

HILI

Problema de Saúde Pública no Brasil

R. PARANÁ

Universidade Federal de Bahia

Faculdade de Medicina

Prof Titular de Gastro-Hepatologia

Prof. Livre-Docente de Hepatologia Clínica

HUPES-Hospital Universitário-Núcleo de Hepatologia



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Que significa DILI /HILI ?

DILI

Reação adversa com dano hepático, na maioria das vezes imprevisível, causada por drogas ou xenobióticos

Pode ser leve ou grave, hepatocelular, vascular, metabólica, colestática, aguda ou crônica

O que significa HILI (Herbal Induced Liver Injury)

O mesmo, só que toxicidade por chás, ervas, insumos vegetais, Formulações Herbáceas, beberagens, etc

(Kleiner D Hepatology 2009)



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Na atualidade

Alopático, Fitoterápico, Fórmulas e Hormônios são prescritos

DILI

REGISTRO ANVISA

ALOPÁTICOS

FÓRMULAS substancias aprovadas pela ANVISA

VITAMINAS

FITOTERÁPICOS (Anvisa)

ANABOLIZANTE

HILI

SEM REGISTRO

Suplementos

FÓRMULAS

FITOTERÁPICOS

- Causada por muitas drogas
- 0.1 to 3% das admissões hospitalares
- Cerca de 600 transplantes/ano nos USA
- 10% mortalidade nos casos com severo aumento de ALT e bilirrubina

Dig Dis Sci 2007;52:2463-71

Kaplowitz N. Nat Rev Drug Discov 2005;4:489-499



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Regulamentação

Publicações **brasileiras** sobre o tema:

1984 – 24

2004 – 1431

Qual a qualidade da Evidencia de Eficácia e Segurança?



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

500 fitoterápicos registrados com testes de eficácia e segurança e qualidade

ANEXO I

**LISTA DE CONSTITUINTES AUTORIZADOS PARA USO EM
SUPLEMENTOS ALIMENTARES, EXCETO PARA OS SUPLEMENTOS
ALIMENTARES INDICADOS PARA LACTENTES (0 A 12 MESES) OU
CRIANÇAS DE PRIMEIRA INFÂNCIA (1 A 3 ANOS).**

Óleo de cártamo (<i>Carthamus tinctorious</i> L.)	8001-23-8
Óleo de cártamo com alto teor de ácido oleico (<i>Carthamus tinctorious</i> L.)	-

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

FAKE NEWS EM SAÚDE

- A partir da era da Internet e das redes sociais as *fake news* em saúde tornaram-se realidade virtual.
- A partir da era das redes sociais tornaram-se uma temeridade.

Desqualificar a imagem do profissional

Propagar Charlatanismo

***Fake News* em Saúde**

Vender ilusões

Autopropaganda

Consequências

Induzir usuários ao risco

Prejuízo ao erário público

Judicializar em descabidas situações (Ex. acesso a SPAs)



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Riscos do excesso de Vitaminas

Vitamina

Potenciais Malefícios

Vit A

Cirrose hepática/Colestase/HP
não Cirrótica

Vit B3

Agressão HC /Colestase

Vit C

Sobrecarga Hepática de Fe

Vit E

Risco Hemorrágico (AVCH)



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Suplementos Alimentares

Substituição de ativos ou componentes;

Fraude na inclusão de componentes;

+/- 20%

US NIH Office of Dietary Supplements, 2019
Annals of Pharmacotherapy 1 –5 © The Author(s) 2020 .



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

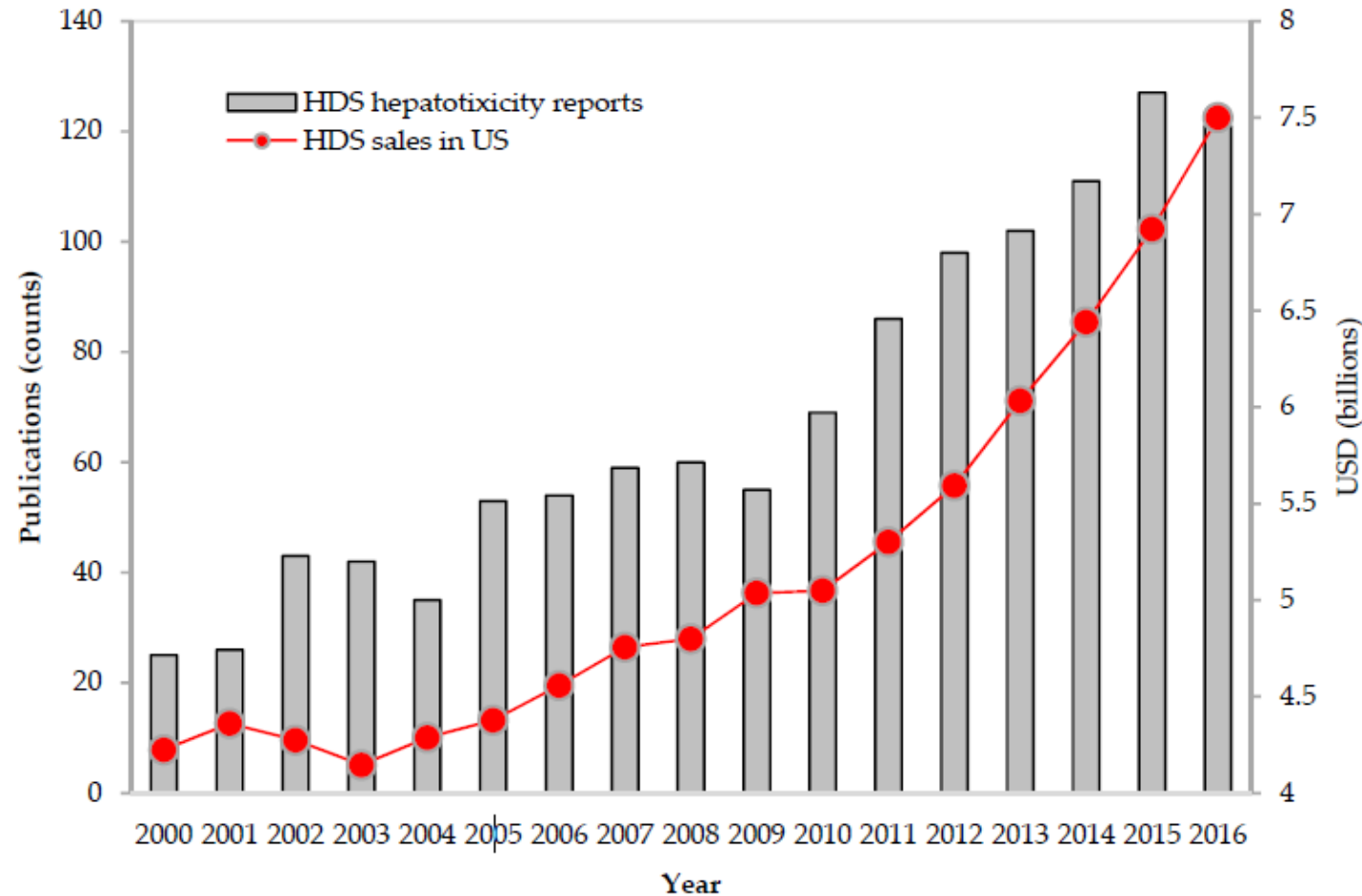
Suplementos alimentares

24 produtos testados:

- **23 continham esteróides, (agentes anabólicos conhecidos);**
- **16 destes continham esteróides que eram diferentes dos indicados na embalagem;**

No geral, 13 esteróides diferentes foram identificados;

Increase in herbal dietary supplement (HDS) sale and in publications reporting HDS hepatotoxicity.



HDS sales have increased in USA from \$9.6 billion in 1994 to \$36.7 billion in 2014

\$ 16 Billion in LATAM 2016

*Lindstrom A. Herbal Gram
2014;103:52-56.*

*Nutrition Business Journal.
Supplement Business Report 2015.
New York: Penton; 2015.*

Zhu J. et al . Int J Mol Sci. 2018



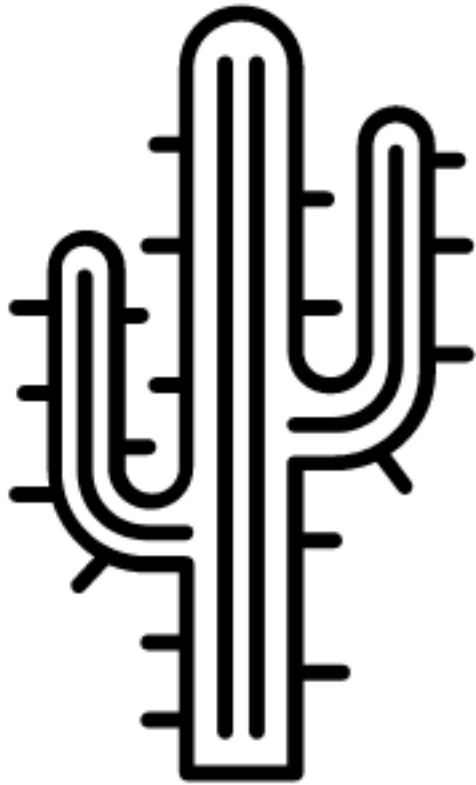
TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

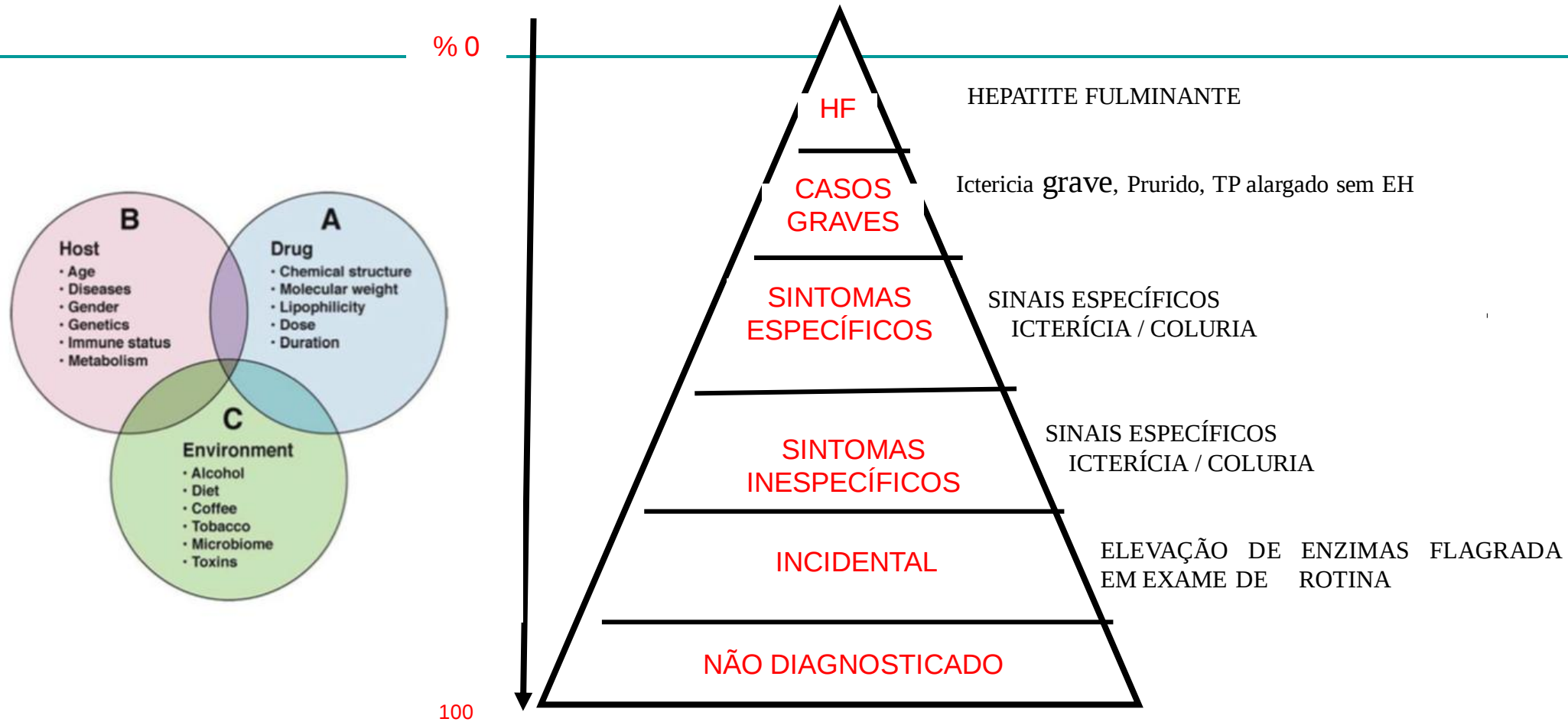
HILI: Problemas para o Diagnóstico



45% não relatam o consumo ao médico

26% em associação com medicamentos para a mesma indicação

18% mais de um HDS associado



DIAGNÓSTICO DILI / HILI

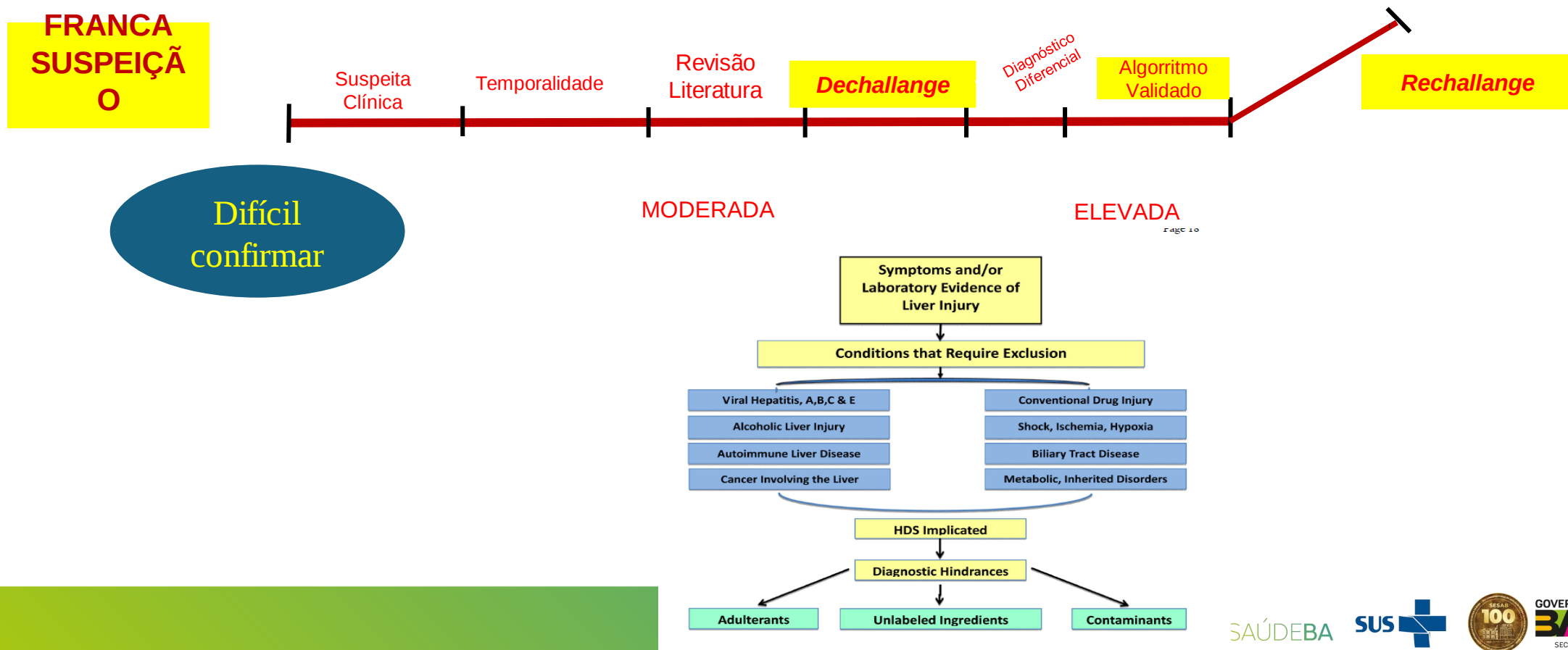


Figure 3.

