

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ÉRIKA MARIA RODRIGUES CARDOSO
KAMILLA EMILY PEREIRA DE MENDONÇA
RAFAELA DOS SANTOS SILVA

**HEPATOTOXICIDADE CAUSADA POR USO
INDISCRIMINADO DE FITOTERÁPICOS**

RECIFE /2022

ÉRIKA MARIA RODRIGUES CARDOSO
KAMILA EMILY PEREIRA DE MENDONÇA
RAFAELA DOS SANTOS SILVA

**HEPATOTOXICIDADE CAUSADA POR USO INDISCRIMINADO DE
FITOTERÁPICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Ma. Janira Maria Nascimento Alves
Bezerra

RECIFE/2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

C268h Cardoso, Erika Maria Rodrigues
Hepatotoxicidade causada por uso indiscriminado de fitoterápicos. /
Erika Maria Rodrigues Cardoso, Kamilla Emily Pereira de Mendonça,
Rafaela dos Santos Silva. - Recife: O Autor, 2022.

32 p.

Orientador(a): Ma. Janira Maria Nascimento Alves Bezerra.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Intoxicação. 2. Toxicidade. 3. Lesões hepáticas. 4. Medicamento
natural. I. Mendonça, Kamilla Emily Pereira de. II. Silva, Rafaela dos
Santos. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

Dedicamos este trabalho em memória a nossa amiga Nathalia Bezerra Castro pela pessoa incrível e dedicada que conhecemos, tivemos a honra de crescer profissionalmente ao seu lado e acreditamos o quanto ela seria uma excelente profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, pois sem ele não somos nada. Além dele, também agradecemos aos nossos pais, por nos apoiarem durante a trajetória do curso. Gratidão também aos nossos professores em totalidade, que durante essa jornada auxiliaram na nossa formação profissional e ao professor da cadeira de TCC, Luís Maia, que esteve disponível para esclarecimento de dúvidas. Por fim, agradecemos à nossa professora orientadora, Janira Alves, que nos deu todo apoio para que o presente trabalho fosse concluído.

HEPATOTOXICIDADE CAUSADA POR USO INDISCRIMINADO DE FITOTERÁPICOS

Érika Maria Rodrigues Cardoso
Kamilla Emily Pereira De Mendonça
Rafaela Dos Santos Silva
MSc. Janira Alves

RESUMO

O uso terapêutico das plantas medicinais acompanha a história da humanidade. No passado, diferentes gerações e etnias buscavam, e ainda buscam nas plantas resultados eficazes para tratar as enfermidades. Já com o avanço da ciência, essa prática se aperfeiçoa, ao passo que torna o conhecimento adquirido durante anos em medicamentos fitoterápicos. Apesar dos benefícios fisiológicos, econômicos e comerciais oriundos dessa modernização, evoluiu também a desinformação e o manuseio indevido dos medicamentos naturais na sociedade, onde não se mensura os efeitos tóxicos causados por dosagens em excesso, um hábito perigoso e que pode provocar lesões hepáticas. Os sinais e sintomas provocados pela toxicidade dos fitoterápicos podem ser icterícia, coceiras no corpo, náuseas, vômito, mal-estar, urina escura e fezes claras. O objetivo da pesquisa foi demonstrar se o uso indiscriminado de fitoterápicos pode gerar danos hepáticos e como o profissional farmacêutico pode instruir sobre o uso racional. Trata-se de uma revisão, os artigos recolhidos foram pesquisados em bases de dados e sites de busca: PubMed, LILACS e SciELO. Observa-se que um dos fatores que contribuem para hepatotoxicidade é falta de informação em relação aos usuários desta classe farmacológica e como a atenção farmacêutica deve ser exercida com êxito com o intuito de evitar casos de intoxicação.

Palavras - chave: Intoxicação, Toxicidade, Lesões Hepáticas, Medicamento natural.

HEPATOTOXICITY CAUSED BY INDISCRIMINATE USE OF PHYTOTHERAPY

Érika Maria Rodrigues Cardoso
Kamilla Emily Pereira De Mendonça
Rafaela Dos Santos Silva
Msc. Janira Alves

ABSTRACT

The therapeutic use of medicinal plants follows the history of humanity. In the past, different generations and ethnicities sought, and still seek, in plants effective results to treat diseases. With the advancement of science, this practice is improved, while the knowledge acquired over the years becomes herbal medicines. Despite the physiological, economic and commercial benefits arising from this modernization, misinformation and improper handling of natural medicines in society have also evolved, where the toxic effects caused by excessive dosages are not measured, a dangerous habit that can cause liver damage. The signs and symptoms caused by the toxicity of herbal medicines can be jaundice, itching in the body, nausea, vomiting, malaise, dark urine and pale stools. The objective of the research was to demonstrate if the indiscriminate use of herbal medicines can cause liver damage and how the pharmaceutical professional can instruct on the rational use. This is a review, the articles collected were searched in databases and search engines: PubMed and SciELO. It is observed that one of the factors that contribute to hepatotoxicity is the lack of information regarding users of this pharmacological class and how pharmaceutical care must be successfully exercised in order to avoid cases of intoxication.

Keywords: Intoxication, Toxicity, Liver Injuries, Natural medicine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Folhas e Botões da <i>Camélia sinensis</i> -----	17
Figura 2 – Descrição folhas da <i>Piper methysticum</i> -----	19
Figura 3 – Estrutura cavalactonas-----	19
Figura 4 – Rizoma da <i>Piper methysticum</i> -----	20
Figura 5 – <i>Valeriana Officinalis</i> -----	21
Figura 6 – Estrutura do ácido valerênico -----	22
Figura 7 –Anatomia do Fígado -----	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF - Atenção Farmacêutica

SINITOX - Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas

SNC - Sistema nervoso central

SUS - Sistema único de saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivos Gerais	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1 Etnobotânica/Plantas medicinais.....	16
3.2 Fitoterápicos	16
3.3 <i>Caméllia Sinensis L.</i> (Chá verde)	17
3.4 <i>Piper methysticum</i> (Kava-kava)	19
3.5 <i>Valeriana officinalis L.</i> (Valeriana).....	21
3.6 Efeitos adversos ao uso de fitoterápicos.....	22
3.7 Uso racional de fitoterápicos	25
3.8 Atenção farmacêutica no contexto da fitoterapia.....	26
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	27
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

As plantas medicinais apresentam diversas substâncias com propriedades terapêuticas, e são consideradas o meio mais antigo no tratamento de patologias, e que deram origem aos medicamentos fitoterápicos. Constituídos dos princípios ativos extraídos dessas plantas, que garantem um potencial terapêutico eficaz mediante administração correta da posologia. A ação farmacológica pode ser sinérgica, de modo que contribui na potência do medicamento ou na ação prejudicial, gerando metabólitos tóxicos ao organismo que causam reações adversas ao indivíduo (PINHEIRO *et al.*, 2020).

