

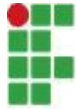
INSTITUTO FEDERAL DO PARANÁ

CAROLINY TIEMI ENDO

**ASPECTOS QUÍMICOS, FARMACOLÓGICOS E BIOTECNOLÓGICOS
DA *Piper methysticum* G. Forst**

LONDRINA

2018



INSTITUTO FEDERAL DO PARANÁ

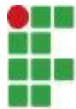
CAROLINY TIEMI ENDO

**ASPECTOS QUÍMICOS, FARMACOLÓGICOS E BIOTECNOLÓGICOS
DA *Piper methysticum* G. Forst**

Trabalho de Conclusão de Curso, modalidade
Revisão Bibliográfica, apresentado ao curso
Técnico em Biotecnologia Integrado ao Ensino
Médio do Instituto Federal do Paraná.

LONDRINA

2018



FOLHA DE APROVAÇÃO

CAROLINY TIEMI ENDO

ASPECTOS QUÍMICOS, FARMACOLÓGICOS E BIOTECNOLÓGICOS DA *Piper methysticum* G. Forst

Trabalho de Conclusão de Curso, modalidade Revisão Bibliográfica, apresentado ao Curso Técnico em Biotecnologia Integrado ao Ensino Médio do Instituto Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Técnico em Biotecnologia.

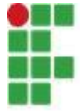
Orientador: _____

Prof. Dr. Omar A. K. Khalil

Prof^a. Me. Gleice R. dos S. Almeida

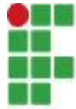
Prof. Dr. Daniel M. Limeira

Londrina, ____ de _____ de 2018.



Ministério da Educação

Dedico esse trabalho a minha família que sempre esteve comigo, nos momentos mais difíceis.



AGRADECIMENTOS

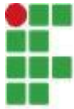
Agradeço, primeiramente, à Deus por ter me dado força e determinação para seguir firme em meus objetivos.

À minha família, pelo apoio, incentivo e amor sempre.

Aos meus amigos, por alegrar os meus dias tristes e por toda a ajuda.

Ao meu orientador, Omar Arafat Kdudsi Khalil e aos professores que me auxiliaram durante toda a minha formação.

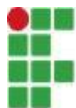
Agradeço de modo geral, à todos que participaram, direta ou indiretamente, da minha breve jornada e que contribuíram para o meu crescimento acadêmico e pessoal.



RESUMO

Piper methysticum Forst (Piperaceae), conhecida como kava ou kava-kava é originária das ilhas do Oceano Pacífico, principalmente na região da Polinésia Central. A planta é um arbusto perene, com folhas alternadas na forma cordiforme e espigas com flores pequenas sem pétalas ou sépalas. Entretanto, a parte mais importante para a indústria farmacêutica é a raiz devido a maior concentração dos seus principais bioativos. Seu uso iniciou-se com o consumo da bebida derivada de extrato desta planta em rituais que levam um efeito calmante devido à suas propriedades ansiolíticas. Atualmente, *P. methysticum* é muito utilizada como matéria-prima de medicamentos destinados ao tratamento de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), tendo um diferencial de não causar dependência física ou psicológica. Outra aplicação potencial desta planta deve-se a sua ação antitumoral, causando apoptose em células cancerígenas, possibilitando o tratamento e/ou a prevenção do câncer. Com base nestas informações, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura para a construção de um trabalho de conclusão de curso (TCC) sobre tema da área de formação do Técnico em Biotecnologia. Para isso, foram realizadas pesquisas visando o aprofundamento sobre conhecimentos específicos desta planta e seus derivados, e sua importância para as diferentes áreas da formação técnica do curso. Foram obtidos artigos, livros, capítulos de livros entre outras fontes científicas que tratassem sobre os aspectos químicos, farmacológicos e biotecnológicos de *P. methysticum*. Entre as informações encontradas, citam-se que os principais metabólitos secundários oriundos da são as kavalactonas, alcavalonas, alcalóides e chalconas (flavocavainas) que justificam e embasam o uso de derivados desta planta em TAG e potencialmente como antitumoral. Como o técnico em biotecnologia possui competências e habilidades de formação na extração de bioativos e com o cultivo de células *in vitro*, esta planta apresenta-se como potencial para o desenvolvimento de novos produtos por meio de ferramentas biotecnológicas, pois viabiliza-se assim a obtenção de bioprodutos a partir de *P. methysticum* em outras regiões nas quais está planta não pode ser cultivada. Outra aplicação da biotecnologia moderna e que faz parte da formação do técnico em biotecnologia é a modificação genética vegetal, que pode auxiliar na diminuição da concentração de compostos que causam hepatotoxicidade e aumento nos bioativos relacionados à farmacoterapêutica. Conclui-se que *P. methysticum* é uma planta com potencial biotecnológico devido aos seus constituintes de metabolismo secundário e que ferramentas biotecnológicas podem ser utilizadas para o aumento da eficiência e rendimento de sua produção, o que gerará maior valor agregado e desenvolvimento de empresas que atuam com bioprodutos derivados desta planta.

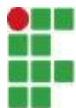
Palavras-chave: *Piper methysticum*; metabólitos secundários; ferramentas biotecnológicas.



ABSTRACT

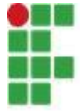
Piper methysticum Forst (Piperaceae), known as kava or kava-kava originates from the islands of the Pacific Ocean, mainly in the region of Central Polynesia. The plant is a perennial shrubby, with alternating leaves in cordate form and spikes with small flowers without petals or sepals. However, an important part for a pharmaceutical industry is a root because of a greater concentration of its main bioactive. Its use began with the consumption of the beverage derived from the extract of this plant in rituals that lead to a calming effect due to its anxiolytic properties. Currently, *P. methysticum* is widely used as the raw material in medications for the treatment of Generalized Anxiety Disorder (GAD), with a differential of no physical or psychological dependency cause. Other application of this plant is its potential anti-tumor, apoptosis crises in cancer cells, enabling the treatment and / or prevention of cancer. Based on this information, the objective of this work was to construct a literature review for the construction of a course completion work (TCC) on the training area of the Technician in Biotechnology. For that, researchs were made looking at the deepening about especifics knowledges about this plant and its derivatives, as its importance to the technical formation of the course. Articles, books, book titles and other scientific sources dealing with the chemical, pharmacological and biotechnological aspects of *P. methysticum* have been launched. Among the information found, the main secondary metabolites are kavalactones, alcavalones, alkaloids and chalcones (flavocavains) that justify and base the use of plant origin in GAD and possible as antitumor. How to develop *in vitro* biotechnology, this plant presents as potential for the development of new products for biotechnological tool media, as it is possible to make bioproducts from *P. methysticum* in other regions in which this plant can not be cultivated. Other applications of modern biotechnology and biotechnology are a genetic bacterium that might help in reducing the concentration of compounds that cause hepatotoxicity and increase in bioavailability related to pharmacotherapeutic. It concludes that *methysticum* is a plant with biotechnological potential for its constituents of secondary metabolism and that biotechnological technologies might be used to increase the efficiency and yield of its production, which generates greater aggregate value and the development of companies that work with bioproducts derived from this plant.

Key-words: *Piper methysticum*; secondary metabolites; biotechnological tools.



LISTA DE FIGURAS

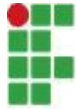
FIGURA 1 – Distribuição da Kava-Kava.	16
FIGURA 2 – Morfologia da <i>P. methysticum</i> .	17
FIGURA 3 – Folhas de <i>P. methysticum</i> .	18
FIGURA 4 – Cutivo de <i>P. methysticum</i> .	19
FIGURA 5 – Consumo da <i>yaqona</i> em uma cerimônia de casamento, em 1996.	21
FIGURA 6 – Principais kavalactonas.	22
FIGURA 7 – Flavocavaína A e Flavocavaína B.	23
FIGURA 8 – Caule, região onde foi retirado o explante.	29



LISTA DE TABELAS

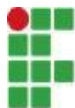
TABELA 1 – Produtos derivados de *P. methysticum*.

