



HEPATO 2019
XXV CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA



INSTITUTO DO FÍGADO DE JUIZ DE FORA
www.institutodofigadojf.com.br

Hepatotoxicidade por Ervas e Fitoterápicos

Aécio Flávio Meirelles de Souza

Prof. Associado Doutor de Gastroenterologia da Faculdade Medicina da UFJF-MG

Centro de Referência em Hepatologia - HU-UFJF – MG

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Membro Efetivo da Sociedade Europeia de Estudo do Fígado

Membro Fundador do Instituto do Fígado de Juiz de Fora - IFJUF



Aécio Meirelles

- O consumo de Ervas e Fitoterápicos tem importância relevante entre nós, devido em parte aos nossos costumes culturais, mas também pela nossa grande diversidade populacional e seu baixo poder financeiro, aliado ao mito de que “se vem da natureza faz bem à saúde”.
- O uso de Ervas no tratamento e prevenção de doenças não é bem conhecido e varia entre os países mas é mais utilizada na África, Ásia e América Latina com um custo global anual em 2017 de mais de 100 bilhões de dólares segundo a OMS.
- A hepatotoxicidade pode se manifestar de formas variadas, por simples alterações assintomáticas das enzimas hepáticas, ou como hepatite aguda, insuficiência hepática aguda grave, hepatite crônica, colangite crônica, lesões vasculares dentre outras.
- A verdadeira incidência da hepatotoxicidade induzida por esses produtos ainda é desconhecida, não só pela falta de regulação e fiscalização governamental adequada, como também por desconhecimento médico condizente com a importância do problema e também pela desinformação dos pacientes aliado às informações inidôneas da mídia.

Ervas e Fitoterápicos: Como Avaliar



Segundo o Ministério da Saúde, aproximadamente 2.160 Unidades Básicas de Saúde disponibilizam fitoterápicos ou plantas medicinais

Ervas Medicinais: Importância Médica

- Premio Nobel de Medicina e Fisiologia – 2015

Youyou Tu: Descoberta da Artemisinina usada para tratamento da malária. Derivada da *Artemisia annua* conhecida na medicina chinesa há mais de 2000 anos

William C. Campbell e Satoshi Omura: Descoberta da Avermectina para tratamento de parasitoses intestinais

- Medicamentos derivados de plantas

Ácido acetilsalicílico – Atropina – Beladona – Colchicina – Digitoxina – Digoxina
Efedrina – Etoposídeo (Evoposdo[®]) – Morfina – Paclitaxel (Taxol[®]) - Papaina
Papaverina Quinino – Reserpina -Vincristina

Fenzel C;Teschke R. Int J Med Sci 2016

Ervas Medicinais - Razões do Sucesso

- **Utilização ancestral**
- **Reputação de segurança**
- **Auto medicação**
- **Melhoria dos sintomas**
- **Auxílio à medicina tradicional**
 - ▶ **Obesidade, dislipidemia, diabetes**
- **Facilidade de aquisição – Internet**

He Shou Wu (Polygonum multiflorum)

Diabetes, câncer, envelhecimento



Alerta e Suspensão de Ervas e Suplementos Dietéticos pela FDA

Produto	Ano	Comentário
Confrei	2001	Alcaloides pirrolidizínicos
Lipokinetix	2001	Fenilpropanolamina, cafeína, yohimbina, diiodotironina, usinato sódico
Kava Kava	2002	Insuficiência hepática aguda, hepatites, cirrose
Hidroxicut	2009	Insuficiência hepática aguda
Uprizing 2.0	2011	Contém Superdrol (anabolizante)
OxyElite Pro	2013	Insuficiência hepática aguda

Navarro VJ Sem Liver Dis 2014

HILI: Epidemiologia

	ESPANHA 1994-2015	SLATINDILI 2012-2015	ISLÂNDIA 2010-2011	DILIN 2004-2012	CHINA 1994-2011
DILI	906	198	96	839	24.112
HILI	(6%)	(10%)	(16%)	(15,5%)	18,6 %

Andrade RJ et al. Sem Liver Dis 2018

SLATINDILI

Suplementos dietéticos: (31%) - **Estanozolol**

Ervas (69%) - Herbalife® = 3 Garcinia cambogia = 2 Lipodex = 2

Ruta graveolans, Centella asiatica, Chitosan®, Echinacea, Acacia rigidula, Equisetum arvense, Gingo biloba, Hydroxicut®, Monascus purpureus.

