

Hepatotoxicidade induzida por *Hypericum perforatum* com possível associação a copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf): relato de caso

Hypericum perforatum-induced hepatotoxicity with possible association with copaiba (*Copaifera langsdorffii* Desf): case report

Marjorie Costa Agollo¹, Sender Jankiel Miszputen¹, Jayme Diamant²

RESUMO

Relatamos um caso de dano hepático em paciente idosa após uso de produtos naturais à base de *Hypericum perforatum* e copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf). A hepatotoxicidade do *Hypericum perforatum* é conhecida por relatos, mas a respeito da copaíba, largamente usada como anti-inflamatório, há apenas dados experimentais na literatura nacional. Essa apresentação visou chamar a atenção para possível efeito tóxico dessa associação, bem como para a recuperação clínica da paciente após interrupção de seu uso. Há uma tendência de suspeitar sobre a ação de medicamentos para justificar a lesão hepática aguda não viral, em razão do grande número de fármacos responsáveis por hepatotoxicidade. A literatura tem publicado experimentos e relatos clínicos em que produtos fitoterápicos, inclusive *Hypericum perforatum*, são o agente causador dessa agressão, considerados inócuos e utilizados livremente. É preciso lembrar que reações adversas ocorrem também com essas substâncias, merecendo sua investigação na obtenção da anamnese, pela possibilidade de promoverem quadros graves de falência hepática.

Descritores: Doença hepática induzida por droga; *Hypericum*/efeitos adversos; Medicamentos fitoterápicos/efeitos adversos; Relatos de casos

ABSTRACT

We report a case of liver damage in an elderly patient after the use of herbal products of *Hypericum perforatum* and copaiba (*Copaifera langsdorffii* Desf). Hepatotoxicity related to *Hypericum perforatum* is anecdotally known, but for copaiba, widely used as anti-inflammatory, there is just experimental data in the national literature. This report aimed to draw attention to the possible toxic effects of this association as well as to the clinical recovery of the patient after discontinuing their use. There is a tendency to suspect of the action of drugs to justify a non-viral acute liver injury, because

of the large number of drugs responsible for hepatotoxicity. There are experiments and clinical reports in the literature describing some herbal products, including *Hypericum perforatum*, as the causative agents of this aggression, and are considered innocuous and used with no restrictions. We must remember that adverse reactions also occur with these substances; hence, they should be investigated when collecting the patient's history, for leading to severe liver failure.

Keywords: Drug-induced liver injury; *Hypericum*/adverse effects; Phytotherapeutic drugs/adverse effects; Case reports

INTRODUÇÃO

O fígado metaboliza grande número de medicamentos, estando sujeito, desse modo, à toxicidade induzida por eles. Sua hepatotoxicidade ocorre por ação direta, no caso de tuberculostáticos,⁽¹⁾ estatinas, paracetamol,⁽²⁾ ou é idiossincrásica e inesperada, constituindo um problema clínico importante, que pode promover falência hepática, com consequências fatais, ou requerer transplante de urgência.

Acredita-se que a incidência seja subestimada, pois, usualmente, seu uso é omitido. Manifesta-se de forma aguda ou crônica, sendo a única causa em até 30% das hepatites agudas, ou como colestase, esteatose ou fibrose. Estão identificadas mais de 900 substâncias exógenas com potencial hepatotóxico, bem como relatos com plantas herbáceas.⁽³⁻⁶⁾

O homem utiliza extensa quantidade de alimentos, medicamentos e suplementos dietéticos derivados de plantas. Kennedy e Wightman⁽⁷⁾ revisaram os mecanismos de ação de diferentes fitoterápicos: alcaloides (ca-

¹ Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Autor correspondente: Sender Jankiel Miszputen – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Gastroenterologia, Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino – CEP: 04023-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 3825-1014 – E-mail: sender.miszputen@unifesp.br

Data de submissão: 21/8/2013 – Data de aceite: 30/12/2013

DOI: 10.1590/S1679-45082014RC2953

feína e nicotina), terpenos (ginkgo, ginseng, valeriana e *Melissa officinalis*) e fenólicos (curcumin, isoflavona e *Hypericum perforatum*).

O quadro clínico agudo varia desde alterações laboratoriais reconhecidas ao acaso e sem nenhum sintoma, até náuseas, vômitos, dor abdominal, icterícia e insuficiência hepática aguda, podendo se sobrepor à hepatopatias preexistentes. As lesões são classificadas em hepatocelular, colestatia, mista ou vascular. Inquirir sobre uso de drogas é fundamental para o diagnóstico, pois não há exame padrão-ouro, marcador sérico específico e nem perfil histológico para identificação da responsável pela agressão hepática.

O tratamento consiste em suspender o produto suspeito, tomar medidas gerais, fazer repouso relativo e dieta branda, além de monitorar a função hepática, pelo risco de evolução para insuficiência hepatocelular.⁽⁸⁾

RELATO DE CASO

Mulher, 79 anos, atendida por apresentar icterícia há 1 mês. História prévia de hipotireoidismo. Em uso de *Hypericum perforatum*, copaíba, levotiroxina, omega 3, glucosamina e condroitina. Ao exame físico, apresentava-se afebril, icterica, normotensa e taquicárdica (100bpm). Abdome flácido, indolor, sem visceromegalias ou sinais de hepatopatia crônica. Exames laboratoriais evidenciaram alterações enzimáticas e hiperbilirrubinemia, com outros parâmetros preservados. As sorologias para hepatites virais e autoanticorpos foram negativas. Colangiorressonância sem alterações.

