

# Hepatotoxicidade relacionada ao uso de suplementos herbais e dietéticos (HDS)

## Hepatotoxicity related to the use of herbal dietary supplements (HDS)

DOI 10.5935/2446-4775.20170008

<sup>1</sup>BEGOTTI, Renata L.; <sup>2</sup>SATO, Marcelo del O.; <sup>1</sup>SANTIAGO, Ronise M.\*

<sup>1</sup>Centro Universitário Campos Andrade-UNIANDRADE, Departamento de Farmacologia, Santa Quitéria, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica do Paraná-FEPAR, Bigorriho, Curitiba, PR, Brasil.

\*Correspondência: [ronise.santiago@gmail.com](mailto:ronise.santiago@gmail.com)

### Resumo

Os suplementos herbais e dietéticos (HDS) estão sendo cada vez mais consumidos, principalmente para perda de peso, melhora da estética corporal, prevenção de doenças e retardo dos efeitos do envelhecimento. Existe uma crença popular de que os HDS são seguros, porém, o número de relatos de casos de hepatotoxicidade vem aumentando entre os usuários destes produtos. Dessa forma, o objetivo principal desta revisão bibliográfica foi discorrer sobre a relação entre o uso dos HDS e a hepatotoxicidade, através de análises dos casos clínicos descritos na literatura. Para tal, foi utilizado como metodologia o levantamento de dados de natureza básica, qualitativa e exploratória. Foram localizados um total de 278 documentos referentes ao assunto, destes, 36 atenderam ao objeto de estudo. A característica clínica mais prevalente, nos casos de hepatotoxicidade identificados, foi a lesão hepatocelular, seguida de lesão mista e colestática, assim como a ocorrência de óbitos e pacientes que, por necessidade, foram submetidos a transplante de fígado. Após o levantamento de dados, para a construção desta revisão, foi perceptível a relação entre a hepatotoxicidade e o uso indiscriminado de HDS.

**Palavras-chave:** Suplementos herbais. Suplementos dietéticos. Hepatotoxicidade.

### Abstract

The herbal dietary supplements (HDS) are being increasingly consumed, mainly for weight loss, improved body aesthetics, disease prevention and delayed effects of aging. There is a popular belief that HDS are safe, however, the number of reports of cases of hepatotoxicity have increased among users of these products. Thus, the main objective of this bibliographic review was to discuss the relationship between the use of HDS and hepatotoxicity, through analyzes of clinical cases described in the literature. For this purpose, a methodology was used to collect basic, qualitative and exploratory data. A total of 278 documents related to the subject were found, of which 36 met the study object. The most prevalent clinical characteristic in the cases of hepatotoxicity identified were hepatocellular lesions, followed by mixed and cholestatic lesions, as well as

the occurrence of deaths and patients who needed to undergo liver transplants. After all the data collection performed for the construction of this review, the relationship between hepatotoxicity and the indiscriminate use of HDS was perceptible.

**Keywords:** Herbal supplements. Dietary supplements. Hepatotoxicity.

---

## Introdução

A utilização de preparações a base de plantas tem se expandido enormemente ao longo da última década, dentre elas, os suplementos herbais e dietéticos (*Herbal Dietary Supplements* - HDS) vêm sendo cada vez mais consumidos pela população em geral (ELINAV et al., 2007).

Eles podem ser classificados como um produto alimentício que tem como principal finalidade suplementar a alimentação, tendo em sua composição básica: vitamina, mineral, erva ou outras plantas, aminoácidos e alguma substância que aumente o conteúdo calórico de uma dieta, para que tenha capacidade de substituir uma refeição. Em geral são utilizados para perda de peso, melhora da estética corporal, prevenção de doenças e retardo dos efeitos do envelhecimento (GOSTON, 2008).

Dentre as marcas de suplementos nutricionais mais vendidos, existe uma que ocupa o maior espaço neste cenário, a Herbalife® (STICKEL e SHOUVAL, 2015). Sua linha de produtos é voltada principalmente para a venda de *shakes*, chás, cápsulas, sopas e sucos (HERBALIFE, 2015).

Os HDS estão inseridos na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 27 de 2010, como categoria de alimentos e embalagens isentos de registro sanitário (BRASIL, 2010). Tanto os regulamentos, quanto a farmacovigilância em relação aos suplementos ainda parecem estar incompletos e precisam ser aprofundados e melhor fiscalizados (LICATA, MACALUSO e CRAXI, 2013).

Por serem excluídos de regulamentos mais específicos e com um maior controle, como é o caso da regulação de medicamentos propostos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os produtos naturais podem ser facilmente adquiridos em farmácias, lojas de saúde, academias e, mais recentemente, a partir de fontes da internet, sem a necessidade de prescrição médica ou mesmo de uma recomendação de um nutricionista (STICKEL e SHOUVAL, 2015).

Existe uma crença popular que os HDS são seguros porque são naturais, sendo uma alternativa inofensiva à medicina convencional (STICKEL e SHOUVAL, 2015). Entretanto, a hepatotoxicidade, vem sendo descrita como a reação adversa mais comum entre os usuários desses produtos (ELINAV et al., 2007).

Na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA), relatos de hepatotoxicidade a partir desses produtos estão se acumulando (LICATA, MACALUSO e CRAXI, 2013). Foram relatados 54 casos ocorridos de lesão hepática significativa em usuários após o consumo de Herbalife® na Suíça, Israel, Espanha, Argentina e Islândia. Os padrões de lesão foram principalmente hepatocelular e a severidade variou de leve à lesão hepática grave, incluindo cirrose e insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante (STICKEL e SHOUVAL, 2015).

Diante do exposto acima, este trabalho teve por finalidade discorrer, através de uma revisão bibliográfica, a relação entre o uso dos HDS e a hepatotoxicidade, correlacionando a existência de casos clínicos descritos/relatados.