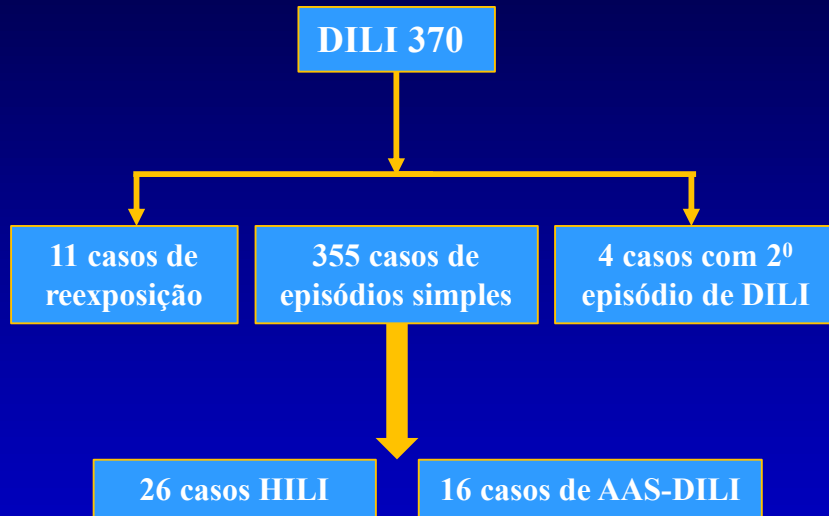
Bessone F et al. Int J Med Sci 2016

BRASIL ► Três Casos (9%): Senecio brasiliensis = 2 Hypericum perforatum = 1

Drug and herb-induced liver injury: A critical review of Brazilian cases with proposals for the improvement of causality using RUCAN

Becker MW et al. Annals of Hepatology 18 (2019) 742-750

SLATINDILI NETWORK



Comunicação pessoal Dr Fernando Bessone
Coordenador SLATINDILI 26/09/2019

Nº de casos de DILI na América Latina

	N=355 casos de DILI
Argentina	154
Uruguay	108
Brasil	27
Chile	18
México	15
Peru	15
Paraguay	7
Venezuela	6
Equador	4
Rep. Dominicana	1

Ervas e Fitoterápicos: Razões dos Problemas



He Shou Wu (*Polygonum multiflorum*)
HILI - HC

Wang et al. Liver Int 2018

- Identificação equivocada da planta
- Armazenagem inadequada ► contaminação
- Adulteração ► Chumbo, mercúrio, cádmio, arsênico
- Dificuldade de controle efetivo ► ANVISA 2010a
- Conhecimento médico inadequado sobre a hepatotoxicidade
- ► Interações medicamentosas



Ervas Medicinais: Interações Medicamentosas

Ervá	Droga	Consequência
Ervá de São João (<i>Hypericum perforatum</i>) 	Amitriptilina	↓ Concentração plasmática
	Ciclosporina	↓ Concentração plasmática
	Digoxina	↓ Concentração plasmática
	Indinavir	↓ Concentração plasmática
	Nefazodona	↑ taxa de serotonina
	Contraceptivos orais	↑ Hipermenorréia
	Paroxetina	↑ taxa de serotonina
	Sertralina	↑ taxa de serotonina
	Teofilina	↓ Concentração plasmática
	Varfarina	↓ INR
	Metotrexato	↕
	Inibidores das proteases	↕

Interações: Ervas X Drogas

Droga	Erva	Consequência
CYP3A4	Pyrrolidizina	Hepatotoxicidade ↑
	Germander	Hepatotoxicidade ↑
Metotrexate	Erva de São João	Aumenta concentração
		> Toxicidade ↑
Inibidores das Proteases	Erva de São João / Alho	Baixa atividade oral
Alho	Varfarina	Sangramento, INR ↑
	Clorpropamida	Hipoglicemia
Ginkgobiloba	Varfarina	Sangramento ↑
Ginseng	Aspirina	

HILI

Como diagnosticar na prática clínica?

Conduta Diagnóstica

- Avaliação clínica
- Pesquisar outras possibilidades
- Expressão da hepatotoxicidade
- Casualidade do evento
- Reutilização da droga ?
- Conhecimento de drogas hepatotóxicas
- Biopsia hepática

HILI: Manifestações Clínicas

■ Manifestada às vezes apenas por alterações das enzimas hepáticas, ou como hepatopatias explícitas, agudas ou crônicas.

▶ Anamnese criteriosa e insistente na casualidade entre o início e o tempo do uso da droga em relação ao aparecimento da doença e melhora com a sua suspensão e piora, se for o caso, com a sua reutilização.

■ Características típicas:

- Lesão aguda geralmente do tipo hepatocelular
- Marcada elevação de ALT e bilirrubinas

Garcia – Cortes M et al. Int J Med Sci 2016.









▶ Mulheres tem pior prognóstico apresentando maior risco de HF e transplante hepático

Robles-Dias M et al. Gastroenterology 2014.

Casualidade Diagnóstica



	RUCAN	Maria & Vitorino
Diagnóstico	Pontos	Pontos
Definido	>8	>17
Provável	6 a 8	14 a 17
Possível	3 a 5	10 a 13
Improvável	1 a 2	6 a 9
Excluído	<0	<6

Danan C, Benichou CJ Clin Epidemiol 1993 - Maria VA, Vitorino RM. Hepatology 1997


Ervas		Apresentação clínica	
   	Alcaloides da Pirrolizidina • <i>Heliotropium</i> , <i>Senecio</i> , <i>Crotalaria Symphytum</i> (Confrei) <i>Gymnura segetum</i> (Tusangi) Bico de corvo - Crista de galo	   	Síndrome de Obstrução Sinusoidal ► Mais de 8.000 casos descritos Classe A Insuficiência hepática aguda Fibrose hepática - Cirrose
	Germander – <i>Teucrium chamaedris</i> Erva cavalinha		Hepatite aguda e crônica Classe A Hepatite fulminante
	Pennyroyal oil - <i>Mentha pulegium</i> Constituinte tóxico: Pulegona Poejo – Hortelãzinho		Hepatite aguda grave Classe A Hepatite fulminante N-acetilcisteína é antídoto
	Celandine - <i>Chelidonium majus</i> Erva de passarinho Erva das verrugas Quelidônia maior		Lesão colestática – Necrose maciça Fibrose – Cirrose Classe B

