



## ***Lesão hepática induzida por ervas: revisão sistemática***

Giovanna Uchôa de Souza Cruz, Jan Carlos Leão Alves, , Lucas Moura Araujo Luz, Marcus Vinícius de Magalhães Oliveira, Raphael Alves Gomes Braga, Isabella Fróes Demétrio, Igor Barreto de Faria, Daniella Oliveira Faria Eulálio, Vinicius Lima de Medeiros, Mariana Rodrigues Bezerra, Andresa Maria Eccard André, Bernardo Humberto Michiles Vianez, Eliane Teixeira dos Santos, Eloisa Possimoser Negri, Vitor Cavalli, Anne Caroline Tavares de Carvalho, Thalia Diniz da Silva



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p1078-1090>

Artigo publicado em 08 de Fevereiro de 2025

### **REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **RESUMO**

Lesão hepática induzida por medicamentos (DILI) é o termo usado para descrever anormalidades nos testes hepáticos e disfunção hepática causada por vários medicamentos. Nas últimas décadas, o uso de suplementos de ervas, produtos naturais e medicamentos alternativos aumentou consideravelmente, o que é consistentemente subnotificado pelos pacientes. Apesar da crença popular de que o consumo de produtos naturais é inofensivo, as ervas podem causar lesões em vários órgãos. Isso é verdade principalmente para o fígado, que é responsável pelo seu metabolismo. Mesmo na ausência de dados que comprovem a segurança ou eficácia, o mercado de medicamentos fitoterápicos e alternativos se expandiu muito, atingindo até US\$ 83,1 bilhões em 2012. Lesão hepática induzida por ervas (HILI) é um termo usado atualmente para descrever lesões hepáticas relacionadas a medicamentos fitoterápicos, que tanto médicos quanto pacientes devem estar cientes.

**Palavras-chave:** Lesão Hepática; HILI; Ervas; Hepatotoxicidade.

## ***Herbal-induced liver injury: systematic review***

### **ABSTRACT**

Drug-induced liver injury (DILI) is the term used to describe liver test abnormalities and liver dysfunction caused by various medications. In recent decades, the use of herbal supplements, natural products and alternative medicines has increased considerably, which is consistently underreported by patients. Despite the popular belief that the consumption of natural products is harmless, herbs can cause damage to various organs. This is especially true for the liver, which is responsible for your metabolism. Even in the absence of data proving safety or efficacy, the market for herbal and alternative medicines has expanded greatly, reaching as much as US\$83.1 billion in 2012. Herbal-induced liver injury (HILI) is a term currently used to describe herbal medicine-related liver injuries, which both doctors and patients should be aware of.

**Keywords:** Liver Injury; HILI; Herbs; Hepatotoxicity.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

O fígado metaboliza grande número de medicamentos, estando sujeito, desse modo, à toxicidade induzida por eles. Sua hepatotoxicidade ocorre por ação direta, no caso de tuberculostáticos, estatinas, paracetamol, ou é idiossincrásica e inesperada, constituindo um problema clínico importante, que pode promover falência hepática, com consequências fatais, ou requerer transplante de urgência.

Acredita-se que a incidência seja subestimada, pois, usualmente, seu uso é omitido. Manifesta-se de forma aguda ou crônica, sendo a única causa em até 30% das hepatites agudas, ou como colestase, esteatose ou fibrose. Estão identificadas mais de 900 substâncias exógenas com potencial hepatotóxico, bem como relatos com plantas herbáceas.

O homem utiliza extensa quantidade de alimentos, medicamentos e suplementos dietéticos derivados de plantas. Kennedy e Wightman revisaram os mecanismos de ação de diferentes fitoterápicos: alcaloides (cafeína e nicotina), terpenos (ginkgo, ginseng, valeriana e *Melissa officinalis*) e fenólicos (curcumin, isoflavona e *Hypericum perforatum*).

