



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Revisão sistemática: hepatotoxicidade associada ao uso de suplementos alimentares**

**Carlos Magalhães Borges Júnior**

Salvador (Bahia)  
junho, 2016

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

M188	Júnior, Magalhães Borges Carlos Revisão Sistemática: hepatotoxicidade associada ao uso de Suplementos Alimentares/ Carlos Magalhães Borges Júnior. (Salvador, Bahia): C.M.B.J, Júnior, 2016
	43 p,
Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)	
Professor orientador: Raymundo Paraná	
Palavras chaves: 1. Hepatotoxicidade 2. Suplemento Alimentar 6. Erva I. Paraná, Raymundo. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.	
CDU: 616.36:612.392	



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Revisão sistemática: hepatotoxicidade associada ao uso de suplementos alimentares**

**Carlos Magalhães Borges Júnior**

Professor orientador: **Raymundo Paraná**

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, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Maio, 2015

**Monografia:** *Revisão sistemática: hepatotoxicidade associada ao uso de suplementos alimentares*, de **Carlos Magalhães Borges Júnior**.

Professor orientador: **Raymundo Paraná**

**COMISSÃO REVISORA:**

**Raymundo Paraná Ferreira Filho**, Professor do departamento de Medicina e apoio diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

**Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

**Marcus Antônio de Mello Borba**, Professora do Departamento de Cirurgia experimental e Especialidades cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X 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 \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

*Meus netos, são todos gênios* (**Nercio Joaquim dos Santos**)



A minha família, **Carlos Magalhães  
Borges, Maria da Conceição Barbosa  
Borges e Alex Barbosa Magalhães  
Borges**

## **EQUIPE**

- Carlos Magalhães Borges Junior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: magalhães\_med@hotmail.com
- Raymundo Paraná, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios
----------------------



## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Raymundo Paraná**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ Ao Doutorando Genário Oliveira dos Santos Junior pela atenção ao meu trabalho.

## SUMÁRIO

<b>I. RESUMO</b>	<b>2</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>3</b>
	<b>4</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>7</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>9</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>25</b>
<b>VII. CONCLUSÃO</b>	<b>28</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>29</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>32</b>

## I. RESUMO

**Fundamentação Teórica:** A obesidade/sobrepeso cresceu no Brasil e no mundo nas duas últimas décadas. Associado ao ganho ponderal excessivo surge a busca pela diminuição do peso, através do uso de suplementos alimentares que podem ser comercializados sem prescrição médica. Entretanto, muitos desses suplementos, inclusive, os classificados popularmente como naturais, apresentam efeitos tóxicos ao fígado **Objetivo:** Sintetizar as evidências científicas recentes a respeito dos efeitos hepatotóxicos dos suplementos alimentares que estão sendo consumidos com maior frequência nos últimos anos. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura. Foram utilizadas as bases de dados: PubMed, Scielo, CAPES e Lilacs. Os operadores booleanos “or” “and” relacionando suplementos alimentares, hepatotoxicidade entre outros unitermos. Os artigos foram filtrados a partir de um fluxograma e posteriormente foi feita uma análise qualitativa. **Resultados:** Foram selecionados 724 estudos através dos filtros, nas bases eletrônica de dados do PubMed, Scielo, CAPES e Lilacs desses, após leitura dos resumos foram incluídos 144, pois faziam referências ao tema, após verificação de disponibilidade resultaram 20 estudos. Foram excluídos 2 estudos por estarem repetidos, com 18 artigos para a análise . **Discussão/Conclusão:** Após análise e leitura dos artigos ficou evidente que existe uma associação entre suplementos alimentares/ervas e dano hepático em diferentes níveis. Muitas ervas encontram-se contaminadas e a população não tem a percepção dos malefícios a sua saúde

**Palavras chave:** 1. Hepatotoxicidade; 2. Suplementos alimentares; 3. Ervas.

## **II. OBJETIVO**

Sintetizar as evidências científicas recentes a respeito dos efeitos hepatotóxicos dos suplementos alimentares, consumidos com maior frequência nos últimos anos.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A obesidade tem aumentado no Brasil e no mundo. Dados da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia demonstraram que quase metade da população brasileira esta acima do peso, sendo que 42,7% da população estavam acima do peso no ano de 2006 e em 2011, esse número cresceu e passou para 48,5%<sup>(01)</sup>. Essa prevalência deve-se principalmente, ao processo de globalização, que trouxe importantes mudanças nos hábitos de vida e originou um perfil populacional sedentário, gerando uma transição nutricional, relacionada a mudanças quanto ao padrão alimentar<sup>(02)</sup>.

Segundo a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO) o número de obesos no mundo quase que dobrou desde 1980<sup>(01)</sup>. A partir de então, a busca pela perda de peso foi condicionada por várias motivações.

A primeira, a promoção da saúde através da incorporação de hábitos de vida que possam prevenir doenças associadas ao sobrepeso/obesidade como diabetes, doenças cardiovasculares (DCR) e alguns cânceres<sup>(02)</sup>. Essa busca pela diminuição do peso está também estimulada pelos meios de comunicação que divulgam essa associação, que está bem evidenciada na literatura. Em um estudo do National Health and Nutrition Examination Study III<sup>(03)</sup>, por exemplo, que envolveu mais de 16 mil participantes, a obesidade foi associada a um aumento da prevalência de doenças como diabetes tipo 2 (DM2), doença da vesícula biliar, doença arterial coronariana (DAC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), osteoartrose (OA) e dislipidemia<sup>(04)</sup>. A outra motivação é a busca do “corpo perfeito”, principalmente entre as mulheres, principal foco midiático vinculando o padrão de beleza do corpo magro e conotações de autoestima associado a valores de sucesso, controle, aceitação e felicidade<sup>(02)</sup>. Entretanto alguns trabalhos mostram que os homens também estão se preocupando mais com a estética e utilizando, inclusive, mais suplementos alimentares que o gênero feminino<sup>(05)</sup>.

O crescente interesse em dieta e saúde tem estimulado o mercado dos suplementos alimentares e a oferta em lojas de alimentos e farmácias também tem crescido. A maioria dos suplementos podem ser adquiridos sem prescrição, podendo causar danos à saúde<sup>(06)</sup>, em especial hepatotoxicidade. De acordo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) alguns suplementos contêm ingredientes que não são seguros para o consumo, contendo substâncias com propriedades terapêuticas, que não

podem ser consumidas sem acompanhamento médico<sup>(07)</sup>. De acordo nota de alerta lançada pela Agência reguladora a legislação sanitária brasileira não prevê a categoria “suplemento alimentar”<sup>(07)</sup>. Assim, os produtos apresentados em formatos farmacêuticos fabricados no país ou importados devem ser regularizados como medicamentos ou alimentos de acordo com sua composição e finalidade de uso<sup>(08)</sup>. Isso mostra que as autoridades brasileiras já se mostram preocupadas com dimensão tomada pelos suplementos alimentares.

A maioria das lesões hepáticas envolve os mecanismos de necrose/apoptose direta do hepatócito e estão associados à infiltração celular. A necrose pode ficar limitada a algumas células esparsas dentro dos lóbulos hepáticos (necrose focal) ou acometer determinadas regiões do lóbulo (necrose zonal), lóbulos inteiros (necrose submaçica) ou todo o fígado (necrose maciça). A necrose centrotubular é característica da lesão isquêmica e de muitas reações químicas medicamentosas e tóxicas. A necrose maciça também é causada mais comumente pela toxicidade química e medicamentosa grave ou pela hepatite viral<sup>(09)</sup>.

