

**Kava kava (*Piper methysticum*):
suspeita de causar sérias
reações hepáticas**

Recentemente, a FDA enviou aos profissionais da saúde dos EUA uma carta, solicitando a remessa de relatos de problemas hepáticos relacionados à kava kava, fitoterápico muito utilizado e difundido em nível mundial (registrado, nos EUA, como suplemento dietético). A seguir, apresentamos os principais trechos da carta:

“A Agência está investigando se o uso de suplementos dietéticos contendo kava kava (*Piper methysticum*) está associado à toxicidade hepática.

Os produtos contendo extratos da planta kava kava foram implicados em casos de séria toxicidade hepática, na Alemanha e Suíça. Aproximadamente 25 notificações de toxicidade hepática associadas ao uso de produtos contendo extrato de kava kava foram notificados, nesses países. Os sérios efeitos adversos incluem hepatite, cirrose e falência hepática. **Ao menos um paciente necessitou de transplante hepático. Baseado na avaliação dos eventos adversos notifi-**

cados, a autoridade regulatória, na Suíça, proibiu a comercialização de produtos contendo o extrato de kava kava. No último mês, as autoridades da Alemanha publicaram uma proposta de retirada de todos os produtos contendo extrato de kava kava do mercado.

A FDA está investigando se o uso destes produtos, nos Estados Unidos, apresenta similar importância para a saúde pública. A Agência recebeu várias notificações de sérios danos supostamente associados ao uso destes suplementos dietéticos com, pelo menos, **um relato de falência hepática que necessitou de transplante do fígado em uma mulher jovem saudável.**”

Os produtos contendo kava kava são promovidos para uma variedade de usos, incluindo relaxamento (e.g., para alívio de estresse, ansiedade e tensão), insônia e síndrome pós-menstrual. Os produtos são comercializados para todos os segmentos da população, incluindo crianças, mulheres, homens e idosos.

Os fitoterápicos que contêm Kava kava, disponíveis no mercado brasileiro, incluem os comercializados pelas farmácias de manipulação e os registrados na

Anvisa, cuja relação está abaixo:

- BIOKAVA (BIONATUS LABORATÓRIO)
- BIOKAVA (BIONATUS LABORATÓRIO BOTANICO LTDA.)
- CALMITON (BUNKER INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA)
- EXTRATO SECO DE PIPER METHYSTICUM (LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO LTDA)
- LAITAN (BYK QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.)
- KAVA-CUR (HEXAL DO BRASIL LTDA)
- KAVA KAVA FLORA MEDICINAL (FLORA MEDICINAL J. MONTEIRO DA SILVA LTDA)

Caso você conheça algum caso da reação adversa descrita acima e suspeita de estar relacionada ao uso da kava kava, por favor, notifique ao Cebrim.

Fonte: FDA. MedWatch. *Kava-containing dietary supplements linked to serious hepatotoxicity*, 19.12.2001 Dec 2001 Localização eletrônica: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/safety01.htm#kava>

DIA-A-DIA

PERGUNTA 1 (solicitação de informação nº 703 / 2001)

Por quanto tempo a indometacina pode ser utilizada em recém-nascidos com a Síndrome de Barret?

RESPOSTA

Os problemas clínicos em pacientes com a Síndrome de Barret (e.g., prematuridade, poliúria, desidratação e retardo no crescimento) estão significativamente relacionados à elevação nos níveis de prostaglandinas. O bloqueio do eixo cimina-prostaglandina com um inibidor da cicloxigenase como a indometacina melhora a hipopotassemia e outros aspectos (incluindo o retardo no crescimento) em crianças com a síndrome.¹

A indometacina é o fármaco mais utilizado para este fim, embora o uso, nesta condição, esteja associado a efeitos adversos, incluindo *pseudotumor cerebri* (hipertensão intracraniana benigna), enterocolite necrotizante e redução severa na taxa de filtração glomerular (TFG), sobretudo em prematuros.²

A diminuição da TFG, devido ao uso da indometacina, é um processo reversível e dose-dependente. Por isso, recomenda-se que a indometacina não seja utilizada em prematuros, ou seu uso seja protegido por cerca de quatro a seis semanas, após o nascimento. As crianças que recebem indometacina devem ser criteriosamente monitoradas para qualquer sinal de enterocolite e, quando presente, o tratamento da enterocolite deve ser prontamente iniciado, o que poderá incluir a interrupção da indometacina.²