27



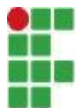
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AFLP – Polimorfismo de comprimento de fragmentos amplificados/*Amplified Fragment Length Polymorphism*
- BAP – Purina benzilamina
- C – Carbono
- DNA – Ácido desoxirribonucleico/*Deoxyribonucleic acid*
- FKA – Flavocavaína A
- FKB – Flavocavaína B
- GA – Ácido giberélico
- GABAa - Ácido gama-aminobutírico/*Gamma-AminoButyric Acid*
- IFPR – Instituto Federal do Paraná
- NAA – Ácido acético naftaleno
- PH- Potencial de hidrogênio
- PNPMF - Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
- SS – Sarcoma sinovial
- TAG - Tratamento de ansiedade generalizada
- TCC – Trabalho de conclusão de curso
- WHO - World Health Organization



SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.2 TEMA	12
1.2 PROBLEMA	13
1.3 HIPÓTESE	13
1.4 OBJETIVO GERAL	14
1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
1.6 JUSTIFICATIVA	14
1.7 METODOLOGIA	15
2 DESENVOLVIMENTO	15
2.1 CARACTERÍSTICAS DE <i>Piper methysticum</i>	15
2.1.1 NOMENCLATURA	15
2.1.2 ORIGEM	15
2.1.3 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS	16
2.1.4 CULTIVO	18
2.1.5 MERCADO MUNDIAL	19
2.2 ETNOFARMACOLOGIA	20
2.3 PRINCIPAIS CLASSES DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS	21
2.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS DE <i>Piper methysticum</i>	23
2.5 PRODUTOS E FITOTERÁPICOS QUE POSSUEM DERIVADOS DE <i>Piper methysticum</i>	26
2.6 BIOTECNOLOGIA APLICADA À <i>Piper methysticum</i>	27
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31



1 INTRODUÇÃO

O nervosismo e a dificuldade para dormir atingem grande parte da população (VELOSO et al., 2008). O transtorno de ansiedade generalizada (TAG), possui causas múltiplas, alta taxa de comorbidade e diversos sintomas, incluindo inquietação, irritabilidade, perturbação do sono, tensão muscular (MOURA et al., 2018). Para o seu tratamento, é comum o uso de fármacos obtidos por síntese, isolados ou em combinação, que acarretam efeitos colaterais aos pacientes. Assim, a procura por bioprodutos como os fitoterápicos como alternativa à terapia farmacológica que utiliza fármacos sintéticos é cada vez maior (VELOSO et al., 2008).

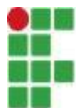
P. methysticum é uma planta cujos derivados são utilizados no tratamento da TAG e que possui vantagens em relação a farmacoterapia que utiliza medicamentos sintéticos, pois há menor incidência de efeitos colaterais e não ocorre a dependência física (PERES; PESSUTO; LOPES, 2014).

Como a biotecnologia é um conjunto de técnicas que utiliza os seres vivos ou suas partes no desenvolvimento de processos e produtos que tenham uma função econômica ou social (FALEIRO; ANDRADE, 2011), as plantas, medicinais ou não podem ser utilizadas como ferramentas de desenvolvimento para esta importante área de atividade humana.

Desta forma, devido à importância de *P. methysticum* na terapêutica de TAG em vários países do mundo e de sua interligação à área biotecnológica, pesquisas que visem o aprofundamento de conhecimentos específicos sobre seus aspectos químicos, farmacológicos e biotecnológicos podem contribuir significativamente na formação do Técnico em Biotecnologia.

1.1 TEMA

Piper methysticum foi escolhida como tema central deste TCC porque é uma espécie pertencente ao reino vegetal e, portanto, passível de análise, aprofundamento, manipulação e desenvolvimento biotecnológico. A compreensão de aspectos gerais desta planta, como as características morfológicas,



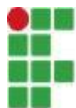
etnofarmacológicas e de cultivo levam ao entendimento inicial de sua aplicação e demonstram a importância de informações prévias relacionadas a obtenção de seus fitoativos. A caracterização química de seus principais componentes leva a um melhor entendimento e direcionamento para sua obtenção bem como explicam suas ações e mecanismos de ação na área de saúde. Finalmente, ferramentas da biotecnologia demonstram o potencial desta área para a obtenção de produtos úteis para aplicação em sociedade de forma mais eficiente

1.2 PROBLEMA

Os derivados de *Piper methysticum* atuam principalmente devido a sua composição em metabólitos secundários do tipo lactonas. Há fatores que influenciam a biossíntese destas moléculas por esta planta e, desta forma, o técnico em biotecnologia pode atuar com conhecimentos e assessoria nas etapas de obtenção vegetal para garantir maior concentração possível de metabólitos fitoativos. Após a obtenção da planta ou droga vegetal de *P. methysticum*, cabe a este profissional garantir a manutenção dos fitoativos bem como sua retirada da matriz vegetal, obtendo extratos vegetais brutos ou purificados para a produção de bioprodutos fitoterápicos para uso em TAG. Este profissional também pode utilizar ferramentas biotecnológicas relacionadas ao cultivo de células ou de tecidos desta planta, implementando sua obtenção em locais cujas características edafoclimáticas não permitem a adaptação ao cultivo vegetal tradicional. Outra forma de atuação biotecnológica são as modificações que podem ser realizadas por meio de uso de hormônios ou indutores vegetais e até mesmo modificações na estrutura genética da planta, permitindo uma biossíntese mais robusta ou direcionadas a fitoativos de interesse.

1.3 HIPÓTESE

O técnico em biotecnologia necessita de conhecimentos e ferramentas interdisciplinares relacionados aos seres vivos e suas tecnologias para sua



formação. Desta forma, deve verificar a possibilidade de atuar com seres vivos como a *Piper methysticum* para o avanço da biotecnologia. Neste sentido supõe-se que, em biotecnologia vegetal, conhecimentos relacionados à fitoquímica, fatores edafoclimáticos, genética, cultivares, indutores de crescimento vegetal e ferramentas biotecnológicas diversas sejam necessárias para efetivar sua capacitação.

1.4 OBJETIVO GERAL

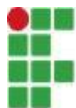
Realizar revisão de literatura sobre aspectos químicos, farmacológicos e biotecnológicos de *Piper methysticum* a partir de artigos científicos, livros, capítulos de livros, entre outros materiais acadêmicos didáticos disponíveis em bibliotecas e por meio eletrônico.

1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender e apresentar aspectos gerais de *Piper methysticum* como suas características morfológicas, de cultivo e etnofarmacológicas;
- Apresentar dados químicos relacionados à importância de *Piper methysticum*, contextualizando sua produção a fatores interferentes na biossíntese vegetal;
- Apresentar discussões sobre a principal aplicação de derivados de *Piper methysticum* (tratamento de TAG), contextualizando esta atividade aos principais grupos de metabólitos secundários desta planta e seus mecanismos de ação;
- Demonstrar a importância da biotecnologia e suas ferramentas para o desenvolvimento e obtenção de variedades, cultivares ou bioprodutos de *Piper methysticum* com características melhoradas.

1.6 JUSTIFICATIVA

Este trabalho foi desenvolvido com a finalidade de obtenção de



conhecimentos mais aprofundados em área específica da biotecnologia para a construção de um trabalho de conclusão de curso, um requisito necessário para a obtenção do grau de Técnico em Biotecnologia no IFPR Campus Londrina. A escolha do tema ocorreu porque *P. methysticum* é uma planta com potencial biotecnológico, visto seu uso amplamente disseminado, seja na área farmacêutica, como ansiolítica e porque, sendo a planta um ser vivo, é passível de análise e aprofundamento sob os aspectos biotecnológicos.

1.7 METODOLOGIA

Este trabalho de conclusão de curso foi construído por meio de um estudo de revisão bibliográfica desenvolvida por meio de pesquisas retrospectivas em bases de dados nacionais e internacionais, focando-se preferencialmente a obtenção de obras mais recentes (últimos cinco - 2013 a 2018).

2 DESENVOLVIMENTO

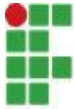
2.1 CARACTERÍSTICAS DE *Piper methysticum*

2.1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Piper methysticum G. Forster é conhecida popularmente como kava-kava e pertence à família Piperaceae (GARNER; KLINGER, 1985). Nomeada por Forster, a etimologia da palavra tem origem grega “methustikos”, derivada do methu, que significa “bebida intoxicante” (STEINMETZ, 1960).

P. methysticum G. Forster possui vários nomes usuais ou populares em diferentes línguas, como “yagona” em Fiji, entretanto em idiomas polinésios o nome utilizado é “Kava” que significa “amargo” devido ao sabor característico da bebida produzida com a raiz da planta (RIBEIRO NETO, 2004).

2.1.2 ORIGEM



É originária das ilhas do Oceano Pacífico Sul (Ilhas Fiji, Tonga, Vanuatu e a Samoa) e regiões da Micronésia e Polinésia, onde foi muito utilizada em rituais e cerimônias culturais e religiosas e consumida principalmente como bebida psicoativa preparada a partir do rizoma da droga vegetal (DAVIS; BROWN, 1999). A Figura 1 demonstra regiões do planeta nas quais foram relatados os primeiros usos de *P. methysticum*.

