

VALOR TERAPÊUTICO DE *PIPER METHYSTICUM*: CONSIDERAÇÕES GERAIS E SEGURANÇA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

THERAPEUTIC VALUE OF PIPER METHYSTICUM: GENERAL CONSIDERATIONS AND
SAFETY IN THE TREATMENT OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER

DANIELLY MENDES PERES¹, MONICA BORDIN PESSUTO², GISELY CRISTINY LOPES^{3*}

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Mestre em Ciências Farmacêuticas, Co-orientadora do Trabalho de Conclusão de Curso do Bacharelado em Farmácia da Faculdade Ingá; 3. Doutora em Ciências Farmacêuticas, Orientadora do Trabalho de Conclusão de Curso do Bacharelado em Farmácia da Faculdade Ingá.

* Rodovia PR 317, n° 6114, Maringá, Paraná, Brasil, CEP: 87035-510, giselycl@gmail.com

Recebido em 04/09/2014. Aceito para publicação em 15/09/2014

RESUMO

Desde os primórdios, a humanidade busca junto a natureza alternativas para o tratamento dos seus males. Nos dias atuais, a Fitoterapia tem auxiliado o homem moderno na manutenção de sua saúde, no entanto, essa modalidade terapêutica deve ser orientada e acompanhada por profissionais de saúde, devido aos riscos de toxicidade. No transtorno de ansiedade generalizada (TAG), doença muito comum atualmente, a busca por tratamentos alternativos é frequente. Dentro do arsenal terapêutico para o tratamento deste transtorno, *Piper methysticum*, conhecida popularmente como kava-kava, tem sido tradicionalmente empregada. O medicamento fitoterápico, obtido a partir da kava-kava, apresenta boa eficácia terapêutica sem causar grandes efeitos colaterais, quando utilizados em doses adequadas e com orientação médica. O presente estudo tem por finalidade, demonstrar as vantagens da utilização adequada do *P. methysticum* no tratamento da ansiedade generalizada (TAG), em comparação ao uso dos ansiolíticos sintéticos, que causam dependência e podem ocasionar síndrome de retirada.

PALAVRAS-CHAVE: *Piper methysticum*, Kava-Kava, transtorno de ansiedade generalizada, fitoterapia, medicamento fitoterápico.

ABSTRACT

Since the early days, humanity searching along the nature, alternatives for treatment of their ailments. Nowadays, phytotherapy has helped modern man in maintaining your health; however, this treatment modality should be guided and monitored by health professionals because of the risks of toxicity. In generalized anxiety disorder (GAD), very common illness in the days of current, the search for alternative treatments is very common. Thus, within the therapeutic arsenal for the treatment of this disorder, *Piper methysticum*, commonly

known as kava-kava, has been employed in the treatment of GAD. The polyherbal formulation, derived from the kava-kava, has good therapeutic efficacy without serious side effects when used in appropriate doses and medical guidance. This study aims to demonstrate the benefits of appropriate use of *P. methysticum* in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD), compared to the use of synthetic anxiolytics, addictive and may cause withdrawal syndrome.

KEYWORDS: *Piper methysticum*, Kava-Kava, generalized anxiety disorder, phytotherapy, polyherbal formulation.

1. INTRODUÇÃO

A utilização medicinal das plantas tem sido aplicada desde os tempos remotos. Seu poder curativo é tão antigo quanto o aparecimento da espécie humana. O homem primitivo buscava na natureza a cura para diversos males, sendo de ordem espiritual ou física. Por muito tempo as plantas medicinais foram utilizadas como única alternativa de cura, e mesmo com desenvolvimento dos medicamentos obtidos por síntese química, e os avanços na farmacologia e terapêutica, ainda se buscam tratamento para diversos males com a fitoterapia¹.

A sociedade moderna impõe ao homem o desafio de uma adaptação rápida em muitos âmbitos da vida. Devido a exigências como essa, várias patologias relacionadas ao estresse, fobia e ansiedade tornam-se comuns ao nosso cotidiano².

Devido ao padrão de vida da sociedade atual, a ansiedade tem afligido cada vez mais pessoas, o que desencadeia altos índices de prescrição, produção e vendagem de ansiolíticos sintéticos³.

