

KAVA-KAVA (*Piper methysticum*): UMA REVISÃO GERAL

Diomara Resende Barbosa¹, Layane Lenardon¹, Anette Kelsei Partata²

A utilização de fitoterápicos vem se expandindo nos últimos anos. Uma das razões desse aumento é a falsa idéia de que os usuários têm sobre medicamentos a base de plantas medicinais não trazem nenhum prejuízo. Entre os fitoterápicos existentes destaca-se o *Piper methysticum* conhecido popularmente como kava-kava. Durante os anos de 1999 a 2002, a kava-kava esteve na lista dos 10 medicamentos fitoterápicos mais vendidos no Brasil. O uso indiscriminado de plantas vem causando cada vez mais toxicidade segundo os estudos científicos. A kava-kava foi responsável por dezenas desses números, envolvendo casos de hepatotoxicidade na Europa. Diante do exposto, o objetivo desse trabalho é descrever os aspectos gerais de kava-kava e suas atividades farmacoterapêuticas e apresentar informações técnicas para o desenvolvimento de uma melhor atenção farmacêutica aos usuários de medicamentos fitoterápicos. O desenvolvimento deste estudo teve como base uma revisão de literatura em livros, revistas e periódicos científicos e artigos atualizados sobre o tema. A kava-kava é uma planta medicinal que se destaca pelas suas propriedades farmacológicas, tendo efeitos ansiolíticos e indutores de relaxamento e sono. Os usuários de medicamentos fitoterápicos devem ser informados sobre eventos adversos, interações e contra-indicações do fármaco que está sendo utilizado, pois o prescritor e o dispensador devem orientar o paciente sobre a terapia mais adequada. Ressalta-se que o farmacêutico possui amplo conhecimento sobre o uso racional de medicamentos e compreende-se a sua importância para a realização de um tratamento eficaz e seguro.

Palavras-Chave: Ansiolíticos. Fitoterápicos. Kava-kava.

The use of herbal medicine has been expanding in recent years. One reason for this increase is that users have a false idea that medicinal plants are harmless. Among the herbal existing stands to *Piper methysticum* popularly known as kava-kava. During the years 1999 to 2002, the kava-kava was in the list of 10 best-selling herbal medicines in Brazil. The indiscriminate use of plants has been causing increasing toxicity according to scientific studies. The kava-kava was responsible for dozens of these numbers, involving cases of hepatotoxicity in Europe. Given the above, the aim of this paper is to describe the general aspects of kava-kava and its activities pharmacotherapeutics and present technical information for developing better pharmaceutical care to users of herbal medicines. Development of this study was based on a literature review of books, magazines and journals and updated articles on the topic. Kava-kava is a medicinal plant that stands out for its pharmacological properties, and anxiolytic effects and induce relaxation and sleep. Users of herbal medicines should be informed of adverse events, interactions, and contraindications of the drug that is being used because the prescriber and the dispenser should advise the patient on the most appropriate therapy. It is noteworthy that the pharmacist has extensive knowledge about the rational use of medicines, and understands the importance of pharmaceutical operations in achieving an effective and safe treatment.

Keywords: Anxiolytics. Botanicals. Kava-kava.

¹ Farmacêutica graduada pela FAHESA / ITPAC - Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos. Av. Filadélfia, 568 - Setor Oeste - Araguaína-TO - Email: diomararesende@hotmail.com.

¹ Graduanda do Curso de Farmácia Generalista pela FAHESA / ITPAC - Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos. Av. Filadélfia, 568 - Setor Oeste - Araguaína-TO - Email: layane.farmacia@hotmail.com.

² Orientadora, Doutora. Docente da FAHESA / ITPAC. - Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos. Av. Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína-TO. Email: anettepartata@hotmail.com.

1. INTRODUÇÃO

Desde a Antiguidade a utilização de plantas era uma fonte de medicamentos que vem se transformando aos longos dos tempos, a partir das formas mais simples aplicadas pelo homem pré-histórico até aos medicamentos fitoterápicos utilizados atualmente (JUSTO & SILVA, 2008b).

As partes e áreas subterrâneas de plantas ou de materiais vegetais são definidas como produtos fitoterápicos, que são plantas medicinais etiquetados e acabados com componentes ativos ou com combinações em formas de preparações vegetais ou em estado bruto (CORDEIRO; CHUNG & SACRAMENTO, 2005).

Os medicamentos fitoterápicos surgiram a partir dos primórdios da humanidade, pois, a busca do homem para tratar enfermidades fez com que ele procurasse recursos através das plantas. A variedade e espécies de fitoterápicos foram reflexos do conhecimento da população ao uso e manejo das plantas medicinais no tratamento de doenças (JUSTO & SILVA, 2008b).

Acredita-se que algumas razões para o aumento da popularidade de fitoterápicos na medicina humana é a falsa idéia de que medicamentos a base de plantas não fazem mal (PINTO, 2004).

Entre os fitoterápicos existentes, destaca-se a kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst) pertencente à família *Piperaceae*, que é cultivada no Pacífico Sul há mais de 3000 anos pelos nativos (PINTO, 2004).

Durante os anos de 1999 a 2002, a kava-kava esteve na lista dos 10 medicamentos fitoterápicos mais vendidos no Brasil. Esta planta é indicada no tratamento de insônia e ansiedade, atuando como calmante (JUSTO & SILVA, 2008b). O uso indiscriminado de plantas vem causando cada vez mais toxicidade segundo os estudos científicos. A kava-kava foi responsável por dezenas desses números envolvendo casos de hepatotoxicidade na Europa (OLIVEIRA & GONÇALVES, 2006).

O aconselhamento de um profissional farmacêutico aos usuários de kava-kava visa contribuir para o uso racional de medicamentos fitoterápicos e informar quanto aos benefícios e malefícios que possam ser causados pelo seu uso. Portanto, as autoras dessa revisão acreditam nessa

contribuição aos usuários de fitoterápicos, para que possam ter maior segurança na utilização de kava-kava, visando prevenir o seu uso inadequado.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Descrever os aspectos gerais de kava-kava e suas atividades farmacoterapêuticas, visando o estabelecimento do seu uso racional no tratamento da ansiedade, nervosismo e insônia.

1.1.2 Objetivos específicos

- Estudar os aspectos farmacobotânicos e farmacoterapêuticos de kava-kava;
- Identificar os constituintes químicos que estão associados às suas atividades farmacológicas;
- Apresentar informações técnicas para o desenvolvimento de uma melhor atenção farmacêutica aos usuários de medicamentos fitoterápicos.

1.2 METODOLOGIA

O desenvolvimento desta revisão de literatura realizou-se através de pesquisas de artigos que foram localizados sistematicamente a partir de busca eletrônica em bases de dados, bem como pelo acesso aos livros disponíveis no acervo bibliográfico da FAHESA / ITPAC.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. HISTÓRIA

Ao longo da história da humanidade, a fitoterapia tem sido amplamente utilizada pelo ser humano desde os primórdios das civilizações mais antigas e as plantas têm sido aplicadas pela medicina popular na cura, prevenção e tratamento de enfermidades, devido ao fato de possuírem uma relevante fonte de princípios ativos. Diversas culturas utilizaram produtos naturais com finalidades terapêuticas e esses registros históricos contribuíram para a pesquisa de novas moléculas de importante ação farmacológica na obtenção de fármacos (FIRMO, et al., 2011; FOGLIO, 2006).

Helfand & Cowen (Citado por FIRMO, et al., 2011) "citam que existem vários registros sobre

a utilização das plantas para tratamento de doenças desde 4.000 a. C”.

Na última década, tem ressurgido o interesse pela fitoterapia e isso fica evidente nas publicações científicas da área de farmacologia que buscam descobrir novos fármacos através de substâncias extraídas de espécies vegetais que produzam maior eficácia terapêutica (FIRMO, et al., 2011).

Na pesquisa de novos fármacos que proporcionem uma maior adesão ao tratamento, estão sendo estudadas novas substâncias obtidas de plantas. Entre as espécies vegetais, destaca-se a *Piper methysticum* G. Forst, que é popularmente conhecida como kava-kava, Kava, cava-cava, pimenta-intoxicante, raiz-Kava, pimenta-Kava e outras denominações (JUSTO & SILVA, 2008b).

Tanto o arbusto da espécie *Piper methysticum* quanto a bebida psicoativa elaborada com o rizoma desta planta, é denominada de kava-kava pelos nativos das ilhas do Pacífico, sendo que, essa bebida é usada principalmente em cerimônias culturais e religiosas, para promover alterações na consciência, diminuição da fadiga e da ansiedade e conseqüentemente, o bem-estar desses povos (COLÓ, 2006).

