

Hepatite tóxica induzida por terapêuticas alternativas – um caso clínico

Herbal-induced toxic hepatitis – a case report

Rita Nortadas, José Barata

Resumo

Os autores apresentam um caso de hepatotoxicidade induzida por produtos alternativos de uso terapêutico. Discutem os mecanismos patogénicos da toxicidade dos diferentes ingredientes e alertam para os riscos decorrentes do consumo de substâncias abusivamente consideradas seguras, mas susceptíveis de desencadear efeitos adversos potencialmente letais.

Palavras chave: hepatite tóxica, terapêuticas alternativas.

Abstract

A case of herbal-induced toxic hepatitis is reported. Pathogenic mechanisms of implicated hepatotoxic herbal products are discussed, and causality nexus are analysed. The goal of this presentation is to alert the risk of severe adverse events while consuming false harmless products.

Key words: toxic hepatitis; alternative therapeutics.

INTRODUÇÃO

O consumo de produtos de origem botânica com finalidade terapêutica tem registado um intenso crescimento nos países industrializados, nas últimas décadas.¹

A convicção da inocuidade dos produtos naturais encontra-se fortemente implantada na sociedade, convicção que é reforçada pela sua fácil aquisição, isenta de prescrição, e pela omissão de potenciais efeitos adversos em literatura apropriada.¹

Os efeitos adversos induzidos por produtos fitoterapêuticos, embora frequentes, são ainda mal conhecidos, e os seus mecanismos patogénicos insuficientemente investigados.² A hepatotoxicidade, o efeito adverso melhor documentado e mais amplamente estudado, tem tido uma incidência crescente nos últimos anos, em proporção directa com o aumento do consumo deste tipo de produtos.^{1,2,3}

Não havendo marcadores específicos, o diagnóstico é feito por exclusão, baseado electivamente em nexos de causalidade.² A suspeição clínica é fundamental, sendo hoje consensual a importância da pesquisa de hábitos de consumo de fármacos não convencionais no inquérito anamnético.²

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 35 anos, empresário de construção civil, casado, natural do Barreiro, residente no concelho do Seixal.

Recorreu à consulta de Medicina por quadro de astenia, náuseas, colúria, hipocolia e prurido generalizado, de instalação progressiva. Negava outras queixas, nomeadamente artralgias, febre ou alterações do trânsito intestinal.

Referia ter recorrido, cerca de 2 meses antes, a clínica de medicinas alternativas para controlo de obesidade, tendo-lhe sido instituída terapêutica com produtos naturais, sob a forma de cápsulas, constituídas por cáscara sagrada (*rhamnus purshiana*) 50 mg, *fucus vesiculosus* 100 mg, *garcinia cambogia* 270 mg, camilina (*camellia sinensis*) 420 mg, boldo (*peumus boldus*) 50 mg, polinicotinato de crómio 0.1 mg, diazepam 3 mg, clorodiazepóxido 3 mg, ciclobutano-metanamina 5 mg, bumetanida 0.3 mg, bicarbonato de potássio 175 mg e vitamina A, tratamento que efectuou de forma ininterrupta até ao aparecimento da sintomatologia descrita.

Nos antecedentes pessoais destacava-se o diagnóstico de esofagite péptica há cerca de 10 anos, medicado regularmente com omeprazol, terapêutica não interrompida durante a evolução do quadro.

Referia hábitos tabágicos de 40 UMA, negando hábitos alcoólicos e toxicofílicos.

Negava doenças de carácter crónico ou hereditário, nomeadamente diabetes mellitus.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Serviço Medicina do Hospital Garcia de Orta
Recebido para publicação a 16.09.09
Aceite para publicação a 15.05.10

Ao exame objectivo, apresentava obesidade (IMC 35) e encontrava-se vigíl, colaborante, orientado e apirético.

Era notória franca coloração ictérica da pele e mucosas.