O quadro clínico agudo varia desde alterações laboratoriais reconhecidas ao acaso e sem nenhum sintoma, até náuseas, vômitos, dor abdominal, icterícia e insuficiência hepática aguda, podendo se sobrepor à hepatopatias preexistentes. As lesões são classificadas em hepatocelular, colestática, mista ou vascular. Inquirir sobre uso de drogas é fundamental para o diagnóstico, pois não há exame padrão-ouro, marcador sérico específico e nem perfil histológico para identificação daquela responsável pela agressão hepática.

O tratamento consiste em suspender o produto suspeito, tomar medidas gerais, fazer repouso relativo e dieta branda, além de monitorar a função hepática, pelo risco de evolução para insuficiência hepatocelular.

## METODOLOGIA

O presente estudo consiste numa revisão bibliográfica, onde realizou-se uma busca nas bases de dados eletrônicas como, por exemplo, o PubMed, Google Acadêmico e Scielo. Nesse sentido, considerou-se os descritores: "HILI", "DILI" e "hepatotoxicidade". Assim, foram aplicados filtros para artigos publicados no período de 2015 a 2024, disponíveis em português e inglês.

Os critérios de inclusão para a revisão foram: artigos originais, revisões, e diretrizes clínicas; estudos envolvendo pacientes com lesão hepática; e artigos que abordassem aspectos relacionados à HILI, manejo e segurança durante atendimentos com pacientes com hepatotoxicidade. Os critérios de exclusão incluíram: artigos que não abordassem especificamente a HILI; estudos em modelos animais ou experimentais não relacionados diretamente ao manejo com gestantes; e artigos duplicados em diferentes bases de dados.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira, os títulos e resumos dos artigos encontrados foram analisados para verificar a relevância ao tema. Na segunda, os artigos potencialmente relevantes foram lidos na íntegra para confirmação da elegibilidade conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Os dados foram extraídos de cada artigo atentando-se a informações sobre tipo de estudo, a população estudada, tipo de procedimento cirúrgico, protocolos de manejo da gravidez ectópica e resultados e desfechos clínicos. Os resultados foram sintetizados de forma qualitativa, agrupando os achados de acordo com temas emergentes.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O uso de chás e outras plantas medicinais é uma prática antiga e tem crescido muito na atualidade. A toxicidade de substâncias fitoterápicas que induzem o dono celular hepático ainda possui escassos estudos, principalmente sobre a relação entre dose e tempo de uso da substância para ter tal efeito adverso.

Sendo levado em conta as limitações do serviço em disponibilizar demais exames para excluir outras causas, assim como pela própria dificuldade para fechar diagnóstico visto não ter um exame específico realizado para comprovar tal patologia. Há diversos relatos de casos e estudos sobre chá valeriana, cavalinha, hibisco, erva cidreira, poejo, cascara sagrada, chá verde, porém em específico sobre

componentes, princípios ativos, dose e tempo para surgir lesão hepática relacionado aos chás que o paciente em questão fazia uso não foram encontrados. Visto isso, o presente trabalho tem relevância em lembrar a todos a pensar em tal hipótese diagnóstica, valorizar uso de fitoterápicos que muitas vezes os paciente não citam e a partir disso realizar orientações aos pacientes sobre risco de ervas medicinais, enquanto ainda não há estudos suficientes para orientar a posologia aceitável de tais chás. Assim como em estimular novos estudos sobre ervas medicinais. Vale lembrar ainda que diversos outros estudos foram realizados e o diagnóstico foi definido devido lesão hepática e história de uso de fitoterápicos, excluindo outras causas, melhora após suspensão da droga, e em casos esporádicos nos quais o paciente retornou o uso voltou a ter piora dos marcadores de lesão hepática.

O artigo em questão permitiu concluir que apesar de os fitoterápicos serem medicações muito conhecidas pelas gerações, pouco se sabe sobre dose, efeitos colaterais e possíveis malefícios que podem ser causados pela mesma, assim como a dificuldade em pensar e firmar o diagnóstico de tal patologia. Da mesma forma, destacar a importância de profissionais da saúde a questionar sobre uso e aventar tal hipótese diagnóstica de lesão hepática induzida por fitoterápicos.