Foi durante a primeira expedição do Capitão James Cook ao Pacífico Sul em 1768-1771, que dois botânicos suecos descreveram a planta do kava-kava. Na segunda viagem, datada no ano de 1772-1775, o botânico Johann Georg Foster, fez a primeira descrição detalhada dessa planta, nomeando-a cientificamente de *Piper methysticum*. Essa espécie é do gênero “Piper”, pois, pertence à família “Piperaceae” e “methysticum” é latim que veio do grego “Methustikos”, que deriva de “Methu” e significa “bebida intoxicante” (COLÓ, 2006; JUSTO & SILVA, 2008b).

Em 1886, a kava-kava foi pela primeira vez citado em artigos científicos, devido aos seus efeitos ansiolíticos e indutores de relaxamento e sono. Em 1914 estava na lista da Farmacopéia Britânica e em 1950 surgiu na “USDispensary” sendo usado no tratamento da gonorréia (Gonosan®) e distúrbios nervosos (Neurocardin®) (COLÓ, 2006).

Na última década, produtos feitos à base do extrato de kava-kava começaram a surgir nos mercados norte-americanos e europeus. Na

Alemanha, em 1990, o uso de kava-kava foi aprovado para o tratamento da ansiedade e distúrbios nervosos como estresse ou cansaço. Através de estudos clínicos recentes ficou esclarecido que o kava-kava é relativamente seguro, pois, não causa dependência química e é um ansiolítico efetivo. Enquanto os ansiolíticos sintéticos causam letargia e confusão mental, kava-kava é responsável pelo aumento na concentração, memória e reflexos das pessoas que apresentam ansiedade (COLÓ, 2006).

Entretanto, foram registrados casos de necrose hepática. Na Alemanha, em 1998, houve um episódio grave e na Suíça, em 2000, um paciente precisou de transplante de fígado após hepatite aguda provocada por doses diárias de 210-280 mg de kavalactonas (COLÓ, 2006).

Portanto, em 2010, a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no uso das atribuições que lhe conferem, estabeleceu que a kava-kava não deverá ser comercializada livremente, sendo obrigatória a padronização dos textos de bula para os medicamentos fitoterápicos obtidos a partir do extrato de *Piper methysticum* e controles rigorosos na fabricação e comercialização desta droga vegetal (BRASIL, 2010).

2.2 ORIGEM E DISTRIBUIÇÃO

Nas ilhas do Pacífico (Fig. 1) a distribuição de kava-kava é limitada, pois é a única planta que é cultivada com importância econômica. Atualmente, a kava-kava não cresce mais naturalmente, pois, seu cultivo só tem interesse comercial (NETO, 2004).



Figura 1. Ilhas do Pacífico onde o consumo de kava-kava foi originado - Fonte: Coló, 2006.

O cultivo de kava-kava e seleções produziram muitas variedades ou cultivos reconhecidos por diferenças nos internodos (espaço entre juntas de talo), cor de talos, intensidade de cor de folha e qualidade da raiz. Essas são classificadas como variedades diferentes, usadas e nomeadas com um objetivo diferente pela população nativa (NETO, 2004).

2.3 NOMENCLATURA CIENTÍFICA

A kava-kava passou a ser conhecida no mundo civilizado a partir dos primeiros contatos entre os nativos do Pacífico e os Europeus. Seus usos medicinais eram identificados através de rituais, onde os nativos faziam uma bebida amarga para os seus visitantes. Esse costume é mantido até hoje em algumas regiões (ALONSO, 1998).

James Cook (1768-1771) possivelmente foi o primeiro europeu a ter contato com a kava-kava. A descrição botânica foi realizada pela primeira vez por Johann G. Forster, que denominou *Piper*, por fazer alusão ao seu sabor picante e *Methysticum*, seria uma tradução da palavra em grega *methu* (bebida embriagante) (ALONSO, 1998).

Nas regiões de origem, o termo kava faz alusão a seu caráter aromático. Segundo o historiador De Felice, iniciou-se o uso de kava-kava pela observação de ratos que costumavam roer as raízes deste arbusto e caíam quase fulminados, e após algum tempo voltavam as suas atividades (ALONSO, 1998).

2.4 DESCRIÇÃO

O *Piper methysticum* é um arbusto dióico, ereto, com dois a três metros de altura, com folhas grandes e rígidas profundamente cortadas na base (Fig. 2). Possuem de 9 a 13 nervuras principais, sendo menos proeminentes na face interior; estípulas presentes e grandes. Contém inúmeras flores pequenas, que se arranjam em cachos tipo espigas, com 3 a 9 centímetros de comprimento (JUSTO & SILVA, 2008b).



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

A parte central do rizoma (Fig. 3) é bastante porosa com feixes lenhosos e finos que são torcidos de forma irregular e separados por raios medulares, dando origem a malhas sob a casca. O caule é subterrâneo do tipo rizoma, podendo pesar até 10 kg, ramificado, suculento, com várias raízes, cor negro-acinzentado por fora e esbranquiçado no interior (JUSTO & SILVA, 2008b).



Figura 3. Rizoma de *P. methysticum* - Fonte: JUSTO & SILVA, 2008b.

A parte utilizada é o rizoma seco, que possui odor fracamente aromático e sabor levemente amargo. Ao mastigar o rizoma de kava-kava provoca dormência na língua e salivação (JUSTO & SILVA, 2008b).

A partir da trituração é feita a bebida de kava-kava através do rizoma seco, maceração do mesmo em água fria, em seguida de percolação do líquido. Os extratos são preparados pela extração da droga vegetal com uma mistura de etanol e água, quando se deseja extratos com aproximadamente 30% de princípio ativo. Usa-se mistura de acetona e água para extratos mais concentrados, contendo até 70% de princípio ativo (JUSTO & SILVA, 2008b).

2.5 COMPOSIÇÃO

Segundo Cordeiro *et al.*, (Citado por JUSTO & SILVA, 2008b), a kava-kava apresenta em sua composição química várias substâncias, como taninos, ácido benzóico, ácido cinâmico, açúcares, bornil-cinamato, estigmasterol, flavocavaínas, mucilagens, pironas, tetrahydroiangoninas e alguns sais minerais, principalmente o potássio.

As α -pironas denominadas cavalactonas ou cavapironas (Fig. 4) são os principais constituintes responsáveis pela sua atividade farmacológicas da kava-kava (JUSTO & SILVA, 2008b).

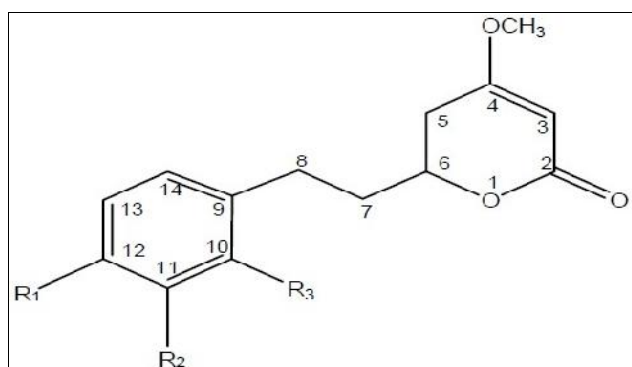


Figura 4. Estrutura geral das cavalactonas presentes em *P.Methysticum* - Fonte: JUSTO & SILVA, 2008b.

No rizoma da espécie foram identificados 18 cavalactonas, sendo que destas, as seis que apresentam maior interesse farmacológico são: iangonina, metisticina, cavaína, desmetoxiangonina, dihidrocavaína e dihidrometisticina (Tabela 1) (JUSTO & SILVA, 2008b).

Tabela 1. Principais cavapironas presentes em *P.methysticum*

CAVAPIRONA	CARBONO	GRUPO
Dihidrocavaína	6	
Desmetoxiangonina	5-6 7-8	
Cavaína	6 7-8	
Dihidrometisticina	6 11-12	
Iangonina	5-6 7-8 12	
Metisticina	6 7-8 11-12	

Fonte: JUSTO & SILVA, 2008b.

Os constituintes podem variar a sua concentração de 3 a 20% de planta para planta (Tab. 2), dependendo dos procedimentos de colheita, secagem, armazenamento e processamento. A maior parte das cavapironas se encontra na resina, sendo que a planta seca deve apresentar no mínimo 3,5% de cavalactonas calculadas como cavaína. Essas substâncias são poucos solúveis em água, possuem tempo de meia-vida que pode variar de 90 minutos a várias horas no plasma e biodisponibilidade bastante variável (JUSTO & SILVA, 2008b).

Tabela 2. Concentração das cavalactonas presentes no rizoma de *P. methysticum*

CAVALACTONAS	CONCENTRAÇÃO MÉDIA (%)
Cavaína	1,0 - 2,0
Dihidrocavaína	0,6 - 1,0
Dihidrometisticina	0,5 - 0,8
Iangonina	1,0 - 1,7
Desmetoxiangonina	0,6 - 1,0

Fonte: JUSTO & SILVA, 2008b.