Modificado de F. Stickel et al. J Hepatol 2005 -Teschte R et al. Liver International 2012 – EASL Jhepatol 2019

Andrade R Semin Liver Dis 2018 www.livertox.nlm.nih.gov

	Ervas		Apresentação clínica
	Kava-kava <i>Piper methysticum</i> Kava Kava® Laitan®		Icterícia 2-24 semanas após início. Classe A Lesão hepatocelular – Insuficiência hepática aguda Necrose maciça ou sub maciça Tx hepático e óbito
	Black Cohosh <i>Cimicifuga racemosa</i>		Icterícia 2-24 semanas após início. Classe A Hepatite aguda grave Hepatite fulminante HAI com AA+ e resposta a predinisona
	Chá verde <i>Camellia sinensis</i>		Latência 10 dias a 7 meses e media de 3 meses Hepatite hepatocelular ALF é descrito Classe A
	Ma Huang <i>Ephedra</i> Hydroxicut®		Icterícia em 3 meses em media Classe C Hepatite hepatocelular HF com óbito ou TX é descrito

Modificado de F. Stickel et al. J Hepatol 2005 -Teschte R et al. Liver International 2012 – EASL Jhepatol 2019
Andrade R Semin Liver Dis 2018 www.livertox.nlm.nih.gov

	Ervas	Apresentação clínica
	<p>Cáscara Sagrada. <i>Rhamnus Purshiana</i> Purgoleite® Cascara Sagrada®</p> 	<p>Latência de poucos dias a 2 meses se usado em doses elevadas ou por tempo prolongado. Hepatite leve a grave tipo hepatocelular ou colestática</p>
	<p>Sacaca Croton cajuçara Benth</p> 	<p>Hepatite aguda, crônica e fulminante. Latência de 2 meses em media. Reexposição+</p>
	<p>Herbalife® Proteínas, aminoácidos, vitaminas, minerais, aloe vera, chá verde, ginseng, gingo biloba, guaraná, valeriana, lavanda, saw palmeto, echinacea, astragalus, gengibre, lúpulo, bilberry, extratos de frutas e vegetais</p>	<p>Latência média de 2 a 9 meses Classe A Lesão hepatocelular mas colestática e mista também. Um caso SOS foi descrito. Gravidade leve a moderada mas HF e TX hepático foram descritos</p>

Modificado de F. Stickel et al. J Hepatol 2005 -Teschte R et al. Liver International 2012 – EASL Jhepatol 2019
Andrade R Semin Liver Dis 2018 www.livertox.nlm.nih.gov

