

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIV

Capítulo 7

HEPATOPATIAS INDUZIDAS POR SUPLEMENTOS E FITOTERÁPICOS: UMA NOVA EPIDEMIA SILENCIOSA

MARIA EDUARDA DA ROCHA¹
CHIARA SARUBBI LIPPMANN¹
KAINAN YURI DE PINHO¹
ANA JÚLIA THIESENE¹
NICOLE WATERKEMPER CARMINATI¹
GABRIEL GROSS¹
ANA TERESA LEAL EGGERT NERI¹
ISADORA LINHARES FERREIRA ¹
CAROLINA VORPAGEL STEYER¹
SOPHIA THOMASSEN¹
MARIA EDUARDA CALDERAN DA CRUZ¹
KAUÊ SANTIAGO MILITÃO¹
JULIA HUNHOFF¹

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.

Palavras-chave: Hepatotoxicidade; Suplementos Dietéticos; Fitoterápicos.

INTRODUÇÃO

O cenário contemporâneo de saúde pública reflete uma transição comportamental significativa, caracterizada pela crescente incorporação de suplementos alimentares e recursos terapêuticos naturais ao cotidiano da população. A busca por um estilo de vida ativo e pela otimização da performance física tem impulsionado o consumo de substâncias como *Whey Protein*, maltodextrina e isotônicos, especialmente entre jovens adultos do sexo masculino, com maior nível socioeconômico e frequentadores de academias (MAZZA *et al.*, 2022). Em paralelo, observa-se uma valorização das plantas medicinais e dos fitoterápicos no Brasil, fenômeno influenciado por fatores políticos, econômicos e culturais que moldam tanto a pesquisa quanto a prescrição desses insumos, refletindo a demanda social por alternativas terapêuticas percebidas como mais acessíveis ou naturais (MORGADO JÚNIOR & GUERRA, 2025).

Entretanto, a popularização dessas práticas ocorre frequentemente sem supervisão profissional adequada, expondo os usuários a riscos sanitários substanciais. A literatura demonstra que a orientação para o uso de suplementos é obtida majoritariamente por vias informais, como amigos e instrutores de academias, em detrimento de nutricionistas ou médicos (MAZZA *et al.*, 2022). O uso indiscriminado e a automedicação, frequentemente embasados em sensos e contrassensos sobre a segurança dos produtos naturais (MORGADO JÚNIOR & GUERRA, 2025), favorecem um ambiente propício para interações adversas e toxicidade. A ausência de rigor na dosagem e na indicação terapêutica, somada à falsa percepção de inocuidade, pode culminar em desfechos clínicos graves, destacando-se a crescente incidência de lesões hepáticas e hepatopatias induzidas por compostos químicos e fitoterápicos consumidos sem o devido controle.

A expansão do consumo desses produtos tem sido acompanhada por uma percepção equivocada de segurança atribuída à sua origem natural, reforçando a crença popular de que substâncias vegetais seriam intrinsecamente isentas de risco (MORGADO JÚNIOR & GUERRA, 2025). Essa visão se sustenta na ampla circulação de conteúdos sem validação científica, na influência da chamada “cultura do natural” e na incompreensão acerca da complexidade bioquímica desses compostos, muitos dos quais contêm substâncias bioativas capazes de desencadear efeitos tóxicos relevantes (LUPINA *et al.*, 2025). A literatura ressalta que diversos fitoterápicos compartilham vias metabólicas e mecanismos de biotransformação semelhantes aos de fármacos sintéticos, o que lhes confere potencial para interações medicamentosas, sobrecarga metabólica e risco aumentado de lesão hepática (HALEGOUA-DEMARZIO & NAVARRO, 2025; TESCHKE *et al.*, 2013).

Nesse contexto, destaca-se o conceito de *herbal-induced liver injury* (HILI), categoria específica dentro do espectro das lesões hepáticas induzidas por compostos naturais e reconhecida no âmbito da hepatotoxicidade como subgrupo das lesões hepáticas induzidas por drogas (*drug-induced liver injury* – DILI) (BALLOTIN *et al.*, 2021). A HILI pode apresentar padrões de dano hepatocelular, colestático ou misto, decorrentes da exposição a extratos vegetais, suplementos ou preparações à base de plantas, sendo atribuída tanto a mecanismos dose-dependentes quanto a reações idiossincráticas imprevisíveis (BESSONE *et al.*, 2022). Estudos recentes apontam compostos amplamente consumidos, incluindo catequinas do chá verde, curcumina, antraquinonas, alcaloides e flavocavainas, como potenciais indutores de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e ativação imunológica, consolidando a HILI como um problema emergente na hepatologia (TESCHKE *et al.*, 2024; ALVES *et al.*, 2025).