Outros mecanismos que envolvem o comprometimento hepático por medicamentos são: esteatose hepática, que é descrita histologicamente em um padrão microvesicular e macrovesicular, neste último, caracterizado histopatologicamente por hepatócitos, com único vacúolo de gordura preenchendo a célula, geralmente este processo está relacionado ao uso de corticóides; as reações colestáticas, que são caracterizadas histologicamente por colestase (canalículos dilatados, grânulos marrons no citoplasma dos hepatócitos), apresentam algum grau de necrose celular hepática, lesão dos ductos biliares e infiltração inflamatória por leucócitos polimorfonucleares; a colestase pura sem sinais de necrose hepatocelular é quase exclusivamente observada em pacientes que usam contraceptivos. Estes também podem levar ao aparecimento de adenomas hepáticos, ou Síndrome de Budd-Chiari, ambos com uma prevalência de 0,5% (1/204)<sup>(10)</sup>.

Diversas substâncias contidas em suplementos alimentares, mesmo ditos como naturais já mostram efeitos adversos ao fígado causando lesões, o ácido úsnico contido em diversos suplementos alimentares dietéticos já foi relatado como hepatotóxico<sup>(11)</sup>. Substâncias contidas no suplemento alimentar Herbalife® já foram relatadas como

agressiva ao fígado num importante jornal (Journal of Hepatology) da Associação Européia para o Estudo do Fígado<sup>(12)</sup>.

Alguns artigos relatam o perfil de substâncias contidas nos suplementos alimentares que estão associadas aos efeitos hepatotóxicos<sup>(13)</sup>, outros estudos apresentam relatos de caso associado ao uso dos suplementos<sup>(11)</sup>. Ainda existem casos de desenvolvimento de hepatites tóxicas por suplementos alimentares<sup>(14)</sup>. Com isso torna-se relevante uma revisão sistemática a fim de apresentar e sintetizar o que a literatura revela a respeito do assunto, pois o tema é recente e pouco presente na literatura científica.

## IV. METODOLOGIA

### 1. ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS PARA SEREM INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA:

O período das publicações está contido entre março de 1994 a março de 2014, totalizando 20 anos, os artigos no idioma português e inglês serão incluídos e os desenhos de estudo não serão critérios de restrição.

### 2. FONTES DE INFORMAÇÃO USADAS PARA A PESQUISA DA LITERATURA:

As bases de dados: SCIELO<sup>(1)</sup>, PubMed<sup>(2)</sup>, Web of Science<sup>(3)</sup> e Lilacs<sup>(4)</sup>.

### 3. ESTRATÉGIAS USADAS PARA PESQUISA DA LITERATURA:

Foram utilizados os operadores booleanos AND e OR nas pesquisas, com os seguintes unitermos:

- A. FOOD SUPPLEMENT,
- B. HEPATOTOXIC.
- C. HERB
- D. SUPLEMENTO ALIMENTAR,
- E. HEPATOTOXICIDADE,
- F. ERVAS

### 4. PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA

---

<sup>1</sup> <http://search.scielo.org/index.php>

<sup>2</sup> [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

<sup>3</sup> [http://www.periodicos.capes.gov.br/?option=com\\_pcollection&mn=70&smn=79&cid=81](http://www.periodicos.capes.gov.br/?option=com_pcollection&mn=70&smn=79&cid=81)

<sup>4</sup> <http://lilacs.bvsalud.org/>



Os artigos foram escolhidos baseados em critérios anteriormente já citados, isso resultou no fluxograma. Baseado na leitura dos títulos e resumos dos mesmos foram excluídas as publicações com seguintes características: (a) sem relação com o objetivo do estudo; (b) se em duplicata; (c) que tenha utilizado os mesmos dados de estudo já selecionado ou (d) que não estivessem disponibilizados gratuitamente na íntegra.

Na etapa seguinte, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados para verificar quais aqueles observavam os critérios de elegibilidade (adiante descritos). Caso selecionado o artigo, foi realizada a análise qualitativa, para levantar os dados de interesse deste estudo:

- ;
- a. Motivação para uso do suplemento ou ervas, e, se descrita, qual a principal motivação;
  - b. Padrão de lesão hepática
  - c. Mecanismos de lesão hepática
  - d. Contaminação das ervas

## 5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

### **Críticos de inclusão**

- Estudo realizado em humanos
- Estudos publicados entre março de 1994 a março de 2014
- Idioma: inglês português, espanhol ou francês
- Contendo os unitermos supracitados

### **Críticos de exclusão**

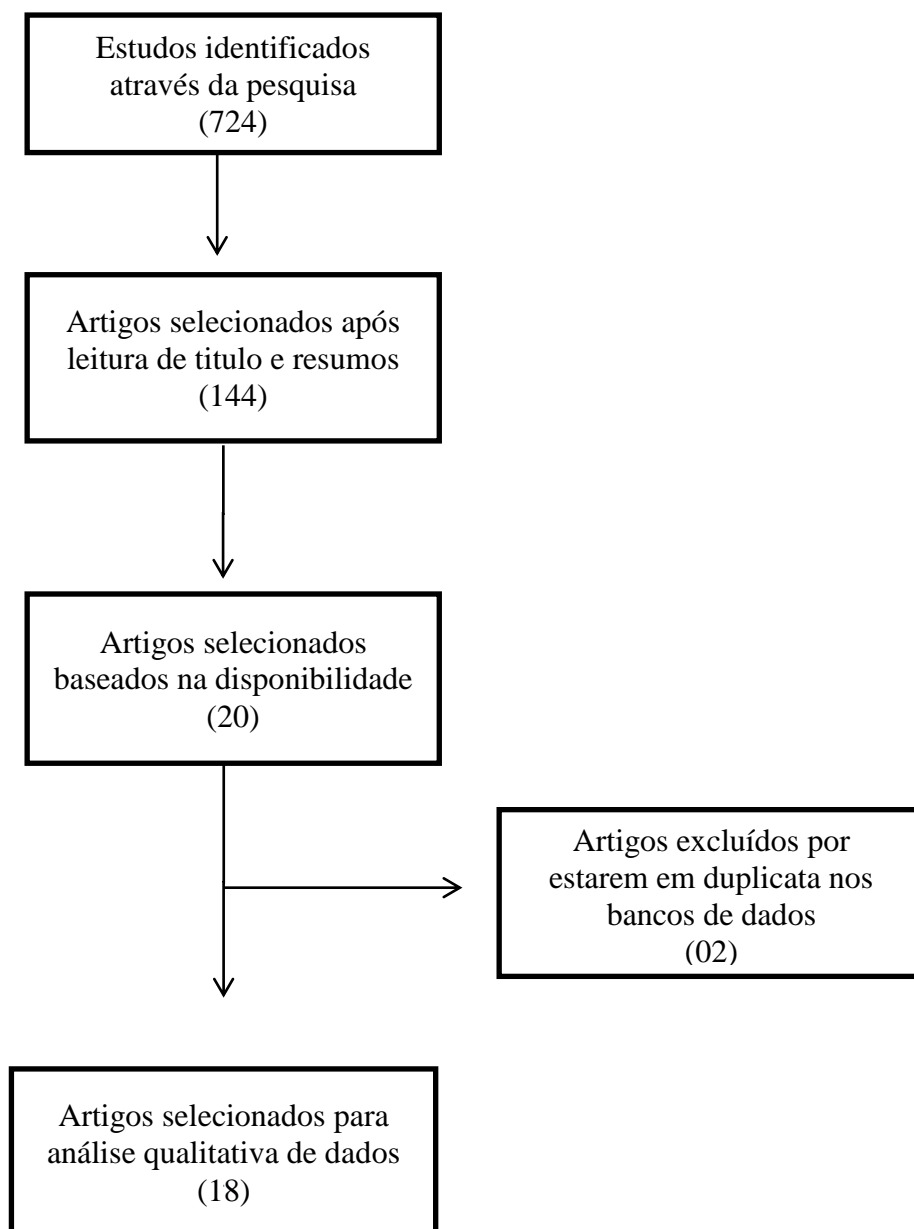
- Estudos realizados in vitro
- Texto não disponibilizado de forma gratuita