A dose recomendada de indometacina é de 1,5 a 2,5 mg/kg/dia, dividido em duas ou três doses. Altas doses, de até 5 mg/kg/dia, têm sido utilizadas, mas deve-se ter em mente que as doses acima de 3 mg/kg/dia são consideradas nefrotóxicas. Há relato de que uma dose inicial de 1 mg/kg/dia causou insuficiência renal e hiperpotassemia, após três dias de tratamento em uma criança com uma semana de vida, a restauração da função glomerular foi rápida, após descontinuação da indometacina. Uma dose baixa de 0,2 mg/kg/dia de indometacina pode ser suficiente para sustentar o balanço salino e a diurese próximo da taxa normal, mas com um efeito insuficiente sobre a hipercaleiúria e subsequente nefrocalcinose.²

Devido a necessidade de tratamento de longo prazo (sem duração definida),^{3,4,5,6} sugere-se que outros AINE menos tóxicos sejam utilizados.⁷ Kleta e colaboradores sugerem o uso de um AINE com maior especificidade para a COX-2 como alternativa.⁸

REFERÊNCIAS:

1. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, (Edition expires 30.09.2001).
2. Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: na overview. *QJ Med.* 2000; 93:207-15.
3. Mackie FE, Hodson EM, Roy LP, Knight JF. Neonatal Bartter syndrome: use of indomethacin in the newborn period and prevention of growth failure. *Pediatr Nephrol* 1996 Dec; 10(6): 756-8.

- Abdel-al YK et al. Bartter's syndrome in Arabic children: review of 13 cases. *Pediatr Int* 1999 Jun; 41(3):299-303.
- Nakagawa Y et al. Long-term follow-up of a girl with the neonatal form of Bartter's syndrome. *Endocr J* 1997 Apr; 44(2):275-81.
- Mourani CC, Sanjad SA, Akatcherian CY. Bartter syndrome in a neonate: early treatment with indomethacin. *Pediatr Nephrol* 2000 Feb; 14(2):145-5.
- USP DI® Drug Information for the Healthcare Professional. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, (Edition expires 30.09.2001).
- Kleta R, Basoglu C, Kuwertz-Brörking E. New treatment options for Bartter's syndrome [letter]. *NEJM* 2000 Aug; 343(9):661-2.

PERGUNTA 2 (Solicitação de informação nº 839 / 2001)

- Quais as complicações produzidas pela injeção intramuscular da ampicilina benzatina, particularmente as formulações que contêm ampicilina sódica 100 mg + ampicilina benzatina 500 mg + diluentes compostos por guaifenesina (200 mg), gomenol (46 mg), eucaliptol (46 mg) e diluente aquoso q.s.p. 3 ml ou 4 ml?
- Quando e por quê os produtos com esta formulação foram retirados do mercado farmacêutico?
- Se tal formulação pode produzir necrose tecidual (pele, subcutâneo e músculo) quando aplicada em região deltoide ou glútea e se esta possível ação tem relação com algum dos componentes químicos ou especificamente com o local da aplicação da formulação?

RESPOSTA

- É difícil prever as consequências do uso de produtos que não seguem padrões da terapêutica racional. Outro complicante é o fato de não estarem disponíveis em países onde existe um sistema de farmacovigilância efetivo. Além da própria ampicilina, a administração concomitante de guaifenesina, gomenol e eucaliptol pressupõe um aumento no risco de reações adversas locais, como abscessos e necrose tecidual ou Síndrome de Nicolau, além de complicações sistêmicas como reações anafiláticas e anafilatóides. NOTA: Consta, em nossos arquivos, um relato de reação local provocada pela administração intramuscular do medicamento Benzotal Balsâmicoã.
- Portaria nº 54 / MS / SNVS, de 18.04.1996, DOU de 19.04.1996. (Parecer do Grupo Técnico de Estudos sobre Medicamentos Antibióticos - GEMA).¹ Não há justificativa para a presença da guaifenesina, gomenol e eucaliptol na formulação. Além de ineficazes, estes fármacos podem potencializar os riscos ao paciente. Não há estudos adequadamente controlados para dar suporte ao registro ou utilização destes medicamentos. No referido Parecer, o produto Optacilin Balsâmico (Byk) recebeu classificação "I", que significa "Injustificável".¹

