

## *Piper methysticum* G. Forst

### IDENTIFICAÇÃO

#### Família

Piperaceae.<sup>(1)</sup>

#### Nomenclatura popular

Kava-kava.<sup>(2)</sup>

#### Parte utilizada/ órgão vegetal

Rizoma.<sup>(2)</sup>

### INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Indicado para o tratamento sintomático de estágios leves a moderados de ansiedade e insônia, em curto prazo (1-8 semanas de tratamento).<sup>(3-12)</sup>

### CONTRAINDICAÇÕES

Durante a gravidez e lactação, e em pacientes com depressão endógena ou afecções hepáticas. Vários casos de toxicidade hepática foram relatados na Europa após uso de produtos à base de plantas contendo extratos de *P. methysticum*.<sup>(4,13)</sup>

É contraindicado para pacientes com afecções hepáticas (hepatite, cirrose, icterícia e outros) e/ou que utilizam medicamentos que possam causar hepatotoxicidade, tais como acetaminofeno, inibidores da HMG-CoA redutase, isoniazida, metotrexato, entre outros.

Esse fitoterápico é contra indicado para menores de 12 anos, e para lactantes.

### PRECAUÇÕES DE USO

*P. methysticum* não deve ser administrado por mais de 3 meses sem orientação médica. Mesmo quando administrado no intervalo de dosagem recomendada, reflexos motores e a capacidade de dirigir ou operar máquinas pesadas podem ser prejudicados.<sup>(4)</sup>

### EFEITOS ADVERSOS

Estudo de farmacovigilância envolvendo 4.049 pacientes que receberam extrato padronizado de *P. methysticum* contendo 70% de kavapironas (extrato 150 mg, equivalente a 105 mg kavapironas) por via oral/dia durante sete semanas, reações adversas foram relatadas em 61 pacientes (1,5%). As principais reações foram queixas gastrointestinais ou reações alérgicas cutâneas.<sup>(9,14)</sup> Em estudo com 3.029

pacientes que receberam extrato padronizado de *P. methysticum* com 30% de kavapironas (800 mg de extrato, equivalente a 240 mg kavapironas) por via oral/dia durante 4 semanas, reações adversas foram relatadas em 2,3% dos pacientes. Foram relatados casos de reações alérgicas, de queixas gastrointestinais, de cefaleia ou tonturas, e de outros problemas indefinidos.<sup>(14, 25)</sup> A administração crônica do rizoma ou suas preparações podem causar coloração amarelada transitória da pele e unhas, reversível após a descontinuação da droga.<sup>(4)</sup> Excesso e abuso crônico de infusões do rizoma têm sido historicamente associados à dermatopatia escamosa e eruptiva de etiologia desconhecida.<sup>(15)</sup> Reações alérgicas da pele e ictiose também foram relatadas.<sup>(16-18)</sup> Em duas pacientes, a reação foi observada em áreas ricas em glândulas sebáceas, sendo que fizeram uso por 3 semanas em terapia antidepressiva sistêmica com o rizoma. A reação resultou na formação de pápulas e placas na face ventral e dorsal do tórax.<sup>(19)</sup>

Estudo em uma comunidade aborígene australiana demonstrou que o abuso crônico do rizoma de kava levou à desnutrição e perda de peso, aumento dos níveis de  $\gamma$ -glutamyl transferase, diminuição dos níveis de proteína do plasma, e redução do volume de plaquetas e número de linfócitos.<sup>(20)</sup> Em voluntários saudáveis, distúrbios da acomodação visual, e distúrbios no equilíbrio oculomotor, foram notificados após a ingestão de grandes doses de kava.<sup>(21)</sup> O consumo crônico (6 meses) de grandes quantidades da infusão do rizoma (5-6 xícaras/dia) tem sido relatado como causador de anorexia, diarreia e distúrbios visuais.<sup>(17)</sup> Um relato de caso de atetose envolvendo membros, tronco, pescoço e da musculatura facial, com atetose acentuada da língua, foi associado ao consumo crônico de grandes quantidades do rizoma de kava.<sup>(22,23)</sup>

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A eficácia de medicamentos e drogas de ação central, tais como álcool, barbitúricos e outros psicofármacos pode ser potencializada.<sup>(4)</sup> Foi relatada a interação medicamentosa entre *P. methysticum*, alprazolam, cimetidina e terazosina.<sup>(24)</sup>

### FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas ou comprimidos contendo a droga vegetal e extratos secos para uso oral.<sup>(4)</sup>

## VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Dose diária: droga vegetal ou extratos, equivalente a 60–210 mg de kavapironas ou 100 mg do extrato padronizado (70% de kavapironas), três vezes ao dia; na concentração de 30%, a dose é de 200 mg três vezes ao dia.<sup>(4,7,10-12,25)</sup>

## TEMPO DE UTILIZAÇÃO

O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo médico.