Características

Hepatocelular 67- 83%
Mista e Colestatica

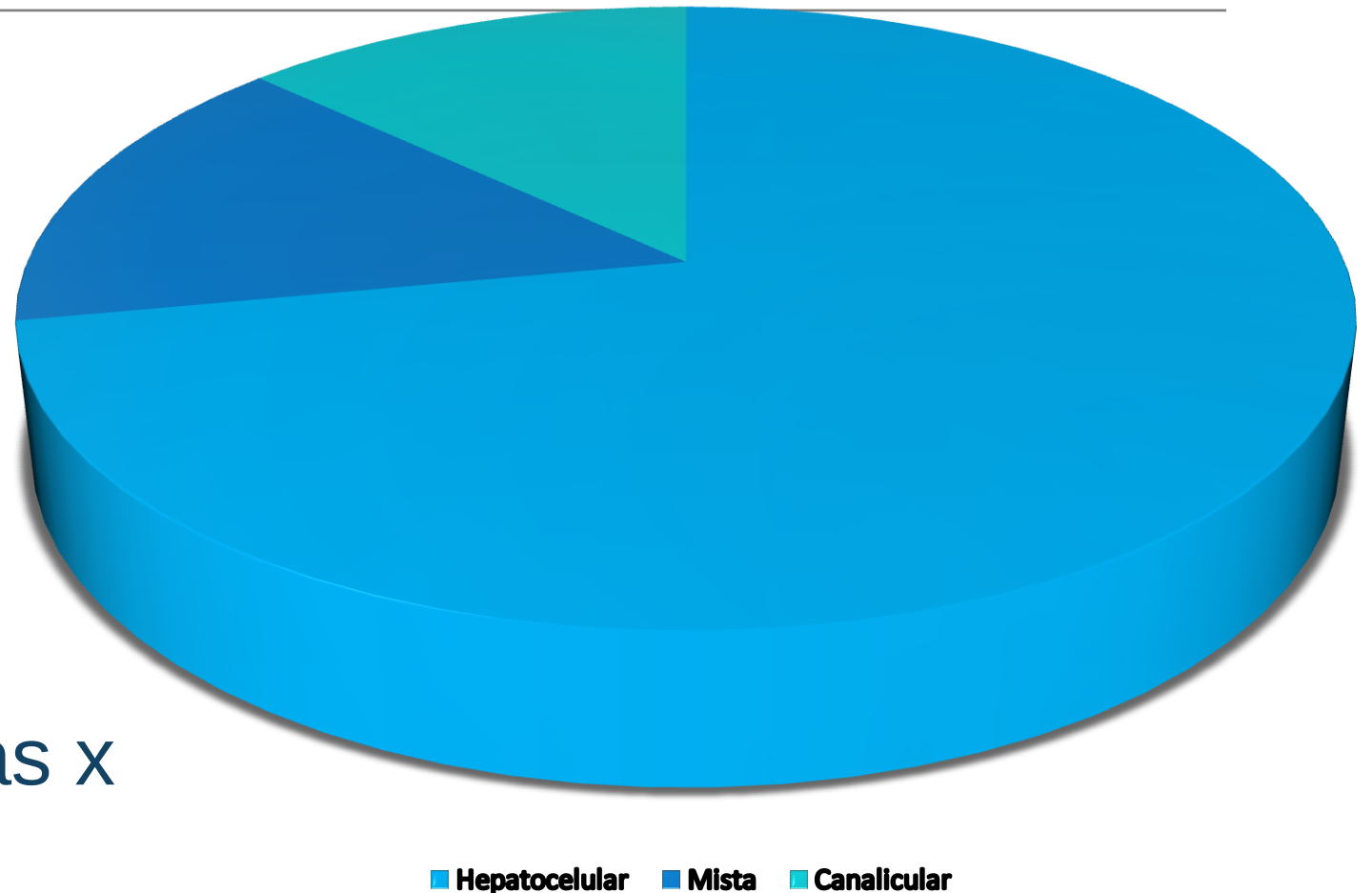
Agudo 90%

<50 anos / Mulheres

Influência da renda: Ervas x
SA

Outras
NASH
Vascular
Alterações Mínimas
CES?

Fenótipo %



Dano Vascular

Hepatoportal sclerosis related to the use of herbal and nutritional supplements. Causality or coincidence?

Fernanda Ferreira Rios,* Luiz Antônio Rodrigues de Freitas,*** Liana Codes,**
Genario Oliveira Santos Junior,** Maria Isabel Schinoni,***** Raymundo Paraná*,****

Table 3 Risk factors possibly associated with OPV

Risk Factor	% (n)	Description	N
Use of drugs and/or herbal products *	32 (19)	Herbs and Dietary Supplements:	
		Herbalife® products	6
		<u>Vitamin A</u>	1
		<u>Oxandrolone</u>	1
		<u>Uncaria tomentosa</u>	1
		<u>Equisetum arvense</u>	1
		<u>Monteverdia ilicifolia</u>	1
		Hormones (replacement <u>therapy</u>)	4
		Oxaliplatin	2
		NSAIDs	2
		Methotrexate	1
		Benzene	1

Obliterative Portal Venopathy: a neglected and probably misdiagnosed disease with peculiar etiology in South America.

Vinícius Nunes^{1,2,3}, Luiz Antônio Rodrigues de Freitas⁴, Caio Araújo², Gildásio Nascimento Junior², Maria Isabel Schinoni^{1,2,5}, Fernando Bessone⁶ and Raymundo Paraná^{1,2,3,7}

In Press



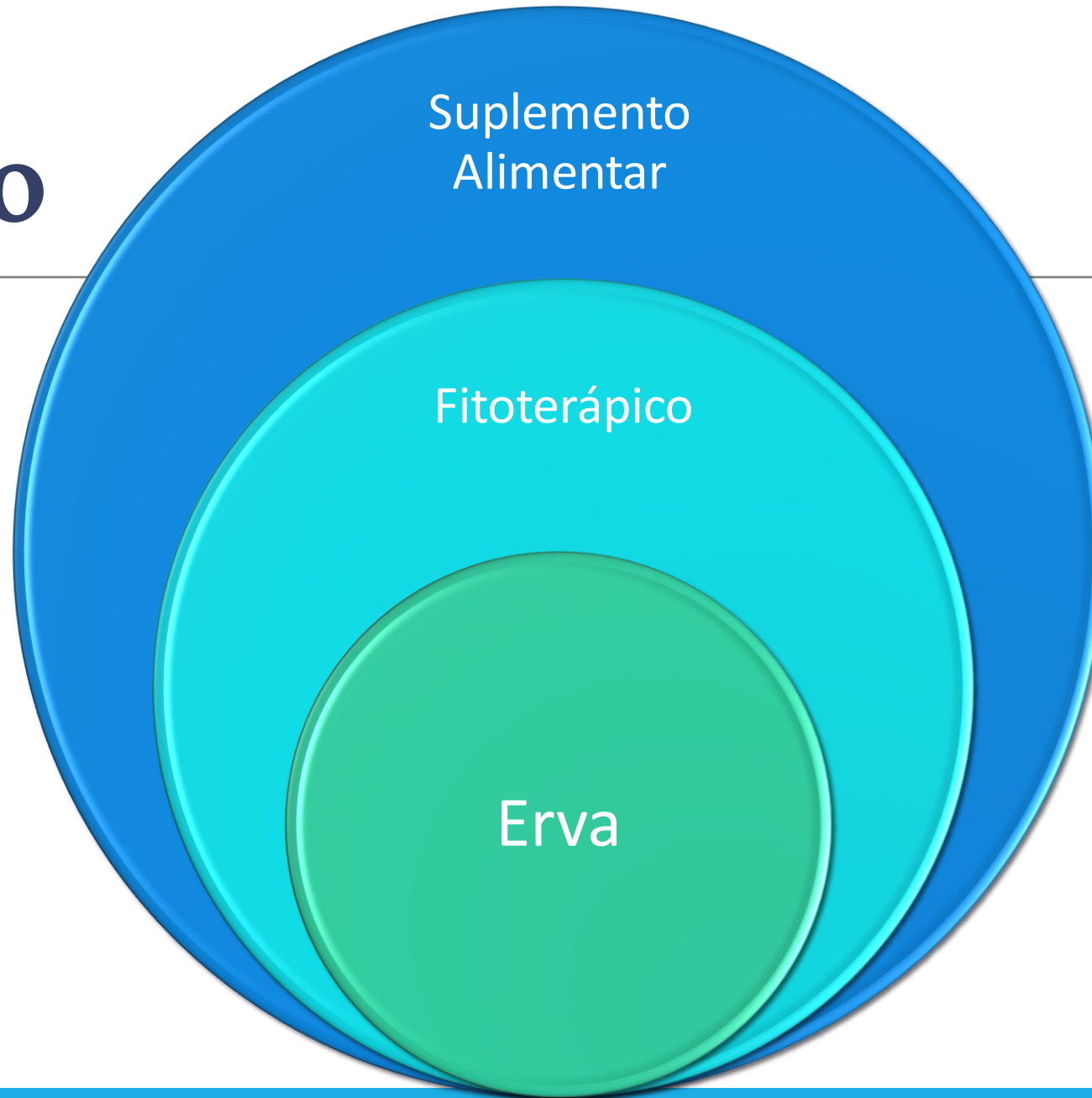
TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Definição



Impact of Herbal and Dietary
Supplements Causing
Drug-Induced Liver Injury in
Latin America

Vinicius Nunes, *  and Nahum Mendez-Sanchez†

CLINICAL LIVER DISEASE, VOL 16, NO 3, SEPTEMBER 2020

Grau de Evidencia Cientifica/Grau de certeza dos Resultados

FORTES EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

+++ ETUDOS FASE (RANDOMIZADOS PROSPECTIVOS, CEGOS)

++ ESTUDOS PROSPECTIVOS RANDOMIZADOS ABERTOS

+ COORTES PROSPECTIVAS

FRACAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

RELATOS DE CASOS OU CASUÍSTICA

ESTUDOS RETROSPECTIVO

OPINIÕES PESSOAIS



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

PRIMUM NON NOCERE

Balança da sensatez



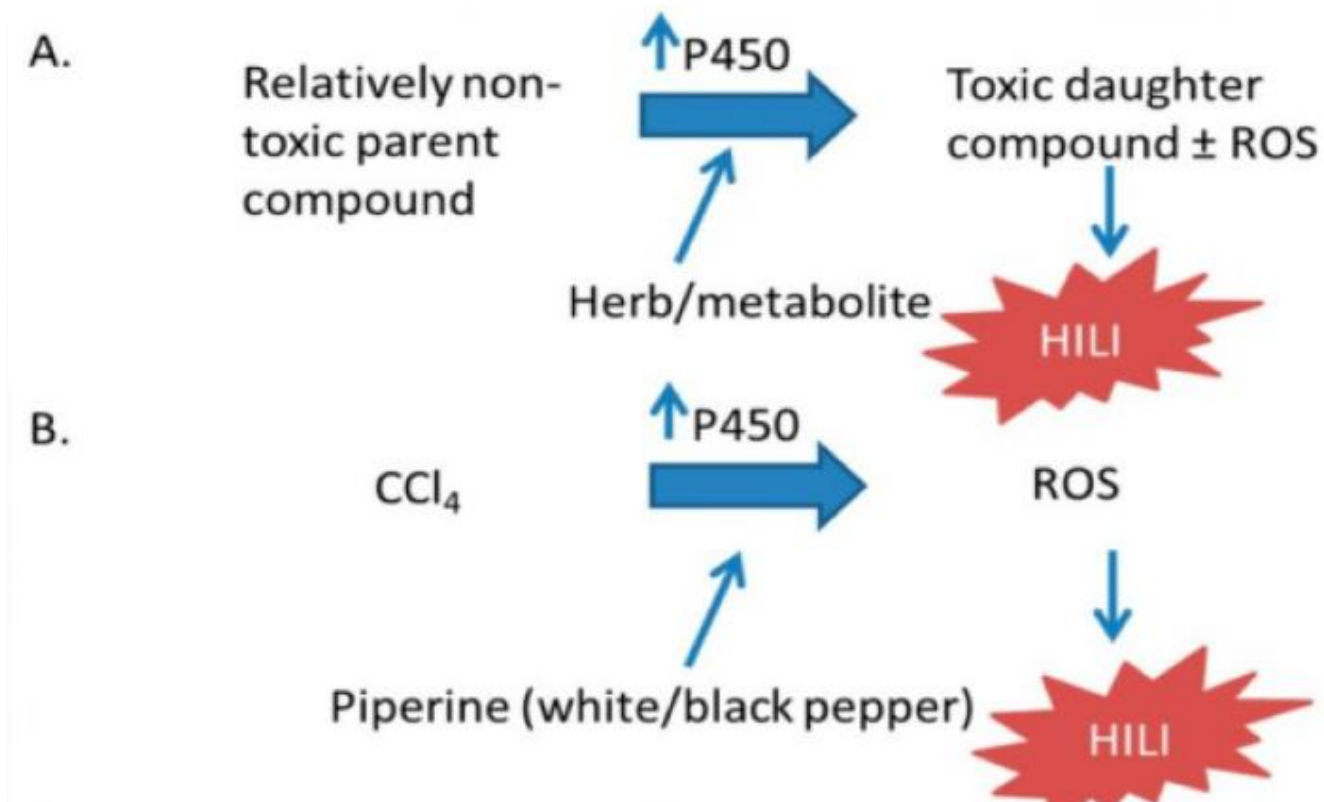
TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Armadilhas – Interações



Brewer CT, Int J Mol Sci 2017



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Interações: Ervas X Drogas (Tema negligenciado no país)