As apresentações farmacêuticas desses medicamentos podem ser na forma de cápsulas, comprimidos, xaropes e pomadas, onde a extração para produzir ocorre através de plantas secas ou seus derivados vegetais, como óleos, extratos ou ceras. Entretanto, para ser considerado um fitoterápico, a composição não pode conter substâncias sintéticas, de origem animal e nem composto isolado de uma planta, estes podem ser obtidos por manipulação através de farmácias de manipulação, pela autorização de órgãos sanitários ou pela indústria, desde que ambas cumpram os requisitos de boas práticas e assegurem a qualidade e eficácia do produto (ANVISA., 2022).

Há determinados tipos de plantas utilizados na composição dos fitoterápicos que são considerados hepatotóxicos se associados com outras substâncias diferentes no mesmo produto, sua elevada dosagem pode acarretar sobrecarga no fígado, provocando uma lesão do tipo hepatocelular, e assim, ocorrem alterações nas transaminases, elevando o nível de bilirrubina no organismo. Outro mecanismo que altera a homeostasia do fígado é a alta demanda de energia da enzima citocromo P450, que desequilibra os níveis de cálcio dentro da célula, ocasionando uma lesão nos hepatócitos responsáveis pelo processo de metabolização das substâncias (BERTOLAMI.C., 2019).

Grande parte das plantas medicinais portam um teor tóxico pelo fato de produzirem metabólitos, que conseguem atuar farmacologicamente ou toxicologicamente. Desta forma, a intoxicação ocorre conseqüentemente de um evento clínico, resultante da interação entre uma ou mais substâncias químicas e um sistema biológico. A ação de intoxicação vai depender da via de administração,

quantidade administrada, tempo de exposição e interações com outras substâncias presentes no organismo (PINHEIRO *et al.*, 2020). Em virtude desses dados, se faz necessário a presença de profissionais capacitados para orientação à população.

A atenção básica é um meio de abordagem sobre o uso desses medicamentos naturais, pois muitos usuários desconhecem sua toxicidade, incluindo as associações com os sintéticos. O esclarecimento nas unidades básicas de saúde (UBS) sobre a fitoterapia pode garantir o uso racional e impede possíveis problemas nos tratamentos. Os farmacêuticos são profissionais que podem auxiliar no âmbito da atenção primária quanto à dispensação e orientação destes medicamentos (BARBOSA & ZAMBERLAM., 2020).

Consumando o quanto a atenção farmacêutica deve ser exercida pois a mesma consiste em práticas de atividades específicas desenvolvidas pelo farmacêutico no contexto da Assistência Farmacêutica, tendo o foco central no paciente, na educação em saúde, na orientação farmacêutica com o intuito de obter resultados farmacológicos exitosos diante da resposta satisfatória ao tratamento medicamentoso, com o objetivo de aumentar seus efeitos e identificar Problemas Relacionados a Medicamentos (SANTANA *et al.*, 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Revisar sobre o uso indiscriminado de fitoterápicos e os possíveis danos hepáticos e como o profissional farmacêutico pode instruir sobre o uso racional destes produtos.

2.2 Objetivos Específicos

- Apresentar de modo geral os riscos que o uso de fitoterápicos como *Caméllia sinensis*, *Valeriana officinalis* e *Piper methysticum* utilizados nas diversas formas terapêuticas pode provocar quando consumidos inadequadamente.
- Descrever fisiologicamente como pode ocorrer a toxicidade no fígado, e quais hepatopatias podem ocorrer.
- Demonstrar como a atenção farmacêutica e o farmacêutico podem ser na área da fitoterapia tão importante.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Etnobotânica e Plantas Medicinais

O tratamento das doenças com plantas decorreu de várias etnias, ao longo dos séculos, o legado sobre a empregabilidade destes vegetais foi passado de geração para geração, com o intuito de tratar e curar as enfermidades. Sociedades como as egípcias, chinesa, grega, indiana e africana são exemplos de povos que usufruíram bastante do uso terapêutico e geraram heranças de utilizações até os tempos atuais. Há aproximadamente 150 mil anos as sociedades antigas se beneficiam de suas experiências empíricas, para determinar quais as plantas possuíam o poder curativo (BORGES & SALES., 2018).

Com o passar dos anos a definição com relação ao uso terapêutico das plantas, se estabeleceu através dos conhecimentos empíricos das comunidades usuais desta prática, assim denominando como plantas medicinais aquelas que são nativas ou cultivadas para fins medicinais, com o intuito de tratar ou curar enfermidades, e tipicamente possui uma flexibilidade para adquiri-las, pois o cultivo era feito nas comunidades. Enquanto a etnobotânica estuda sobre as comunidades em relação a sua interação ecológica, simbólica e cultural com as plantas (FONSECA & GIOTTO., 2021).

No Brasil a etnobotânica como ciência surgiu através dos conhecimentos de imigrantes europeus e das culturas indígenas e africanas. Os portugueses ao chegarem no Brasil observaram que os indígenas utilizavam Urucum (*Bixa orellana*) para pintar o rosto e se proteger das picadas dos insetos, além da diversidade de plantas medicinais utilizadas pelos nativos. A cultura africana contribuiu por meio das ervas que eram utilizadas em rituais religiosos de sua cultura, conseqüentemente por não terem recursos, algumas dessas plantas foram empregadas como uso terapêutico (SANTANA *et al.*, 2018).

