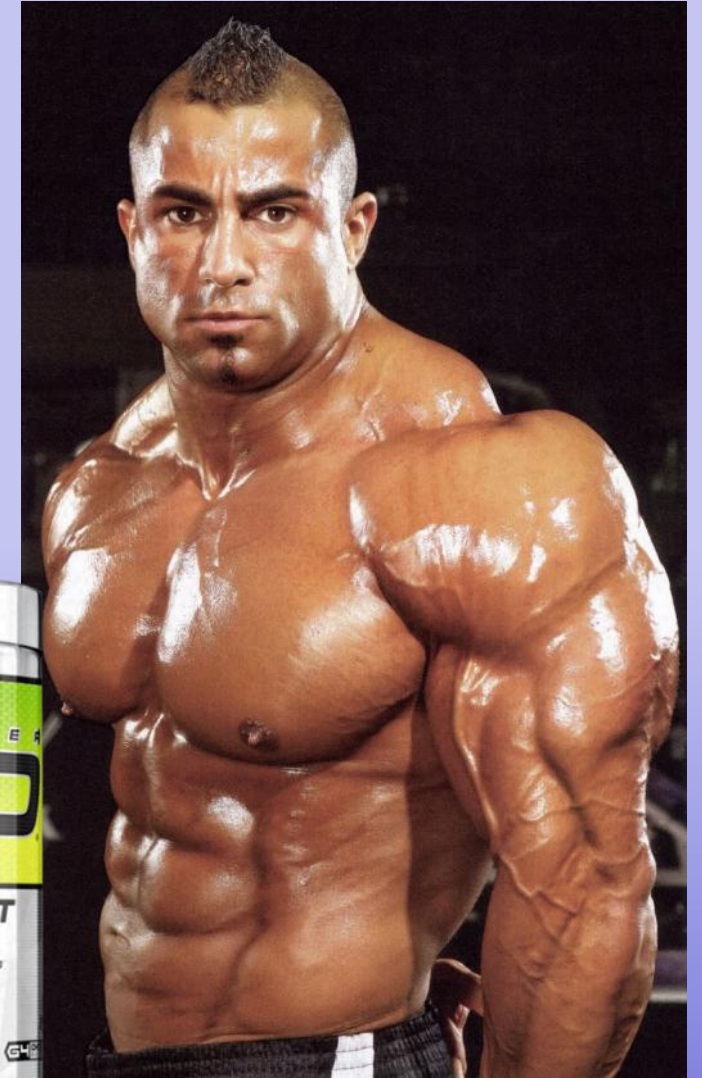
1 = + de 20 ingredientes

- Vitaminas, minerais e extratos minerais.
- Contaminação com esteroides (anabólicos) + determinantes genéticos.

Alguns produtos que parecem inócuos como multivitamínicos tem contaminação de ervas com microbianos, microtoxinas e metais pesados.

Composição

Caffeine Anhydrous (160mg), N-Acetyl L-Tyrosine, Rhodiola (Rhodiola rosea) root extract, Green Tea (Camellia sinensis) Leaf Extract, Slimpro® Protein Hydrolysates of Blue Whiting (Micromesistius poutassou), Amla Fruit Extract, Yohimbe (Pausinystalia yohimbe) Bark Extract, Capsimax® Cayenne (Capsicum annum) fruit extract, Evodia rutaecarpa fruit extract, (standardized for Evodiamine), Dandelion Root Extract, Toothed clubmoss (Huperzia serrata) aerial parts extract (standardized for Huperzine A), Rauwolfia vomitoria root bark extract



Principais Contaminantes de SAE

Metais pesados

- Medicina Aiurvédica → Londres - 31 formulações
- Medicina tradicional chinesa → 2080 amostras → 42 amostras excediam o permitido para metais pesados



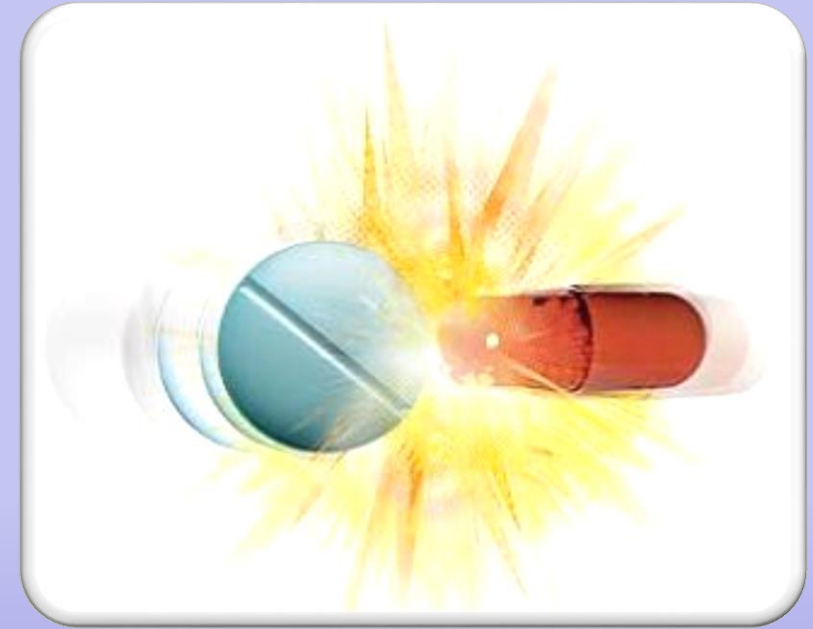
EUA – 251 amostras

- 24% - 10 ppm de chumbo
- 36% - 14,6 ppm de arsênico
- 35% - 1.046 ppm de mercúrio

Interação



Também pode ser responsável pela toxicidade mas ainda permanece o desafio.