Erva	Droga	Interação
Alho	Varfarina Clorpropamida Metronidazol	Sangramento, INR ↑ Hipoglicemia
Ginkgo biloba Boldo	Varfarina Aspirina Tiazídicos Trazodone	Sangramento ↑ Sangramento ↑ Pressão sanguínea ↑ Sedação ↑
ERVA CAVALINHA	Qualquer droga metabolizada n citocroma P450	Inclui estatinas
Ginseng	Varfarina	INR ↓
Kava-Kava	Alprazolam	Sedação ↑
Hibiscus	Paracetamol Cloroquina	Reduz Cloroquina Altera farmacocinética

Table 1. Examples of reported herb–drug interactions ^{1,2,3}

Plant species name and part used	Common name	Prescribed medicine	Reported result of interaction
<i>Allium sativum</i> L., bulb	Garlic	Chlorzoxazone	Increased plasma concentration of chlorzoxazone
		Paracetamol	Changes in paracetamol pharmacokinetics
		Saquinavir	Decreased saquinavir blood concentration
<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels, root	Danggui, Dong quai	Warfarin	Increased anticoagulant effect
<i>Areca catechu</i> L., seed	Betel nut	Procydiline	Rigidity, bradykinesia, jaw tremors
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze, leaf	Green tea	Folic acid	Decreased folate blood concentration
<i>Ginkgo biloba</i> L., leaf	Ginkgo leave, Yinxingye	Omeprazole	Decreased omeprazole blood concentration
		Tolbutamide	Decreased tolbutamide blood concentration
		Talinolol	Increased talinolol blood concentration
<i>Hibiscus sabdariffa</i> L., flower	Hibiscus (roselle)	Chloroquine	Reduced blood concentration of chloroquine
		Paracetamol	Changes in paracetamol pharmacokinetics
<i>Hydrastis canadensis</i> L., root	Goldenseal	Debrisoquine	Decreased debrisoquine urinary recovery ratio
<i>Lycium barbarum</i> L., fruit	Goji berry, Chinese wolfberry	Warfarin	Increased anticoagulant effect
<i>Mentha piperita</i> L., essential oil	Peppermint	Felodipine	Increased felodipine blood concentration
<i>Oenothera biennis</i> L., seed oil	Evening primrose	Fluphenazine	Seizures
<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey., root and rhizome	Ginseng, red or Korean	Phenelzine	Sleeplessness, tremor, headache
<i>Panax quinquefolius</i> L., root	Ginseng, American	Warfarin	Reduced warfarin concentration and anticoagulation effect
<i>Piper methysticum</i> G. Forst., root	Kava	Chlorzoxazone	Decreased metabolite/chlorzoxazone serum ratio
<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge, root and rhizome	Dan Shen, red sage	Warfarin	Increased anticoagulant effect
<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill., fruit	Magnolia vine fruit	Talinolol	Increased talinolol blood concentration
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn., seed	Milk thistle	Metronidazole	Decreased metronidazole blood concentration

Armadilhas – Conteúdo

Adulteração

Tainted turmeric supplements linked to Scandinavian deaths

By Shane Starling

23-Mar-2009 - Last updated on 23-Mar-2009 at 10:52 GMT



RELATED TAGS: Medicine, Uk

The Food Standards Agency (FSA) has warned the UK public to avoid turmeric food supplements containing a drug called nimesulide as it is linked to two deaths and several liver damage cases in Scandinavia.

Curcuma longa
Analgésico



Nimesulida



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Hepatic Damage by Natural Remedies

ERVAS

Raul J. Andrade, MD, PhD^{1,2} Inmaculada Medina-Caliz, PhD³ Andres Gonzalez-Jimenez, PhD³
Miren Garcia-Cortes, MD, PhD^{1,2} M. Isabel Lucena, MD, PhD^{2,3,4}

Semin Liver Dis 2018;38:21–40.

Herbal remedy Common names (Botanical names)	Toxic constituent	Use	Nature of injury	Potential Mechanism of action	Special features
Aloe vera (<i>Aloe perfoliata</i> var. <i>vera</i> <i>Aloe barbadensis</i> , <i>Aloe arborescens</i>)	Anthraquinones Allantoin	Gastrointestinal disorders Wound healing	Hepatocellular injury Acute hepatitis	Unknown. There are cases associated to immunoallergic features	Positive rechallenge Injury is rarely severe and fatal cases have not been reported ^{84,85}
Ayurvedic herbal medicine <i>Psoralea corylifolia</i> , <i>Acacia catechu</i> <i>Eclipta alba</i> <i>Bacopa monnieri</i> <i>Vetivexia zizanioidis</i>	Various	Traditional remedies in India Skin disorders Gastrointestinal disorder Fever	Severe hepatitis	Unknown	Worsening liver function in cirrhotic patients ^{86,87}
Ba jiao lian (<i>Dysosma pleianthum</i>)	Podophyllotoxin	Treatment of snake bite Lumbago Dysmenorrhea General tonic	Acute hepatitis	Direct toxicity	Biochemical elevation occur with toxicity in other organs ^{88,89}
Bai Xian Pi (<i>Dictamnus dasycarpus</i>)	Pyrrolizidine alkaloids	Immunostimulant Atopic dermatitis Skin disorders	Acute hepatitis Acute liver failure	Activation toxic metabolite of pyrrolizidine alkaloids by CYP3A4	Hepatotoxicity occurred due to the herb alone and in combination with other herbs such as <i>Paeonia</i> sp ^{90,91}
Black cohosh (<i>Cimicifuga Racemosa</i> <i>Actaea Racemosa</i>)	Triterpene glycoside	Menopausal symptoms, joint and muscle pain	Severe acute hepatitis Acute liver failure	Weak inhibitor of CYP 2D6 Liver cell apoptosis via mitochondrial damage	Autoimmune features Immunoallergic features Safety warnings ^{27,92–96}
Boh Gol Zhee (<i>Psoralea corylifolia</i>)	Psoralens	Vitiligo Psoriasis Bone disorders	Acute hepatitis		97
Boldo leaf extracts Boldo-do-chile (<i>Peumus boldus</i> Molina)	Ascaridole Alkaloids	Hepatic diseases Gastrointestinal disorders	Hepatocellular injury	Inhibition of oxidative phosphorylation	98,99
Camphor oil (<i>Cinnamomum camphora</i>)	Cyclic terpenes Cinnamomin	Rubefacient Mucolytic Arthralgia Myalgia	Severe acute hepatitis	Ribosome inactivating proteins	Infants are more susceptible for toxicity because immature hepatic detoxification Mimics Reye's syndrome ^{88,100,101}
Cascara sagrada Sacred bark (<i>Rhamnus purshiana</i>)	Anthracene glycosides Anthraquinones	Chronic constipation Laxative	Cholestatic hepatitis Bile duct injury Steatosis	Unknown	Portal inflammation Portal hypertension Bridging fibrosis ^{92,102}

Ervas prescritas como hipolipemiantes

ERVA	PRINCÍPIOS ATIVOS	ESTUDOS FASE 3	PROBLEMAS
Dente de Leão (Dandelion)	VIT A Triptenos	N	Dor epigástrica Diarreia Casos de agressão HC leve
CURCUMA	CURCUMINA Dipertenos	N	Interações Suspeita toxicidade hepática dose dependente
CHÁ VERDE	CATEQUINA Polifenois	N	Toxicidade comprovada (Capsulas)
LOURO	TANINO Pectinas	N	“In Vitro” Citotóxico Cefaleia, Sonolência Diarreia Epigastralgia
LIMÃO	AC. ASCÓRBICO	N	Sem racional algum
ASHWAGANDHA (Medicina Ayurvédica)	35 Princípios Ativos, mas nenhum identificado como Benéfico até o momento. Saponina: Fitoesternoides Alcaloides Flavanoides	N	Agressão hepatocelular (HC ou Colestático) Diarreia Náusea e Vomito

ERVAS PRESCRITAS COMO DIGESTIVAS

ERVAS	RECOMENDAÇÃO PELO PRESCRITOR	ESTUDOS DE FASE III	PROBLEMAS RELATADOS
BOLDO	Pró-cinético	Não	Elevação de Aminotransferases Interações medicamentosas, incluindo Anticoagulantes
TAPETE DE OXALÁ	digestivo	Não	Colestase pura
ESPINHEIRA SANTA	Utilizado como digestivo e colagogo	Não	Elevação de Aminotransferases e Autoimmune Like?
SENI	Purgativo	Sim	Toxicidade hepática Trombose de veia porta?
CÁSCARA SAGRADA	Purgativo	Não	Hepatite grave Colestase DPS (Vascular)
ERVA CAVALINHA	Antioxidante, digestivo e protetor do fígado	Não	Agressão hepatocelular Aguda e Crônica, incluindo Cirrose hepática e diversas interações medicamentosas por inibição da CYP.

ERVAS PRESCRITAS PARA FITNESS

ERVAS	RECOMENDAÇÃO PELO PRESCRITOR	ESTUDOS DE FASE III	PROBLEMAS RELATADOS
YOMBINA	Alfa bloqueador para melhorar a perfusão muscular	Não	Alterações de enzimas hepáticas Suspeita de lesão em endotélio vascular
ÓLEO DE CÁRTAMO ÁCIDO LINOLÉICO	Como potencializador e termogênico	Não	Hepatite, incluindo Hepatite Fulminante
TRÍBULOS TERRESTRIS	Pró-anabolizante	Não	Insuficiência renal Aguda e alterações de Aminotransferases
MACA PERUANA	Pró-anabolizante	Não	Hepatite grave, incluindo transplante hepático
GARCÍNIA CAMBOGIANA	Antioxidante pré-treino	Não	Hepatite grave. Em alerta.
SPIRULINA	Potencializador	Não	Hepatite grave. Ervas usadas como antiparasitários.

ERVAS PRESCRITAS PARA FITNESS

ERVAS	RECOMENDAÇÃO PELO PRESCRITOR	ESTUDOS DE FASE III	PROBLEMAS RELATADOS
SEMENTE DE ABÓBORA	Antiparasitário, Pariomintos	Não	Diarreia, dor epigástrica
NEEN ÓLEO DE MARGOSA	Antiparasitário, Pariomintos e Unicelulares	Não	Toxicidade grave forma hepatítica ou mista
ALOE VERA BABOSA	Digestivo e Antiparasitário	Não	Hhepatite Grave
Garcinia	Termogenico	Não	Lesão vascular
Chá de 37 ervas	Emagrecedor	Não	Hepatite
Seca barriga	Emagrecedor	Não	

ERVAS PRESCRITAS PARA PROTEÇÃO DO FÍGADO

ERVAS	RECOMENDAÇÃO PELO PRESCRITOR	ESTUDOS DE FASE III	PROBLEMAS RELATADOS
BIDENS PILOSA <i>Picão Preto, Fedegoso, carrapicho</i>	Protetor hepático	Não	Hepatite grave
SILIMARINA CARDIO MARIANO	Protetor hepático	Sim. Sem resultados positivos	Interação medicamentosa com Inibidores de Protease Interações Metronidazol
CITRUS AURANTICUM LARANJA DA CHINA	Protetor hepático	Não	Interações medicamentosas Elevação de Aminotransferases
CHÁ VERDE CAMÉLIA SINENSES	Antioxidante e protetor do fígado	Não	Hepatite grave associado as prescrições em capsula , sobretudo em mulheres

Como Diagnosticar Mais Hepatotoxicidade

Procurar Mais: A princípio, todo e qualquer medicamento, suplemento ou insumo Alimentar pode causar DILI

Colher Boa História Clínica quanto à exposição a Xenobióticos

Colher dados com a família, especialmente pacientes exóticos

Monitorar enzimas em caso de uso de Medicamentos reconhecidamente associado a DILI

Atenção às Interações Medicamentosas

Falar do tema exaustivamente nos cursos de saúde

Usar sites científicos a exemplo do levertox. www.livertox.nih

Criar centros de referencia e bases de dados

Familiaridade com algoritmos de validação



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Como Tratar

Suspensão da Droga e monitoração das enzimas

Casos de colestase, avaliar individualmente uso de Ac Ursodeoxicólico

Casos de Hipersensibilidade e *Dress* : Corticosteroides

HAI Like: Corticosteroide de 3-6 meses

Vascular: Caso a caso (Anticoagulação?)

NASH: Suspender a droga (Estatinas?)



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE



Autohemoterapia
Terapia de desintoxicação do Fígado
Ozonioterapia Retal
Argiloterapia
Aromaterapia
Detoxterapia
Modulação Hormonal

**E o que mais a imaginação
comercial e aética permitir
Etc, etc, etc**



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Obrigado!