Explorações do capitão James Cook no Pacífico estão entre os primeiros relatos históricos do uso desta planta no Ocidente. Ele registrou observações sobre as cerimônias que envolviam a bebida derivada da Kava. Em 1769, acompanhado de Sidney Parkinson, um artista, ilustraram a planta e a nomearam *Piper inebriens*. Na segunda viagem de Cook à região, acompanhado do botânico Georg Forster, houve nova descrição e nomenclatura para planta, resultando no binômio Linnean *Piper methysticum*, que significa “pimenta intoxicante” (RIBEIRO NETO, 2004).

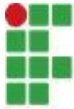


Figura 1: Distribuição de *P. methysticum*.

Fonte: COLÓ (2006).

Há mais de 700 espécies pertencentes a este gênero espalhadas pelo mundo (PARMAR et al., 1997).

2.1.3 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS



A *P. methysticum* é um arbusto perene de aproximadamente 1 a 4 metros de altura. Algumas características são semelhantes com as outras espécies de Piper: o caule possui ramos monopodial e lateral simpodial e o crescimento é lento. Os ramos laterais crescem de partes jovens do caule principal e quando envelhecem, elas caem e deixam “cicatrices” nos nós. Suas folhas são alternadas de coloração verde, peciolado, de forma cordiforme, possui 13 a 20 centímetros de comprimento e com nervuras (11 a 13 nervuras por folha). As inflorescências são dióicas (masculinas e femininas em plantas separadas) e assexuadas (LEBOT, 2018).

A Figura 2 demonstra algumas características morfológicas de partes aéreas desta planta.

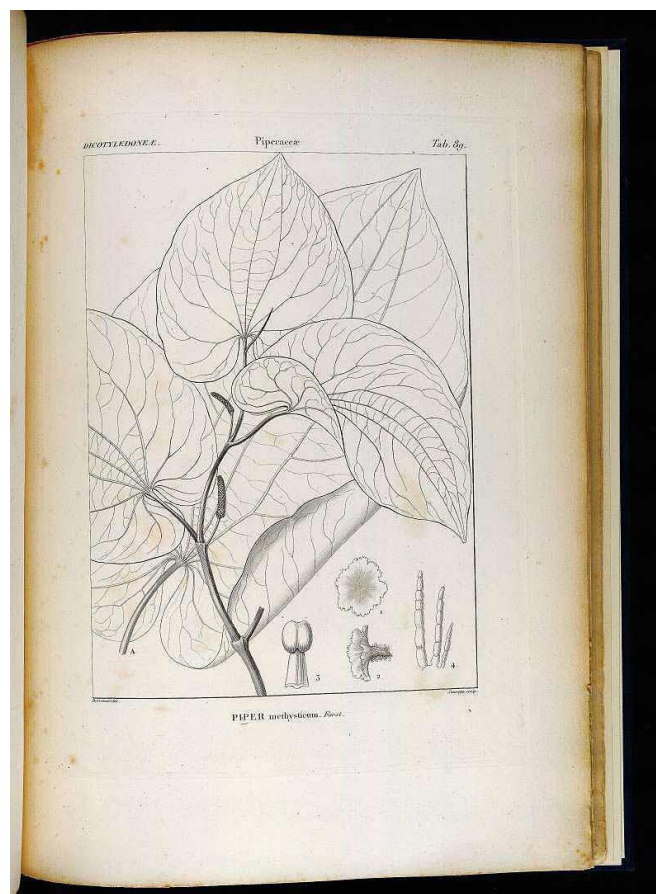
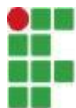


Figura 2: Morfologia de *P. methysticum*.
Fonte: DELESSERT; CANDOLLE (1837).

Suas raízes consistem em fibras lenhosas com mais de 60% de amido. A cor deste órgão vegetal varia entre branco a amarelo escuro, de acordo com a quantidade de psicoativos kavalactonas, que possuem resinas de coloração amarelo-limão (PRASAD, 2017).



Há várias características que podem diferenciar e subclassificar a kava-kava, como o esverdeado das folhas, a coloração do caule, entre outras. Os nativos e pesquisadores da região classificaram as variedades baseando nestas e outras características (SINGH, 1992). Os produtores classificam a planta de acordo com as suas características morfológicas e complementares, como o aroma, sabor e os efeitos psíquicos da bebida. As características morfológicas mais relevantes incluem: a estatura da planta, a cor do caule e da folha, o comprimento e espessura dos entre nós, a distribuição de lenticelas no caule, e a pubescência foliar ou pilosidade; estas variam de acordo com região e o tipo de cultivo (Figura 3) (DAVIS; BROWN, 1999).

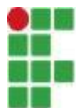


Figura 3: Folhas de *P. methysticum*.
Fonte: STARR (2009).

2.1.4 CULTIVO

A planta pode crescer até 6 metros de altura quando cultivada em ótimas condições, como alta incidência de luz solar e regiões quentes e úmidas. Quando cultivada comercialmente, a colheita geralmente é realizada quando a planta possui entre 3 a 5 anos de idade, com cerca de 2 a 2,5 metros de altura (SINGH; BLUMENTHAL, 1997).

Entre as variáveis que interferem na concentração de kavalactonas presentes em *P. methysticum* citam-se a direção geográfica das raízes, a localização geográfica, idade e órgão (raízes, tocos ou caules basais). Em relação ao desenvolvimento da planta, a concentração de kavalactonas aumenta



progressivamente após os primeiros 18 meses de crescimento vegetativo, porém mantém-se constante após dois anos (SIMÉONI; LEBOT, 2002).

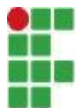
P. methysticum necessita de climas subtropicais úmidos ou tropicais para melhor desenvolvimento no plantio. A planta fica suscetível ao estresse hídrico nos primeiros seis meses de cultivo, desta maneira os locais ideais para sua produção são ao lado de riachos, na borda florestas ou em encostas em locais chuvosos, sob condições moderadas de sombra e protegido do vento. Sendo assim, o solo deve ser profundo, friável, bem drenado e aerado, rico em matéria orgânica e com o pH entre 5,5 a 6,5 (NELSON, 2011; PRASAD, 2017). Algumas dessas condições podem ser observadas na Figura 4.



Figura 4: Cultivo da *P. methysticum* em solo úmido e rico em matéria orgânica.
Fonte: STARR (2002).

2.1.5 MERCADO MUNDIAL

P. methysticum é uma das principais culturas economicamente rentáveis em algumas Ilhas do Pacífico como em Fiji, Tonga, Vanuatu e Samoa. Diversos fatores destacam a preferência desta cultura quando comparadas a outras alternativas, como o conhecimento de técnicas de cultivo por parte dos produtores locais e as condições edafoclimáticas. O comércio da planta e derivados eram encontrados em áreas urbanas e em nakamal (casas de reunião em aldeias e bares urbanos), que desde 1980 fornece, significativamente, renda e emprego (DAVIS; BROWN, 1999).



A planta pode ser exportada para quaisquer países com o uso legal ou não proibido, como regiões do Pacífico, Ásia, Austrália e Américas, entretanto, o maior mercado de exportação até 2011 era os Estados Unidos (NELSON, 2011).

Houve uma redução marcante no comércio desta planta devido a comprovação de sua hepatotoxicidade. Em alguns países sua comercialização foi proibida, porém nas ilhas do Pacífico, seu uso ainda é muito significativo (SINGH, 2005).

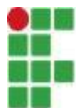
De acordo com Fiji Sun (2017), Fiji é um país que produz aproximadamente 4.000 toneladas de *P. methysticum* seca por ano, que é exportada para diversos países e comercializada internamente também.

Um quilograma de kava é vendida por cerca de \$ 60,00 a \$ 90,00 (US\$ 29,00 - US\$ 43,00) na maioria dos mercados em todo o país fijiano (PRASAD, 2017). Já o comércio interno no país é de cerca de US\$ 300 milhões (CHAUDHARY, 2017).

2.2 ETNOFARMACOLOGIA

A etnofarmacologia baseia-se na observação, identificação, descrição e investigação experimental dos efeitos das drogas utilizadas por meio do conhecimento tradicional e vinculadas a recursos genéticos (CRESPO, 2010). Neste contexto em pequenas aldeias de algumas ilhas da Oceania, o rizoma da Kava é deixado ao sol para secar antes de ser moído, sendo comercializado na forma de pós em cidades maiores onde há um comércio mais abrangente. Os nativos utilizavam alguns utensílios rudimentares para preparo da bebida. A tigela geralmente era derivada da casca de coco e para coar o preparo eram utilizados filtros tradicionais de tiras da planta *Hibiscus tiliaceus* L. Atualmente é mais empregado o uso de um pano com poros ou gaze como filtro (DAVIS; BROWN, 1999).