## Material e Métodos

Este estudo foi construído através do levantamento de dados encontrados na literatura já existente, para o desenvolvimento de uma revisão bibliográfica. Sendo um projeto de natureza básica, retrospectivo com uma abordagem de caráter quantitativa, qualitativa e objetivo exploratório, com base na metodologia utilizada por Navarro e colaboradores (2014). Foram realizadas pesquisas bibliográficas em três bases de dados: PubMed, Science Direct e Google Acadêmico, com o uso da frase: “Suplemento herbal e dietético e hepatotoxicidade” ou “*Herbal dietary supplements and hepatotoxicity*”. A busca foi separada por período de tempo (anos). Em uma primeira triagem os artigos foram selecionados através da leitura de seu resumo e, posteriormente analisados por completo, sendo então, incluídos ou excluídos do trabalho. Para esta revisão, os artigos selecionados foram os que descreviam relatos de casos, estudo de casos e levantamento de relatos. Os artigos que não continham tal informação foram excluídos definitivamente da pesquisa.

## Resultados e Discussão

De acordo com a (TABELA 1), foram localizados um total de 1019 documentos referentes ao assunto, porém, somente 38 atenderam ao objeto de estudo dessa revisão. Todos estavam inseridos em um período de inclusão de 2004 a 2015, data referente a sua publicação.

**TABELA 1:** Relação de arquivos encontrados nas bases de dados (Google Acadêmico e PubMed) sobre o tema: “Suplemento herbal e dietético e Hepatotoxicidade” e descrição de casos clínicos, separado por anos.

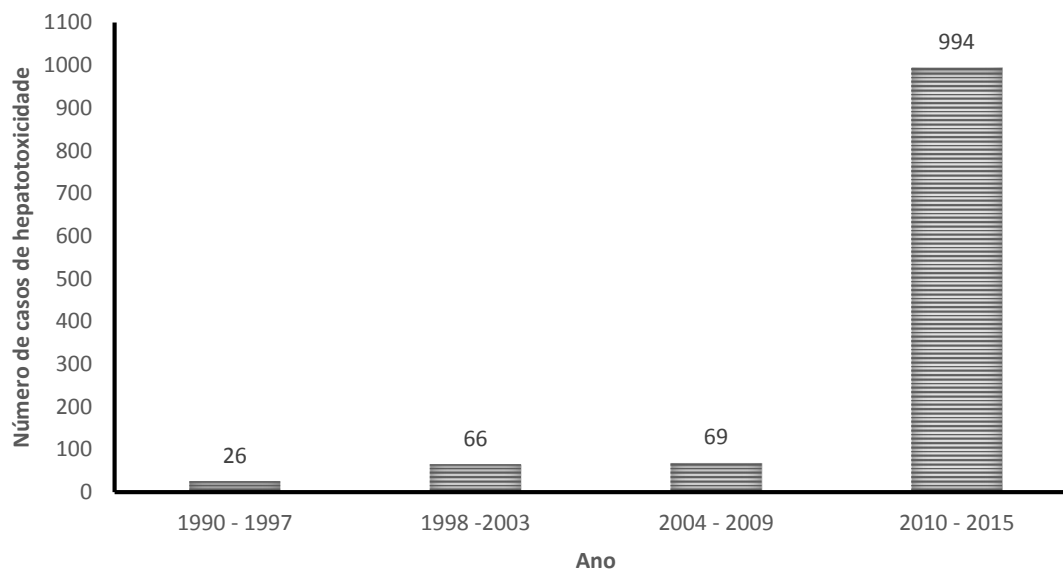
| Ano                               | GOOGLE ACADÊMICO             |                        | PUBMED                       |                        | SCIENCE DIRECT               |                        |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
|                                   | Nº de resultados encontrados | Resultados pertinentes | Nº de resultados encontrados | Resultados pertinentes | Nº de resultados encontrados | Resultados pertinentes |
| 1990-1999                         | 0                            | 0                      | 0                            | 0                      | 39                           | 0                      |
| 2000-2002                         | 1                            | 0                      | 1                            | 0                      | 57                           | 0                      |
| 2003-2005                         | 7                            | 0                      | 11                           | 4                      | 114                          | 0                      |
| 2006-2008                         | 9                            | 1                      | 09                           | 5                      | 124                          | 2                      |
| 2009-2011                         | 28                           | 0                      | 17                           | 6                      | 182                          | 1                      |
| 2012-2014                         | 30                           | 2                      | 29                           | 12                     | 248                          | 1                      |
| 2015                              | 6                            | 1                      | 7                            | 3                      | 100                          | 1                      |
| <b>Total de casos analisados</b>  | <b>81</b>                    | -                      | <b>74</b>                    | -                      | <b>864</b>                   | -                      |
| <b>Total de casos pertinentes</b> | -                            | <b>4</b>               | -                            | <b>30</b>              |                              | <b>5</b>               |

Constatamos que o endereço eletrônico de pesquisa, Science Direct, conteve maiores quantidades de resultados (864) referentes ao tema “Suplemento herbal e dietético e hepatotoxicidade”. Entretanto, apenas

5 trabalhos foram relevantes para esta pesquisa, sendo que, 3 eram os mesmos encontrados em outro endereço. A PubMed apresentou 74 trabalhos e demonstrou uma porcentagem de 40,54% ou 30 trabalhos utilizados nesta pesquisa, por relatarem algum tipo de caso clínico de hepatotoxicidade.

De acordo com os dados analisados, entre os anos de 1992 a 2015 foram descritos 1.155 casos de hepatotoxicidade devido ao uso de HDS, sendo 26 casos entre 1990 a 1997, 66 casos entre os anos de 1998 a 2003, 69 casos entre 2004 a 2009 e 994 casos entre 2010 a 2015 (**FIGURA 1**).