Os termos de busca usados para cada banco de dados são descritos no Apêndice. Uma triagem inicial de títulos e resumos foi o primeiro estágio para selecionar artigos potencialmente relevantes. A segunda etapa foi a análise dos artigos completos. Nesta etapa, alguns estudos foram removidos por falta de informações clínicas. Dois revisores independentes extraíram dados usando um formulário padronizado de extração de dados após avaliar e chegar a um consenso sobre estudos elegíveis.

Os mesmos revisores avaliaram separadamente cada estudo e extraíram dados sobre as características dos sujeitos e os resultados medidos. As variáveis coletadas foram dados demográficos, ervas usadas, apresentação clínica, testes de função hepática, resultados de biópsia, comorbidades, comedicações e tratamento.

Outras variáveis avaliadas foram: relação temporal entre ingestão de medicamentos e início dos sintomas; exclusão de causas alternativas de lesão hepática, como hepatite viral, doença hepática alcoólica, obstrução do trato biliar, doença hepática preexistente, gravidez e hipotensão aguda; manifestações extra-hepáticas,

como erupção cutânea, febre, artralgias, eosinofilia e citopenia; reexposição intencional ou acidental à erva; e relato anterior na literatura de casos de HILI de acordo com o Sistema de Avaliação de Causalidade de Maria e Victorino em Lesão Hepática Induzida por Medicamentos para cálculo posterior da pontuação. Um terceiro foi responsável pelas divergências na seleção do estudo e extração de dados, esclarecendo-as quando necessário.

Suplementos herbais e dietéticos são comumente usados tanto para melhoria específica da saúde quanto para doenças específicas. Embora possam parecer inofensivos, a maioria dos pacientes desconhece as consequências do uso de ervas ou derivados herbais, assim como muitos profissionais de saúde. As ervas geralmente exigem um metabolismo mais alto do fígado, especialmente em compostos, que podem causar HILI. Além disso, para a maioria desses suplementos, a incidência de efeitos adversos, constituintes tóxicos, mecanismo de ação e padrões farmacocinéticos, farmacodinâmicos e histológicos não são claros. Portanto, é difícil recomendar e monitorar esses produtos com segurança.

Os fatores de risco relacionados ao hospedeiro para DILI incluem idade, sexo, dose diária, perfil metabólico e interações medicamentosas. Em nossa revisão sistemática, as mulheres representaram 65,2% de todos os casos e foram mais afetadas por lesões hepáticas do que os homens. Isso foi descrito anteriormente na literatura e pode estar associado a um maior uso desses produtos por mulheres. Relatórios recentes enfatizaram a maior incidência de lesão hepática em pacientes com mais de 40 anos, aumentando junto com a idade, como visto em nossos resultados. O uso concomitante de outros medicamentos foi baixo (apenas 166 pacientes de 936 casos), e a relação temporal entre a exposição ao medicamento e o início das manifestações foi positiva em apenas 26 casos. As comorbidades mais comuns encontradas na revisão foram dislipidemia, obesidade e hipertensão. Além disso, o uso de álcool e tabagismo foram relatados em apenas alguns casos, 26 e 7 pacientes, respectivamente. A relação entre comorbidades e prognóstico de HILI precisa ser mais investigada em estudos prospectivos.

A dose diária e o perfil metabólico não foram avaliados pela maioria dos artigos. Em apenas 3 casos a via de administração da erva não foi oral. Em uma criança de 6

meses, foi administrado um enema preparado a partir das raízes de uma erva desconhecida, e a criança morreu. Uma mulher de 22 anos, previamente saudável, usou supositórios feitos de uma mistura de plantas não identificadas, culminando em morte 72 h após a admissão hospitalar. Além disso, uma mulher de 40 anos recebeu cinco injeções de uma solução aquosa de visco e apresentou testes hepáticos elevados, o resultado não foi relatado.