Considerando-se que o *Piper methysticum* G. Forst. (Piperaceae), conhecido popularmente como Kava-Kava,

pode ser uma opção fitoterápica na terapêutica do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e distúrbios simples de ansiedade o presente trabalho bibliográfico tem por objetivo apresentar sua viabilidade e segurança no auxílio a prescrições médicas, e na atenção farmacêutica de pacientes acometidos por esses transtornos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada através de revisão bibliográfica com artigos nacionais e internacionais obtidos das bases de dados BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), PUBMED (Us National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (Scientific Electronic Library), com o intuito de realizar uma análise interpretativa sobre o uso racional da *P. methysticum* nos transtornos de ansiedade.

3. DESENVOLVIMENTO

Identificação e caracterização do problema

Os transtornos de ansiedade geram impactos negativos e redução significativa na qualidade de vida do indivíduo por eles afetado. Tais transtornos geram grandes custos sociais, tanto em função do sofrimento individual quanto pelos reflexos indiretos como, baixa produtividade, afastamento laboral, maior morbidade e mortalidade, e altas taxas de comorbidade⁴.

Estima-se que a prevalência do TAG ao longo de toda a vida seja de 5,7% e de cerca de 3,1% em períodos de 12 meses. No entanto, cerca de 10% da população em geral apresenta traços de nervosismo, tensão e tendência crônica a remoer preocupações em intensidade capaz de prejudicar seu desempenho na vida cotidiana. O perfil sociodemográfico dos pacientes com TAG sugere que este é mais comum em mulheres, pessoas solteiras e de classes sociais mais baixas⁵.

A ansiedade e o medo são emoções presentes em todos os seres humanos independente do contexto socio-cultural que se encontram, e passam a ser reconhecidos como patológicos quando são exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo e interferem com a qualidade de vida, conforto emocional ou o desempenho diário do indivíduo⁶.

O TAG é caracterizado por sintomas ansiosos persistentes que afetam uma extensa variedade de comportamentos do paciente nas mais diversas situações. Essas manifestações podem variar ao longo da vida e incluem: sintomas de tensão motora, como tremores, incapacidade para relaxar, fadiga e cefaleia; sintomas de hiperatividade autonômica como palpitações, sudorese, tonturas, ondas de frio ou calor, falta de ar e urgência miccional; e sintomas de hipervigilância, como insônia, irritabilidade e dificuldade de concentração. Além dos sintomas somá-

ticos, que caracteriza através da presença de um humor ansioso com preocupação constante na forma de expectativa apreensiva sobre possíveis consequências catastróficas de situações comuns ligadas ao trabalho, estudo ou vida familiar⁵.

O arsenal terapêutico atual para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) conta com medicamentos de ação ansiolítica, como os benzodiazepínicos, a buspirona, antidepressivos tricíclicos (ADT), antidepressivos seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), β -bloqueadores, antipsicóticos, e ainda alguns relatos de uso de anti-histamínicos no tratamento dos transtornos de ansiedade⁷.

De acordo com Cordioli⁸, o uso de ansiolíticos em doses altas por um longo período pode gerar quadro de dependência ou ainda ocasionar uma síndrome de retirada, gerando um quadro semelhante ao provocado pela ansiedade, podendo ocorrer, em casos mais graves, convulsões, confusão, delírium e sintomas psicóticos.

Nesse contexto, observa-se a busca por medidas não farmacológicas, tal como psicoterapia e ainda a busca por alternativas junto a fitoterapia, como o uso de medicamentos fitoterápicos a base de extratos de *P. methysticum*⁹.

Considerações sobre *Piper methysticum*

Uso popular

P. methysticum conhecida popularmente por kava-kava, pimenta embriagante, yagona, entre outros nomes, pertence à família Piperaceae. É nativa das ilhas do Oceano Pacífico Sul, onde é utilizada em rituais e cerimônias culturais e religiosas. Trata-se do seu emprego como bebida psicoativa, preparada a partir do rizoma da droga vegetal¹⁰. O uso do Kava-Kava nestes rituais é considerado como um meio de promover o bem estar, diminuindo a fadiga e da ansiedade, portanto, utilizado popularmente por esses povos a muitos anos¹¹.

Na atualidade essa planta tem sido utilizada no tratamento de ansiedade, e de distúrbios relacionados ao stress, entre outras enfermidades psiquiátricas. Além disso, relatos sugerem o uso empírico de extratos de *P. methysticum* no tratamento de infecções, principalmente dos órgãos genitais. No entanto, a falta de informações científicas para esse uso, limita seu emprego, devendo ser levada em consideração o risco e benefício antes do seu uso¹².