**Figura 1:** Número de casos de hepatotoxicidade causada pelo consumo de HDS entre os anos de 1990 a 2015.



A (**TABELA 2**) descreve os estudos de casos, levantamento de relatos e relatos de casos encontrados na literatura, assim como a ocorrência de hepatotoxicidade apresentada suas características clínicas e prognósticos dos casos identificados. Observou-se que a característica clínica mais prevalente nos casos de hepatotoxicidade identificados foram a lesão hepatocelular, seguida de lesão mista e colestática. Alguns estudos descreveram o tipo de lesão sofrida pelo paciente como, por exemplo, hepatite aguda, fulminante, tóxica, crônica, severa ou colestática associada ou não a comorbidade, insuficiência hepática, necrose hepática ou icterícia. Por outro lado, outros artigos descreveram a hepatotoxicidade somente como lesão hepática ou como doença hepática induzida por drogas (DILI). Deve-se destacar também, a ocorrência de óbitos e pacientes que necessitaram ser submetidos a transplantes de fígado.

**TABELA 2:** Ocorrências e características clínicas dos casos de hepatotoxicidade entre os usuários de suplemento herbais e dietéticos entre os anos de 1992 a 2015.

| ANO  | PAÍS    | AUTOR                  | Nº TOTAL PACIENTES | Nº CASOS | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS          | TIPO DE ESTUDO                                |
|------|---------|------------------------|--------------------|----------|-----------------------------------|---|
| 1992 | França  | Castot e Larrey        | 26                 | 26       | 24 HA, 02 HF e 04 HC              | Relato de casos pelo uso de suplemento herbal |
| 1999 | Espanha | Gavilan et al.         | 8                  | 8        | Lesão hepática                    | Relato de casos                               |
| 2002 | -       | Stolpman, Petty e Ham. | 27                 | 27       | 07 HF, 12 HA, 04 óbitos e 04 STF. | Estudo de casos pelo uso de Ma-huang          |

|      |           |                                    |      |     |  |   |
|------|-----------|------------------------------------|------|-----|--|---|
| 2003 | EUA       | Estes et al.                       | 20   | 10  | 06 Insuficiências hepáticas e STF, e 04 óbitos                                 | Relato de caso  |
| 2003 | Japão     | Kawata et al.                      | 03   | 03  | 01 Disfunção hepática e 02 HA  | Relato de caso  |
| 2003 | EUA       | Sleeper e Kennedy                  | 01   | 01  | HA   | Relato de caso  |
| 2003 | Alemanha  | Stickel et al.                     | 29   | 20  | 09 HF, 08 STF e 03 óbitos.   | Estudo de caso pelo uso do Kava   |
| 2004 | Espanha   | Villaverde et al.                  | 01   | 01  | Hepatite com icterícia   | Relato de caso pelo uso do Glucomanano  |
| 2004 | USA       | Neff et al.                        | 12   | 10  | 03 IHA e STF e 07 Hepatite severa  | Estudo de caso  |
| 2006 | EUA       | Sanchez et al.                     | 02   | 02  | 01 Hepatite fulminante e STF e 01 necrose hepática                             | Relato de caso  |
| 2007 | Suíça     | Schoepfer et al.                   | 12   | 12  | 12 Hepatite tóxica, 05 necrose hepática, 01 HF e STF e 03 LHC                  | Estudo de caso pelo uso de Herbalife®   |
| 2007 | Espanha   | Bruguera et al.                    | 5    | 5   | Hepatite tóxica  | Estudo de casos   |
| 2008 | EUA       | Dara, Hewett e Lim                 | 02   | 02  | 02 HA  | Relato de caso  |
| 2008 | EUA       | Sarma et al.                       | 216  | 34  | Lesão hepática   | Estudo de caso (provável) pelo uso de chá verde   |
| 2009 | Suíça     | Stickel et al.                     | 02   | 02  | 01 Hepatite colestática lobular com cirrose e 01 fibrose biliar com ductopenia | Estudo de caso pelo uso de Herbalife®   |
| 2010 | EUA       | Linnebur, Rapacchietta e Vejar     | 02   | 02  | Lesão hepática   | Relato de caso pelo uso do suplemento Move free   |
| 2010 | EUA       | Ferrucci et al.                    | 1040 | 363 | Lesão hepática   | Estudo de casos de consumidores de suplemento dietético e herbal                          |
| 2010 | EUA       | Bilgi, Bell e Ananthkrishnan       | 01   | 01  | Hepatite aguda lobular   | Relato de caso pelo uso concomitante de Imatinib e panax ginseng,                         |
| 2011 | EUA       | Yellapu et al.                     | 01   | 01  | HF e STF   | Relato de caso pelo uso de um suplemento com ácido usnico, chá verde e extratos de guggul |
| 2011 | Dinamarca | Rohde, Jacobsen e Kromann-Andersen | 01   | 01  | Hepatite tóxica  | Relato de caso pelo uso de chá verde  |
| 2012 | China     | Lai et al.                         | 138  | 83  | DILI   | Estudo de casos pelo uso de HDS   |
| 2012 | Portugal  | Nortadas e Barata                  | 01   | 01  | HF e STF   | Relato de caso pelo uso de suplemento   |