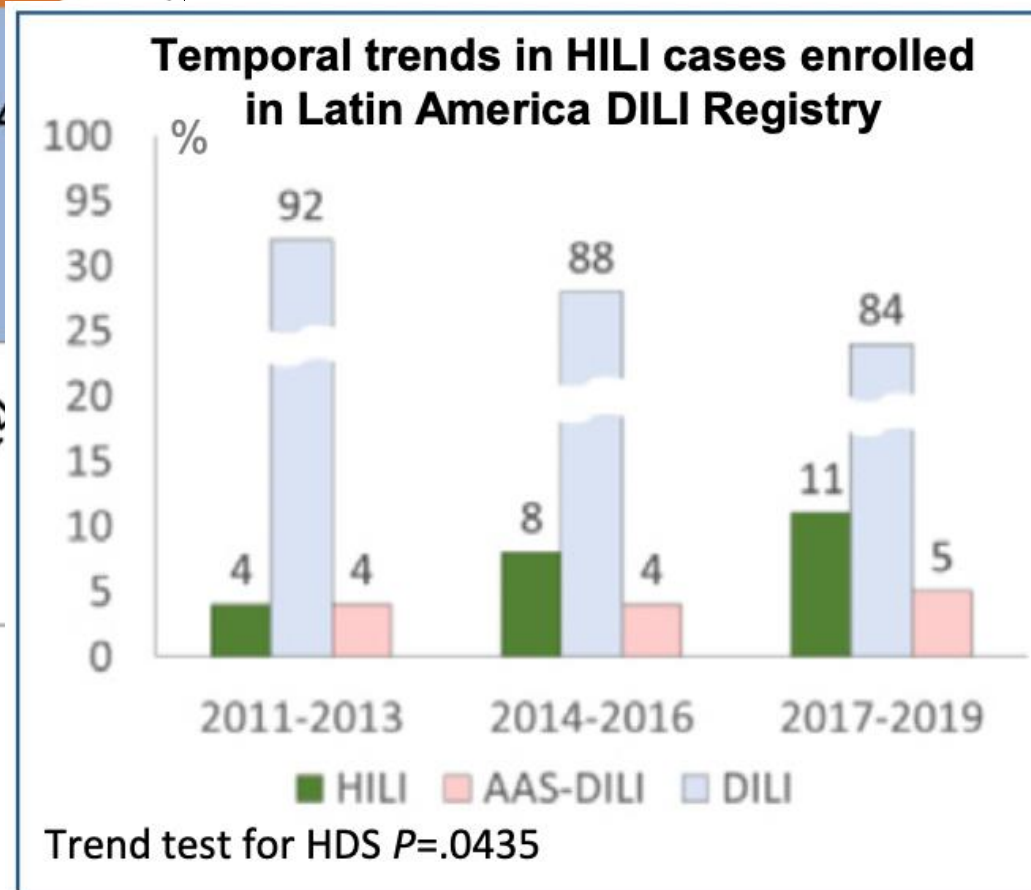
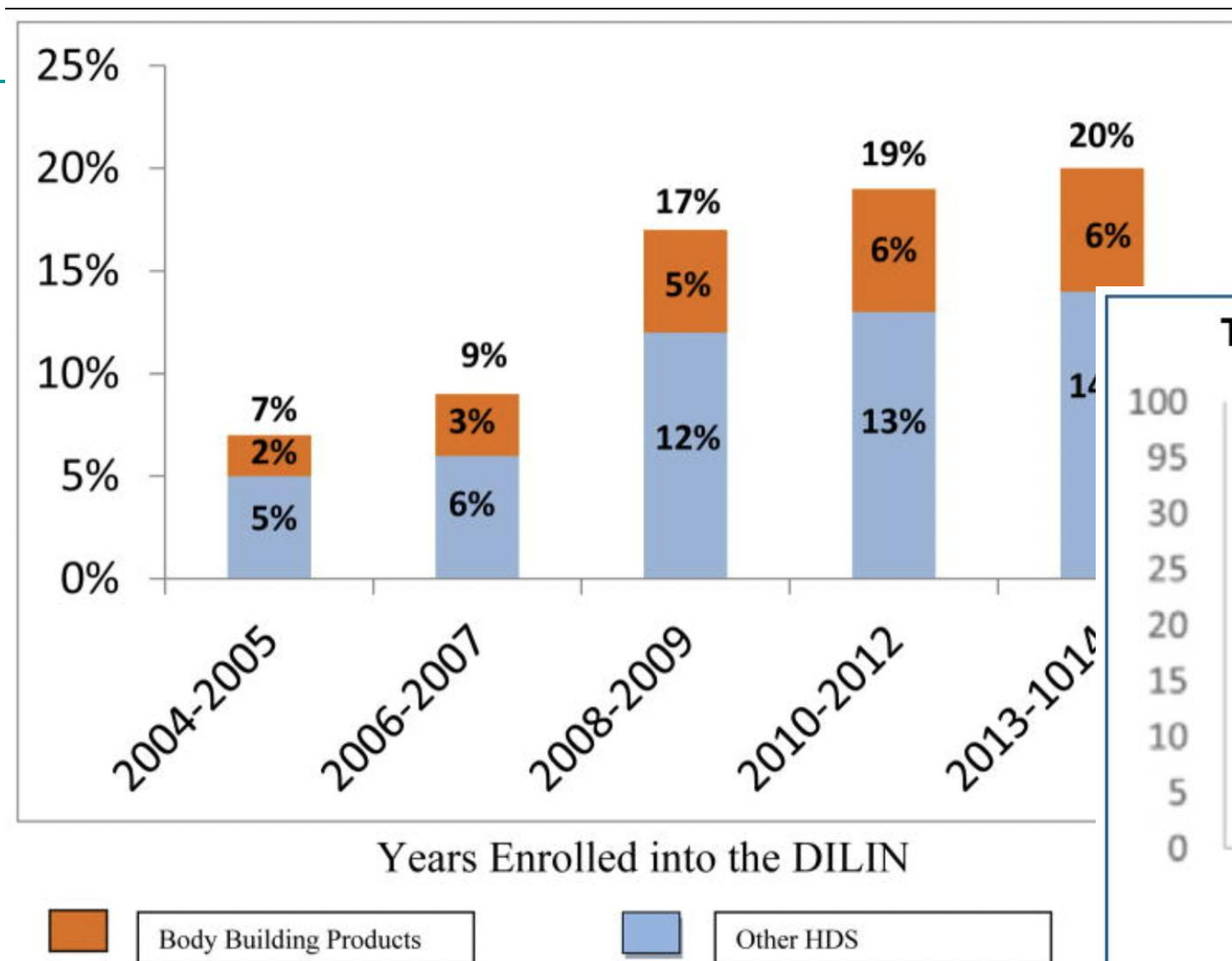
TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Incidência



Base de Dados - Consulta



When the Creation of a Consortium Provides Useful Answers: Experience of The Latin American DILI Network (LATINDILIN)

Fernando Bessone, M.D.,* Nelia Hernandez, M.D.,†
Manuel Mendizabal, M.D.,‡ Adriana Sanchez, M.D.,†
Raymundo Paraná, M.D., Ph.D.,§ Marco Arrese, M.D., Ph.D.,||,||
Martin Tagle, M.D.,¶ Marcos Giralda, M.D.,*
Maribel Lizarzabal, M.D., Ph.D.,** Enrique Carrera, M.D.,††
Javier Brahm, M.D.,|| Fernando Contreras, M.D.,‡‡
Nahum Mendez-Sanchez, M.D., Ph.D.,§§ Genario Santos, PHARM,§
Vinicius Nunes, M.D.,§ Inmaculada Medina-Caliz, Ph.D.,|||
Cecilio Parra-Martinez, BIOL,|||,||| Laura Sanz-Villanueva, BIOL,|||,|||
Maria Isabel Lucena, M.D., Ph.D.,|||,|||* and
Raul J. Andrade, M.D., Ph.D.,|||,|||*#

CLINICAL LIVER DISEASE, VOL 13, NO 2, FEBRUARY 2019

Herbal and Dietary Supplements-Induced Liver Injury in Latin America: Experience From the LATINDILI Network

Fernando Bessone,*,§§§,a Miren García-Cortés,‡,§§§,a
Inmaculada Medina-Caliz,§,§§§,a Nelia Hernandez,|| Raymundo Parana,¶
Manuel Mendizabal,# Maria I. Schinoni,¶ Ezequiel Ridruejo,** Vinicius Nunes,¶
Mirta Peralta,‡‡ Genario Santos,# Margarita Anders,§§ Daniela Chiodi,||
Martin Tagle,||| Pedro Montes,¶¶ Enrique Carrera,## Marco Arrese,***
M. Isabel Lizarzabal,‡‡‡ Ismael Alvarez-Alvarez,§ Estefania Caballano-Infantes,§
Hao Niu,§ Jose Pinazo,‡ Maria R. Cabello,§ M. Isabel Lucena,§,§§§,b and
Raúl J. Andrade‡,§§§,b

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2022;

HEPATOX D'OR.



TELESSAÚDEBA

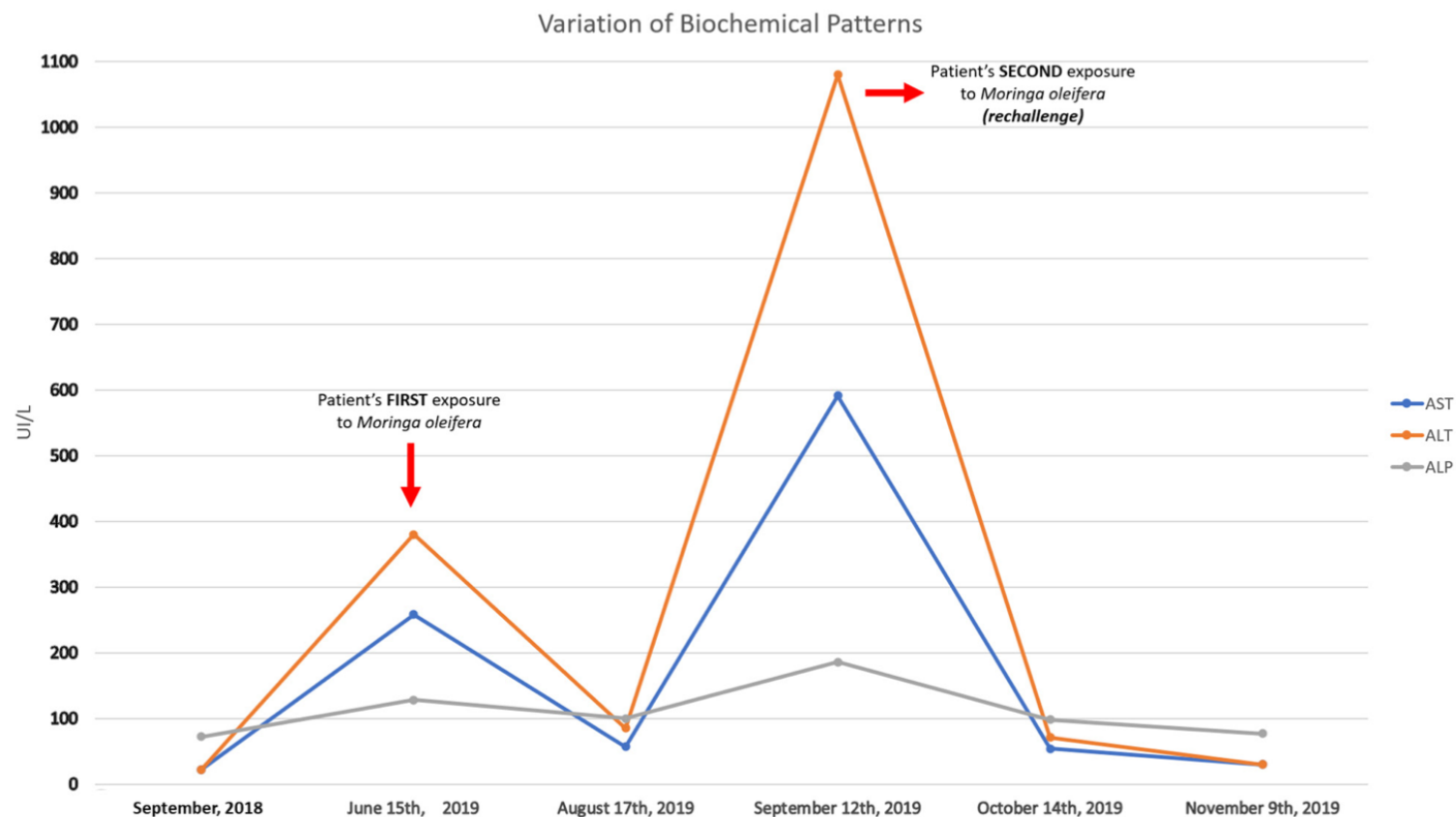


GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Hepatic Injury Induced by Moringa Oleifera with Rechallenge

Vinicius Nunes^{1,2,*} and Catarina Secundino^{3,*}, Sarah de Souza Lira Gameleira¹, Raymundo Paraná^{1,2}, Maria Isabel Schinoni¹



Graphic 1: Variation of Biochemical Data.

Armadilhas - Conteúdo

TABLE 2. Nutritional supplements contaminated with anabolic-androgenic steroids (prohormones) in different countries during 2002/2003

Country	Number of analyzed products	Number of cross-contaminated products	Percentage of cross-contaminated products
Netherlands	31	8	25.8
Austria	22	5	22.7
UK	37	7	18.9
USA	240	45	18.8
Italy	35	5	14.3
Spain	29	4	13.8
Germany	129	15	11.6
Belgium	30	2	6.7
France	30	2	6.7
Norway	30	1	3.3

Product	Market	Expiry date	Tube	Cross-contaminations
Vitamin C	Germany	July 2005	Tube 1	Metandienone <i>ca</i> 50 ng/g
			Tube 2	Metandienone <i>ca</i> 50 ng/g
Calcium	Germany	July 2005	Tube 1	Negative
			Tube 2	Negative
Magnesium + Vitamin C	Germany	January 2006	Tube 1	Negative
			Tube 2	Negative
			Tube 3	Negative
Multivitamins	Spain	July 2006	Tube 1	Stanozolol <i>ca</i> 10 ng/g
			Tube 2	Stanozolol <i>ca</i> 15 ng/g
			Tube 3	Stanozolol <i>ca</i> 10 ng/g
Magnesium	Germany	January 2005	Tube 1	Stanozolol <i>ca</i> 40 ng/g
			Tube 2	Stanozolol <i>ca</i> 40 ng/g
			Tube 3	Stanozolol <i>ca</i> 5 ng/g



TELESSAÚDE BA



Armadilhas - Conteúdo



111 suplementos testados para derivados da testosterona (SP): 25% positivos

10 suplementos testados (BA): 36% possuíam triterpenos ou esteróides

Publicações em HILI

Fitoterápico	Continente de origem	n	Porcentagem
<i>Polygonum multiflorum</i>	Ásia	66	16,8
Suplementos dietéticos*	NA	62	15,8
<i>Piper methysticum</i>	Oceania	53	13,5
<i>Chelidonium majus</i>	Ásia	42	10,7
TCM**	Ásia	40	10,2
<i>Morinda citrifolia</i>	Ásia	27	6,9
<i>Camelia sinensis</i>	Ásia	23	5,8
<i>Malay jamu</i>	Oceania	11	2,8
<i>Valeriana officinalis</i>	Europa	9	2,3
<i>Pelargonium sidoides</i>	África	6	1,5
<i>Aloe vera</i>	África	5	1,2
<i>Tecrium polium</i>	Europa	4	1,0
<i>Larrea tridentata</i>	América	4	1,0
Outros***	NA	39	9,9



Profile of herbal and dietary supplements induced liver injury in Latin America: A systematic review of published reports

Genario Santos¹ | Jessica Gasca²  | Raymundo Parana¹ | Vinicius Nunes¹ |
Maria Schinnoni¹ | Inmaculada Medina-Caliz³  | Maria Rosario Cabello^{1,4} |
Maria Isabel Lucena^{1,2,4}  | Raul J. Andrade^{3,4} 

Phytotherapy Research. 2020;1–14.