O tratamento instituído foi repouso e suspensão de todas as medicações, exceto a reposição hormonal para a tireoidopatia

Dentre os parâmetros laboratoriais inicialmente elevados, a ALT-TGP de 1.667U/L, após cerca de 7 semanas, caiu para 36U/L, e a AST-TGO de 1.599U/L para 30U/L. Recuperação semelhante foi observada nos níveis de bilirrubina total, que passaram de 9,0mg/dL para 1,24mg/dL, em razão da queda das taxas da fração direta, de 8,3mg/dL para 0,73mg/dL.

DISCUSSÃO

O *Hypericum perforatum*, ou Erva de São João, é largamente distribuído em vários países, com indicação para tratamento de depressão leve a moderada,⁽⁹⁾ ansiedade, insônia e dores nevralgias, tendo reconhecida atividade antiviral, antibacteriana e fotossensibilizadora. Sua ação antidepressiva não é consensual,⁽¹⁰⁾ mas, em alguns países, como na Alemanha, representa cerca de 25% do total de prescrições dessa classe de medicamento, es-

tando acessível em farmácias de manipulação, de fitoterápicos ou de produtos naturais.

Agindo sobre o citocromo P450, pode reduzir os níveis séricos de alguns medicamentos ou aumentar seu clareamento.^(3,5) A interação com outros fármacos favorece seus efeitos adversos,^(11,12) sendo a hepatotoxicidade já descrita.⁽¹³⁾

No caso apresentado, foi imperativo pesquisar outras causas de doença hepática aguda: sorologias para vírus das hepatites A, B e C; autoimunidade, apesar da idade, avaliada pela dosagem inicial das globulinas séricas; e métodos de imagem, particularmente colangiorressonância, para excluir anormalidades nas vias biliares intra e extra-hepáticas.

A evolução laboratorial da paciente mostrou diminuição progressiva das enzimas e da bilirrubina, após a suspensão das drogas suspeitas da hepatotoxicidade, com sua normalização sem outras intercorrências.

O segundo produto herbáceo, a copaíba, um óleo-resina extraído do tronco da *Copaifera ssp.*, muito utilizado como anti-inflamatório nos Estados das Regiões Norte/Nordeste do Brasil, tem seu efeito hepatotóxico discutível,⁽¹⁴⁾ não se excluindo a possibilidade de sua participação, em conjunto com o outro fitoterápico, no desencadeamento da hepatite aguda medicamentosa descrita.

CONCLUSÃO

Esta apresentação procurou reforçar a importância de uma história clínica detalhada, com especial atenção às medicações utilizadas pelos doentes. A inocuidade aparente de produtos naturais permite seu livre consumo, sem considerá-los de risco para o desenvolvimento de doenças. O mesmo motivo faz o doente omitir essa informação em sua história clínica. Cabe ao médico questionar sobre todas as drogas em uso atual ou recente, investigar sobre suas características de toxicidade, especialmente quando da interação com outros medicamentos, pois terá um maior conjunto de dados para a hipótese diagnóstica e sua diferenciação. O que é válido para a exploração de qualquer doença é particularmente importante nos casos das hepatopatias, já que essa víscera mostra especial sensibilidade na resposta à ação química de determinados fármacos. Particularmente no presente caso, deu-se ênfase ao uso da copaíba associado ao *Hypericum*.

REFERÊNCIAS

1. Malla I, Fauda M, Casanueva E, Fernández MI, Amante M, Cheang Y, et al. Fulminant hepatic failure due to tuberculostatic drugs: case report. Arch Argent Pediatr. 2012;110(3):e35-8.

2. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(6):331-42.
3. Amorim MF, Diniz MF, Araújo MS, Pita JC, Dantas JG, Ramalho JA, et al. The controvertible role of kava (*Piper methysticum* G. Foster) an anxiolytic herb, on toxic hepatitis. *Rev Bras Farmacogn*. 2007;17(3):448-54.
4. Carvalho Filho RJ, Khoury-Siyoufi ST, Kemp VL. Lesões hepáticas induzidas por drogas. In: Miszputen SJ. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP-Escola Paulista de Medicina*. 2a ed. São Paulo: Manole; 2007. p 155-70.
5. Cordeiro CH, Chung MC, Sacramento LV. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Rev Bras Farmacogn*. 2005;15(3):272-8.
6. Yellapu RK, Mittal V, Grewal P, Fiel M, Schiano T. Acute liver failure caused by 'fat burners' and dietary supplements: a case report and literature review. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(3):157-60.
7. Kennedy DO, Wightman EL. Herbal extracts and phytochemicals: plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function. *Adv Nutr*. 2011;2(1):32-50.
8. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(10):1135-51.
9. Nahas R, Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *Can Fam Physician*. 2011;57(6):659-63.
10. Rapaport MH, Nierenberg AA, Howland R, Dording C, Schettler PJ, Mischoulon D. The treatment of minor depression with St. John's Wort or citalopram: failure to show benefit over placebo. *J Psychiatr Res*. 2011;45(7):931-41.
11. Izzo A, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*. 2009;69(13):1777-98.
12. Zhou SF, Lai X. An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort. *Can Drug Metab*. 2008;9(5):394-409.
13. Domínguez Jiménez JL, Pleguezuelo Navarro M, Guiote Malpartida S, Fraga Rivas E, Montero Alvarez JL, Poyato González A. [Hepatotoxicity associated with *Hypericum* (St. John's wort)]. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(1):54-5. Spanish.
14. Noguchi A, Reis JM, Dias CS, Epaminondas WA, Azevedo PS, Brito MV. Níveis séricos de aminotransferases, bilirrubinas e gama-glutamil transpeptidase após a administração de óleo de copaíba em ratos. *Acta Cir Bras*. 2002;17(2):130-4.