

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

LUANA CAROLINE FERREIRA ROSA

HEPATOTOXIDADE NO USO INDISCRIMINADO DE SUPLEMENTOS  
DIETÉTICOS E FITOTERÁPICOS PARA EMAGRECIMENTO

BAURU

2022

LUANA CAROLINE FERREIRA ROSA

HEPATOTOXIDADE NO USO INDISCRIMINADO DE SUPLEMENTOS  
DIETÉTICOS E FITOTERÁPICOS PARA EMAGRECIMENTO

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Centro Universitário  
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda  
Furlanetto Bellentani

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com  
ISBD

R788h

Rosa, Luana Caroline Ferreira

Hepatotoxicidade no uso indiscriminado de suplementos dietéticos e fitoterápicos para emagrecimento / Luana Caroline Ferreira Rosa. -- 2022.  
29f.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra Fernanda Furlanetto Bellentani

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)  
- Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru -  
SP

1. Lesão hepática. 2. Suplementos dietéticos. 3.  
Hepatotoxicidade. 4. Fitoterápicos. I. Bellentani, Fernanda  
Furlanetto. II. Título.

LUANA CAROLINE FERREIRA ROSA

HEPATOTOXIDADE NO USO INDISCRIMANADO DE SUPLEMENTOS  
DIETÉTICOS E FITOTERÁPICOS PARA EMAGRECIMENTO.

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Centro Universitário  
Sagrado Coração.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fernanda Furlanetto Bellentani (Orientadora)  
Centro Universitário Sagrado Coração

---

Prof. Dr. Danilo Antonini  
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho à minha mãe e irmã,  
com amor.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha mãe que me fortaleceu e ajudou durante todo esse percurso, por todo o consolo e amparo dados nos momentos mais difíceis.

À minha irmã que sempre me motivou e torceu por mim, e sempre tornou os meus dias muito mais alegres.

A todos os amigos que fiz durante essa trajetória, e ao meu namorado que sempre esteve ao meu lado.

A minha orientadora por ter me acompanhado durante toda a elaboração desse trabalho, e por todo o tempo dedicado para me dar o melhor suporte. E a todos os professores que estiveram comigo, concedendo não só aprendizados teóricos, mas também vivências de vida.

“Grandes realizações não são feitas por impulso, mas por uma soma de pequenas realizações. “ (Vincent Van Gogh)

## RESUMO

Nas últimas décadas a obesidade e o sobrepeso tornaram-se cada vez mais frequentes em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, implicando em um maior risco no desenvolvimento de doenças cardiorrespiratórias e cerebrovasculares, diabetes mellitus e neoplasias. Diante disso, a utilização de preparações à base de plantas também aumentou, principalmente os fitoterápicos e suplementos dietéticos e, em conjunto a esse aumentou notou-se um maior número de relatos de casos de lesões hepáticas relacionadas a esses produtos. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre hepatotoxicidade associada ao uso dos suplementos dietéticos e fitoterápicos. Para isto, foi realizado um levantamento bibliográfico através de diferentes bases de dados, sendo utilizados artigos científicos do período de 2010 a 2022. Conclui-se com esse estudo que é provável que a frequência das lesões hepáticas associadas aos suplementos dietéticos e fitoterápicos esteja aumentando, mas que a incidência exata das lesões hepáticas associadas a esse hábito ainda não é conhecida, uma vez que os bancos de dados não representam um estudo populacional, além de muitos casos ainda serem subnotificados. Além disso, os mecanismos das lesões hepáticas ainda não foram elucidados, sendo necessários mais estudos utilizando-se novas metodologias.

**Palavras-chave:** Lesão hepática. Suplementos Dietéticos. Hepatotoxicidade. Fitoterápicos.



## ABSTRACT

In recent decades obesity and overweight have become increasingly common in developed and underdeveloped countries, implying a greater risk of developing cardiorespiratory and cerebrovascular diseases, diabetes mellitus and cancer. In view of this, the use of herbal preparations has also increased, especially herbal medicines and dietary supplements and, together with this increase, there has been a greater number of case reports of liver damage related to these products. In this context, the present study aims to carry out a literature review on hepatotoxicity associated with the use of dietary and herbal supplements. For this, a bibliographic survey was carried out through different databases, using scientific articles from the period 2010 to 2022. It is concluded from this study that it is likely that the frequency of liver damage associated with dietary and herbal supplements is increasing, but that the exact incidence of liver damage associated with this habit is not yet known, since the databases do not represent a population study, in addition to the fact that many cases are still underreported. In addition, the mechanisms of liver damage have not yet been elucidated, requiring further studies using new methodologies.