23 casos publicados – América Latina

Centella asiatica, Carthamus tinctorius,
Herbalife

Principal indicação: Perda ponderal



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Ervas com maior potencial de hepatotoxicidade em nosso meio

Nome Popular	Nome Científico	Indicação	Mecanismo
Chá Verde *	<i>Camellia sinensis</i>	Emagrecedor	catequinas
Erva Cavalinha/ Germander	<i>Teucrium chamaedrys</i>	Emagrecedor	diterpenóides
Confrei	<i>Symphytum officinale</i>	Cicatrizante	alcaloides
Senne / Senna	<i>Cassia angustifolia</i>	Laxativo	antraquinonas
Cáscara Sagrada	<i>Rhamnus purshiana</i>	Laxativo	antraquinonas
Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i>	Calmante	-
Kava kava	<i>Piper methysticum</i>	Calmante	-
Noni	<i>Morinda citrifolia</i>	Imunoestimulador	antraquinonas
Poejo / Hortelãzinho	<i>Mentha pulegium</i>	Expectorante	-
Chaparral	<i>Larrea tridentata</i>	Emagrecedor	Ácido nordihidroguaiaretico
Boldo Chileno**	<i>Peumus boldus Molina</i>	Hepatoprotetor	Alcaloides
Babosa (uso oral)	<i>Aloe vera</i>	Rejuvenescedor ou laxativo	Antraquinonas
Acteia	<i>Cimicifuga/Actaea racemosa</i>	Sintomas da menopausa	Triterpenos
Garcinia cambogia	<i>Garcinia cambogia</i>	Emagrecedor	Ácido Hidroxicítrico

* O chá preto, branco ou vermelho também são oriundos da *Camellia sinensis* com diferentes formas de preparo

** Por vezes comercializado como Tapete de Oxalá

REFERÊNCIAS:

- Andrade RJ, Journal of Hepatology 2019
- Andrade RJ, Semin Liver Dis 2018
- García-Cortés M, Int. J. Mol. Sci. 2016,
- Wang MY, Acta Pharmacol Sin 2002
- Lopez-Gil S, Drug Metab Rev 2017



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Prevenção



Conscientização dos riscos

Casuística – Bancos de colaboração

Fiscalização quanto ao conteúdo

Evitar multifórmulas

Monitorar os casos

snunesvinicius02@gmail.com



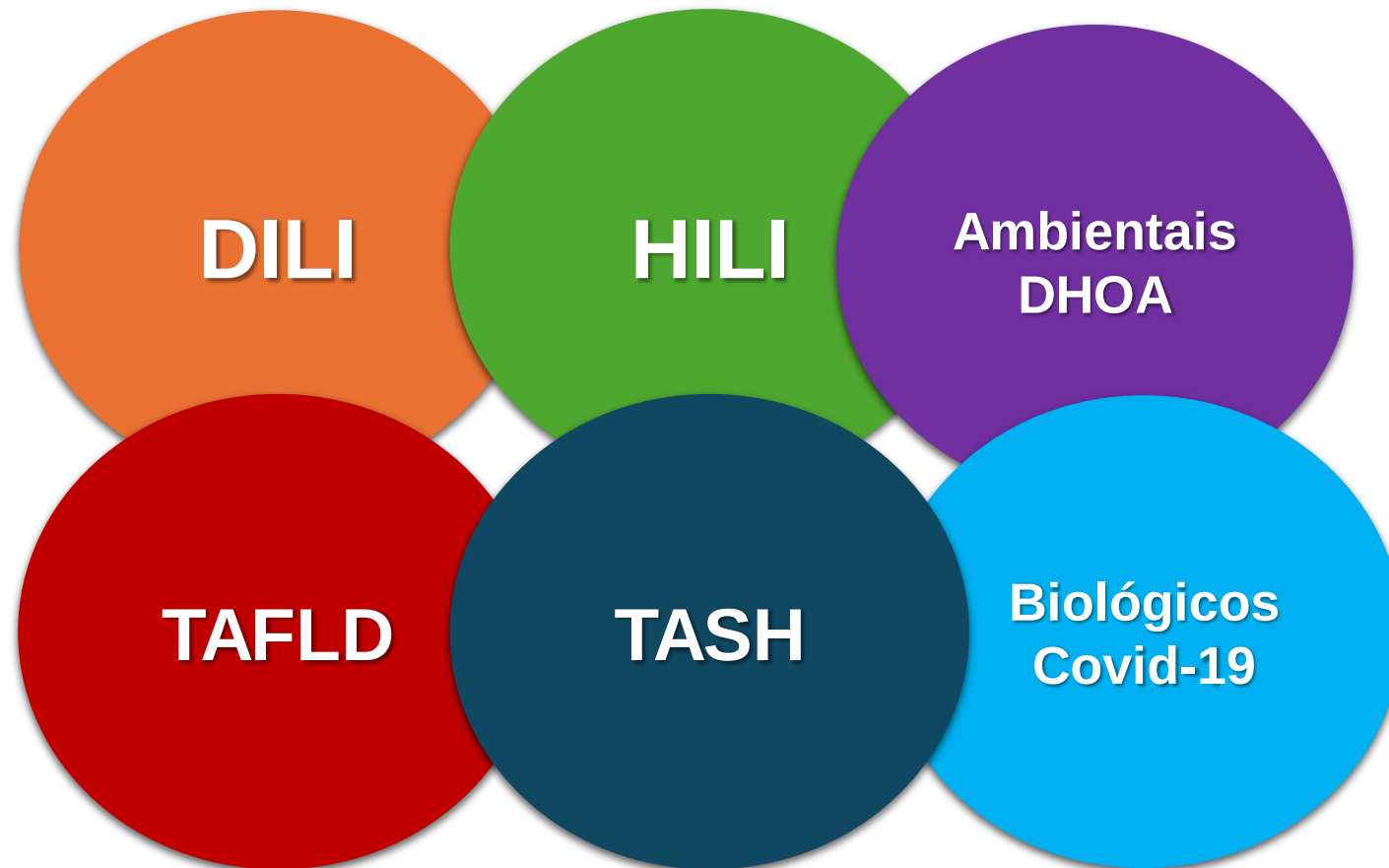
TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Hepatotoxicidade



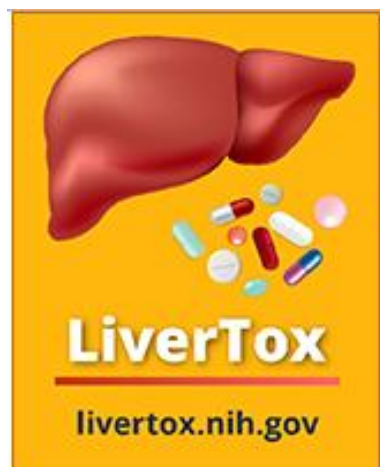
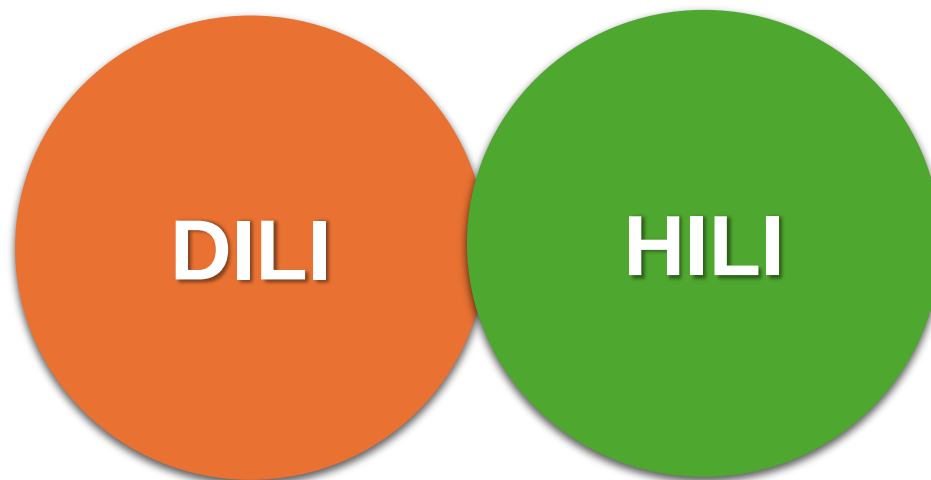
TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Hepatotoxicidade



Desafio
Clínico e Regulatório



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Desafio Clínico



- Sintomas inespecíficos
- Mimetiza um largo espectro de doenças hepatobiliares, mesmo a nível histológico
- Requer diagnóstico diferencial, complexo



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Desafio Regulatório



- Subnotificado
- Ferramentas da farmacovigilância não específicas para DILI
- Faltam informações nos prontuários



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

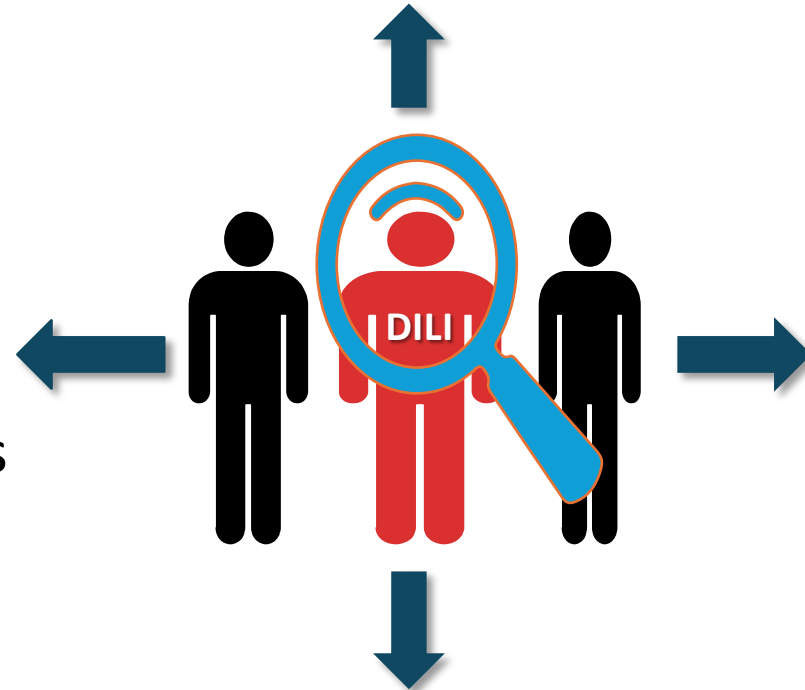
GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Dili/Hili e Vida Real



>15 medicamentos/paciente

Polifarmácia



Biomarcadores

Não existem biomarcadores específico para diagnóstico de DILI

Subnotificação

Faltam informações/dificuldade para notificação

Interações medicamentosas

Fator de Risco para Hepatotoxicidade



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

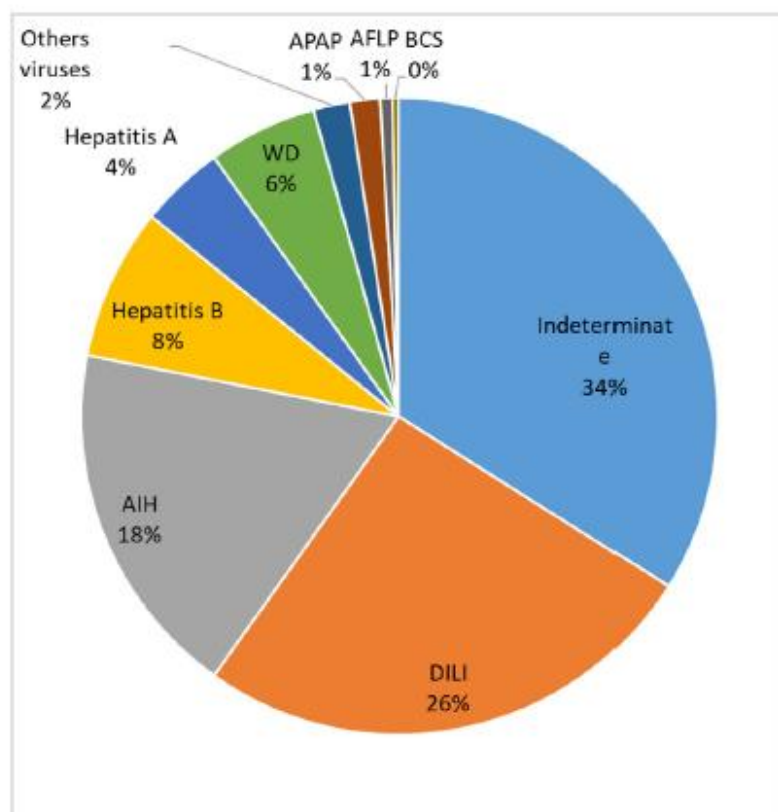
Annals of Hepatology

journal homepage: www.elsevier.es/annalsofhepatology



Original article

Evaluation of drug-induced liver injury as etiology for acute liver failure in Brazil



The most common causes of drug-related ALF were: anti-TB drugs (21%), including isoniazid, rifampicin and pyrazinamide combination and non-steroidal anti-inflammatory drugs (21%), including diclofenac ($n = 5$), nimesulide ($n = 3$) and parocoxib ($n = 1$); antibiotics (19%), including sulfamethoxazol and trimethoprim combination ($n = 2$) and one each for ciprofloxacin, amoxicillin, nitrofurantoin, minocycline, imipenem and sulfasalazine; methyltopa ($n = 3$). Other agents (one each) implicated in DILI-ALF were phenytoin, venlafaxine, duloxetine, carbamazepine, imatinib, methotrexate, propylthiouracil and halothane. HDS was rare due to tea infusions of *Bidens pilosa* ($n = 1$) and *Ruellia bahiensis* ($n = 1$). APAP toxicity was confirmed in only 3 individuals, however, in only one it was used in a suicide attempt. More than one drug was responsible for ALF in 30% of the cases.

Hepatotoxicidade dos pesticidas



Pesticidas



São substâncias químicas, naturais ou sintéticas, que são utilizadas no controle de pragas e plantas invasoras de diversas culturas

O Brasil é um dos países que mais consome agrotóxicos no mundo

Problema de saúde pública nos países em desenvolvimento

1940- começa se usar no Brasil

Impulso nos anos 60 com

“Revolução Verde”



Hepatotoxicidade dos pesticidas

Agronegócio
no Brasil

BRASIL

- Grande fornecedor mundial de alimentos
- **4º maior produtor** de grãos do mundo
- 7,8% da produção mundial
- Maior exportador de grãos em valor
- 2020: maior volume de soja (126 mi toneladas)
- BR > EUA
- 3º maior volume de milho, 4ª maior produção de feijão, 9ª maior produtor de arroz

Grãos - Produção (Milhões de Toneladas)

		1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º
	Mundo	EUA	China	Índia	Brasil	Argentina	Rússia	França	Indonésia	Canadá	Ucrânia
2020	3.054	570	585	264	239	133	129	64	71	65	79
	-	18,7%	19,2%	8,6%	7,8%	4,4%	4,2%	2,1%	2,3%	2,1%	2,6%
2000-2020	50.735	9.980	9.461	4.523	3.124	1.868	1.751	1.319	1.189	1.107	1.039
	-	19,7%	18,6%	8,9%	6,2%	3,7%	3,5%	2,6%	2,3%	2,2%	2,0%



Hepatotoxicidade dos pesticidas



 MENU



AGRO

Liberação de agrotóxicos em 2021 bate novo recorde na série histórica; maioria é genérico

Até o dia 2 dezembro, governo federal aprovou o registro de 500 pesticidas, número 1,4% maior do que em todo ano de 2020. Do total de liberações, 60% são genéricos, um recorde que vem crescendo desde 2016.