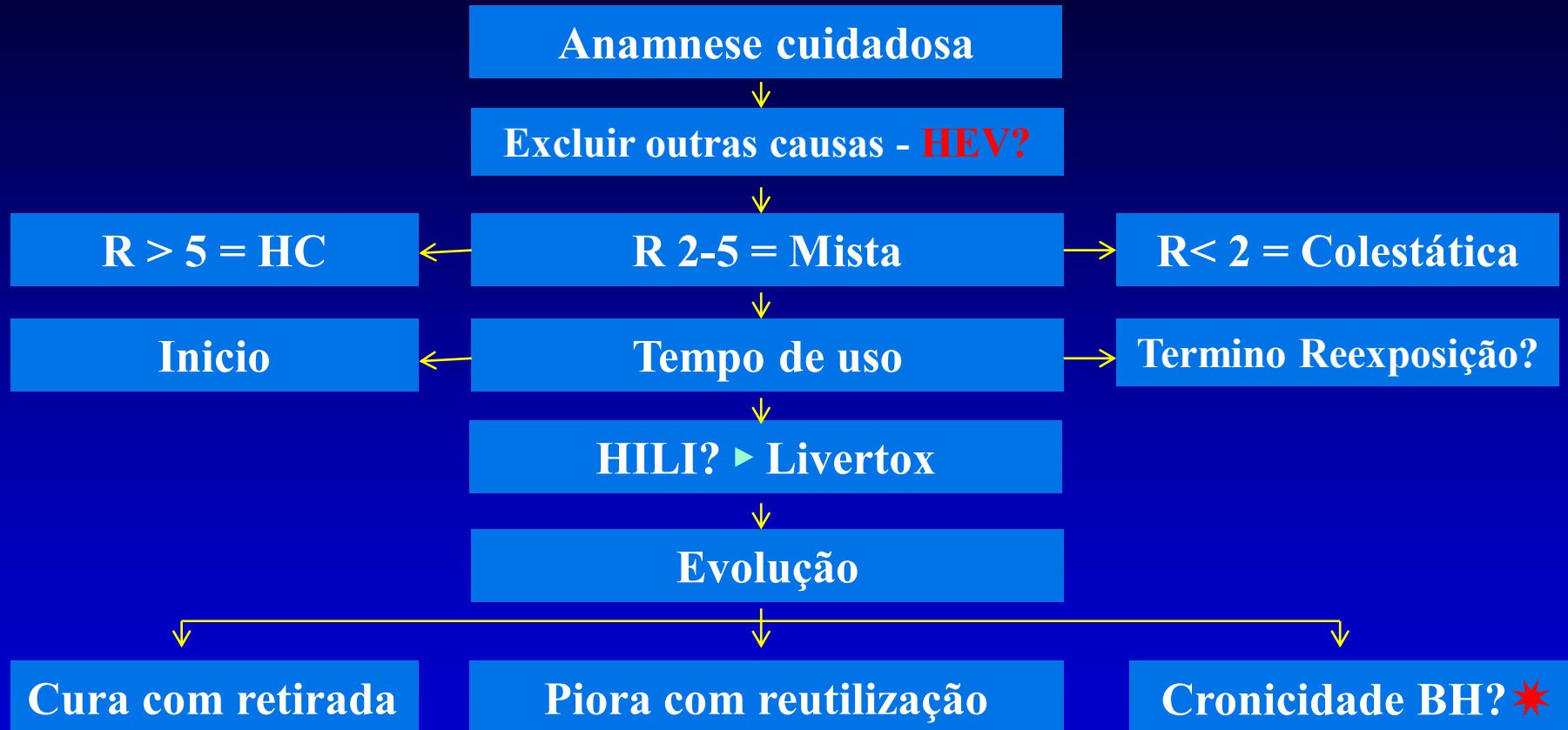
Manifestações Clínicas: HILI X DILI

Características	HILI	DILI
Sexo/Idade	Mulheres mais jovens	Mulheres mais idosas
Lesão Hepática	Hepatocelular	Hepatocelular, colestática, mista
AST / ALT	Mais elevadas	Medianas
Bilirrubinas	Mais baixas	Bilirrubinas mais elevadas /AA
Gravidade / DILIN	Grave/fatal 35%	26%
TX Hepático	56%	32% $p<0,005$ ★
Sobrevida em 21 dias por HF sem TX	17%	34% $p<0,004$ ★

NavarroVJ et al. Hepatology 2014 Medina-Caliz I et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2018

★Hillman L et al. Am J Gastroenterol 2016.

Alterações Bioquímicas - Suspeita de HILI



★ SOS – Autoimune, Esteatose microvesicular, Hepatite células gigantes

HILI : O que o médico necessita saber

1. Qual a probabilidade da droga ser responsável
 2. A casualidade do evento é questão importante
 3. Qual é a gravidade clínica?
 4. A gravidade não pode ser medida pelos títulos de ALT mas ...
- Hy's Law: $AST/ALT > 3N$ e bilirrubina total $> 2 = 1-10\%$ mortalidade

DILI – Índice de gravidade

- Leve - ALT/FAL elevadas definindo DILI mas $BT < 2$
- Moderada - ALT/FAL elevadas $BT > 2$ ou sintomáticos
- Grave - ALT/FAL elevadas $BT > 2$ e/ ou:
 - Insuficiência hepática
 - $RNI > 1,5$
 - Acometimento de outros órgãos: rins, pulmões
- Fatal ou necessitando transplante hepático

DILI Network (DILIN) severity index for DILI

HILI : O que o médico necessita lembrar -1

A hepatotoxicidade por ervas é uma nova realidade e precisamos estar atento a ela, não demonizando seu uso, mas procurando orientar os pacientes para a sua utilização segura. Lembrar sempre que as condições econômicas da nossa população aliado às nossas crenças ancestrais favorecem a medicina erbaria.

O diagnóstico de HILI é mais difícil que o de DILI, não só pelo nosso pouco conhecimento sobre ervas medicinais, como pela escassez das informações fornecidas pelos pacientes sobre o tipo de erva usada, modo de preparo do chá ou de aquisição do mesmo, seu tempo de uso, se contínuo ou mais frequentemente de modo irregular.

A variedade de nomes da mesma erva em regiões diferentes do Brasil é outro fator complicador no diagnóstico correto. Também o uso concomitante de ervas e medicamentos tradicionais dificulta sobre modo o diagnóstico de HILI / DILI.

HILI : O que o médico necessita saber -2

A hepatotoxicidade por HILI tem uma apresentação distinta acometendo preferentemente as mulheres jovens, expressão hepática principalmente do tipo hepatocelular, aminotransferases muito elevadas e maior gravidade.

Insuficiência hepática aguda tem prognóstico pior quando induzida por ervas ou suplementos em relação aos medicamentos tradicionais, com maiores taxas de TX (56% x 32%) e sobrevida espontânea de somente 17% x 34%.

Hillman L et al. Am J Gastroenterol 2016

Em conclusão: O diagnóstico da hepatotoxicidade por Ervas e Fitoterápicos é difícil, não só pela falta de informação espontânea dos pacientes, como também pelo conhecimento médico inadequado sobre esse tema, o que exige uma urgente adequação curricular sobre esse novo desafio médico.



www.institutodofigadojf.com.br

Obrigado!