O crescimento epidemiológico de casos entre 2020 e 2025 tem sido expressivo, embora a real magnitude do fenômeno permaneça subestimada devido à subnotificação e à dificuldade de estabelecimento donexo causal (ALVES *et al.*, 2025; HERNANDEZ *et al.*, 2025). Investigações multicêntricas demonstram que fitoterápicos e suplementos alimentares compõem uma parcela crescente dos registros de hepatotoxicidade, incluindo relatos de quadros graves com evolução para insuficiência hepática aguda e necessidade de transplante hepático (BALLOTIN *et al.*, 2021; WOO *et al.*, 2021). Entre os fatores apontados para a subnotificação, destacam-se a ausência de suspeição clínica inicial, a omissão do uso de suplementos pelos pacientes na anamnese e a ampla variabilidade na composição, pureza e dosagem dos produtos disponíveis no mercado (HERNANDEZ *et al.*, 2025; LAMMERT *et al.*, 2020). Redes internacionais de farmacovigilância reforçam discrepâncias entre casos formalmente notificados e aqueles detectados em estudos de investigação ativa, indicando prevalência consideravelmente maior do que a registrada pelos sistemas oficiais (SELLAMUTHU *et al.*, 2021).

Diante desse cenário, justifica-se a elaboração deste capítulo, cujo objetivo central é realizar uma análise crítica e atualizada das hepatopatias associadas ao uso de suplementos e fitoterápicos, contemplando a contextualização epidemiológica, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os principais compostos implicados, as manifestações clínicas, os desafios diagnósticos, a variabilidade da qualidade dos produtos e suas implicações para a prática médica e a saúde pública. Adicionalmente, busca-se consolidar evidências capazes de orientar estratégias preventivas, fortalecer sistemas de farmacovigilância e promover uma compreensão realista e cientificamente embasada acerca dos

riscos atribuídos ao uso indiscriminado de produtos naturais (BESSONE *et al.*, 2022; LAMMERT *et al.*, 2020).

MÉTODO

Foi conduzida uma revisão narrativa de literatura, com buscas estruturadas nas bases PubMed, SciELO e Scopus. Utilizaram-se termos controlados do vocabulário MeSH, combinados por operadores booleanos, tendo como estratégia principal: “*Herbal-Induced Liver Injury*” OR “*Drug-Induced Liver Injury*” OR “*Herbal Hepatotoxicity*” AND “*Phytotherapy*” OR “*Medicinal*” OR “*Plants*” OR “*Dietary Supplements*” OR “*Natural Products*” AND “*Hepatocellular Injury*” OR “*Cholestatic Liver Injury*” OR “*Pharmacovigilance*” OR “*Adverse Herb-Drug Interaction*”. Adicionalmente, aplicaram-se descritores em português (“hepatotoxicidade”, “fitoterápicos”, “plantas medicinais”, “suplementos nutricionais”, “lesão hepática induzida por compostos naturais”, “interação erva-droga”, “farmacovigilância”), visando ampliar a sensibilidade da seleção e contemplar a literatura brasileira e latino-americana.

Foram incluídos estudos publicados entre 2020 e 2025, disponíveis na íntegra, que abordassem aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e regulatórios da hepatotoxicidade associada ao uso de produtos herbais e suplementos dietéticos, com ênfase no eixo causal de lesão hepatocelular, colestatia e mista. A seleção priorizou revisões sistemáticas, ensaios clínicos, diretrizes recentes e estudos de farmacovigilância, incluindo especialmente recomendações de sociedades de hepatologia de maior relevância clínica internacional.

Foram excluídas publicações duplicadas, sem correlação clínica direta ou com foco predominante em doenças orgânicas hepáticas primárias ou estruturais não relacionadas à hepatotoxicidade induzida por ervas ou suplementos

(como, por exemplo, carcinoma hepatocelular, cirrose por etiologias virais independentes, doenças infiltrativas, colestases genéticas).

A síntese dos achados foi realizada de forma descritiva e integrativa, organizando as evidências por convergências temáticas e lacunas relevantes para a prática clínica, conforme característico do método narrativo, sem aplicação de meta-análise ou avaliação formal de viés, incorporando criticamente os desafios de comprovação causal e limitações de notificação nos sistemas de farmacovigilância.