O custo para evoluir a toxicidade de todos os agentes *in vivo* e *in vitro* inviabilizam os pesquisadores destas drogas a longo prazo.

Interações

Medicamentos x fitoterápicos

Medicamentos x alimentos

Medicamentos x álcool

Vitamina x vitaminas

Minerais x minerais

Vitaminas x minerais

Minerais x fitoterápicos

Vitaminas x fitoterápicos



Interação Medicamentosas

Droga	Interação
Amitriptilina	↓ Concentração plasmática
Ciclosporina	↓ Concentração plasmática
Digoxina	↓ Concentração plasmática
Indinavir	↓ Concentração plasmática
Nefazodona	↑ Taxa de serotonina
Contraceptivos orais	Hipermenorréia ➔ ↓ Concentração plasmática
Paroxetina	↑ Taxa de serotonina
Sertralina	↑ Taxa de serotonina
Teofolina	↓ Concentração plasmática
Vafarina	↓ INR

Caso Clínico

H – 17 anos – em uso do NO Xplode*:

Composição	Gerou
Arginina	Colite isquêmica
Alfa cetogluturato	Palpitação
Creatina	Taquicardia
Cafeína	Vertigens
Minerais	Vômitos
Aminoácidos	

- Foi descartada outras causas: vírus, doenças hereditárias, síndromes colestáticas progressivas e familiar (PFIC 1 e 2)
- Hospitalização por 7 dias e normalização PFH em 2 meses
- Tratamento: colestiramina e ácido ursodeoxicólico

***Para aumento da massa muscular afim de melhorar a “performance” física**
Dano colestático e hepatocelular na biópsia

AAS - Esteroides Anabólicos Androgênicos / Anabolizantes

ILÍCITOS (para musculação)

São derivados sintéticos da testosterona cujas indicações médicas são:

- Hipogonadismo masculino
- Câncer de mama
- Anemia
- Edema angioneurótico hereditário.



No entanto, anabolizantes como:

- Stanozolol (↑ músculo e ↑ performance)
- Metiltestosterona
- Oxandrolona
- Fluoximesterona
- Danazol



também são
usados para
melhorar a
performance e
↑ músculos

Pelos efeitos anabólicos
estimulando a síntese
proteica e o balanço
nitrogenado positivo.

Registro de DILI Espanhol

Nº de casos de
hepatotoxicidade por anabolizante
triplicou entre 2010 e 2013,
e quintuplicou até 2019.

Principalmente
lesões do tipo

- Hiperplasia nodular focal
- Adenoma hepatocelular
- Carcinoma hepatocelular
- Peliose hepática
- Ruptura hepática espontânea
- Hepatite colestática

Clínica

- Considerável ↑ de BT,
- Valores baixos de transaminase e fosfatase alcalina
- Independente do tipo de dano (HC, C, M)

O mecanismo de toxicidade aguda é incerto, mas sugere que poderiam incluir as proteínas transportadoras AT8B1/ABCB11 como ocorre nos casos de colestase intra hepática benigna: tipo I e tipo II.

Estudo no Brasil (**COTRIM et al, 2011**) sugeriu que os anabolizantes poderiam induzir a DHGNA

Os que tomaram
12,6%

X

Os que não tomaram
2,4%

Outro estudo, 2015

Jovens maiores de 18 anos utilizaram anabolizantes por mais de 6 meses desenvolveram hepatotoxicidade, esteatose, neoplasia hepática e mais outros efeitos como HAS, cardiomegalia, isquemia miocárdica, efeitos neuropsiquiátricos, etc.