Apesar do amplo espectro de medicamentos ou produtos fitoterápicos, o tempo médio entre o início do uso da erva e o início do HILI foi entre 21 e 90 dias, semelhante ao descrito na literatura. A normalização da função hepática ocorreu em uma média de 77 dias. Em casos graves, a morte ocorreu apenas alguns dias após a hospitalização devido à insuficiência hepática fulminante. O desenvolvimento de doença hepática crônica foi relatado apenas em 1,5% dos casos, uma taxa menor do que em outros estudos.

As manifestações clínicas e o diagnóstico são semelhantes ao DILI. No entanto, os pacientes muitas vezes devem ser persuadidos a revelar um histórico de uso de ervas, uma vez que a maioria deles não pensa nesses suplementos como medicamentos com riscos potenciais. Os sintomas clínicos do HILI variam significativamente. Muitos pacientes com HILI podem ser assintomáticos com anormalidades hepáticas bioquímicas leves. Em nossas descobertas, os pacientes frequentemente apresentavam fadiga, perda de apetite, náusea, vômito e dor abdominal. Em casos mais graves, sintomas colestáticos como icterícia, prurido, fezes cor de argila e urina escura estavam presentes. Essas manifestações clínicas são semelhantes às relatadas no DILI.

Para esclarecer dados e avaliar a causalidade, o Modelo de Avaliação de Causalidade Roussel Uclaf e o Sistema de Avaliação de Causalidade Maria e Victorino podem ser usados. Avaliamos a causalidade em nossa revisão sistemática usando Maria e Victorino porque ela tem outros elementos clínicos e é mais simples do que outras avaliações de causalidade. Os achados gerais da pontuação Maria e Victorino foram baixos, o que pode se traduzir em causalidade improvável (média de  $8,69 \pm 3,93$  DP). No entanto, a maioria dos relatos de casos que classificaram uma erva como causa improvável para HILI não forneceram dados suficientes. Portanto, esses resultados podem não ser completamente precisos. Além disso, os autores frequentemente

avaliaram a causalidade dos casos como certa, muito provável ou provável, mas não apresentaram os dados usados nesta avaliação.

Os padrões de lesão DILI e HILI são geralmente classificados em hepatocelular, colestático e misto com base nas características patológicas. Esses três tipos podem ser avaliados usando um valor R, que é definido como o número de vezes acima do LSN da ALT sérica dividido pelo número de vezes acima do LSN da ALP sérica. R igual ou maior que 5 foi definido como HILI hepatocelular, enquanto um R menor que 2 foi definido como HILI colestático, e um R entre 2 e 5 foi definido como "misto". Embora a histologia hepática tenda a ter um pequeno impacto no estabelecimento do diagnóstico de HILI, ela foi realizada em 383 (40,9%) casos. Encontramos os seguintes padrões: hepatocelular (70%), colestático (8,5%), misto (8,3%) e síndrome de obstrução sinusoidal (9,7%). O último foi o segundo tipo mais prevalente e é uma inflamação obliterativa das vênulas hepáticas terminais. Nas formas mais graves, isso acarreta um risco maior de mortalidade.

Além disso, é importante notar que a HILI é frequentemente autolimitada. No entanto, doença hepática crônica, insuficiência hepática aguda, morte e transplante de fígado são repercussões comumente relacionadas. Entre 2% e 10% dos casos relatados de insuficiência hepática na Espanha foram atribuídos a produtos fitoterápicos ou suplementos alimentares. Nos Estados Unidos, o uso de suplementos fitoterápicos ou dietéticos foi a quarta principal causa de DILI que exigiu transplante de fígado. Em nossa revisão sistemática, 70 casos (6,6% dos pacientes que precisaram de intervenção médica) tiveram insuficiência hepática aguda e foram submetidos a transplante de fígado.