3.2 Fitoterápicos

Historicamente, o homem foi aprendendo a distinguir as plantas utilizadas para seu consumo alimentar e para cura ou melhoria de doenças, evoluindo para os

medicamentos fitoterápicos, que são substâncias que possuem princípio ativo de drogas vegetais e apresentam o seu conteúdo ativo isolado, são reflexo de saberes de anos atrás, as plantas medicinais com toda sua riqueza em compostos químicos e princípio ativo desenvolvem função farmacológica eficiente para diversos tipos de patologias que podem vir a acometer o ser humano e sua integridade homeostática (SILVA *et al.*, 2017).

O uso de medicamentos fitoterápicos é crescente por incentivo da indústria e pela maior procura pelos seus usuários, esta necessidade se dá pela comprovação de sua eficácia e efeitos farmacológicos positivos, custo financeiro e a alusão que são menos danosos que os sintéticos. Esses produtos são usados como tratamento complementar alternativo para fins de: diagnóstico, tratativa, curativa, ou melhoria de alguma condição do mesmo, o uso pode ser ou não acompanhado de um medicamento industrializado para sua melhor eficiência farmacológica e terapêutica (BORGES *et al.*, 2018).

Entretanto, seus benefícios fisiológicos, econômicos e comerciais na sociedade tem uma cultura que medicamentos naturais não causam efeitos colaterais ou tóxicos comparados a um medicamento sintético. Todavia, podem causar prejuízos graves e irreversíveis na saúde do indivíduo, mesmo sendo um medicamento à base de plantas medicinais, a superdose, posologia equivocada e falta de informação sobre os mesmos, levam o indivíduo ao uso de forma irracional (LOMBARDO., 2018).

3.3- *Caméllia sinensis* L. (chá- da- índia) *Theaceae*.



Figura1. Fonte: *et al.*, 2007. Folhas e Botões

O Chá-da-índia (*Caméllia sinensis*), é descrito como um arbusto de pequeno porte, com folhas pequenas e simples (figura 1), natural da Ásia e família das *Theaceae*. É considerado um alimento funcional para o benefício da saúde fisiológica humana, devido às suas inúmeras vantagens comprovadas aos seus usuários que mantinham um consumo controlado sem excessos. Suas funções antioxidantes, anti-inflamatórias, termogênicas, anticarcinogênico possuem benefícios em relação a saúde cardiovascular graças aos seus componentes químicos que contribuem para prevenir doenças, restaurar a saúde além de atuar em mecanismos de emagrecimento (MARTINS *et al.*, 2021).

O chá-da-índia é rico em compostos como as catequinas seu potencial anticarcinogênico age reduzindo a proliferação de células cancerígenas, além dos flavonoides com ação antioxidante atuando na inativação dos radicais livres e prevenindo doenças relacionadas ao estresse oxidativo. A *caméllia sinensis* contém atividades hipoglicemiantes, esse efeito ocorre por meio dos polifenóis, que diminuem a resistência da insulina no organismo, detém diferentes métodos de obtenção a partir da mesma planta no qual as folhas submetidas a fermentação rápida ou prolongada adquire-se o chá preto, já folhas recém coletadas passam pelo processo de aquecimento inativando as enzimas catalíticas que oxidam os bioativos formando o chá verde (URZEDO., 2020).

Este fitoterápico obteve aumento significativo em seu consumo, em detrimento de um dos mecanismos de ação de seus ativos. As catequinas agem na redução da gordura corporal, por possuir efeito termogênico o organismo é estimulado a gastar mais energia e conseqüentemente ocorre diminuição de peso. Os benefícios farmacológicos promovidos pelo chá-da-índia permitem que os níveis de colesterol total e triglicerídeos sejam reduzidos, deste modo contribui para prevenção de doenças cardiovasculares e síndromes metabólicas (FERRARI *et al.*, 2021).

Dentre todas as funções benéficas à saúde, deve haver cautela no uso do Chá-da-índia (*caméllia sinensis*) pois o seu excesso pode acarretar efeitos indesejados. Os componentes que em dosagens e períodos adequados geram benefícios, utilizando-se de forma indiscriminada prejudica a homeostase do indivíduo, o elevado valor diurético pode acarretar sobrecarga renal, ou hepatotoxicidade do fígado por conta do alto metabolismo exercido pelas células, além de danos no sistema nervoso central pela cafeína (SAIGG & SILVA., 2009).

3.4 – *Piper methysticum* (Kava-kava) *Piperaceae*



Figura 2. Descrição de *Piper methysticum* - Fonte: JUSTO & SILVA, 2008b.

A *Piper methysticum* (figura 2), conhecida popularmente como Kava-Kava (cava-cava, pimenta intoxicante, raiz-kava, pimenta-kava, entre outras) é uma planta medicinal de extenso uso. Está presente na lista dos 10 medicamentos fitoterápicos mais vendidos no Brasil nos anos de 1999 à 2002 (LIMA, 2021). A Kava-Kava detém características calmantes indutores do sono e relaxamento, e ansiolítica. Ao decorrer dos anos a utilização da planta avançou e tornou-se mais habitual, por seus efeitos farmacológicos tornarem-se conhecidos e comprovados, sendo assim seu extrato passou a ser comercializado livremente (LIMA., 2021).

Descrita como um arbusto com cerca de 2 a 5 metros de altura, a *Piper methysticum*, possui grandes folhas rígidas, flores pequenas em formato de cachos, a parte central está o rizoma com característica porosa e com feixes lenhosos, seu caule subterrâneo pode pesar até 10kg. A parte de uso da planta localizada no rizoma é empregada no tratamento de ansiedade, tensão e como alternativa aos benzodiazepínicos por não promover dependência. O rizoma seco apresenta odor fracamente aromático, sabor levemente amargo no qual as principais substâncias, cavalactonas ou cavapironas (figura 3) são encontradas. (PETERSEN *et al.*, 2019).