**Key-words:** Liver injury. Dietary Supplements. Hepatotoxicity. Phytotherapy.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DILI	Lesão hepática induzida por drogas
DILIN	Rede de Lesões Hepáticas Induzidas por Drogas dos EUA
DSHEA	<i>Dietary Supplement Health and Education Act</i>
EGCG	Epigallocatequina-3-galato
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FD&C	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
GTE	Extrato de chá verde
HCA	Ácido hidroxicítrico
HDS	Suplementos herbais e dietéticos
IMC	Índice de massa corporal
LATINDILIN	Rede Latino Americana de registro de casos de DILI
NIH	Instituto Nacional de Saúde dos Estados unidos
OMS	Organização Mundial de Saúde
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RUCAM	<i>Roussel Uclaf Causality Assessment Method</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	12
2.1	OBJETIVO GERAL .....	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	13
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
4.1	REGULAÇÃO DOS SUPLEMENTOS DIETÉTICOS .....	14
4.2	REGULAÇÃO BRASILEIRA EM SUPLEMENTOS FITOTERÁPICOS .....	16
4.3	EPIDEMIOLOGIA .....	17
4.4	SUPLEMENTOS DIETÉTICOS E FITOTERÁPICOS UTILIZADOS PARA REDUÇÃO DE PESO CORPORAL ASSOCIADOS À HEPATOTOXIDADE.....	18
4.4.1	Herbalife .....	18
4.4.2	Hydroxycut .....	19
4.4.3	<i>Camellia sinensis</i> .....	20
4.4.4	<i>Garcinia cambogia</i> .....	21
4.5	APRESENTAÇÃO CLÍNICA .....	22
4.5.1	<i>Camellia sinensis</i> .....	22
4.5.2	Herbalife .....	23
4.5.3	Hydroxycut .....	23
4.5.4	<i>Garcinia cambogia</i> .....	23
<b>5.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	25
	<u>REFERÊNCIAS</u> .....	26

## 1 INTRODUÇÃO

Pesquisas atuais apontam que a obesidade se tornou um dos maiores problemas de saúde global, podendo ser considerada uma epidemia mundial pelo seu aumento nas últimas décadas. De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde a prevalência mundial de obesidade quase triplicou entre 1975 e 2016. (FERREIRA et al., 2021)

No Brasil, dados recentes da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002/03 revelaram que 8,9% e 13,1% dos homens e mulheres, respectivamente, são obesos no país. Em geral, temos que cerca de 40% dos adultos estão com excesso de peso, dados estes que refletem a importância desse agravo. (WANDERLEY; FERREIRA, 2010).

[...] A Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2012 define a obesidade como o índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/ m<sup>2</sup>. Sendo a obesidade e sobrepeso a quinta maior doença que mata no mundo, e que pelo menos 2,8 milhões de adultos morrem a cada ano como resultado do excesso de peso. Nessa faixa de peso, o risco de morte por diabetes, doenças cardiorrespiratórias, cérebro-vasculares e neoplasias são significativamente maiores. (OLIVEIRA; CORDEIRO, 2013, p.98).

Em busca da perda de peso e melhora na estética corporal, a utilização de preparações a base de plantas tem se expandido na última década, a qual podemos destacar, os suplementos herbais e dietéticos (*Herbal Dietary Supplements – HDS*). (BEGOTTI; SATO; SANTIAGO, 2017). Tal termo abrange não somente preparações, mas também ervas, suplementos alimentares, vitaminas e minerais. (SANTOS et al., 2020)

Na América Latina há um amplo mercado de suplementos dietéticos e fitoterápicos devido à sua ampla utilização na medicina popular, uma vez que estes possuem preços acessíveis e são de fácil acesso à população. O Brasil, representa cerca de 34% dos fornecedores dos ingredientes ativos do mercado de fitoterápicos mundial. Além disso, o mercado interno do setor no país é estimado em US \$ 400 milhões, representando um aumento de cerca de 12% ao ano, superando até mesmo o mercado de medicamentos tradicionais, cujo aumento anual é aproximadamente de 5%. (SANTOS et al., 2020).

Como tais substâncias são muitas vezes consideradas naturais e, portanto, seguras, se tornam uma alternativa à medicina convencional. Entretanto, as informações acerca de sua eficácia e segurança são escassas e os casos relatados de hepatotoxicidade vem sendo comum entre os usuários destes produtos. (BEGOTTI; SATO; SANTIAGO, 2017)

Em um estudo prospectivo de lesão hepática induzida por drogas (DILI) financiada pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), e realizado pela Rede de Lesões Hepáticas Induzidas por Drogas dos EUA (DILIN), obteve-se um aumento de 7% na proporção dos casos dentro do período de 2004-2005. No mesmo estudo, foi constatado um aumento de 19% em 2004-2005, e desde então a proporção de casos de lesão hepática atribuídas aos HDS tem permanecido alto, ressaltando a relevância do tema. (NAVARRO et al., 2016)

A distribuição dos HDS implicadas por lesão hepática no DILIN demonstra que o agente causador mais comum são os produtos com finalidade de uso para musculação, seguido pelos que visam a perda de peso. Neste caso, os produtos que prometem a rápida perda de peso são geralmente compostos de diversos ingredientes com raras descrições de sua fonte e concentração, o que dificulta a atribuição do agente causador. (NAVARRO et al., 2016).

Neste contexto, o presente trabalho tem como finalidade discorrer, através de uma revisão bibliográfica, sobre os suplementos dietéticos e fitoterápicos que têm sido associados à hepatotoxicidade assim como o tipo de lesão geralmente associada.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão de literatura sobre hepatotoxicidade associada ao uso dos suplementos dietéticos e fitoterápicos.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Destacar os principais suplementos dietéticos e fitoterápicos utilizados para fins de emagrecimento.
- Discorrer sobre associação destes com casos de hepatotoxicidade.
- Descrever a apresentação clínica típica da lesão hepática associada ao seu consumo.