O exame cardiopulmonar não mostrava alterações.

O abdómen apresentava panículo adiposo exuberante, hérnia umbilical não complicada, não sendo evidente circulação venosa colateral.

Não se palpava fígado ou baço aumentados de volume, e não se evidenciavam sinais de ascite.

Não se palpavam adenomegalias nos locais electivos, não sendo igualmente evidentes sinais de discrasia hemorrágica ou de encefalopatia porto-sistémica.

Não havia edemas dos membros inferiores.

O exame neurológico não mostrou alterações, nomeadamente a nível força muscular, das sensibilidades e da coordenação motora.

Analicamente apresentava: Hemoglobina 16.2 g/L; Plaquetas 228.000; Leucócitos 7.900 (N 55.7% L 31.5 %; E 1.3 %). VS 2 mm na 1ªH; Tempo de Protrombina 68 %; aPTT 1.22 s; AST 1379 UI/L; ALT 3281 UI/L; GGT 246 UI/L; F. Alcalina 228 U/L; Bilirrubina Total 7.2 mg/dL; Bilirrubina Directa 6.72 mg/dL; Proteínas Totais 7.4 g/dL; albumina 57.6% (4.26 g/dL). Padrão electroforético sem alterações.

A função renal, o ionograma e os restantes parâmetros bioquímicos encontravam-se dentro dos limites normais.

Os doseamentos de ferritina, ceruloplasmina e alfa-anti-tripsina encontravam-se igualmente dentro da normalidade

A serologias de hepatite A, B, C, citomegalovírus, Epstein-Barr e o VDRL eram negativas.

Os Anticorpos Anti- nucleares, Anti- mitocôndria, anti-musculo liso, anti-DNA e anti-LKM foram igualmente negativos.

A ecografia hepatobiliar mostrava fígado normo-dimensionado, globoso e de contornos regulares, sem evidência de lesões focais. Veias porta e supra-hepáticas permeáveis. Ausência de dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas ou de litíase.

Não se efectuou biopsia hepática dada a estabilidade e boa evolução do quadro clínico.

Procedeu-se a suspensão imediata da toma dos produtos fitoterapêuticos, tendo sido medicado com domperidona e colestiramina. A evolução caracterizou-se por melhoria clínica e laboratoriais progressivas, verificando-se regressão paulatina das alterações

da enzimologia hepática e dos valores da bilirrubina, que normalizaram 6 semanas após a suspensão da ingestão dos produtos.

DISCUSSÃO

Tendo em conta que três das espécies botânicas constituintes dos manipulados consumidos pelo doente estão implicadas em quadros de lesão hepática (*camellia sinensis*, *peumus boldus* e *rhamnus purshiana*), assumiu-se o diagnóstico de hepatite tóxica por substâncias de origem botânica com finalidade terapêutica. A correlação temporal entre a exposição e a instalação do quadro clínico-laboratorial, a exclusão de outros factores potencialmente hepatotóxicos, nomeadamente de etiologia química, infecciosa ou metabólica, e a regressão do quadro após interrupção da toma, suportam, de forma consistente, esta hipótese de diagnóstico.

A escala clínica de avaliação de causalidade para hepatite tóxica de CIOMS/ RUCAM forneceu, para o presente caso, um *score* de 6, compatível com uma relação de causalidade provável. A escala de Maria & Vitorino, com menor poder discriminativo mas mais fácil de aplicar, forneceu um *score* de 11, compatível com um nexo de causalidade possível.