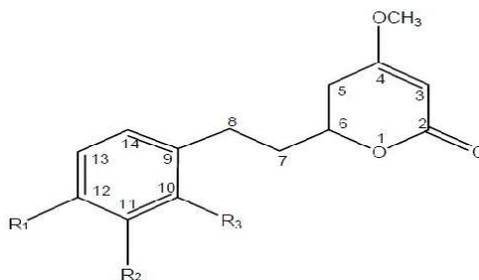


Figura 3. Estrutura geral das cavalactonas presentes em *P.Methysticum* - Fonte: JUSTO & SILVA, 2008b.



Figura 4. Rizoma - Fonte: JUSTO & SILVA, 2008b

A *Piper methysticum* apresenta uma elevada e rica composição química como taninos, ácido benzoico, flavocavainas e certos sais minerais como o potássio, sua ação farmacológica ocorre principalmente no sistema nervoso central (SNC), pela ação das cavalactonas que conferem sensação de prazer e redução das sensações de medo (BARBOSA *et al.*, 2013). As amplas funções da *Piper methysticum* inserem efeitos de: analgesia, anticonvulsivantes, sedativas e ansiolíticas, o período de meia vida pode alternar entre 90 minutos a horas no plasma, dependendo de sua biodisponibilidade variável (SOUZA *et al.*, 2021).

O processo de fabricação dos extratos da kava kava em seu aspecto tradicional é realizado por meio da extração aquosa do rizoma (figura 4) permitindo que seu ativo as cavalactonas torne-se em concentrações menores, no entanto na área comercial estes preparos são confeccionados com solventes orgânicos como etanol ou acetona que modificam a concentração do ativo no produto final. Estas alterações nas concentrações das cavalactonas são capazes de gerar metabólitos tóxicos e sobrecarregar o fígado órgão no qual a mesma é metabolizada, demais fatores como dose, plantio e partes utilizadas na extração estão diretamente ligadas aos efeitos toxicológicos (FERREIRA., 2019).

Relatos de toxicidade ou alterações hepáticas ocorreram pelo uso indiscriminado da *Piper methysticum* (Kava-Kava), geralmente pelo fato deste medicamento ser natural e indivíduos utilizarem por conta própria, sem orientação médica. Eventos como este provocam riscos à saúde pública, uma vez que a falta do controle de qualidade e orientação ao paciente evidenciam consequências como casos de hepatotoxicidade nos usuários, fundamentada pelas notificações realizadas das organizações sanitárias em diversos países como Suíça e Alemanha seu consumo foi proibido um certo tempo (BARBOSA *et al.*, 2013).

3.5- *Valeriana officinalis* L. (Valeriana) *Valerianaceae*



Figura 5. *Valeriana Officinalis* - Fonte: Tua saúde.com,2021.

Nativa da Europa e com efetividade farmacológica comprovada a Valeriana (figura 5), de nome científico *valeriana officinalis* L. é uma planta herbácea perene, da família *Valerianaceae*, com racemos de flores brancas ou rosadas e odor doce. Possui vasto uso mundial por ser um medicamento fitoterápico de fácil farmacoterapia. As propriedades medicinais da valeriana são caracterizadas por seus efeitos calmantes, ansiolíticos e antidepressivos leves. A parte com melhor aproveitamento do princípio ativo é a raiz onde é produzido extratos secos para uso terapêutico. É possível encontrar mais de 150 substâncias químicas constituintes na mesma, monoterpenos, sesquiterpenos, flavonoides, alcaloides, valpotriados e alguns aminoácidos são exemplos desses compostos (NANDHINI *et al.*, 2018).

As formas farmacêuticas comercializadas da valeriana são através da droga vegetal para preparo de chás e como medicamento fitoterápicos nos quais tem-se os comprimidos, pós, cápsulas. Este calmante natural além de auxiliar em tratamentos de insônia, depressão e ansiedade, são adjuvantes em outras sintomatologias como hiperatividade, dismenorrea primária, sintomas da menopausa e crises de pânico, é uma das plantas mais utilizadas no Brasil para combater a ansiedade. Por apresentarem resultados positivos nos tratamentos de distúrbios ligados ao sistema nervoso central, a valeriana vem sendo essencial em terapias complementares (SILVA., 2021).

A farmacologia da *valeriana officinalis* não é totalmente elucidada, porém, sabe-se que o ácido valerênico (figura 6) principal ativo da planta tem capacidade de diminuir a degradação do aminobutírico na fenda sináptica promovendo assim seu

efeito de sedação. De modo que se deve haver precauções com interações medicamentosas relacionadas a outros fármacos precursores do sistema nervoso central (SNC), como os barbitúricos e benzodiazepínicos causando assim um efeito de excesso na sedação do usuário ou elevação da depressão do SNC (CINGLIA *et al.*, 2020).

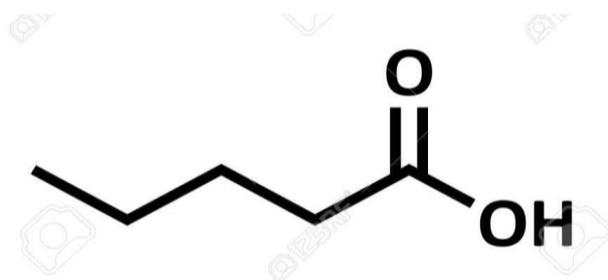


Figura 6. Estrutura ácido valerênico. Fonte:es.123rf

Entretanto, suas funções benéficas deve haver cautela na dosagem e período de uso, pois administrada de forma recomendada por um profissional de saúde habilitado evita-se efeitos colaterais ou adversos, como: estimulação nervosa e toxicidade em uso prolongado, pois não contém segurança garantida a longo prazo, por este fato é recomendado a utilização de 8 semanas de administração contínua do medicamento, a cautela deve ser mais precisa em usuários idosos e crianças menores até 12 anos (SANTOS *et al.*, 2020).

3.6 - Efeitos adversos ao uso de fitoterápicos.