|      |         |                             |      |     |  |   |
|------|---------|-----------------------------|------|-----|--|---|
| 2012 | EUA     | Ebrahim, Albeldawi e Chiang | 01   | 01  | LHC  | Relato de caso  |
| 2012 | Iran    | Timcheh-Hariri et al.       | 20   | 20  | Hepatite tóxica  | Estudo de casos   |
| 2013 | Brasil  | Agollo, Miszputen e Diament | 01   | 01  | Icterícia, alterações enzimáticas e hiperbilirrubinemia            | Relato de caso  |
| 2013 | -       | Bunchorntavakul e Reddy     | 1987 | 381 | 271 LHC, 41 LM, 39 LC, 29 STF, 2 HA, 02 Lesão hepática e 09 óbitos | Levantamento de relatos   |
| 2013 | EUA     | Vilella et al.              | 01   | 01  | Icterícia colestática  | Relato de caso pelo uso de um combinado de ervas e suplementos designer |
| 2013 | EUA     | Patel et al.                | 01   | 01  | IHA  | Relato de caso pela ingestão de chá dietético                           |
| 2013 | EUA     | Viswanathan e Patel         | 01   | 01  | Colestase extra-hepática com um componente hepatocelular           | Relato de caso pela ingestão de chá herbal                              |
| 2014 | EUA     | Whitsett, Marzio e Rossi    | 01   | 01  | HF e STF   | Relato de caso  |
| 2014 | Espanha | Fernandez et al.            | 03   | 03  | Hepatite tóxica  | Relato de caso  |
| 2014 | EUA     | Navarro et al.              | 839  | 130 | Lesão hepática   | Estudo de casos pelo uso de HDS   |
| 2015 | México  | Martínez-Rodríguez et al.   | 01   | 01  | DILI   | Relato de caso  |
| 2015 | EUA     | Araújo e Worman             | 01   | 01  | HA   | Relato de caso pelo uso de Hydroxycut                                   |

**Legenda:** Hepatite aguda: HA, Hepatite fulminante: HF, Hepatite crônica: HC, submetido ao transplante de fígado: STF, Doença hepática induzida por drogas: DILI, Insuficiência hepática aguda: IHA, Lesão colestática: LC, Lesão mista: LM, Lesão hepatocelular: LHC, EUA: Estados Unidos da América.

De acordo com o resultado deste estudo, entre os anos de 1992 a 2015, foram descritos mais de 1.000 casos de hepatotoxicidade devido ao uso de HDS. Dentre os casos de hepatotoxicidade 84 foram descritos como DILI esta, por sua vez, é definida como uma lesão do fígado desencadeada pelo uso de fármacos, produtos à base de plantas (ex. herbal) ou outros xenobióticos (SUK e KIM, 2012).

Existem indícios de que os HDS são utilizados há mais de 5.000 anos na China, Índia e Egito. Tendo sido também muito comuns na Europa nos tempos medievais. Atualmente são utilizados em larga escala por todas as sociedades do mundo por diversas razões, sendo a principal delas, como medicina alternativa. A sua procura está associada principalmente à prevenção ou tratamento de doenças; manter o controle sobre a saúde; perda de peso; e aumento da aptidão física. Em adição, os HDS estão relacionados também à redução dos efeitos colaterais de outras drogas, estimulação do sistema imunológico, além da crença popular no processo de “cura natural”. (STICKEL e SHOUVAL, 2015; LICATA, MACALUSO e CRAXI, 2013; CHAO et al, 2008).

O uso desses produtos está voltado principalmente a dois grupos, sendo eles: mulheres com uma faixa etária superior a 30 anos e praticantes de atividade física, que utilizam exclusivamente para melhorar sua saúde a fim de obter um suprimento calórico de maneira mais fácil. As formas comumente utilizadas são cápsulas e chás, feitas a partir da planta seca ou parte específica dela (STICKEL e SHOUVAL, 2015; KREIDER et al., 2004).

Acreditamos que o aumento do uso de HDS por todo o mundo tenha contribuído para o aumento de relatos de casos de hepatotoxicidade nas últimas décadas. De acordo com Bailey e colaboradores (2013) e Palma e colaboradores (2008) a prevalência de consumo de suplementos alimentares é de 49% nos EUA e Portugal respectivamente. Em outro estudo, realizado por Tarn e colaboradores (2015) a prevalência de consumo de suplementos alimentares foi de 79% e, apenas, 49% destes usuários relatou o uso ao seu médico.

Em adição, o fato da maioria dos HDS não possuírem potencial terapêutico especificamente descrito, faz com que seja cada vez maior o número de estudos sobre eles, assim como a correlação do seu uso com casos clínicos de hepatotoxicidade. Entretanto, a correta prevalência desses casos ainda não está estabelecida, já que estes produtos não têm um controle específico (BUNCHORNTAVAKUL e REDDY, 2013).

Apesar do crescente uso dos HDS e dos relatos de hepatotoxicidade relacionados a eles, existe ainda uma carência de estudos que demonstre o mecanismo de ação e o potencial hepatotóxico dos HDS. Que pode ser justificado tanto pela falta de uma regulamentação mais específica, quanto pela dificuldade de controle do uso desses produtos ou, ainda, pelo enorme crescimento de mercado (LICATA, MACALUSO e CRAXI, 2013).

Desta forma, definir um mecanismo de ação específico para essa classe de produtos, assim como o seu mecanismo hepatotóxico, é muito complicado. Primeiro porque o modo de distribuição desses produtos dificulta sua rastreabilidade, segundo porque sua produção é feita a partir de uma série de nutrientes (plantas, minerais, vitaminas, entre outros), muitas vezes não totalmente divulgados, e quando divulgados, não na quantidade correta (CHAO et al, 2008).

Outro problema para definição do mecanismo, é que não existe nenhum teste de diagnóstico específico, ou um biomarcador que confirme a causalidade e atribuição do HDS a hepatotoxicidade. Por isso é necessário um estudo específico e metódico de cada caso (STICKEL e SHOUVAL, 2015).

De acordo Stickel e Shouval (2015) o paciente com anormalidade no fígado, tem primeiramente seus sinais e históricos clínicos analisados, para que ocorra a confirmação da suspeita, posteriormente o potencial hepatotóxico do HDS utilizado pelo paciente é pesquisado na literatura científica, a próxima etapa é eliminar outras causas prováveis, e por fim é realizada a “procura por resultados confirmatórios como: fatores do hospedeiro, achados laboratoriais, biopsia hepática e escores de causalidade”.