HILI: Epidemiologia

	ESPANHA 1994-2015	LATINDILI 2012-2015	ISLÂNDIA 2010-2011	DILIN 2004-2012	CHINA 1994-2011
DILI	906	198	96	839	24.112
HILI	(6%)	(10%)	(16%)	(15,5%)	18,6 %

Andrade RJ et al. Sem Liver Dis 2018

- Insuficiência hepática aguda tem prognóstico pior quando induzida por ervas ou suplementos do que com os medicamentos. Maiores taxas de TX (56% x 32%) e sobrevida espontânea de somente 17% x 34% quando devida a medicamentos

Hillman L et al. Am J Gastroenterol 2016

- Verdadeira incidência da hepatotoxicidade é desconhecida não só pela falta de regulação como também por desconhecimento médico e desinformação dos pacientes

Diagnóstico Clínico

Métodos de Casualidade

Hepatotoxicidade por Chás e Ervas Medicinais

Erva	Apresentação clínica
Goma - <i>Atractylis gummifera</i>	Hepatite aguda e fulminante
Losna ou Absinto	Hepatite aguda e fulminante
Erva andorinha - <i>Quelidônia maior</i>	Hepatite colestática e cirrose
Cáscara sagrada	Hepatite colestática
Izabgol - <i>Plantago</i>	Hepatite células gigantes
Combinação de ervas Chinesas	Hepatite autoimune
• Daí saiko-to	Hepatite aguda e crônica
• Sho-saiko-to	Hepatite aguda e fulminante
Calêndola - <i>Celandina</i>	Hepatite crônica, fibrose
Germander Erva cavalinha -	Hepatite aguda e crônica Hepatite fulminante

Hepatotoxicidade por Chás e Ervas Medicinais

Erva	Apresentação clínica
Babosa	Lesão hepatocelular
Kava kava	Hepatite aguda, crônica, colestase, H. Fulminante
Ma Huang	Hepatite aguda e autoimune
Nim - Margosa	Síndrome de Reye – Esteatose microvesicular
Poejo - Pennyroyal	Hepatite Fulminante
Alcaloides da Pirrolizidina <ul style="list-style-type: none">• Confrei• Bico de corvo - Crista de galo	Síndrome de Obstrução Sinusoidal (Doença Veno-oclusiva)
Sassafras – Açafrão bravo	Hepatocarcinogenesis em animais
Saw palmetto	Hepatite aguda
Valeriana	Hepatite aguda

Modificado de F. Stickel et al. J Hepatol 2005 - Teschte R et al. Liver International 2012

Hepatotoxicidade por Ervas e Fitoterápicos

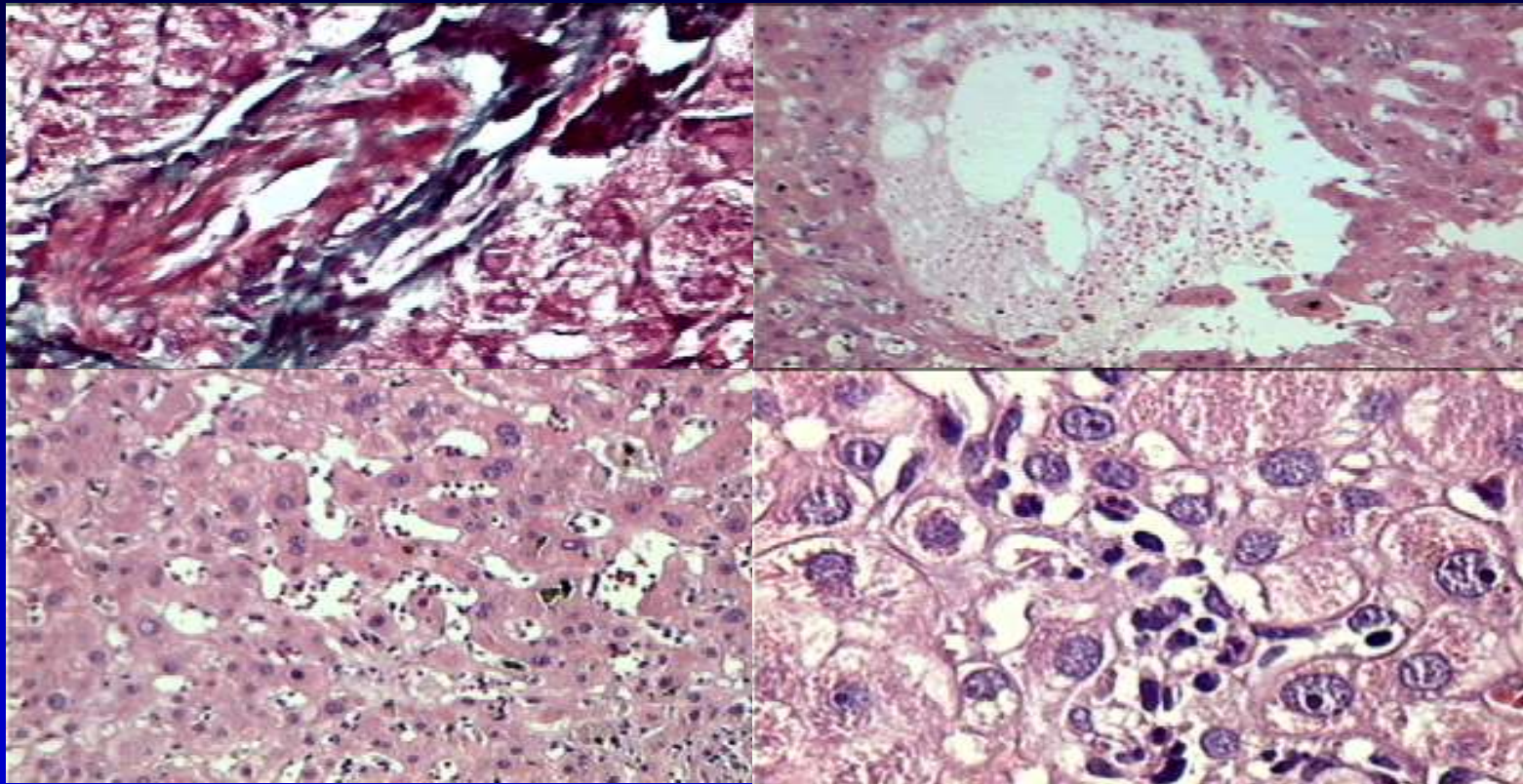
Ervas	Apresentação clínica
Alcaloides da Pirrolizidina • Heliotropium, Senecio, Crotalaria Symphytum, (Confrei), Gymnura segetum • Bico de corvo - Crista de galo	Síndrome de Obstrução Sinusoidal (Doença Veno-oclusiva)
Germander - Erva cavalinha	Hepatite aguda e crônica Hepatite fulminante
Poejo - Pennyroyal	Hepatite aguda grave – hepatite fulminante
Sassafras – Açafrão bravo	Hepatocarcinogenesis em animais
Saw palmetto	Hepatite aguda
Valeriana	Hepatite aguda