## SUPERDOSAGEM

Os sintomas de intoxicação após uso de altas doses de *P. methysticum* são: ataxia, desequilíbrio, distúrbios da fala, fadiga e sonolência, dificuldade de acomodação visual, dilatação das pupilas, distúrbios do balanço oculomotor, problemas articulares, perda de apetite e de peso e ressecamento da pele acompanhado de coloração amarelada. Adicionalmente, foram descritas reações paradoxais com potencialização da ansiedade e ocorrência de lesões hepáticas irreversíveis após superdosagem. A utilização de altas doses de *P. methysticum* foi relacionada ao aumento dos níveis de  $\gamma$ -glutamil transferase (GGT). Em caso de superdosagem, suspender a medicação imediatamente.<sup>(26)</sup>

Recomenda-se tratamento de suporte sintomático pelas medidas habituais de apoio e controle das funções vitais. Na superdosagem aguda, o tratamento deve ser instituído com passagem de sonda nasogástrica seguida de esvaziamento e lavagem gástrica. Os sintomas de superdosagem melhoram com a interrupção da administração de *P. methysticum*. Se ocorrer eritema ou edema em extensas áreas, pode ser necessário o uso de corticoides.

## PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, somente sob prescrição médica.

## PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Lactonas: kavalactonas, também conhecidas como kavapironas.<sup>(27)</sup>

## INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

### Ensaios não-clínicos

#### Farmacológicos

Em estudos *in vitro* não ocorreram o bloqueio da recaptação de serotonina por kavalactonas de forma

significativa, entretanto, verificou-se o bloqueio para a noradrenalina por três lactonas, descrevendo-se assim outro possível mecanismo de ação.<sup>(28)</sup>

Em modelos animais, kava é conhecida por inibir convulsões induzidas experimentalmente.<sup>(29)</sup> Estudos possibilitaram considerar que esse efeito anticonvulsivo pode ser mediado por receptores de canal de Na<sup>+</sup> locais, que são alvos comuns de drogas antiepilépticas.<sup>(30-32)</sup>

### Toxicológicos

A DL<sub>50</sub> do extrato acetônico padronizado em 70% de kavalactonas, em camundongos e ratos, foi maior que 1,5 g/kg após a administração oral e maior que 0,360 g/kg após administração intraperitoneal. Esse extrato em camundongos, nas doses de 0,770-2,800 g/kg de peso, por via oral, e nas doses de 0,280 a 0,600 g/kg de peso por via intraperitoneal, bem como em ratos, nas doses de 0,770-2,100 g/kg de peso por via oral e 0,280-0,460 g/kg de peso por via intraperitoneal, desencadeou efeitos dose-dependentes na redução da motilidade espontânea, ataxia, sedação, em decúbito lateral com redução dos reflexos por estímulo, inconsciência e morte por parada respiratória. Resultados similares foram observados após a administração intraperitoneal ou intragástrica de diidrometisticina e diidrokaína. O extrato acetônico foi testado quanto a sua toxicidade crônica, em ratos e cães, por um período de 26 semanas; a dose máxima em ratos foi de 320 mg/kg e em cães foi de 60 mg/kg. Nessas doses, foram observadas alterações histopatológicas em tecidos do fígado e dos rins. Os cães toleraram dose de 24 mg/kg/dia e os ratos de 20 mg/kg/dia, sem apresentar reações adversas.<sup>(33)</sup>

### Ensaios clínicos

#### Farmacológicos

O extrato de *P. methysticum* é desprovido de propriedades hipnóticas como mostram ensaios clínicos acompanhados de EEG quantitativo.<sup>(32)</sup> Em estudos clínicos sobre a influência na qualidade do sono, observou-se que a quantidade de fusos de sono e a porcentagem de sono profundo aumentaram, o sono REM não apresentou alterações, o estágio 1 do sono e a latência do sono tenderam a diminuir e o tempo de sono subjetivo aumentou. A influência de fitoterápicos à base de *P. methysticum* sobre a qualidade do sono não é acompanhada de restrição na capacidade de reação.<sup>(32)</sup>