RESULTADOS

Substâncias e mecanismos fisiopatológicos

A literatura recente tem demonstrado que suplementos e fitoterápicos amplamente consumidos correspondem a uma fração crescente dos agentes implicados em lesão hepática induzida por compostos naturais. Metanálises indicam que extratos de *Camellia sinensis* (chá verde), kava e *Garcinia cambogia* figuram entre os responsáveis por uma proporção significativa dos casos de HILI, evidenciando a relevância global do problema (BALLOTIN *et al.*, 2021).

Os estudos convergem para a identificação de mecanismos fisiopatológicos comuns a múltiplos compostos, especialmente estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e reações idiossincráticas. Embora compartilhados, esses processos assumem características particulares conforme a substância envolvida. Nos extratos concentrados de chá verde, a epigallocatequina-3-galato (EGCG), quando consumida em doses elevadas, intensifica a formação de espécies reativas de oxigênio, excedendo a reserva antioxidante hepática e induzindo peroxidação lipídica, dano proteico estrutural e perda da integridade das membranas mitocondriais, culminan-

do predominantemente em necrose hepatocelular por mecanismo dose-dependente (TESCHKE *et al.*, 2024).

A kava-kava apresenta potencial hepatotóxico relevante por mecanismos mitocondriais distintos, nos quais flavocavaínas, especialmente a flavocavaína B, promovem depleção de glutathione, interferem na chain respiratória mitocondrial e reduzem a síntese de ATP, com ativação de vias pró-apoptóticas. A variabilidade fitoquímica das preparações comerciais tem sido apontada como fator agravante adicional da toxicidade e da imprevisibilidade do dano hepatocelular (MAZZA *et al.*, 2022; SELLAMUTHU *et al.*, 2021).

A curcumina, composto principal da cúrcuma, exemplifica o papel das reações idiossincráticas imunogenéticas. Relatos recentes associam quadros de hepatite induzida por curcumina à presença do alelo HLA-B*35:01, sugerindo ativação imunológica aberrante individual, não diretamente correlacionada à dose, e frequentemente mimetizando hepatite autoimune tanto clínica quanto bioquimicamente (TESCHKE *et al.*, 2024). Esse padrão reforça a complexidade imunológica do espectro lesional da HILI.

No caso da *Garcinia cambogia*, o ácido hidroxicitríco, embora reconhecido por seus efeitos metabólicos, foi implicado em processos de estresse oxidativo persistente e disfunção mitocondrial associados à ativação paradoxal desregulada do eixo NRF2-ARE, favorecendo vias pró-apoptóticas em vez de efeito hepatoprotetor (HAN *et al.*, 2021). Adicionalmente, produtos popularmente denominados “anabolizantes naturais” compõem a categoria de maior risco de hepatotoxicidade, com elevada frequência de adulteração por esteroides sintéticos ou SARMS não declarados, combinando toxicidade hepatocelular, efeito colestático e potencial imunológico idiossincrático simultâneo, representando

risco de dano sinérgico multivias ao fígado (HERNANDEZ *et al.*, 2025).

Assim, os achados atuais consolidam que a hepatotoxicidade associada a compostos bioativos concentrados de fitoterápicos e suplementos naturais decorre da interação complexa entre vulnerabilidades metabólicas, mecanismos oxidativos, interferência mitocondrial e resposta imunológica individual, compondo um risco silencioso e crescente à saúde pública.

Manifestações clínicas e laboratoriais

As apresentações clínicas das hepatopatias induzidas por compostos naturais variam amplamente, abrangendo desde elevações assintomáticas e discretas de enzimas hepáticas até quadros graves de insuficiência hepática aguda. A elevação de aminotransferases, especialmente ALT (alanina aminotransferase) e AST (aspartato aminotransferase), é consistentemente identificada como o achado laboratorial mais precoce e o principal marcador bioquímico inicial da lesão (ALVES *et al.*, 2025). A HILI é classificada clínico-laboratorialmente em padrões hepatocelular, colestático, misto ou vascular (BESSONE *et al.*, 2022; BALLOTIN *et al.*, 2021). O padrão hepatocelular desponta como o mais prevalente, representando até 70% dos casos, caracterizado por elevação proporcionalmente superior da ALT em comparação à fosfatase alcalina, e por um valor de $R \geq 5$ no índice de RUCAM, critério utilizado para definição do predomínio hepatocelular de HILI (ALVES *et al.*, 2025).

No perfil colestático, a fosfatase alcalina se eleva proporcionalmente mais do que a ALT, apresentando índice de $R < 2$, com manifestações clínicas clássicas associadas à colestase, como icterícia, prurido, colúria e fezes hipocólicas ou acólicas (SELLAMUTHU *et al.*, 2021). O padrão misto é definido por um valor de R entre 2 e 5, representando aproximadamente

8,3% dos casos descritos em revisões recentes, com apresentações combinadas de ambos os perfis enzimáticos (ALVES *et al.*, 2025). Já o padrão vascular, frequentemente associado à síndrome de obstrução sinusoidal, foi identificado como o segundo mais prevalente após o padrão hepatocelular, relacionando-se a maior gravidade clínica e risco aumentado de evolução para insuficiência hepática grave (BALLOTIN *et al.*, 2021).

