



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



**Monografia (MED-B60)**

**Práticas integrativas em hepatologia: uso de  
fitoterápicos e hepatotoxicidade**

**Sérgio Cardoso Ramos Filho**

Salvador (Bahia)

Setembro, 2016

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Biblioteca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde  
Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Cardoso Ramos Filho, Sérgio  
Práticas integrativas em hepatologia: uso de  
fitoterápicos e hepatotoxicidade / Sérgio Cardoso Ramos  
Filho. -- Salvador, 2016.  
40 f.

Orientador: Raymundo Paraná Ferreira Filho.  
Coorientador: Genário Oliveira Santos Júnior.  
TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da  
Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2016.

1. Fitoterápicos. 2. Hepatotoxicidade. 3. Práticas  
Integrativas. 4. Medicina Tradicional. 5. Ayurveda. I.  
Paraná Ferreira Filho, Raymundo. II. Oliveira Santos  
Júnior, Genário. III. Título.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



**Monografia (MED B-60)**

## **Práticas integrativas em hepatologia: uso de fitoterápicos e hepatotoxicidade**

**Sérgio Cardoso Ramos Filho**

Professor orientador: **Dr. Raymundo Paraná Ferreira Filho**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Salvador (Bahia)

Setembro, 2016

**Monografia:** *Práticas integrativas em hepatologia: uso de fitoterápicos e hepatotoxicidade*, de **Sérgio Cardoso Ramos Filho**.

Professor orientador: **Raymundo Paraná Ferreira Filho**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Raymundo Paraná Ferreira Filho** (Presidente, orientador), Professor do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia, da Universidade Federal da Bahia.
- **Genário Oliveira Santos Júnior** (coorientador), Farmacêutico Hospitalar do Hospital Professor Universitário Edgard Santos, Doutorando em Ciências da Saúde.
- **Maria de Fátima Diz Fernandez**, Professora do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia, da Universidade Federal da Bahia.
- **Mitermayer Galvão dos Reis**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia, da Universidade Federal da Bahia.
- **Eduardo Pondé de Sena**, Professor do Departamento de Bio-regulação do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em 05 de outubro de 2016.

“Algún día  
en cualquier parte  
indefectiblemente,  
has de encontrarte contigo mismo  
y solo de ti depende,  
que sea la más amarga de tus horas  
o tu momento mejor.”

**M. de Combi**

Aos Meus Pais, pela educação, amor e dedicação.

## **EQUIPE**

- Sérgio Cardoso Ramos Filho, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [sergiocramos@gmail.com](mailto:sergiocramos@gmail.com)
- Raymundo Paraná Ferreira Filho, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [unif@svn.com.br](mailto:unif@svn.com.br)
- Genário Oliveira Santos Júnior, Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Correio-e: [genariofarma@yahoo.com.br](mailto:genariofarma@yahoo.com.br)

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

- |  |
|--|
| 1. Recursos próprios, contando com a contrapartida da instituição. |
|--|

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu orientador, Professor Doutor **Raymundo Paraná Ferreira Filho** pelo incentivo e acompanhamento desse trabalho.
- ◆ Aos Professores Doutores **Fátima Diz, Mitermayer Galvão e Eduardo Pondé**, membros da Comissão Revisora desta monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.
- ◆ Ao Doutor **Genário Oliveira Santos Júnior**, pelas constantes sugestões e disponibilidade, sem as quais definitivamente o trabalho não seria o mesmo.



## SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS E SIGLAS.....	2
I.RESUMO.....	3
II.OBJETIVOS.....	4
III.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	5
IV.METODOLOGIA.....	10
VI.RESULTADOS.....	12
VII.DISSCUSSÃO.....	24
VIII.CONCLUSÕES.....	27
XI.SUMMARY.....	28
X.CRONOGRAMA.....	29
XI.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

## ÍNDICE DE QUADRO E TABELAS

### FIGURA

7

**FIGURA 1:** Número de artigos encontrados nas bases de dados e suas respectivas Estratégias de Busca

### QUADRO

**QUADRO 1:** Descrição dos artigos selecionados

9

## I. RESUMO

**Práticas integrativas em hepatologia: uso de fitoterápicos e hepatotoxicidade.** O uso de fitoterápicos observa importante aumento na população mundial ao longo dos anos, refletindo uma busca por um tratamento que nem sempre é baseado nos rigores científicos e regulatórios. Com isso, observa-se também aumento de doenças na população usuária dessa terapia, principalmente nos seus desdobramentos hepatotóxicos. Trata-se, portanto, de um sinal de alerta que deve ser investigado, e que muitas vezes é omitido pelo próprio paciente ou tem seu consumo desenfreadamente estimulado pela indústria. **Objetivo:** Revisar a literatura a fim de avaliar a relação entre o uso de fitoterápicos e suas possíveis causas de hepatotoxicidade. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática sobre o uso de fitoterápicos e a sua influência na hepatotoxicidade. Serão utilizadas fontes bibliográficas, tais como livros e artigos científicos, pesquisadas nas fontes de dados: SCIELO, PUBMED/MEDLINE e LILACS, complementadas por revisão manual de revistas das áreas de bioética e educação médica. A fim de corroborar os resultados encontrados na literatura, utilizaram-se palavras-chave combinadas, tais como “hepatotoxicidade” e “fitoterápicos”, “ervas” e “medicina alternativa”. Serão aceitos artigos em inglês e português, no período de publicação de janeiro de 1995 a maio de 2016. **Resultados:** Dos 239 artigos encontrados, após a leitura do título foram excluídos 204, restando 35, onde 17 foram excluídos após leitura dos resumos e 5 após leitura completa do texto. **Discussão/Conclusões:** Observa-se a presença de estudos contundentes relacionando a utilização de produtos fitoterápicos e casos de hepatotoxicidade, seja por efeitos da própria substância ou por substâncias tóxicas encontradas em sua composição. Por isso, urge uma maior regulação acerca desses produtos, que ainda hoje podem ser obtidos facilmente tanto em lojas físicas quanto virtuais.

**Palavras-chaves:** hepatotoxicidade, fitoterápicos, medicina tradicional, ayurveda

## **II. OBJETIVOS**

### **Principal:**

1. Analisar na literatura a relação entre as práticas integrativas na hepatologia, em foco a utilização de fitoterápicos e manifestações de hepatotoxicidade.

### **Secundários:**

1. Verificar se ocorreu avanços no consumo acentuado e sem regulação dos fitoterápicos, sem qualquer comprovação científica;
2. Conhecer as principais ervas utilizadas como fitoterápicos e os princípios ativos hepatotóxicos presentes na sua composição;
3. Avaliar como a regulação e uma maior divulgação científica pode contribuir para a redução dos casos de hepatotoxicidade pelo uso de medicamentos fitoterápicos.

### **III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

As práticas integrativas, alternativas e complementares abrangem um amplo espectro de recursos terapêuticos, envolvendo a utilização de ervas medicinais, de minerais, terapias manuais e espirituais, acupuntura e tratamentos que não envolvam medicações. Tem como sinônimos a Medicina Tradicional (MT) – anterior ao que é considerado “medicina moderna”, abrangendo a medicina chinesa, a medicina indiana (ayurveda), árabe (unani) e várias formas de medicina indígena – e Medicina Complementar e Alternativa (MCA), termo que vem crescendo rapidamente nos países em desenvolvimento. A Medicina Tradicional, portanto, corresponde ao conjunto de conhecimento, técnica e prática, baseada em teorias, crenças, experiências à margem de certas culturas, explicáveis ou não, que visem à promoção da saúde de determinada população, e a Medicina Complementar e Alternativa é o conjunto de técnicas e práticas que não faz parte da linha dominante de promoção à saúde de determinado país<sup>1</sup>.

Os medicamentos fitoterápicos, um dos pilares da Medicina Tradicional, Complementar e Alternativa, caracterizam-se por ter seu princípio ativo exclusivamente obtido de derivados de drogas vegetais, sem a inclusão, na sua composição, de substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, como também associações destas com extratos vegetais. Diferem-se das plantas medicinais e drogas vegetais, portanto, pela sua industrialização, pela sua segurança e eficácia validada através de estudos clínicos e documentos científicos, tendo sua composição padronizada e fornecendo segurança de utilização à população, sendo livre de contaminações por microorganismos, agrotóxicos e outras substâncias estranhas. Não compreende os chás, que são classificados como alimentos, nem as preparações relativas às plantas medicinais, que não passam pelo tratamento farmacológico adequado<sup>2</sup>.