2.6 VARIAÇÕES QUÍMICAS ENTRE O CULTIVO

Segundo Cheng *et al.*, (Citado por NETO, 2004), um extrato solvente de material recolhido em Vanuatu, mostrou que este conteve muito iangonina. Também foram encontrados dihidrocavaína e cavaína predominantes nesse material recolhido em Vanuatu.

Material de Vanuatu, a kava-kava incomum pirona 5-hidroxidihidroxicavaína, a extração da fração aquosa com solvente orgânico é realizada somente depois do tratamento de umedecer com ácido aquoso. O solvente orgânico não só libertou este material de raízes (NETO, 2004).

Segundo Cheng *et al.*, (Citado por NETO, 2004), também mostrou que a água remove só 5%-10% da resina que poderiam ser diretamente removidas com os solventes orgânicos.

De acordo com Smith (Citado por NETO, 2004), utilizou um método de GC semelhante ao descrito por Duve (1981), para quantificar o *Piper methysticum* e seus conteúdos de pirona de kava-kava de dois cultivos de Fidjian, distinto em base da cor deste talo, um branco e outro preto.

Não foram vistos resultados que correspondem a metitiscina e o autor notou dificuldades gerais com sua quantificação por análise de GC, sugerindo que GC pode não ser uma técnica segura para determinar concentração de cavalactona. Com as proporções relativas informadas para cavalactonas em raiz de kava-kava comparada favoravelmente e previamente com resultados, obtiveram usando TCL e espectrofotometria (NETO, 2004).

Smith (Citado por NETO, 2004), dois cultivos deram cromatogramas semelhantes para as partes correspondentes, entretanto foram vistas variações largas entre os níveis de componentes em folhas, talos e raízes. Os resultados seguintes são uma média das concentrações relativas de cavalactonas informada por cada cultivador. *Piper methysticum* foi reconhecido novamente como um componente principal de folhas da kava aproximadamente 37%, enquanto dihidrocavaína e dihidrometisticina responderam por 31% e 19%, respectiva-

mente. Material de talo foi achado por conter aproximadamente e respectivamente 36%, 28% e 10% de dihidrocavaína, dihidrometisticina e iangonina, enquanto 19% cada de cavaína desmetoxiangonina e 17% cada de dihidrocavaína e iangonina foram achadas nas raízes. Os dois cultivos deram cromatogramas semelhantes para as partes correspondentes. Estas tentativas foram administradas há três tempos diferentes do ano, com essencialmente os mesmo resultados.

Foi observado que no campo a seleção de kava-kava para propagação é principalmente baseado em composição química, e não as diferenças morfológicas da planta, isso foi determinado pelo efeito fisiológico produzido por ingestão da planta (NETO, 2004).

Entretanto, Labot & Levesque (Citado por NETO, 2004) afirmam que, nenhuma investigação fitoquímica sistemática de cultivos de kava-kava foi empreendida. A origem e distribuição de *Piper methysticum* foram usadas para estudar essa observação. Foi feita uma análise detalhada de cavalactona para poder identificar as variações entre os componentes ativos existentes entre os diferentes cultivos. Localizou-se mais de 240 espécies de *Piper methysticum* na Oceania, 13 de Papua Nova Guiné e 3 de Irian Jaya e 111 espécies *Piper wichmannii* de Papua Nova Guiné, em Solomons e Vanuatu; essa identificação foi realizada através de uma pesquisa herbária mundial.

Mais de 220 amostras de raízes que representam quatro áreas geográficas principais (Vanuatu, Fiji, Polinésia, Papua Nova Guiné, Ilha de Salomon e Pohnpei) foram selecionadas pós-secos, extraídas com clorofórmio e analisadas por fase normal de HPLC. Para as seis principais cavalactonas os tempos de retenção eram notáveis, que foram quantificados em porcentagens (NETO, 2004).

Baseado na predominância de cavalactona cada amostra foi codificada baseada nessa ordem. Nove tipos foram identificados, quatro formas de *Piper wichmannii* que é exclusivo da Melanésia e cinco cultivos de *Piper methysticum*. Parece ser controlado geneticamente o conteúdo de cavalactona, não ambientalmente regulado. Em

outras palavras, enquanto nenhuma relação poderia ser estabelecida entre morfotipo e poderia ser o valor percebido, havia uma relação entre quimiotipo e uso tradicional na ilha (NETO, 2004).

De acordo com os dados dos estudos químicos, Lebot & Levesque (Citado por NETO, 2004), perceberam que aqueles tipos de kava-kava com uma porcentagem alta de cavaína e uma baixa porcentagem de dihidrometisticina foram especialmente desejados e desfrutados, enquanto as bebidas de kava-kava não estimavam porcentagens altas de dihidrocavaína e dihidrometisticina.

2.7 ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS

Embora a kava-kava seja utilizada amplamente pela população mundial, essa planta ainda não possui monografia específica que descreva suas características farmacológicas e farmacognósticas, isso facilita processos de adulterações e/ou falsificações e impede a realização de um controle de qualidade mais rigoroso (JUSTO & SILVA, 2008a).

Justo & Silva (2008a) fizeram um trabalho que buscaram dados que fossem um suporte para a realização do controle de qualidade do extrato seco da *Piper methysticum*, tais como análise sensorial, prospecção fitoquímica, potencial hidrogeniônico (pH), ponto de fusão, densidade, análise da presença de material estranho, determinação do teor de umidade e de cinzas totais. Nesse estudo foram obtidos os seguintes resultados para a amostra do extrato seco de kava-kava:

1. A análise sensorial: o extrato apresentou-se extremamente fino, de cor amarelo-esverdeado, com odor bastante característico e sabor levemente adocicado.
2. Na prospecção fitoquímica, o único composto oriundo do metabolismo secundário encontrado no extrato seco da kava-kava, foram os compostos fenólicos, sendo que, na literatura, apenas a presença de taninos é relatada para a espécie. Entretanto, sabe-se que os compostos fenólicos são precursores dos taninos. Posto que, os taninos geralmente são identificados conforme a identidade dos compostos fenólicos nas suas moléculas

sabe-se, que a presença de etanol (utilizado para diluir o extrato) pode interferir nas reações de identificação dos taninos. Portanto é compreensível que a caracterização da classe de taninos presente no extrato seco da kava-kava tenha ficado comprometida.

3. As análises físico-químicas apresentaram densidade 0,63 g/mL, pH 4,67 e ponto de fusão indeterminado, pois, o equipamento que alcança temperatura máxima de 300°C não conseguiu encontrar o ponto de fusão da amostra analisada e na literatura pesquisada não existe tal informação.
4. A amostra não acusava a presença de material estranho.
5. A Farmacopéia Brasileira (2000) estabelece valores entre 8 a 14% de umidade para matérias-primas vegetais. O teor de umidade encontrado para a amostra foi de 4,3%, portanto, este valor está abaixo do mínimo estabelecido.
6. A amostra permaneceu na mufla a 450°C e foram analisadas duas vezes distintamente, sendo que, tanto na primeira análise de 4 horas quanto na segunda análise de 6 horas, o extrato seco de kava-kava apresentou-se esbranquiçado e não houve formação de cinzas.

A análise fitoquímica visa estudar os constituintes químicos, portanto, esses testes são imprescindíveis na identificação das principais classes de compostos provenientes do metabolismo secundário das espécies vegetais (FOGLIO *et al.*, 2006; JUSTO & SILVA, 2008a).

Os testes fitoquímicos foram realizados através de reações em tubo de ensaio em triplicata e cromatografia em camada delgada (CCD), posto que, as classes de substâncias testadas foram: compostos fenólicos, compostos antracênicos, flavonoides e taninos de *Piper methysticum* (JUSTO & SILVA, 2008a).

Quando não é possível realizar estudos químicos sobre as plantas, os testes fitoquímicos preliminares podem indicar o grupo de metabólitos secundário. No entanto, para obter uma melhor compreensão das substâncias responsáveis por determinada atividade biológica

ou classe específica de constituintes, deverá ser feito o isolamento estrutural da espécie analisada (FOGLIO *et al.*, 2006)

A pesquisa realizada demonstra que através das análises e dos dados obtidos foi possível montar um banco de dados que auxiliasse na identificação dos constituintes do *Piper methysticum*. Portanto, é necessário elaborar uma monografia farmacopéica dessa espécie vegetal, pois, há uma carência de informações sobre essa planta (JUSTO & SILVA, 2008a).

2.8 FARMACOLOGIA

O extrato da kava-kava ao agir no sistema nervoso central (SNC) proporciona uma sensação de prazer, amenizando as sensações de medo. Periféricamente, age sendo um potente anestésico local, exercendo também efeito protetor contra envenenamento por estricnina, sendo superior a todos os antagonistas não-narcóticos conhecidos (JUSTO & SILVA, 2008b).