Aspectos Botânicos

A primeira descrição botânica de *P. methysticum* foi feita pelo botânico sueco Johann G. Foster, durante as expedições do capitão James Cook em áreas do Pacífico sul no período de 1768 a 1771. A denominação *Piper*, faz alusão a seu sabor picante e *methysticum*, seria uma tradução da palavra grega “methu”, que significa bebida embriagante¹³.

P. methysticum (Figura 1) trata-se de um arbusto dioico, vertical, com dois a três metros de altura, com folhas grandes e rígidas em forma de coração. Possuem de 9 a 13 nervuras, sendo menos salientes na face interior; estípulas presentes e grandes. A parte central da raiz é bastante porosa com feixes lenhosos e finos que são torcidos de forma irregular e separados por espaços medulares, dando origem a malhas sob a casca. O caule é subterrâneo do tipo rizoma, podendo pesar até 10 kg, ramificado, corpulento, com várias raízes¹¹.



Figura 1. *Piper methysticum*, folhas (A); rizomas (B). Fonte: JUSTO & SILVA¹⁴.

Estudos Químicos

O estudo da composição química de *P. methysticum*, aponta até o presente, raízes e rizomas ricos em ácido benzóico, ácido cinâmico, cavalactonas (relacionadas com as α -pironas: cavaína, dihidrocavaína, metisticina e dihidrometisticina) (Figura 2), estigmasterol, flavonoides, alcaloides, além de minerais como o potássio, entre outros¹⁵⁻¹⁷, substâncias estas que provavelmente estejam relacionadas com as propriedades responsáveis pelos efeitos ansiolíticos e antidepressivos do extrato de kava-kava¹⁸.

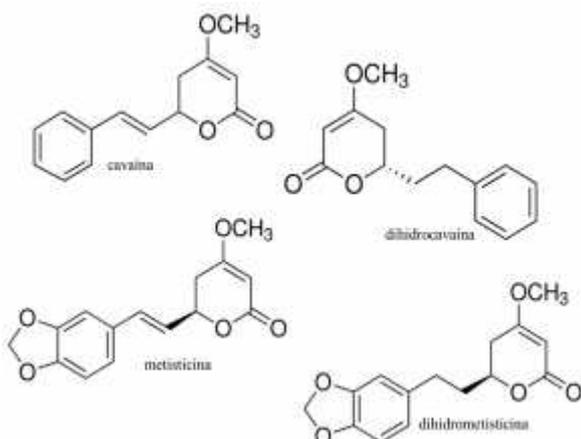


Figura 2. Cavalactonas isoladas de *P. methysticum*

Atividade biológica

Os princípios ativos de *P. methysticum*, tradicionalmente utilizados na fitoterapia encontram-se na raiz e no rizoma da espécie vegetal, e são utilizados geralmente na forma de extrato seco padronizado em 30% de cavalactonas. Estudos farmacológicos apontam, que os efeitos proporcionados pelo extrato padronizado, como por exemplo, o relaxamento muscular central, útil em estados de tensão e estresse, que influenciam no controle da ansiedade, são superiores aos efeitos terapêuticos dos compostos isolados. Isso se deve principalmente pela ação sinérgica dos princípios ativos presentes na droga vegetal, tais como as cavapironas e flavonoides¹⁹.

De acordo com experimentos em animais, as cavalactonas têm ação relaxante muscular, espasmolítica, anestésica local e antiarrítmica. Em estudos clínicos, elas têm mostrado um perfil de ação claramente ansiolítico, sem sinais de vício e dependência nas doses avaliadas^{20,21}.

De acordo com Justo & Silva¹⁴, que realizaram um estudo comparativo, entre o efeito terapêutico de uma dose diária equivalente a 210 mg de cavalactonas, em comparação ao efeito de 15 mg/dia de oxazepam ou 9 mg/dia de bromazepam em um estudo de seis meses de duração, os resultados foram bastantes significativos, quanto ao uso do fitofármaco.

Estudos recentes sugerem que há vantagens no uso da *P. methysticum*, em comparação aos ansiolíticos tradicionais. Segundo os autores, a utilização do extrato padronizado de kava-kava apresenta boa eficácia e tolerabilidade, além de agir sem provocar sonolência quando administrada em doses com variação entre 50-70 miligramas de cavalactonas em duas ou quatro administrações diárias¹¹.

Além disso, estudos sobre os efeitos de *P. methysticum* sobre o Sistema Nervoso Central, apontam propriedades anticonvulsivantes, que são atribuídas a ação da cavaína sobre os canais de sódio dependentes de voltagem²².