Por Paula Salati, g1
06/12/2021 17h35 · Atualizado há 2 meses

Fonte: <https://g1.globo.com/economia/agronegocios/noticia/2021/12/06/liberacao-de-agrotoxicos-em-2021-bate-novo-recorde-na-serie-historica-maioria-e-generico.ghtml> Acesso em: 15Jun2022

Liberação de Pesticidas no Brasil

Relatório destaca uso no Brasil de pesticidas proibidos pela UE

Trabalho de grupos ambientalistas alemães aponta que Brasil é o terceiro país que mais usa defensivos agrícolas, vários deles altamente perigosos. Pesticidas intoxicam 400 mil de agricultores por ano no mundo

00:01 | Jan. 17, 2022 Autor DW Tipo Notícia



Fonte: <https://www.opovo.com.br/noticias/brasil/2022/01/17/relatorio-destaca-uso-no-brasil-de-pesticidas-proibidos-pela-ue.html> Acesso em 15Jun2022

Hepatotoxicidade dos pesticidas



Início > Executivo

Governo Federal liberou mais de 1.500 agrotóxicos nos últimos quatro anos

País consome, em média, 7,5 kg de defensivos agrícolas por habitante a cada ano, segundo estudo da Humans Rights Watch

Plínio Aguiar, do R7, em Brasília

18/04/2022 09:37

<https://portalcorreio.com.br/governo-federal-liberou-mais-de-1-500-agrotoxicos-nos-ultimos-quatro-anos/>. Acesso em 29/04/2023

Liberação de Pesticidas no Brasil



NATUREZA E MEIO AMBIENTE | BRASIL

Relatório destaca uso no Brasil de pesticidas vetados na UE

Gero Rueter | Marcio Damasceno
13/01/2022

Fonte: <https://www.opovo.com.br/noticias/brasil/2022/01/17/relatorio-destaca-uso-no-brasil-de-pesticidas-proibidos-pela-ue.html> Acesso em 29/04/2023

Hepatotoxicidade dos pesticidas



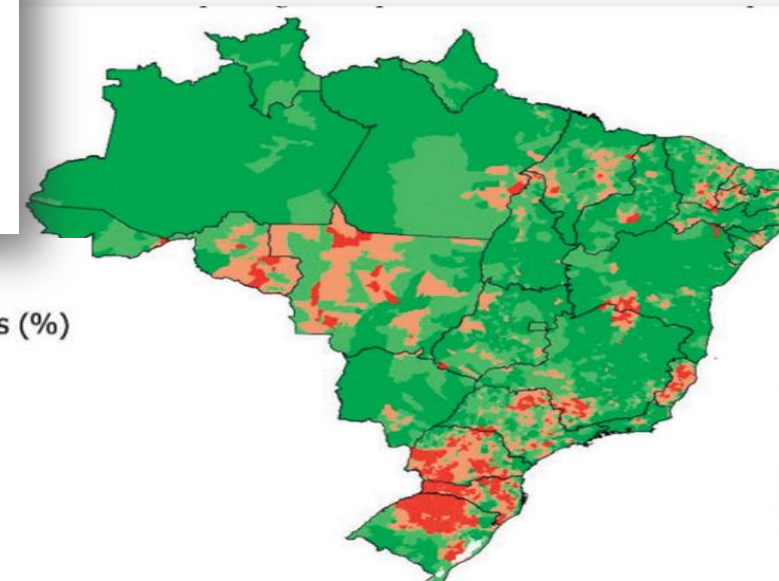
TABELA 3

Uso de pesticidas: quantidade total (em 1 mil toneladas) – médias móveis centradas (três anos)

	1991	1995	1999	2003	2007	2011	2015	2015 (1991=100)	Percentual sobre total mundial (2015)
Argentina	26	41	63	63	77	112	208	794	5,1%
Brasil	58	93	129	181	285	345	375	643	9,2%
Paraguai	3	11	7	15	25	35	27	806	0,7%
Uruguai	2	3	4	7	12	19	17	901	0,4%
África do Sul	17	18	26	27	27	27	27	162	0,7%
China	787	1.079	1.287	1.351	1.620	1.792	1.787	227	43,6%
Índia	73	60	47	40	26	50	56	77	1,4%
Canadá	29	32	42	35	45	66	76	257	1,8%
Estados Unidos	396	427	429	420	391	391	408	103	9,9%
México	27	27	27	16	47	52	46	171	1,1%
Japão	80	80	80	68	62	54	53	66	1,3%
Alemanha	31	29	33	35	41	43	47	152	1,1%
França	95	90	107	78	76	62	71	75	1,7%
Itália	93	80	82	88	78	68	61	66	1,5%
Reino Unido	30	34	35	31	22	17	19	62	0,5%
Mundo	2.290	2.675	3.034	3.150	3.583	3.953	4.098	179	-

Uso de Pesticidas

Municípios segundo o percentual de estabelecimentos que utilizam agrotóxicos (2017)



2017

Estabelecimentos com uso de agrotóxicos (%)

lim_unidade_federacao_a

Agrotóxicos_Mun_2006_teste 2017_mapaF

BRMUE250GC_SIR

de 75% a 100%

de 50% a 75%

de 25% a 50%

até 25%

Fonte: IPEA – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. O crescimento do uso de agrotóxicos: uma análise descritiva dos resultados do censo agropecuário 2017. Disponível em

https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/200429_nt_dsec_n6S.pdf

Acesso em 15Jun2022

Hepatotoxicidade dos pesticidas



TABELA 3

Uso de pesticidas: quantidade total (em 1 mil toneladas) – média móvel

	1991	1995	1999	2003	2007	2011	2015
Argentina	26	41	63	63	77	112	208
Brasil	58	93	129	181	285	345	
Paraguai	3	11	7	15	25	35	
Uruguai	2	3	4	7	12	19	
África do Sul	17	18	26	27	27	27	
China	787	1.079	1.287	1.351	1.620	1.792	1.781
Índia	73	60	47	40	26	50	56
Canadá	29	32	42	35	45	66	76
Estados Unidos	396	427	429				257
México	27	27	27				
Japão	80	80	80				
Alemanha	31	29	33				
França	95	90	107				
Itália	93	80	82				
Reino Unido	30	34	35				
Mundo	2.290	2.675	3.034				

2017

Estabelecimentos com uso de agrotóxicos (%)

lim_unidade_federacao_a

Agrotóxicos_Mun_2006_teste 2017_mapaF

BRMUE250GC_SIR

de 75% a 100%

de 50% a 75%

de 25% a 50%

até 25%

Uso de Pesticidas

2017)

Fonte: IPEA – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. O gráfico apresenta uma análise descritiva dos resultados do censo agropecuário de 2017.

https://www.ipea.gov.br/porta/images/stories/PDFs/nota_tecnica/200429_nt_dibec_n6S.pdf

Acesso em 15Jun2022

Hepatotoxicidade dos pesticidas



Produção de uvas no Brasil, por estado em toneladas, 2015/2018.



2º

3º

1º

Estados	2015 ^(a)	2016 ^(b)	2017 ^(c)	2018 ^(d)
Rondônia	197	197	69	187
Tocantins	-	-	-	12
Piauí	168	168	240	51
Ceará	940	760	708	422
Paraíba	2.196	2.636	2.620	2.600
Pernambuco	237.367	242.967	390.300	423.382
Bahia	77.408	62.740	51.090	75.378
Minas Gerais	12.615	11.224	13.070	15.763
Espírito Santo	2.327	2.469	3.608	3.090
Rio de Janeiro	101	101	287	170
São Paulo	142.631	144.110	133.118	128.327
Paraná	69.035	66.000	56.295	54.000
Santa Catarina	69.118	33.849	65.800	61.256
Rio Grande do Sul	876.215	413.640	956.913	822.689
Mato Grosso do Sul	105	981	981	72
Mato Grosso	981	1.351	1.247	1.297
Goiás	4.008	2.566	1.974	2.121
Distrito Federal	1.890	1.300	1.700	1.425
Brasil	1.497.302	987.059	1.680.020	1.592.242

^(a) dados capturados em 26/01/2016; ^(b) dados capturados em 24/01/2017; ^(c) dados capturados em 22/01/2018; ^(d) dados capturados em 14/01/2019. Fonte: IBGE (2019).

Hepatotoxicidade dos pesticidas



MANCOZEBE



- Etilenobisditiocarbamatos (EBDCs)- ácido carbaminico → são fungicidas utilizados no mundo desde a década de 1940 → Serra Gaúcha para o cultivo de videiras

- Na América Latina: >50 %

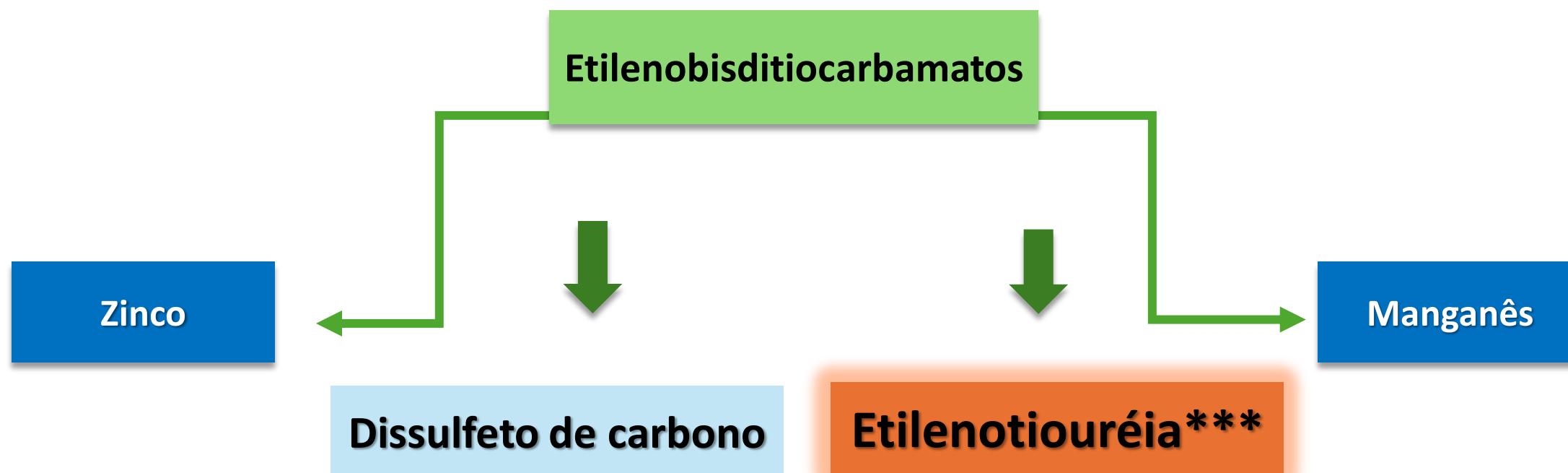
- No Brasil : >40 % (contra fungos)

- Mancozebe, Manebe, Zinebe e Metiram

Hepatotoxicidade dos pesticidas



Decomposição metabólica dos EBDCs

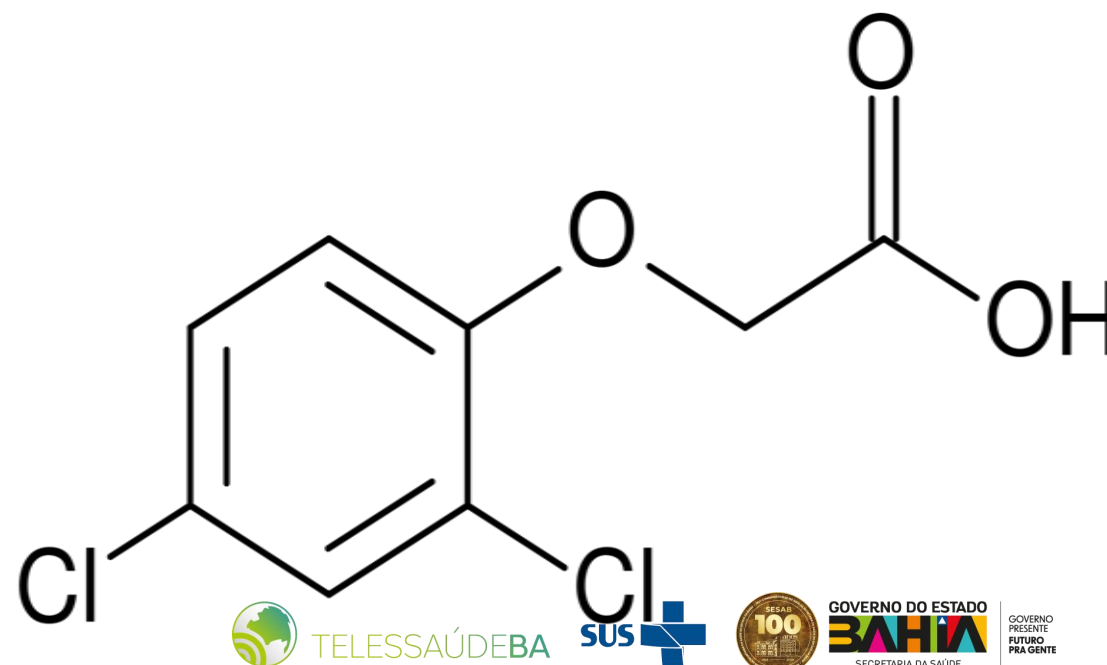


Hepatotoxicidade dos pesticidas



2,4-D

- Ácido 2,4 diclorofenoxiacético
- Um dos herbicidas mais utilizados no mundo
- Ação sistêmica e seletiva
- Controla as plantas daninhas



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Hepatotoxicidade dos pesticidas



2,4-diclorofenoxiacético

Os 10 ingredientes ativos mais vendidos no Brasil - 2017

Ingrediente Ativo (IA)	Vendas (ton. IA)	Ranking
Glifosato e seus sais	173.150,75	1º
2,4-D	57.389,35	2º
Mancozebe	30.815,09	3º
Acefato	27.057,66	4º
Óleo mineral	26.777,62	5º
Atrazina	24.730,90	6º
Óleo vegetal	13.479,17	7º
Dicloreto de paraquate	11.756,39	8º
Imidacloprido	9.364,57	9º
Oxicloreto de cobre	7.443,62	10º

*Unidade de medida: toneladas de Ingrediente Ativo.

Fonte: Adaptado. (Fonte: BRASIL - IBAMA / Consolidação de dados fornecidos pelas empresas registrantes de produtos técnicos, agrotóxicos e afins, conforme art. 41 do Decreto nº 4.074/2002).

2,4-D



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

GRUPO DANOS AMBIENTAIS E FÍGADO

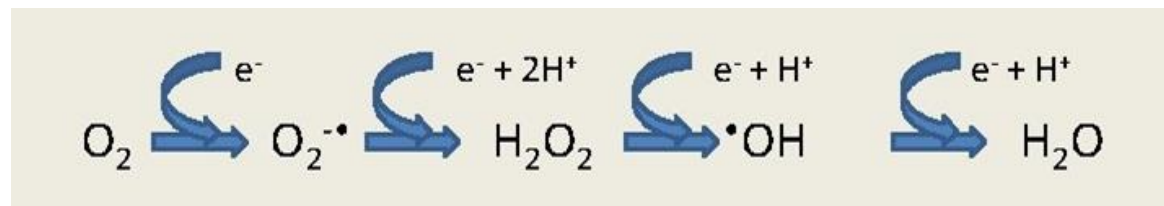
HEPATOTOXICIDADE DOS PESTICIDAS



Estudos experimentais

Dano Oxidativo

- Aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio (EROS) diminuição das enzimas antioxidantes.
- Desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e a ação dos sistemas de defesa antioxidantes.
- Os radicais livres e as espécies reativas de oxigênio são o resultado do metabolismo do oxigênio.