A bebida *yaqona* é preparada macerando a raiz da kava-kava em água com a finalidade de extrair sua essência. Quando utilizada em rituais, a primeira tigela sempre é servida para o chefe de maior hierarquia, acompanhado de uma salva de palmas ou ao som de um grito específico, dependendo da região. Neste ritual é manifestada a hierarquia, podendo ser um evento formal ou não. Assim, aqueles que possuem *status* mais alto sentam-se acima da *tanoa* (vasilha onde é misturada e



servida a *yaqona*) e os demais sentam-se abaixo, todos recebendo sua bebida por ordem de *status*, como ilustrado na Figura 5 (TOREN, 2010).



Figura 5: Consumo da *yaqona* em uma cerimônia de casamento, em 1996.

Fonte: CAYROL, 2015.

Em Fiji, o consumo da bebida *yaqona* é considerada por muitos um problema social. Como a bebida causa um efeito relaxante, muitos consumidores se apresentavam preguiçosos e indispostos a trabalhar, socializar e realizar outras atividades cotidianas. No entanto, mesmo assim, essa prática é comum entre os fijianos, pois eles afirmam ser uma forma de estar em contato com os espíritos ancestrais, ainda que seja considerado perigoso. Alguns nativos acreditam que esses espíritos podem ter desígnios malignos para com os vivos, por isso eles sempre consomem quando reunidos em grupos (TOMLINSON, 2006).

2.3 PRINCIPAIS CLASSES DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

Os compostos isolados de espécies do gênero *Piper* podem ser classificados em 14 categorias: alcaloides, amidos, propenilfenóis, ligninas, neoligninas, terpenos, esteroides, kavapironas, piperolides, chalconas, dihidrochalconas, flavonas, flavanonas e “outros compostos”. Após vasto levantamento de investigações fitoquímicas de 84 espécies de *Piper* demonstrou-se que plantas deste gênero possuem uma ampla variedade de constituintes químicos. De um total de 592 compostos diferentes isolados, 145 foram alcaloides/amidas, 47 lignanas, 70



neolignanais e 89 terpenos. Sabendo que há mais de 600 espécies a se investigar quimicamente, este gênero ainda oferece potencial para investigações (PARMAR et al., 1997).

Os principais bioativos de *P. methysticum* são as lactonas e os flavonoides (PLUSKAL et al., 2018). Os diversos metabólitos secundários oriundos da kava são os principais responsáveis por suas ações biológicas. Entre estes fitoativos citam-se as kavalactonas, alcavalonas, alcalóides e chalconas flavocavaínas (PINNER et al., 2016).

As kavapironas são metabólitos secundários exclusivos do gênero Piper, sendo isolados principalmente de *P. methysticum* (DYER; RICHARDS; DODSON, 2004).

A WHO (2007) divide a composição química de *P. methysticum* em kavalactonas (devido a sua importância comercial) e os outros componentes – provavelmente devido às ações farmacológicas desta classe. As kavalactonas mais importantes são kavaína, yangonina, metisticina, diidrometisticina, desmetoxiangonina e diidrokaína (Figura 6).

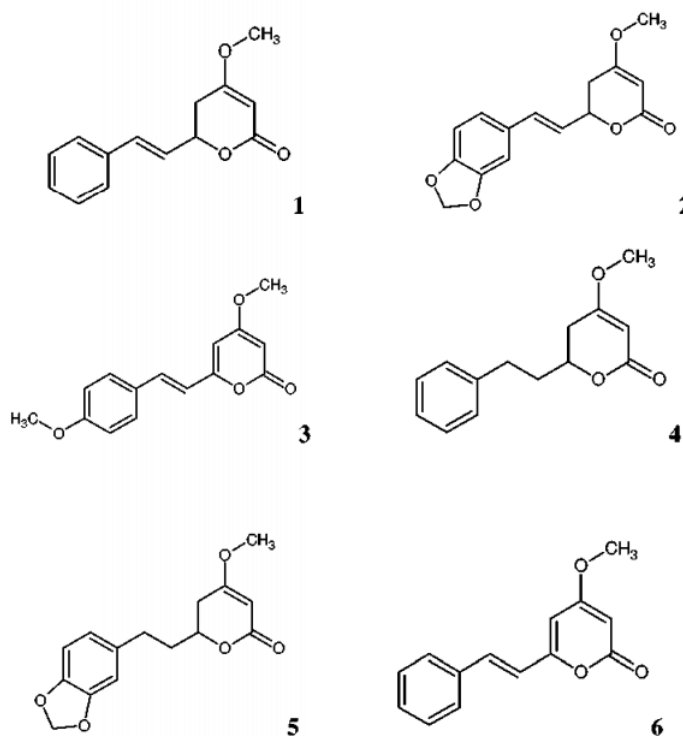
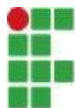


Figura 6: Principais kavalactonas. Kavaina (1), metisticina (2), yangonina (3), diidrokaína (4), 7-diidrometisticina (5) e desmetoxiangonina (6).

Fonte: SINGH (2006).



Conforme visualizado na Figura 5, as diferenças estruturais entre as kavalactonas estão relacionadas principalmente ao padrão de substituição do anel aromático, que pode apresentar metoxilas, hidroxilas e grupamento metilenodioxí. Também, os pares de carbonos C5-C6 e C7-C8 podem apresentar ligações saturadas ou insaturadas (SOLDI, 2011).

Dharmaratne, Nanayakkara e Khan (2002) verificaram a presença de 3,4-metilenodioxicinamidolideneacetona, estigmasterol e chalconas (flavocavaína A, flavocavaína B - Figura 7 - e flavocavaína C) a partir de técnicas de cromatografia e espectroscopia.

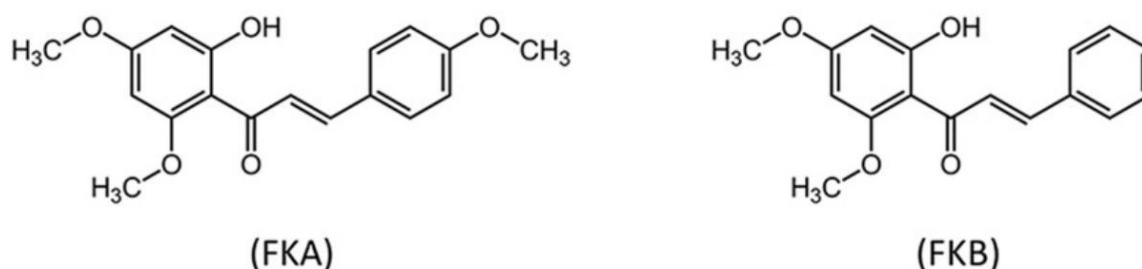


Figura 7: Flavocavaína A e Flavocavaína B.
Fonte: PINNER (2016).

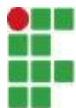
A maioria dos compostos orgânicos presentes na planta não são solúveis em água, mas são livremente solúveis em etanol ou acetona (WHO, 2007).

Pluskal et al. (2018) apontam a presença de mais de 20 kavalactonas, sendo que apenas seis delas são predominantes, correspondendo a mais de 96% das kavalactonas do rizoma de *P. methysticum*. Os autores apontam que a fenilalanina é o precursor inicial dos flavonoides e das lactonas ativas desta planta.

2.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS DE *Piper methysticum*

A simples mastigação de kava pode acarretar em anestesia da língua e do revestimento interno da boca, a perda do paladar por um período prolongado de tempo e a rigidez dos vários músculos da boca (SINGH, 1992). Entretanto, embora possa ter alguma aplicação potencial, estas atividades são mais relatadas apenas como ações sem importância farmacológica.

A kava, tem sido amplamente utilizada devido às suas propriedades narcóticas (SINGH, 1992). Já se apontava este uso em periódico científico desde a



década de 1930, embora de forma exagerada (GATTY, 1956).

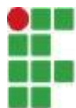
Garner e Klinger (1985) analisaram os efeitos visuais de bebida de *P. methysticum* preparada exatamente como nos rituais das ilhas do Pacífico. As raízes da planta foram pulverizadas e o resíduo extraído com água e administradas com duas conchas de coco (aproximadamente 300 mililitros cada) com um intervalo de 15 minutos entre as doses. Os autores constataram um ponto próximo reduzido de acomodação e convergência, um aumento no diâmetro da pupila e distúrbio no equilíbrio locomotor. Todavia, não se sabe ao certo quais compostos presentes na bebida desta planta que causaram esses efeitos.

Há uma vasta quantidade de estudos pré-clínicos que avaliaram o potencial efeito ansiolítico de extratos vegetais, porém, poucos estudos clínicos controlados foram realizados e, mesmo assim, muitos apresentaram problemas metodológicos, como um pequeno número de pacientes, ausência de grupo controle, ausência de critérios diagnósticos, inclusão de grupos heterogêneos, (entre outros) que dificultam uma conclusão mais consistente sobre a eficácia desses extratos. Entre as plantas estudadas, *Piper methysticum* é a que possui maior evidência de um efeito ansiolítico, embora sejam escassos os estudos em pacientes com patologias específicas, como o TAG (FAUSTINO; ALMEIDA; ANDREATI, 2010).