## V. RESULTADOS

Foram selecionados 724 estudos através dos filtros, nas bases eletrônica de dados do PubMed, Scielo, Web of Science e Lilacs desses, após leitura dos resumos foram incluídos 144, destes foram selecionados 20 estudos que obedeceram aos critérios de elegibilidade do estudo. 02 estudos foram excluídos por estarem repetidos. A descrição do processo de seleção dos estudos encontra-se sintetizada na Figura II.

Figura II.

Fluxograma de seleção dos artigos



As publicações se concentraram entre os anos de 2003 a 2014, predominando os anos de 2011 e 2014 com 3 artigos respectivamente representando aproximadamente dois terços das publicações, o restante dos anos apresentou aproximadamente o outro um terço.

**Quadro 1:** Distribuição dos artigos quanto aos periódicos encontrados, quantidade e ano das publicações

<b>PERIÓDICO</b>	<b>QUANTIDADE</b>	<b>ANO DE PUBLICAÇÃO</b>
ARCH SURG	1	2003
Gastroenterology and Hepatology Unit	1	2008
Aliment Pharmacol Ther	1	2013
REV ESP ENFERM DIG (Madrid)	2	2005, 2013
Rev Bras Farmacogn	1	2014
Int J Emerg Med	1	2009
Nat. Prod. Bioprospect	1	2011
Maturitas	1	2009
Journal of Ethnopharmacology	1	2013
PLOS ONE	2	2011, 2012
Food Chemistry	1	2012
Journal of Hepatology	1	2011
Journal of Gastroenterology and Hepatology	1	2008
Aliment Pharmacol Ther	1	2006
NCBI	2	2014

**QUADRO 2. Artigos selecionados**

<b>AUTOR</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>FONTE DE DADOS</b>
Estes et al	High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure	Lilacs
Chitturi and Farrell	Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins	Lilacs
Pittler and Ernst	Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products	lilacs
Jorge and Jorge	Hepatotoxicity associated with the ingestion of Centella asiaticaScielo	Scielo
Moreira et al	Traditional use and safety of herbal medicines	Scielo
Phua et al	Dietary supplements and herbal medicine toxicities — when to anticipate them and how to manage them	Capes
Eichhorn et al	Self-medication with nutritional supplements and herbal over-the-counter products	Capes
Teschke et al	Suspected black cohosh hepatotoxicity— Challenges and pitfalls of causality assessment	Capes
Wang et al	Senecio scandens Buch.-Ham.: A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and toxicity	PubMed
Auerbach et al	Traditional Herbal Medicine Use Associated with Liver Fibrosis in Rural Rakai, Uganda	PubMed

Pacifico et al	NMR-based metabolic profiling and in vitro antioxidant and hepatotoxic assessment of partially purified fractions from Golden germander ( <i>Teucrium polium</i> L.) methanolic extract	PubMed
Lee et al	Risk of Liver Injury Associated with Chinese Herbal Products Containing <i>Radix bupleuri</i> in 639,779 Patient with Hepatitis B Virus Infection	PubMed
Ge Lin et al	Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of <i>Gynura segetum</i>	PubMed
Lee et al	Case-crossover study of hospitalization for acute hepatitis in Chinese herb users	Pubmed
Moreira and Garrido	Hepatotoxicidad por productos de herboristería	PubMed
Yuen et al	Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study	PubMed
Teschke et al	Herbal hepatotoxicity: a critical review	PubMed
Teschke et al	Herbalife hepatotoxicity: Evaluation of cases with positive reexposure tests	PubMed

1. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure<sup>(16)</sup>

Estudo realizado nos EUA com 20 pacientes encaminhado ao serviço de transplante hepático, onde destes dez pacientes (50%) eram usuários ativos recentes ou de suplementos potencialmente hepatotóxicos ou ervas e a outra metade não tinham histórico de uso do suplemento. O tempo de uso desses suplementos nesses pacientes variou de dias a meses. A análise histológica de amostras de fígado mostrou necrose hepática significativa em todos os casos, com vários graus de alterações inflamatórias, não houve um padrão único de lesão comum a todos os usuários de suplementos.

Neste estudo foram identificados quatro principais agentes com potencial hepatotóxico, estas foram: lipokinetix (inovações Syntrax Inc, Cape Girardeau, mo), kava, chaparral e Ma Huang.

2. Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins<sup>(17)</sup>

Esta revisão foi em busca das principais drogas hepatotóxicas e seus derivados descrito na literatura, umas dessas substâncias é um composto relacionado N-nitrosfenfluramine, um componente de dois produtos à base de plantas japonesas (Chaso e Onshido) que tem sido implicado em casos de hepatite aguda. Nesse estudo foi demonstrado que 10 de 12 mulheres tiveram lesões hepáticas leves até danos mais agressivos necessitando de transplante hepático devido ao uso de ervas com essa substância. Além desses casos relatados, mais de 800 relatórios com casos de lesão hepática têm sido documentados pelo Ministério da Saúde japonês com esses suplementos de ervas para a perda de peso por. ervas como a Chaso (21 casos), Onshido (135 casos), outros diversos compostos contendo N-nitrosfenfluramine listados incluem Sennomotokounou ( mais de 100 casos) e LipoKinetix (Syntrax e Cape Girardeau) compõe a lista.

O ácido úsnico, Alcalóides Efedrina (Ma Huang), Teucrium polium, lateriflora Scutellaria, herbalife e extratos de chá verde (Camellia sinensis) todos usados como suplemento alimentar com a finalidade de emagrecimento foram evidenciados como hepatotóxicos.

### 3. Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products<sup>(18)</sup>

Nessa revisão as ervas medicinais à base de plantas individuais e combinadas preparações foram implicados em eventos hepatotóxicos, Ma Huang (*Ephedra sinica*), Aristolochia, Bajaolian (*Dysosma pleianthum*), Cascara sagrada (*Rhamnus purshiana* DC), Celidônia (*Chelidonium majus*), Chaparral (*Larrea tridentata*), Têucrio, Confrei, germander (*Teucrium chamaedrys*), Jin Bu Huan, kava (documentado como *Piper methysticum*), Poejo, alcalóides pirrolizidínicos contidas em quatro espécies de plantas (*Crotalaria*, *Heliotropium*, *Senecio* e *Symphytum*), Senna (*Cassia Senna*) e o solidéu (*lateriflora Scutellaria*) foram todos implicados em lesões agudas ou crônicas do fígado levando pacientes ao transplante hepático ou até mesmo a morte.