Hepatotoxicidade devido a esteroides androgênicos anabolizantes (EAA): relatos de caso

1/2

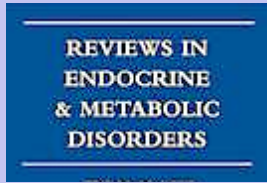
Esporte	Gênero e idade (anos)	EAA	Duração de ingestão	Achados patológicos	Referência
Fisiculturista	Masculino, 35	Estanozolol Oximetolona Decanoato de nandrolona Enantato de testosterona Enantato de metenolona	15 anos	Hepatomegalia Adenomas hepáticos	Socas et al ³²
Fisiculturista	Masculino, 23	Estanozolol Oximetolona Decanoato de nandrolona Fenilpropionato de testosterona Boldenona	6 meses	Hepatomegalia Adenomas hepáticos	Socas et al ³²
Fisiculturista	Masculino, 28	Androstenediona Nandrolona	6 anos	Adenoma hepático	Pais-Costa et al ⁴⁷
Fisiculturista	Masculino, 24	Testosterona	16 anos	Carcinoma hepatocelular	Kesler et al ³⁵
Fisiculturista	Masculino, 29	Decanoato de nandrolona Propionato de testosterona Fenilpropionato de testosterona Isocaproato de testosterona Decanoato de testosterona	6 anos	Hepatomegalia Carcinoma hepatocelular	Solbach et al ³⁶
	Masculino, 25	2alfa-17alfa-dimetil-etiocholan-3-ona, 17beta-ol	3 semanas	Hepatite colestática	El Sherrif et al ⁴⁹
	Masculino, 45	2alfa-17alfa-dimetil-etiocholan-3-ona, 17beta-ol	9 dias	Hepatite colestática	El Sherrif et al ⁴⁹
	Masculino, 18	2alfa-17alfa-dimetil- 17beta-hidroxi-5 alfa- androstan-3-ona	2 semanas	Hepatite colestática	Away et al ⁵⁰

Hepatotoxicidade devido a esteroides androgênicos anabolizantes (EAA): relatos de caso

1/2

Esporte	Gênero e idade (anos)	EAA	Duração de ingestão	Achados patológicos	Referência
Fisiculturista	Masculino, 37	Propionato de testosterona Fenilpropionato de testosterona Isocaproato de testosterona Decanoato de testosterona Acetato de trembolona 5-alfa-androstanodiol Boldenona Dipropionato de metandriol 17alfa-metil-5alfa-androstano [3,2-c] pirazol-17beta-ol 17beta- hidroxil-17alfa-metil-2-oxa-5alfa-androstano-3-ona Oximetolona Metandionona Espironolactona Mesterolona Fluoximesterona	5 anos	Carcinoma hepatocelular	Hardt et al ⁴⁸

Cardiopatias fatais e não-fatais em 25 atletas usando altas doses de esteroides androgênicos anabolizantes (EAA) com ou sem outras drogas para melhorar o desempenho e a aparência 1/2



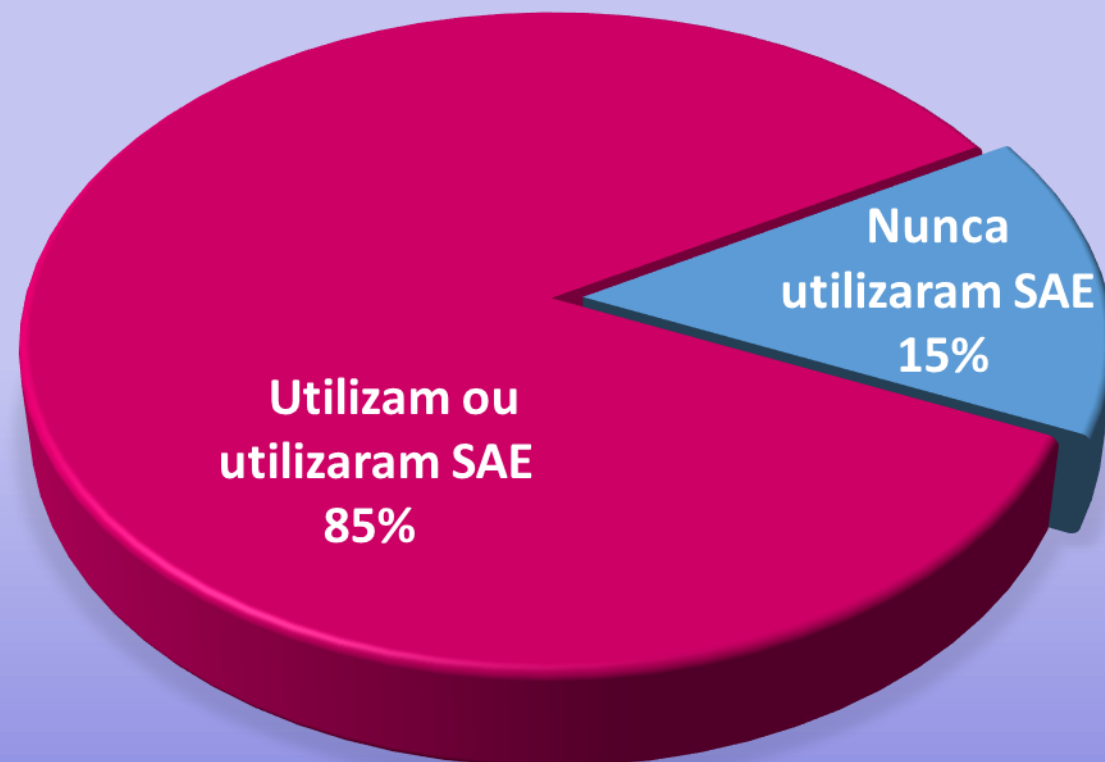
Referência	Tipo de esporte	Sexo	Idade	EAA	Outras substâncias	Duração da ingestão	Achados patológicos
Schollert and Bendixen	Fisiculturista	m	33	Testosterona Retabolil (decanoato de testosterona) Anasterona Primobolan Sustanon			Cardiomiopatia dilatada fatal + miocardite
Vogt et al.	Fisiculturista	m	21	19-Nortestosterona Mais 8 EAAs	Tiroxina Diazepam Polifarmácia		Cardiomiopatia dilatada não-fatal
	Fisiculturista	m	32	Estanozolol			Insuficiência multiorgãos fatal, hipertrofia cardíaca e fibrose