Lehamann, Kinzler e Friedemann (1996) realizaram um estudo que demonstrou uma redução significativa nos estados de ansiedade, tensão e excitação quando administrado 100 mg de um extrato de kava 3 vezes ao dia (210 mg de kavalactonas/dia) por 4 semanas em comparação ao placebo. Foram 58 pacientes, sendo 29 no grupo amostra e 29 no grupo controle. No Brasil, a dose diária recomendada é de 60 a 210 mg de kavalactonas (BRASIL, 2014a).

A kavaína é uma das principais kavalactonas, correspondendo entre 5 a 12% da quantidade total desta classe de metabólitos. Sua ação no organismo é semelhante à dos benzodiazepínicos, exercendo uma influência alostérica no complexo receptor do GABA_A, levando aos efeitos ansiolítico e antidepressivo (TARBAH, 2004).

A sensação de relaxamento produzida pelo extrato de kava pode ser devida à ativação do sistema de recompensa mesolímbico dopaminérgico. Entretanto, a estimulação de mecanismos dopaminérgicos na área postrema do tronco encefálico poderia causar efeitos eméticos descritos após doses mais elevadas (BAUM; HILL;



ROMMELSPACHER, 1998).

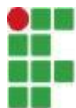
Cada psicoativo de abuso tem o seu mecanismo de ação particular, porém todos atuam, direta ou indiretamente, ativando a mesma região do cérebro: o sistema de recompensa cerebral. Esse sistema é formado por circuitos neuronais responsáveis pelas ações reforçadas positiva e negativamente. Quando há um estímulo prazeroso, o cérebro sinaliza com o aumento de dopamina no núcleo *accumbens*, região central do sistema de recompensa e importante para os efeitos dos psicoativos de abuso (BRASIL, 2014b).

O extrato de kava ativa neurônios dopaminérgicos com um efeito teto provavelmente devido a uma contribuição maior da yangonina, que é um potente antagonista da dopamina. Esta molécula está presente em baixas concentrações no extrato e pode contribuir para a prevenção do abuso de altas doses do extrato devido à ativação do sistema dopaminérgico mesolímbico, uma vez que reduz a atividade de neurônios contendo dopamina. Desta forma, sua ingestão não promoverá ações eufóricas mesmo em doses elevadas (BAUM; HILL; ROMMELSPACHER, 1998).

No tratamento da ansiedade, novas formulações, incluindo *P. incanata*, *S. lateriflora*, em combinação com *P. methysticum* podem ser benéficas (SARRIS, 2011).

O citocromo P450 é uma família de enzimas que são responsáveis por metabolizar fármacos e outros xenobióticos (NELSON et al., 1993). As kavalactonas inibem diversas isoformas do citocromo P450 (UNGER et al., 2002). Desta forma, espera-se uma redução no metabolismo de vários fármacos, o que pode acarretar em efeitos adversos se houver administração de *Piper methysticum* de forma concomitante.

O uso de medicamentos derivados de kava-kava é contraindicado para pacientes que apresentarem hipersensibilidade, problemas hepáticos e pacientes que ingerem álcool com certa frequência, pois seus componentes potencializam a ação de fármacos no sistema nervoso (GÁRCIA; SOLÍS, 2007). Becker *et al.* (2018) apontam um caso de falência hepática aguda com progressão ao ponto de urgência em transplante de fígado após o uso de kava. Os autores investigaram a causa da toxicidade e, após análise do produto fitoterápico apontaram como causa mais provável os fitoativos vegetais utilizados.



Sakai et al. (2011) analisaram os efeitos apoptóticos causados pela flavocavaína B em células cancerígenas de sarcoma sinovial e verificaram que este metabólito inibiu o crescimento linhagem celular SS (SYO-I e HS-SY-II). Já Abu et al. (2014) administraram flavocavaína A em células cancerígenas do câncer de mama e constataram a indução apoptótica, pela FKA em abas células testadas, MCF-7 e MDA-MB231.

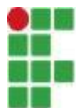
As flavocavaínas causam efeitos antiproliferativos e apoptóticos em células cancerígenas na bexiga humana, entretanto a kavaína, uma das principais kavalactonas, não apresentou estes efeitos (ZI; SIMONEAU, 2005).

Xuan et al. (2005) apontam que a qualidade das culturas utilizadas na alimentação humana e animal após a incorporação de alelopáticos de plantas e agroquímicos exige uma análise bastante detalhada, pois a infestação de pragas e patógenos pode ser reduzida simultaneamente com a redução de ervas daninhas. Estes autores verificaram que *Piper methysticum* L. possui grande potencial de uso em controle de pragas e doenças em plantas. Em experimentos conduzidos em laboratório e em campo (cultura de arroz), *Piper methysticum* e *Medicago sativa* L. foram as plantas que apresentaram os mais intensos potenciais como agentes alelopáticos no controle de plantas daninhas. Ambas controlaram mais de 80% da biomassa vegetal daninha em condições de cultivo em campo. Extrato de raiz de kava também apresentou inibição significativa de cinco espécies fúngicas nocivas causadoras de doenças em plantas. Por fim, os autores destacam a importância na identificação dos bioativos vegetais responsáveis pela supressão de plantas daninhas e microrganismos patogênicos.

2.5 PRODUTOS E FITOTERÁPICOS QUE POSSUEM DERIVADOS DE *Piper methysticum*

O desenvolvimento tecnológico de medicamentos de origem vegetal parte das teorias econômicas que, a partir do início do século XX, apontam a inovação como sendo a locomotiva deste processo. Esta é uma alternativa para países que almejam uma inserção mais digna e socialmente produtiva na era do conhecimento, ou do aprendizado, chamada de globalização (VILLAS-BOAS; GADELHA, 2007).

As plantas medicinais são muito utilizadas no Brasil como matérias-primas,



principalmente em indústrias de pequeno e médio porte. Apesar de haver uma vasta diversidade vegetal, ainda são escassos os estudos que visam a comprovação das propriedades terapêuticas, qualidade, segurança e eficácia de uso, resultando em um que permeia o uso desses fitoterápicos. Seu uso é muito recorrente e, muitas vezes, sem orientação médica, acarretando um risco à saúde pública. Um exemplo são os medicamentos derivados de *P. methysticum*, utilizados extensivamente no mundo todo, principalmente no tratamento de ansiedade (JUSTO; SILVA, 2008). No Brasil, há vários produtos cujo componente principal é derivado de *P. methysticum*, exemplificando-se o Ansiopax[®], Laitan[®], Kavakan[®], Natuzilium[®], Kavahexal[®], Kavasedon[®]. A Tabela 1 demonstra algumas características destes produtos.

TABELA1 – Produtos derivados de *P. methysticum*.

Nomes comerciais	Composição
Ansiopax	Cápsula: Extrato seco de <i>P. methysticum</i> Forst. (234 mg), equivalente 70,2 mg de kavalactonas por cápsula. Excipiente: Dióxido de silício coloidal, talco e amido de milho.
Laitan	Cápsula: Extrato seco de <i>P. methysticum</i> Forst. (100 mg), equivalente 70 mg de kavalactonas por cápsula. Excipiente: não informado.
Kavakan	Cápsula: Extrato seco de <i>P. methysticum</i> Forst. (235 mg), equivalente a 70 mg de kavalactonas por cápsula. Excipiente: Amido.
Natuzilium	Registro vencido na ANVISA desde 2005.
Kavahexal	Comprimido do extrato seco (400 mg).
Kavasedon	Cápsula: Kavalactonas (50 mg) como extrato fluido concentrado de <i>P. methysticum</i> Forst. Excipiente: Polietilenoglicol.

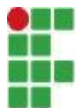
Fonte: organização da própria autora.

2.6 BIOTECNOLOGIA APLICADA À *Piper methysticum*

A biotecnologia pode ser definida como um conjunto de técnicas de manipulação de seres vivos com uma finalidade econômica, incluindo culturas de tecidos, fixação biológica de nitrogênio, transferência e modificação genética, entre outros (SILVEIRA, BORGES, BUAINAIN, 2005).

Conforme o Catálogo Nacional de Cursos Técnicos (2016), o técnico de biotecnologia pode atuar cultivando *in vivo* e *in vitro* microrganismos, células e tecidos animais e vegetais. Desta forma, a obtenção destas habilidades insere este profissional em sua área de atuação no mercado de trabalho.