A icterícia emerge como um sinal clínico decisivo de agravamento da lesão hepática e o principal ponto de mobilização para a busca de atendimento médico. Esse achado é amplamente descrito em hepatotoxicidade por compostos específicos, incluindo *Larrea tridentata*, nos quais sintomas como dor abdominal, fadiga e náusea acompanham o surgimento da icterícia (BALLOTIN *et al.*, 2021). Revisões recentes reforçam que quadros de hepatotoxicidade colestática ou hepatocelular graves, como os decorrentes do uso de *Senna spp.*, podem cursar com colúria, sinais colestáticos e até encefalopatia hepática, indicando progressão significativa da agressão hepática (SELLAMUTHU *et al.*, 2021; WOO *et al.*, 2021).

Apesar da gravidade documentada em uma fração dos casos, a maioria dos pacientes apresenta recuperação clínica completa após a suspensão do agente suspeito (*dechallenge*), comportamento reforçado pela melhora progressiva dos níveis de ALT/AST e regressão dos sintomas em semanas ou meses (LAMMERT *et al.*, 2020). Esse padrão de evolução é ilustrado em casos de *Larrea tridentata*, cujo tempo médio para resolução clínica foi de aproximadamente 50 dias após a suspensão do fitoterápico, consolidando que a interrupção precoce do composto hepatotóxico suspeito é o principal determinante de desfechos favoráveis (BALLOTIN *et al.*, 2021).

Assim, o reconhecimento crítico desses padrões clínicos e laboratoriais, associado à ana-

mnese proativa e estruturada voltada ao uso de compostos herbais e suplementos, é essencial para o diagnóstico precoce e para impedir progressões potencialmente irreversíveis na hepatotoxicidade induzida por produtos naturais.

Diagnóstico e desafios no mercado

O diagnóstico da lesão hepática induzida por fitoterápicos e suplementos (HILI) permanece complexo e dependente da reconstrução temporal cuidadosa da exposição. A avaliação diagnóstica baseia-se na cronologia de uso do composto, na caracterização das alterações laboratoriais e na exclusão rigorosa de etiologias alternativas, incluindo causas virais, autoimunes e metabólicas, uma vez que essas condições mimetizam com elevada semelhança os padrões enzimáticos observados na HILI (LAMMERT *et al.*, 2020; SELLAMUTHU *et al.*, 2021).

A exclusão viral depende da avaliação sorológica de hepatites A, B, C, D e E e, quando clinicamente indicado, da amplificação por PCR para vírus hepatotrópicos adicionais, incluindo CMV, EBV e HSV, especialmente em pacientes jovens ou imunossuprimidos com quadro citolítico relevante. Já a exclusão autoimune é guiada pela ausência de anticorpos séricos, como ANA, SMA, LKM-1 e anti-SLA/LP, e por níveis normais de IgG, associados à ausência de infiltrado plasmocitário típico na histologia, quando disponível. Doenças metabólicas também devem ser consideradas e afastadas conforme o perfil clínico, incluindo doença hepática gordurosa metabólica (esteatose), doença de Wilson (em pacientes jovens, mediante dosagem de ceruloplasmina, cobre sérico e urinário), hemocromatose e déficit de alfa-1-antitripsina, quando clinicamente sugestivo (LAMMERT *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a escala RUCAM tem se consolidado como ferramenta utilizada com

maior uniformidade nos relatos recentes, conferindo maior segurança na avaliação causal, apesar de suas limitações no cenário de uso concomitante de múltiplas substâncias (SELLAMUTHU *et al.*, 2021; HERNANDEZ *et al.*, 2024). Sua aplicação combina componentes objetivos, contemplando a latência, a melhora após suspensão do composto suspeito (*dechallenge*), a reexposição ao agente, quando existente (*rechallenge*), o padrão e a gravidade da lesão, permitindo a atribuição de pontos que traduzem a probabilidade de relação causal entre o composto e o dano hepático observado.