Intitulado de “WHO – Traditional Medicine Strategy 2002-2005”, publicação de 74 páginas da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2002, demonstra a necessidade de atenção em relação à Medicina Tradicional, Complementar e Alternativa (MT/MCA), citando seu rápido crescimento e utilização, destacando a importância de desenvolver estratégias que se pautem pela segurança, eficácia, qualidade, disponibilidade e preservação desse tipo de prática de saúde (1). Na época, a OMS esperava que a estratégia resultasse em um maior acesso e conhecimento da MT/MCA, através da troca de informações acuradas; revisões técnicas de pesquisas com uso de MT/MCA na

prevenção, tratamento e manejo das principais síndromes e doenças; suporte seletivo de pesquisas com MT/MCA em problemas prioritários de saúde, como malária e HIV/AIDS; regulação nacional para utilização das ervas medicinais, com registro, estabelecimento e implementação; monitoramento seguro das ervas medicinais e outros produtos e terapias da MT/MCA na população; criação de protocolos e metodologias para aferição de segurança, eficácia e qualidade da MT/MCA; e critérios baseados em evidência nas terapias relacionadas à MT/MCA<sup>1</sup>.

Em documento produzido pela OMS em 2005, de título “National Policy on Traditional Medicine and Regulation of Herbal Medicines”, demonstra o quão negligenciado o tema da “Medicina Complementar e Alternativa” é tratado mundialmente. Em pesquisa realizada com 141 países, 48 países (34%) não possuem qualquer tipo de leis ou regulação acerca do tema. Para 109 (84%) de 129 países que responderam à questão “Qual a maior dificuldade acerca da regulação dos medicamentos fitoterápicos?”, a resposta consiste em um conjunto de “falta de dados científicos, falta de mecanismos apropriados de controle, falta de educação e treinamento e de expertise das autoridades nacionais sobre o tema”<sup>1</sup>. Aproveitando esse panorama, muitas empresas lançam mão de produtos fitoterápicos para as mais diversas doenças, na busca de uma via holística, em um mercado em franca expansão, que movimentava cerca de 83 bilhões de dólares anualmente, sendo a Europa responsável por 50% desse total<sup>2</sup>. Em países como a China, o uso de ervas medicinais está presente em 40% de todos os tratamentos de saúde, e a porcentagem da população que realizou pelo menos um uso de ervas medicinais em países como Austrália, Canadá, Estados Unidos, Bélgica e França é estimada, respectivamente, em 40%, 70%, 42%, 38% e 75%<sup>3,4</sup>.

No Brasil, em 2006, baseado nos marcos teóricos anteriores (entre eles a publicação estratégica da OMS), é publicada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS – PNPIC-SUS, um marco para a expansão e entendimento das práticas complementares no país. Ressalta-se que a legitimação dessas práticas data da década de 80, quando, em 1985, há a institucionalização da assistência homeopática na rede pública de saúde e, desde então, muitos atos foram registrados. A publicação ressalta que o objetivo do PNPIC-SUS é sua incorporação e implementação no sistema de saúde, com acesso continuado, humanizado e integral, promovendo segurança e qualidade, estimulando a racionalização das ações de saúde e promovendo também ações referentes ao controle e participação social. Especificamente em relação às plantas medicinais e

fitoterápicos, as diretrizes visam à elaboração da Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, prover acesso a essas terapêuticas aos usuários da rede pública, à criação de um projeto de educação continuada dos profissionais de saúde acerca do tema, o acompanhamento e avaliação dessa implementação da prática na rede, e o estabelecimento de uma política de incentivo, financiamento, pesquisa e desenvolvimento dessas práticas no país, sempre promovendo o uso racional<sup>5</sup>.

Destaca-se, também na publicação, a elaboração de um Diagnóstico Nacional dessas práticas na rede pública, realizado pelo Departamento de Atenção Básica, através de questionário enviado a todos os secretários estaduais e municipais de saúde do país entre março e junho de 2004. Dos 5.560 questionários enviados, 1.342 retornaram, com informações acerca das práticas em todo o território nacional. Observou-se, em relação à inserção das práticas no âmbito do SUS, que o estado de São Paulo consta com uma inserção dessas práticas em quase metade dos seus atendimentos, seguido por Minas Gerais (cerca de 30%), Rio Grande do Sul (25%), Paraná (18%), Santa Catarina (13%), Ceará (11%), e o estado da Bahia com menos de 5%. A fitoterapia era utilizada em cerca de 50% das modalidades terapêuticas, modalidades essas mais utilizadas, por área, em Saúde da Família (64,66%) e Atenção Básica (58,62%), que também lideram em porcentagem das ações, com 42,7% e 39%, respectivamente. Dados alarmantes foram trazidos à tona, como a porcentagem de estados e/ou municípios que não possuem Ato Institucional sobre a criação de serviços da prática em MT/MCA, em incríveis 93,48%. Também alarmante é o fato de que apenas 35,5% dos municípios oferecem medicamentos fitoterápicos via farmácia pública de manipulação, e que em 92,61% dessas farmácias não há a presença de um farmacêutico qualificado<sup>5</sup>.

Também no Brasil, em junho de 2006, com o decreto nº 5.813, institui-se a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos – PNPMF, que “visa garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional”, se propondo, dentre outras coisas, a construir e/ou aperfeiçoar o marco regulatório em todas as etapas da cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos; inserir, em consonância com o PNPIC, esses produtos no SUS; e desenvolver técnicas de comunicação, formação e capacitação no setor. É criado, em 2008, o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (5).

Com a resolução da OMS acerca da Medicina Tradicional (WHA62.13), adotada em 2009, houve um novo e importante impulso à acreditação das práticas, recomendando aos estados-membros a adoção da Declaração de Beijing da Medicina Tradicional (declaração adotada pela OMS no Congresso de Medicina Tradicional, em 2008, Beijing), clamando urgência em diversos aspectos, como na formulação de políticas nacionais, regulações e protocolos, no estabelecimento de licenciamento de profissionais e na consideração em incluir a Medicina Tradicional nos seus sistemas nacionais de saúde. Além disso, destacou que urgia a atualização da estratégia publicada pelo órgão em 2002, no intuito de aferir o progresso da estratégia e compreender os novos desafios encontrados<sup>6</sup>.

No ano de 2013, enfim, foi publicada a atualização da estratégia para a próxima década, de título “WHO – Tradicional Medicine Strategy 2014-2023”, percebendo a crescente utilização das terapêuticas pela população mundial e seu grande crescimento, mundialmente, em importância econômica. Os estados-membros com políticas acerca do tema subiram de 65, em 1999, para 119, em 2012, e os que possuíam regulação em relação às ervas medicinais subiu de 25, em 1999, para 69, em 2012. A educação a nível universitário sobre o tema cresceu de “apenas poucos” para 39, 30% dos países questionados (com 72, 56%, ainda sem educação a nível universitário, e 18, 14%, sem resposta) e o número de institutos de pesquisa sobre o tema aumentou de 23, em 1999, para 73, em 2012. Quanto aos agentes da prática, 43,5% ainda não possuem regulação, enquanto a mesma porcentagem é observada nos que possuem regulação. Também, nesse documento, foram acessadas as principais dificuldades dos países na criação de regulações, tendo como principal a falta de dados de pesquisas (105 membros), a falta de mecanismos para controle e regulação de propaganda e outras demandas (83), e os mecanismos de controle e regulação dos produtos fitoterápicos (78) e dos provedores dessa terapêutica (75)<sup>7</sup>.

Vários países experimentam um crescimento substancial das práticas Tradicionais, Alternativas e Complementares em seu território, de desenvolvidos a subdesenvolvidos. Em estudo nacional publicado pelo governo australiano, constata-se que, entre 1996 e 2006, os terapeutas em Medicina Tradicional, Alternativa e Complementar aumentaram de 4.787 para 8.595, um aumento de 79,5% em uma década. A visita aos terapeutas, entre 2004 e 2005, foi de 748.000, contra 497.000 no ano de 1995<sup>8</sup>. Em países menos desenvolvidos, como a República do Lao, o número de agentes



de prática em MT/MCA chega a 18.226, cerca de um ou dois agentes para cada vilarejo, em uma estimativa de mais de 3 milhões de visitas<sup>9</sup>.

É sabido que a utilização de compostos e substâncias de plantas medicinais em doenças, visando o seu manejo, prevenção e cura, é uma das mais antigas formas de tratamento da humanidade. As ervas são utilizadas, desde a antiguidade, como uma opção importante no tratamento da dor, das lesões e como forma de geral de promoção à saúde. Sua utilização está cada vez mais crescente e, diante de como são tratadas em relação aos medicamentos tradicionais, configuram-se como um importante sinal de alerta para diversas complicações, sendo a mais importante as suas ações hepatotóxicas.