A metanálise de três ensaios clínicos em que utilizaram doses de 100 mg, administrados três vezes ao dia, do extrato padronizado de *P. methysticum* WS 1490, correspondendo a 210 mg/dia de kavalactonas, durante quatro, oito e 24 semanas, que envolveram 198 pacientes, sendo que 51% dos pacientes

foram diagnosticados pelo padrão da *American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM III-R). Nos três ensaios houve resultados favoráveis ao extrato de *P. methysticum* (apresentando redução de 10 pontos na escala de ansiedade de Hamilton) em relação ao placebo, e a metanálise desses resultados mostrou redução significativa no escore total da escala de Hamilton em favor de *P. methysticum*.<sup>(34)</sup>

Estudo de metanálise para demonstrar a eficácia terapêutica e a segurança de extratos padronizados de kava no tratamento da ansiedade foi realizado, envolvendo 158 pacientes com ansiedade não-psicótica, escore 19 na escala de ansiedade de Hamilton, e que receberam 300 mg/dia do extrato de *P. methysticum* (correspondendo a 210 mg/dia de kavalactonas). A metanálise sugeriu redução significativa no escore total da escala de ansiedade de Hamilton nos pacientes tratados com o extrato padronizado de *P. methysticum* em relação àqueles tratados com o placebo.<sup>(35)</sup>

Em estudo duplo-cego, placebo controlado, com 29 pacientes tratados durante quatro semanas com 100 mg de extrato de kava (padronizado em 70% de kavalactonas) três vezes ao dia, em comparação com o grupo placebo, verificou-se que o grupo kava diminuiu de maneira significativa os sintomas de ansiedade medidos na escala de ansiedade de Hamilton.<sup>(5)</sup>

Em estudo duplo cego, placebo controlado com dois grupos de 20 mulheres, que usaram a mesma dosagem do estudo anteriormente descrito, concluiu-se que o grupo kava foi eficaz em diminuir a ansiedade associada à menopausa.<sup>(6)</sup>

Em uma série de estudos, extratos de kava têm sido comparados favoravelmente à prescrição de medicamentos, tais como ansiolíticos e antidepressivos tricíclicos (muitas vezes utilizados para tratar transtornos de ansiedade), e sem os efeitos adversos comumente relatados para estas drogas.<sup>(7,8)</sup> O uso de Kava não diminui a atenção e parece melhorar a concentração. Em dois estudos separados, oxazepam (medicamento ansiolítico) diminuiu o tempo de reação, enquanto kava reforçou a performance.<sup>(9,10)</sup>

### Toxicológicos

Com doses 100 vezes maiores do que aquelas testadas clinicamente e recomendadas na terapêutica para *P. methysticum*, observou-se a ocorrência dos seguintes sinais e sintomas: ataxia, erupção cutânea, queda de cabelo, icterícia de pele, esclerótica e unhas, vermelhidão nos olhos, dificuldade de acomodação visual, problemas de audição, dificuldade de deglutição, até problemas respiratórios, perda de apetite e de peso.<sup>(4,26)</sup>

### REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/25001137>>. Acesso em: 03 maio 2016.
- (2) **WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 2, p. 231-245, 2004.
- (3) EMSER, W.; BARTYLLA, K. Verbesserung der Schlafqualität. Zur Wirkung von Kava-Extrakt WS 1490 auf das Schlafmuster bei Gesunden. **Neurologie/Psychiatrie**, v. 5, p. 636-642, 1991.
- (4) BLUMENTHAL, M. *et al.* (Ed.). **The complete German Commission E monographs**. Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
- (5) JOHNSON, D. *et al.* Neurophysiologisches Wirkprofil und Verträglichkeit von Kava-Extrakt WS 1490. Eine Pilotstudie mit randomisierter Auswertung. **Neurologie/Psychiatrie**, v. 5, p. 349-354, 1991.
- (6) KINZLER, E.; KROMER, J.; LEHMANN, E. Wirksamkeit eines Kava-Spezialextraktes bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese. Doppelblind-Studie gegen Placebo über 4 Wochen. **Arzneimittel-Forschung**, v. 41, p. 584-588, 1991.
- (7) LEHMANN, E. *et al.* Efficacy of a special kava extract (*Piper methysticum*) in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin - a double-blind placebo-controlled study of four weeks' treatment. **Phytomedicine**, v. 3, p. 113-119, 1996.
- (8) SCHULZ, V.; HÜBNER, W. D.; PLOCH, M. Clinical trials with phyto-psychopharmacological agents. **Phytomedicine**, v. 4, p. 379-387, 1997.
- (9) SIEGERS, S. P. *et al.* Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung L 1090 mit Laitan Kapseln. **Ärztliche Forschung**, v. 39, p. 6-11, 1992.
- (10) VOLZ, H. P.; KIESER, M. Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders - a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 1-5, 1997.
- (11) WARNECKE, G. *et al.* Wirksamkeit von Kawa-Kawa-Extrakt beim klimakterischen Syndrom. Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kawa-Extrakt WS 1490. **Zeitschrift für Phytotherapie**, v. 11, p. 81-86, 1990.
- (12) WARNECKE, G. Psychosomatische Dysfunktionen im weiblichen Klimakterium. **Fortschritte der Medizin**, v. 109, p. 119-122, 1991.