### 4. Hepatotoxicity associated with the ingestion of *Centella asiatica*<sup>(19)</sup>

Este estudo é uma serie de 3 casos de mulheres que usaram a *Centella asiática* e apresentaram lesão hepática reversível (icterícia e alterações de enzimas hepáticas) com a suspensão da erva em associação com medicamento. A *centella asiática* é comercializada para o tratamento da obesidade e celulite.

O uso dessas erva levou a alterações severas no fígado como a hepatite aguda granulomatosa, com necrose e apoptose celular marcada, principalmente na zona 3. As três pacientes tiveram recuperação total após a retirada da droga, sendo que uma das pacientes teve recidiva após voltar a usar a erva

### 5. Traditional use and safety of herbal medicines<sup>(20)</sup>

O estudo trás que a realidade da regulamentação das ervas no mercado brasileiro, indicando que a regulamentação é frouxa. O estudo demonstrou que a gravidade da toxicidade hepática induzida por drogas varia de disfunção leve a lesões que podem causar a morte. O uso das ervas já levou a níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) elevados acompanhados por aumentos nos níveis de bilirrubina e sintomas

clínicos reversíveis com a descontinuação do tratamento, já foi demonstrado também icterícia e insuficiência hepática. As ervas demonstradas no estudo são: *larrea tridentata* (DC), *Teucrium chamaedrys*, *T. polium*, *t. viscidum*, Blume, *T. capitatum* (Germander), Kava kava, *Sumphytum officinale*, *Senecio* SP, *Crotalaria* SP, *Heliotropium* SP, *Atractylis gummifera*, *Callilepis lauréola*, *Chelidonium majus* L e Herbalife®.

#### 6. Dietary supplements and herbal medicine toxicities — when to anticipate them and how to manage them<sup>(21)</sup>

Esse estudo aponta o efeito tóxico ao fígado da *Piper methysticum* (kava) e *Valeriana officinalis* (valeriana), informando que já há relatos na literatura dessas duas ervas em especial e seus danos ao fígado. As ervas tóxicas mais freqüentemente encontradas em relatórios de uma forma geral, segundo a pesquisa, são aquelas com efeitos hepatotóxicos como ervas que contem alcalóides pirrolizidínicos.

#### 7. Self-medication with nutritional supplements and herbal over-the-counter products<sup>(22)</sup>

O estudo mostra que o uso dessas ervas tem sido defendido como uma alternativa de tratamento por doenças relacionadas com o vírus da imunodeficiência humana. Em entrevista a 114 pacientes infectados com o vírus e selecionados aleatoriamente vinte e cinco participantes (22%) relataram sobre o uso de um ou mais produtos à base de plantas nos últimos três meses. Entre os efeitos desfavoráveis da ervas usadas temos: dermatite, náuseas, vômitos, diarreia, trombocitopenia, coagulopatias, estado mental alterado, hepatotoxicidade e distúrbios eletrolíticos.

A toxicidade hepática já foi relatada em mais de 300 espécies vegetais, incluindo *Heliotropium*, *Crotalaria*, *Senecio*, *Symphytum* e *Callilepis lauréola*.

#### 8. Suspected black cohosh hepatotoxicity—Challenges and pitfalls of causality assessment<sup>(23)</sup>



O Black cohosh (BC) é um medicamento à base de plantas ou suplemento alimentar à base de plantas utilizado para o tratamento dos sintomas da menopausa. Recentemente, no entanto, têm aparecido relatos sobre a ocorrência de hepatotoxicidade.

Neste estudo foram avaliados 69 pacientes com o uso de Black cohosh para verificar a relação de causalidade, destes apenas um paciente mostrou relação de causalidade e o estudo revelou que houve muitas variáveis de confusão como falta de identificação do produto e uso de misturas de ervas com múltiplos.

9. *Senecio scandens* Buch.-Ham: A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and toxicity<sup>(24)</sup>

*Scandens Senecio* apesar de seus efeitos benéficos demonstrados nos estudo possui em sua composição alcalóides pyrrolizidine, que são hepatotoxinas com poder cancerígenos conhecidos.

O artigo mostrou também que existe hepatotoxicidade vinculada ao produto e esta era dependente da dosagem total de alcalóides pyrrolizidine tóxico e não era diretamente relacionado com a quantidade de planta medicinal total. Nove alcalóides pyrrolizidines tóxicos com concentrações variando entre 6,95 ug / g a 7,19 g / g foram detectados em *Scandens senecio*.

10. Traditional Herbal Medicine Use Associated with Liver Fibrosis in Rural Rakai, Uganda<sup>(25)</sup>

Este estudo dividiu dois grupos de pacientes na África contaminados com HIV e pacientes não infectados, os participantes foram questionados sobre o uso da medicina tradicional à base de plantas e avaliadas para outros fatores de risco potenciais para a doença hepática. Todos os participantes foram submetidos a elastografia transitória para verificar fibrose hepática, o que o estudo demonstrou foi que houve uma associação significativa e estatisticamente significante entre o uso de ervas e fibrose hepática. Ervas da família Asteraceae, Fabaceae e Lamiaceae foram as mais associadas com o aumento da fibrose hepática tanto em pacientes infectados quanto em pacientes não infectados.

11. NMR-based metabolic profiling and in vitro antioxidant and hepatotoxic assessment of partially purified fractions from Golden germander ( *Teucrium polium* L.) methanolic extract

O Germander Ouro (*Teucrium polium*.) é uma planta, comumente usado como diurético, antipirético, sudorífico, antiespasmódico, tônico, anti-inflamatório, anti-hipertensivo, analgésico, anti-bacteriano e antidiabético, entretanto hepatite e doença hepática colestática intra-hepática tiveram a etiologia associada após o uso dessa erva. Hepatotoxicidade tem sido atribuída a neo-clerodânicos diterpenóides, cujo anel furano parece ser oxidado pela CYP3A4 para epóxidos reativos. Mesmo se mostrando uma erva interessante para o tratamento de algumas doenças em baixas concentrações a erva já evidenciou efeitos agressivos ao fígado. A tentativa de isolamento dos componentes benéficos não superou, segundo o próprio estudo, o seu potencial de lesão hepática da erva.

12. Risk of Liver Injury Associated with Chinese Herbal Products Containing *Radix bupleuri* in 639,779 Patients with Hepatitis B Virus Infection<sup>(26)</sup>

Estudo feito em Taiwan com pacientes contaminados com hepatite B e o risco de desenvolver lesão hepática após o uso de ervas chinesas contendo *Radix bupleuri*.

Os riscos com o uso de *Xiao-Chai-Hu-Tang* e *Longo Dan-Xie-Gan-Tang* eram significativamente elevados também, e os testes para as tendências da reação dose-resposta foram significativas. O risco adicional incorrido pela adição de cada dose de 19 g de *Radix Bupleuri* foi de 2,19 (IC: 1,66-2,89). Os resultados utilizando o desenho de caso-cruzado permaneceram similares, mostrando que a contaminação com *Radix Bupleuri* potencializava os efeitos danosos ao fígado.

13. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*<sup>(27)</sup>

É sabido que umas das principais causas da síndrome de obstrução sinusoidal hepática é a ingestão de alcalóide pirrolizidínico contido em ervas medicinais. Mais de 8000 casos de obstrução sinusoidal hepática induzidos por alcalóide pirrolizidínico têm sido relatados em todo o mundo e pelo menos 51 dentre eles eram suspeitos de ser atribuída à exposição do medicamento chinês chamado Tusanqi.