A hepatotoxicidade relacionada com o consumo de produtos fitoterapêuticos no âmbito das medicinas alternativas, tem sido amplamente documentada na literatura científica, principalmente desde a última década do século passado. Estão identificadas cerca de 40 espécies botânicas usadas com fins terapêuticos, quer em estado natural, quer sob a forma de manipulados, susceptíveis de induzir toxicidade hepática de intensidade variável, com frequente evolução para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante.^{1,2,3}

A toxicidade hepática por *camellia sinensis* foi notificada pela primeira vez na Europa em 1999, tendo-se identificado 36 casos desde então até finais de 2008, sobretudo em Espanha, França, Itália e Grã Bretanha.^{4,5}

Os mecanismos patogénicos da agressão hepática por esta espécie botânica têm suscitado alguma polémica. O chá verde, infusão proveniente de folhas de *camellia sinensis*, constitui uma bebida social de grande consumo mundial, sendo considerada inócua sob o ponto de vista de toxicidade. Contudo, os produtos comercializados para fins terapêuticos, principalmente alguns extractos hidro-alcoólicos, têm

demonstrado um elevado efeito hepatotóxico. Este facto levou as autoridades responsáveis pela farmacovigilância em França, Espanha e Itália a interditar a sua comercialização desde 2003.² Permanecem, porém, disponíveis no mercado produtos manipulados obtidos por extracção aquosa cuja toxicidade foi igualmente comprovada.⁴

As reacções hepatotóxicas por extractos de *camellia sinensis* não apresentam um padrão uniforme nas diferentes casuísticas. Na maioria das ocorrências são de tipo B (idiossincrásico), com longos períodos de latência e sem relação com a dose consumida;^{2,4,5} Num número mais restrito de casos são de tipo A (toxicidade directa), com instalação mais precoce, e com vários episódios documentados de recorrência clínico-laboratorial após re-exposição.^{4,6}

A variabilidade dos efeitos tóxicos dos diferentes preparados de *camellia sinensis* parece estar relacionada com as metodologias usadas na sua confecção.^{4,5}

Na composição química das folhas da planta predominam os compostos polifenólicos, nomeadamente as catequinas, das quais a mais significativa em termos quantitativos e de farmacooactividade é o galato de epigallocatequina (EGCG).^{2,4,5} Apesar de não haver dados conclusivos, o efeito tóxico das catequinas parece ser medido pelo EGCG,^{4,6} o qual atinge concentrações variáveis no produto final, consoante os processos de preparação utilizados. A metodologia usada na confecção de produtos fitoterapêuticos de *camellia sinensis*, habitualmente por pulverização das folhas, aumenta significativamente os teores de EGCG no produto final, conseguindo-se as concentrações máximas com recurso a excipientes hidro-alcoólicos.^{4,5} A imersão das mesmas folhas em água em ebulição durante um curto período de tempo, o método universal de preparação do chá verde convencional, diminui significativamente a libertação do EGCG, impedindo que atinja níveis tóxicos.⁵

A maioria dos casos descritos de hepatotoxicidade por *camellia sinensis* ocorreu no decurso de terapêuticas de emagrecimento e caracterizava-se por um quadro de tipo misto, com intensa citólise e marcado componente colestático.^{2,4,6,7,8} A evolução clínica foi geralmente favorável, com excepção de três casos de evolução fulminante, um dos quais fatal.^{4,5} O intervalo de tempo que mediou entre o início da toma e o aparecimento de sintomas oscilou entre 1 semana e os 3 meses, sendo necessários cerca de 2 meses para normalização completa da enzimologia hepática, após

descontinuada a exposição.^{4,5}

Outras duas espécies consumidas em concomitância pelo doente estão igualmente conotadas com quadros de toxicidade hepática: Está descrito um caso de hepatite colestática por *peumus boldus*, e um outro por *rhamnus purshiana*, ambos com evolução espontânea para a cura, cerca de três meses após suspensão da exposição ao produto.^{9,10} Na composição química de *peumus boldus* predominam os compostos polifenólicos, pelo que o mecanismo de toxicidade poderá ser idêntico aos descritos para *Camellia sinensis*.⁹ A toxicidade da cascara sagrada (*rhamnus purshiana*), será provavelmente mediada por compostos antraquinónicos, por mecanismos indeterminados.¹⁰