Modificado de F. Stickel et al. J Hepatol 2005 - Teschte R et al. Liver International 2012

HILI: Aspectos Patogênicos

Droga	Nome usual	Intrínseca	Idiossincrásica
Greater Celandine Chelidonium majus	Erva de passarinho Erva das verrugas Quelidonea		Sim Classe B
Kava Kava Piper methysticum	Ansiopax® Laitan®	Às vezes	Sim Classe A
Alcaloides pirrolidizínicos	Confrei Senecio Azul	Sim – SOS Classe A	
Chá verde Camellia sinensis.	Desinchá Banchá	Sim – Classe A	
Curcuma Tumeric	Açafrão - Curcuma	Sim Classe D	

Síndrome de obstrução sinusoidal por Confrei



DILI: Tratamento

- **Imediata suspensão da droga**
- **N-Acetilcisteína**
- **Corticoides**
- **Ácido ursodeoxicólico**
- **Transplante hepático**

Interações: Ervas X Drogas

Erva de São João (*Hypericum perforatum*)

Hiperex®

Interação provoca efeitos
de toxicidade:

Ciclosporina, digoxina,

Teofilina, warfarina

Metotrexato ↑

Inibidores das proteases ↓



Marcadores Prognósticos nas Doenças Hepáticas Crônicas Induzidas por Medicamentos

- Idade
- Sexo
- Dose diária
- ▶ Manutenção prolongada da medicação após manifestações clínicas