Em paralelo aos desafios diagnósticos, observa-se que a hepatotoxicidade associada a suplementos e fitoterápicos é amplamente influenciada por falhas no mercado, sobretudo pela variabilidade inter-marcas e inter-lotes na composição fitoquímica real, rotulagem inadequada, impurezas e presença de aditivos ou fármacos sintéticos não declarados. A literatura demonstra elevada discordância entre os ingredientes informados no rótulo e sua composição real, denotando lacunas no controle pré-mercado, comprometendo a rastreabilidade e a previsibilidade da dose efetivamente ingerida (HERNANDEZ *et al.*, 2024; LAMMERT *et al.*, 2020). A detecção de adulterantes, metais pesados, solventes, pesticidas e fármacos sintéticos não registrados tem sido frequente, reforçando a multiplicidade de vias de agressão hepática e a gravidade observada em parcela dos quadros (HERNANDEZ *et al.*, 2024).

Assim, a literatura consolida que a crescente incidência de quadros hepatotóxicos induzidos por suplementos e compostos herbais decorre não somente da toxicidade intrínseca de alguns princípios ativos concentrados, mas sobretudo da interação entre diagnósticos temporais complexos e um mercado frequentemente inadequado em termos de regulação, composição e pureza fitoquímica, sustentando uma lacuna silenciosa e crescente de risco à saúde pública.

DISCUSSÃO

Mecanismos de lesão hepática e fatores de risco

As hepatopatias induzidas por fitoterápicos podem ser classificadas em três padrões principais. Nesse sentido, o padrão hepatocelular ocorre quando há predomínio de dano aos hepatócitos, caracterizado por elevações mais acentuadas de ALT em relação à fosfatase alcalina. O padrão colestático apresenta elevação predominante da fosfatase alcalina, refletindo prejuízo ao fluxo biliar. Já o padrão misto combina elementos de ambos os anteriores, com elevação simultânea, porém intermediária, de ALT e fosfatase alcalina (HALEGOUA-DEMARZIO & NAVARRO, 2025). Esses três tipos de lesão refletem diferentes mecanismos pelos quais compostos herbais podem interferir na integridade dos hepatócitos ou na função biliar, e constituem a base para a classificação clínica e laboratorial da hepatotoxicidade associada a produtos de origem vegetal.

A suscetibilidade individual à hepatotoxicidade pode estar relacionada a mecanismos idiossincráticos, que não dependem diretamente da dose ingerida. Dessa forma, estudos destacam que diferenças na atividade das enzimas hepáticas de biotransformação, especialmente do sistema citocromo P450, e em vias como glucuronidação e reações oxidativas, podem explicar o motivo de alguns indivíduos desenvolvem lesão hepática mesmo com doses usuais e dentro das recomendações de uso (NAN *et al.*, 2025). Além disso, a presença de compostos inerentemente hepatotóxicos, como catequinas e antraquinonas, ou a contaminação por substâncias, como metais pesados, micotoxinas e pesticidas, pode agravar ou precipitar o quadro lesional (BESSONE *et al.*, 2022).

O risco hepatotóxico torna-se ainda mais elevado em pacientes com hepatopatias pree-

xistentes, como esteatose hepática, hepatites virais crônicas e fibrose hepática, uma vez que nesses cenários há redução da capacidade de detoxificação e da reserva regenerativa hepática (HALEGOUA-DEMARZIO & NAVARRO, 2025). Outro elemento apontado como fator de alto impacto é a sobrecarga metabólica decorrente do uso simultâneo de múltiplos suplementos ou compostos herbais, situação frequente entre praticantes de atividade física, cujo efeito sinérgico pode potencializar vias múltiplas de agressão ao fígado e dificultar a identificação do agente causal primário (BESSONE *et al.*, 2022; MAZZA *et al.*, 2022; SELLAMUTHU *et al.*, 2021).

Além disso, muitos fitoterápicos compartilham as mesmas vias de metabolização utilizadas por fármacos amplamente prescritos na prática clínica, incluindo antibióticos, estatinas e imunossupressores. Estudos demonstram que compostos herbais podem atuar como indutores ou inibidores enzimáticos, alterando a depuração desses medicamentos, favorecendo o acúmulo de metabólitos tóxicos ou amplificando a sobrecarga hepática subjacente (NAN *et al.*, 2025).

Assim, a literatura demonstra que as hepatopatias induzidas por compostos herbais concentram crítica interação entre fatores oxidativos, mitocondriais, imunogenéticos e variabilidade comercial, configurando mecanismo crescente e subestimado de risco para lesão hepática na prática clínica e na saúde pública contemporânea.

Diagnóstico diferencial e desafios clínicos

Estudos reforçam que a verdadeira incidência da HILI é subestimada, dado que pacientes frequentemente deixam de relatar o uso de suplementos ou compostos herbais, pois não os reconhecem como agentes capazes de causar toxicidade relevante. Tal omissão contribui para

atrasos diagnósticos e para a percepção equivocada de baixa prevalência do agravo na prática clínica (BALLOTIN *et al.*, 2021).