A atividade farmacológica da kava-kava é devido às kavalactonas (também chamada de kavapironas), kavaína, diidro-kavaína, mestisticina, diidromestisticina e outros. Está comprovado que a kava-kava possui diversos efeitos sobre o SNC, inserindo atividades ansiolíticas, sedativas, anticonvulsivantes, anestésica local, espasmolítica e analgésica; entretanto é desconhecido o mecanismo exato desses feitos (JUSTO & SILVA, 2008b).

As kavalactonas têm a capacidade de inibir diversas isoformas do citocromo P450 (CYP450), sendo elas: CYP1A2, CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6, CYP3A4; CYP4A9 e CYP4A9/11. Esta propriedade causa inúmeras interações, principalmente farmacocinéticas, com outras drogas, pois, diminui a metabolização destas pelas enzimas inibidas do complexo CYP450, podendo induzir a toxicidade (JUSTO e SILVA, 2008b).

Outra atividade atribuída aos componentes da Kava é a analgesia. A dihidroxikavaína e a dihidromestisticina em concentrações de 120 mg por quilo de peso corporal são equivalente à ingestão de 200 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) por quilo de peso corporal. Backhauss e Krieglstein (1992) também defendem a atividade neuroprotetora da mestisticina e da dihidromestisticina, que diminuíram a

área cerebral atingida por danos provenientes de isquemia em ratos. As demais kavapironas não demonstraram possuir esta ação (JUSTO & SILVA, 2008b).

Gleitz & colaboradores (Citado por JUSTO & SILVA, 2008b) fizeram teste com os ratos injetando cavaína por 5 minutos antes de injetarem ácido araquidônico, com isso conseguiram notar uma diminuição da dose-dependente da agregação plaquetária, sugerindo que a atividade sobre a enzima ciclooxigenase-1 (COX-1) seja o alvo principal das kavalactonas. No entanto, a kava-kava não age seletivamente, pois é também, capaz de inibir a enzima COX-2, com potência comparada a de 2,5 µg/mL do fármaco naproxeno.

Contudo, a atividade ansiolítica da kava-kava é o alvo que vem despertando o interesse de pesquisadores em estudos científicos. O efeito de uma dose diária equivalente a 210 mg de kavapirona foi comparado com o efeito de 15mg/dia de oxazepam ou 9 mg/dia de bromazepam em um estudo duplo-cego que teve seis meses de duração (JUSTO & SILVA, 2008b).

A vantagem da ação ansiolítica da kava-kava que não apresenta os efeitos adversos dos benzodiazepínicos como prejuízo das funções cognitivas, sonolência, redução da coordenação motora e dependência (JUSTO & SILVA, 2008b).

A kava-kava possui atividade anticonvulsivante que age no SNC, que essa atividade pode estar associada à ação antagonista das kavalactonas, em especial da kavaína, sobre canais de sódio dependentes de voltagem e de cálcio tipo L (JUSTO & SILVA, 2008b).

Nessa investigação sobre a kava-kava, uma curiosidade despertou o interesse nos pesquisadores: a baixa incidência de câncer de estômago, pulmão e próstata nos habitantes da ilha de Fijian (pertencente às ilhas do Pacífico), comparado aos moradores de outras ilhas como Polinésia, Micronésia e Nova Caledônia. Os pesquisadores notaram que o povo de Fijian possuía o hábito de beber kava-kava na busca de sua atividade analgésica e esse costume não existia com moradores das outras ilhas. Por isso, passaram a estudar a composição química do

kava-kava e acabaram por identificar uma nova cavapirona, a 7,8 epoxiangonina (Fig. 5), capaz de diminuir significativamente a liberação do fator α de necrose tumoral (FNT- α), um importante marcador de tumores (JUSTO & SILVA, 2008b).

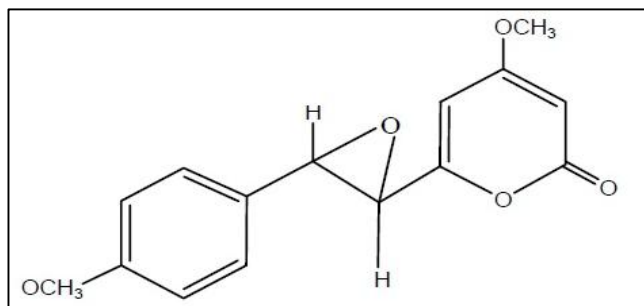


Figura 5. Estrutura química da cavalactona 7,8 epoxiangonina - Fonte: JUSTO & SILVA, 2008.

Ainda não está bem esclarecido o mecanismo de ação das cavalactonas, existindo dados contraditórios sobre a interação destas, principalmente da dihidrocavaína, com o receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA), sendo que, um trabalho realizado remete ao aumento dos sítios de ligação (modulação) nestes receptores, acontecendo uma redução significativa nas descargas neuronais e outro mostra a ausência de atividade nestes sítios e também nos sítios de ligação dos benzodiazepínicos (JUSTO & SILVA, 2008b).

Por causa da característica extremamente lipofílica das cavapironas, é possível que estas atuem sobre a fluidez da membrana lipídica celular, mudando a conformação de vários receptores, atuando de forma não seletiva (JUSTO & SILVA, 2008b).

Foram realizados estudos farmacológicos em animais que demonstraram ações sedativas, relacionadas com a ativação da transmissão dopaminérgica e serotoninérgica na região mesolímbica, o que poderia estar associado com a redução da excitabilidade emocional e alterações comportamentais (JUSTO & SILVA, 2008b).

Enquanto isso, outro grupo de autores confirma que as cavapironas interagem sim com receptores GABA-A através de um efeito alostérico e que também inibem canais de sódio dependentes de voltagem e atacam receptores H3, mas, não alteram os níveis dos

neurotransmissores dopamina e serotonina (JUSTO & SILVA, 2008b).

A inibição reversível da enzima monoaminoxidase B(MAO-B) tanto pelo extrato de kava-kava como pelas cavalactonas isoladas pode ser um mecanismo importante para sua ação psicotrópica, sendo que as diferenças estruturais da cavalactonas resultaram em diferentes potenciais de inibição, onde se obteve: desmetoxiangonina>metisticina>iangonina>dihidrometisticina>dihidrocavaína>cavaína (JUSTO & SILVA, 2008b).

2.9 INDICAÇÕES CLÍNICAS

Os fitoterápicos que contém extratos ou mesmo o pó de raízes e rizomas de *Piper methysticum* G. Forster (kava-kava) são amplamente utilizados no mundo, sendo que, seu uso é aplicado principalmente no tratamento de ansiedade e insônia (JUSTO & SILVA, 2008b).

A kava-kava é uma droga alternativa ao uso dos benzodiazepínicos, devido ao fato de não induzir dependência em seus usuários, além de não provocar distúrbios cognitivos e outras reações adversas inerentes a esta classe medicamentosa (JUSTO & SILVA, 2008b).

Segundo Beauge; Aufrere; Dingeon (Citado por COLÓ, 2006), após a administração do extrato de kava-kava notou-se o aumento da ingestão de água e diminuição do consumo de álcool em pacientes que utilizaram essa planta no tratamento do alcoolismo, sendo que, essa analogia indica uma possível atividade terapêutica.

Atualmente, a kava-kava tem sido utilizada para o tratamento da ansiedade, estresse, insônia, agitação, epilepsia, psicose e depressão. Não há informação suficiente disponível sobre a eficácia da kava-kava para seus outros usos. Entretanto, na medicina popular, ela é usada também, para promover cicatrização de feridas, no tratamento enxaquecas, resfriados e infecções do trato respiratório, tuberculose, reumatismo, infecções urogenitais, incluindo cistite crônica, doenças venéreas, inflamação uterina, problemas intestinais, otite e abscessos (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005).

Foram descritos outros efeitos terapêuticos da kava-kava no tratamento da gonorréia, sífilis, cistite e obesidade, mas, não há explicações bem definidas sobre os seus mecanismos de ação (COLÓ, 2006).

Há pesquisas sobre a avaliação das atividades neuroprotetoras da kava-kava, relacionados com N-metil-D-aspartato, entretanto, os resultados sobre a elucidação dos mecanismos foram muito contraditórios. Além disso, foi observada uma menor incidência de câncer em pessoas que consomem kava-kava frequentemente (COLÓ, 2006).

Singh & Sweetman (Citado por JUSTO & SILVA, 2008b), popularmente a kava-kava é usada para tratar gonorréia, dor menstrual, tuberculose e problemas respiratórios. [...] Também foi referida sua utilização como analgésico, diurético e relaxante do músculo liso. Alguns moradores da região do pacífico a utilizam como enxaguatório bucal, para tratar úlceras orais e dor de dente, contra veneno de cobra e outros animais peçonhentos e, na homeopatia, é usada nos estados de excitação, exaustão e gastrite. Conforme Mesquita e colaboradores (2005), na Europa, produtos contendo extratos hidroalcoólicos, o pó ou até mesmo as raízes de *P. methysticum* são muito comercializados para o tratamento de ansiedade e insônia.