Além do fato de que, em relatos de caso de hepatotoxicidade por HDS, os pacientes geralmente utilizavam diversos produtos da mesma linha concomitantemente, tornando ainda mais difícil a localização do problema (LICATA, MACALUSO e CRAXI, 2013). Em adição, a crescente demanda desses produtos criou um mercado enorme com uma quantidade significativa de produtos diferentes no mercado (KORTH e PHARMD, 2014). Entre as marcas registradas produtoras de produtos HDS existem duas que tem um maior destaque, a Herbalife® e a Hydroxycut®.

A Herbalife® é uma empresa privada norte americana com um faturamento anual de aproximadamente 3 bilhões de dólares, que distribui vários produtos para redução de peso, suplementos alimentares e cosméticos por meio de marketing online, de vendedores independentes (mais de dois milhões) e espaços Herbalife, onde se tem o produto pronto para consumo. Esses produtos são vendidos em sua maioria na forma de bebidas, comprimidos e cápsulas. A empresa já tem abrangência mundial, tendo seus produtos comercializados em mais de 90 países (STICKEL e SHOUVAL, 2015; HERBALIFE, 2015; BUNCHORNTAVAKUL e REDDY, 2013). Neste estilo de empresa, geralmente os consumidores são os próprios distribuidores (CHAO et al, 2008). A composição exata de seus produtos é desconhecida, sabe-se que é utilizado diversos tipos de plantas. E é consumido, geralmente, pela população numa variedade de produtos, ao mesmo tempo (LICATA, MACALUSO e CRAXI, 2013).

Já o Hydroxycut® é dito como um produto contendo “*Garcinia cambogia*, *Gymnema sylvestre*, polinicotinato de cromo, cafeína e chá verde” feito para perda de peso e por praticantes de atividade física para definição da musculatura, vendida por comerciantes na internet e televisão. Alguns desses produtos foram verificados e retirados de comercialização em 2009, por estar diretamente relacionado com lesões hepáticas induzidas por drogas. E conseqüentemente foi reformulado e ainda é parte integrante no mercado (STICKEL e SHOUVAL, 2015). Porém, já foi relatado um novo caso de hepatotoxicidade pelo consumo desse produto (ARAÚJO e WORMAN, 2015).

De acordo com Licata, Macaluso e Craxi (2013) dentre quatro pacientes com lesão hepática, um utiliza drogas vegetais. Todavia, o que se tem até então descrito na literatura, são estudos específicos de alguns casos, mostrando possíveis explicações para a causa da hepatotoxicidade por HDS.

Em um estudo de caso, por exemplo, foi constatado a hepatotoxicidade em pacientes por um agente específico, o *Bacillus subtilis* presente nas amostras do produto. Esta resultou em hepatite colestática e fibrose biliar com ductopenia (STICKEL et al, 2009).

Em uma pesquisa realizada em Israel pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado, Elinav e colaboradores (2007), descreveram a ocorrência de hepatite em 12 pacientes após o consumo de Herbalife®, no qual um evoluiu para o óbito. Após o tratamento, três pacientes retomaram o consumo dos produtos ocasionando uma segunda crise de hepatite. Os casos de lesão hepática foram descritos com uma inflamação contendo eosinófilos, reação ductular e acentuação pericentral, sendo compatível a uma DILI. Algumas biópsias demonstraram ainda uma toxicidade hepática autoimune. Desta forma, Elinav e colaboradores (2007) concluíram a existência da associação causal entre o consumo de Herbalife® e desenvolvimento de lesão hepática nestes casos.

Os HDS não possuem uma categoria prevista na legislação sanitária específica, ficando incluído na legislação abrangente de alimentos (BRASIL, 2015). Estão inseridos no decreto de Lei nº 986, de 1969 que regulamenta toda categoria de alimentos do país. Além de estabelecer que estes não possam ter ou oferecer propriedades ou indicações terapêuticas (BRASIL, 1969).

A RDC nº 27 de 2010, categoriza os HDS como produtos isentos da obrigatoriedade de registro sanitário (BRASIL, 2010). Entretanto, de acordo com a ANVISA a não obrigatoriedade de registro não significa que estes produtos não devem seguir as normas de produção e comercialização. Porém, a realidade é outra, pesquisas de campo em pontos de vendas indicam que uma significativa porcentagem de produtos não



contém as especificações corretas, como a não quantificação de todos os produtos utilizados na fabricação, embalagem com propaganda indevida (ex: “perca 5 kg em uma semana”), ou que contem em sua composição, componentes além do limite permitido (FERREIRA, 2010).

De certa maneira, a falta de uma legislação específica permite tanto a ocorrência deste fato quanto o fácil acesso das pessoas a esses produtos (STICKEL e SHOUVAL, 2015). A regulamentação vigente atualmente é de mais de quatro décadas atrás, e por isso não acompanha, de certa forma, o crescimento da utilização e produção destes produtos e seus avanços técnicos e científicos (LIMA, 2015).

Durante a pesquisa de dados para a realização deste trabalho foi encontrado a existência de um projeto de lei no Brasil (Lei nº 233 de 2014) que vem como perspectiva de mudar esse cenário. Ela busca regulamentar toda essa categoria de suplemento visando assegurar a segurança de seus consumidores. A aplicação desta lei poderá induzir uma readequação na produção e comercialização destes produtos, além de permitir uma maior fiscalização quanto a composição destes e sua real finalidade (LIMA, 2014).