Este estudo relatou obstrução sinusoidal hepática confirmada por biópsia hepática, em que o paciente alegou esta tomando Tusanqi, como auto-medicação.

Coletou-se a erva cultivada em casa do paciente e a identificou como *Gynura segetum*, cuja aparência é aparentemente diferente do da *Sedum aizoon* L, uma espécie tradicionalmente utilizado como “Tusanqi”. Dois alcalóides pirrolizidínico hepatotóxicos, nomeadamente senecionina (1) e seneciphylline (2), foram identificados em *G. segetum* e no vinho de suas ervas. As concentrações de senecionina e seneciphylline no vinho das ervas de *G. segetum* foram de 1,13 e 0,83 mg / ml, respectivamente. E essas substâncias se mostraram danosas ao fígado

#### 14. Case-crossover study of hospitalization for acute hepatitis in Chinese herb users<sup>(28)</sup>

Estudo com objetivo de determinar a associação entre prescrições de ervas medicinais chinesas e hospitalizações relacionadas com hepatite aguda em pacientes de Taiwan. Após a investigação de 200 mil pacientes foi verificado que ocorreram 12 casos de hepatites não virais e não alcoólicas relacionadas ao uso dessas ervas medicinais. Em cada paciente foi revelada que a razão de chances aumentou para 4,2 por essas fórmulas prescritas contendo *Radix Paeoniae* (IC 95%: 1,1, 15,7) e *Radix Glycyrrhizae* (IC 95%: 1,2, 15,2).

#### 15. Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study<sup>(29)</sup>

O estudo teve o intuito de verificar os riscos das ervas medicinais chinesas em pacientes com hepatite crônica, dos 45 pacientes com hepatite B crônica estudados, a disfunção hepática em sete (15,6%) deveu-se a medicina tradicional chinesa. Todos

tinham padrão de disfunção hepática que se assemelham às da exacerbação aguda da hepatite crônica B. Três pacientes tiveram resultados adversos (dois óbitos, um transplante de fígado). Um paciente tinha curso acelerado de cirrose e atualmente está à espera de transplante de fígado. Os componentes hepatotóxicos identificados no estudo 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. Houve também um caso de ervas que foram adulteradas com um agente altamente hepatotóxico, que foi o N-nitrosufenfluramine.

#### 16. Hepatotoxicidad por productos de herboristería<sup>(30)</sup>

O estudo demonstrou que o governo espanhol já está atento às ervas que são vendidas, o governo aponta para ervas com potenciais efeitos danosos ao fígado e já realizou a proibição da venda destes produtos. Na lista, produtos que têm sido associados com episódios de hepatotoxicidade são: extrato etanólico de *Camellia Sinensis* (Exolisão® O chá verde), *Actracilys gummifera*, maior celandine, *Crotalaria*, Efedrina (Ma Huang), *heliotropium*, *Piper methysticum* rizoma (kava-kava), *Rham-nus purshiana* (Cáscara), *Senecio vulgaris*, *chamaedrys Teucrium* (Germander), *Symphytum officinale* (confrei) e o álbum víscera.

Outros produtos que têm sido associados com lesão hepática são crotalária, ervas chinesas como *Lycopodium serratum* (Jin Bu Huan) ou Dai-Saiko-TO, *Larrea Tridentata* (Chaparral), *Cassia angustifolia* (Senna), *Callilepis fireweed*, *Morinda citrifolia* (suco de noni), víscera álbum (visco.), *Scutellaria* (solidéu), *Valeriana officinalis*, *Pulegioides Hedeoma*, *Mint pulegium* (petróleo Pennyroyal, poejo), *Couterea latifloral* (Copalchi), quitosana, *Cinnamomum camphora* (Óleo de cânfora, Vicks VapoRub), *Aesculus hippocastanum*, *Cimicifuga racemosa* (Black cohosh), *Serenoa repens* (Saw Palmetto), ácido úsnico, *Azadirachta indica* (nim, neem ou lilás indiano), *Aloe vera*, *Glycine max* (isoflavonas de soja).o estudo também mostra que têm sido descritos diversos casos de toxicidade hepática pela Herbalife ou produtos combinados, como Hydroxycut.

### 17. Herbal hepatotoxicity: a critical review<sup>(31)</sup>

Nesse estudo com 69 casos, foi demonstrado que 21 dos casos apresentados como relatos de casos e notificações espontâneas uma agência reguladora alemã assumiu uma causalidade provável em 22 casos.

O estudo mostrou que a reavaliação dos 21relatos de casos das22 notificações espontâneas usando a escala original do Conselho de Organização de Ciências Médicas (CIOMS) resultou em quatro casos com hepatotoxicidade altamente provável e 12 casos com uma causalidade provável.

Considerando os dados de laboratório, aspectos patogênicos e as manifestações clínicas. Essas ervas levam a uma forma específica de padrão de lesão hepatocelular, provavelmente baseado em um subtipo idiossincrática causada por uma aberração metabólica rara e com características clínicas de toxicidade hepática aguda.

### 18. Herbalife hepatotoxicity: Evaluation of cases with positive reexposure tests<sup>(32)</sup>

Esse estudo teve como objetivo analisar a validade de ensaios aplicados e métodos de avaliação de causalidade para assumir a hepatotoxicidade por herbalife®. foram feitos testes de reexposição positivacom oito pacientes com base nos critérios específicos de teste de reesposição para o tipo hepatocelular de lesão hepática, a modalidade desses testes de rexposição não intencionais foram descritos e analisados em detalhes para todos os oitos pacientes .os critérios foram preenchidos em um paciente, e em um outro foi negativo. Os outros seis pacientes os critérios não puderamser avaliados. Já com a escaldade causalidade (CIOMS) para o herbalife reavaliando os pacientes. Já com a escala de causalidade CIOMS.um paciente teve o nível de causalidade provável, em outros quatro casos o nível foi improvável e em outros não pode ser avaliado, sendo excluídos

QUADRO 3

<b>ARTIGO</b>	<b>SUPLEMENTOS ALIMENTARES MAIS CITADOS</b>
High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure	lipokinetix (inovações Syntrax Inc, Cape Girardeau, mo), kava, chaparral e Ma Huang
Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins	Alcalóides Efedrina (Ma Huang) Teucrium polium, lateriflora Scutellaria, herbalife e extratos de chá verde (Camellia sinensis)
Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products	Ma Huang (Ephedrasinica), Aristolochia, Bajiaolian (Dysosma pleianthum), Cascara sagrada (Rhamnus purshiana DC), Celidônia (Chelidonium majus), Chaparral (Larrea tridentata), Têucrio, Confrei, germander (Teucrium chamaedrys), Jin Bu Huan, kava ( Piper methysticum), Poejo, alcalóides pirrolizidínicos contidas em quatro espécies de plantas (Crotalaria, Heliotropium, Senecio e Symphytum), Senna (Cassia Senna) e o solidéu (lateriflora

	Scutellaria)
Hepatotoxicity associated with the ingestion of Centella asiaticaScielo	Centella asiática
Traditional use and safety of herbal medicines	larrea tridentata (DC), Teucrium chamaedrys, T. polium, t. viscidum, Blume, T.capitatum (Germander), Kava kava, Sumphytum officinale, Senecio SP, Crotalaria SP, Heliotropium Atractylis gummifera, Callilepis lauréola,Chelidonium majus L e Herbalife®
Dietary supplements and herbal medicine toxicities — when to anticipate them and how to manage them	Piper methysticum (kava) e Valeriana officinalis (valeriana)
Self-medication with nutritional supplements and herbal over-the-counter products	Heliotropium, Crotalaria, Senecio, Symphytum e Callilepis lauréola
Suspected black cohosh hepatotoxicity— Challenges and pitfalls of causality assessment	Black cohosh
Senecio scandens Buch.-Ham.: A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and toxicity	Scandens Senecio
Traditional Herbal Medicine Use Associated with Liver Fibrosis in Rural Rakai, Uganda	Ervas da família Asteraceae, Fabaceae e Lamiaceae
NMR-based metabolic profiling and in vitro antioxidant and hepatotoxic assessment of partially purified fractions from Golden germander ( Teucrium polium L.) methanolic extract	Germander Ouro (Teucrium polium.)