Segundo a metanálise publicada por Pittler & Ernst (Citado por FAUSTINO; ALMEIDA; ANDREATINI, 2010), através de estudos baseados em sete trabalhos com pacientes que apresentavam transtornos de ansiedade indicam a redução da ansiedade avaliada pela EAH (Escala de Ansiedade de Hamilton).

Segundo Toniolo Neto (1999), o uso de 100 mg de kava-lactonas, na dose, três vezes ao dia, apresenta resultados positivos no tratamento da ansiedade, tensão, insônia e dores musculares. Este fármaco também atua como coadjuvante no tratamento de pacientes que apresentam sintomas de depressão, distímia, transtorno do pânico e outros distúrbios psiquiátricos. De modo geral, as pesquisas relacionadas à *Piper methysticum* G. Forster apresentam um efeito ansiolítico, sendo que, para obter melhores resultados é necessário

haver uma indicação adequada do medicamento para conseguir a eficácia terapêutica.

Segundo a ANVISA, a kava-kava é indicada para o tratamento dos sintomas de ansiedade, nervosismo e tensão que se apresentam nos estágios leves a moderados, sendo utilizada em um curto prazo de 1-8 semanas de uso (BRASIL, 2010).

2.10 USO EM ANIMAIS

No Brasil, a criação de codornas vem evoluindo a cada ano no mercado agropecuário. No entanto, as codornas que estão estressadas podem diminuir a produção de ovos, e o comportamento nervoso e agitado faz com que elas se biquem mais e gastem energia devido a esses atos agressivos que prejudicam a produção (SILVA, et al., 2010).

Pesquisas e estudos com fitoterápicos de caráter ansiolítico e sedativo vêm sendo utilizados como tentativa de diminuir o estresse em codornas para que possam melhorar o desempenho e bem estar das aves (SILVA et al., 2010).

A kava-kava (*Piper methysticum*), que é um fitoterápico que tem como indicação no tratamento de ansiedade, tensão nervosa, estresse, agitação e insônia, poderia ser uma opção para tentar melhorar o desempenho de codornas na produção de ovos e diminuir o estresse que acomete essas aves (SILVA et al., 2010).

Devido a isso, foi feito um experimento que teve como objetivo avaliar o efeito da kava-kava como fitoterápico na alimentação de codornas na fase de postura. Também foi avaliado o desempenho (consumo da ração, conversão alimentar, peso dos ovos e produção), qualidade dos ovos, tempo em imobilidade tônica, intensidade de ferimentos e relação heterófilo: linfócito (SILVA, et al., 2010).

Para essa pesquisa utilizou-se noventa codornas com 21 semanas de idade que foram pesadas e alojadas em gaiola. As distribuições das codornas foram feitas em blocos ao acaso, para poder ter um controle do peso no início do experimento, submetidas a três tratamentos (0 – controle, 300 e 600mg de extrato seco de kava-kava/ kg de ração), com cinco repetições e seis codornas em cada parcela (SILVA, et al., 2010).

De acordo com o estudo realizado por Silva, et al. (2010) a kava-kava utilizada na alimentação de codornas de postura causa uma redução no estresse. Isso evidencia que a kava-kava é capaz de acalmar as codornas.

Também foram realizados outros estudos em ratos onde as resinas de kava-kava e cavapironas individuais foram mostrados para não interagir com benzodiazepina ou receptores de GABA significativamente. Para explicar estes achados experimentais, postularam os autores que as propriedades de lipofílicos fortes de cavapironas podem causar distorções em domínios de receptor por uma incorporação não seletiva em membranas de lipídios (NETO, 2004).

O teor de dihidrocavaína (DHK), cavaína (K), desmetoxiangonina (DMY) e iangonina (Y) em cérebro de rato foi medido por cromatografia. DHK e K penetraram rapidamente e eram rapidamente afastados. DMY e Y penetraram menos (NETO, 2004).

Os componentes de resina de kava-kava tinham o teor que era de duas a vinte vezes maiores, respectivamente, que quando eles eram chamados como materiais isolados. Embora o mecanismo exato seja desconhecido, há um aumento marcado na potência oral destas substâncias quando eles são consumidos com outros componentes de kava-kava (NETO, 2004).

A mais atual pesquisa de Jussofie et al., (Citado por NETO, 2004) demonstrou que um extrato de cavapirona enriquecido aumenta o número de GABA situados em cérebro de rato por um mecanismo semelhante ao de barbituratos e esteróides de anestésico.

O aumento de densidade acontece em regiões do cérebro de forma específica, como nas mesmas áreas do hipocampo e das amígdalas, que são consideradas como centros de ação de cavapirona (NETO, 2004).

A hipótese de que a kava-kava possui uma capacidade para relaxar diretamente músculos da forma de um anestésico local é apoiada pela descoberta de que o sintético da cavaína (racêmica) causa uma inibição rápida e específica dos canais de sódio e voltagem dependentes. Este mecanismo de inibição pode explicar o efeito espasmolítico, analgésico e ações de anticonvulsivantes de cavapironas (NETO, 2004).

Outra pesquisa que tinha como objetivo contribuir para os conhecimentos sobre a utilização de fitoterápico utilizando como ansiolítico e sedativo, foi a avaliação toxicológica da preparação fitoterápica contendo *Piper metysticum* Forst (kava-kava) sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos Wister (PINTO, 2004).

Foi avaliado também nesse estudo algumas possíveis alterações hepáticas em ratas Wister tratadas com a kava-kava durante o período da gestação, por meio da mensuração das enzimas hepáticas alanina-aminotransferase e fosfatase alcalina e da histopatologia do fígado (PINTO, 2004).

Utilizou-se nesse estudo 96 ratos Wister com idade de 90 dias, onde foi realizado o acasalamento dos animais. A confirmação da gestação foi realizada através de teste por citologia vaginal (estro) (PINTO, 2004).

Para a pesquisa foi utilizado uma formulação de *Piper methysticum* (kava-kava®) com rizoma em forma de pó em cápsulas de 400mg (PINTO, 2004).

No estudo obteve que a preparação fitoterápica contendo *P. Metysticum* (kava-kava®), administrada por via oral, do 6º ao 15º dia de gestação, nas dosagens de 5mg/kg⁻¹ o que equivale à dosagem recomendada para humanos, 35mg/kg⁻¹ e 50mg/kg⁻¹ em ratas Wister, não se observou alterações nas concentrações da enzima alanina-aminotransferase e fosfatase. Portanto, como não foram encontradas alterações significativas na análise histopatológico no fígado das referidas ratas evidenciando não possuir toxicidade hepática no período das doses utilizadas (PINTO, 2004).

As variáveis reprodutivas não são afetadas com as doses testadas, porém as modificações morfológicas as dosagens (50mg/kg⁻¹), foram consideradas. Assim, a preparação fitoterápica kava-kava® é considerada segura ao ser administrada na dose até 35mg/kg⁻¹, no período organogênese em ratas Wister (PINTO, 2004).

2.11 EVENTOS ADVERSOS

Os fitoterápicos elaborados com *Piper methysticum* G. Forster (kava-kava) geralmente são utilizados sem a prévia orientação médica,

causando risco à Saúde Pública, pois há diversos casos de hepatotoxicidade relacionados ao seu uso indiscriminado e também devido à falta de controle de qualidade, orientação ao paciente e controle da utilização desses medicamentos (JUSTO & SILVA, 2008b).

Fundamentado nas análises das reações adversas notificadas, vários países, tais como Alemanha e suíça foram proibidos pelas autoridades regulatórias de comercializar os produtos que contêm extrato de kava-kava, devido aos relatos de icterícia, fadiga, urina escura e hepatotoxicidade, que se apresentou de diversas formas desde elevações transitórias das enzimas hepáticas, hepatite aguda, cirrose até à necrose hepatocelular severa e morte (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005).

Segundo a ANVISA, no início do tratamento, pode surgir um cansaço pela manhã de intensidade moderada. De acordo com os ensaios clínicos realizados, raramente pode ocorrer mal estar gastrointestinal, reações alérgicas cutâneas, inquietação, vertigem, sonolência, tremor, câimbras, problemas respiratórios, dores de cabeça e indisposição, sendo que, em todos os casos analisados, essas reações adversas desapareceram após a suspensão do medicamento (BRASIL, 2010).

Entre os eventos adversos raros, pode-se citar o amarelamento reversível da pele, unhas e cabelos, distúrbios visuais, tontura, efeitos extrapiramidais, congestão pulmonar e hepatite que são dificilmente apresentados, mas, podem estar associados ao tratamento com fitoterápicos à base de *P. Methysticum*. Portanto, o uso desse tipo de medicamento deve ser interrompido imediatamente (BRASIL, 2010).