Cardiopatias fatais e não-fatais em 25 atletas usando altas doses de esteroides androgênicos anabolizantes (EAA) com ou sem outras drogas para melhorar o desempenho e a aparência 2/2

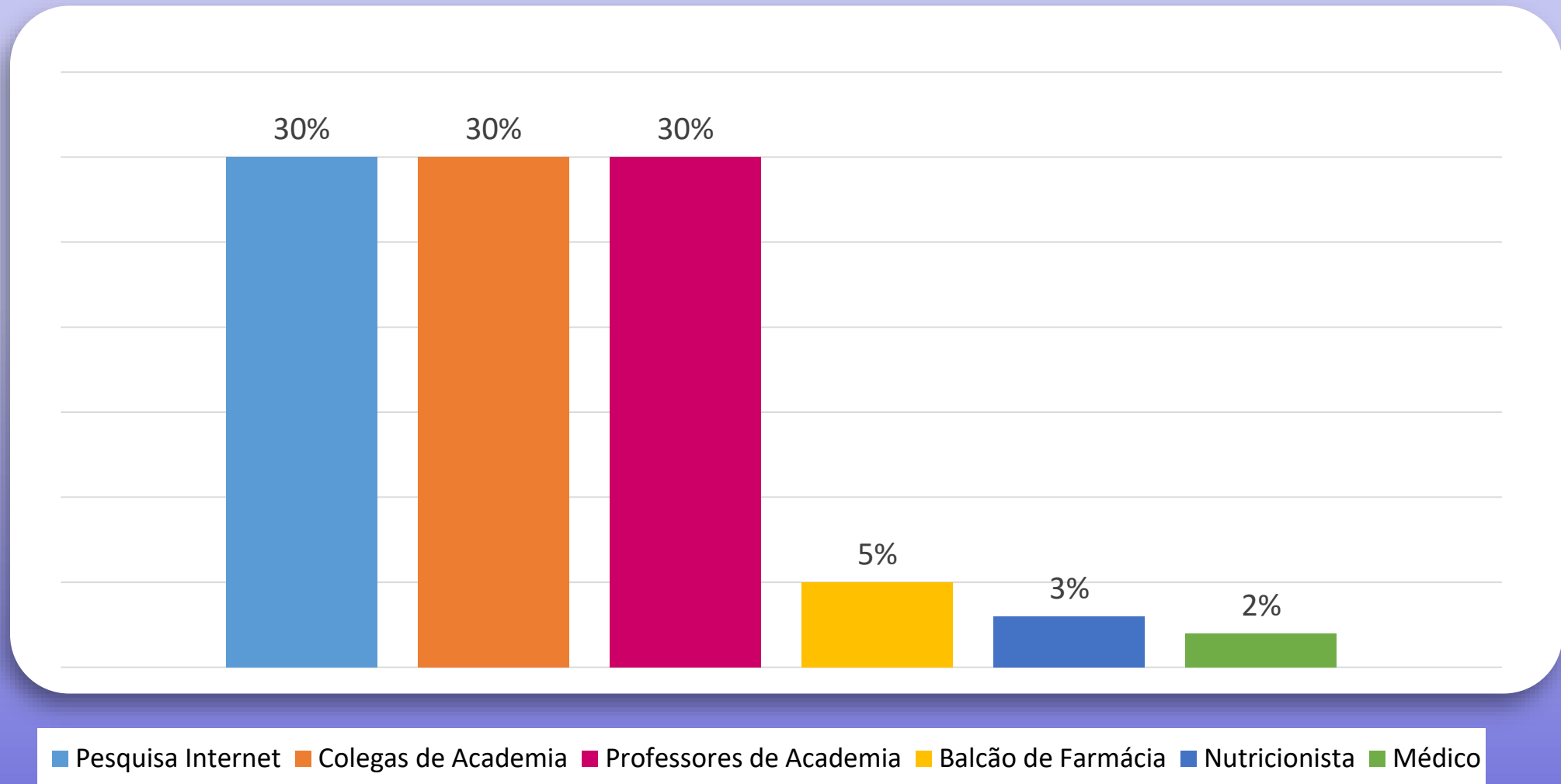
Referência	Tipo de esporte	Sexo	Idade	EAA	Outras substâncias	Duração da ingestão	Achados patológicos
	Futebol	m	28	EAA			Miocardite disseminada fatal
	Maratona	m	54	EAA			Trombose coronária fatal e cardiomiopatia dilatada
	Maratona	m	48	EAA			Hipertrofia do ventrículo esquerdo fatal
Youssef et al. [30]	Fisiculturista	m	39	Nandrolona im, 2x/semana		Por 3 anos	Cardiomiopatia não-fatal, trombo do ventrículo esquerdo, Acidente vascular cerebral
Montisci et al. [41]	Fisiculturista	m	32	EAA ++		7 anos	Cardiomiopatia dilatada fatal
	Fisiculturista	m	31	Estanozolol Boldenona Drostanolona Metelonona Trembolona		Vários anos	Cardiomiopatia dilatada fatal, trombose endocárdica
	Ciclista	m	32	EAA ++		Vários anos	Cardiomiopatia dilatada fatal, infarto pulmonar
	Fisiculturista	m	25	Testosterona 19-Nortestosterona	Polifarmácia		Miocardite eosinofílica fatal
Shamloul et al. [31]	Atleta fitness	m	37	Metandienona Metelonona (doses não especificadas)		Por 2 anos	Infarto do miocárdio massivo fatal e acidente vascular cerebral isquêmico
Thiblin et al. [42]	Atleta fitness Prostituta Traficante de drogas	f	20	9 diferentes EAAs pelos últimos 12 meses (metandienona, mestanolona, estanozolol)	Efedrina Tadalafila		Arritmia cardíaca repentina fatal