Além disso, encontramos uma mortalidade geral elevada de 10,4%. Isso foi quase três vezes maior do que a mortalidade ou taxa de transplante de fígado de 4,1% relatada por Zhu et al ou os 3,2% relatados por um estudo retrospectivo com 1985 pacientes. No entanto, tal diferença pode ser explicada em nosso estudo devido ao viés de publicação, uma vez que casos graves têm maior probabilidade de serem relatados e publicados. Apesar da elevada taxa de mortalidade, 782 (82,8%) pacientes se recuperaram, e apenas 14 (1,5%) desenvolveram doença hepática crônica.



## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esta revisão sistemática reuniu dados abrangentes de relatos de casos e séries de casos na literatura para fornecer uma visão geral para médicos que suspeitam de HILI e seus pacientes. Pesquisas futuras devem avaliar o risco potencial de HILI (incidência e



prevalência) e características clínicas e identificar compostos hepatotóxicos de ervas e suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. É necessário melhorar nosso conhecimento sobre possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de lesão hepática, validar ferramentas de avaliação de causalidade e melhorar a eficácia do tratamento para HILI.

A discussão do risco do uso de ervas com os pacientes é fundamental. Os autores esperam que essas descobertas possam oferecer orientação para profissionais de saúde e pesquisa científica e, assim, ajudar a evitar a insuficiência hepática associada à HILI no futuro.

## REFERÊNCIAS

- 1.Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol.* 2012;18:249–257. doi: 10.3350/cmh.2012.18.3.249. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 2.Amadi CN, Orisakwe OE. Herb-Induced Liver Injuries in Developing Nations: An Update. *Toxics.* 2018;6 doi: 10.3390/toxics6020024. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]



3. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet] 2012 . [Google Scholar]
4. Rashrash M, Schommer JC, Brown LM. Prevalence and Predictors of Herbal Medicine Use Among Adults in the United States. *J Patient Exp.* 2017;4:108–113. doi: 10.1177/2374373517706612. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Gyasi RM. Unmasking the Practices of Nurses and Intercultural Health in Sub-Saharan Africa: A Useful Way to Improve Health Care? *J Evid Based Integr Med.* 2018;23:2515690X18791124. doi: 10.1177/2515690X18791124. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Byeon JH, Kil JH, Ahn YC, Son CG. Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol.* 2019;233:190–196. doi: 10.1016/j.jep.2019.01.006. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. Zheng EX, Navarro VJ. Liver Injury from Herbal, Dietary, and Weight Loss Supplements: a Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:93–98. doi: 10.14218/JCTH.2015.00006. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Bartnik C, Subramanian R. Kava Kava, Not for the Anxious: A Case of Fulminant Hepatic Failure After Kava Kava Supplementation: 2373. *Offic J Am Coll Gastroenterol.* 2017;112:S1292. [Google Scholar]
9. Yellapu RK, Mittal V, Grewal P, Fiel M, Schiano T. Acute liver failure caused by 'fat burners' and dietary supplements: a case report and literature review. *Can J Gastroenterol.* 2011;25:157–160. doi: 10.1155/2011/174978. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Maria and Victorino (M & V) System of Causality Assessment in Drug Induced Liver Injury 2012. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012– . [PubMed] [Google Scholar]
12. Grieco A, Miele L, Pompili M, Biolato M, Vecchio FM, Grattagliano I, Gasbarrini G. Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: when "alternative" medicine is no "alternative" at all. *J Hepatol.* 2009;50:1273–1277. doi: 10.1016/j.jhep.2009.02.021. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]



13. Piccolo P, Gentile S, Alegiani F, Angelico M. Severe drug induced acute hepatitis associated with use of St John's wort (*Hypericum perforatum*) during treatment with pegylated interferon  $\alpha$ . *BMJ Case Rep.* 2009;2009 doi: 10.1136/bcr.08.2008.0761. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Chow HC, So TH, Choi HCW, Lam KO. Literature Review of Traditional Chinese Medicine Herbs-Induced Liver Injury From an Oncological Perspective With RUCAM. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735419869479. [Google Scholar]
15. Ashar BH, Rice TN, Sisson SD. Medical residents' knowledge of dietary supplements. *South Med J.* 2008;101:996–1000. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31817cf79e. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]