## Conclusão

Após todo o levantamento de dados realizado para a construção desta revisão, é perceptível a relação entre a hepatotoxicidade e o uso indiscriminado de HDS. Visto também a tendência de crescimento desses relatos com o passar dos anos, estando intimamente ligados com o aumento da preocupação da população com sua saúde, bem-estar e estética. Outro destaque importante é sobre a falta de uma legislação vigente e estudos específicos (que demonstrem o real mecanismo de ação desses produtos) para poder garantir total segurança aos consumidores desses produtos, visto que, o seu uso errôneo ou indiscriminado pode acarretar danos à saúde, que vão de lesões hepáticas leves ao óbito do usuário.

## Referências

AGOLLO, M. C.; MISZPUTEN, J. S.; DIAMENT, J. Hepatotoxicidade induzida por *Hypericum perforatum* com possível associação a copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf): relato de caso. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein – IIEPAE, *Revista Einstein (São Paulo)*, v.12 n.3, São Paulo, 2013. ISSN 2317-6385. [\[CrossRef\]](#)

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta aos consumidores: Fique atento com os “suplementos alimentares”! [\[Link\]](#) Acesso em: 07 de maio de 2015.

ARAUJO, J. L.; WORMAN, H. J. Acute liver injury associated with a newer formulation of the herbal weight loss supplement Hydroxycut. *BMJ Case Reports*, London, 2015. ISSN 1757-790X. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

BAILEY, R. L.; GAHCHE, J. J.; MILLER, P. E.; THOMAS, P. R.; DWYER, J.T. Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern Med.* v. 173, n.5, p. 355–361, USA, 2013. ISSN 2168-6114. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

BILGI, N.; BELL, K.; ANANTHAKRISHNAN, A. N. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *The Annals of Pharmacotherapy.* v. 44, n.5, p. 926-928, 2010. ISSN: 1542-6270. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

BRASIL. Ministérios da Marinha de Guerra, do Exército e da Aeronáutica Militar. *Decreto-lei nº 986*, de 21 de outubro de 1969. [\[Link\]](#)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada *RDC nº 27*, de 6 de agosto de 2010. Brasília DF [\[Link\]](#)

BRASIL. *Ato Institucional nº 16*, de 14 outubro de 1969. Institui normas básicas sobre alimentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 21 outubro 1969. [\[Link\]](#) Acesso em: 07 maio 2015.

BRUGUERA, M.; HERRERA, S.; LÁZARO, E.; MADURGA, M.; NAVARRO, M.; ABAJO, F. J. Hepatitis aguda asociada al consumo de Copalchi. A propósito de 5 casos. Elsevier. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. v. 30, p. 66-68, USA, 2007. ISSN: 1440-1746. [\[CrossRef\]](#)

BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K. R. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Wiley. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. v. 37. p. 3-17, USA, 2013. ISSN 1365-2036. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

CASTOT, A.; LARREY, D. Hepatitis observed during a treatment with a drug tea containing wild germander. Evaluation of 26 cases reported to the regional centers of pharmacovigilance. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, v. 169, p. 16-22, 1992.

CHAO, S.; ANDERS, M.; TURBAY, M.; OLAIZ, E.; CORMACK, L.; MASTAI, R. Hepatitis aguda asociada al consumo de Herbalife® a propósito de un caso. *Acta Gastroenterol Latinoam*. v.38, p. 274-277, Suíça, 2008. ISSN 0300-9033.

DARA, L.; HEWETT, J.; LIM, J. K. Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. *World Journal of Gastroenterology*. v. 14, n. 45, p. 6999-7004, USA, 2008. ISSN 2219-2840. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

EBRAHIM, V.; ALBELDAWI, M.; CHIANG, D. J. Acute liver injury associated with glucosamine dietary supplement. *BMJ Case Report*. USA, 2012. ISSN 1757-790X. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

ELINAV, E.; PINSKER, G.; SAFADI, R.; PAPPO, O.; BROMBERG, M.; ANIS, E.; KEINAN-BOKER, L.; BROIDE, E.; ACKERMAN, Z.; KALUSKI, D. N.; LEV, B.; SHOUVAL, D. Association between consumption of Herbalife® nutritional supplements and acute hepatotoxicity. Elsevier. *Journal of Hepatology*. v. 47, p. 514-520, USA, 2007. ISSN 0168-8278. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

ESTES, J. D.; STOLPMAN, D.; OLYAEI, A.; CORLESS, C. I.; HAM, J. M.; SCHWARTZ, J. M.; ORLOFF, S. I. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Archives of Surgery*. v. 138, n. 8, p. 852-858, USA, 2003. ISSN 0004-0010. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

FERNANDEZ, J.; NAVASCUÉS, C.; ALBINES, G.; FRANCO, L.; PIPA, M.; RODRÍGUEZ, M. Three cases of liver toxicity with a dietary supplement intended to stop hair loss. *Revista Española de enfermedades digestivas*, v. 106, n.8, p. 552-555, Madrid, 2014. ISSN 1130-0108. [\[Link\]](#)

FERREIRA, A. C. D. *Suplementos alimentares: adequabilidade à legislação e efeitos metabólicos em ratos*. João Pessoa. PB. Dissertação de Mestrado apresentada no Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição, Universidade Federal da Paraíba, UFPB, 2010.

FERRUCCI, L. M.; BELL, B. P.; DHOTRE, K. B.; MANOS, M. M.; TERRAULT, N. A.; MURPHY, R. C.; VANNESS, G. R.; THOMAS, A. R.; BIALEK, S. R.; DESAI, M. M.; SOFAIR, A. N. Complementary and alternative medicine use in chronic liver disease patients. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v.44, n.3, p. 40-45, USA, 2010. ISSN 1539-2031 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

GAVILAN, J. C.; BERMÚDEZ, J.; SALGADO, F.; PEÑA, D. Phytotherapy and hepatitis. Elsevier. *Revista Clínica Española*, v. 199, p. 693-694, Espanha, 1999. ISSN 0014-2565.

