

Hepatotoxicidade por Chás

AÉCIO FLÁVIO MEIRELLES DE SOUZA¹

RESUMO

Várias substâncias, como defensivos agrícolas, pesticidas e medicamentos de uso rotineiro, produzem lesões hepáticas em virtude de ser o fígado o principal responsável pelo metabolismo e excreção das mesmas. As hepatites induzidas por chás podem ser assintomáticas, manifestando-se tão somente por alterações das enzimas hepáticas ou apresentam-se com espectro clínico variado, muitas vezes como hepatites agudas, de evolução benigna, ou na forma grave, onde seu prognóstico é sombrio. A forma fulminante acomete cerca de até 20% dos indivíduos com hepatites agudas medicamentosas que desenvolvem icterícia, sendo que somente 20% deles sobrevivem com tratamento conservador. As hepatites crônicas e cirrose hepática são manifestações raras, sendo responsáveis por menos de 1% dos casos.

O diagnóstico das hepatites provocadas por ervas é preponderantemente clínico e de difícil comprovação em virtude da ausência de manifestações clínicas e bioquímicas específicas, sendo necessária a exclusão de outras patologias hepáticas específicas. A suspensão imediata do agente responsável é ainda a melhor opção terapêutica, devendo evitar-se a sua reintrodução ou mesmo a administração de substâncias com estruturas químicas semelhantes em virtude do risco se desencadear doença hepática grave, às vezes com evolução fatal.

INTRODUÇÃO

A medicina fitoterápica tem crescido em todo o mundo e isto também ocorre no Brasil. O aumento da sua popularidade é devido a vários fatores, entre os quais, a crença de que produtos naturais são isentos de hepatotoxicidade e sejam adequadas, portanto, para o tratamento de novas e antigas doenças para as quais não se tenham ainda um tratamento satisfatório. Sua hepatotoxicidade é de difícil comprovação, já que a automedicação é frequente e o paciente em geral não informa seu uso a seu médico. O risco aumenta com a utilização de compostos contendo várias plantas, com a seleção inadequada da porção atóxica da mesma e pela contaminação química ou por micro-organismos em virtude do armazenamento inadequado.

A doença hepática induzida por produtos naturais varia desde alterações das enzimas hepáticas até hepatites agudas, hepatite crônica, síndrome de obstrução sinusoidal e mesmo cirrose hepática. Além disto, muitos produtos naturais podem interagir com medicamentos tradicionais, interferindo no seu metabolismo e modificando sua ação terapêutica ou exacerbando seus efeitos hepatotóxicos¹.

Na tabela 1 estão listadas algumas plantas, com potencial hepatotóxico, acompanhadas pela sua denominação popular mais frequente, e principais tipos de lesões hepáticas produzidas por elas.

Tabela 1: Plantas medicinais potencialmente hepatotóxicas e suas principais manifestações hepatotóxicas

Alcaloides da pirrolidizina <i>Crotalaria</i> , Cilício <i>Heliotropium</i> , <i>Synphytum officinale</i> (<i>Confrei</i>) <i>Síndrome de obstrução sinusoidal</i>	<i>Valeriana officinalis</i> (<i>Valeriana</i>) <i>Hepatite aguda</i>	Ervas Chinesas: <i>Jin Bu Huan</i> , <i>Ma-huang</i> , <i>Syo-saiko-to</i> <i>Hepatites aguda e crônica, Fibrose, Colestase e Esteatose microvesicular</i>
<i>Cassia angustifolia</i> (<i>Sene</i>) <i>Hepatite aguda</i>	<i>Margosa oil</i> (<i>Nim</i>) <i>Síndrome de Reye, Esteatose e microvesicular</i>	<i>Plantago ovata</i> (<i>Isabgol</i>) <i>Hepatite de células gigantes</i>
<i>Germander</i> (<i>Erva cavalhinha</i>) <i>Hepatites aguda, fulminante, crônica e Cirrose</i>	<i>Piper methysticum</i> (<i>Kava-Kava</i>) <i>Hepatite aguda, fulminante e Colestase</i>	<i>Croton cajucara benth</i> (<i>Sacaca</i>) <i>Hepatite aguda, fulminante e crônica</i>
<i>Camellia sinensis</i> (<i>Chá Verde</i>) <i>Hepatite aguda e fulminante</i>	<i>Rhamnus purshiana</i> (<i>Cascara sagrada</i>) <i>Hepatite colestática e Hipertensão portal</i>	<i>Larrea tridentata</i> (<i>Chaparral</i>) <i>Colestase, Colangite Hepatite crônica e Cirrose</i>

¹. Mestre em Gastroenterologia pelo Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas em Gastroenterologia (IBEPEGE). São Paulo, SP - Professor Adjunto de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG - Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Coordenador do Centro de Referência em Hepatites Virais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG

HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR CHÁS USADOS MAIS COMUMENTE