A cultura de tecidos é uma vertente biotecnológica que desempenha um

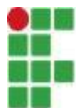


papel essencial nos métodos moleculares já utilizados na área. Seu principal benefício é a capacidade de regeneração completa, podendo se desenvolver de forma idêntica à planta-mãe. As aplicações destas técnicas na área agropecuária e medicinal são várias. Em relação a *P. methysticum* e seu uso farmacológico, pode-se exemplificar o melhoramento genético da espécie e melhoria na obtenção de seus produtos do metabolismo secundário (SILVA NETO; ANDRADE, 2011).

O desenvolvimento de um sistema de cultivo de células vegetais de kava, sendo uma grande inovação na área, exigiria a identificação de condições de crescimento e formas de cultura que resultarão em uma recuperação, parcial, de kavapioronas (BRISKIN, KOBAYASHI, LILA; GAWIENOWSKI, 2004). Entretanto, um grande interferente na utilização desse método é obter culturas assépticas. Uma abordagem alternativa pode consistir em procedimento de esterilização de superfície de explante de tecido da região nodal das hastes de kava. Exemplifica-se a remoção da região nodal do caule (Figura 7), seguida de uma esterilização, durante 10 minutos, em solução de hipoclorito de sódio a 0,1%, e, finalmente, quatro lavagens sucessivas com água destilada esterilizada (BRISKIN; KOBAYASHI; MEHTA, 2001).

Prasad et al. (2008) analisaram o crescimento de rizomas de *Piper methysticum* em cultura de tecidos e verificaram que o crescimento deste órgão foi melhorado com a adição de NaOCl 0,056M, uma vez que este sal atua como antifúngico, impedindo a contaminação por estes microrganismos. Os autores utilizaram agentes promotores do crescimento e verificaram que a adição de purina benzilamina (BAP), ácido acético naftaleno (NAA), ácido giberélico (GA), tiamina, mio-inositol e sacarose levou ao crescimento dos rizomas entre um a três meses em comparação com estudos de outros pesquisadores que necessitaram seis meses para a obtenção de crescimento significativo dos rizomas desta planta utilizando outros meios de cultura. Esta pesquisa enfatiza ainda mais algumas atividades operacionais do técnico em biotecnologia, como o preparo materiais, meios de cultura, soluções e reagentes e execução de atividades laboratoriais de biotecnologia e biociências em centros de pesquisas, indústrias e empresas no setor agropecuário (BRASIL, 2016)

Shi et al. (2009) analisaram as relações genéticas de *Piper methysticum* e outras espécies silvestres do gênero. A análise de DNA baseada em marcadores moleculares por meio da técnica de polimorfismo de comprimento de fragmentos

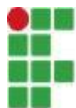


amplificados (AFLP) entre 28 germoplasmas de *Piper* (incluindo seis germoplasmas de *Piper methysticum*) pode fornecer informações sobre a seleção de enxertos desta planta, sua identificação e autenticidade em nível molecular. Esta técnica pode ser utilizada pelo técnico em biotecnologia para a verificação de autenticidade vegetal de drogas vegetais obtidas de *Piper methysticum*, permitindo, desta forma, a comercialização correta de bioprodutos obtidos a partir desta planta.

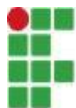


Figura 8: Caule, região onde foi retirado o explante.
Fonte: STARR, 2005.

Outro contexto da atuação do Técnico em Biotecnologia em relação à *P. methysticum* é a extração, replicação e quantificação de biomoléculas ativas (BRASIL, 2016). Xuan et al. (2007) realizaram um estudo nesta vertente, verificando a eficácia de diferentes solventes na extração dos componentes químicos das raízes da *P. methysticum*. A acetona (89,5%) foi o solvente mais eficaz em relação à porcentagem mais alta no rendimento máximo das kavalactonas, A água (78,5%), o clorofórmio (71,9%), o hexano (68,6%), o metanol (64,3%) e etanol (52,3%) foram os demais solventes testados, seguindo essa ordem de eficiência.



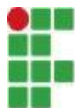
Vandenbroucke et al. (2015) analisaram a diversidade genética de 103 acessos de *Piper methysticum* por meio de ferramentas da biologia molecular Diversity Array Technology (DArT) e Simple sequence repeats (SSRs). Os autores verificaram a existência de 30 genótipos diferentes entre os acessos analisados por meio da combinação das duas ferramentas e que, embora as cultivares sejam representados por morfotipos claramente distintos, são geneticamente vulneráveis e seu potencial para adaptar-se às mudanças futuras é limitado. Os marcadores desenvolvidos pelos autores podem ser úteis para a análise genética de diversidade de *Piper methysticum*, podendo-se aplicar estes conhecimentos na avaliação de qualidade desta planta ou de sua droga vegetal.



3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com isso, baseado nas informações encontradas em artigos e outros trabalhos acadêmicos, concluímos que a *Piper methysticum* apresenta em sua composição diversos metabólitos secundários e que suas atividades biológicas e aplicações são inúmeras. Na área médica, principalmente, no tratamento da TAG e estudos vem sendo realizados com apoptose em células cancerígenas também. Todavia, um problema significativo e que fez com que seu uso fosse proibido em alguns países é a hepatotoxicidade causada por algum composto ainda não identificado. Desta maneira, o comércio da planta e seus derivados foram muito prejudicados.

Sendo assim, faz-se necessários mais estudos biotecnológicos para diminuir esse fator preocupante e sobre a extração de seus principais compostos. O cultivo de células in vitro pode ser uma opção válida para redução dos custos e para o aumento das concentrações dos metabólitos secundários.



REFERÊNCIAS

ABU, N.; AKHTAR, M. N.; YEAP, S. K.; LIM, K. L.; HO, W. Y.; ZULFADLI, A. J.; OMAR, A. R.; SULAIMAN, M. R.; ABDULLAH, M. P.; ALITHEEN, N. B. Flavokawain A induces apoptosis in MCF-7 and MDA-MB231 and inhibits the metastatic process in vitro. **Journal Plos One**, S.I., v. 9, n. 10, p.1-12, out. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105244>>. Acesso em: 24 set. 2018.

ANSIOPAX. Responsável técnico Rosa Lúcia Carneiro da Silva. São Paulo: Laboratório Hebron, 2018. Bula de medicamento. Disponível em: <<https://medicamentos.club/ansiopax/>> Acesso em: 10 nov. 2018.

BAUM, S. S.; HILL, R.; ROMMELSPACHER, H. Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotransmitter levels in the nucleus accumbens of rats. **Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry**, v. 22, p. 1105–1120, 1998.

BECKER, M. W. SILVA, E. M.; LOURENÇONE, E. M. S.; MELLO, A. F. de; BRANCO, A.; RODRIGUES FILHO, E. M.; BLATT, C. R.; MALLMANN, C. A.; SCHNEIDER, M.; CAREGNATO, R. C. A.; BLATT, C. R. Liver transplantation and the use of KAVA: Case report. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 56, p.21-26, 2018. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2018.08.011>>. Acesso em: 20 out. 2018.

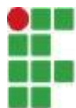
BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. 2014a. **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 02 DE 13 DE MAIO DE 2014**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0002_13_05_2014.pdf>. Acesso em: 10 maio 2018.

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Consulta: Natuzillium, 2018. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510148420027/>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

BRASIL. Supera: **Sistema para detecção do Uso abusivo e dependência de substâncias Psicoativas Efeitos de substâncias psicoativas**: módulo 2. 7.ed., Brasília: Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2014b. 144 p. Encaminhamento, intervenção breve, Reinserção social e Acompanhamento. Coordenação [da] 7. ed. Maria Lucia Oliveira de Souza Formigoni.

BRASIL, Ministério da Educação. **Catálogo Nacional dos Cursos Técnicos**. Brasília, 2016. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=41271-cnct-3-edicao-pdf&category_slug=maio-2016-pdf&Itemid=30192>. Acesso em 14 jun. 2018.

BRISKIN, D. P; KOBAYASHI, H; LILA, M. A; GAWIENOWSKI, M. Kava (Piper methysticum): Growth in Tissue Culture and In Vitro Production of Kavapyrones. In: DYER, L. A.; PALMER, A. D. N. **Piper: A Model Genus for Studies of Phytochemistry, Ecology, and Evolution**. Nova Iorque: Kluwer Academic/plenum Publishers, 2004. p. 140-155.



BRISKIN, D. P.; KOBAYASHI, H.; MEHTA, A. Production of kavapyrones by Kava (*Piper methysticum*) tissue cultures. **Plant Cell Reports**, [s.l.], v. 20, n. 6, p.556-561, 1 set. 2001. Springer Nature. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s002990100356>>. Acesso em: 15 out. 2018.