As propriedades farmacológicas do kava-kava são comparáveis às dos benzodiazepínicos, no entanto, somente uma fraca ligação entre as cavalactonas e os receptores GABA_A e benzodiazepínicos foi detectada²¹. Assim, receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e/ou canais de Ca²⁺ voltagem-dependentes devem estar envolvidos no mecanismo de ação das cavalactonas. As propriedades anticonvulsivantes são semelhantes às observadas para os anestésicos locais especialmente a procaína. A analgesia produzida pelo kava-kava ocorre por via diferente da via dos opiáceos^{11,22}.

Segurança

O uso seguro de *P. methysticum* engloba três sujeitos do tratamento, o médico prescriptor, o paciente e o farmacêutico. O médico tem a função de estabelecer a tera-

pia correta, porém a eficácia dessa terapia necessita do correto cumprimento das orientações pelo paciente. Neste contexto, o profissional farmacêutico como um aproximador entre o paciente e a correta utilização do medicamento prescrito, é fator primordial no segmento farmacoterapêutico, pela atenção farmacêutica que exerce no momento da dispensação do medicamento, pois é através desta ferramenta, que o paciente irá se comprometer com o tratamento¹³.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece que *P. methysticum*, não seja administrada por mais de três meses sem orientação médica; até mesmo dentro da posologia indicada, pois os reflexos motores e a habilidade na direção ou a operação de equipamentos pesados poderá ser afetada de maneira significativa²³.

É indicada a suspensão do tratamento caso o paciente venha a apresentar leve amarelamento de olhos, pele, cabelo e unhas, pois tal quadro pode ser um indicativo de intoxicação hepática. A conduta médica para casos de superdosagem consiste na interrupção imediata do tratamento e a tomada de medidas para a manutenção das funções vitais. Para as doses excessivas administradas em curso rápido e intenso, além das medidas profiláticas de manutenção das funções vitais, recomenda-se a passagem de sonda nasogástrica, esvaziamento e lavagem gástrica, podendo ser necessário o uso de corticoides, caso o paciente apresente inchaço ou vermelhidão pelo corpo¹².

Para garantir a segurança do tratamento, ainda se recomenda a observação do prazo de validade, das características apresentadas pelo produto e os cuidados de conservação e armazenamento.

A dosagem diária recomendada de *P. methysticum* para que os efeitos biológicos sejam atingidos, pode variar entre 60 mg e 90 mg de cavalactonas divididas em até 4 tomadas. No entanto, a dosagem limitrofe diária segura de é de 210 mg de cavalactonas²⁴.

Quando utilizada nessas dosagens, geralmente não ocasionam efeitos adversos. No entanto, cuidados e avaliação do risco-benefício devem ser tomadas em pacientes portadores de problemas hepáticos e, em idosos com doença de Parkinson.

Efeitos adversos e Hepatotoxicidade

Atualmente são comercializadas preparações farmacológicas do extrato de *P. methysticum* em vários países Europeus, Estados Unidos e Brasil. Porém sua venda foi proibida na Suíça, e Alemanha estuda uma possível proibição de venda devido a relatos de hepatotoxicidade.

No Brasil, relatos de hepatotoxicidade, levaram a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a incluir os medicamentos à base de *P. methysticum*, na lista de medicamento vendidos somente com prescrição médica, segundo a Resolução-RE n.356 de 28 de fevereiro de 2002²⁴.

De acordo com notificações recebidas pela ANVISA, ocorreram no Brasil alguns casos graves de intoxicações hepáticas, gerando óbito ou necessidade de transplante hepático. O que acarreta uma atuante farmacovigilância e necessidades de orientações precisas ao paciente, tanto por parte do prescritor quanto pelo farmacêutico sobre o uso desse fitoterápico¹¹.

A metabolização dos fármacos pelo organismo envolve uma série de processos como oxidação, redução e hidrólise, em uma primeira fase, e glucuronização, sulfatação, acetilação e metilação em uma segunda fase. Para que ocorra a hepatotoxicidade e essa venha a resultar em lesão hepática, geralmente ocorre a participação de metabólitos tóxicos que desencadeiam uma resposta imunitária ou afetam de forma direta a composição bioquímica das células²⁵.

Nesse contexto, os relatos de hepatotoxicidade desencadeada pelo uso de *P. methysticum*, devem-se a três possíveis mecanismos desencadeadores desse processo, sendo eles, a inibição do citocromo P450 (CYP450), a redução dos níveis de glutatona hepática, e com menor possibilidade, a inibição da atividade da enzima ciclooxigenase (COX)¹³.