O processo diagnóstico da HILI exige, de forma mandatória e criteriosa, a exclusão de outras etiologias capazes de reproduzir padrões enzimáticos e clínicos semelhantes. A principal preocupação inicial recai sobre as hepatites virais hepatotrópicas, cujo rastreo depende de sorologia para hepatites A, B, C, D e E, devendo também ser considerado o uso de PCR quando clinicamente aplicável, especialmente na suspeição de CMV, EBV e HSV em pacientes imunossuprimidos ou jovens com quadro citolítico relevante (BALLOTIN *et al.*, 2021; SELLAMUTHU *et al.*, 2021).

Hepatopatias autoimunes também constituem desafio diagnóstico expressivo, pois podem mimetizar quadros da HILI de forma quase indistinguível no perfil bioquímico. A exclusão laboratorial deve coincidir com a ausência de anticorpos séricos, incluindo ANA, SMA, LKM-1 e anti-SLA/LP e níveis normais de IgG, além da ausência de infiltrado plasmocitário típico na histologia, quando disponível (BALLOTIN *et al.*, 2021; HALEGOUA-DEMARZIO & NAVARRO, 2025).

Doenças metabólicas também requerem investigação ativa, sobretudo na presença de fenótipos clínicos sugestivos. A exclusão deve incluir doença hepática gordurosa metabólica (esteatose), hemocromatose, déficit de alfa-1-antitripsina e, especialmente em pacientes jovens, doença de Wilson, mediante dosagem de ceruloplasmina e cobre sérico e urinário. A investigação pode ainda contemplar imagem ou testes genéticos conforme aplicável, reforçando a complexidade do diagnóstico de exclusão da HILI na prática clínica cotidiana (ALVES *et al.*, 2025; LAMMERT *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a escala RUCAM permanece como a ferramenta mais uniformemente empregada para estabelecer causalidade em lesões hepáticas sem marcadores diagnósticos específicos, integrando critérios temporais, resposta à suspensão (*dechallenge*) e reexposição, quando existente (*rechallenge*), para classificar a probabilidade de relação causal com maior segurança e padronização (SELLAMUTHU *et al.*, 2021).

Esse conjunto, composto por exclusão etiológica rigorosa somada à avaliação causal padronizada, consolida o diagnóstico como um processo desafiador na hepatotoxicidade induzida por produtos naturais.

Estratégias preventivas e farmacovigilância

O aumento expressivo do consumo de suplementos alimentares e fitoterápicos tem evidenciado a importância da educação em saúde sobre os riscos intrínsecos ao uso indiscriminado desses compostos, promovendo sua indicação racional conforme necessidade clínica e sob orientação de profissionais qualificados (ALVES *et al.*, 2025).

Do ponto de vista regulatório, a fiscalização sanitária e a regulação pré-mercado correspondem a fatores essenciais para mitigar o consumo indiscriminado. Marcos normativos como a RDC 243/2018 ampliaram a unificação da definição e dos critérios vinculados a suplementos alimentares, facilitando a inspeção dos requisitos sanitários, embora ainda existam lacunas importantes quanto à exigência e comprovação mandatória de estabilidade e pureza dos compostos bioativos concentrados (ZAINÉ & ALMEIDA, 2024).

Nesse cenário, políticas públicas futuras devem priorizar estratégias integradas que promovam rastreabilidade e controle da cadeia produtiva, campanhas educativas para a população

sobre sinais de alerta de toxicidade e fortalecimento dos sistemas de farmacovigilância. Paralelamente, profissionais de saúde em todos os níveis de atenção devem ser continuamente capacitados a investigar ativamente o uso de compostos naturais, sobretudo em quadros de lesão hepática sem etiologia definida, atuando como vetores de informação qualificada para contrapor a falsa percepção popular de inocuidade (SELLAMUTHU *et al.*, 2021; ZAINÉ & ALMEIDA, 2024).

Adicionalmente, campanhas de educação em saúde devem contemplar esclarecimentos sobre procedência de compra, sinais colestáticos, disfunção hepática precoce e o risco idiossincrático, especialmente em indivíduos suscetíveis ou com lesão hepática preexistente, promovendo o reconhecimento precoce e a prevenção como alicerces indispensáveis para impedir progressões potencialmente irreversíveis (ALVES *et al.*, 2025; SELLAMUTHU *et al.*, 2021).