O picolinato de crómio é um suplemento frequentemente usado pelas medicinas alternativas, em associação a produtos de origem vegetal, em terapêuticas de emagrecimento. Estão documentados dois casos de toxicidade multiorgânica por este oligoelemento, cursando com hemólise, trombocitopenia, insuficiência renal e disfunção hepática;¹¹ Um terceiro caso publicado atribui aos sais de crómio a etiologia de um quadro de hepatite tóxica, numa doente que tinha consumo simultâneo da espécie *Rhamnus purshiana*.¹¹ Não há portanto, evidência segura de hepatotoxicidade exclusiva associada a este produto.

Não está igualmente documentada na literatura evidência segura de efeitos adversos a nível hepático atribuíveis às espécies *garcinia cambogia* e *fucus vesiculosus*, bem como aos fármacos diazepam, clordiazepóxido, ciclobutanometanamina e bumetanida.

Apesar de terem sido descritos dois casos de hepatite tóxica por omeprazol,¹² este fármaco não foi considerado como hipótese etiológica, dado o tempo de evolução da terapêutica prévia (cerca de 10 anos) e atendendo à favorável evolução do quadro, mesmo na ausência de interrupção da toma.

O problema da segurança dos produtos naturais propostos pelas medicinas alternativas, não tem merecido o adequado enquadramento legal por parte das entidades reguladoras da saúde. Ao serem comercializados como suplementos alimentares, e não como medicamentos, estão dispensados de todo o complexo processo de certificação exigido aos fármacos de síntese. A sua disponibilização em superfícies comerciais não especializadas, a facilidade de aquisição não dependente de prescrição e a intensa oferta que se constata na Internet constituem importantes factores de incentivo ao intenso e crescente consumo que se

verifica nos países desenvolvidos.

Não é por serem naturais, como se pretende fazer crer, que os produtos de origem botânica são seguros; não é por conterem moléculas com potencial farmacocactividade, que tais produtos constituem fármacos eficazes; não é o seu uso ancestral com pretensa finalidade terapêutica que os legitima como medicamentos de eleição, e muito menos inócuos.

Qualquer produto destinado a uso terapêutico, seja ele de origem natural ou sintética, tem que demonstrar ser eficaz e seguro, devendo essa eficácia e segurança serem obrigatoriamente provadas em ensaios clínicos fiáveis.

O risco decorrente do consumo de produtos não certificados e que circulam à margem das normas de farmacovigilância, constitui um problema emergente que exige uma atitude atenta por parte dos clínicos, nomeadamente no que concerne a efeitos indesejáveis. ■

Bibliografia

1. Barata J. *Terapêuticas Alternativas de Origem Botânica - Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas*. Editora Lidel. Lisboa 2008.
2. Herrera S, Bruguera M. Hepatotoxicidad inducida por el uso de hierbas y medicamentos para perder peso. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:447-453.
3. Pittler MH, Ernst E. Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(5):451-471.
4. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(4):331-341.
5. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F et al. Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroentérologie clinique et biologique* 2004;28(6-7):540-550.
6. Molinari M, Watt KD, Kruszyna T, et al. Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver transplantation* 2006;12:1892-1895.
7. Bjornsson E, Olsson R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. *J Hepatol*. 2007;47(2):295-297.
8. Bonkovsky HL. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med*. 2006;144(1):68-71.
9. Piscaglia F, Leoni S, Venturi A et al. Caution in the use of boldo in herbal laxatives: a case of hepatotoxicity. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(2):236-239.
10. Nadir A, Reddy D, Van Thiel, D. Cascara sagrada-induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 2000;95(12):3634-3637.
11. Lança S, Alves A, Vieira AI et al. Chromium-induced toxic hepatitis. *Eur J Intern Med*. 2002;13(8):518-520.
12. Garrido AS. Omeprazole-induced acute cholestatic hepatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30(1):54.