De fato, a importância dos fitoterápicos na medicina é imensurável. Foi através do estudo da botânica medicinal que hoje temos drogas como a aspirina, a morfina e os opioides, os digitálicos, a atropina e tantos outros utilizados como componentes-chave na promoção à saúde da população mundial<sup>7</sup>. O problema se inicia quando, através das empresas farmacêuticas e do próprio paciente, os fitoterápicos são tratados, de modo geral, mesmo na ausência de qualquer evidência científica, como opção terapêutica importante, às vezes única ou acima do tratamento medicinal dominante, fundamentado, a princípio, em comprovação científica sólida.

A tendência crescente de consumo dos medicamentos da “Medicina Complementar e Alternativa”, aliada ao fato de que nem todos esses produtos pelo mesmo crivo regulatório e científico dos medicamentos contemporâneos traz, portanto, um sinal perigosíssimo de alerta, uma vez que podem ser comprados em qualquer loja de “produtos naturais”, sem qualquer prescrição médica. Essas preparações muitas vezes envolvem diversas ervas e são adulteradas, potencializando exponencialmente os seus efeitos tóxicos<sup>8,9,10</sup>. Além disso, seu uso é omitido pelo paciente nas anamneses, uma vez que se baseia tão somente na sua experiência de vida, se sentindo não só cuidado como também isentando o Estado da necessidade de supri-lo.

## **IV. METODOLOGIA**

### **Desenho do estudo**

Trata-se de uma revisão sistemática que tem como objetivo traçar um panorama da relação entre as práticas integrativas em hepatologia, com foco no uso de fitoterápicos, e causas de hepatotoxicidade. Serão utilizadas fontes bibliográficas e artigos científicos, disponíveis nas seguintes fontes de dados: Lilacs, PubMed, Scielo. Além de uma revisão manual de revistas de bioética médica e de educação médica. A estratégia de pesquisa nas fontes de dados envolve termos como hepatotoxicidade por ervas; drug-induced liver injury; herbal hepatotoxicity; phytotherapy e traditional chinese medicine.

### **Estratégia de Busca**

As bases científicas utilizadas para pesquisa serão o PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), o SCIELO (<http://search.scielo.org/index.php>) e o LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org>). Para pesquisa de literatura na base de dados PUBMED e LILACS serão utilizadas as palavras “herbal hepatotoxicity” e “phytotherapy”, “bdrug-induced liver injury” e “traditional chinese medicine”, “ayurevda” utilizando os operadores booleanos “and” e “or”. Na base de dados SCIELO, serão utilizadas as palavras “hepatotoxicidade” e “fitoterápicos”, “lesão hepática” e “ervas”. Também utilizando os operadores booleanos “and” e “or”.

### **CrITÉRIOS de Inclusão**

Serão incluídos na revisão, os artigos científicos publicados no período de janeiro de 1995 a maio de 2016, tendo em vista uma revisão mais atual da literatura; nos idiomas português e inglês; artigos com disponibilidade completa nos sites de busca; trabalhos com desenho do estudo de corte transversal, coorte, relatos de caso, caso controle.

### **CrITÉRIOS de Exclusão**

Estudos realizados fora do tempo especificado nos critérios de inclusão; artigos fora dos objetivos previstos e estudos com disponibilidade incompleta.

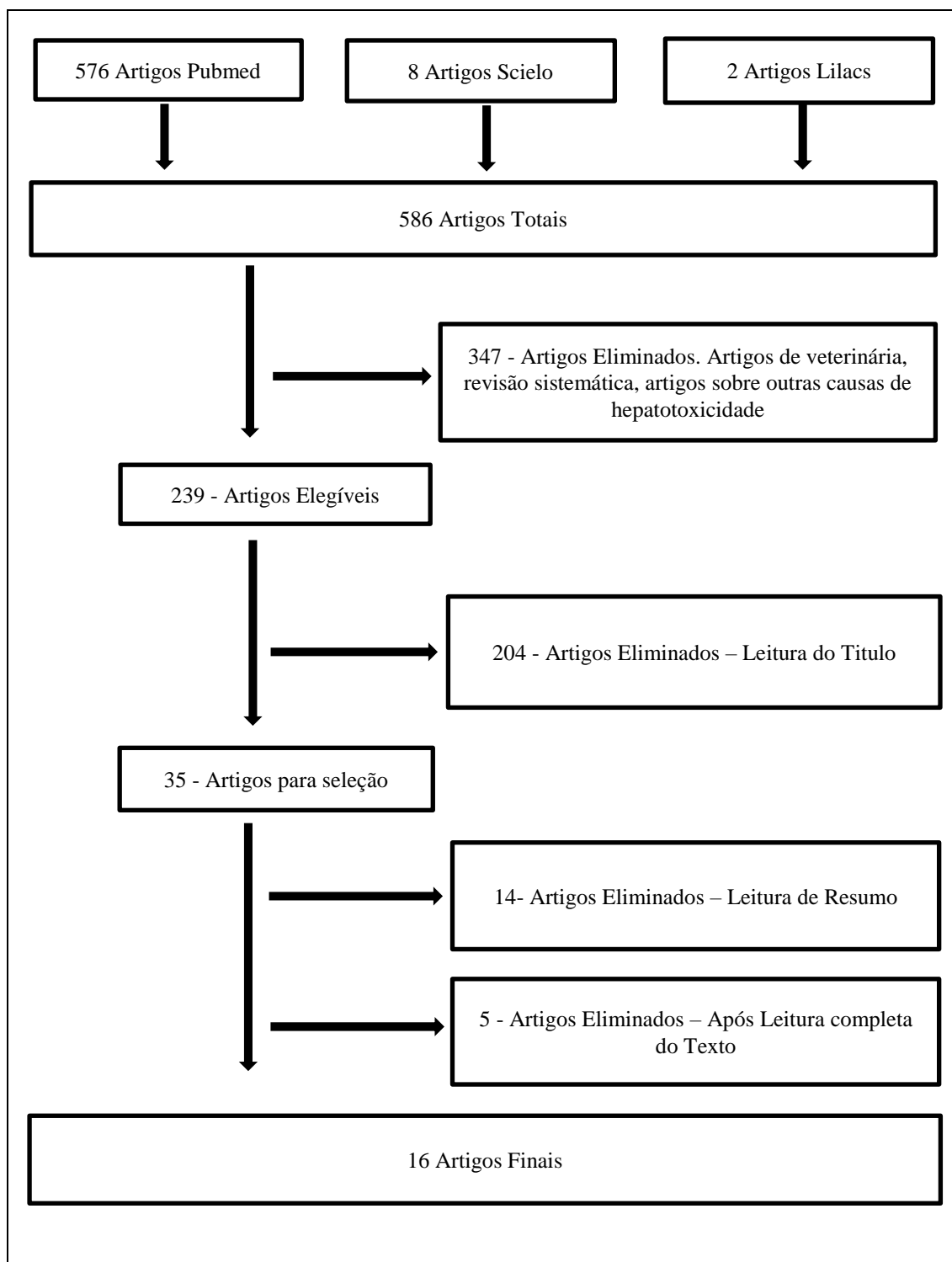
**Seleção dos artigos**

Utilizados os termos da pesquisa acima descritos e a partir dos resultados, filtrados por idioma e período de tempo, serão escolhidos os artigos pelos títulos e resumos. Excluindo-se as publicações duplas (mesmo artigo em revistas diferentes), ou cujo título e/ou resumo não corresponderem ao objetivo da revisão sistemática. Depois da seleção pelos títulos e resumos, os artigos serão lidos para avaliação completa e verificação de elegibilidade.

## V. RESULTADOS

A seleção de artigos para o estudo foi realizada nas bases de dados Lilacs, Pubmed e Scielo. Obteve-se 16 artigos principais, após a exclusão dos achados nas diferentes estratégias de busca, tal como especificado na Figura 1 abaixo.

**Figura 1: número de artigos selecionados nas bases de dados**



Desse modo, foram selecionados 16 artigos, tal como descritos no Quadro 1.