Utilização de suplementos pelos entrevistados

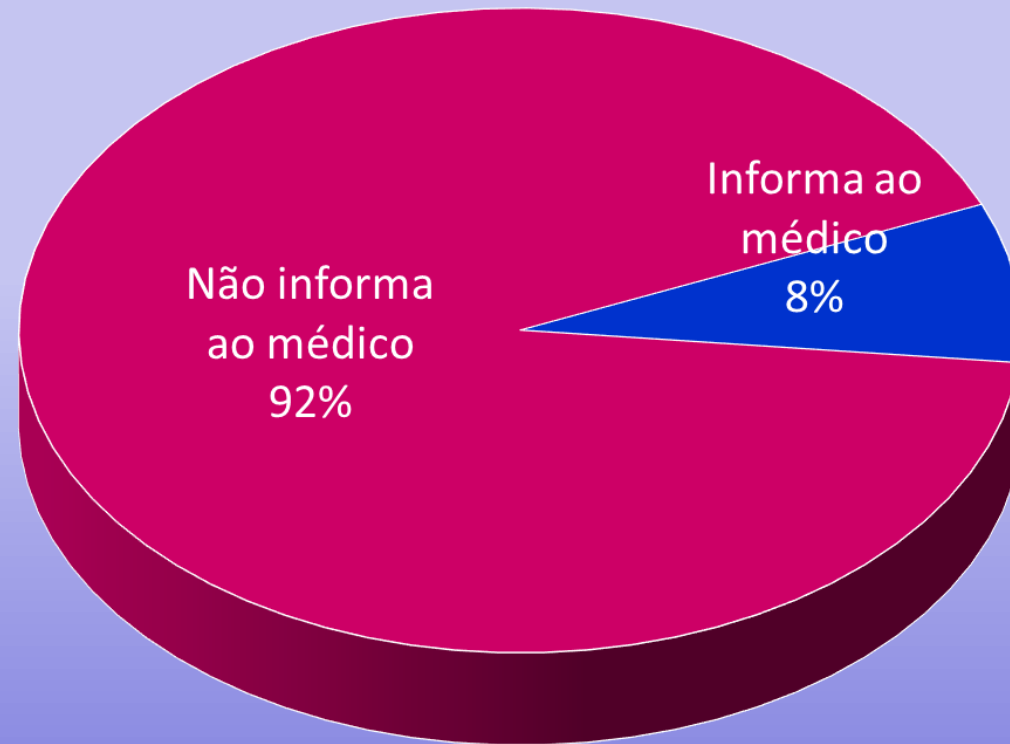
100 pessoas
entrevistadas em
Academias.



Meio pelo qual os entrevistado vieram adquirir o uso do SAE



Entrevistados que informam aos médicos sobre o uso de SAE



■ Informa ao médico

■ Não informa ao médico

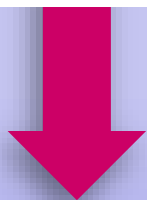
PREOCUPAÇÕES

1. São jovens adultos, principalmente do sexo masculino e na faixa etária de 20 a 30 anos de idade.
2. Praticantes de atividade física não profissional/competitiva, que não ultrapassam a média de 1 h e 30 min por treino, principalmente musculação - o que, de acordo com a RDC nº 18/2010 da ANVISA, não os classifica como 'atletas' e, dessa forma, não os considera público para consumo de SN, embora as mensagens do mercado de SN se direcionem à todos, atletas e não atletas, sem distinção, com o propósito explícito de se fazer acreditar que tal suplemento seja indispensável na busca dos objetivos almejados.
3. Ambicionados pelo vigente corpo taxado de ideal (firme, tonificado e enxuto) que pensam majoritariamente em aspectos estéticos e não em saúde.
4. Detentores de nível de escolaridade que lhes dá capacidade de se informar técnico-cientificamente sobre os produtos, mas que preferem recorrer a fontes não seguras e/ou não habilitadas para fundamentar/justificar o uso.