Nota-se que as interações medicamentosas oferecem aumento na possibilidade de reações adversas, dessa forma, o uso concomitante de kava-kava com outros fármacos, fitoterápicos ou sintéticos, aumenta a possibilidade de hepatotoxicidade. Além disso, fatores individuais, como maior suscetibilidade individual à essa condição, devido às características singulares metabolismo do paciente¹⁰.

Quanto às contraindicações alguns estudos apontam a possibilidade de perda do tônus uterino provocando complicações durante a gravidez, além de seus princípios ativos ser excretados no leite materno, recomendando dessa forma, sua contraindicação em caso de gravidez e amamentação. Destaca-se também a necessidade de não utilização concomitante com álcool e outras substâncias que atuem sobre o SNC¹².

Todavia, relatos demonstram que a kava-kava pode causar algumas adversas com o uso prolongado como reações alérgicas, pigmentação da pele, fadiga matinal no início do tratamento, movimentos involuntários, prejuízos de deglutição e respiração, contrações involuntárias não ritmadas e contínuas nas extremidades, desconforto gastrointestinal, cefaleias, tonturas, má nutrição perda de peso, perda da função hepática e renal¹⁸.

Assim, o conhecimento da toxicidade do medicamento fitoterápico, dito “alternativo” ressalta que programas de vigilância e controle de qualidade são de extrema importância na fabricação desses produtos quando industrializados ou na preparação quando utilizados de forma tradicional (chás e extratos caseiros). Assim, clínicos prescritores e todos os profissionais da saúde, devem estar cientes dos potenciais tóxicos dos produtos à

base de extratos vegetais, para garantir a segurança de sua utilização²⁵.

4. CONCLUSÃO

Ao abordar os relatos de literatura, aqui expostos, nota-se que a Kava-kava ganha destaque devido a seus princípios ativos possuírem efeitos ansiolíticos, além de induzirem o relaxamento e o sono. Sendo usada portanto, como tratamento fitoterápico em casos de ansiedade e outros distúrbios neuropsiquiátricos, tais como: cansaço, depressão, estresse, dentre outras doenças que atingem o SNC.

No entanto, observa-se que o uso indiscriminado de fitoterápicos, devido à crença popular de que medicamentos naturais não são prejudiciais à saúde, coloca em risco a saúde da população. Através da realização deste estudo, foi possível enfatizar a necessidade de controle no uso desses medicamentos uma vez que podem ocorrer interações medicamentosas e intoxicações no caso de automedicação.

No caso da *P. methysticum*, destaca-se a possibilidade de hepatotoxicidade em uso prolongado ou em doses elevadas, o que reforça a necessidade de prescrição médica e orientação farmacêutica para que o tratamento seja feito de maneira correta e se obtenha os efeitos esperados sem interferentes.

Os benefícios do uso da kava-kava como medicamento ansiolítico, em comparação aos fármacos sintéticos comumente utilizados no tratamento da TGA, são devido a menor incidência de efeitos colaterais, tais como: sonolência e sedação, e ainda por não ocasionar dependência física, podendo ocorrer a suspensão do tratamento com maior facilidade sem ocasionar síndromes de retirada.

No entanto, no Brasil a ANVISA recomenda seu uso, apenas em manifestações leves de ansiedade, nervosismo e tensão. Reforçando a necessidade de prescrição médica para a sua comercialização, devido aos riscos oferecidos pela automedicação, uma vez que seu uso indiscriminado pode resultar intoxicações, lesões hepáticas graves e óbito.

Devido a possibilidade de interações medicamentosas entre kava-kava e outros fármacos, sejam eles sintéticos ou fitoterápicos, o que oferecem aumento na probabilidade de reações adversas, torna-se extremamente necessário o acompanhamento médico e farmacêutico, a fim de avaliar os fatores de risco-benefício e adequação da posologia ao paciente a ser medicalizado com extratos de *P. methysticum*, uma vez que o uso indiscriminado e fatores de pré-disposição orgânica são citados como desencadeantes de processos hepatotóxicos.

Conflito de interesse

Os autores afirmam que não tem qualquer conflito de

interesse com o tema abordado no artigo.