### **3 METODOLOGIA**

Esse trabalho consiste na realização de um levantamento bibliográfico, exploratório, descritivo, qualitativo buscando artigos científicos relacionados ao tema: Hepatotoxicidade no uso indiscriminado de ervas e suplementos deietéticos para emagrecimento. O levantamento de dados para essa pesquisa foi realizado buscando fontes em artigos científicos através das bases de dados digitais/online PUBMED, Google Acadêmico e Scientific Electronic Library Online.

Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras chaves: Hepatotoxicidade; Fitoterápicos; Suplementos dietéticos; Obesidade e HDS. Foram selecionados artigos nos idiomas português e inglês e no período de 2010 – 2022.

Como critérios utilizados para selecionar os artigos para a revisão após a busca foram: gratuidade, idioma e período de publicação. Foi realizada uma triagem dos artigos selecionados através da leitura dos resumos, e subsequente análise completa para inclusão ou exclusão da revisão. Neste segundo momento, foram adotados os seguintes critérios de seleção: descrição de relato de casos, relação dos HDS mais comumente relacionados a lesão hepática, epidemiologia e caracterização da lesão hepática por fisiopatologia.

Dessa forma, foram selecionados apenas 20 artigos para compor este estudo de revisão.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 REGULAÇÃO DOS SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

Em geral o uso dos HDS se expandiu em todo o mundo, e com isso os casos relatados de efeitos adversos, como a toxicidade hepática têm sido cada vez mais frequentes. Apesar disso, a regulação desses produtos continua sendo considerada insatisfatória na maior parte dos países, uma vez que estes são facilmente adquiridos sem prescrição médica e não possuem requisitos regulamentares bem estabelecidos quando comparados aos medicamentos prescritos e, portanto, não dispõem de uma supervisão acerca de sua eficácia, qualidade e segurança. (BESSONE et al., 2022).

Nos Estados Unidos a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (Lei FD&C) foi alterada em 1994 pela Lei de Saúde e Educação de Suplementos Alimentares (DSHEA), a qual estabeleceu como órgão responsável pelo controle dos suplementos dietéticos o *Food and Drug Administration* (FDA). (BORGES, 2012)

Diante disso o termo suplemento alimentar é definido pela DSHEA como:

Um produto (exceto tabaco) destinado a complementar a dieta que contém um ou mais dos seguintes ingredientes alimentares: uma vitamina, um mineral, uma erva ou outro botânico, um aminoácido, uma substância dietética para uso pelo homem para complementar a dieta aumentando a ingestão dietética total, ou um concentrado, metabólito, constituinte, extrato ou combinação de qualquer ingrediente descrito anteriormente. (DSHEA, 1994)

Apesar de ser o órgão regulador, não pertence ao FDA a função de aprovar tais produtos antes de sua comercialização, ou seja, a legislação vigente não estabelece a obrigatoriedade do fornecimento de dados acerca da segurança e eficácia do produto pelas empresas responsáveis. Tal fato, faz com que se tenha informações reduzidas acerca do número e tipos de ingredientes desses produtos, sendo que em sua rotulagem não há informações sobre todos os ingredientes, nem de suas concentrações, pureza ou origem. (BORGES, 2012)



Além disso, o órgão necessita comprovar que o suplemento já em comercialização não se trata de um produto seguro, para que somente então possa tomar medidas de restrição quanto ao uso ou retirada do mesmo do mercado. (BORGES, 2012)

No Brasil, houve nos últimos anos uma maior preocupação acerca da regulação dos suplementos alimentares e, após diversas reuniões e debates, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu a RDC Anvisa nº 243/2018. Nesta foi criada a categoria de suplementos alimentares, além de ser definido os requisitos sanitários destes. Anteriores a esta, há também as RDC 242/2018, RDC 241/2018, RDC 240/2018, RDC 239/2018 e a Instrução Normativa 28/2018, as quais estabelecem os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos, as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário, os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em suplementos alimentares, as listas de constituintes, os limites de uso, as alegações e a rotulagem complementar dos suplementos alimentares.

É importante ressaltar que de acordo com as novas regras, nem todos os suplementos devem ser registrados na ANVISA, sendo o registro obrigatório somente para aqueles que contenham enzimas ou probióticos. Os demais seguem um rito administrativo simplificado que facilita seu acesso ao mercado, sendo necessário somente a declaração de atendimento as regras e comunicação do início da fabricação ou importação do produto ao órgão local de vigilância sanitária. (BORGES, 2012)

Sendo assim, a RDC nº 243/2018 estabelece como suplemento alimentar:

Produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018)

Ademais, estes não podem estar vinculados a propagandas em que seja alegado propriedades ou indicações terapêuticas, sejam elas o tratamento de doenças, melhora no desempenho sexual, emagrecimento, aceleração do

metabolismo ou ganho de massa muscular. Logo, é função do órgão responsável o monitoramento e veto de tais propagandas. (BORGES, 2012)

Deste modo os suplementos alimentares que estiverem em desacordo com tais normas, são considerados ilegais podendo possuir em sua composição substâncias não seguras ao consumo. Portanto, o recolhimento e proibição da comercialização poderão ser realizados. (BORGES, 2012)

#### 4.2 REGULAÇÃO BRASILEIRA EM SUPLEMENTOS FITOTERÁPICOS

A ANVISA é o órgão responsável pela regulamentação de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionalmente fitoterápicos, cujo objetivo é garantir a proteção e segurança dos consumidores desses produtos. Em vista disso, diversos documentos foram elaborados, sendo os de maior importância para fins regulatórios as RDC nº 26 de 13 de maio de 2014 e RDC nº 69 de 08 de dezembro de 2014.