Formação de ERO. Imlay et al 2003



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE



GRUPO DANOS AMBIENTAIS E FÍGADO

HEPATOTOXICIDADE DOS PESTICIDAS

Estudos experimentais

Enzimas
Antioxidantes



Eles são um mecanismo de defesa do nosso organismo, que pode atuar para prevenir, interceptar substâncias oxidantes ou reparar os danos causados por essas substâncias. Os antioxidantes funcionam para manter os níveis de EROS baixos nas células com a intenção de prevenir o desenvolvimento do estresse oxidativo

Atamaniuk et al: fígado: atividade aumentada da superóxido dismutase (SOD) em 70-79%, catalase (CAT) em 23-52% e glutationala peroxidase (GPx) em 49%.

Hashem et al : autores mostraram atividade diminuída de (CAT) e (SOD), portanto ao avaliar o marcador malondialdeide (MAD), houve elevação causando dano ao DNA;

Yahia et al,: Diminuição dos níveis de glutationala redutase (GSH) no grupo exposto, em relação ao controle.





GRUPO DANOS AMBIENTAIS E FÍGADO

HEPATOTOXICIDADE DOS PESTICIDAS

Estudos experimentais

Dano hematológico
(anemia/leucopenia)

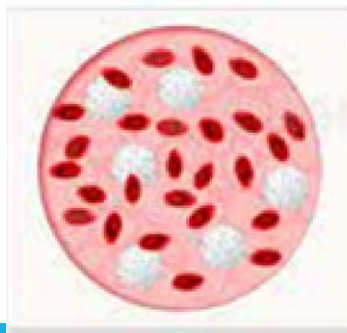
Dano renal
(aumento uréia e creatinina)



NORMAL



ANEMIA



Normal



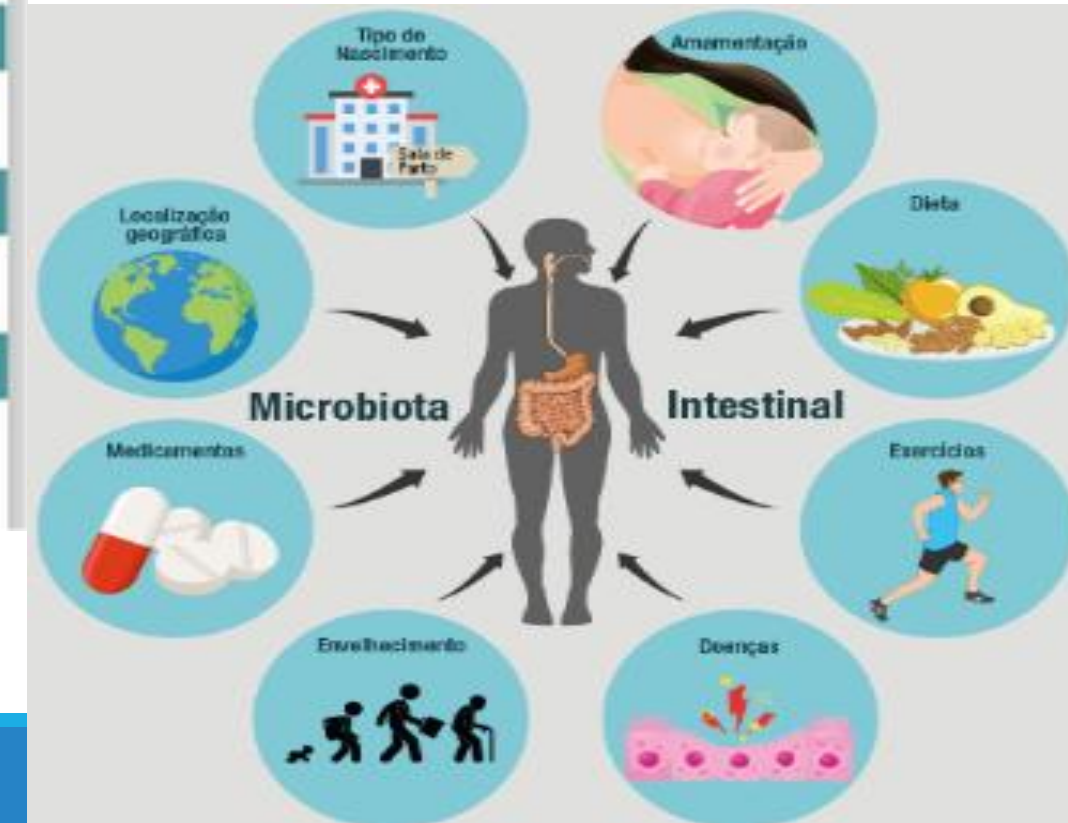
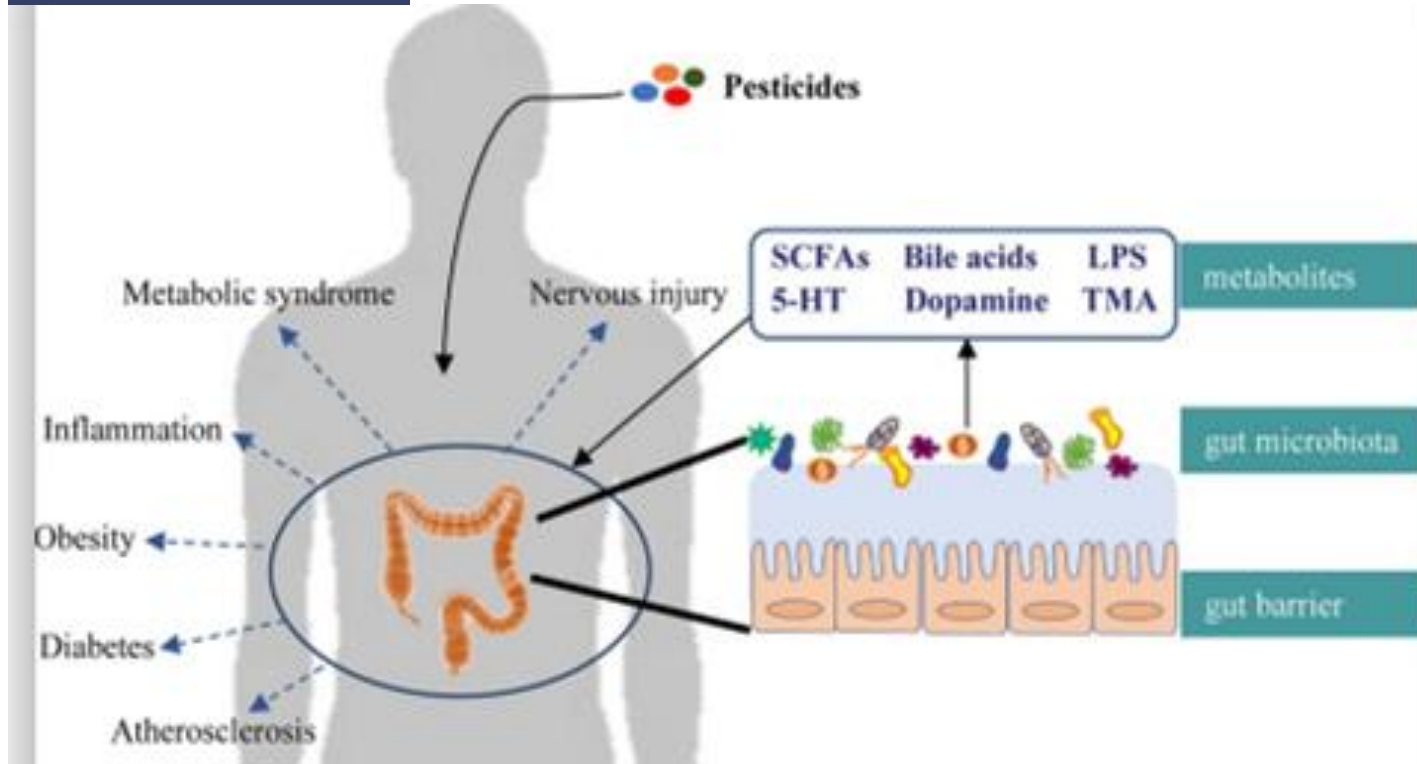
Leucopenia





GRUPO DANOS AMBIENTAIS E FÍGADO

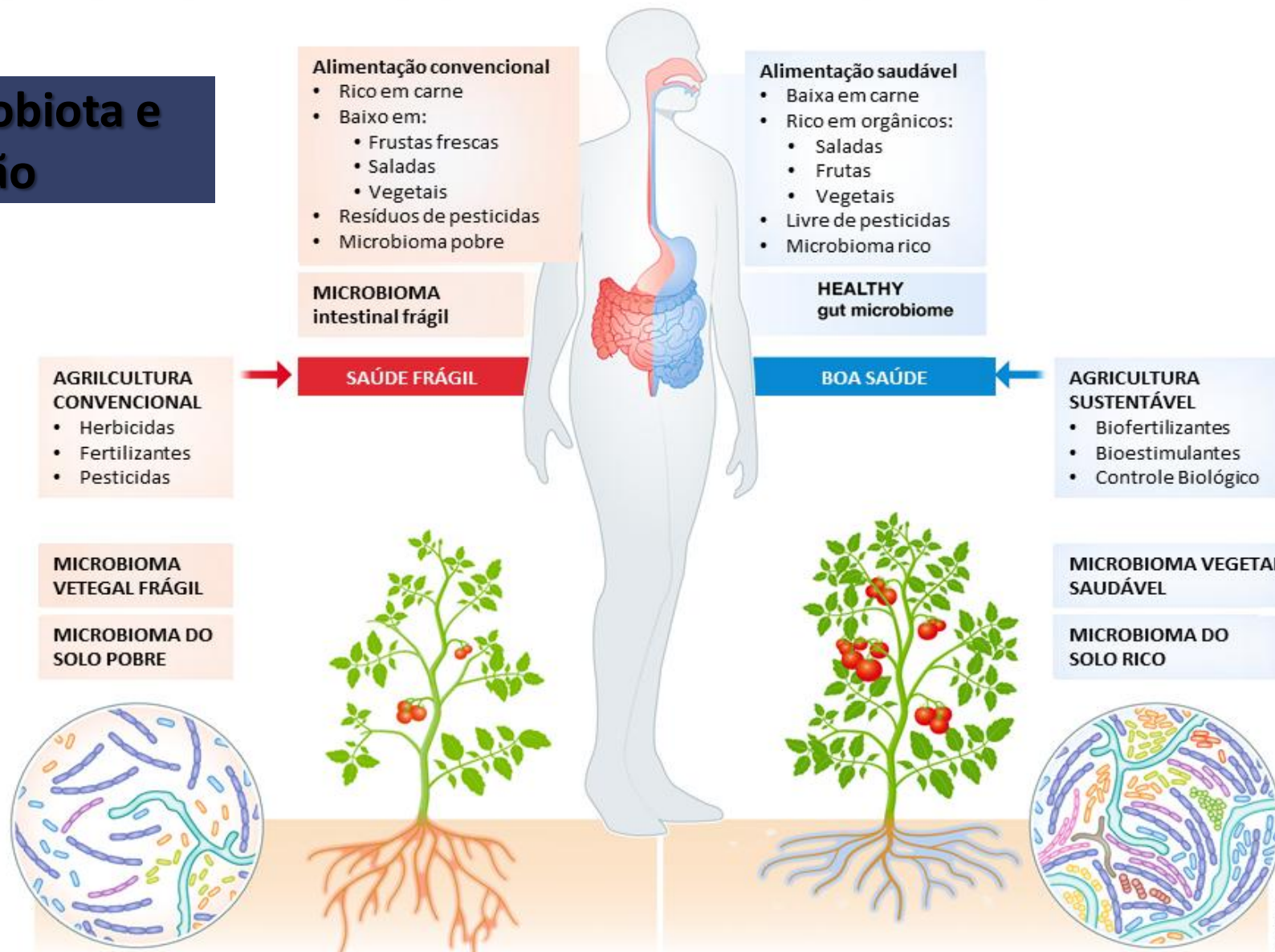
Microbiota





GRUPO DANOS AMBIENTAIS E FÍGADO

Microbiota, Micobiota e alimentação



GRUPO DANOS AMBIENTAIS E FÍGADO



HEPATOTOXICIDADE DOS PESTICIDAS

AVALIAR :

- Parâmetros clínico laboratoriais.
- Indicadores de monitoramento biológico.
- Possibilidade de dano hepático através do stress oxidativo.
- Genotoxicidade através de micronúcleos, cometas e telômeros.
- O grau de fibrose, através de elastografia hepática transitória.
- Micobiota do Mancozebe.
- Microbiota do 2,4 D



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE



GRUPO DANOS AMBIENTAIS E FÍGADO

HEPATOTOXICIDADE DOS PESTICIDAS

Objetivo :

Avaliar a hepatotoxicidade de pesticidas em trabalhadores expostos e não expostos em culturas orgânicas e não orgânicas do Sul do Brasil.





GRUPO DANOS AMBIENTAIS E FÍGADO

HEPATOTOXICIDADE DOS PESTICIDAS

ESTUDO TRANSLACIONAL

HEPATOTOXICIDADE DOS PESTICIDAS EM HUMANOS

Metodologia E Estratégia de ação:

- Sensibilização sobre o tema junto aos potenciais participantes de pesquisas.
- Reuniões para apresentar a proposta às lideranças dos dois grupos.



GRUPO DANOS AMBIENTAIS E FÍGADO

HEPATOTOXICIDADE DOS PESTICIDAS



Toxicology and Applied Pharmacology

Volume 466, 1 May 2023, 116480



Changes in the gut microbiota of rats after exposure to the fungicide Mancozeb

Marina Ferri Pezzini^{a b 1}, Pabulo Henrique Rampelotto^{a c 1}  , Juliana Dall'Agnol^b,
Gabriel Tayguara Silveira Guerreiro^{a b}, Larisse Longo^{a b}, Nelson D. Suarez Uribe^b,
Elisa Carolina Lange^{a b}, Mário Reis Álvares-da-Silva^{a b d}, Dvora Joveleviths^{a b}

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116480> ↗

[Get rights and content](#) ↗



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

GRUPO DANOS AMBIENTAIS E FÍGADO

HEPATOTOXICIDADE DOS PESTICIDAS



European Review for Medical and Pharmacological Sciences

2021; 25: 4113-4120

Systemic effects of the pesticide mancozeb – A literature review

J.C. DALL'AGNOL¹, M. FERRI PEZZINI², N. SUAREZ URIBE³, D. JOVELEVITHS⁴

¹Occupation Health, Federal University of Rio Grande do Sul State – UFRGS, Porto Alegre, Brazil

²Gastroenterology and Hepatology Postgraduate Program at the Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

³Gastroenterology and Hepatology Postgraduate Program at the Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

⁴Gastroenterology and Hepatology, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul State – UFRGS, Porto Alegre, Brazil



TELESSAÚDEBA



GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

DO

SECRETARIA DA SAÚDE



AGROTÓXICOS

O QUE PROVOCA?



- Neurotoxicidade
- Alteração de QI
- Autismo
- Transtornos psiquiátricos
- Doença de Parkinson
- Doença de Alzheimer
- Desregulação hormonal
- Disbiose
- Cancerígeno (mama, próstata, leucemia, linfoma, etc...)