● *Alcaloides da Pirrolizidina* - Seu poder hepatotóxico é bem conhecido, produzindo principalmente síndrome de obstrução sinusoidal (doença veno-oclusiva). Em altas doses induz doença hepática aguda, inclusive fulminante e em exposição prolongada desencadeia hepatites crônicas e cirrose. As principais espécies implicadas são *Heliotropium*, *Senecio*, *Crotalaria* e *Symphytum officinale* (Confrei). É o mais importante grupo de plantas hepatotóxicas. Nos quadros agudos há dor abdominal, hepatomegalia e ascite. Icterícia também pode estar presente. Período de latência em torno de 19-45 dias. A mortalidade é alta, atingindo a 20 a 40% das pessoas expostas. Em uma epidemia na Índia e Afeganistão com 188 casos comprovados, houve relato de 73 óbitos. O mecanismo de lesão hepática provavelmente é devido à ação tóxica direta, dose-dependente, podendo, no entanto haver idiosincrasia. Drogas indutoras enzimáticas, como fenobarbital, que é indutor do citocromo P-3A4, podem agravar a hepatotoxicidade destas plantas². Um paciente nosso após uso de chá de confrei durante 2 meses, apresentou quadro de icterícia importante, hepatomegalia, ascite, com a histologia hepática confirmando síndrome de obstrução sinusoidal (doença veno-oclusiva).

● *Germander* - conhecida entre nós como erva cavalinha, é usada comumente para tratamento de dores abdominais, obesidade e como antipirética. Manifestação clínica de hepatite, entre 3-18 semanas após início do seu uso, geralmente quando utilizada em doses superiores a 600mg/dia. Utilização prolongada induz hepatite crônica e cirrose hepática. Há necrose de zona 3 e melhora gradual em 2-6 meses após sua retirada. Os metabólitos tóxicos são os diterpenoides que são metabolizados pelo CYP3A. A depleção do glutatión, que é agravada pela desnutrição e indução enzimática entre outros fatores, favorece a hepatotoxicidade³.

● *Ervas Chinesas* - Cerca de 7.000 plantas medicinais são usadas na China e muitas delas são implicadas como causadoras de doenças hepáticas, sendo que várias delas estão em uso no Brasil. Algumas delas merecem citação especial.

- *Jin Bu Huan* - usada como analgésica e sedativa, pode produzir hepatite aguda e recentemente foi descrita uma possível manifestação bioquímica e histológica de hepatite crônica⁴.
- *Syo-Saiko-To* - usada como antipirética, tornou-se popular recentemente, ao ser utilizada em alguns países como tratamento alternativo da hepatite C, havendo mesmo relatos da diminuição da incidência do carcinoma hepatocelular em cirróticos tratados com esta substância e acompanhados durante 5 anos. Demonstrou-se que ela aumenta a produção das interleucinas 1B e 6 e do fator alfa de necrose tumoral e diminui a aumentada produção de interleucina 4 e 5, frequentemente vista

nos portadores de hepatite C. Por outro lado, há relatos de pacientes que agravaram a hepatite C com seu uso. Hepatite aguda e crônica, fibrose hepática, esteatose microvesicular e colestase têm sido relatadas com seu uso⁴.

- *Ma-huang* - tem como constituinte a efedrina. É relacionada com casos de hepatite aguda grave. Acompanhamos um paciente que desenvolveu hepatite aguda com manifestação colestatia. Houve evolução para cura, mas com remissão arrastada da icterícia e normalização da GGT e fosfatase alcalina após três meses da suspensão do chá.

● *Sacaca* - (*Croton cajucara benth*) - planta comum na Amazônia, usada popularmente para tratamento da obesidade e hipercolesterolemia, pode causar hepatite aguda, crônica e mesmo fulminante. Em um caso acompanhado por nós, ocorreu hepatite aguda colestatia grave, com normalização demorada das provas funcionais hepáticas, em torno de 4 meses após a suspensão da droga. Com a reintrodução da droga realizada pela paciente, houve reaparecimento das manifestações clínicas e bioquímicas de hepatite aguda, semelhante à forma inicial, que evoluiu para cura, após a retirada da substância. Esta evolução clínica sugere um provável mecanismo imunoalérgico.

● *Chá Verde* - (*Camellia sinensis*) - é uma das bebidas naturais mais consumidas no mundo, sendo utilizada como planta medicinal para várias situações. Alguns poucos casos de hepatite do tipo misto têm sido descritos com seu uso, com resolução em torno de 2 meses, havendo relato no entanto da necessidade de transplante hepático em uma paciente, embora neste caso houvesse também abuso alcoólico. Baixa incidência, com 34 casos descritos de 1999 a 2008⁵. As mulheres são mais acometidas, havendo em geral, período de latência de 5 dias a 20 semanas. Lesão hepática geralmente do tipo hepatocelular, de evolução benigna, mas hepatite fulminante é descrita. Os metabólitos reativos são as catequinas, sendo que a sua forma de extração e preparação favorece hepatotoxicidade. Sua hepatotoxicidade praticamente inexistente, quando o chá é preparado na forma tradicional, utilizado-se água fervente ao contrário dos produtos industrializados que fornecem o chá nas preparações em cápsulas ou provocam seu preparo com derivados hidroalcoólicos⁶. A nossa experiência com esse restringe-se a dois pacientes, um com hepatite colestatia, que evoluiu para cura de modo arrastado, necessitando 4 meses para normalização dos exames hepáticos, e um com quadro citotóxico que evoluiu para cura em 30 dias após suspensão da droga.