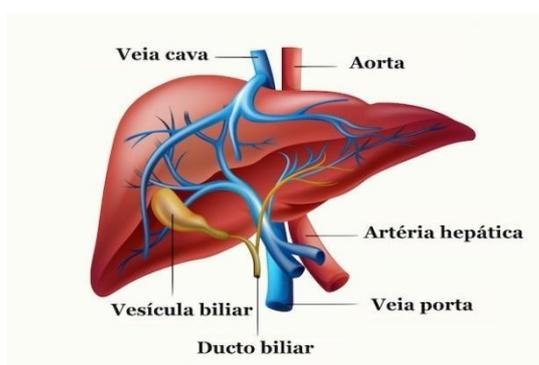


Figura 7. Anatomia do fígado- Fonte:passaidireto

O fígado é considerado o maior órgão do corpo humano (figura 7), possui o lóbulo hepático estrutura em formato cilíndrico, com pequenos milímetros no comprimento, agregado ao entorno de uma veia central que realiza a drenagem para

as veias hepáticas levando até a veia cava, esta região é a unidade funcional básica deste órgão. As funções desempenhadas pelo fígado são inúmeras incluindo síntese de proteínas e carboidratos, participa do processo de armazenamento de glicogênio, é de grande importância na formação das proteínas plasmáticas, e principalmente realiza a excreção de substâncias endógenas como alguns hormônios ou fármacos na sua forma sintética e natural (GUYTON & HALL., 2011).

O processo de metabolização se dá através dos hepatócitos que são as células responsáveis por metabolizar os compostos absorvidos pelo organismo, por este fato é o principal órgão acometido por toxicidade. A hepatotoxicidade é definida como lesões causadas ao fígado por determinadas substâncias como chás, suplementos e fitoterápicos consumidos de forma excessiva, esses compostos embora naturais são absorvidos pelo intestino delgado chegam ao fígado por meio da veia porta, gerando radicais livres que oxidam os lipídeos da membrana ocasionando no indivíduo o aparecimento de sintomas como febre, icterícia, vômito, podendo ter evolução para um quadro de hepatite que em casos mais graves pode levar o indivíduo a um transplante de fígado (LIMA *et al.*, 2020).

Fatores como idade avançada, álcool, obesidade, automedicação por fitoterápicos pela alusão de ser “natural não faz mal” permite que aumente a predisposição a falência hepática. As mulheres possuem uma parcela de risco elevado pelo fato da sua anatomia corporal ser inferior e encontram-se em maior número na consumação destes medicamentos. A hepatite causada por uso de fitoterápicos tem mecanismos idênticos aos sintéticos, podem iniciar na forma aguda e evoluir para fulminante, os achados clínicos são alterações das enzimas hepáticas, icterícia e enjoos. Exames laboratoriais somados ao toxicológico podem auxiliar no diagnóstico, alterações nos marcadores hepáticos, e níveis plasmáticos relacionados ao fator de coagulação reduzidos são possíveis dados que confirmam o quadro de intoxicação (GALO., 2020).

Fitoterápicos à base do extrato da *piper methysticum* são capazes de lesionar o fígado no momento em que a recomendação de uso ultrapassa o período de dois meses, relatos de icterícia, urina escura, fadiga e alterações nas enzimas hepáticas são estágios iniciais da toxicidade, evoluindo se não tratado para hepatite aguda, cirrose e necrose hepatocelular. Usuários intoxicados com a kava kava apresentaram sintomas como: tremor, ataxia, sedação, e algumas anormalidades na coordenação motora. É comprovado que a planta detém capacidade de estimular a

perda do tônus uterino além de alterações em exames de avaliação da função hepática como as transaminases, bilirrubina, além de induzir a plaquetopenia (BARBOSA *et al.*, 2013).

Outro tipo de medicamento natural que induz intoxicação que afeta o fígado é a *caméllia sinensis* popularmente conhecida como chá-da-índia, a mesma ao ser consumida em excesso provoca disfunção hepática, irritação gástrica e taquicardia pela presença da cafeína (AZEVEDO *et al.*, 2021). A hepatite identificada em casos clínicos foi do tipo hepatocelular, no qual houve evolução positiva após suspensão do medicamento, com ressalva de casos fulminantes descritos na literatura. As catequinas metabólitos geradas do chá verde está ligado diretamente a esses eventos e sua manipulação incorreta favorece a hepatotoxicidade nos usuários (SOUZA., 2011).

Ainda abrangendo medicamentos naturais indutores de hepatopatias merece destacar a *Valeriana officinalis* amplamente utilizada para transtorno de ansiedade e demais sintomas correlacionados. Sua administração irregular pode acarretar no indivíduo eventos adversos como cefaleia, problemas gastrointestinais e sensação de ressaca. Hepatite aguda ou fulminante pode aparecer em casos de superdosagem e períodos longos, a posologia recomendada para consumo dependerá da parte da planta utilizada no preparo. As raízes indicam-se no máximo de 3g ao dia, já a tintura até 3 ml, desse modo garante-se uma terapia eficaz e segura (LIMA *et al.*, 2020).

.

3.7 – Uso racional de fitoterápicos.

No Brasil estão ocorrendo grandes avanços, inserindo o uso das plantas medicinais no sistema único de saúde (SUS), com a criação de política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos, que tem a finalidade de promover o acesso seguro e racional das ervas medicinais. Além disso, a prática integrativa e complementar também está relacionada a fitoterapia é um programa do SUS com função de buscar práticas complementares que contribuam no tratamento das patologias, de um modo mais natural e menos invasivo (ROCHA *et al.*, 2021).

O farmacêutico nesse contexto tem um papel fundamental na orientação e promoção da saúde, garantindo que o paciente tenha uma boa adesão a farmacoterapia, evitando o uso indiscriminado dos medicamentos incluindo os

fitoterápicos, que pelo fato de ter origem natural sem a posologia correta pode acarretar sérios danos à saúde humana. O uso racional de medicamentos de um modo geral requer ao usuário uma educação em saúde que deve ser promovida tanto pelos órgãos que os comercializam como principalmente pelos profissionais envolvidos na prescrição e dispensação (BARBOSA., 2020).