DIAGNÓSTICO

Escalas

- Maria e Vitorino
- Rucam
- Teschken



métodos de casualidade
válidos para uma
substância

I) Citrato de Cálcio	300 mg
Citrato de Magnésio	400 mg
Zinco quelado	25 mg
Picolinato de Cromo	600 mcg
Selênio quelado	50 mcg
Nacetilcisteína	300 mg
Vitamina C	1000 mg
Bioflavonóides mistos	100 mg
Vitamina A	2000 UI
Vitamina E	100 UI
Ácido pantotênico	50 mg
Metilcobalamina	2000 mcg
Nicotinamida	20 mg
Piridoxal fosfato	30 mg
Biotina	2 mg
Colina	100 mg
Inositol	100 mg
Picnogenol	50 mg
Coenzima Q10	100 mg

Preparar 30 doses para 30 dias dividir em 2 tomadas
Ingerir ½ dose APÓS o almoço e ½ dose APÓS o jantar

II) L-glutamina ----- 50 g

usar 5 g ao dia (1 colher de chá)

III) ALOE BERRY NECTAR (Suco de aloe vera) ----- 1 frasco

Tomar ½ xícara de cafezinho junto com o pool de lactobacilos
(GUARDAR SOB REFRIGERAÇÃO)

IV) Lactobacilos reuteri -----	1 bilhão
lactobacilos casei -----	1 bilhão
bifidobacterium bifidum -----	1 bilhão
bifidobacterium breve -----	2 bilhões
bifidobacterium lactis -----	2 bilhões
inulina -----	500 mg

Preparar 30 doses para 30 dias
Tomar 1 dose ao deitar

óleo de peixe 1g ----- 60 cápsulas

Nestas substâncias
existem vários compostos,
não é fácil avaliar o risco
“individual”.

Passos no diagnóstico de Dano Hepático por SAE

1

História detalhada de TODAS as medicações, SAE, que precederam o episódio (duração. Início)

2

Se possível caracterizar o dano se hepatocelular, colestático ou misto

3

EXCLUIR outras causas de danos: vírus, auto imune, hereditária, metabólicas, hepatite E,...

4

Tratar??- conforme a situação:

Suspender o suplemento

Sintomáticos para prurido: colestiramina, ácido ursodeoxicólico na colestase

Corticóide em situações auto imune símile

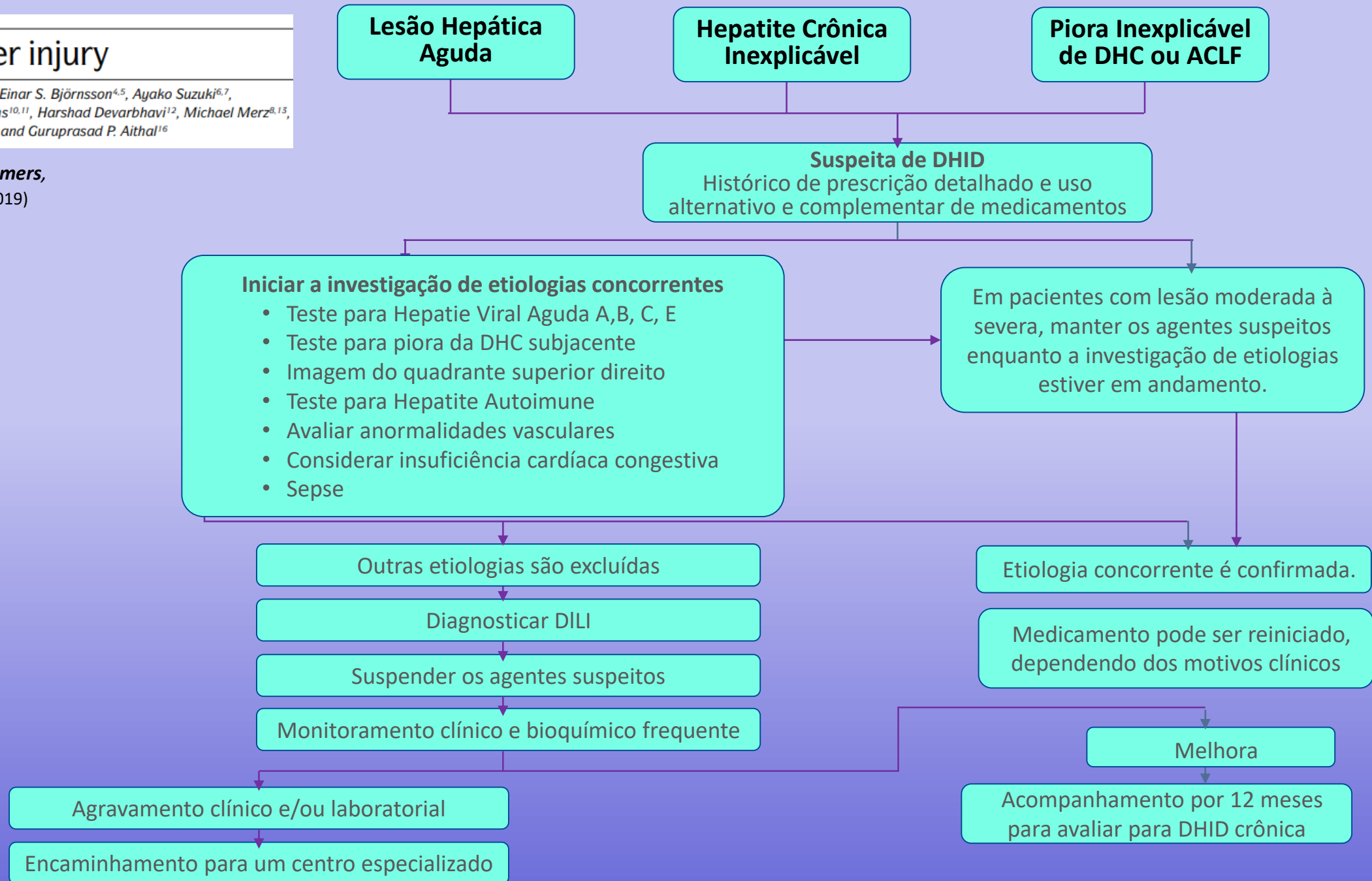
Em situações de IHA: NAC (progressão ou espera Tx)