- (13) *Piper methysticum* G. Forst. **BRITISH herbal pharmacopoeia**. London: British Herbal Medicine Association, 1996.
- (14) BLASCHEK, W. *et al.* (Ed.). **Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K**, 5th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
- (15) NORTON, S. A.; RUZE, P. Kava dermatopathy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 31, p. 89-97, 1994.
- (16) RUZE, P. Kava-induced dermatopathy: a niacin deficiency? **Lancet**, v. 335, p. 1442-1445, 1990.
- (17) SIEGEL, R. K. Herbal intoxication. Psychoactive effects from herbal cigarettes, tea, and capsules. **Journal of the American Medical Association**, v. 236, p. 473-476, 1976.
- (18) SÜSS, R.; LEHMANN, P. Hämatogenes Kontaktekzem durch pflanzliche Medikamente am Beispiel des Kavawurzel-Extraktes. **Hautarzt**, v. 47, p. 459-461, 1996.
- (19) JAPPE, U. *et al.* Sebotropic drug reaction resulting from kava-kava extract therapy: a new entity? **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 38, p. 104-106, 1998.
- (20) MATHEWS, J. D. *et al.* Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an Aboriginal community. **Medical Journal of Australia**, v. 148, p. 548-555, 1988.
- (21) GARNER, L. F.; KLINGER, J. D. Some visual effects caused by the beverage kava. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 13, p. 307-311, 1985.
- (22) SPILLANE, P. K.; FISCHER, D. A.; CURRIE, B. J. Neurological manifestations of kava intoxication. **Medical Journal of Australia**, v. 167, p. 172-173, 1997.
- (23) STRAHL, S. *et al.* Nekrotisierende Hepatitis nach Einnahme pflanzlicher Heilmittel. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 123, p. 1410-1414, 1998.
- (24) ALMEIDA, J. C.; GRIMSLEY, E. W. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam. **Annals of Internal Medicine**, v. 125, p. 940-941, 1996.
- (25) HOFFMANN, R.; WINTER, U. Therapeutische Möglichkeiten mit einem hochdosierten standardisierten Kava-Kava Präparat (Antares 120) bei Angsterkrankungen. **V Phytotherapie Kongress**, Bonn, 1993.
- (26) WOELK, H. *et al.* Behandlung von Angst-Patienten. **Zeitschrift für Allgemeine Medizin**, v. 69, p. 271-277, 1993.
- (27) BRUNETON, J. **Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants**. Paris: Lavoisier, 1995.
- (28) SEITZ, U.; SCHULE, A.; GLEITZ, J. [3H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. **Planta Med**, v. 63, p. 548-549, 1997.
- (29) WHO. World Health Organization. **Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products**. World Health Organization, Geneva, 2007. 82p.
- (30) WHO. World Health Organization. **Quality control methods for medicinal plant materials**. World Health Organization, Geneva, 1998.
- (31) *Piper methysticum* G. Forst. **EUROPEAN pharmacopoeia**, 3th ed. Strasbourg: Council of Europe, 1996.
- (32) WHO. World Health Organization. **Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (document WHO/FSF/FOS/97.7)**. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1997.
- (33) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulas Padrão de Medicamentos Fitoterápicos**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f12914004f88c99cbab0ff9a71dcc661/Piper+methysticum++bula+Profissional+de+sa%C3%BAde.doc?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (34) PITTLER, M.H.; ERNST, E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. **Journal Clinical Psychopharmacology**, v. 20, p. 84-89, 2000.
- (35) PITTLER, M.H.; ERNST, E. Kava for treating anxiety - a meta-analysis of randomized trials. **Perfusion**, v. 15, p. 474-481, 2002.