GOSTON, S. L. *Prevalência do uso de suplementos nutricionais entre praticantes de atividade física em academias de Belo Horizonte: fatores associados*. Belo Horizonte, MG. Dissertação de Mestrado apresentada no Programa de Pós-graduação em Ciência de Alimento, Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, 2008.

HERBALIFE. Sobre a Herbalife. [[Link](#)]. Acesso em: 14 de março 2015.

KAWATA, K.; TAKEHIRA, Y.; KOBAYASHI, Y.; KITAGAWA, M.; YAMADA, M.; HANAJIMA, K.; MUROHISA, G.; KAWAMURA, M.; IWAOKA, Y.; WADA, T.; MORITA, S.; IWAIZUMI, M.; MAKINO, S. Three cases of liver injury caused by Sennomotokounou, a Chinese dietary supplement for weight loss. J. Stage. *Internal Medicine*. v. 42, n.12, p. 1188-1192, Japan, 2003. ISSN 1349-7235. [[CrossRef](#)]

KORTH, C. Drug-induced Hepatotoxicity of Select Herbal Therapies. *Journal of Pharmacy Practice*. v. 27, p. 562-572, Canada, 2014. ISSN 15311937. [[CrossRef](#)]

KREIDER, R. B.; WILBORN, C. D.; TAYLOR, L.; CAMPBELL, B.; ALMADA, A. L.; COLLINS, R.; COOKE, M.; EARNEST, C. P.; GREENWOOD, M.; KALMAN, D. S.; KERKSICK, C. M.; KLEINER, S. M.; LEUTHOLTZ, B.; LOPEZ, H.; LOWERY, L. M.; MENDEL, R.; SMITH, A.; SPANO, M.; WILDMAN, R.; WILLOUGHBY, D. S.; ZIEGENFUSS, T. N.; ANTONIO, J. Exercise & Sport Nutrition Review: Research & Recommendations Sports. Wiley. *Nutrition Review Journal*. v. 1, p. 1-44, USA, 2004. ISSN 1753-4887. [[CrossRef](#)]

LAI, R. T.; WANG, H.; GUI, H. L.; YE, M. Z.; DAI, W. J.; XIANG, X. G.; ZHAO, G. D.; WANG, W. J.; XIE, Q. Clinical and pathological features in 138 cases of drug-induced liver injury. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. v.20, n.3, p. 185-189, China, 2012. ISSN 1007-3418.2017.06.019. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

LICATA, A.; MACALUSO, F. S.; CRAXI, A. Herbal hepatotoxicity: a hidden epidemic. *Internal Emergency Medicine*. v.8, p. 13-22, 2013. ISSN 1970-9366. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

LIMA, L. Projeto de lei visa a regulamentação de suplementos nutricionais no país. Conselho Regional de Nutricionistas. [[Link](#)] Acesso em: 07de maio de 2015.

LINNEBUR, S. A.; RAPACCHIETTA, O. C.; VEJAR, M. Hepatotoxicity associated with chinese skullcap contained in Move Free Advanced dietary supplement: two case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy*. v.30, n.7, p. 258e-262e, USA, 2010. ISSN: 1875-9114 [[CrossRef](#)]

MARTÍNEZ-RODRIGUEZ, L.; MURGUÍAHERNÁNDEZ, K.; GARCÍA-JUÁREZ, I.; URIBE-ESQUIVEL, M.; GÓMEZ-REYES, E. The dark story of the yellow rose: A case report of hepatotoxicity associated with *Cochlospermum vitifolium* consumption as herbal remedy. *Revista de Gastroenterología de México*. v. 80, n. 3, p. 220 -227, México, 2015. ISSN 2255-5528. [[CrossRef](#)]

NAVARRO, V. J.; BARNHART, H.; BONKOVSKY, H. L.; DAVERN, T.; FONTANA, R. J.; GRANT, L.; REDDY, K. R.; SEEFF, L. B.; SERRANO, J.; SHERKER, A. H.; STOLZ, A.; TALWALKAR, J.; VEGA, M.; VUPPALANCHI, R. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. Wiley. *Hepatology*. v.60, n.4, p. 1399-1408, USA, 2014. ISSN 1527-3350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

NEFF, G. W.; REDDY, K. R.; DURAZO, F. A.; MEYER, D.; MARRERO, R.; KAPLOWITZ, N. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. Departments of Medicine, Toxicology, Pediatrics, Pathology and Transplant, University of Miami, Elsevier. *Journal of Hepatology*, v. 41, issue 6, p.1062-1064, USA, 2004. [[CrossRef](#)]

NORTADAS, R.; BARATA, J. Fulminant hepatitis during self-medication with conjugated linoleic acid. *Annals of Hepatology*. v.11, n.2, p. 265-267, 2012.

PALMA, L.; MARTINS, A. P.; SANTOS, A. C.; OLIVEIRA, S.; ÁGUAS, S.; MONTEIRO, C.; COSTA, M. C. Recolha de dados sobre consumo de medicamentos e/ou suplementos à base de plantas medicinais numa amostra da população de Lisboa e Vale do Tejo. RECIL. Revista Lusófona de Ciência e Tecnologia da Saúde, Ano 5, n. 2. Lisboa, 2008. [[Link](#)]

PATEL, S. S.; BEER, S.; KEARNEY, D. L.; PHILLIPS, G.; CARTER, B. A. Green tea extract: a potential cause of acute liver failure. *World Journal of Gastroenterology*. v.19, n.31, p. 5174-5177, USA, 2013. ISSN 2219-2840. [[CrossRef](#)]

ROHDE, J.; JACOBSEN, C.; KROMANN-ANDERSEN, H. Toxic hepatitis triggered by green tea. *Ugeskr Laeger*. v.173, n.3, p. 205-206, USA, 2011. ISSN 1603-6824.