REFERÊNCIAS

- [1] Emerenciano CS, Araújo APS. Fitoterapia na promoção de saúde e o seu uso na prática clínica da acupuntura. *UNINGÁ Review* 2010; 01:26-33.
- [2] Forni-Santos LF, Osório FL, Loureiro SR, Hallak JEC, Crippa JAS. Tratamentos farmacológicos para o transtorno de ansiedade social: existem novos parâmetros na atualidade?. *Rev Psiq Clín.* 2011; 38(6):238-46.
- [3] Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO. Tratado de psiquiatria clínica. 5. Ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
- [4] Menezes GB, Fontenelle LF, Mululo S, Versiani M. Resistência ao tratamento nos transtornos de ansiedade: fobia social, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29(Supl II):S55-60.
- [5] Miguel EC, Gentil V, Gattaz WF. Clínica Psiquiátrica. São Paulo: Manole; 2011.
- [6] Castillo ARGL, Recondo R, Asbahr FR, Manfred GG. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(Supl II):20-3.
- [7] Andreatini R, Boengen-Lacerda R, Zorzetto-Filho D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Rev Bras Psiquiatr* 2001; 23(4):233-42.
- [8] Cordioli AV. Psicofármacos. 4ª Ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
- [9] Veloso DP, Guidini P, Comério RM, Silva AG. Plantas utilizadas em fitomedicamentos para os distúrbios do sono. *Natureza on line* 2008; 6 (1):29-35.
- [10] Chanwai LG. Kava toxicity. *Emergency Medicine* 2000; 12(2):142-5.
- [11] Barbosa DR, Lenardon L, Partata AK. Kava-kava (*Piper methysticum*): uma revisão geral. *Rev Cien ITPAC* 2013; 6(3):1-19.
- [12] Cordeiro CHG, Chung MC, Sacramento LVS. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Rev Bras Farmacogn* 2005; 15(3):272-8.
- [13] Amorim MFD, Diniz MFFM, Araújo MST, Pita JCLR, Dantas JG, Ramalho JA, Xavier AL, Palomaro TV, Júnior NLB. The controvertible role of kava (*Piper methysticum* G. Foster) an anxiolytic herb, on toxic hepatitis. *Rev Bras Farmacogn* 2007; 17(3):448-54.
- [14] Justo SC, Silva CM. *Piper methysticum* G. Forster (Kava-Kava): Uma abordagem Geral. *Rev Eletr Farm* 2008; 5(1):73-82.
- [15] Duffield AM, Lidgard RO, Low GK. Analysis of the constituents of *Piper methysticum* by gas chromatography methane chemical ionization mass spectrometry. New constituents of kava resin. *Biomed Environ Mass Spectr* 1986;13:305-13.
- [16] Smith RM, Thakrar H, Arowolo A. High-performance liquid chromatography of kava lactones from *Piper methysticum*. *J Chromatography* 1984; 283:303-8.
- [17] Klohs MW, Keller F, Williams RE. A chemical and pharmacological investigation of *Piper methysticum* Forst. *J Med Pharm Chem* 1959; 1(1):95-103.
- [18] Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Fitoterapia Racional: Um

- guia de fitoterapia para a ciências da saúde. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2002.
- [19] Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(1):84-9.
- [20] Kretzschmar R, Meyer HJ. Comparative studies on the anticonvulsant activity of the pyrone compounds of *Piper methysticum* Forst. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1969; 177(2):261-70.
- [21] Davies LP, Drew CA, Duffield P, Johnston GA, Jamieson DD. Kava pyrones and resin: studies on GABAA, GABAB and benzodiazepine binding sites in rodent brain. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71(2):120-6.
- [22] Gleitz J, Friese J, Beile A, Ameri A, Peters T. Anticonvulsive action of (+/-)-kavain estimated from its properties on stimulated synaptosomes and Na⁺ channel receptor sites. *Eur J Pharmacol* 1996; 315(1):89-97.
- [23] Nicoletti MA, Carvalho KC, Oliveira Jr MA, Bertasso CC, Caporossi PY, Tavares APL. Uso Popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal ou plantas medicinais: Principais interações decorrentes. *Rev Saúde* 2010; 4(1):25-39.
- [24] Teixeira LTA, Silveira-Júnior LS, Queiroz FM, Oliveira CN, Schwarz A. Avaliação de efeitos toxicológicos e comportamentais da *Hypericum perforatum* e da *Piper methysticum* em ratos. *Rev Bras Tox* 2009, 22(1-2):42-9.
- [25] Humberton CL, Akhtar J, Krenzelok EP. Acute Hepatitis Induced by Kava-Kava. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41(2): 109-13.

The logo for BJSCR (Brazilian Journal of Surgical and Clinical Research) features the letters 'BJSCR' in a bold, yellow, sans-serif font. The letters are set against a dark, circular background that has a subtle glow and a slight reflection effect below it.