De acordo com a RDC nº 26 de 13 de maio de 2014, são considerados fitoterápicos:

Produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014)

Segundo Carvalho et al. (2022) os medicamentos fitoterápicos podem ser comercializados em forma farmacêutica, sendo sua formulação nutracêutica composta pela planta seca ou derivados destas. Sendo que estes podem ser classificados como simples: quando obtidos de uma única planta, ou como compostos: no caso de se originarem de mais de uma planta.

Os fitoterápicos industrializados são produzidos por industriais farmacêuticas, as quais deverão cumprir comprovadamente as boas práticas de fabricação de medicamentos afim de garantir a qualidade do medicamento. Posto isso, tais produtos somente poderão ser comercializados em farmácias e drogarias após autorização da ANVISA. (CARVALHO et al., 2022)

Sendo assim, todos aqueles que estejam regularizados possuem informações padronizadas na embalagem e bula ou folheto informativo, as quais devem ser seguidas pelos consumidores para correta utilização do produto. Contudo, ainda há produtos falsificados ou não regularizados sendo comercializados, os quais não se tem comprovação de sua segurança e eficácia.

Assim como no caso de suplementos dietéticos irregulares, estes podem conter em suas composições grandes quantidades de substâncias não informadas, podendo ser de origem sintética e não natural, tais como anti-inflamatórios ou inibidores de apetite. (CARVALHO et al., 2022)

#### 4.3 EPIDEMIOLOGIA

Segundo NAVARRO et al. 2016 devido a sistemática de notificação dos casos adversos pelos fabricantes dos fitoterápicos e os HDS ao FDA, não se tem dados suficientes para a dimensão da verdadeira incidência de hepatotoxicidade decorrente desses produtos. Atualmente, os dados conhecidos são originados de relatos de casos anedóticos, série de casos, banco de dados retrospectivos e mais recentemente, de registros prospectivos de lesão hepática induzida por drogas (DILI), como a rede DILIN dos EUA e o registro espanhol DILI.

No LATINDILIN (Rede Latino Americana de registro de casos de DILI) no período de outubro de 2011 à dezembro de 2019 foram incluídos um total de 367 casos de casos de lesão hepática induzida por drogas (DILI), sendo 29 casos (8%) atribuídos aos HDS, podendo ser considerado a terceira classe de agente culpado mais comum. Além disso, houve um aumento de 4% no período de 2001-2013 para 11% em 2017-2019. (BESSONE et al., 2022)

Dentro da América Latina o país que registrou mais casos registrados foi a Argentina (9 casos), seguido pelo Brasil (7 casos) e Peru (5 casos), sendo que a média de idades dos pacientes foi de 45 anos e 66% eram do sexo feminino. (BESSONE et al., 2022)

Os mais frequentes agentes causadores serão abordados, mas é importante ressaltar que a indicação terapêutica mais frequente nos casos registrados no LATINDILIN, foi a perda de peso em 17 casos (59%). (BESSONE et al., 2022)

#### 4.4 SUPLEMENTOS DIETÉTICOS E FITOTERÁPICOS UTILIZADOS PARA REDUÇÃO DE PESO CORPORAL ASSOCIADOS À HEPATOTOXIDADE

No LATINDILIN os HDS mais frequentemente associados à casos de lesão hepática induzida por drogas foram *Camellia sinensis* (chá verde), produtos Herbalife e *Garcinia cambogia*. Além disso, onze casos (38%) foram induzidos por produtos compostos por um único ingrediente, enquanto que os 18 casos restantes (62%) foram decorrentes de compostos multi-ingredientes. (BESSONE et al., 2022)

Por sua vez, no DILIN foram atribuídos aos HDS, 22 casos (10%) de lesão hepática induzida por drogas. Sendo que sete deles foram atribuídos a um suplemento alimentar para musculação e 15 casos a ervas, incluindo produtos Herbalife ( n = 3), *Garcinia cambogia* ( n = 2), Lipodex ( n = 2), *Ruta graveolans*, *Centella Asiatica*, Chitosan, *Acacia rigidula*, *Echinacea*, *Equisetum arvense*, *Ginkgo biloba*, Hydroxycut e *Monascus purpureus*. (BESSONE et al., 2016)

##### 4.4.1 Herbalife

É uma empresa norte americana privada responsável pela fabricação de diversos suplementos dietéticos e fitoterápicos nas mais diversas formas, como shakes, chás, cápsulas, sopas e sucos voltados principalmente para a perda de peso. Seus produtos são vendidos especialmente através do *marketing online* por agentes de vendas independentes, porém atualmente há também espaços Herbalife que se destinam ao consumo do produto pronto. (BEGOTTI; SATO; SANTIAGO, 2017)

As composições de seus produtos não são conhecidas, havendo apenas a informação de que são a base de plantas. Além disso, os consumidores geralmente utilizam-se de diversos produtos concomitantemente. (LICATA, MACALUSO e CRAXI, 2013 citado por BEGOTTI; SATO; SANTIAGO, 2017).