É comprovado que os constituintes da kava-kava têm capacidade de estimular a perda do tônus uterino, incitar complicações na gravidez e atravessar as glândulas mamárias chegando até ao leite materno (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005).

O tratamento de 1-2 meses com *P. methysticum* pode ocasionar alterações no resultado dos exames de avaliação da função hepática, tais como o aumento das enzimas hepáticas aspartato e aminotransferase, γ -glutamilttransferase, desidrogenase láctica e

bilirrubina conjugada. Além de diminuir os níveis das proteínas plasmáticas, uréia, bilirrubina e causar plaquetopenia, também, pode originar hepatomegalia e início de encefalopatia. (BRASIL, 2010; CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005).

A kava-kava apresenta segurança terapêutica quando usada isoladamente, administrada por via oral e por um curto período de tempo. Entretanto, quando aumenta a duração do tratamento por períodos longos e/ou são utilizadas altas doses, a segurança é diminuída e pode produzir eventos adversos de extrema significância após o uso de 1-3 meses (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO 2005).

Segundo Anke & Ramzan (Citado por JUSTO & SILVA, 2008b), é notável que a maioria dos relatos de insuficiência hepática e hepatotoxicidade podem não estar associados com o consumo de kava-kava. Portanto, é preciso haver mais estudos para obter respostas satisfatórias quanto ao seu uso racional.

2.12 INTOXICAÇÃO, TERATOGENICIDADE, MUTAGENICIDADE E CARCINOGENICIDADE

A cada ano cresce o número de estudos científicos que vem comprovando a toxicidade de plantas. A kava-kava é um exemplo de planta que vem causando vários casos de toxicidade.

Segundo Pierce (Citado JUSTO & SILVA, 2008b), a kava-kava pode exacerbar problemas hepáticos, pois já houve relatos de hepatite aguda com necrose hepatocelular severa.

Estudos vêm demonstrando em usuários intoxicados por uso de extrato de kava-kava alguns sintomas como tremor, taxia, sedação, anormalidades específicas de coordenação motora e atenção visual (OLIVEIRA & GONÇALVES, 2006).

Em exames *in vitro*, foi demonstrada positividade mutagênica e negatividade teratogênica. Em uma revisão geral na literatura não houve estudos que comprovasse a carcinogenicidade de kava-kava, pois, o uso dessa planta não causa danos a populações nativas que ainda utilizam a kava-kava por gerações (JUSTO & SILVA, 2008b; NETO, 2004).

2.13 TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

Os investigadores Duffield e Jamieson em 1991 estudaram sobre o desenvolvimento de tolerância a kava-kava em ratos. Foi observada uma tolerância ao extrato aquoso livre de pyrones, que diminui a motilidade espontânea. Assim, a tolerância para a resina de kava-kava, não era logo demonstrável, sendo que, apenas em altas doses pode ser notada uma tolerância parcial (NETO, 2004).

A grande quantidade de kava-kava vem sendo vista como sugestiva para essa tolerância e dependência da droga (NETO, 2004).

2.14 INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

Habitualmente o esquema terapêutico é composto pela administração de diversos medicamentos, sendo necessário que, os profissionais de saúde devem obter informação das prováveis alterações no efeito de um fármaco, provocado por outro, administrado em um mesmo intervalo de tempo, pois, através do conhecimento sobre as interações farmacológicas é possível orientar os pacientes quanto ao seu uso adequado. Assim é possível evitar efeitos negativos e proporcionar um tratamento eficaz e seguro (NICOLETTI, 2010b).

Há interações de produtos contendo extratos de rizoma de *Piper methysticum* utilizados concomitantemente com medicamentos esteróides anabolizantes, amiodarona, metotrexato, paracetamol e cetoconazol (via oral) podem ocasionar toxicidade hepática, tais como, hepatite, cirrose e insuficiência hepática (NICOLETTI, 2007a).

A kava-kava potencializa a ação de drogas que atuam no Sistema Nervoso Central como etanol, anti-histamínicos, hipnótico-sedativos, neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepínicos e agentes psicoativos, pois, aumenta os efeitos depressores sob a forma de sedação, cansaço e diminuição dos reflexos. Essa planta facilita a excreção da urina e por isso pode potencializar os efeitos dos fármacos diuréticos (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005; NICOLETTI, 2007a).

Segundo Stockely (Citado por CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005), há relatos de

que a utilização de *Piper methysticum* com alprazolam, cimetidina e terazosina pode provocar estados de letargia e desorientação em pacientes que fazem uso de suplemento alimentar a base dessa espécie vegetal.

A kava-kava associada com antagonistas dopamínicos pode reduzir a eficácia da levodopa e causar distonia, discinesia e pseudo-parkinsonismo. Inibidores da monoaminoxidase (IMAO) utilizados juntamente com a kava-kava ocasiona uma inibição exacerbada MAO, elevando os níveis toxicológicos da kava-kava e apresentando irritabilidade, hiperatividade, insônia, ansiedade, hipotensão, cansaço, colapso cardiovascular, alucinações, *flushing*, taquipnéia, taquicardia e alterações de movimento, etc. (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005).

Segundo Cordeiro; Chung; Sacramento (2005) existem relatos de que a kava-kava pode interagir com outros medicamentos à base de plantas medicinais, como a *Nepeta cataria* L. (erva-dos-gatos), *Apiumgraveolens* L. (aipo), *Panicumchloroticum* N. (grama-de-ponta), *Inulahelenium* L. (ênula), *Pfaffia paniculata* K. (ginseng siberiano), *Matricariachamomilla* L. (camomila alemã), *Melissa officinalis* L. (erva-cidreira), *Salviaofficinalis* L. (sálvia), *Hypericumperforatum* L. (erva de são João), *Ocoteaodorifera* R. (sassafrás), *Urtica urens* L. (urtiga), *Valeriana officinalis* L. (valeriana).

Na literatura não são encontradas interações de *P. methysticum* com alimentos. Mas, devido ao fato de que os constituintes ativos das plantas são lipossolúveis, subentende-se que o consumo de comidas gordurosas juntamente com medicamentos extraídos dessa espécie vegetal pode ajudar na sua absorção (BRASIL, 2010).

As interações medicamentosas da kava-kava com alguns fármacos apresentam-se de maneira simplificada na tabela abaixo.

Tabela 3. Principais interações farmacológicas descritas para *P. methysticum*

Interações com plantas sedativas	<ul style="list-style-type: none"> • Cálamo, calêndula, aipo, ênula, valeriana, sassafrás, camomila alemã, erva-dos-gatos. O uso concomitante destas com Kava pode causar sinergia dos efeitos terapêuticos e adversos da Kava.
Interações com fármacos	<ul style="list-style-type: none"> - O uso concomitante de Kava com depressores do SNC pode acentuar os efeitos depressores destes; existe relato de coma devido à associação com alorazolam. - Ocorre diminuição do efeito da levodopa devido, provavelmente, ao antagonismo da dopamina. - Os inibidores da MAO associados à Kava causam inibição excessiva da enzima, aumentando a toxicidade da Kava. - A associação da Kava com digitálicos provoca antagonismo plaquetário.
Interações com alimentos	<ul style="list-style-type: none"> - O uso concomitante com o álcool pode acentuar os efeitos hepatotóxicos da planta.

Fonte: JUSTO; SILVA, 2008b.

A kava-kava aumenta os efeitos maléficos do álcool. Pois, foram realizados testes visomotores que demonstraram que o uso concomitante de kava-kava e álcool potencializam os efeitos depressores, mas, não se sabe por quais mecanismos ocorre essa interação (BRASIL, 2010; CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005).

ANKE (Citado por JUSTO & SILVA, 2008b) afirma que interações entre a kava-kava e o álcool sempre foram mencionadas. Para elucidar esta incógnita, realizaram-se testes para descobrir se a kava-kava inibe a enzima álcool desidrogenase, responsável pela conversão do etanol em acetaldéido. Para tanto, testaram-se três concentrações diferentes de três cavalactonas (cavaína, metisticinaeiangonina) e não foi percebida diminuição da metabolização do etanol. Isto implica que pelo menos através deste mecanismo, é improvável que a Kava interaja com o álcool.

A associação de fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina e tioridazina) com kava-kava pode potencializar seus efeitos e provocar disfunções motoras extrapiramidais e endócrinas (desenvolvimento excessivo da

glândula mamária do homem, dificuldade de amamentação e mastalgia) e hipotensão (BRASIL, 2010).

A kava-kava potencializa reações nocivas no fígado quando utilizada juntamente com medicamentos que apresentam elevados níveis de toxicidade hepática (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005).

Portanto, a crença erroneamente aplicada pela população de que produtos de origem vegetal não causam reações adversas deve ser elucidada aos pacientes que fazem uso de fitoterápicos, assim como acontece com os demais medicamentos, pois, devem ser avaliadas as possíveis interações medicamentosas e a relação custo *versus* benefício de sua utilização (NICOLETTI, 2010b).