**Quadro 1**

<b>Autor/Ano</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Título</b>	<b>Base de dados</b>	<b>Argumento</b>
Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL / 2009	Prospectivo	Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Prospective Study	PubMed	Prover etiologias, fatores de risco e possíveis desdobramentos da DILI, incluindo pacientes com lesão hepática provocada por produtos fitoterápicos.
Zhao P, Wang C, Liu W / 2013	Retrospectivo	Causes and Outcomes of Acute Liver Failure in China	PubMed	Não há muita informação representativa sobre as causas de falência hepática aguda na China. Investigar as causas e estabelecer um modelo prognóstico.
Jung KA, Min HJ, Yoo SS / 2011	Restrospectivo	Drug-Induced Live Injury: Twenty Five Cases of Acute Hepatitis Following Ingestion of <i>Polygonum multiflorum</i> Thunb	PubMed	Analisa as informações clínicas e histológicas de 25 pacientes admitidos entre 2007 e 2009 com suspeita de lesão hepática por <i>P. multiflorum</i> Thunb.
Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K / 2007	Retrospectivo	Herbal does not mean Innocuous: Ten Cases of Severe Hepatotoxicity Associated with Dietary Supplements from Herbalife Products	PubMed	Analisa 12 casos de hepatite tóxica implicando produtos da Herbalife, numa forma de determinar a prevalência de hepatotoxicidade nesses produtos supostamente “naturais”.

**[Continua]**

**Quadro 1 [Continuação]**

Zhu Y, Li YG, Wang Y / 2016	Retrospectivo	Analysis of Clinical Characteristics in 595 Patients with Herb-Induced Liver Injury	PubMed	Análise retrospectiva das condições gerais, história médica, manifestações clínicas, índices bioquímicos e prognósticos e escores RUCAM de 595 pacientes entre janeiro de 2009 a janeiro de 2014.
Zhu Y, Liu SH, Wang JB / 2015	Retrospectivo	Clinical Analysis of Drug-Induced Liver Injury Caused by <i>Polygonum multiflorum</i> and its Preparations	PubMed	Estudo retrospectivo com 158 pacientes entre janeiro de 2009 a janeiro de 2014, todos em uso de <i>Polygonum multiflorum</i> antes da DILI. Análise das características clínicas e prognósticos.
Adachi M, Saito H, Kobayashi H / 2003	Retrospectivo	Hepatic Injury in 12 Patients taking the Herbal Weight Loss AIDS Chaso or Onshido	PubMed	Análise clínica, patológica e laboratorial de 12 pacientes que desenvolveram lesão hepática aguda, 6 após uso de Chaso e 6 após o uso de Onshido .
Teschke R, Glass X, Schulze J / 2012	Descritivo	Suspected Greater Celandine Hepatotoxicity: Liver-Specific Causality Evaluation of Published Case Reports from Europe	PubMed	21 casos submetidos a protocolos específicos, estruturados, quantitativos e atualizados do Council for International Organizations of Medical Sciences.

**[Continua]**

**Quadro 1 [Continuação]**

Yuen MF, Tam S, Fung J / 2006	Prospectivo	Traditional Chinese Medicine causing Hepatotoxicity in Patients with Chronic Hepatitis B Infection: a 1-year prospective study	PubMed	Todos os pacientes hepatite B crônicos admitidos em 2004 com disfunções hepáticas requerendo hospitalização foram vistoriados em relação ao uso da medicina tradicional chinesa.
Estes JD, Stolpman D, Olyaei A / 2003	Retrospectivo	High Prevalence of Potentially Hepatotoxic Herbal Supplement use in Patients with Fulminant Hepatic Failure	PubMed	Análise de casos com base na alta prevalência de uso de fitoterápicos na população com insuficiência hepática fulminante.
Wu GL, Yu GY, Chen J / 2008	Retrospectivo	Clinical Analysis of Hepatic Veno-Occlusive Disease Induced by <i>Sedum aizoon</i>	PubMed	Dose e uso de <i>Sedum aizoon</i> analisados em 41 pacientes de 1998 a 2007, discussão das características clínicas.
Lee CH, Wang JD, Chen PC / 2011	Caso-controle	Risk of Liver Injury Associated with Chinese Herbal Products Containing <i>Radix bupleuri</i> in 639,779 Patients with Hepatitis B Virus Infection	PubMed	Estudo caso-controle de 639.779 pacientes com hepatite B, considerando que os produtos naturais chineses com <i>Radix bupleuri</i> são frequentemente prescritos para pacientes com hepatite crônica.
Nin Chau T, Cheung WI, Ngan T / 2011	Retrospectivo	Causality Assessment of Herb-Induced Liver Injury (HILI) using Multidisciplinary Approach and Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)	PubMed	Abordagem multidisciplinar com time de hepatologista, toxicologista, fitoterapeuta analisando 48 pacientes com suspeita de HILI.

Marjorie Agollo, Sender Miszputen, Jayme Diamant / 2014	Retrospectivo	Hepatotoxicidade induzida por <i>Hypericum perforatum</i> com possível associação a copaíba ( <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf)	SciELO	Relato de caso reforçando a hepatotoxicidade já bem conhecida do <i>Hypericum perforatum</i> e alertando sobre a associação com a copaíba, também resultando em efeitos hepatotóxicos.
Robert B. Saper, Russell S. Phillips, Anusha Sehgal, Nadia Khouri / 2008	Teste Laboratorial	Lead, Mercury, and Arsenic in US- and Indian-Manufactured Ayurvedic Medicines Sold via the Internet	PubMed	De 673 produtos identificados através de buscas em websites, 230 produtos foram aleatoriamente comprados e testados quanto às suas composições.
Pinto B, Goyal P, Flora SJ, Gill KD / 2014	Análise Descritiva	Chronic arsenic poisoning following ayurvedic medication	PubMed	Descrição de 30 casos de pacientes apresentando sintomas de intoxicação crônica por arsênico, em uso prolongado de medicação ayurvédica.

Zhao P et al (2013) realizaram um estudo onde procuraram investigar as causas de insuficiência hepática aguda na China e estabelecer um modelo prognóstico. Selecionaram 289 pacientes, chegando, após análises e eliminações a um número de 177 pacientes, todos diagnosticados com insuficiência hepática aguda depois de janeiro 2007. Dos 177 pacientes finalmente selecionados, 77 (43,50%) desenvolveram insuficiência hepática aguda causada por toxicidade de droga, 52 (29,38%) possuíam insuficiência hepática aguda de causa indeterminada, 20 (11,30%) cursavam com quadro de hepatite viral aguda e 28 (15,82%) por outras causas. Nos pacientes com insuficiência hepática aguda induzida por drogas, 30 (16,95%) haviam recebidos remédios fitoterápicos, 21 (11,86%) haviam ingerido paracetamol, 11 (6,21%) haviam feito a utilização de



antibióticos. Nenhum paciente recebeu transplante hepático durante o estudo. Dos 177, 65 (36,72%) sobreviveram e 112 (63,28%) morreram.

**Table 1.** Baseline characteristics of patients with acute liver failure on admission and comparison of variables between patients who survived and died.

Parameters	Patients who survived (n=65)	Patients who died (n=112)	P value
Sex (male/female)	33/32	49/63	0.37
Age (years)	40.0 (31.0)	46.0 (31.5)	0.03
Etiologies			0.26
Drug (non-herb) toxicity	18	29	
Herbs	12	18	
Indeterminate cause	13	39	
Viral causes	10	10	
Other causes	12	16	
Grade of HE			<0.01
≤I	57	31	
II	8	81	
Days from onset of illness to the development of HE	11 (15)	10 (15)	0.30
Serum ALT (U/L)	796 (1817)	756 (1162)	0.90
Serum AST (U/L)	392.0 (1244.5)	534.0 (824.0)	0.43
Serum Alp (U/L)	162 (83)	165 (87)	0.85
Serum TBil (μmol/L)	326.35±161.32	357.57±152.70	0.76
Serum albumin (g/L)	29 (6)	28 (8)	0.06
Serum cholinesterase (U/L)	2964 (2045)	2895 (1997)	0.33
Serum LDH (U/L)	264.0 (164.0)	366.5 (486.0)	<0.01
Serum creatinine (μmol/L)	84.5 (38.0)	88.0 (57.0)	0.25
Serum urea nitrogen (mmol/L)	4.00 (4.25)	3.9 (5.3)	0.48
Serum glucose (mmol/L)	5.15 (3.13)	5.85 (4.00)	0.06
Serum Na <sup>+</sup> (mmol/L)	137 (6)	135 (8)	0.08
Serum K <sup>+</sup> (mmol/L)	3.74±0.59	3.86±0.70	0.29
Serum Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	102.9 (6.9)	100.5 (8.6)	0.14
White blood cell count (×10 <sup>9</sup> )	8.35 (5.42)	10.45 (8.61)	0.11
Platelet count (×10 <sup>9</sup> )	122 (106)	87 (102)	0.01
Hemoglobin (g/L)	116.5 (34.0)	118.7 (36.5)	0.37
PTA (%)	30.00 (17.21)	16.97 (13.70)	<0.01
INR	1.78 (0.91)	3.39 (1.64)	<0.01
Arterial BLA (μmol/L)	70.50 (28.15)	153.50 (62.00)	<0.01
Arterial blood lactate (mmol/L)	2.75(2.25)	3.40(5.05)	0.42
Arterial blood pH	7.47 (0.08)	7.48 (0.07)	0.63

HE, hepatic encephalopathy; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; TBil, total bilirubin; LDH, lactate dehydrogenase; PTA, prothrombin activity; INR, international normalized ratio; BLA, blood ammonia.

doi: 10.1371/journal.pone.0080991.t001

De acordo com o estudo, a maioria das causas de insuficiência hepática aguda na China é dada por drogas, o que segue a linha das pesquisas de países desenvolvidos. Porém, apesar de nesses países a droga de escolha ser o paracetamol, as ervas tradicionais chinesas dominam o panorama na China.