CAYROL, F. Le pays Nasau sous l'égide du canon de Nalawa. Bouleversements coloniaux et nouvelles formes de hiérarchies au centre-est de Viti Levu (Fidji). **Journal de La Société Des Océaniste**, S. L., v. 2, n. 141, p.223-238, dez. 2015.

CHAUDHARY, F. **Potential for increased kava exports**. 2018. Disponível em: <<https://www.fijitimes.com/potential-for-increased-kava-exports/>>. Acesso em: 24 out. 2018.

CRESPO, B. Recursos Genéticos y Conocimiento Etnofarmacológico Cubanos. Su protección mediante patentes. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, Havana, v. 9, n. 3, p.153-165, maio 2010.

COLÓ, Juliano. **Kava-kava**. Monografia, Curso de Farmácia e Bioquímica, USP, 2006.

DAVIS, R. I.; BROWN, J. F. **Kava (*Piper methysticum*) in the South Pacific: its importance, methods of cultivation, cultivars, diseases and pests**. Canberra: Apword Partners, 1999.

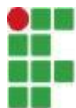
DELESSERT, B.; CANDOLLE, A. P. de, **Icones selectae plantarum**, vol. 3: t. 89 (1837).

DHARMARATNE, H. R. W.; NANAYAKKARA, N. P. D.; A KHAN, I. Kavalactones from *Piper methysticum*, and their ¹³C NMR spectroscopic analyses. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 59, n. 4, p.429-433, fev. 2002. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9422\(01\)00443-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9422(01)00443-5)>. Acesso em: 18 ago. 2018.

DYER, L. A.; RICHARDS, J.; DODSON, C. D. Isolation, Synthesis, and Evolutionary Ecology of Piper Amides. In: DYER, Lee A.; PALMER, Apama D. N. **Piper: A Model Genus for Studies of Phytochemistry, Ecology, and Evolution**. Nova Iorque: Kluwer Academic/plenum Publishers, 2004. p. 117-139.

FALEIRO, F. G.; ANDRADE, S. R. M. de. Biotecnologia: uma visão geral. In: FALEIRO, F. G.; ANDRADE, S. R. M. de; REIS JUNIOR, F. B. dos. **BIOTECNOLOGIA: estado da arte e aplicações na agropecuária**. Planaltina: Embrapa, 2011. p. 13-29.

FAUSTINO, T. T.; ALMEIDA, R. B. de; ANDREATINI, R. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 32, n. 4, p.429-436,



Ministério da Educação

15 out. 2010. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462010005000026>>. Acesso em: 02 maio 2018.

FIJI SUN. **Strong Demand For Kava.** 2017. Disponível em:
<<http://fijisun.com.fj/2017/08/17/strong-demand-for-kava/>>. Acesso em: 24 out. 2018.

GÁRCIA, E. C.; SOLÍS, I. M. **Manual de Fitoterapia.** 2. ed. Barcelona: Elsevier Masson, 2007. Pgs 169-177.

GARNER, L. F.; KLINGER, J. D. Some visual effects caused by the beverage kava. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.307-311, jul. 1985. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741\(85\)90076-5](http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741(85)90076-5)>. Acesso em: 20 jun. 2018.

GATTY, R. Kava: Polynesian Beverage Shrub. **Economic Botany**, Ithaca, v. 10, n. 3, p.241-249, set. 1956.

JARAMILLO, M. A.; MARQUIS, R. Future Research in Piper Biology. In: DYER, Lee A.; PALMER, Apama D. N. **Piper: A Model Genus for Studies of Phytochemistry, Ecology, and Evolution.** Nova Iorque: Kluwer Academic/plenum Publishers, 2004. p. 199-203.

JUSTO, S. C.; DA SILVA, C. M. PIPER METHYSTICUM G. FORSTER (KAVA-KAVA): UMA ABORDAGEM GERAL. **Revista Farmácia Eletrônica**, Santa Cruz do Sul, v. 5, n. 1, p.73-82, jun. 2008.

KAVAKAN. Responsável técnico Ativus Farmaceutica. São Paulo: Fabricantes de Produtos Farmacêuticos, 2018. Bula de medicamento. Disponível em: <<https://goo.gl/XHtJA6>>. Acesso em 10 nov. 2018

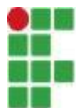
KAVAHEXAL. Responsável técnico Ativus Farmaceutica. São Paulo: Fabricantes de Produtos Farmacêuticos, 2018. Bula de medicamento. Disponível em:< <https://goo.gl/GTa43s>>. Acesso em: 10 nov.2018

KAVASEDON. Responsável técnico Sigma Pharma. São Paulo: Nature's Plus Farm. Ltda, 2018. Bula de medicamento. Disponível: <<http://www.br.farmacopedia.info/kavasedon/composicao.html>>

LAITAN. Responsável técnico BYK Quím. e Farm. Ltda. São Paulo, 2018. Bula de medicamento. Disponível em: <<http://bula.medicinanet.com.br/bula/6179/laitan.htm>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

LEBOT, V. Piper methysticum. In: THOMSON, L.; DORAN, J.; CLARKE, B. **Trees for life in Oceania:** Conservation and utilisation of genetic diversity. Austrália: Governo Australiano, 2018. p. 184-187.

LEHAMANN, E.; KINZLER, E; FRIEDEMANN, J. Efficacy of a special Kava extract (Piper methysticum)



Ministério da Educação

in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin - A double-blind placebo-controlled study of four weeks treatment. **Phytomedicine**, S.l., v. 3, n. 2, p.113-119, 1996.

MOURA, I. M; ROCHA, V. H. C; BERGAMINI, G. B; SAMUELSSON, E; JONER, Cristielli; SCHNEIDER, L. F; MENZ, P. R. A terapia cognitivo-comportamental no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. **Revista Científica Faema**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.423-441, 13 abr. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v9i1.557>> Acesso em: 06 nov. 2018.

NELSON, D. R. KAMATAKI, T.; WAXMAN, D. J.; GUENGERICH, F. P.; ESTABROOK, R. W.; FEYEREISEN, R.; GONZALEZ, F. J.; COON, M. J.; GUNSALUS, I. C.; GOTOH, O.; OKUDA, K.; NEBERT, D. W.. The P450 Superfamily: Update on New Sequences, Gene Mapping, Accession Numbers, Early Trivial Names of Enzymes, and Nomenclature. **Dna And Cell Biology**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.1-51, jan. 1993. Mary Ann Liebert Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1089/dna.1993.12.1>> Acesso em: 19 de jul. de 2018.

NELSON, S. C. Farm and Forestry Production and Marketing Profile for Kava (*Piper methysticum*). In: ELEVITCH, Craig R. **Specialty Crops For Pacific Island Agroforestry**. Holualoa: Permanent Agriculture Resources, 2011. p. 233-251.

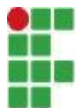
NERURKAR, P. V. In Vitro Toxicity of Kava Alkaloid, Pipermethystine, in HepG2 Cells Compared to Ka7valactones. **Toxicological Sciences**, [s.l.], v. 79, n. 1, p.106-111, 21 jan. 2004. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfh067>> Acesso em: 19 jul. 2018.

RIBEIRO NETO, A. **Farmacognosia Kava-Kava**. 31f. (Curso de Fitomedicina). Campinas, Fundação Herbarium de Saúde e Pesquisa e Associação Argentina de Fitomedicina, 2004

PARMAR, V. S.; JAIN, S. C.; BRISHT, S. C. J. K. S.; JAIN, R.; TANEJA, P.; JHA, A.; TYAGI, O. D.; PRASAD, A. K.; WENGEL, J.; OLSEN, C. E.; BOLL, P. M. Phytochemistry of the genus *Piper*. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 46, n. 4, p.597-673, out. 1997. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9422\(97\)00328-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9422(97)00328-2)>. Acesso em: 20 out. 2018.

PERES, D. M.; PESSUTO, M. B.; LOPES, G. C. VALOR TERAPÊUTICO DE PIPER METHYSTICUM: CONSIDERAÇÕES GERAIS E SEGURANÇA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, S.l., v. 8, n. 2, p.83-87, 2014.

PINNER, K. D.; WALES, C. T.; GRISTOCK, R. A.; VO, H. T.; SO, N.; JACOBS, A. T.. Flavokawains A and B from kava (*Piper methysticum*) activate heat shock and antioxidant responses and protect against hydrogen peroxide-induced cell death in HepG2 hepatocytes. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 54, n. 9, p.1503-1512, 20 jan. 2016. Informa UK Limited. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/13880209.2015.1107104>> Acesso em: 19 jul. 2018.



Ministério da Educação

PITTLER, M. H., ERNST, E., 2003. **Kava extract for treating anxiety**. The Cochrane Database of systematic reviews 1.