Mas acima de tudo paciência para aguardar a resposta clínica de 7 dias a 6 meses...

Drug-induced liver injury

Raul J. Andrade^{1,2*}, Naga Chalasani³, Einar S. Björnsson^{4,5}, Ayako Suzuki^{6,7}, Gerd A. Kullak-Ublick^{8,9}, Paul B. Watkins^{10,11}, Harshad Devarbhavi¹², Michael Merz^{8,13}, M. Isabel Lucena^{2,14*}, Neil Kaplowitz¹⁵ and Guruprasad P. Aithal¹⁶

Nature Reviews Disease Primers,
volume 5, Article number: 59 (2019)



Portanto...

A causalidade
na hepatotoxicidade por DHSA
tem limitações por falta tb de
biomarcadores.

MACHINE LEARNING



International Journal of
Molecular Sciences

Int. J. Mol. Sci. **2019**, *20*, 1897; doi:10.3390/ijms20081897



Article

An In Silico Model for Predicting Drug-Induced Hepatotoxicity

Shuaibing He ^{1,2,3,4} , Tianyuan Ye ^{1,2,3,4} , Ruiying Wang ^{1,2,3,4}, Chenyang Zhang ^{1,2,3,4},
Xuelian Zhang ^{1,2,3,4}, Guibo Sun ^{1,2,3,4,*} and Xiaobo Sun ^{1,2,3,4,*}

QSAR – modelo de predizer DHID com alta sensibilidade: 0,783
alta especificidade: 0,8183



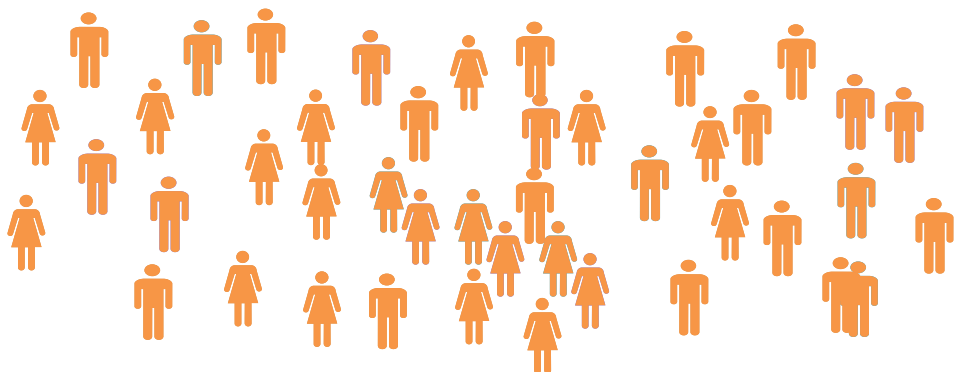
2010

2020



Farmacogenéticos

O produto certo para a pessoa certa!