Suspeita de HILI

Orientação diagnóstica



Excluir outras causas



Dias/semanas

Tempo de uso

Semanas/meses



$R > 5 = \text{HC}$

Calculo da taxa de R

$R < 2 = \text{colestática}$



$R:2-5 = \text{mista}$



Evolução

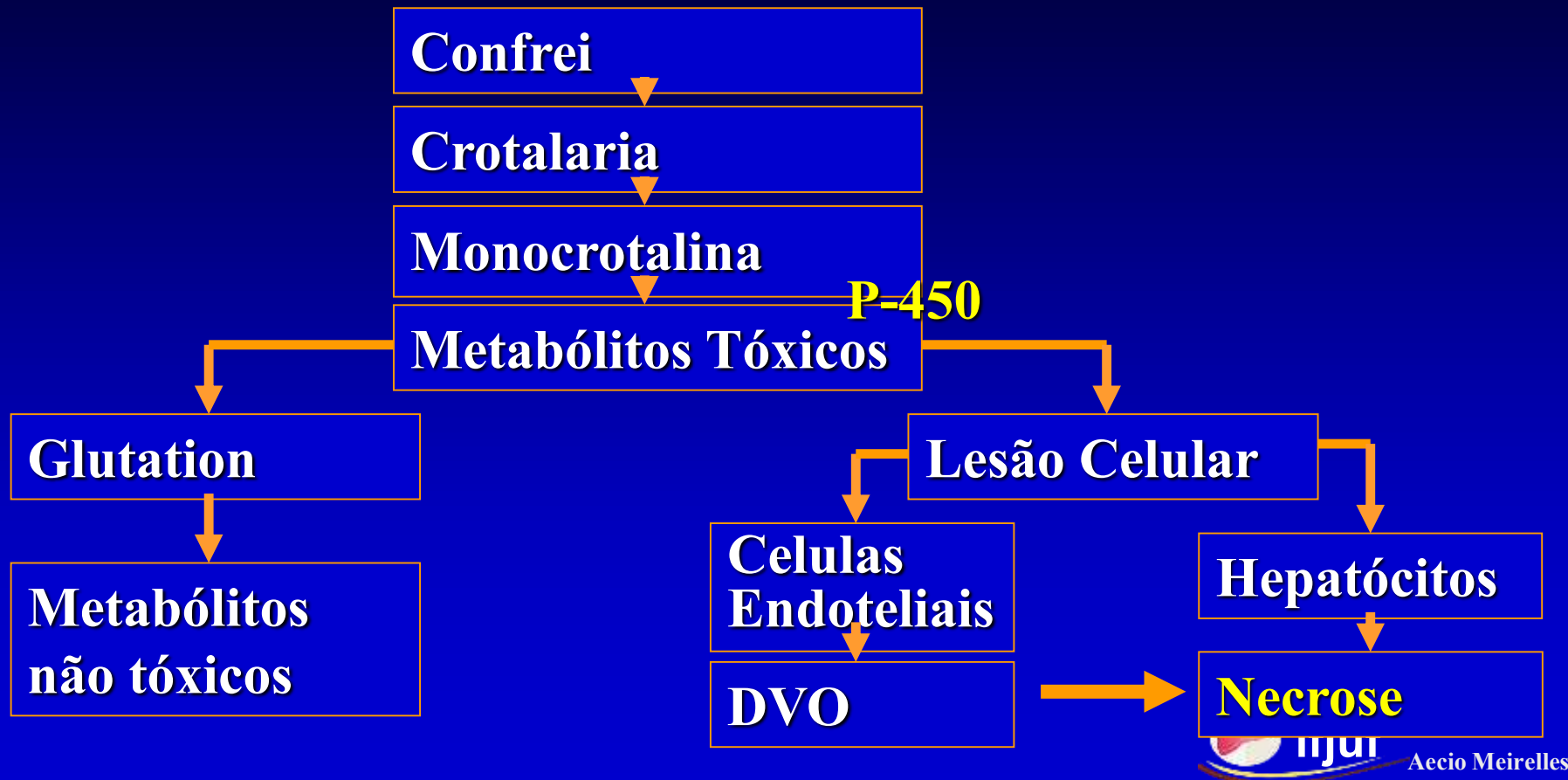


Cura com retirada

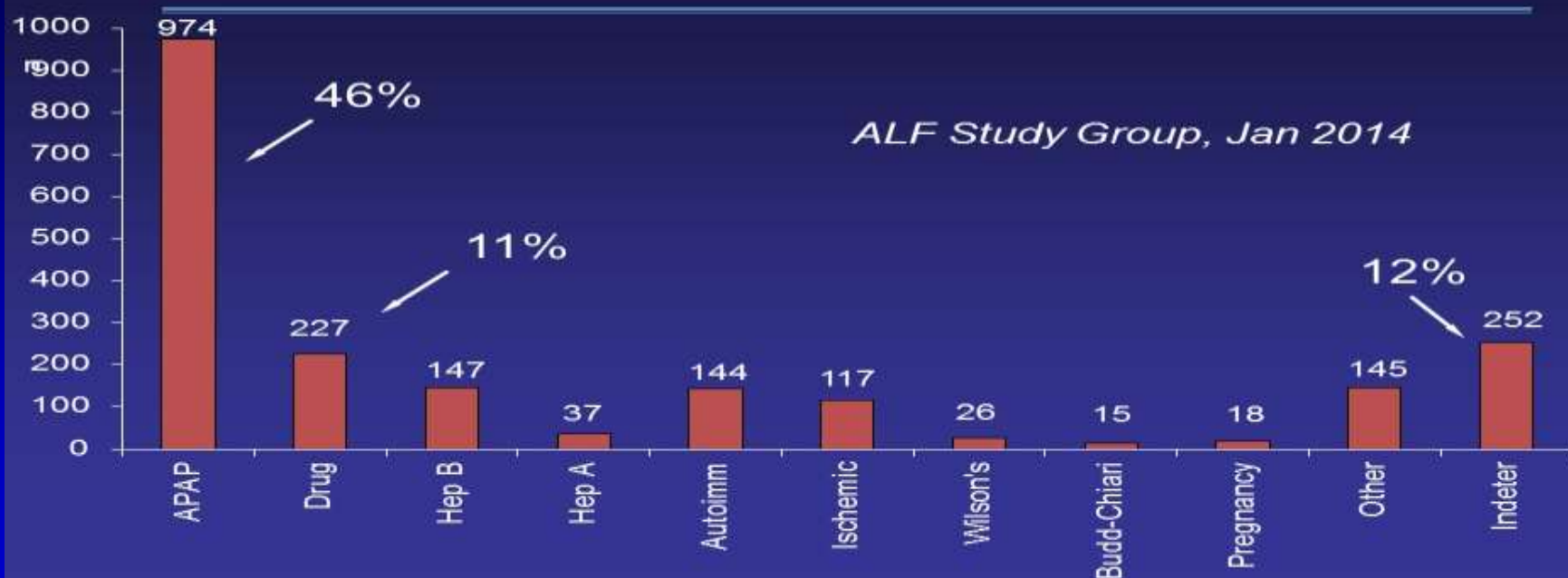
Piora com reutilização

Cronicidade

Alcalóides de Pirrolizidina - Mecanismo de Hepatotoxicidade



Etiology of Acute Liver Failure in the USA Adult Registry (n = 2,102)