PLUSKAL, T.; TORRENS, M. P. T.; FALLON, T. R.; ABREU, A. de; SHI, C. H.; WENG. The biosynthetic origin of psychoactive kavalactones in kava. **Biorxiv**, [s.l.], 4 abr. 2018. Cold Spring Harbor Laboratory. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/294439>>. Acesso em: 11 out. 2018.

PRASAD, R.; TYAGI, A. P.; TAYLOR, M.. Regeneration and establishment of whole plants from kava (*Piper methysticum* Forster) meristems in tissue culture. **The South Pacific Journal Of Natural Science**, S.l., v. 26, n. 1, p.36-44, 2008.

PRASAD, A. A. Kava (*Piper methysticum*)-An Important Source of Income for the Rural Farmers in Fiji Islands. **Advances In Crop Science And Technology**, [s.l.], v. 06, n. 01, p.01-07, dez. 2017. OMICS Publishing Group. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4172/2329-8863.1000325>>. Acesso em: 18 ago. 2018.

ROUSE, J. Kava: A South Pacific Herb for Anxiety, Tension, and Insomnia. **Clinical Nutrition Insights**, S.l., v. 6, n. 10, p.01-02, maio 1998.

SIMÉONI, P.; LEBOT, V. Identification of factors determining kavalactone content and chemotype in Kava (*Piper methysticum* Forst. f.). **Biochemical Systematics And Ecology**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.413-424, maio 2002. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0305-1978\(01\)00093-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0305-1978(01)00093-x)> Acesso em: 15 jun. 2018.

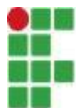
SAKAI, T. et al. Flavokawain B, a Kava Chalcone, Induces Apoptosis in Synovial Sarcoma Cell Lines. **Journal of orthopaedic research**, p 1045-1050, 2011.

SARRIS, J.; STOUGH, C.; BOUSMAN, C. A.; WAHID, Z. T.; MURRAY, G.; TESCHKE, R.; SAVAGE, K. M.; DORWELL, A.; NQ, C.; SCHWEITZER, I. Kava in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. **Journal Of Clinical Psychopharmacology**, [s.l.], v. 33, n. 5, p.643-648, out. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0b013e318291be67>>. Acesso em: 07 jul. 2018.

SHI, J.; XIN, L.; YAN, Y.; ZHEN, X.; KONG, X.; LI, Z.; WANG, X.; GAO, S. ANALYSIS OF THE GENETIC RELATIONSHIP BETWEEN PIPER METHYSTICUM AND PEPPER BY AFLP. **Pakistan Journal Of Botany**, S.l., v. 41, n. 3, p.1163-1171, 2009.

SILVA NETO, S. P. de; ANDRADE, S. R. M. de. Cultura de tecidos vegetais: princípios e aplicações. In: FALEIRO, Fábio Gelape; ANDRADE, Solange Rocha Monteiro de; REIS, Fábio Bueno dos. **Biotecnologia: Estado da arte e aplicações agropecuárias**. Platina: Embrapa, 2011. p. 410-434.

SILVA, M. G. P. da; SILVA, M. M. P. da. AVALIAÇÃO DO USO DE FITOTERÁPICOS EM DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS. **Revista Atenção à Saúde**, São Caetano do Sul, v. 16, n. 56, p.77-82, jun. 2018.



Ministério da Educação

SILVEIRA, J. M. F. J; BORGES, I. C; BUAINAIN, A. M. BIOTECNOLOGIA E AGRICULTURA da ciência e tecnologia aos impactos da inovação. **São Paulo em Perspectiva**, São Paulo, v. 19, n. 2, p.101-114, jun. 2005.

SINGH, Y. N. Kava: an overview (Review Article). **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 37, n. 1, p.13-45, ago. 1992. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741\(92\)90003-a](http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741(92)90003-a)> Acesso em: 31 mai. 2018.

SINGH, Y. N.; BLUMENTHAL, M. Kava: Na overview. 1997. **HerbalGram**. 39: 33-55.

SINGH, Y. N. Potential for interaction of kava and St. John's wort with drugs. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 100, n. 1-2, p.108-113, ago. 2005. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.014>> Acesso em: 31 de mai. 2018.

SOLDI, C. **Semi-síntese de derivados dos triterpenos α e β -amirina e síntese de estilipironas via arilação de Heck com sais de arenodiazônio**. 2011. 174 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

STARR. ***Piper methysticum* (Awa, kawa): stems**. 2002. Disponível em: <<http://www.starrenvironmental.com/images/image/?q=23926543823>>. Acesso em: 08 set. 2018.

STARR. ***Piper methysticum* (Awa, kawa): stem**. 2005. Disponível em: <<http://www.starrenvironmental.com/images/image/?q=24116889714>>. Acesso em: 08 set. 2018.

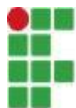
STARR. ***Piper methysticum* (Awa, kawa): leaves**. 2009. Disponível em: <<http://www.starrenvironmental.com/images/image/?q=24692827800>>. Acesso em: 08 set. 2018.

STEINMETZ, E. F. ***Piper methysticum*: Kava, kawa, yaqona**. Famous drug plant of the South Sea Island. 1960. Amsterdam.

TARBAH, F. A. **Analytical studies on the kavain metabolism in human specimen and liver cell lines**. 2004. 4 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Toxicologia Forense, Universidade de Düsseldorf, Düsseldorf, 2004. Disponível em: <https://www.gtfch.org/cms/images/stories/media/tk/tk71_2/Tarbah.pdf>. Acesso em: 09 set. 2018.

TOMLINSON, M. A Consuming Tradition: Kava Drinking in Fiji. **Expedition Magazine**, S.I., v. 48, n. 3, p.08-17, 2006. Disponível em: <<https://www.penn.museum/sites/expedition/a-consuming-tradition/>>. Acesso em: 18 ago. 2018.

TOREN, C. A MATÉRIA DA IMAGINAÇÃO: O QUE PODEMOS APRENDER COM AS IDEIAS DAS CRIANÇAS FIJIANAS SOBRE SUAS VIDAS COMO ADULTOS. **Horizontes Antropológicos**. Porto Alegre, p. 19-48. dez. 2010.



Ministério da Educação

UNGER, M.; HOLZGRABE, U.; JACOBSEN, W.; CUMMINS, C.; BENET, L. Z. Inhibition of Cytochrome P4503A4 by extracts and kavalactones of *Piper methysticum* (kavaKava). **Planta Médica**, n. 68, p. 1055-1058, 2002.

VANDENBROUCKE, H.; MOURNET, P.; MALAPA, R.; GLASZMANN, J. C.; CHAIR, H.; LEBOT, V. Comparative analysis of genetic variation in kava (*Piper methysticum*) assessed by SSR and DArT reveals zygotic foundation and clonal diversification. **Genome**, [s.l.], v. 58, n. 1, p.1-11, jan. 2015. Canadian Science Publishing. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1139/gen-2014-0166>>. Acesso em: 09 nov. 2018.

VELOSO, D. P.; GUIDINI, P.; COMÉRIO, R. M.; SILVA, A. G. Plantas utilizadas em fitomedicamentos para os distúrbios do sono. **Natureza On Line**, S. L., v. 6, n. 1, p.29-35, 2008.

VILLAS BOAS, G. de K.; GADELHA, C. A. G. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro. v. 23, n. 6, p. 1463-1471, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000600021&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 set. 2018.

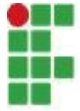
WHO. **Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products**. World Health Organization Geneva, 2007.

WHO. **Monographs on selected medicinal plants**. Vol. 2. Rhizoma Piperis Methystici. World Health Organisation. Geneva 2004, 231-245

XUAN, T. D.; SHINKICHI, T.; KHANH, T. D.; MIN, C.. Biological control of weeds and plant pathogens in paddy rice by exploiting plant allelopathy: an overview. **Crop Protection**, [s.l.], v. 24, n. 3, p.197-206, mar. 2005. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cropro.2004.08.004>> Acesso em: 19 ago. 2018.

XUAN, T. D; FUKUTA, M; WEI, A. C; ELZAWELY, A. A; KHANH, T. D; TAWATA, S. Efficacy of extracting solvents to chemical components of kava (*Piper methysticum*) roots. **Journal Of Natural Medicines**, [s.l.], v. 62, n. 2, p.188-194, 28 nov. 2007. Springer Nature. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11418-007-0203-2>>. Acesso em: 26 out. 2018.

ZI, X.; SIMONEAU, A. R. Flavokawain A, a Novel Chalcone from Kava Extract, Induces Apoptosis in Bladder Cancer Cells by Involvement of Bax Protein-Dependent and Mitochondria-Dependent Apoptotic Pathway and Suppresses Tumor Growth in Mice. **American Association For Cancer Research**, S.l., v. 65, n. 8, p.3479-3486, abr. 2005.



Ministério da Educação