Pacientes com a
mesma doença

Tratar
Respondedores e
sem DHID

Separar
Não respondedores
ou com DHID

Resumindo alguns problemas

“Inócuo”

**Marketing –
“ilusão”**

**Inadequados em
relação
a farmacovigilância**

**Regulamentação
diferente que a
medicação
convencional.**

**Não é necessário
testes pré
comercialização**

**Escore de
causalidade de um
único
medicamento**

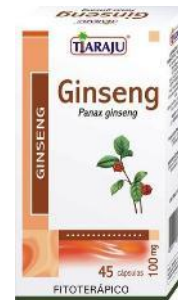
**Uma ÚNICA VITAMINA tem
componentes múltiplos - é
quase impossível IMPUGNAR
1 ou vários**

PROPOSTAS

Regularizar os Suplementos Alimentares

STANDARTIZAÇÃO

25 produtos comerciais do Ginseng autorizados evidenciaram diferentes concentrações e muitas variações entre os produtos.



Pharmaton



Aumenta a capacidade física e mental^{1,2}

Desperte o melhor de seu corpo e mente

- ▶ Melhora o rendimento físico e mental^{1,2}
- ▶ Aumenta a resistência ao estresse mental³
- ▶ Possui Ginseng G115, que melhora a capacidade de aprendizado e concentração⁴

"SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO"

 **POLIVITAMÍNICO QUE NÃO ENGORDA⁵**

PHARMATON É UM MEDICAMENTO. SEU USO PODE TRAZER RISCOS. PROCURE O MÉDICO E O FARMACÊUTICO. LEIA A BULA.

Indicações: Pharmaton é indicado nos estados de esgotamento, fadiga, sensação de fraqueza, diminuição da concentração e do desempenho físico e mental, nutrição mal-balanceada ou deficiente. **Contra-indicações:** Alergia aos componentes da fórmula, à soja e amendoim, intolerância à galactose, hipercalcemia, hipercalcemia, hipervitaminose A e D, insuficiência renal, associado a tratamento com retinóides ou com vitamina D. 30 cápsulas: MS - 1.0367.0157.002-0; 60 cápsulas: MS - 1.0367.0157.003-9; 100 cápsulas: MS - 1.0367.0157.004-7. **Referências:** 1-Resch PH, Johansson H, Kaiser R: The Effect of Ginseng, Vitamins and Minerals on the Physical Work Capacity in Middle-Aged Men. *Lakartidningen* 1987; 84 (51): 4326-4328. 2-Mor G: Effect of Geriatric Pharmaton on Convalescents - a Comparative Study. *Advances in Diet and Nutrition*, 101 - 106, 1988. London/Paris Sandra M Left, 2-11. 3-Caso Marzosa A, Vargas Ruiz R, Sales Villagomez A, Begona Infante C. Double-Blind Study of a Multivitamin Complex Supplemented With Ginseng Extract. *Drugs Exp Clin Res* 1996;22 (10):323329. 4-Dorling, Kirchdorfer, Ruediger KH: do Ginsengos Influence the Performance? Results of a Double-Blind Study. *Nat Med* 1980; 10(5):241-246. 5-Bula do produto. **SAC 0800 701 6633**. Janeiro/2013

Boehringer

Apresentação de Pharmaton

Cápsulas gelatinosas mole: embalagens com 8, 30, 60 e 100 cápsulas.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

extrato padronizado de Ginseng G115

(<i>Panax ginseng</i>)	40 mg
vitamina A (palmitato de retinol)	2667 UI
vitamina D3 (colecalciferol)	200 UI
vitamina E (correspondente a 14,9 mg de acetato de racealfatocoferol)	10 mg
vitamina B1 (nitrato de tiamina) (correspondente a 1,1 mg de tiamina)	1,4 mg
vitamina B2 (riboflavina)	1,6 mg
vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) (correspondente a 1,6 mg de piridoxina)	2 mg
vitamina B12 (cianocobalamina)	1 mcg
biotina	150 mcg
nicotinamida	18 mg
vitamina C (ácido ascórbico)	60 mg
ácido fólico	0,10 mg
cobre (correspondente a 5,6 mg de sulfato cúprico)	2 mg
manganês (correspondente a 7,75 mg de sulfato de manganês monoidratado)	2,5 mg
magnésio (correspondente a 71,0 mg de sulfato de magnésio)	10 mg
ferro (correspondente a 30,9 mg de sulfato ferroso)	10 mg
zinco (correspondente a 2,75 mg de sulfato de zinco monoidratado)	1 mg
cálcio (correspondente a 340,0 mg de fosfato de cálcio)	100 mg
selênio (correspondente a 111,0 mcg de selenito de sódio).	50 mcg
lecitina de soja	100 mg

Regularizar os Produtos a Base Suplementos Alimentares



CONTAMINAÇÃO E ADULTERAÇÃO

Medicações com ervas pulverizadas com pesticidas; agentes microbianos, micotoxinas e metais pesados. Alguns contêm benzodiazepínicos, corticosteróides, sildenafil, warfarin,...



MARKETING “DECEPTIVE”

Feito pela internet ...

“ANVISA”



DATABASE HDS (296) 2018

**SBH
ALEH**

- Registro Nacional prospectivo de hepatites tóxicas.
- Registro Latino Americano DILIN.

↑ VIGILÂNCIA





Dieta saudável
Exercício físico

Cuidado com os
suplementos e
anabolizantes.
Não esqueçam de
incluir na anamnese!

Muito obrigada!