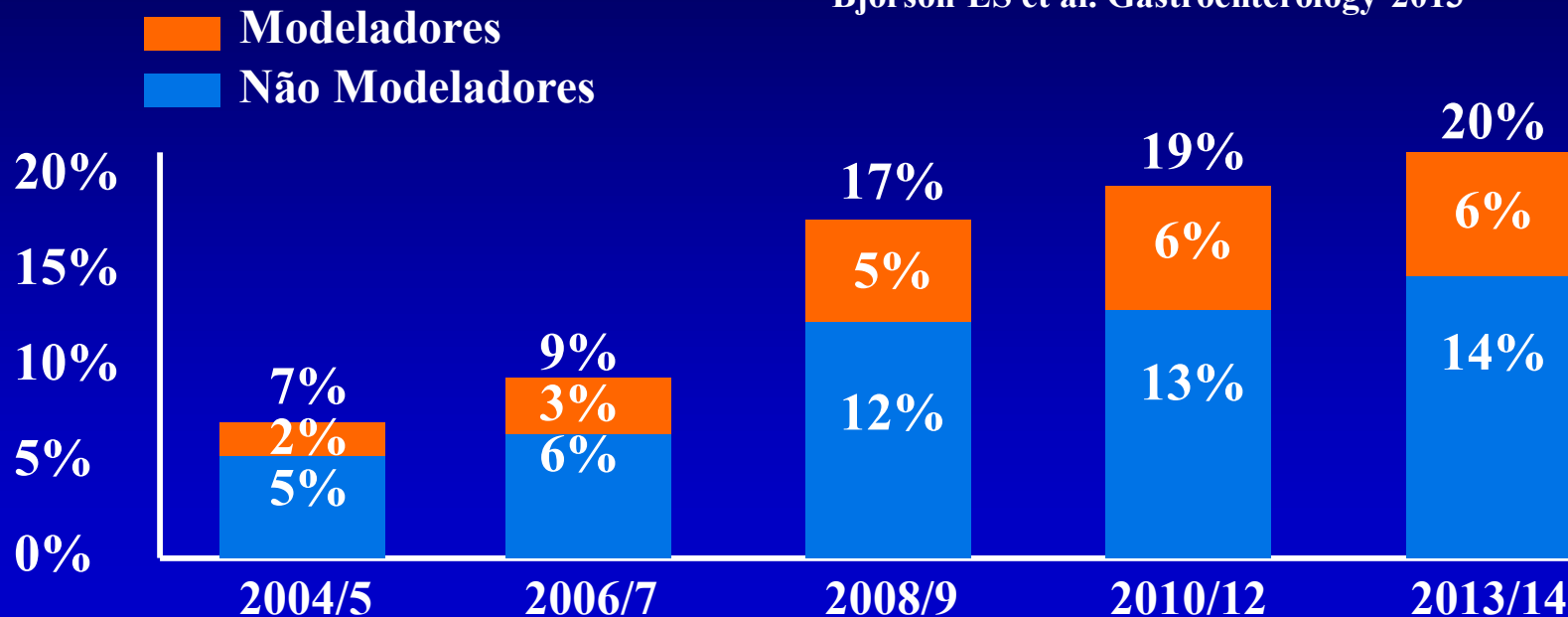


DILI: Ervas e Suplementos Dietéticos

Islândia: DILI = 19 /100.000 habitantes

→ Ervas e Suplementos 16% **Camellia sinensis** principal causa

Bjorson ES et al. Gastroenterology 2013



Navarro et al. Hepatology, 2017

Ervas e Suplementos Alimentares



Composição: Espinheira Santa, Alcachofra do Norte, Artemísia, Carqueja Amarga, Castanha da Índia, Cavalinha, Chapéu de Couro, Ipê Roxo, Jurubeba e Salsa Parilha

Ervas e Suplementos Alimentares



LATINDILI-HILI 22 Casos = 10%

Suplementos dietéticos: 7 (31%) – **Estanozolo** 1

Ervas15 (69%)

Herbalife® 3

Garcinia cambogia2

Lipodex2

Ruta graveolans, Centella Asiatica, Chitosan®, Echinacea

Acacia rigidula, Equisetum arvense, Gingo biloba,

Hydroxicut®, Monascus purpureus

Bessone F et al. Int J Med Sci 2016.

Brasil- 3 Casos (9%) Senecio brasiliensis = 2 Hypericum perforatum = 1

Becker MW et al. Annals of Hepatology 2019

Ervas Medicinais: Interações Medicamentosas

Droga

Ervas

Mecanismo

Clínica

Anticoagulantes
Antiplaquetárias

Tamarindo

↑ biodisponibili-dade
da aspirina

↑ risco de
sangramento

Prednisona

Sho-Saiko-To

Prednisona ↓

Imunossupressão ↓

Stedman C. Semin Liver Dis 2002 Bunchorntavakul C Aliment Pharmacol Ther 2013.

Ervas Medicinais: Interações Medicamentosas

Erva	Droga	Interação
Alho	Varfarina	Sangramento, INR ↑
	Clorpropamida	Hipoglicemia
Ginkgo biloba	Varfarina	Sangramento ↑
	Aspirina	Sangramento ↑
	Tiazídicos	Pressão sangüínea ↑
	Trazodone	Sedação ↑
Ginseng	Varfarina	INR ↓
Kava	Alprazolam	Sedação ↑

Ervas Medicinais - Razões do Sucesso

- **Utilização ancestral**
- **Reputação de segurança**
- **Auto medicação**
- **Melhoria dos sintomas**
- **Auxílio à medicina tradicional**
 - ▶ **Obesidade, dislipidemia, diabetes**
- **Facilidade de aquisição – Internet**