Risk of Liver Injury Associated with Chinese Herbal Products Containing Radix bupleuri in 639,779 Patient with Hepatitis B Virus Infection	Xiao-Chai-Hu-Tang e Longo Dan-Xie-Gan-Tang
Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of Gynura segetum	Gynura segetum (tusanqi)
Case-crossover study of hospitalization for acute hepatitis in Chinese herb users	Ervas não especificada (contaminada com Radix Paeoniae e Radix Glycyrrhizae)
Hepatotoxicidad por productos de herboristería	
Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study	Polygonum multiflorum, Thunb, Cassia obtusifoliaL, Melia toosendan, Sieb, Rheum palmatum L, Scolopendra subspinipes mutilans L, Alisma orientale, Juzep, Glycyrrhiza uralensis, Fisch e Mentha haplocalyxBriq
Herbal hepatotoxicity: a critical review	Crotalaria, Efedrina (Ma Huang) heliotropium, Piper methysticum rizoma (kava-kava), Rhamnus purshiana (Cáscara), Senecio vulgaris, chamaedrys Teucrium (Germander),Symphytum officinale (confrei) e o álbum víscera.
Herbalife hepatotoxicity: Evaluation of cases with	Herbalife®



positive reexposure tests	
---------------------------	--

## VI. DISCUSSÃO

A motivação para o uso dos suplementos alimentares são diversos. Essa variedade vem sendo demonstrada em alguns estudos<sup>(18,20,22)</sup>. O interessante é que foi verificado que em alguns casos a busca pelo emagrecimento foi o principal motivo<sup>(17,18,20)</sup>, mas não o único, um estudo chegou a demonstrar 50 justificativas, entre elas estão: gastrointestinais, urinárias, psiquiátricas, neurológicas, cardíacas, nefrológicas, dermatológicas entre outras<sup>(18)</sup>. Vale ressaltar que nesta lista foram identificados pacientes com diagnóstico prévio de hepatite, sendo considerado um possível fator de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade haja vista que não há clareza sobre os efeitos adversos destas ervas em seu organismos. Grande parte dos pacientes que fazem usos dos suplementos alimentares acreditam serem seguras e com isso se automedicam de forma indiscriminada<sup>(19,20,21,30,31)</sup>. Algumas ervas são nocivas ao fígado e o dano não é necessariamente dose-dependentes, no entanto outras espécies vegetais já se demonstraram com esse potencial em uma maior dose<sup>(21)</sup>. O cerne da questão esta em como demonstrar aos pacientes que fazem uso dessas ervas, influenciados por características culturais e sociais centenárias, que estas podem fazer mal a sua saúde, outro fator que contribui é que estudos mais consistentes do tema tem menos de 50 anos e ainda assim boa parte tem sido feito com escalas de causalidades<sup>(23,28,32)</sup>.

Outro aspecto importe também evidenciado foi que não houve uma homogeneidade nos padrões de lesão hepática. Estudos apresentaram pacientes com elevação de transaminases até casos de alta gravidade como insuficiência hepática aguda<sup>(17,18,20)</sup>. O número substancial de casos identificados e a natureza dos eventos adversos relatados podem coletivamente parecer impressionante, mas freqüentemente a informação prestada é incompleta, e em alguns casos, os componentes das plantas não são descritos, além disto na maioria dos casos relatados o mecanismo de ação da lesão hepática não está completamente compreendido e a fragilidade da relação causal entre a ingestão de suplementos alimentares e o evento adverso<sup>(18)</sup>. A icterícia também apareceu em alguns estudos<sup>(18,19)</sup> e esta associada ao uso de mais de 20 ervas<sup>(18)</sup>, mostrando que esse é um sinal clínico muito comum, é provável que grande parte do pacientes não percebam alterações hepáticas com uso de ervas e isso tem dificultado ainda mais a associação mesmo que causal entre ervas e lesão no fígado, na icterícia o quadro é

percebido de uma forma mais rápida, mas algumas vezes esse quadro já se mostra em um estágio mais avançado da lesão.

A síndrome de obstrução sinusoidal hepática foi relatado nos trabalhos encontrados<sup>(17,28)</sup> e com o uso de herbalife® esse tipo de lesão foi associado. Apesar do uso global deste produto, as localizações geográficas restritas dos casos relatados poderiam refletir suspeitas de contaminação ou diferenças entre os processos de fabricação. Por exemplo, seria a contaminação com alcalóides, e associação com a obstrução sinusoidal apresentada por alguns casos<sup>(28)</sup>. A maioria dos pacientes com diagnóstico de hepatotoxicidade se recuperaram após a descontinuação. Cerca de 8000 casos de síndrome de obstrução sinusoidal hepática induzido por alcalóide pirrolizidínico têm sido relatados em todo o mundo e mais de 50 desses casos eram suspeitos de serem atribuídos à exposição da erva chinesa tusanqi, em um estudo foi relatado um caso dessa associação confirmado por biópsia hepática, em que o paciente alegou estar tomando tusanqi como automedicação<sup>(28)</sup>.

Fibrose hepática também apareceu em alguns estudos<sup>(19,28)</sup>. O uso de algumas ervas medicinais tradicionais foram independentemente associada com um aumento substancial na fibrose hepática significativa nos participantes das pesquisa em que foram divididos em pacientes infectadas pelo HIV e não infectadas pelo HIV<sup>(28)</sup>, mostrando um potencial de danos das ervas.

Necrose aguda e subaguda do fígado, insuficiência hepática aguda, hepatite não especificada e hepatite induzida por drogas também fazem parte das inúmeras formas de danos hepáticos causados pelas ervas<sup>(18, 29)</sup>, o problema é que na maior parte das vezes o mecanismo de ação não está completamente compreendida<sup>(18)</sup>.

Existe uma associação entre o uso de suplementos alimentares e potencialização de doenças preexistentes<sup>(16,17,18,22,27)</sup>. Em um estudo foi observado que pacientes com doença hepática crônica tratados, manifestaram agudização da doença após o uso de medicamentos fitoterápicos<sup>(18)</sup>. O que demonstra a magnitude do problema. Nesses casos o principal fator desencadeante do dano deve ser retirado o mais precocemente possível. Em outro estudo uma paciente desenvolveu sinais de agravamento da doença hepática após o uso de uma erva medicinal japonesa, o diagnóstico de hepatite auto-imune foi feita, e os investigadores concluíram que a mistura herbal foi a causa mais provável<sup>(18)</sup>. Foi verificado também que prescrever Xiao-Chai-Hu-Tang, Long-Dan-Xie-

Gan-Tang ou produtos de ervas chinesas com mais de 19 gramas de Radix Bupleuri em pacientes infectados pelo vírus da hepatite B pode aumentar os riscos de lesão hepática<sup>(27)</sup>.