E O FÍGADO??? (Nossa usina...)



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

CASO DE VIDA REAL

Dr. Raymundo Paraná

- **Paciente A, 26 anos, Agricultor, lavoura do Cacau**, nos procura com histórico de que há 3 meses apresentou quadro de náuseas, mal estar e desconforto abdominal, cuja avaliação mostrou **Aminotransferases elevadas**. Já havia apresentado **outros episódios semelhantes**. Estava em uso de biotestosterona idêntica em pomade e formulas ortomoleculares.
- **AST 420 , ALT 570, GGT 580, Fosfatase Alcalina 121 (100), Bilirrubina Total 2.1**, Bilirrubina Direta 1.1, Bilirrubina Indireta 1.0, RNI 1.3, Plaquetas 270.000, Colesterol 129, HDL 38, Ferritina 2.120, Saturação 38%, Albumina 4.4, Globulina 3.1, FAN Negativo, Anti-Músculo Liso Negativo, Anti-Mitocôndria Negativo, AgHBs Negativo, Anti-HBs Positivo, Anti-VHA IgG Positivo, Anti-HCV Negativo, Anti-CMV IgM Negativo, Anti-EBV IgM Negativo, Anti-Dengue Negativo, PCR COVID Negativo, Ultrassom de Abdome Normal.
- Há 15 dias teve SD **fez uso de Amoxicilina + Clavulonato** para lesão de pele. Foram 7 dias sem intercorrências.



CASO DE VIDA REAL

Dr. Raymundo Paraná

Esse paciente maneja pesticidas:

- **Fungicida Sulfato de Cobre**
- Inseticida Organoclorado
- Algumas vezes não usava EPI
- Posteriormente usou Amoxicilina + Clavulonato

Em mais 4 meses de observação sem exposição:

Laboratório

- AST 1,5x
- ALT 2x
- GGT 10 x
- FA; 1,4 x
- Bil: Normais
- ALB 4,1 Glob 2,8 IgG 1750 (1600)
- FAN: Neg
- AML: Neg
- Anti Mit: Neg
- ANCA Neg

Imagem

- US de abdome normal
- CRM Normal



TELESSAÚDEBA

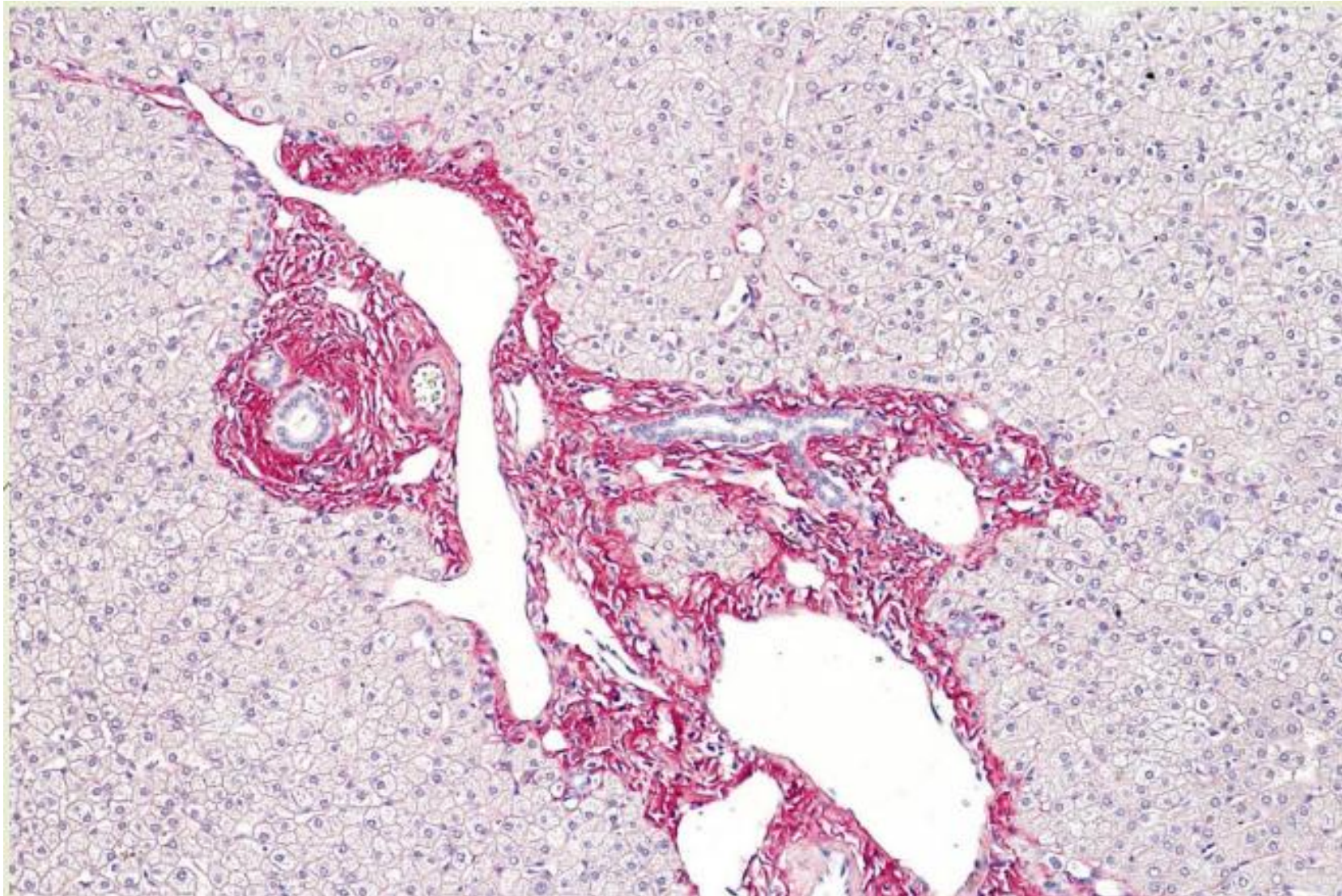


GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

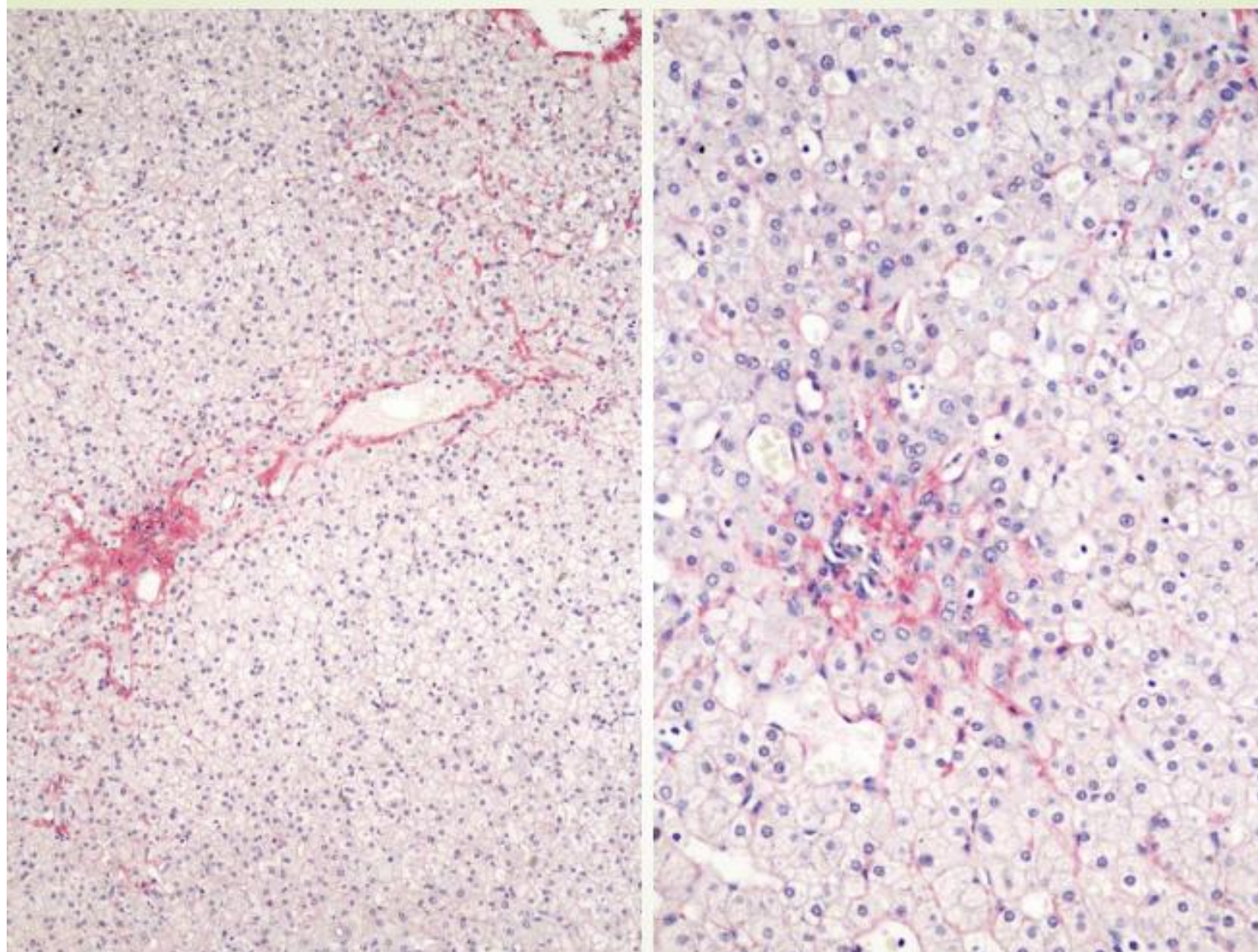
CASO DE VIDA REAL

Dr. Raymundo Paraná



CASO DE VIDA REAL

Dr. Raymundo Paraná

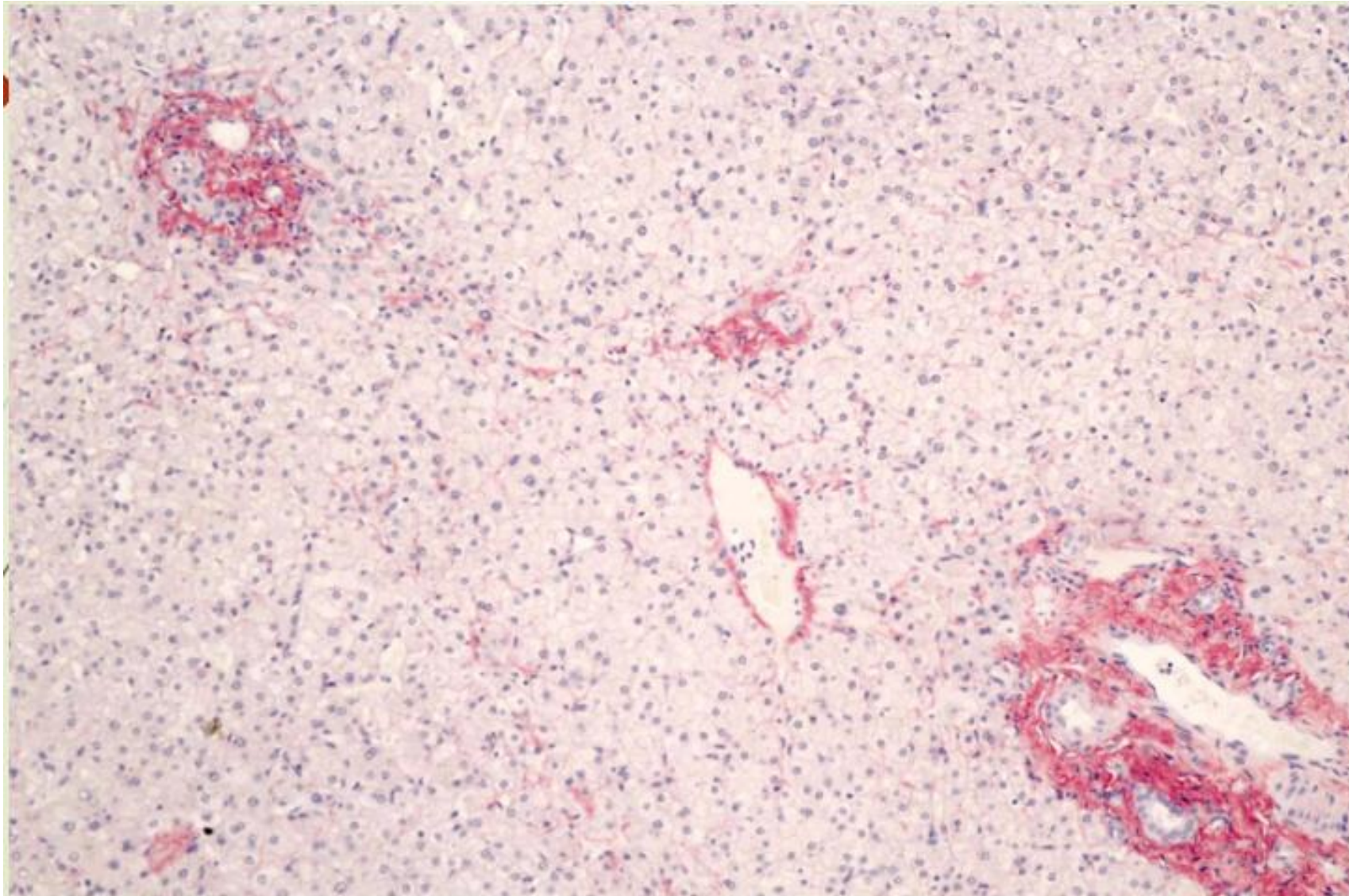


GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

CASO DE VIDA REAL

Dr. Raymundo Paraná



CASO DE VIDA REAL

Dr. Raymundo Paraná

MICROSCOPIA / CONCLUSÃO:

-FÍGADO SEGMENTOS LOBO DIREITO E LOBO ESQUERDO
FIBROSE PORTAL DISCRETA A MODERADA COM REDUÇÃO DO CALIBRE DE ALGUNS RAMOS DE VEIA PORTA



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

CASO DE VIDA REAL

SFRJ 2023

Dr. Raymundo Paraná

Data	8/20	03/21	10/21	03/22	07/22
AST	1,5x	nl	2,5x	1.3x	nl
ALT	2x	3x	1,2x	1,1x	1,4x
FA	nl	nl	nl	nl	nl
GGT	3x	6x	3x	5x	2x
BT	nl	nl	nl	nl	nl
ALB	4,3	4,5	4,0	4,3	4,2
EDA	nl				nl
US abd	NI		nl		nl
Elasto	4,5 KPa				4,2 KPa

TROMBOFILIA GENÉTICA NEGATIVO



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE

Pantanal: pecuarista usa agente laranja, o mesmo da Guerra do Vietnã, para desmatar áreas do bioma





OBRIGADO



TELESSAÚDEBA



GOVERNO DO ESTADO
BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE

GOVERNO
PRESENTE
FUTURO
PRA GENTE