● *Kava-Kava* - (*Piper methysticum*) - vários relatos de hepatite aguda têm sido apresentados, alguns com evolução grave, evoluindo para transplante hepático e mesmo para morte⁷.

● *Sena* (*Cassia angustifolia*) - utilizada como laxante, foi responsabilizada por hepatite aguda em um paciente que a utilizava em doses elevadas.

● *Porangaba* - (*Cordia salicifolia*) - conhecida também como cafezinho, chá de mato, chá de bugre, chá de frade tem

como constituinte a alantoína. Foi responsável por lesão tipo hepatocelular em uma nossa paciente, com elevações discretas das aminotransferases e rápida normalização com a suspensão do chá.

- *Isabgol* - (*Plantago ovata*) – usado na constituição de muitos laxantes, tem sido relacionado como causador de hepatite aguda, com presença de fibrose e células gigantes na histologia hepática.

- *Valeriana* - (*Valeriana officinalis*) – alguns casos de hepatite aguda têm sido relatadas com seu uso, inclusive com hepatite fulminante.

- *Poejo* - (*Mentha pulegium L*) – seu constituinte tóxico é a pulegona, que tem como via metabólica o sistema enzimático CYP2E1 e pode produzir hepatite aguda e mesmo hepatite fulminante⁸. O tratamento é o mesmo da hepatite por acetaminofen, com administração rápida de n-acetilcisteína.

- *Chaparral* - (*Larrea tridentata*) – encontrada sob a forma de chás, cápsulas e tabletes. Tem sido usada para tratamento de resfriados comuns e ultimamente até para doenças mais sérias, como portadores do vírus HIV. Induz doença hepática aguda colestática, que se manifesta após 3 a 52 semanas do início de seu uso, com recuperação em torno de 1 a 17 semanas depois da sua descontinuação⁹. Também foi descrito evolução para cirrose hepática e hepatite fulminante com necessidade de transplante do fígado.

- *Quelidônia-maior* - (*Chelidonium majus*) – muitos são os relatos de hepatotoxicidade com seu uso, principalmente hepatites colestáticas associadas a baixos títulos de autoanticorpos, sugerindo mecanismo de autoimunidade, manifestado após períodos variados da sua ingestão¹⁰.

- *Cáscara Sagrada* - (*Rhamnus purshiana*) – é utilizada principalmente como erva laxativa. Tem sido implicada como causadora de hepatite colestática, mas também por lesão hepática mais importante, como hepatopatia crônica¹¹.

Em conclusão, podemos notar que um significativo número de chás, ditos medicinais, e usados de maneira rotineira, como medicações alternativas, têm sido implicados como causadores de lesões hepáticas variadas. Deste modo, a investigação sistemática do uso de chás caseiros deve ser realizada na pesquisa diagnóstica de doenças hepáticas de difícil esclarecimento.

REFERÊNCIAS

1. LARREY, D. Hepatotoxicity of Herbal remedies .Therapy on Liver Disease The Pathophysiological Basis of Therapy. In: ARROYO, V., BOSCH, J., BRUGUERA, M., RODÉS, J. 2 ed., Barcelona, Masson, 1997:233-38.
2. Furbee RB, Barlotta KS, Melrose KA, Christopher PH. Clin Lab Med. 2006; 26:227-41.
3. Larrey D, Vial T, Pawels A. Hepatitis after germander (Teucrium chamaedrys) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. Ann Inter Med.1992;117:129-32.
4. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. Semin Liver Dis.. 2002;22: 195-206.
5. Bjorson E, Olson R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. J Hepatol. 2007;47:295-302.
6. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F, Ancel D, Waltelet J, Hudziak H, Migard MA, Bronowicki JP. Hépatototoxicité de La phythérapie: données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28:540-50.
7. Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A. Kava hepatotoxicity. Ann Intern Med. 2001;135:68-9.
8. Anderson IB, Mullen VW, Meeker JE. Ann Inter Med. 1996;124:726-34.
9. Sheik NM, Philem RM, Love LA. Chaparral-associated hepatotoxicity. Arch Intern Med. 1997;157: 913-19.
10. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. J hepatol. 2005;43: 901-10.
11. Brugera M, Herrera S, Lázaro E, Madurga M, Navarro M, De Abajo FJ. Hepatitis aguda associada al consumo de Copalchi. A propósito de 5 casos. Gastroenterol Hepatol. 2007; 30: 66-68.