A contaminação desses suplementos alimentares com substâncias indesejadas é outra área de preocupação<sup>(21,22,27,28,29,30)</sup>. Os problemas decorrentes da contaminação são difíceis de antecipar, os médicos precisam estar cientes deste problema, quando o paciente relatar o uso de suplementos alimentares e apresentem sintomas não-específicos. Uma forma de contaminação que muitas vezes é relatado é por metal pesado, esta deve ser suspeitada em pacientes que apresentam características sugestivas de toxicidade hepática de metais pesados após o uso suplementos alimentares<sup>(21)</sup>.

A popularidade dos suplementos à base de plantas tem trazido dúvidas sobre a qualidade, eficácia e segurança. Casos de erros de identificação botânica, a contaminação com metais pesados, pesticidas, radioatividade, solventes orgânicos, bem como adulteração do microambiente com drogas químicas faz necessário a exigência de estabelecimento de padrões internacionais de controle de qualidade. Efeitos hepatotóxicos têm recaído sobre mais de 300 espécies dessas plantas<sup>(22)</sup>. As ervas da medicina tradicional chinesa que se mostraram contaminada com radix paeoniae e radix glycyrrhizae já trouxeram muitos malefícios ao pacientes, a hepatotoxicidade já foi demonstrada em alguns estudos<sup>(27,29)</sup>, o que evidencia a necessidade de uma maior vigilância sobre os produtos. E por fim a ingestão de alcalóide pirrolizidínico contido nos ervas já se mostrou altamente lesivo ao fígado com mais de 8000 casos notificados de dano hepático<sup>(30)</sup>.

## VII. CONCLUSÃO

O uso de ervas favorece o surgimento de danos hepáticos em diversos níveis. As lesões hepáticas se devem a fatores como a contaminação dessas ervas que tem pouca vigilância em seu preparo desde o cultivo até a sua fabricação propriamente dita. Pouco se conhece sobre a segurança dos suplementos alimentares, e podem em alguns casos o dano ser irreversível. Não há fiscalização rigorosa sobre as vendas desses suplementos alimentares, o que favorece ainda mais o consumo e conseqüentemente os danos a saúde da população em todo o mundo.

Os dados apesar de não explicarem completamente os mecanismos de lesão não invalidam os resultados, pois as escalas de causalidade já estão consolidadas na literatura, além disso existem estudos com amostras representativas da população, o permite concluir que as ervas trazem malefícios a saúde hepática na população em geral.

## VIII. SUMMARY

**Theoretical Background:** Obesity / overweight has increased in Brazil and around the world in the last two decades. Associated with excessive weight gain came the search for its reduction, including the use of nutritional supplements can be sold without a prescription. However, many of these supplements, even those called naturals have toxic effects on the liver. **Objective:** To summarize the current scientific evidence about the hepatotoxic effects of food supplements have been consumed more frequently in the last years. **Methodology:** The literature systematic review. Databases used: PubMed, Scielo, Lilacs and CAPES . Boolean operators " or " " and " linking dietary supplements, hepatotoxicity and other key words. The scientific impact journals were selected in the above databases. Data were filtered from of a flowchart, and was subsequently made a qualitative analysis. **Results:** 724 studies through the filters were selected in the electronic databases of PubMed, SciELO, CAPES and Lilacs, from these, after reading the abstracts, it was included 144, as were references to the topic after availability check, resulted 20 studies. 2 were excluded from studies because they are repeated with 18 articles for analyzing. **Discussion/Conclusion:** The analysis and reading of articles became clear that there is an association between dietary supplements / herbs and liver damage at different levels. Many herbs are contaminated and the public has the perception of harm your health.

**Keywords:** 1. Hepatotoxicity ; 2. Food supplements ; 3. Herbs .

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Números da Obesidade no Brasil. Local: Site. [citado 22 ago. 2014] Disponível em:  
<http://www.endocrino.org.br/numeros-da-obesidade-no-brasil/>
2. Cavichioli, B., Abourihan, C. L. S., & Passoni, C. M. S. (2011). Monitoramento Da Administração De Um Suplemento Como Coadjuvante Na Perda De Peso. *Cadernos Da Escola de Saúde*, 6, 90–110.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Local: site. [citado 22 ago. 2014] Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3data.htm>
4. Melo, M. E ; Doenças Desencadeadas ou Agravadas pela Obesidade. Local: site; [citado 19 mar. 2000] Disponível em <<http://www.abeso.org.br/pdf/Artigo%20-%20Obesidade%20e%20Doencas%20associadas%20maio%202011.pdf>
5. Hirschbruch M D, Fisberg M, Mochizuki L. Consumo de suplementos por jovens freqüentadores de academias de ginástica em São Paulo. *Rev Bras Med Esporte* [Internet]. 2008 Dez [citado 2016 Fev 25]; 14( 6 ): 539-543. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbme/v14n6/a13v14n6.pdf>
6. Sachs. A. Suplementos alimentares. Selo [citado 2014 nov] Disponível em: <http://jornal.cardiol.br/2009/mai-jun/outras/selo.pdf>
7. Molina. D. ANVISA alerta para risco de consumo de suplemento alimentar. [citado 2014 nov] Disponível em: [portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/busca!/ut/p/c5/jZDJboNADIafhQeIqxqFhKEcyLMMSlhTCckEQAkUQoCVqRzx9QOo1qPbJ-vXZ8odStHSf\\_zR1\\_miGPu9QjFKcWT41dABecoN3BYxDcKaSRVxtv1\\_yBGfwomRYaaLL9CDay4yPBAXdcLDguwDuH\\_0y5\\_9ze2P7Nm2itO6GYvKxUq4tUwa5VITIPM1H6GjBm-6gN6pJCv-UeLZw8t7aqpRYIIoDkRNghZdO9az4bHcZfe2760mFx6aPFX7KvmYlz5CWpYX9gtOGcBjZ0-qY8kde0r83CRfdKQQ9Hqe9vAmm\\_4dehvw6HxHobxfGsrmeOeNybe4g!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a//Anvisa%20Portal/Anvisa/Inicio/Alimentos/Publicacao%20Alimentos/Anvisa%20alerta%20para%20risco%20de%20consumo%20de%20suplemento%20alimentar](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/busca!/ut/p/c5/jZDJboNADIafhQeIqxqFhKEcyLMMSlhTCckEQAkUQoCVqRzx9QOo1qPbJ-vXZ8odStHSf_zR1_miGPu9QjFKcWT41dABecoN3BYxDcKaSRVxtv1_yBGfwomRYaaLL9CDay4yPBAXdcLDguwDuH_0y5_9ze2P7Nm2itO6GYvKxUq4tUwa5VITIPM1H6GjBm-6gN6pJCv-UeLZw8t7aqpRYIIoDkRNghZdO9az4bHcZfe2760mFx6aPFX7KvmYlz5CWpYX9gtOGcBjZ0-qY8kde0r83CRfdKQQ9Hqe9vAmm_4dehvw6HxHobxfGsrmeOeNybe4g!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a//Anvisa%20Portal/Anvisa/Inicio/Alimentos/Publicacao%20Alimentos/Anvisa%20alerta%20para%20risco%20de%20consumo%20de%20suplemento%20alimentar)