Em vista disso, ainda não foi elucidado o mecanismo exato da lesão hepática dos relatos de casos envolvendo tais produtos. Em um deles, foram constatados dois casos envolvendo a contaminação de produtos Herbalife por *Bacillus subtilis*, acarretando um caso de hepatotoxicidade grave. (STICKEL et al, 2009 citado por BEGOTTI; SATO; SANTIAGO, 2017).

Em outro estudo envolvendo 12 pacientes com ocorrência de hepatite, houve a evolução à óbito de um dos casos. Sendo que a reexposição dos produtos acarretou uma segunda crise de hepatite. Após a avaliação do padrão das lesões hepáticas, presumiu-se que a lesão era do tipo imunomediada (ELINAV et al, 2007 citado por BEGOTTI; SATO; SANTIAGO, 2017).

Em um quadro geral, neste estudo a causalidade foi avaliada como provável na maior parte dos casos, entretanto também houveram casos considerados certos nos quais após a reexposição aos produtos constatou-se uma piora nos sinais e sintomas. (ELINAV et al, 2007 citado por BEGOTTI; SATO; SANTIAGO, 2017).

#### 4.4.2 Hydroxycut

É uma marca de suplemento dietético amplamente comercializado para perda de peso, trata-se de um produto à base de plantas que pode ser encontrado em forma de pó, cápsulas ou comprimidos em lojas ou *marketing* digital. Apesar de sua popularidade, os produtos estiveram desde seu lançamento relacionados com relatos de lesão hepática.

No estudo de 17 casos de lesão hepática realizado por Fong et al. (2010), a avaliação de causalidade resultou em cinco casos altamente prováveis, dois prováveis e dois possivelmente relacionados. É importante ressaltar que a formulação dos produtos foi alterada, sendo que os primeiros relatos de casos estavam associados a pacientes que faziam uso de vários suplementos da marca contendo efedrina, substância removida da formulação em 2003.

Todavia, os relatos de casos de hepatotoxicidade associados aos produtos de Hydroxycut continuaram totalizando 9 casos em que houve a recuperação espontânea. (FONG et al., 2010)

Conclui-se que apesar da retirada da efedrina, muitas das formulações apresentam ingredientes cujo potencial hepatóxico ou associação com problemas de saúde já foi descrito na literatura, como é o caso da *Garcinia cambogia*, *Cissus quadrangularis*, cafeína e do extrato de chá verde. Além disso, assim como os demais HDS não se pode excluir a possibilidade de contaminação ou adição de outros constituintes, não descritos. (FONG et al., 2010)

#### 4.4.3 *Camellia sinensis*

Derivado das folhas da planta *Camellia sinensis*, o chá verde é considerado há muito tempo como tendo propriedades medicinais benéficas. Alguns estudos clínicos em humanos apontaram redução no peso corporal com aumento no gasto energético ao utilizar o extrato de chá verde (GTE), porém ainda não há estudos suficientes. (NAVARRO et al., 2016)

Ainda assim há um grande número de produtos comerciais contendo o GTE que são associados com publicidades de perda de peso. Diante disso, foram publicados desde 2009 vários relatos de hepatotoxicidade após o consumo de suplementos dietéticos e fitoterápicos contendo chá verde.

Após realizar uma revisão de 34 relatos de casos publicados e 2 não publicados, Mazzanti et al. (2009) concluiu que o mecanismo de hepatotoxicidade não é completamente compreendido, mas os componentes responsáveis provavelmente são as catequinas e seus ésteres de ácido gálico, particularmente a -epigallocatequina-3-galato (EGCG). No estudo 80% dos relatos de casos analisados credenciaram o chá verde como a principal causa do dano hepático apresentando, portanto, uma relação temporal entre o início do consumo das preparações contendo o chá com o começo dos sintomas.

Para a avaliação da causalidade é necessário um método padronizado de avaliação desta e um repositório dessas informações relatadas na clínica. Em vista disso, se utiliza o *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) que se trata de uma lista de ferramentas e diretrizes para avaliação e gerenciamento de medicamentos e suplementos diante da sua capacidade de causar lesão hepática induzida por drogas. (BREWER; CHEN, 2017)

Para compreender como a EGCG atua sob o fígado, deve ser levado em consideração alguns pontos, como: interações farmacológicas, susceptibilidade, biodisponibilidade das catequinas, doenças crônicas pré-existentes e dosagem. (MAZZANTI et al., 2009)

Acerca das interações farmacológicas, deve-se ressaltar o papel das reações farmacocinéticas entre os componentes do chá verde e medicamentos concomitantes. Na revisão feita por Mazzanti et al. (2009), foi relatado o consumo de

outros medicamentos em 15 casos, e em sete nenhum outro medicamento foi declarado. Em contrapartida, há evidências de que tais componentes podem inibir a atividade de várias enzimas do citocromo P450, incluindo CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A, no fígado humano e microsomas intestinais. (BREWER; CHEN, 2017)

No quesito susceptibilidade à toxicidade por EGCG é necessário relembrar a epidemiologia dos casos, onde se pode constatar que a maioria dos relatos de casos envolvem mulheres. Diante disso, Saenz e Sanchez (2007) presumem que os fatores genéticos podem influenciar na modulação da susceptibilidade, o que foi constatado em estudos realizados por Goodin, Bray e Rosengren (2006) utilizando ratos, cujas fêmeas se apresentaram mais susceptíveis à toxicidade do que os machos da mesma espécie.