SANCHEZ, W.; MAPLE, J. T.; BURGART, L. J.; KAMATH, P. S. Severe Hepatotoxicity Associated With Use of a Dietary Supplement Containing Usnic Acid. Elsevier. *Mayo Clin Proc*. v. 81, n.4, p. 541-544, USA, 2006. ISSN 0025-6196.

SARMA, D. N.; BARRETT, M. L.; CHAVEZ, M. L.; GARDINER, P.; KO, R.; MAHADY, G. B.; MARLES, R. J.; PELLICORE, L. S.; GIANCASPRO, G. I.; LOW, D. T. Safety of Green Tea Extracts: A Systematic Review by the US Pharmacopeia. *Drug Safety*. v. 31, n. 6, p. 469-484, 2008. [[CrossRef](#)]

SCHOEPFER, A. M.; ENGEL, A.; FATTINGER, K.; MARBET, U. A.; CRIBLEZ, D.; REICHEN, J.; ZIMMERMANN, A.; ONETA, C. M. Herbal does not mean innocuous: Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife® products. Elsevier. *Journal of Hepatology*. v. 47, p. 521-526, USA, 2007. ISSN 0168-8278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

SLEEPER, R. B.; KENNEDY, S. M. Adverse reaction to a dietary supplement in an elderly patient. *The Annals of Pharmacotherapy*. v.37, n.1, p. 83-86, USA, 2003. ISSN 1542-6270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

STICKEL, F.; BAUMÜLLER, H. M.; SEITZ, K.; VASILAKIS, D.; SEITZ, G.; SEITZ, H. K.; SCHUPPAN, D. Hepatitis induced by Kava (Piper methysticum rhizoma). *Journal of Hepatology*. v. 39, p. 62-67, USA, 2003. ISSN 0168-8278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

STICKEL, F.; DROZ, S.; PATSENKER, E.; BÖGLI-STUBER, K.; AEBI, B.; LEIB, S. L. Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife nutritional supplements contaminated with *Bacillus subtilis*. *Journal of Hepatology*. v. 50, p. 111-117, USA, 2009. ISSN 0168-8278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

STICKEL, F.; SHOUVAL, D. Hepatotoxicity of Herbal and dietary supplements: an update. Springer. *Archives Toxicology*. p. 731-739, USA, 2015. ISSN 1432-0738. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

STOLPMAN, D. R.; PETTY, J.; HAM, J. Weight loss supplements and fulminant hepatic failure: a case series. Wiley. *Hepatology*. v.36, p. 168A, 2002. ISSN 1527-3350.

SUK, K.T.; KIM, D. J. Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol*. v. 18, n. 3, p. 249-257, Seoul, Korea, 2012. ISSN 2287-285X. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

TARN, D.M.; KARLAMANGLA, A.; COULTER, I. D.; PATERNITI, D. A.; KNOX, L.; KHANG, P. S.; HUI, K.; WENGER, N. S. A Cross-Sectional Study of Provider and Patient Characteristics Associated with Outpatient Disclosures of Dietary Supplement Use. *Patient Educ Couns*. v. 98, n.7, p. 830-836. USA, 2015. ISSN: 0738-3991. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

TIMCHEH-HARIRI, A.; BALALI-MOOD, M.; ARYAN, E.; SADEGHI, M.; RIAHI-ZANJANI, B. Toxic hepatitis in a group of 20 male body-builders taking dietary supplements. Elsevier. *Food and Chemical Toxicology*. v. 50, n. 10, p. 3826–3832, USA, 2012. ISSN: 0278-6915. [[CrossRef](#)]

VILELLA, A. L.; LIMSUWAT, C.; WILLIAMS, D. R.; SEIFERT, C. F. Cholestatic jaundice as a result of combination designer supplement ingestion. *The Annals of Pharmacotherapy*. v. 47, n.7-8, p. e33, USA, 2013. ISSN: 1542-6270. [[CrossRef](#)]

VILLAVERDE, A. F.; BENLLOCH, S.; BERENQUER, M.; MIGUEL, R. J.; PINA, R.; BERENQUER, J. Acute hepatitis of cholestatic type possibly associated with the use of glucomannan (*Amorphophalus konjac*). *Journal of Hepatology*. v. 41, p. 1061-1062, USA, 2004. ISSN 0168-8278. [[CrossRef](#)]

VISWANATHAN, L. PATEL A. Hepatotoxicity Associated with Herbal Tea Containing Kelp. *ACG Case Reports Journal*. v. 1, n.1, p. 55-57, 2013. [[CrossRef](#)]

WHITSETT, M.; MARZIO, D. H.; ROSSI, S. SlimQuick™-Associated Hepatotoxicity Resulting in Fulminant Liver Failure and Orthotopic Liver Transplantation. *ACG Case Reports Journal*. v. 1, n.4, p. 220-222, USA, 2014. ISSN: 2326-3253. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

YELLAPU, R. K.; MITTAL, V.; GREWAL, P.; FIEL, M.; SCHIANO, T. Acute liver failure caused by 'fat burners' and dietary supplements: a case report and literature review. *Canadian Journal of Gastroenterology*. v. 25, n. 3, p. 157-160, Canada, 2011. ISSN 2291-2797. [[PubMed](#)]

---

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Histórico do artigo:** Submissão: 10/08/2016 | Aceite: 24/05/2017 | Publicação: 22/09/2017

**Como citar este artigo:** BEGOTTI, R. L.; SATO, M. del O.; SANTIAGO, R. M. Hepatotoxicidade relacionada ao uso de suplementos herbais e dietéticos (HDS). *Revista Fitos*. v.11, n1. p. 81-94. Rio de Janeiro. 2017. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/366>>. Acesso em: 11 maio 2017.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

---