3.8 – Atenção farmacêutica no contexto da fitoterapia.

A equipe multidisciplinar da saúde abrange diversos setores como: consultas, exames, vacinas, aferição da pressão arterial entre outros procedimentos, e o profissional farmacêutico é um dos precursores da atenção primária na saúde (APS). O conceito da APS é um conjunto de ações relacionadas à promoção e proteção da saúde, seja na sociedade ou no âmbito individual, com o intuito de prevenir, tratar, reabilitar e reduzir os danos na saúde. Com o objetivo de ampliar a atenção integral coletivamente, onde o farmacêutico atuará como educador na saúde promovendo o uso racional dos medicamentos (BRASIL., 2022).

A atenção farmacêutica (AF) é descrita como um conjunto de atividades destinadas a terapêutica medicamentosa, atentando-se a qualidade, segurança e eficácia do fármaco na melhoria da saúde do usuário, obtendo o conhecimento sobre a droga utilizada, esclarecendo dúvidas como; forma de uso, efeitos adversos, interações medicamentosas e contra indicações, além da adesão à farmacoterapia. Essas atribuições são relacionadas a função do profissional farmacêutico, contribuindo assim com a promoção, proteção e prevenção a saúde do usuário promovendo seu uso racional (Ministério da Saúde. Brasília: Conselho Federal de Farmácia., 2009).

Dentro dos serviços prestados na AF está o gerenciamento da terapia medicamentosa. Sendo realizado a análise da indicação, efetividade, segurança e conveniência dos fitoterápicos diante de cada caso analisado pelo farmacêutico. Requer que o profissional realize a análise científica individual dos pacientes buscando evidências farmacoterapêuticas envolvendo a fitoterapia, fato necessário para adquirir a metodologia terapêutica adequada em seu raciocínio clínico acompanhando os pacientes que fazem uso dos fitoterápicos. Garantindo ao paciente uma terapia medicamentosa efetiva e segura (SOARES *et al.*, 2020).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura, dentro da temática sobre como o uso incorreto de fitoterápicos pode ocasionar lesões hepáticas. Para tanto, foram realizadas buscas em bancos de dados, como: PubMed, LILACS e SciELO, utilizando como pilar para a pesquisa artigos, teses, revistas e livros.

Foi utilizado o método descritivo para a realização do estudo com suporte nas informações obtidas, desenvolvemos a problematização do trabalho, com o seguinte questionamento: “Quais plantas medicinais hepatóxicas mais utilizadas atualmente?” e em decorrência destas questões foram avaliados diversos artigos, todavia a base para a realização da revisão literária foi retirada do artigo, fitoterapia: toxicidade e desinformação. A partir das informações obtidas foram selecionadas três plantas, *Piper methysticum*, *Valeriana officinalis* e *Caméllia sinensis* como foco principal para o desenvolvimento da pesquisa.

As pesquisas foram realizadas em materiais entre o período de publicação de 2016 a 2022, e a coleta de dados ocorreu entre os meses de dezembro de 2021 a maio de 2022. Como critérios de inclusão os trabalhos analisados foram explorados temáticas que se referenciava a fitoterapia, em relação às plantas e a sociedade, e de como um benefício natural poderia ocasionar um malefício à saúde. Os critérios de exclusão na pesquisa foram trabalhos que apresentavam o ano de publicação inferior a 2016, além de artigos que de modo algum eram direcionados à fitoterapia. Ao adquirir os dados necessários foram redigidas as informações relevantes na revisão literária.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Quadro 1- Informações obtidas mediante as evidências exploradas nos artigos de pesquisas, referente à hepatotoxicidade causada por uso indiscriminado de fitoterápicos. Em subdivisões sobre a automedicação, interações medicamentosas e tratamento.

AUTOMEDICAÇÃO			
Título	Autores (Ano)	Objetivo	Resultados
Potencialidades da prática da atenção farmacêutica no uso de fitoterápicos e plantas medicinais.	SOARES <i>et al.</i> , (2020)	Demonstrar que a atenção farmacêutica permite avaliar integralmente a saúde do paciente, contribuindo para o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos.	O levantamento de dados medicamentosos individuais dos pacientes, e potencializar a prática clínica do farmacêutico, garantindo o uso adequado
Doença hepática e drogas de amplo uso: revisão da literatura	ARAUJO <i>et al.</i> , (2018)	Analisar os efeitos hepatotóxicos causados pelo uso incorretos dos medicamentos.	Segundo o estudo a hepatotoxicidade é causada pelo uso indiscriminado de substâncias medicamentosas e automedicação de fitoterápicos, por falta de conhecimento. Essas lesões poderiam ser evitadas.
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS			
Título	Autores (Ano)	Objetivo	Resultados
Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: Reflexões para prática segura.	DIAS <i>et al.</i> , (2017)	Conceituar sobre a utilização coerente dos fitoterápicos, evitando a interação medicamentosa.	Foram apontadas combinações de fitoterápicos e fármacos e suas implicações clínicas.
Práticas integrativas em hepatologia: uso de fitoterápicos e hepatotoxicidade	FILHO., (2016)	Analisar a relação entre as práticas integrativas na hepatologia, em foco a utilização de fitoterápicos e	Dados informativo sobre o chá-verde (<i>Caméllia sinensis</i>) e sua hepatotoxicidade.

		manifestações de hepatotoxicidade.	
Gamaglutamiltransferase (GGT)	Sociedade Brasileira de Hepatologia., (2018)	Conceituar sobre a enzima GGT.	Informações importantes sobre a importância da GGT, no organismo.
Hepatotoxicidade de plantas medicinais e produtos herbais.	PINHEIRO <i>et al.</i> , (2020)	Relatar a toxicidade de plantas medicinais, drogas vegetais e seus derivados com foco na hepatotoxicidade.	O artigo evidencia que plantas medicinais mesmo sendo naturais tem ação benéfica na saúde, porém seu uso em excesso pode prejudicar órgãos e sistemas.
TRATAMENTO			
Hepatite Medicamentosa	TOMAZELLI <i>et al.</i> , (2018)	Descreve sobre a hepatite medicamentosa.	Dados obtidos em relação a sinais e sintomas da hepatite medicamentosa e o seu tratamento.