Fontana RJ et al (2009) procuraram estabelecer um entendimento maior das Doenças Hepáticas Induzidas por Drogas (DILI). Os pacientes elegíveis foram referidos a um dos cinco sítios clínicos da pesquisa, referência dada por médicos dos sítios, médicos de localidades próximas, hospitais ou os pacientes poderiam referir a si próprios. A DILI deveria ser atribuída a uma ou mais prescrições medicamentosas, ou a medicamentos de

balcão ou à utilização de produtos fitoterápicos. Era requerido que os pacientes tivessem a experiência de um episódio de DILI nos últimos 6 meses da visita. Os resultados desse estudo, patrocinado pelo National Institutes of Health (NIH), foram que 15,5% das causas de hepatotoxicidade doméstica estão relacionadas com o uso de produtos fitoterápicos e suplementos. No período do estudo (2004-2013, ainda em continuidade), a DILI por produtos fitoterápicos cresceu de 7% para 20%.

Jung KA et al (2011) reconhecem que a medicina complementar, incluindo os produtos fitoterápicos e os suplementos, são utilizados de forma vasta e sem prescrição. Reportam 25 pacientes diagnosticados com hepatite tóxica devido à ingestão de *Polygonum multiflorum* Thunb. Vários tipos de preparações da medicina complementar foram utilizados, incluindo chás da erva e licores. Os resultados do estudo provaram que há uma direta evidência na relação causal entre a lesão hepática e o uso de *Polygonum multiflorum* Thunb, apesar do seu mecanismo de hepatotoxicidade ainda permanecer uma incógnita. Além disso, muitos pacientes continuaram expressando o desejo de consumir preparações fitoterápicas no futuro. Não foi constatada uma relação, no entanto, entre a forma da preparação de *P. multiflorum* Thunb e a severidade da hepatotoxicidade. O potencial de interação com outras drogas também deve ser considerado, sugerido cautelosamente no estudo uma interação com o álcool e a warfarina, agravando o caso.

Lee CH et al (2011) realizam estudo de caso-controle onde buscaram analisar a relação entre os produtos naturais chineses, particularmente contendo a erva *Radix bupleuri*, bastante receitada e consumida em pacientes com hepatite, e o risco de hospitalização por lesão hepática em pacientes com diagnóstico prévio de hepatite B. 639.779 pacientes foram analisados na base de dados do National Health Research Institutes of Taiwan e foram submetidos a estudos de caso-controle e “case-crossover” durante o período de 1997 a 2004. Para evitar má classificação dos pacientes, só foram incluídos pacientes com diagnóstico primário de lesão hepática, excluindo casos de pacientes com outros diagnósticos à admissão ou provenientes de outras clínicas. Do grupo de pacientes, foram efetivamente selecionados 1.080 casos, que foram analisados primeiro por designs de caso-controle e depois por designs de “case-crossover”.

**Table 1.** Characteristics, co-morbidities, prescriptions and time-dependent hepatotoxic drugs for study subjects with viral hepatitis B infection, 1997–2004.

Characteristics	Case		Control	
	Nos.	%	Nos.	%
Total	1,080	100.0	4,320	100.0
Time independent covariates				
Sex				
Male	781	72.4	3124	72.4
Female	299	27.6	1196	27.6
Age				
19–29 years	297	27.5	1188	27.5
29–39 years	292	27.1	1168	27.1
39–49 years	201	18.6	804	18.6
49–59 years	145	13.4	580	13.4
>=60 years	145	13.4	580	13.4
Admission diagnosis (ICD-9 code)				
Acute and sub-acute liver necrosis (570)	792	73.3	0	0
Toxic hepatitis (573.3)	210	19.5	0	0
Other specified liver disorders (573.8)	65	6.0	0	0
Unspecified liver disorders (573.9)	13	1.2	0	0
Charlson co-morbidity index before admission				
0	281	26.0	2756	63.8
1–2	639	59.2	1334	30.9
3–5	135	12.5	212	4.9
>5	25	2.3	18	0.4
Co-morbidities may enhance susceptibility to drug-induced liver injury				
	No. <sup>a</sup>	%	No. <sup>a</sup>	%
Diabetes mellitus	138	12.8	432	10.0
Obesity and hyperlipidemia	126	11.7	605	14.0
Neoplasms	94	8.7	729	16.9
Essential hypertension	85	7.9	501	11.6
Chronic kidney disease and renal failure	38	3.5	143	3.3
Hyperthyroidism	15	1.4	80	1.9
Systemic lupus erythematosus	7	0.6	10	0.2
Fasting, malnutrition	6	0.6	10	0.2
Pregnancy	0	0.0	45	1.0
Time dependent covariates				
Prescriptions before admission				
	No. <sup>b</sup>	per person	No. <sup>b</sup>	per person
Chinese herbal products with <i>Radix bupleuri</i>	3,577	3.3	6,836	1.6
Hepatotoxic drugs	121,528	112.5	350,605	81.2

ICD-9, International Classification of Diseases, 9th Revision.

<sup>a</sup>Each subject could have more than one co-morbidity before admission.<sup>b</sup>Each subject could have more than one prescription and co-prescription.

doi:10.1371/journal.pone.0016064.t001

As duas análises demonstraram risco significativamente alto em Xiao-Chai-Hu-Tang e Long-Dan-Xie-Gan-Tang (ambos contém *Radix bupleuri* como ingrediente). Há uma relação também de resposta à dose, o que leva a uma plausibilidade maior na hipótese de causalidade. Há a recomendação para que os médicos monitorem cuidadosamente a função hepática desses pacientes que fazem uso regular de produtos fitoterápicos chineses (CHP – Chinese Herbal Products) e, havendo lesão hepática, Xiao-Chai-Hu-Tang e Long-Dan-Xie-Gan-Tang devem ser considerados como potenciais agentes de hepatotoxicidade.

Nin Chau T et al (2011) focaram na criação de um algoritmo para a correta identificação e manejo das lesões hepáticas induzidas por ervas (HILI – Herb-Induced Liver Injury), através de um time multidisciplinar composto por hepatologista, toxicologista clínico, toxicologista analítico e um farmacêutico da medicina tradicional chinesa. Tinham como método avaliar a relação de causalidade baseado em protocolo de suspeição de HILI, através de uma visão científica no seu cuidado. Entre 2005 e 2007, 48 pacientes com suspeita de HILI foram selecionados, sendo 21 excluídos por estabelecimento de outra causa de lesão hepática ou falta de informação sobre quais ervas realizou ingestão. Dos 27 pacientes, 15 consumiram ervas, 10 produtos fitoterápicos chineses, e 2 realizaram a utilização de ambos. Os métodos de concordância foram moderados, tanto dos médicos quanto dos protocolos.

Wu GL et al (2008) realizaram um estudo analisando doença hepática veno-oclusiva induzida pela erva *Sedum aizoon*, acessando características clínicas e medidas de precaução. Foram reportados 41 pacientes de periódicos médicos entre 1998 e 2007, com suas doses analisadas. O resultado foi que a reação adversa à *Sedum aizoon* é séria, com relação direta com doença veno-oclusiva, onde há a recomendação de estudos mais abrangentes na farmacologia e toxicologia da erva, provendo, portanto, mais segurança ao paciente, padronizando uso e dosagem racional das drogas de modo geral.