2.15 CONTRAINDICAÇÕES

O *P. methysticum* é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade e alergia aos constituintes químicos dessa espécie vegetal ou a qualquer outro componente da fórmula. Pacientes que apresentam problemas hepáticos, que fazem consumo de álcool, portadores de Doença de Parkinson, depressão e psicose não devem utilizar kava-kava, pois, o seu uso pode aumentar os efeitos destrutivos no fígado e piorar os sintomas extra-piramidais, de depressão endógena ou psicótica (BRASIL, 2010; JUSTO & SILVA, 2008b).

Medicamentos e produtos que contenham kava-kava em sua formulação não devem ser utilizados por gestantes, lactantes e crianças que tenham idade inferior a 12 anos, pois, não há estudos que apresentem segurança nestas circunstâncias (BRASIL, 2010; JUSTO & SILVA, 2008b).

O uso de kava-kava por pacientes que tem asma, psoríase e doença de Parkinson deve ter rigoroso acompanhamento médico. Sendo que, pessoas que operam máquinas pesadas e dirigem veículos devem ter cuidado, pois, alguns indivíduos podem apresentar sonolência e tremores. Portanto, o tratamento não pode ultrapassar o período de dois meses (BRASIL, 2010).

2.16 REGISTROS NA ANVISA

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) junto ao Ministério da Saúde é responsável pela regulamentação de plantas medicinais e seus derivados no Brasil (CARVALHO *et al.*, 2008).

O registro de medicamento foi uma das ações realizadas pela ANVISA com o objetivo de garantir segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos. (CARVALHO *et al.*, 2008).

A RDC 48/2004 permite o registro como fitoterápico apenas do derivado de droga vegetal, que é o produto de extração de matéria prima vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco, etc. De acordo com a abrangência, "não é objeto de registro ou cadastro a planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada" (CARVALHO, 2008).

Segundo Brasil (Citado por CARVALHO, *et al.*, 2008), a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 48/2004, é a regulamentação em vigor para o registro de medicamentos fitoterápicos. Essa RDC determina os aspectos necessários ao registro, como a identificação botânica das espécies vegetais que são utilizadas, os padrões de qualidade e identidade e as provas de eficácia e segurança que validem as indicações terapêuticas propostas.

Segundo Brasil (Citado por CARVALHO, *et al.*, 2008), existe também uma Resolução Específica (RE), a RE 88/2004, que considera uma lista de referências bibliográficas para garantir a avaliação de segurança e eficácia desses fitoterápicos. Segundo Brasil (Citado por CARVALHO, *et al.*, 2008), a RE 90/2004 contém uma guia para a realização de testes de toxicidade pré-clínica dos fitoterápicos e a RE 91/2004 é a que corresponde a guia para a realização de modificações, inclusões, notificações e até o cancelamento pós-registro dos medicamentos fitoterápicos.

Segundo Brasil (Citado por CARVALHO *et al.*, 2008), no registro dos medicamentos fitoterápicos se aplica legislações que são responsáveis por normatizarem o registro desses medicamentos, tais como as normas de

publicidade, a RDC 102/2000, a regulamentação para a certificação das Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC), a RDC 210/2003, dentre outras.

A ANVISA disponibiliza várias formas para que os usuários de medicamentos fitoterápicos tenham acesso ao registro e informações sobre se o que estão usando tem certificação pela ANVISA (CARVALHO *et al.*, 2008).

Uma dessas formas é pela *internet*, onde o usuário pode ter acesso ao *site* da ANVISA para verificar, por exemplo, o registro de determinado fitoterápico. Esse é de livre acesso a toda população brasileira. Outra forma importante para se consultar é a DATAVISA, que é um sistema de cadastramento utilizado pela ANVISA desde 2002, onde o usuário pode ter acesso a dados como composição de sua formulação registrada, validade do medicamento, cuidados de conservação entre outras informações (CARVALHO, *et al.*, 2008).

Com base na lista de substâncias de origem vegetal cadastradas pela ANVISA, foi realizado um levantamento no ano de 2007, onde os fitoterápicos foram classificados entre simples e compostos (CARVALHO, *et al.*, 2008).

Na classificação realizada pela ANVISA, o *Piper methysticum* mais conhecido como kava-kava, obteve a classificação de categoria terapêutica comprovada no registro como Ansiolítico Simples (CARVALHO, *et al.*, 2008).

Com relação ao *P. methysticum*, a RDC n. 48, juntamente com a RE n. 89 de 2004 facilitam seu registro como medicamento fitoterápico por incluí-lo na Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos, que não exige a validação das indicações terapêuticas e a segurança de uso, desde que sejam obedecidas condições definidas. Com relação ao kava-kava, devem ser respeitadas integralmente as seguintes especificações: - Parte utilizada: rizoma; - Marcador: cavapironas; - Formas de uso: extratos ou tinturas; - Indicações: ansiedade, agitação, insônia e tensão nervosa; - Dose diária: 60 a 120 mg de cavapironas; - Via de administração: oral. - Restrição de uso: venda sob prescrição médica; utilizar no máximo por dois meses (CARVALHO, *et al.*, 2008).

Os casos relatados de hepatotoxicidade fez com que a ANVISA, incluísse a kava-kava como medicamento de tarja vermelha, isso é, somente será permitida a venda com a prescrição médica, segundo a Resolução-RE n.356 de 28 de fevereiro de 2002, e incluem, também, os produtos a base de kava-kava. No mercado, alguns desses medicamentos são conhecidos como Ansiopax®, Laitan®, Kavasedon®, entre outros (JUSTO & SILVA, 2008b).

2.17 FARMACOVIGILÂNCIA

O conceito de farmacovigilância, de acordo com a OMS, é a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos (BALBINO & DIAS, 2010).

A farmacovigilância tem como objetivo detectar eventos adversos que são conhecidos ou não, e verifica o possível aumento de incidência dos mesmos. Também avalia em relação aos produtos e os riscos e benefícios causados por eles, e assegura toda eficácia, qualidade e segurança para o uso racional desses produtos (BALBINO & DIAS, 2010).

Atualmente, a Resolução RDC nº48, de 16 de março de 2004, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), normatiza o registro de medicamentos fitoterápicos enquanto que a Resolução RDC nº4, de 10 de fevereiro de 2009, dispõe sobre as normas de farmacovigilância (BALBINO & DIAS, 2010).

Uma pesquisa realizada pelos dados da Gerência de Farmacovigilância da ANVISA realizou uma análise sobre notificações de eventos adversos que citavam plantas medicinais e fitoterápicas (BALBINO & DIAS, 2010).

Nessa análise, constatou-se que um terço das notificações de eventos adversos refere-se a plantas medicinais ou alguns derivados que não possui registro na ANVISA, pois, as aquisições dessas plantas podem ser feitas através da *internet*, feiras livres e outros locais irregulares (BALBINO & DIAS, 2010).

A ANVISA avalia todas as notificações recebidas quanto à gravidade e a causalidade. Entre essas notificações, trinta eventos adversos

notificados foram graves, cerca de 18,3%, sendo que três levaram a óbito, sendo que duas mortes foi por hepatite fulminante causado pelo uso de *Piper metysticum*. Nesses casos relativos à kava-kava descartou-se a possibilidade de hepatite viral e alcoólica (BALBINO & DIAS, 2010).

O FDA alertou, em 2002 a existência de 25 casos de toxicidade hepática na Alemanha e Suíça, incluindo casos de cirrose, hepatite e falência renal. Há também relato de caso de transplante hepático em uma mulher jovem americana que utilizava suplemento contendo kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst.). Há também relatos de nefropatias seguidos de rápida falência renal pela ingestão de plantas chinesas (BALBINO & DIAS, 2010).

O uso de plantas medicinais tem que ser questionado pelos profissionais de saúde aos pacientes, pois, esses devem ser treinados para informar sobre o uso dessas plantas medicinais e fitoterápicas e alertar quando ocorrer reações adversas, que essas devem ser notificadas no Sistema Nacional de Farmacovigilância (BALBINO & DIAS, 2010).

2.18 ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO AOS USUÁRIOS DE KAVA-KAVA

O uso racional de medicamentos abrange: o prescritor, o paciente e o farmacêutico. O prescritor tem a função de estabelecer a terapia adequada, mas, a eficácia terapêutica também depende do comportamento do paciente em seguir as orientações sobre a utilização adequada dos medicamentos, sendo que, esta é uma prática farmacêutica que deve ser fornecida no instante da dispensação, pois, é importante que o profissional farmacêutico saiba estabelecer uma aproximação, através da qual o paciente sinta-se seguro para transmitir suas expectativas e obter instruções sobre o tratamento (NICOLETTI *et al.*, 2010b; RATES, 2001).