8. ALERTA AOS CONSUMIDORES: Fique atento com os “suplementos alimentares”! ANVISA. [citado 2012 mar] Disponível em:[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3091b2804beca59091d0d9bc0f9d5b29/Alerta+aos+Consumidores\\_Suplementos\\_pos+Infosan.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3091b2804beca59091d0d9bc0f9d5b29/Alerta+aos+Consumidores_Suplementos_pos+Infosan.pdf?MOD=AJPERES).
9. GOLDMAN L, AUSÉLIO D. Abordagem do paciente com doença hepática. Cecil: Tratado de medicina interna. 20° Ed; Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 1034 p
10. Dhiman R K. Prognostic Evaluation of Early Indicators in Fulminant Hepatic Failure by Multivariate Analysis. Dig Dis Sci [Internet]. 1988 fev [citado 2014 Nov 25.];43(6):v. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635624>
11. Krishna Y R. Mittal V. Grewal P M I Fiel. M I. Schiano. T. Acute liver failure caused by ‘fat burners’ and dietary supplements: A case report and literature review. J Gastroenterol [Internet]. [citado 2014 Mar.];25(3):v. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499580>
12. Paraná R. Pessoa. M. hepatotoxicidade x antiinflamatórios não-esteroides. GED- Gastroenterologia Endoscopia Digestiva. 2011 Mar;30(7):7
13. Dara L. Hewett J. Lim J K. Hydroxycut hepatotoxicity: A case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. World J Gastroenterol. [Internet]. [citado 2008 Dez];14(45):v. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058338>
14. Timcheh-Hariri A. Balali-Mood M. Aryan E. Sadeghi M. Zanjani B.R. Toxic hepatitis in a group of 20 male body-builders taking dietary supplements. Food Chem. Toxicol. [Internet]. [citado 2012 Out];50(10):v. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22809474>
15. Liberati A. Altman DG. Tetzlaff J. Mulrow C. Gotzsche PC, Loannidis JP. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ.



- [Internet]. [citado 2009 Jul];339. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2700>
16. Estes, J. D., Stolpman, D., Olyaei, A., Corless, C. L., Ham, J. M., Schwartz, J. M., & Orloff, S. L. **High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure.** *Archives of Surgery*, [citado 2003 Ago.] 138(8), 852–858. Disponível em: <http://doi.org/10.1001/archsurg.138.8.852>
  17. Chitturi, S., & Farrell, G. C. **Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins.** *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, [citado 2008 Mar.] 23(3), 366–373. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05310.x>
  18. Pittler, M., & Ernst, E. (2003). **Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products.** *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, [citado 2003 Set.] 451–471. Disponível em: <http://doi.org/10.1046/j.0269-2813.2003.01689.x>
  19. Jorge, O. A., & Jorge, A. D. (2005). **Hepatotoxicity associated with the ingestion of Centella asiatica.** *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, [citado 2005 Fev.] 97(2), 115–124. Disponível em: <http://doi.org/10.4321/S1130-01082005000200006>
  20. Moreira, D. de L., Teixeira, S. S., Monteiro, M. H. D., De-Oliveira, A. C. A. X., & Paumgarten, F. J. R. **Traditional use and safety of herbal medicines.** *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, [citado 2014 Abril.] 24(2), 248–257. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.03.006>
  21. Phua, D. H., Zosel, A., & Heard, K. **Dietary supplements and herbal medicine toxicities-when to anticipate them and how to manage them.** *International Journal of Emergency Medicine*, [citado 2009 Jun.] 2(2), 69–76. Disponível em: <http://doi.org/10.1007/s12245-009-0105-z>
  22. Eichhorn, T., Greten, H. J., & Efferth, T. **Self-medication with nutritional supplements and herbal over-the-counter products.** *Natural Products and*

- Bioprospecting, [citado 2011 Out.] *1*(2), 62–70. Disponível em: <http://doi.org/10.1007/s13659-011-0029-1>
23. Teschke, R., Bahre, R., Genthner, A., Fuchs, J., Schmidt-Taenzer, W., & Wolff, A. **Suspected black cohosh hepatotoxicity-Challenges and pitfalls of causality assessment.** *Maturitas*, [citado 2009 Ago. ] *63*(4), 302–314. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.05.006>
24. Wang, D., Huang, L., & Chen, S. **Senecio scandens Buch.-Ham.: A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and toxicity.** *Journal of Ethnopharmacology*, [citado 2013 Ago.] *149*(1), 1–23. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2013.05.048>
- Auerbach, B. J., Reynolds, S. J., Lamorde, M., Merry, C., Kukunda-Byobona, C., Ocama, P., Stabinski, L. **Traditional Herbal Medicine Use Associated with Liver Fibrosis in Rural Rakai, Uganda.** *PLoS ONE*, [citado 2012 Nov.] *7*(11), 5–12. Disponível em: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0041737>
25. Pacifico, S., D'Abrosca, B., Scognamiglio, M., D'Angelo, G., Gallicchio, M., Galasso, S., Fiorentino, A. **NMR-based metabolic profiling and in vitro antioxidant and hepatotoxic assessment of partially purified fractions from Golden germander (*Teucrium polium* L.) methanolic extract.** *Food Chemistry*, [citado 2012 Dez.] *135*(3), 1957–1967. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.071>
26. Lee, C.-H., Wang, J.-D., & Chen, P.-C. **Risk of liver injury associated with Chinese herbal products containing radix bupleuri in 639,779 patients with hepatitis B virus infection.** *PloS One*, [citado 2011 Jan.] *6*(1), e16064. Disponível em: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0016064>
27. Lin, G., Wang, J. Y., Li, N., Li, M., Gao, H., Ji, Y., ... Zheng, J. **Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*.** *Journal of Hepatology*, [citado 2011 Abr.] *54*(4), 666–673. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.031>

28. Lee, C.-H., Wang, J.-D., & Chen, P.-C. **Case-crossover study of hospitalization for acute hepatitis in Chinese herb users.** *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, [citado 2008 Ago.] 23(10), 1549–55. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05511.x>
  
29. García Cortés, M., & Fernández Castañer, A. **Hepatotoxicidad por productos de herboristería.** *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, [citado 2013 Ago.] 105(7), 433. Disponível em: <http://doi.org/10.4321/S1130-01082013000700011>
  
30. Yuen, M.-F., Tam, S., Fung, J., Wong, D. K.-H., Wong, B. C.-Y., & Lai, C.-L. **Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study.** *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, [citado 2006 Set.] 24(8), 1179–86. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03111.x>
  
31. Teschke, R., Frenzel, C., & Eickhoff, A. **Herbal hepatotoxicity : a critical review Greater celandine hepatotoxicity and quality issues General aspects and quality specifications of HILI Case data quality**, [citado 2013 Fev.] 6–13. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575930/>
  
32. Teschke, R., Frenzel, C., Schulze, J., Schwarzenboeck, A., & Eickhoff, A. (2013). **Herbalife hepatotoxicity: Evaluation of cases with positive reexposure tests.** *World Journal of Hepatology*, [citado 2013 Jul.] 5(7), 353–363. Disponível em: <http://doi.org/10.4254/wjh.v5.i7.353>