Adachi M et al (2003) estudaram a segurança das ervas Chaso e Onshido, utilizadas no Japão em dietas que visam perda de peso. Foram analisados 12 pacientes, da Keio University Hospital e outros hospitais no Japão, sendo 6 que realizaram uso de Chaso e 6 que realizaram uso de Onshido antes de apresentarem-se com lesão hepática. Todos os 12 pacientes desenvolveram lesão hepática aguda, com aumento nos índices laboratoriais (com ALT média de 1978, entre 283 e 4074) após a ingestão desses produtos. Dois pacientes desenvolveram insuficiência hepática fulminante, sendo um requerindo transplante hepático e outro levado a óbito. N-nitro-fenfluramina, um análogo da fenfluramina, fármaco que foi retirado de circulação em diversos países por causa dos seus efeitos adversos, estavam presentes na preparação desses produtos.

Teschke R et al (2012) analisaram 21 casos submetidos a protocolos específicos, estruturados, quantitativos e atualizados do Council for International Organizations of Medical Sciences, onde a utilização da erva *Chelidonium majus* L., contida no

produto/extrato Greater Celandine, teve relação de causalidade com lesão hepática. Utilizando esse método, foi obtida uma relação de causalidade “muito provável” em 2 e “provável” em 6 pacientes, com baixa relação nos outros 13 em vista às variáveis de confundimento, sendo que em 10 a relação de causalidade era dada como possível e apenas 3 não se constatou possibilidade de relação. Constatam que apesar das variáveis de confundimento reduzirem a relação de causalidade, há evidência muito forte de lesão hepática induzida por *Chelidonium majus* L, no extrato Greater Celandine.

Zhu Y et al (2016) analisaram as condições gerais, história médica, manifestações clínicas, índices bioquímicos, prognóstico e escore RUCAM (Roussed Uclaf Causality Assessment Method) de 595 pacientes no 302 Military Hospital entre janeiro de 2009 e janeiro de 2014. 423 casos (71,1%) foram de pacientes femininas, entre 41 e 50 anos. A mediana de dias para ocorrência de lesão hepática induzida por ervas, a partir do momento que o paciente iniciou a ingestão, foi de 30 dias, sendo 511 casos (85,9%) classificados com lesão hepatocelular. As ervas foram mais utilizadas para doenças de pele (102 casos, 17,1%), doenças osteoarticulares (57 casos, 9,6%) e doenças gastrointestinais (49 casos, 8,2%), abrangendo 207 tipos de patentes medicinais chinesas. *Polygonum multiflorum*, *Psoralea corylifolia* e *Corydalis ambigua* foram ervas bastante observadas nas diversas prescrições. No escore RUCAM, 451 pacientes (74,1%) com HILI foram dados com relação muito possível com ervas chinesas. Insuficiência hepática ocorreu em 47 dos pacientes (7,9%) com HILI, cirrose em 45 (7,6%), HILI crônica em 80 (13,4%), 27 (4,5%) vieram à óbito e 2 (0,3%) realizaram transplante hepático, evidenciando o potencial danoso dessas ervas em relação à lesão hepática.

Zhu Y et al (2015) analisaram, via estudo retrospectivo, a hepatotoxicidade da erva *Polygonum multiflorum* e as características da DILI causada por ela e suas preparações. Estudo foi realizado com 158 pacientes tratados no 302 Military Hospital entre janeiro de 2009 e janeiro de 2014, que fizeram uso da erva e suas preparações antes do aparecimento da DILI. Dos 158 pacientes, 92 (58,2%) combinaram com medicina ocidental e outras preparações fitoterápicas chinesas sem *Polygonum multiflorum*; 66 (41,8%) utilizaram somente *Polygonum multiflorum* e suas preparações. Os padrões clínicos de lesão foram do tipo hepatocelular em 61 casos (92,4%), colestática em 1 caso (1,5%) e mista em 4 casos (6,1%). Foi realizada biópsia em 32 casos (48,15%), com análise patológica determinando degeneração hepatocelular e necrose, infiltração eosinofílica extensa,

fibrose e células de Kupfer com pigmento granular. 4 pacientes apresentaram falência hepática, 4 apresentaram cirrose, 1 óbito.

Yuen MF et al (2006) também buscaram relacionar a hepatotoxicidade das ervas chinesas em portadores de hepatite B crônica. 45 pacientes foram analisados, 7 (15,6%) tiveram suas respectivas disfunções hepáticas atribuídas ao uso das ervas medicinais chinesas. Todos obtiveram um padrão que lembrava uma exacerbação aguda da hepatite B crônica. Em um paciente, que aguarda transplante de fígado, foi observada evolução mais rápida do quadro cirrótico. Também foram observados dois óbitos. Os componentes hepatotóxicos identificados foram *Polygonum multiflorum* Thunb, *Cassia obtusifolia* L, *Melia toosendan* Sieb., *Rheum palmatum* L., *Scolopendra subspinipes mutilans* L, *Alisma orientale* Juzep, *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. e *Mentha haplocalyx* Briq. Foi observada também alteração em uma fórmula, adulterada com um componente altamente hepatotóxico, a N-nitro-fenfluramina.

Estes JD et al (2003) avaliaram a alta prevalência das ervas e suplementos fitoterápicos na insuficiência hepática fulminante (IHF), em um estudo retrospectivo no Hospital Veterans Affairs, no Oregon. Todos os pacientes selecionados, 20, foram referidos para transplante hepático por IHF entre janeiro de 2001 e outubro de 2002. 10 (50%) apresentaram uso recente ou ativo de ervas ou suplementos fitoterápicos hepatotóxicos; 10 não tiveram qualquer histórico de uso. Nos pacientes usuários, 7 (35%) não possuíam nenhuma outra causa identificável de falência hepática. A relação de prevalência do uso das ervas e suplementos fitoterápicos com IHF na instituição estudada superou a toxicidade por paracetamol e hepatites virais.

Schoepfer AM et al (2006) estudaram a potencialidade hepatotóxica de produtos ditos como “naturais”, cada vez mais populares e com uma falsa percepção de segurança pela população geral. 12 casos de hepatite tóxica implicando preparações da Herbalife entre 1998 e 2004 foram analisados, sendo 10 suficientemente documentados para ser estabelecida uma relação causal. A mediana de idade dos pacientes foi de 51 anos (30 – 69) e a mediana da latência até apresentação dos sintomas foi de 5 meses. 7 dos 10 pacientes foram submetidos a biópsia hepática, evidenciando necrose, infiltração linfocitária e eosinofílica e colestase em 5 pacientes; um paciente com insuficiência hepática fulminante foi transplantado com sucesso, mostrando hepatite de células

gigantes. Síndrome de obstrução sinusoidal foi observada em um paciente e, dos pacientes que não realizaram biópsia hepática, 2 apresentaram lesão hepatocelular e um apresentou lesão mista. Causalidade por reação adversa à droga foi encontrada como certa em 2 e como provável em 7 pacientes.

Marjorie Argollo et al (2014) relatam um caso de dano hepático em uma paciente de 79 anos após a utilização em associação de *Hypericum perforatum* (Erva de São-João) e copaíba. O *Hypericum perforatum* é distribuído em diversos países, com indicação para o tratamento de depressão leve a moderada, ansiedade, insônia e nevralgias. Age sobre o citocromo P450, e sua interação com outros fármacos favorece os seus efeitos adversos, tendo sua hepatotoxicidade já bem descrita na literatura. A copaíba, muito utilizada como anti-inflamatório, não teve sua participação, em conjunto com o fitoterápico, excluída no caso da hepatite aguda da paciente.

Robert B. Saper et al (2008) realizaram um estudo através do teste da composição dos produtos ayurvédicos. Pesquisando em 5 grandes sites de busca, nos quais resultaram em 25 websites e uma lista de 673 produtos identificados, compraram, de forma aleatória, 230. Após a compra, esses produtos foram testados quanto às suas composições, e 20% dos produtos testados tinham níveis significativos de chumbo, mercúrio, arsênico e outras substâncias tóxicas. Os níveis de toxicidade dos produtos do mercado norte-americano eram, ainda assim, menores do que os encontrados no mercado indiano.

Pinto B et al (2014) descreve 30 casos de pacientes apresentando sintomas de intoxicação crônica por arsênico, comprovado por alta concentração de arsênico no sangue, urina, cabelo e unhas. Após suspensão da droga ayurvédica utilizada, 6 meses após tratamento, os níveis de arsênico no sangue se normalizaram e houve melhora clínica em todos os pacientes.