- A necrose tecidual local induzida pela aplicação intramuscular de vários fármacos, em especial os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e as penicilinas, recebe o nome de Síndrome de Nicolau. Trata-se de uma complicação relativamente rara, porém com sérias consequências, incluindo morte. A etiologia da Síndrome, contudo, não é conhecida, mas, muitas vezes, está associada à injeção intra-arterial acidental do medicamento. Os sinais clínicos da Síndrome de Nicolau incluem dor imediata no local da aplicação, seguida de escurecimento e edema; sintomas de embolia arterial ocorrem nas extremidades inferiores, podendo evoluir para necrose; alguns pacientes podem desenvolver severas complicações, incluindo septicemia, coagulação intravascular disseminada, Síndrome de Insuficiência Respiratória do Adulto e necrose tubular aguda. Por não haver tratamento específico para a Síndrome de Nicolau, sugere-se a prevenção de sua ocorrência, que pode ser feita, reservando-se o uso de medicamentos pela via intramuscular para as situações em que não haja alternativas mais seguras, nesses casos deve-se escolher medicamentos não combinados.^{2,3,4,5,6,7,8}

REFERÊNCIAS

- Brasil. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 54 / MS / SNVS, de 18.04.1996, DOU de 19.04.1996. Parecer do Grupo Técnico de Estudos sobre Medicamentos Antibióticos - GEMA. In: PRVS - Portarias e Resoluções em Vigilância Sanitária. Módulo Gold. Versão 1.3.4. São Paulo: Optionline Database. 2001
- Gebert K. Embolitic lumbar artery occlusion following benzathinpenicillin (Penduran). A case contribution to Nicolau syndrome in adults. *Psychiatr Neurol Med Psychol*. 1980 Jul; 32(7):443-6.
- Pillans PI, O'Connor N. Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Ann Pharmacother* 1995; 29:264-6.
- Rygnestad T, Kvan AM. Streptococcal myositis and tissue necrosis with intramuscular administration of diclofenac (Voltaren). *Acta Anaesthesiol Scand* 1995 Nov; 39(8): 1128-30.
- Stricker BH, Kasteren BJ. Diclofenac-induced isolated myonecrosis and the Nicolau syndrome (letter). *Ann Intern Med* 1992; 117:1058.
- Varga L, Asztalos L. Nicolau syndrome after ketazon injections. *Orv Hetil*. 1990 May 27; 131(21):1143-6.
- Wronecki K, Czernik J. The Nicolau Syndrome in children. *Z Kinderchir*. 1981 Apr; 32(4): 367-70.
- Oliveira VT, Cassiani SHB. Análise técnica e científica da administração de medicamentos por via intramuscular em crianças por auxiliares de enfermagem. *Acta Paul Enf*. 1997 Mai/Ago; 10(2): 49-61.

PUBLICAÇÕES FUNDAMENTAIS EM FARMACOLOGIA E FARMACOLOGIA CLÍNICA

• FOYE, MEDICINAL CHEMISTRY • GOODMAN & GILMAN, PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS • KOROLKOVAS, DICIONÁRIO TERAPEUTICO GUANABARA • LUND, WALTER (ED): THE PHARMACEUTICAL CODEX • MARTINDALE: THE EXTRA PHARMACOPOEIA • OLIN, DRUG FACTS AND COMPARISONS • PDR GENERICS • PDR GUIDE TO DRUG INTERACTIONS SIDE EFFECTS INDICATIONS • PDR PHYSICIANS' DESK REFERENCE • PDR FOR NON-PRESCRIPTION DRUGS • RANG & DALE, PHARMACOLOGY • STEDMAN, DICIONÁRIO MÉDICO • THE MERCK INDEX • USP XXIII + NATIONAL FORMULARY XVIII • USP DI - UNITED STATES PHARMACOPOEIA DRUG INFORMATION • USP DICTIONARY USAN • ZANINI, GUIA DE MEDICAMENTOS

LIVRARIA CIENTÍFICA ERNESTO REICHMANN

(1936 - 2001)
64 anos

DDG: 0800 - 12 - 1416

MATRIZ (Metró República):

Rua Dom José de Barros, 168, 6º andar. CEP: 01038-000
Centro São Paulo - SP; Tel: (011) 255-1342 / 214-3167
Tel/Fax: (011) 255-7501

FILIAL (Metró Santa Cruz):

Rua Napoleão de Barros, 639. CEP: 04024-002
Vila Clementino São Paulo - SP
Tel.: (011) 573-4381; Tel/Fax: (011) 575-3194

MICROMEDEX / DRUGDEX:

A melhor base de dados norte-americana em medicamentos.
CD-ROM Professional Ltda.: 034-236-1096 (MG); 011-289-7628 (SP); 021-567-2229 (RJ). E-mails: celso@triang.com.br (MG); cdromsp@hipernet.com.br (SP); cdromrj@ibm.net (RJ).