Os dados obtidos da pesquisa demonstram a notoriedade do farmacêutico em relação a fitoterapia, uma junção entre cognição popular e o conhecimento científico promovendo o uso racional de medicamentos. Segundo Soares, *et al*, a base de dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) listou a ocorrência de 239 casos de intoxicação e 1 óbito decorrente a intoxicação por plantas no Brasil em 2017, e ressalta que 12,4% das notificações estão relacionadas ao uso das plantas como tratamento terapêutico.

A automedicação é um fator que favorece a eventualidade da hepatotoxicidade, pois é frequente que os pacientes não sinalizem aos profissionais da saúde sobre o uso de substâncias naturais. A predisposição para a ocorrência da toxicidade varia de idade, sexo e o uso de bebidas alcoólicas. Um estudo transversal realizado em

2010 no Brasil com 789 universitários quantificou 86% de automedicação entre os estudantes, os medicamentos mais utilizados foram: paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico, fitoterápicos e chás (ARAÚJO; *et al*, 2018).

Portanto é necessário a atenção farmacêutica (AF) para o acompanhamento dos usuários de fitoterápicos, considerando que haja uma coerência e segurança em sua utilização. É fundamental que o profissional da saúde seja capacitado e tenha um vasto conhecimento sobre a terapia medicamentosa com as plantas, pois um dos fatores da intoxicação são os efeitos adversos ocasionados pela interação medicamentosa entre medicamentos sintéticos e fitoterápicos. O chá-da-índia possui um potencial hepatotóxico ao interagir com o paracetamol e sulfato ferroso, ocorrendo a morte dos hepatócitos (DIAS., 2017).

Em 2009 o fitoterápico a base de chá-da-índia denominado Hydroxycut® foi banido dos Estados Unidos, onde o mesmo era descrito como termogênico prometendo o emagrecimento de forma rápida, alto rendimento na prática de exercício físico e definição muscular, porém foi relacionado a diversos problemas hepáticos, e o outro fitoterápico Exolise® foi retirado do mercado por sua alta taxa de hepatotoxicidade. Ambos fitoterápicos citados possuem extratos *Caméllia sinensis* e eram utilizados para combate a obesidade, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares (FILHO., 2016).

A eficácia da *piper methysticum* ao interagir com as drogas que atuam no sistema nervoso central, tal como os psicofármacos, alprazolam, cimetidina e terazosina, potencializando o efeito sedativo (ANVISA, 2016), conseqüentemente a alta dosagem do fitoterápico derivado da kava-kava, ocasiona reações paradoxais decorrente das lesões hepáticas relacionada ao aumento da enzima γ -glutamil transferase, que pode se correlacionar ao aumento de bilirrubina direta, responsável pela decomposição dos glóbulos vermelhos no organismo sinalizando a ocorrência de dano hepático (Sociedade Brasileira de Hepatologia., 2018).

A valeriana intensifica a ação do tiopental barbitúrico de ação rápida, atuante no sistema nervoso central potencializando a ação de hipnose e anestesia no organismo (ANSIVA, 2016). Em relação a *piper methysticum* e a *caméllia sinensis*, a valeriana é o fitoterápico que possui menos dano hepático, por limitações quanto a estudos relacionados à sua alta dosagem e toxicidade, seus efeitos adversos podem refletir após anos de administração, ou seja, a longo prazo o fitoterápico poderá ocasionar danos hepáticos (PINHEIRO *et al.*, 2020).

Os sinais e sintomas provocados pela toxicidade dos fitoterápicos são icterícia, coceiras no corpo, náuseas, vômito, mal-estar, urina escura e fezes claras. O tratamento requer a interrupção imediata do medicamento natural, impedindo uma evolução negativa da lesão hepática. Em algumas situações é necessário a administração de corticoides por um período de 2 meses ou até o organismo adquirir níveis de células hepáticas ideais para homeostase. Além disso em caso de dosagens intensas é realizada a passagem de sonda nasogástrica seguida de esvaziamento e lavagem gástrica, e em circunstância de insuficiência hepática fulminante é realizado o transplante de fígado (TOMAZELLI *et al.*, 2018).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desta pesquisa pode-se contestar a importância histórica e o crescimento industrial dos medicamentos fitoterápicos, a expansão da sua aplicabilidade clínica e confirmação de sua eficácia farmacológica como fatores correlacionados ao avanço de seu uso. Exemplos de plantas medicinais também foram descritas, sendo elas; *Valeriana*, *Piper methysticum* e *Caméllia sinensis*, usadas frequentemente na atualidade para diversas funções e benefício de seus usuários, porém, a cautela e cuidado deve estar presente evitando efeitos colaterais e adversos graves como a hepatotoxicidade, caracterizada pelo alto teor tóxico de uma substância no fígado acometendo danos ao órgão, prejudicando sua função fisiológica e conseqüentemente a saúde do usuário.

É necessário a conscientização e esclarecimento de dúvidas aos usuários deste tipo de droga por um profissional de saúde apto e habilitado. O farmacêutico exerce essa função com maestria, pois obtém o domínio e conhecimento farmacológico de determinadas substâncias e ativos, doses recomendadas e interações com outros fármacos que são fatores relacionados ao acometimento prejudicial à saúde do paciente, sem a devida orientação. Com precauções apropriadas os medicamentos fitoterápicos podem beneficiar a fisiologia e manutenção da homeostase do indivíduo.

REFERÊNCIAS

ALVES, S.B; et al. A importância da atenção farmacêutica e farmácia clínica no uso racional de medicamentos fitoterápicos. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, Distrito Federal, v.2, 2019.

BARBOSA, G.S. Uso racional de medicamentos fitoterápicos fornecidos pelo sistema único de saúde e a função do farmacêutico neste contexto. **Revista Ibero-americana de Humanidades, ciências e educação**, Criciúma/SP, v. 6 n. 11, 2020. Disponível em:<https://periodicorease.pro.br/rease>

BARBOSA, D.R; et al. Kava kava (*Piper methysticum*) é uma revisão geral. **Revista científica do ITPAC Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos**, Araguaína, v.6, n.3,2013.