A biodisponibilidade das catequinas também é variável de acordo com algumas condições, sendo que a EGCG é detectada em maiores níveis quando há a administração em situação de jejum. (MAZZANTI et al., 2009)

#### **4.4.4 *Garcinia cambogia***

É uma planta nativa da Índia e do Sudeste Asiático, sendo conhecida popularmente como Tamarindo Malabar. Sua casca contém uma substância chamada de ácido hidroxicítrico (HCA) que costuma ser comercializada com ou sem demais ingredientes, em suplementos dietéticos que prometem uma rápida perda de peso. (VUPPALANCHI et al., 2021)

Estudos realizados em humanos não demonstraram perda de peso associada a administração de HCA, porém devido as duas limitações mais estudos são necessários. (VUPPALANCHI et al., 2021)

Em relação ao seu potencial hepatotóxico o mecanismo não está definido, de acordo com KIM et al. (2013, v. 19, p. 4689), conforme citado por VUPPALANCHI et al. (2021, v. 20, p. 1416)

Um estudo em camundongos sugeriu que *G. cambogia* pode aumentar o acúmulo de colágeno hepático e a peroxidação lipídica resultando em estresse oxidativo. 37 O estudo também revelou aumento da expressão do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e da proteína quimioatrativa de monócitos-1, resultando em lesão de hepatócitos e resposta inflamatória.

## 4.5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica das ervas é variável, se tornando difícil resumir as manifestações clínicas da hepatotoxicidade decorrente dos HDS e fitoterápicos. Mas em um quadro geral, se nota uma anormalidade nos testes bioquímicos hepáticos de pacientes assintomáticos, indicando desde uma lesão hepática autolimitada leve até uma insuficiência hepática aguda que requer um transplante hepático. (BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K. R., 2012)

Há também casos em que os indivíduos podem ser sintomáticos, manifestando sintomas inespecíficos seguidos de icterícia. No DILIN, foi relatada uma duração média de 54 dias entre a exposição e o reconhecimento da lesão hepática induzida por drogas em 28 pacientes, sendo metade do sexo feminino e com idade média de 45 ( $\pm 12$ ) anos. Além disso, em 63% o padrão da lesão hepática foi hepatocelular, 17% colestático e 21% misto tendo apresentado uma gravidade de leve-moderada em 88% dos pacientes, 12% desenvolveram DILI grave-fatal, 3,5% necessitaram de transplante hepático e 9% desenvolveram DILI crônica. (BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K. R., 2012)

### 4.5.1 *Camellia sinensis*

Na revisão de 34 relatos de casos publicados e 2 não publicados, Mazzanti et al. (2009) obtiveram que na maioria dos casos o padrão da lesão hepática foi hepatocelular, mas também foram constatados casos com colestase e padrão misto. Além disso, após a realização do exame histológico foi constatado reações inflamatórias, colestase, esteatose ocasional e necrose. (NAVARRO et al., 2016)

No DILIN, os casos relatados com lesão hepática atribuído ao GTE apresentaram uma doença aguda semelhante a hepatite, após 1-3 meses do início do consumo. Em um quadro geral, a doença foi autolimitada, mas nos casos em que houve a constatação de icterícia e lesão hepatocelular aguda houve a ocorrência de óbitos, representando até 10% dos casos. (BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K. R., 2012)



#### **4.5.2 Herbalife**

Casos de lesão hepática significativas em usuários após o consumo dos produtos da marca foram relatados (54 casos) nos seguintes países: Suíça, Israel, Espanha, Argentina e Islândia. Sendo constatado, na maior parte dos casos, um padrão de lesão hepatocelular. Em contrapartida, assim como alguns outros HDS, apresentou-se em menor quantidade padrões mistos e colestáticos. (STICKEL e SHOUVAL, 2015 citado por BEGOTTI; SATO; SANTIAGO, 2017).

No estudo com produtos Herbalife contaminados por *Bacillus subtilis*, houve a classificação da causalidade como provável, além do resultado histológico demonstrar hepatite colestática e lobular/portal com cirrose em um paciente e fibrose biliar com ductopenia no outro (STICKEL e SHOUVAL, 2015 citado por BEGOTTI; SATO; SANTIAGO, 2017).

#### **4.5.3 Hydroxycut**

No estudo de 17 casos de lesão hepática realizado por Fong et al. (2010), os resultados obtidos com as análises das características clínicas e gravidade de 8 pacientes demonstraram que a maior parte (8) dos pacientes eram homens, e a média de idade de 30,9 (variação 17-54) anos. Além disso, foram descartadas outras etiologias da lesão hepática como: hepatites virais, infecção por citomegalovírus, abuso de álcool ou fatores de risco parenteral.

Acerca do padrão da lesão hepática apresentada pelos pacientes o predominante foi a lesão hepatocelular grave, sendo que todos apresentaram uma elevação acentuada dos níveis de aminotransferase e anormalidades mínimas nos níveis de fosfatase alcalina. Todos os 17 casos acarretaram a necessidade de internação. Além disso, todos apresentavam sintomas como fadiga, náusea/vômito e dor abdominal. (FONG et al., 2010)

#### **4.5.4 *Garcinia cambogia***

No estudo de Vuppalanchi et al. (2021) foram utilizados 22 casos de lesão hepática por *Garcinia cambogia*, cinco casos de forma isolada e 16 casos com uso em associação ao chá verde. O tempo médio após o início do consumo da *G. cambogia* até o aparecimento da lesão hepática foi de 51 dias, sendo que 91% necessitaram de hospitalização, 59% apresentando gravidade moderada 7% considerados graves.