Implicações para a prática médica e saúde pública

O médico desempenha papel crítico tanto na detecção precoce quanto na prevenção da lesão hepática atribuída a compostos naturais, dado que muitos pacientes mantêm percepção equivocada de que “natural” é sinônimo de segurança e frequentemente não comunicam o uso dessas substâncias na consulta clínica (HALEGOUA-DEMARZIO & NAVARRO, 2025). A anamnese toxicológica deve ser, portanto, estruturada, proativa e minuciosa, contemplando o rastreio ativo de suplementos alimentares, chás “detox” e compostos herbais, especialmente em quadros de hepatite aguda de etiologia indeterminada.

Além do diagnóstico, a orientação clínica individualizada também é determinante. Deve-se esclarecer sobre práticas com eficácia com-

provada e menor risco hepatotóxico, desestimular o uso indiscriminado, orientar quanto a interações medicamentosas potenciais e monitorar de forma direcionada indivíduos que utilizam compostos voltados ao emagrecimento ou hipertrofia muscular sem supervisão especializada (NAN *et al.*, 2025; BESSONE *et al.*, 2022). Essa abordagem é essencial para impedir evoluções graves, como insuficiência hepática fulminante, que, embora correspondam a uma fração dos casos, apresentam morbimortalidade significativa (BALLOTIN *et al.*, 2021; WOO *et al.*, 2021).

O crescente distanciamento entre composição declarada e composição real dos produtos comercializados constitui lacuna adicional na vigilância sanitária, exigindo vigilância profissional contínua quanto ao surgimento de novos compostos, avaliação de toxicidade emergente e fortalecimento da farmacovigilância em caráter nacional e internacional, a fim de mitigar discrepâncias e favorecer o manejo seguro (TESCHKE *et al.*, 2013; HERNANDEZ *et al.*, 2024).

Por fim, a integração entre a medicina convencional e terapias complementares deve ser sustentada por rigor científico e indicações clínicas fundamentadas, superando a visão idealizada popular que associa a origem botânica à ausência de toxicidade. Essa integração racional deve contemplar tanto a vigilância clínica quanto a inserção de políticas públicas efetivas, educação continuada dos profissionais e marcos regulatórios mais rigorosos (ANDRADE, 2019; GONÇALVES *et al.*, 2020).

Perspectivas futuras e políticas integradas de prevenção

As evidências recentes apontam que a subnotificação, a variabilidade da qualidade dos produtos e a ausência de critérios diagnósticos uniformes contribuem para o crescimento dos

casos atribuídos à HILI (SPALLETTA & CO-RAZZA, 2022; ALVES *et al.*, 2025). Embora a regulação brasileira tenha evoluído substancialmente nas últimas décadas, persistem desafios importantes na implementação prática dessas normas e na integração entre legitimidade cultural do uso tradicional e proteção sanitária efetiva (GONÇALVES *et al.*, 2020).

Assim, políticas futuras devem priorizar a revisão normativa relativa à rotulagem, o fortalecimento de mecanismos de rastreabilidade da cadeia produtiva, a inserção de campanhas educativas de abrangência nacional, o desenvolvimento de canais acessíveis para notificação de eventos adversos e a capacitação multiprofissional contínua em todos os níveis de atenção (atenção domiciliar com agentes comunitários de saúde, atenção primária, atendimento ambulatorial e seguimento com especialistas em hepatologia), sobretudo em cenários de dano hepático sem etiologia definida (ALVES *et al.*, 2025; SELLAMUTHU *et al.*, 2021).

Campanhas públicas devem também ser sustentadas por agências reguladoras e órgãos de vigilância em saúde para contrapor a crença de inocuidade inerente a compostos naturais, indicar sinais precoces de toxicidade, orientar sobre risco de interações e reforçar a responsabilidade na procedência de compra dos produtos consumidos (ZAINÉ & ALMEIDA, 2024).

Dessa forma, a construção de políticas integradas entre cultura do uso tradicional e rigor técnico-sanitário mostra-se uma necessidade imperativa para reduzir a incidência, impedir progressões graves e ampliar a segurança do paciente e da saúde pública.

CONCLUSÃO

A análise crítica da literatura compilada confirma que a ascensão do consumo de suplementos alimentares e fitoterápicos representa

um desafio emergente e complexo para a hepatologia contemporânea. Os achados evidenciam que a hepatotoxicidade induzida por esses compostos não é um fenômeno isolado, mas o resultado de uma interação multifatorial que envolve mecanismos fisiopatológicos intrínsecos, como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e idiossincrasia imunológica (HLA-dependente), exacerbados pela falta de padronização fitoquímica e pela presença de contaminantes. A falsa percepção de inocuidade atribuída aos produtos ditos "naturais", associada à automedicação influenciada por fontes não especializadas, constitui o principal vetor para o aumento da incidência de lesões hepáticas agudas e crônicas, muitas vezes subnotificadas devido à dificuldade de estabelecimento do nexo causal.