BERTOLAMI, M.C. Mecanismo de hepatotoxicidade. **Instituto Dante pazzaneze de cardiologia. Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo/SP, v. 85, 2019. Disponível:<https://www.scielo.br/j/abc/a/HZH3WpKbmfXmBvKWYyDCKQ/abstract/?lang=pt>

BORGES, F; SALES, M. Políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicos no brasil: sua história no sistema de saúde. **Pensar Acadêmico**, Manhauçu, v. 16, n. 1, p. 13-27, junho, 2018.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de atenção primária. O que é atenção primária. Brasília. 2022.

Cartilha de orientações sobre o uso de fitoterápicos e plantas medicinais. Ministério da saúde, **Agência de Vigilância Sanitária-Anvisa**. Rio de Janeiro, 6-29, 2022. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/orientacoes-sobre-o-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais.pdf>

CINIGLIA, N. et al. *Valeriana officinalis* no controle de ansiedade em pessoas com HIV/AIDS. **Revista Neurociências**, Rio de Janeiro, v. 28, p.1-17, 2020

FERREIRA, J. Kava- Kava (*Piper methysticum* G. Forst): avaliação da qualidade, toxicidade aguda, atividades biológicas e disponibilidade de Kavaína. **Universidade Federal de Minas Gerais**, Minas Gerais, 2019

FERRARI.T; et al. Fitoterapia, sustentabilidade e saúde pública: efeitos da *camellia sinensis* na perda de peso. **Enciclopédia Biosfera-centro científico conhecer**, Jandaia/GO, v. 18, n.38: p. 347,2021.

FREITAS, R; MENDONÇA, S.B. Hepatopatias: Fitoterápicos e interferentes laboratoriais. **Faculdade União de Goyases**.Trindade/GO,2020.

FONSECA, R. C; GIOTTO, A. Utilização e conhecimento de discentes sobre plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista de iniciação científica e extensão**, v.4, n.1, p. 613-623, junho, 2021.

GALO, D.S. et al. Consumo de chás e relação com hepatite fulminante. **Revista Renovare de Saúde e Meio Ambiente**, União da Vitória/PR, v. 1 n. 7, p. 245-250, 2020.

GRIBNER, C, et al. Fitoterápicos na atenção básica à saúde: Uma experiência na região sul do Brasil. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 20, 2019.

GUYTON, A. J. HALL: **Tratado de Fisiologia Medica**. 12^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda, 2011.Disponível em:<http://bibliotecadebiomedicina.com.br>

LEITE DOS SANTOS, J. et al. Avaliação do potencial citogenotóxico de extrato aquoso da folha da *Valeriana officinalis* L. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, p. 26982-26993, 2020.

LIMA, B.S.S. et al. Fitoterapia: toxicidade e desinformação. **Revista Científica Eletrônica Saúde Dinâmica**, Vale do Piranga/MG, v. 9, n. 3, p. 3-15, 2020.Disponível em:<http://revista.faculdedinamica.com.br/index.php/sausedinamica/article/view/98>

LOMBARDO, Márcia. Potencial Adverso de Medicamentos Fitoterápicos: Um estudo com foco em medicamentos de registro simplificado. **Fundação Universitária Vida Cristã Revista Científica**, São Paulo, v. 3, 2018.

MARTINS, Renata, et al. Uso potencial do chá verde no tratamento complementar de morbidades e uso de medicamentos associados ao envelhecimento: uma revisão. **Envelhecimento Humano: Desafios Contemporâneos**, Rio Grande do Sul, v. 2, 2021.

MASSOLA, P., et al. Hepatite Medicamentosa. **Seminário De Iniciação Científica e Seminário Integrado De Ensino, Pesquisa e Extensão**, 2018.

NANDHINI, S, et al. *Valeriana Officinalis*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Valeriana Officinalis*: Uma revisão de seus usos tradicionais, fitoquímica e farmacologia. **NNOVARE AcademicSciences**, Ásia, v. 11, 2018.

PETERSEN, G, et al. Chemical and in vitro toxicity analysis of a supercritical fluid extract of Kava kava (*Piper methysticum*). Análise química e de toxicidade in vitro de um extract fluído supercrítico de Kava kava (*Piper methysticum*). **ELSERVIER**, Amsterdam, v.253, p.301-308, 2019.

PINHEIRO, J.S. et al. Hepatotoxicidade de plantas medicinais e produtos herbais. **Revista Referências em saúde**, Goiânia/GO, v.3 n. 1, p. 132-137, 2020.
Disponívelem:<https://estacio.periodicoscientificos.com.br/index.php/rrsfesgo/article/view/210/201>

RIBEIRO, L. Comparação Farmacológica dos Fitoterápicos com ação ansiolítica a fármacos sintéticos: Uma revisão literária. **Faculdade Maria Milza**, Governador Mangabeira, 2020.

SANTANA, M., D., O., et al. **Revista multidebates**, Palmas - TO, v.2, n.2, p.10 - 27, setembro, 2018.

SILVA, N, et al. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. **Única Cadernos Acadêmicos**, Ipatinga, v. 3, 2017.

SILVA, R.S. O uso da *valeriana officinalis* como alternativa no tratamento dos transtornos de ansiedade: uma revisão. **Universidade de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde**, Cuité/PB, 2021.

SOARES.J.A. S, et al. Potencialidades da prática da atenção farmacêutica no uso de fitoterápicos e plantas medicinais. **Journal of applied pharmaceutical sciences**, Minas Gerais, v.7, p.10-21, dezembro,2020.

SOUZA.A.F.M. Hepatotoxicidade por chás.**GED-gastroenterol endoscopic**, São Paulo,2011. Disponível em:www.sbheptaologia.org.br

URZEDO, N. D.R. O chá verde e suas propriedades: uma breve revisão bibliográfica. **Universidade federal de Uberlândia- instituto de química**, Uberlândia,2020.