## VI. DISCUSSÃO

O uso de medicamentos a base de ervas está cada vez mais popular e aceito pela população geral, que não observam malefícios e ainda justificam os supostos benefícios através do fato de serem “produtos naturais”. Várias ervas presentes em diversos produtos, por sua vez, estão cada vez mais relacionadas a diversos casos graves de hepatotoxicidade, e a facilidade com que esses produtos são encontrados para a compra é algo que deve ser acessado urgentemente. Dos artigos selecionados, todos destacam o grande potencial nocivo dos medicamentos fitoterápicos e seus perigosos desdobramentos, um problema cada vez mais crescente e com necessidade de cada vez mais atenção.

Exemplo importante é o do fitoterápico Fo-Ti (He-Shou-Wu, Shou-Wu-Pian), à venda no Brasil em várias lojas e sites, que entre outras coisas promete ser um produto anti-envelhecimento, promovendo longevidade, vitalidade sexual e até oferecido como solução de calvície<sup>10,11</sup>. Consta em sua composição, no entanto, a *Fallopia multiflora* (*Polygonum multiflorum*), relacionada a vários estudos<sup>12-16</sup> que demonstram a relação de evidência entre seu uso e a ocorrência de lesão hepática grave, além de interação potencialmente danosa com diversas outras substâncias, como o álcool e varfarina<sup>11,12</sup>. Os principais constituintes do Fo-Ti são polifenóis e antraquinonas, sendo que a metabolização das antraquinonas pelo organismo, em antronas, pode induzir lesão hepática. A lesão induzida pelo *Polygonum multiflorum* é comumente do tipo hepatocelular, constando nos estudos realizados a escala Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) de modas 8 e 9, significando uma relação “altamente provável” ou “definitiva” do ingrediente e a consequente hepatotoxicidade<sup>17,18</sup>. A escala RUCAM é utilizada para relacionar e aumentar a confiabilidade de diagnóstico de Lesão Hepática Induzida por Drogas – DILI. Seus escores na relação vão de “excluída” (menor ou igual a zero), “improvável” (1-2), “possível” (3-5), “provável” (6-8) e “definitiva ou altamente provável” para escores maiores do que 8.

Também extremamente utilizado no mercado brasileiro e banido nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* – FDA, em 2009, onde foi reformulado e relançado, o Hydroxycut®, termogênico que promete, além do emagrecimento real e duradouro, definição muscular e aumento do rendimento em exercícios físicos, contém em sua composição extrato de chá verde (*Camellia sinensis*), erva que também está relacionada a vários problemas hepatotóxicos, de hepatite aguda à insuficiência



hepática<sup>19</sup>. O consumo de *Camellia sinensis*, particularmente no chá verde, experimenta substancial crescimento, concomitante a uma promessa de benefícios à saúde – como o combate à obesidade, o diabetes mellitus, o câncer e doenças cardiovasculares<sup>20–23</sup>. No entanto, pesquisas atuais não só não conseguiram relacionar a substância aos efeitos preventivos prometidos como também conseguiram relacioná-la a vários casos de hepatotoxicidade, principalmente em fitoterápicos para perda de peso<sup>24,25</sup>. Importante destacar também o fitoterápico para perda de peso Exolise®, ou extrato de chá verde AR25, onde estudos demonstravam ser um produto natural para o tratamento da obesidade, estimulando a termogênese. Foi retirado do mercado em 2003, após diversos casos relacionados de hepatotoxicidade<sup>25,26</sup>, contribuindo para que houvesse uma revisão da classe de segurança dos produtos com extrato de chá verde, de classe 1 para classe 2, exigindo avisos de segurança no rótulo dos produtos.

A Ayurveda, Medicina Tradicional e Complementar Indiana, conta com diversos estudos relacionando seus produtos a um grande problema dos fitoterápicos vendidos à margem da regulação: quantidade significativa de metais pesados e outras substâncias tóxicas, o que pode ocasionar fenômenos mutagênicos, carcinogênicos, teratogênicos, promotores de stress oxidativo, entre outros. Estudo realizado em 2005<sup>27</sup>, ao comprar 230 produtos aleatórios de 25 websites diferentes, detectou a presença de substâncias tóxicas em cerca de 20% dos produtos, superando qualquer nível aceitável de ingestão diária dessas substâncias. Entre as substâncias detectadas, destacam-se o chumbo, o mercúrio e o arsênico. Como a regulação desses produtos ainda enfrenta bastantes obstáculos para a sua evolução, ainda encontra-se vários estudos relacionando medicamentos da Ayurveda a casos de intoxicação e morte<sup>28–33</sup>.

Outros produtos bastante consumidos no mercado brasileiro são a base de extrato de Celidônia (*Chelidonium majus*), a “erva das verrugas”, onde há a promessa de um tratamento natural contra espinhas, ação anti-inflamatória e anti-microbiana, além de utilizada em pacientes com transtornos biliares e com Síndrome do Intestino Irritável. Também, vários estudos demonstram a relação da *Chelidonium majus* com diversos danos hepáticos, tanto nos seus produtos quanto nas suas mais diversas preparações. Sua administração oral foi banida da Europa pelo Comitê on Herbal Medicinal Products (HMPC), após o aparecimento de dezenas de relatos de hepatotoxicidade. A maioria das reações adversas à droga estão relacionadas ao fígado e trato biliar, sendo a

hepatotoxicidade não dose-dependente e a lesão mais comum encontrada foi a do tipo hepatocelular.

Na China, local de início da Medicina Tradicional e da utilização de ervas medicinais, várias pesquisas colocam em dúvida não só a eficácia dessas ervas como também alertam para o seu potencial danoso,<sup>34-39</sup> em uma população onde cerca de 40% utiliza-se dessa prática. Além disso, enquanto no resto do mundo a droga de maior foco em hepatotoxicidade é o paracetamol, na China são as ervas tradicionais que dominam o quadro<sup>31</sup>. *Radix bupleuri* (*Bupleurum chinense*) é ingrediente-chefe do Xiao-Chai-Hu-Tang, fitoterápico também bastante consumido no Brasil, que promete o tratamento de irritabilidade ocasionada por “estagnação do Qi do fígado”, quando na verdade os estudos apontam a erva como principal agente causador do declínio da função hepática nos pacientes que fizeram o seu uso<sup>40-43</sup>.

Como observado nos artigos referenciados, há uma constante necessidade de maiores estudos, entre ensaios clínicos e pré-clínicos, para verificação mais segura da toxicidade desses medicamentos. No Brasil, algumas resoluções alinham-se nesse sentido, como a RDC nº 48, de 25 de outubro de 2013, publicada pela ANVISA, que aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, e a RE nº 90, também publicada pela ANVISA, de 16 de março de 2004, que determina a publicação do guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos.

Em contrapartida, apesar de todos os avanços já conquistados, ainda há uma enorme carência regulatória desses produtos fitoterápicos, haja visto que muitos continuam sendo vendidos em inúmeras lojas físicas e principalmente virtuais, mesmo com vários estudos constatando seus efeitos tóxicos, em um mercado que vem experimentando enorme crescimento de seguidores nas últimas décadas.

## **VII. CONCLUSÕES**

1. Mesmo ainda com escassez de estudos em diversas linhas, a literatura já apresenta evidências suficientes de hepatotoxicidade de muitos fitoterápicos.
2. A revisão de literatura apresentada demonstrou que há casos contundentes de hepatotoxicidade relacionada ao uso de fitoterápicos.
3. Um grande problema observado é o fato do paciente muitas vezes recorrer a essa utilização por acreditar que não há malefícios em produtos ditos como “naturais”.
4. O uso de fitoterápicos está cada vez mais popular, mundialmente, nas diversas esferas da sociedade.
5. Os produtos protagonistas dos casos de hepatotoxicidade podem ser facilmente comprados em farmácias ou lojas físicas e virtuais.
6. A maior regulamentação desses produtos ainda é um grande problema de saúde pública, tanto no Brasil quanto no mundo, e, num mercado de enorme crescimento de usuários, é cada vez mais urgente.