Antes de utilizar o medicamento deve-se observar o prazo de validade, as características organolépticas e manter fora do alcance das crianças. A dose diária de extrato de *P. methysticum* deve totalizar um limite compreendido entre 60 a 210 mg de kavalactonas.

A forma farmacêutica sólida deve ser administrada via oral, ingerida inteiramente e sem processo de mastigação com quantidade de água necessária para que sejam engolidas, após as refeições. Devido ao fato que os constituintes dessa planta são lipossolúveis, subentende-se que, alimentos gordurosos facilitam a absorção dos seus princípios ativos (BRASIL, 2010).

A Organização Mundial da Saúde orienta para que esta droga não seja administrada por mais de três meses sem orientação médica; até mesmo dentro da posologia indicada, os reflexos motores e a habilidade na direção ou a operação de equipamentos pesados poderá ser afetada de maneira diversa (NICOLETTI, 2010b).

Se o paciente apresentar hipersensibilidade, leve amarelamento da pele, dos cabelos e unhas, é aconselhável interromper a utilização de kava-kava. Sendo que, não se devem administrar doses superiores do que a prescritas (BRASIL, 2010).

Em caso de superdosagem, o medicamento deverá ser interrompido o mais rápido possível e buscar atendimento médico para que sejam realizadas as medidas necessárias para manter as funções vitais. Quando as doses excessivas forem administradas em um curso rápido e intenso, deve-se fazer o tratamento com passagem de sonda nasogástrica, esvaziamento e lavagem gástrica. Se aparecer vermelhidão ou inchaço pelo corpo, pode haver necessidade de utilizar corticoides (BRASIL, 2010).

Segundo a ANVISA, os medicamentos que contém extrato de *P. methysticum* só podem ser administrados após dois a três dias da última dose de alprazolam. Durante o tratamento não devem ser consumidos bebidas alcoólicas, fármacos que atuam no SNC (benzodiazepínicos e barbitúricos), antidepressivos inibidores da monoaminaoxidase (MAO) (BRASIL, 2010).

“Contraindica-se o uso de medicamentos fitoterápicos à base de *P. methysticum* em pacientes com doença de Parkinson e/ou com história de efeitos extrapiramidais induzidos por fármacos” (BRASIL, 2010).

A ação de *P. methysticum* pode diminuir a eficácia terapêutica de alguns fármacos, como,

bromocriptina; pergolida; pramipexol; levodopa e amantadina. Além de potencializar os efeitos de medicamentos hepatotóxicos, tais como, acetaminofeno, inibidores da HMGCoA redutase, isoniazida, metotrexato, entre outros. Portanto, os pacientes que fizeram essa interação farmacológica devem fazer exames que avaliem as funções hepáticas (BRASIL, 2010).

3. CONCLUSÃO

A kava-kava é uma planta medicinal que se destaca pelas suas propriedades farmacológicas tendo efeitos ansiolíticos e indutores de relaxamento e sono, sendo utilizada no tratamento da ansiedade e distúrbios nervosos como estresse ou cansaço, agitação, epilepsia, depressão, entre outras doenças.

Seu uso atualmente no mercado como medicamento fitoterápico teve um grande destaque pelos casos de hepatotoxicidade que foram relatados, fazendo com que entrasse como venda somente sob prescrição médica.

Os medicamentos que contém extratos do rizoma de kava-kava são constituídos de kavalactonas (kavaína, diidro-kavaína, yangonina e desmetoxiangonina), que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC). Essa planta possui efeito ansiolítico, sedativo, analgésico, anticonvulsivante e anestésico local. Porém, no Brasil, a ANVISA indica este fármaco somente em estágios leves de ansiedade, nervosismo e tensão.

As propriedades farmacológicas do kava-kava são comparáveis às dos benzodiazepínicos, mas somente uma fraca ligação entre as kavalactonas e os receptores GABA_A e benzodiazepínicos foi detectada. Assim, receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e/ou canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes devem estar envolvidos no mecanismo de ação das kavalactonas. As propriedades anticonvulsivantes são similares às observadas para os anestésicos locais, especialmente a procaína. A analgesia produzida pelo kava-kava ocorre por via diferente da via dos opiáceos.

A kava-kava é um ansiolítico que apresenta eficácia e tolerabilidade, sem provocar sedação ou sonolência, quando são utilizadas doses que variam entre 50-70 mg de kavalactonas

2 a 4 vezes por dia. O consumo de kava-kava em doses recomendadas, geralmente, não provoca efeitos adversos. No entanto, idosos, portadores de doença de Parkinson e pacientes que tem problemas hepáticos, devem ter um rigoroso acompanhamento médico/ farmacêutico que devem avaliar o custo *versus* benefício dessa terapia farmacológica.

Portanto, os usuários de medicamentos fitoterápicos devem ser informados sobre eventos adversos, interações e contraindicações do fármaco que está sendo utilizado, pois, o prescritor e o dispensador, neste caso, o médico e o farmacêutico devem orientar o paciente sobre a terapia mais adequada. Ressalta-se que, o farmacêutico possui amplo conhecimento sobre o uso racional de medicamentos, e compreende-se, a importância da atuação farmacêutica na realização de um tratamento eficaz e seguro.

4. REFERÊNCIAS

- ANKE, J.; RAMZAN, I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with Kava (*Piper methysticum* Forst. f.). *Journal of Ethnopharmacology*. v.93, p.153-160. 2004.
- ALONSO, J. R. Tratado de fitomedicina: bases clínicas e farmacológicas. Editora: Isis. 1998. Buenos Aires, Argentina.
- BALBINO, E. E.; DIAS, M. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. v.20, n.6, p-992-1000, dez./2010.
- BRASIL 2010. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 95, de 28 de setembro de 2010. D.O.U de 29/09/2010.
- CARVALHO, A. C. B. *et al.* Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.18, n.2, p.314-319, abr./jun. 2008.
- COLÓ, Juliano. Kava-kava. Monografia, Curso de Farmácia e Bioquímica, USP, 2006.
- CORDEIRO. C. H. G.; CHUNG, M. C.; SACRAMENTO, L. V. S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. v.15, n.3, p.272-278, jul./set. 2005.
- FAUSTINO, T. T; ALMEIDA, R. B; ANDREATINI, R. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. v.32, n.4, p.429-436, dez./ 2010.
- FIRMO, W. C. A. *et al.* Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. *Cad. Pesq. São Luís*. v. 18, n. especial, p. 90-95. dez./ 2011.
- FOGLIO, M. A. *et al.* Plantas medicinais como fonte de recursos terapêuticos: um modelo multidisciplinar. *Multiciência*. Campinas. V. 7. Out./ 2006.
- JUSTO, S. C.; SILVA, C. M. Análises Físico-Químicas e da pureza do extrato seco de *Piper methysticum*G. Forster (Kava-Kava). *Visão acadêmica*. Curitiba, v.9, n.1, p.13-22, jan./jun./ 2008a.
- JUSTO, S. C.; SILVA, C. M. *Piper methysticum*G. Forster (Kava-Kava): uma abordagem geral. *Revista Eletrônica de Farmácia*. v.5,n.1, p.73-82, 2008b.
- NETO, A. R.; Farmacognosia Kava-Kava. 31f.(Curso de Fitomedicina). Campinas, Fundação *Herbarium* de Saúde e Pesquisa e Associação Argentina de Fitomedicina, 2004.
- NETO, J. Toniolo. Eficácia e tolerabilidade do extrato de kava-kava WS 1490* em estados de ansiedade. Estudo multicêntrico brasileiro. *Revista Brasileira de Medicina*. n.56., v 4., 1999.
- NICOLETTI, M. A. *et al.* Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Revista Infarma*. v.19, n.1/2, p.32-40, 2007a.
- NICOLETTI, M. A. *et. al.* Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. *Revista Saúde*. São Paulo, v. 4, n. 1, p. 25-39, 2010b.
- OLIVEIRA, F. Q.; GONÇALVES, L. A. Conhecimento sobre plantas medicinais e fitoterápicos e potencial de toxicidade por usuários de Belo Horizonte, Minas Gerais. *Revista Eletrônica de Farmácia*.v.3, n.2, p.36-41, 2006.
- PINTO, V. M. Avaliação toxicológica de preparação fitoterápica contendo *Piper metysticum* Forst Piperaceae (Kava-Kava) sobre o desenvolvimento pré- natal em ratos Wistar. 71f. (Dissertação de Mestrado em Ciências

Veterinárias na Área de farmacologia). Porto Alegre, UFRS, 2004.

RATES, S. M. K. Promoção do uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino de farmacognosia. Revista Brasileira de Farmacognosia. v. 11, n. 2, p. 57-69, 2001.

SILVA, J. D. T. *et al.* Kava-kava como aditivo fitoterápico na alimentação de codornas de postura. Revista Biotemas. São Paulo. v. 23, n.4, p.77-82, dez./2010.