É importante ressaltar que 55% dos casos eram mulheres, a maioria era branca (64%) e 41% eram de etnia hispânica autorreferida. (VUPPALANCHI et al., 2021)

Acerca do padrão da lesão hepática foi predominantemente hepatocelular, com manifestação de sintomas como icterícia. Entretanto, três indivíduos tinham um padrão misto e um colestático. Além disso, as aminotransferases estavam acentuadamente elevadas, havia um aumento modesto nos níveis de fosfatase alcalina (ALP). (VUPPALANCHI et al., 2021)

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do levantamento de informações realizado para a elaboração dessa revisão, conclui-se que é provável que a frequência das lesões hepáticas associadas aos suplementos dietéticos e fitoterápicos esteja aumentando. Entretanto, a incidência exata está longe de ser conhecida, uma vez que os bancos de dados como DILIN, LATIDILIN e registro espanhol DILI não representam um estudo populacional, além de muitos casos ainda serem subnotificados. A falta de conhecimento sobre a real incidência desse problema, dificulta sua compreensão e impossibilita os devidos investimento em novas pesquisas.

Para compreender os mecanismos das lesões hepáticas mais estudos aprofundados são necessários, visando a identificação da composição química dos HDS e os mecanismos das respostas biológicas à toxicidade dos HDS, dos fitoterápicos e das misturas de suplementos a base de ervas com uma vasta composição.

Também vale ressaltar a importância do estabelecimento da relação de causalidade entre as lesões hepáticas e os suplementos dietéticos e fitoterápicos, sendo que o desenvolvimento e utilização do *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) já pode ser considerado um passo promissor.

Acerca das questões regulatórias há também desafios a serem enfrentados, principalmente quando se trata de fiscalização. O Brasil nos últimos anos apresentou uma preocupação maior acerca do assunto, criando conceitos necessários e que

não haviam ainda sido estabelecidos. Apesar disso, a ANVISA encontra dificuldade no monitoramento das propagandas publicitárias irregulares e no comércio clandestino por meio das plataformas digitais.

## REFERÊNCIAS

BEGOTTI, Renata lauren; SATO, Marcelo del Olmo; SANTIAGO, Ronise Martins. Hepatotoxicidade relacionada ao uso de suplementos herbais e dietéticos (HDS). **Fundação Oswaldo Cruz. Farmanguinhos. Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde., Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 11(1), p. 1-118, 2017. DOI 10.5935/2446-4775.20170008. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/21121>. Acesso em: 8 jun. 2022.

BESSONE, Fernando et al. Herbal and Dietary Supplements-Induced Liver Injury in Latin America: Experience From the LATINDILI Network. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Argentina, v. 20, ed. 3, p. 548-563, 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.011>. Disponível em: [https://sbhepatologia2.websiteseguro.com/associados/admin\\_biblioteca/pdf/artigo\\_mes\\_fev\\_2022a.pdf](https://sbhepatologia2.websiteseguro.com/associados/admin_biblioteca/pdf/artigo_mes_fev_2022a.pdf). Acesso em: 24 out. 2022.

BESSONE, Fernando et al. The Latin American DILI Registry Experience: A Successful Ongoing Collaborative Strategic Initiative. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], n. 3, ed. 17, p. 313, 29 fev. 2016. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms17030313>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/3/313#cite>. Acesso em: 1 nov. 2022.

BORGES, Thais de Souza. **Similaridades e divergências entre as normas brasileiras e americanas que regulamentam suplementos dietéticos**. 2012. 42 f. Tese (Doutorado) - Curso de Nutrição, Centro Universitário de Brasília – Uniceub Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Brasília, 2012. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/7234/1/TCC%2010.pdf>. Acesso em: 25 out. 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RDC nº 243, de 26 de julho de 2018**. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos

suplementos alimentares. Diário Oficial da União, n. 144, 27 jul. 2018. Disponível em:

[http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC\\_243\\_2018\\_.pdf/0e39ed31-1da2-4456-8f4a-afb7a6340c15](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC_243_2018_.pdf/0e39ed31-1da2-4456-8f4a-afb7a6340c15). Acesso em: 2 nov. 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. DOU, v. 7, p. 52-61, 14 abr. 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026\\_13\\_05\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf). Acesso em: 26 out. 2022.

BREWER, Christopher Trent; CHEN, Taosheng. Hepatotoxicity of Herbal Supplements Mediated by Modulation of Cytochrome P450. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], ano 2353, v. 18, ed. 11, 2017. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms18112353>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/11/2353#cite>. Acesso em: 1 nov. 2022.

BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K. R. **Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity**. *Aliment Pharmacol Ther.*, [s. l.], n. 37(1), p. 3-17, 5 nov. 2012. DOI <https://doi.org/10.1111/apt.12109>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12109>. Acesso em: 10 jun. 2022.