## VIII. SUMMARY

**Integrative practices in hepatology: use of herbal and hepatotoxicity.** The use of herbal notes significant increase in the world population over the years, reflecting a search for a treatment that is not always based of scientific and regulatory rigors. It is also observed an increase in diseases in the user population of this therapy, especially in its hepatotoxic developments. Nonetheless, it is a warning sign that should be investigated, and that is often overlooked by the patient or has your use wildly stimulated by industry. **Objectives:** To review the literature in order to evaluate the relationship between the use of herbal medicines and their possible causes of hepatotoxicity. **Methodology:** This is a systematic review on the use of herbal medicines and their influences on hepatotoxicity. Bibliographic sources will be used, such as books and scientific articles, searched at the following data sources: SCIELO, PUBMED/MEDLINE and LILACS, supplemented by manual review of journals in bioethics and medical education. In order to corroborate the results found in the literature, combined keywords were used, such as “hepatotoxicity” and “herbal”, “herbs” and “alternative medicine”. Articles will be accepted in English and in Portuguese, from January 1995 to May 2016. **Results.** Of the 239 articles found, after reading the title 204 were excluded , leaving 35 where 17 were excluded after reading the abstracts and 5 after complete reading of the text .**Discussion/ Conclusions:** The presence of conclusive studies linking the use of herbal products and cases of hepatotoxicity, either by effects of the substance itself or by toxic substances found in their composition. Therefore, more regulation is urged on these products, which can still be obtained easily in both physical and virtual stores. **Keywords:** phytotherapy, hepatotoxicity, traditional medicine, ayurveda

**IX. CRONOGRAMA:**

Atividades	2º Semestre de 2014	1º Semestre de 2015	2º Semestre de 2015	1º Semestre de 2016
Elaboração do projeto	X			
Estudo bibliográfico	X	X		
Desenvolvimento do projeto	X			
Levantamento de dados		X	X	
Análise de dados			X	
Elaboração do relatório final				X
Desenvolvimento da monografia			X	

## **X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. WHO. (2002b). *Traditional Medicine Strategy (2002–2005)*. WHO/EDM/TRM/2002.1. Geneva, Switzerland: World Health Organization
2. BRASIL. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Aprova a “Disposição sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos”. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
3. World Health Organization (WHO). National Policy on Traditional Medicine and Regulation of Herbal Medicines; Report of WHO Global Survey; WHO: Geneva, Switzerland, 2005.
4. Pelkonen O, Xu Q, Fan T. Why is research on herbal medicinal products important and how can we improve its quality?. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2014;4(1):1.
5. Brasil. (2006). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília: Ministério da Saúde.
6. WHA62.13. Traditional medicine. In: Sixty-second World Health Assembly, Geneva, 18–22 May 2009. Resolutions and decisions, annexes. Geneva, World Health Organization, 2009.
7. World Health Organization. Traditional medicine strategy 2014-2023. Geneva: World Health Organization; 2013.
8. Foster DF, Phillips RS, Hamel MB, Eisenberg DM. Alternative medicine use in older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(12):1560-5.
9. WHO. (2002b). *Traditional Medicine Strategy (2002–2005)*. WHO/EDM/TRM/2002.1. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
10. AMAZON.com "He Shou Wu for Gray Hair - Chinese Herb Stimulates Hair Growth - Most Powerful Shou Wu Available". Disponível em <<https://www.amazon.com/Shou-Gray-Hair-Stimulates-Available/dp/B0038OVCN4>>. Último acesso em 21/09/2016.
11. ALIEXPRESS.com "Premature Grey Hair Loss Anti-aging Fo-Ti Zhi-He Shou-Wu Powder 500g". Disponível em <<https://pt.aliexpress.com/store/product/Premature-Grey-Hair-Loss-Anti-aging->

Fo-Ti-Zhi-He-Shou-Wu-Powder-500g-

Feedback/912198\_1317276663.html?detailNewVersion=&categoryId=660199>.

Último acesso em 21/09/2016.

12. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol* 2005;43:901-910.
13. Park GJ, Mann SP, Ngu MC. Acute hepatitis induced by ShouWu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:115-117.
14. Mazzanti G, Battinelli L, Daniele C, et al. New case of acute hepatitis following the consumption of Shou Wu Pian, a Chinese herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *Ann Intern Med* 2004;140:W30.
15. Witte P, Lemli L. The metabolism of anthranoid laxatives. *Hepatogastroenterology* 1990;37:601-605.
16. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:141-158.
17. Jung KA, Min HJ, Yoo SS, et al. Drug-Induced Liver Injury: Twenty Five Cases of Acute Hepatitis Following Ingestion of *Polygonum multiflorum* Thunb. *Gut Liver*. 2011;5(4):493-9.
18. Zhu Y, Liu SH, Wang JB, et al. [Clinical Analysis of Drug-induced Liver Injury Caused by *Polygonum multiflorum* and its Preparations]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2015;35(12):1442-7.
19. Maridass, M.; de Britto, A.J. Origin of plant derived medicines. *Ethnobot Leaflets* 2008, 12, 373–387.
20. Butt MS, Ahmad RS, Sultan MT, Qayyum MM, Naz A (2015) Green tea and anticancer perspectives: updates from last decade. *Crit Rev Food Sci Nutr* 55:792–805. doi:10.1080/10408398.2012.680205.
21. Keske MA, Ng HL, Premilovac D, Rattigan S, Kim JA, Munir K, Yang P, Quon MJ (2015) Vascular and metabolic actions of the green tea polyphenol epigallocatechin gallate. *Curr Med Chem* 22:59–69. doi:10.2174/0929867321666141012174553.
22. Wierzejska R (2014) Tea and health—a review of the current state of knowledge. *Przegl Epidemiol* 68(501–6):595–599.

23. Wang L, Zhang X, Liu J, Shen L, Li Z (2014) Tea consumption and lung cancer risk: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Nutrition* 30:1122–1127. doi:10.1016/j.nut.2014.02.023.
24. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, Mastrangelo S (2009) Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol* 65:331–341. doi:10.1007/s00228-008-0610-7.
25. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, Marles RJ, Pellicore LS, Giancaspro GI, Low Dog T (2008) Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf* 31:469–484. doi:10.2165/00002018-200831060-00003.
26. Zhao P, Wang C, Liu W, Chen G, Liu X, Wang X et al. Causes and Outcomes of Acute Liver Failure in China. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e80991.
27. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A, et al. Lead, Mercury, and Arsenic in US- and Indian-Manufactured Ayurvedic Medicines Sold via the Internet. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2008;300(8):915-923. doi:10.1001/jama.300.8.915.
28. Pinto B, Goyal P, Flora SJS, Gill KD, Singh S. Chronic Arsenic Poisoning Following Ayurvedic Medication. *Journal of Medical Toxicology*. 2014;10(4):395-398. doi:10.1007/s13181-014-0389-0.
29. Saper RB, Kales SN, Paquin J, et al. Heavy Metal Content of Ayurvedic Herbal Medicine Products. *JAMA*. 2004;292(23):2868-2873. doi:10.1001/jama.292.23.2868.
30. Gunturu KS, Nagarajan P, McPhedran P, Goodman TR, Hodsdon ME, Strout MP. Ayurvedic herbal medicine and lead poisoning. *Journal of Hematology & Oncology*. 2011;4:51. doi:10.1186/1756-8722-4-51.
31. Lee CH, Wang JD, Chen PC. Risk of liver injury associated with Chinese herbal products containing radix bupleuri in 639,779 patients with hepatitis B virus infection. *PLoS ONE*. 2011;6(1):e16064.
32. Huang WF, Wen KC, Hsiao ML. Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(4):344-50.
33. Espinoza EO, Mann MJ, Bleasdel B. Arsenic and mercury in traditional Chinese herbal balls. *N Engl J Med*. 1995;333(12):803-4.



34. Kang-yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 1992;34(3):235-8.
35. Fontana R, Watkins P, Bonkovsky H, Chalasani N, Davern T, Serrano J et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Prospective Study. *Drug Safety*. 2009;32(1):55-68.
36. Wu GL, Yu GY, Chen J. [Clinical analysis of hepatic veno-occlusive disease induced by *Sedum aizoon*]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2008;33(20):2402-4.
37. Nin chau T, Cheung WI, Ngan T, et al. Causality assessment of herb-induced liver injury using multidisciplinary approach and Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(1):34-9.
38. Adachi M, Saito H, Kobayashi H, et al. Hepatic injury in 12 patients taking the herbal weight loss AIDS Chaso or Onshido. *Ann Intern Med*. 2003;139(6):488-92.
39. Teschke R, Glass X, Schulze J, Eickhoff A. Suspected Greater Celandine hepatotoxicity: liver-specific causality evaluation of published case reports from Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(3):270-80.
40. Zhu Y, Li YG, Wang Y, et al. [Analysis of Clinical Characteristics in 595 Patients with Herb-induced Liver Injury]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2016;36(1):44-8.
41. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, et al. Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol*. 2007;47(4):521-6.
42. Yuen MF, Tam S, Fung J, Wong DK, Wong BC, Lai CL. Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(8):1179-86.
43. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg*. 2003;138(8):852-8.