Diante da ausência de biomarcadores específicos e da dependência de diagnósticos de exclusão, o reconhecimento precoce e a prevenção consolidam-se como as estratégias clínicas mais eficazes. A aplicação rigorosa de ferramentas de causalidade, como o método RUCAM, aliada a uma anamnese toxicológica minuciosa que investigue a cronologia de uso de substâncias ergogênicas e herbais, é imperativa para a identificação tempestiva do agravo. A interrupção imediata do agente suspeito (*dechallenge*) permanece como a conduta primordial para evitar a progressão para insuficiência hepática fulminante, ressaltando a importância de um alto índice de suspeição clínica frente a quadros de hepatite aguda de etiologia indeterminada.

Neste cenário, o fortalecimento da farmacovigilância e a implementação de programas robustos de educação em saúde são pilares indispensáveis para a mitigação de riscos. Embora avanços regulatórios tenham sido realizados pela ANVISA, como a RDC 243/2018, persistem lacunas significativas no controle de qualidade,

especialmente no que tange à detecção de adulterantes e à garantia de estabilidade dos compostos bioativos. É premente, portanto, que as políticas de saúde pública avancem para além da fiscalização sanitária, promovendo a conscientização da população e a capacitação dos profissionais de saúde, para que estes atuem como vetores de informação qualificada, contrapondo-se à cultura da suplementação indiscriminada baseada em evidências anedóticas.

Em última análise, a segurança do paciente depende da transição para um paradigma de uso

racional de terapias naturais e suplementos, no qual a origem botânica não seja confundida com ausência de toxicidade. A integração desses recursos terapêuticos deve ser pautada estritamente em indicações clínicas fundamentadas e sob supervisão multiprofissional. Somente através do alinhamento entre rigor científico, regulação eficaz e educação continuada será possível maximizar os benefícios potenciais dessas substâncias, minimizando os graves riscos de hepatotoxicidade que, silenciosamente, ameaçam a saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, C.F. *et al.* Herb-induced liver injury: revisão narrativa e análise de casos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, p. 1078, 2025. doi: 10.36557/2674-8169.2025v7n2p1078-1090.
- ANDRADE, R.J. Lesão hepática induzida por ervas: o preço a se pagar por uma vida mais saudável? *Liver International*, v. 39, p. 257, 2019. doi: 10.1111/liv.14003. Acesso em: 24 nov. 2025.
- BALLOTIN, V.R. *et al.* Lesão hepática induzida por ervas: revisão narrativa e meta-análise sistemática. *World Journal of Clinical Cases*, v. 9, p. 5490, 2021. doi: 10.12998/wjcc.v9.i20.5490.
- BESSONE, F. *et al.* Lesão hepática induzida por suplementos herbais e dietéticos na América Latina: experiência da rede LATINDILI. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 20, e548, 2022. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.011.
- HALEGOUA-DEMARZIO, D. & NAVARRO, V. Desafios na identificação e prevenção de lesões hepáticas induzidas por compostos herbais. *Liver International*, v. 45, e16071, 2025. doi: 10.1111/liv.16071.
- HAN, J-H. *et al.* Garcinia cambogia e seus efeitos antioxidantes paradoxais associados à toxicidade hepática. *Antioxidants*, v. 10, p. 1226, 2021. doi: 10.3390/antiox10081226.
- MAZZA, V.A. *et al.* Padrões de consumo de suplementos alimentares por frequentadores de academias no Brasil. *Cadernos de Saúde Coletiva*, 2022.
- NAN, H. *et al.* Identificação e prevenção de lesão hepática induzida por ervas: avanços e limitações clínicas. *Liver International*, v. 45, e16154, 2025.
- SELLAMUTHU, P.S. *et al.* Lesão hepática induzida por ervas: revisão de casos recentes e desafios em farmacovigilância. *Current Gastroenterology Reports*, 2021. doi: 10.1007/s11894-021-00842-9.
- TESCHKE, R. *et al.* Hepatotoxicidade da Curcuma longa: mecanismos, subnotificação e impacto clínico. *Medicine (Baltimore)*, v. 103, e38190, 2024. doi: 10.1097/MD.00000000000038190.
- WOO, H. *et al.* Lesão hepática induzida por *Peumus boldus*: relato de caso e revisão clínica. *World Journal of Hepatology*, v. 13, p. 1019, 2021. doi: 10.4254/wjh.v13.i9.1019.