CARVALHO, Ana Cecília Bezerra et al (org.). **Cartilha de orientações sobre o uso de fitoterápicos e plantas medicinais**. Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, 2022. 29 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/orientacoes-sobre-o-uso-de-fitoterpicos-e-plantas-medicinais.pdf>. Acesso em: 26 out. 2022.

DSHEA. **Lei nº 103-417, de 25 de novembro de 1994**. Para alterar a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos para estabelecer padrões com relação a suplementos alimentares e para outros fins.. . Disponível em: [https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA\\_Wording.aspx#sec3](https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_Wording.aspx#sec3). Acesso em: 25 out. 2022.

FERREIRA, Arthur Pate de Souza et al. Aumento nas prevalências de obesidade entre 2013 e 2019 e fatores associados no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia** [online], [s. l.], v. 24, 10 dez. 2021. DOI <https://doi.org/10.1590/1980-549720210009.supl.2>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/QVtDq9fGVsG7JjwDZrTcXFh/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: 6 jun. 2022.

FONG, Tse-Ling et al. Hepatotoxicity Due To Hydroxycut: A Case Series. **The American journal of gastroenterology**, [s. l.], v. 105, ed. 7, p. 1561–1566, 26 jan. 2010. DOI <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.5>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3825455/>. Acesso em: 2 nov. 2022.

GOODIN, M.G.; BRAY, B.J.; ROSENGREN, R.J. Sex- and strain-dependent effects of epigallocatechin gallate (EGCG) and epicatechin gallate (ECG) in the mouse.

**Food and chemical toxicology**, [s. l.], v. 44, ed. 9, p. 1496-1504, 28 abr. 2006. DOI <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.04.012>. Disponível em: <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201301117739>. Acesso em: 1 nov. 2022.

MAZZANTI, Gabriela et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 65, ed. 4, p. 331–341, 6 fev. 2009. DOI 10.1007/s00228-008-0610-7. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Roberto-Raschetti-2/publication/23986323\\_Hepatotoxicity\\_from\\_green\\_tea\\_A\\_review\\_of\\_the\\_literature\\_and\\_two\\_unpublished\\_cases/links/540ff6bd0cf2f2b29a3df173/Hepatotoxicity-from-green-tea-A-review-of-the-literature-and-two-unpublished-cases.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Roberto-Raschetti-2/publication/23986323_Hepatotoxicity_from_green_tea_A_review_of_the_literature_and_two_unpublished_cases/links/540ff6bd0cf2f2b29a3df173/Hepatotoxicity-from-green-tea-A-review-of-the-literature-and-two-unpublished-cases.pdf). Acesso em: 1 nov. 2022.

NAVARRO, Victor J. et al. Liver injury from herbal and dietary supplements. **Hepatology**, [s. l.], n. 65, p. 363-373, 27 dez. 2016. DOI <https://doi.org/10.1002/hep.28813>. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.28813>. Acesso em: 10 jun. 2022.

OLIVEIRA, I.C. CORDEIRO, P.B.M.H. Os Fitoterápicos como Coadjuvantes no Tratamento da Obesidade. Cadernos UniFOA, Edição Especial do Curso de Nutrição, P.98, maio, 2013. Disponível em: [http://web.unifoa.edu.br/cadernos/especiais/nutricao/cadernos\\_especias\\_nutri%C3%A7%C3%A3o2\\_online.pdf](http://web.unifoa.edu.br/cadernos/especiais/nutricao/cadernos_especias_nutri%C3%A7%C3%A3o2_online.pdf). Acesso em: 1 nov. 2022.

SAENZ, Manuel Jimenez; SANCHEZ, Carmen Martinez. **Green tea extracts and acute liver failure: The need for caution in their use and diagnostic assessment. Liver Transplantation**, [s. l.], v. 13, ed. 7, p. 1067-1067, 28 jun. 2007. DOI <https://doi.org/10.1002/lt.21127>. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.21127>. Acesso em: 1 nov. 2022.

SANTOS, Genario et al. Profile of herbal and dietary supplements induced liver injury in Latin America: A systematic review of published reports. **Wiley**, [s. l.], 6 nov. 2020. DOI 10.1002/ptr.6746. Disponível em: [https://jornal.usp.br/wp-content/uploads/2021/08/hepatotoxicidade\\_por\\_ervas\\_e\\_suplementos\\_dieteticos\\_na\\_America\\_Latina.pdf](https://jornal.usp.br/wp-content/uploads/2021/08/hepatotoxicidade_por_ervas_e_suplementos_dieteticos_na_America_Latina.pdf). Acesso em: 9 jun. 2022.

VUPPALANCHI, Raj et al. Garcinia Cambogia, Either Alone or in Combination with Green Tea Causes Moderate to Severe Liver Injury. **Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, [s. l.], v. 20, ed. 6, p. 1416-1425, 14 ago. 2021. DOI 10.1016/j.cgh.2021.08.015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9004424/>. Acesso em: 3 nov. 2022.

WANDERLEY, Emanuela Nogueira; FERREIRA, Vanessa Alves. **Obesidade: uma perspectiva plural. Ciência & Saúde Coletiva** [online], [s. l.], v. 15, ed. 1, p. 185-

194, 8 fev. 2010. DOI <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000100024>.  
Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/cxTRrw3b5DJcFTcbp6YhCry/?lang=pt#>.  
Acesso em: 6 jun. 2022.