

**Fundação *Herbarium*
de Saúde e Pesquisa e Associação
Argentina de Fitomedicina**

**Curso de Fitomedicina
Farmacognosia
Kava Kava**

**Álvaro Ribeiro Neto
CRM SP 73665**

Campinas/2.004
Curso de Fitomedicina

Farmacognosia
Kava Kava

Neto, A. R. -CRM SP 73665

SUMÁRIO:

I – Introdução -----	05
II – Descrição das Substâncias -----	06
- nome comum ou habitual	
- descrição técnica	
III – Nomenclatura Científica -----	08
IV – Uso do Ingrediente pelos Humanos -----	09
- origem e distribuição de kava	
- história de uso	
- uso	
V – Química -----	13
- história	
- biogêneses dos componentes de kava	
- métodos de análise	
- variações químicas entre cultivo de kava	
VI – Toxicologia -----	20
- aguda e subaguda	
- crônico	
- mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade	

VII – Efeitos Fisiológicos-----	23
- farmacodinâmica e mecanismo de ação	
- efeito farmacológico	
- interação com etanol	
- tolerância e dependência	
- metabolismo	
VIII – Conclusão-----	29
IX – Bibliografia-----	30

I – INTRODUÇÃO:

Piper methysticum Forster F. (Piperaceae), sabia como kava, era descrita de propriedades químicas, farmacológicas, toxicológicas e históricas, seu uso nas ilhas nativas do Pacífico Sul parece ter originado *P. wichmannii*, uma planta encontrada em Vanuatu do Norte. A história do longo uso de kava e os resultados de estudos farmacológicos e tentativas clínicas são levadas em conta chegando a recomendações para uso seguro como um suplemento dietético nos Estados Unidos.

O extrato de Kava-Kava (Kavalactonas) é obtido a partir da raiz de Kava-Kava (*Piper methysticum*), nativa de ilhas do Pacífico Sul encontrados no norte de Vanuatu. Sua planta pode atingir cerca de 3,5m de altura e sua raiz fresca geralmente pesa em torno de 1 a 2kg, sendo muito rica em líquidos.

Meyer, Duffield e Jamielson demonstraram que as substâncias ativas determinantes das propriedades farmacológicas do extrato são basicamente suas frações lipossolúveis, representada principalmente pelas Kavalactonas ou Kavapironas. Assim, durante a preparação do extrato de Kava-Kava, o mesmo é enriquecido de maneira a conter cerca de 70% de Kavalactonas, enquanto que sua raiz bruta contém apenas de 5,5% a 8,3%.

A estrutura básica das Kavalactonas conta com um anel de 6 carbonos, insaturados e ligados a um anel benzênico por uma cadeia com 2 carbonos. O anel principal pirona poderá conter uma ligação duplo tipo kavaina ou metisticina, ou duas ligações duplas do tipo iangonina.

O processo de síntese de extrato de Kava-Kava inicia-se com a formação de um racemato, constituído por partes iguais das formas destrógiras de levógiras das kavalactonas.

II – DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA:

A – Nome comum ou habitual:

Kava é o termo polinésico que foi aceito para *Piper methysticum*. Outros nomes relacionados usados são kavakava, ‘ava, kava e ‘awa. Foram registrados nomes de centenas de idiomas da Malézia, a maioria que podem ser localizados no nome Proto-oceânico reconstruído *kava. É conhecido como *sakau* em Pohnpei, na Micronésia e corretamente nomeou yagona em Fiji, embora a gíria em inglês foi aceita (Norton e Ruze, 1994). O nome kava significa “amargo” em idiomas polinésios, em referência para um gosto amargo característico da bebida de ritual preparado com a raiz.

B – Descrição técnica:

A kava (*P. methysticum*) é uma planta caseira cultivada no Pacífico Sul nas ilhas polinésicas. A raiz e rizoma estão comercialmente disponíveis como inteiro, corte ou raiz secada pulverizada. Texto-livro de Yoangkens de Pharmacognosy (1943), identifica o rizoma seco e raízes como partes usadas. As seguintes descrições de planta, droga, droga pulverizada é retirada do livro de ensino de Youngken’s (o termo “droga” é empregado aqui para precisão histórica).

Planta – um arbusto com folhas ovais, base, ápice com espigas de flores pequenas.

Descrição – a droga encontra-se em fatias irregulares, transversais, oblíquas e longitudinais com rizoma de até 20cm em comprimento e 10cm em largura.

Pedaços mostram que as coroas são macias, claras, engomadas e esponjosas; pedaços marrons claros a cinza. Porções da base do talo que aderem freqüentemente são ocas e lenhosas. Seguimento cilíndrico de raízes duras às vezes estão presente. Externamente marrom escuro ou enegrecido; duro e desigual; odor fraco, característica; aromático, amargo e acre, seguido por uma sensação de adormecimento.

Droga pulverizada – branca a marrom-amarelado claro. Os grãos possuem 2 ou 3 componentes simples, os grãos individuais que são esferoidais ou plano-convexo de até 45µ em diâmetro, muitas ranhuras centrais ou triangulares; resina amarela e celas de óleo; fibras de esclerênquima estreitas, com paredes finas lignificadas. Ao tratar de seções da droga ou pó com álcool e examinando ao microscópio são observados; cristais amarelos pálidos de methysticum, uma cor vermelha violácea quando adiciona-se ácido sulfúrico concentrado.

Usos – diurético, estimulante e anestésico local para membranas de muco em inflamações crônicas de área genito-urinária [do texto-livro de youngken's de pharmacognosy (1943)].

A dose média estabelecida é de um grama de rizoma seco ou de raiz, que corresponde a 1cc de unoficial extrato fluído. O gosto foi descrito como doce, aromático, insípido, ensaboadado, amargo, acre e picante (Norton e Ruze, 1994).

Forma farmacêutica – no mercado dos EUA, raiz é consumida como erva crua, como também na forma de tinturas, extratos pulverizados na forma de cápsula, e padrões de extratos. Extratos preparados de peelings de talo e outras partes aéreas da planta também estão disponíveis.

III – NOMENCLATURA CIENTÍFICA:

“Kava” e seus diversos nomes são decorrentes da planta, a bebida preparada da planta e a cerimônia associada. O nome kava também identifica *Piper methysticum* ou *Piper wichannii*. São da família Piperaceae. Eles são as únicas espécies do gênero *Piper* que contém kavalactonas identificados nos testes químicos, com exceção do *Piper sanctum* com 5-acetoxy-6 methokavain foi isolado (Sengupta e Raio, 1987).

IV – USO DO INGREDIENTE PELOS HUMANOS:

A – Origem e Distribuição de Kava:

A distribuição de kava é limitada para as Ilhas do Pacífico. É a única planta cultivada com verdadeira importância econômica (Lebot, 1989; Lebot e Lévesque, 1989). Kava é originário da parte do norte de Vanuatu, o cultivo estéril do *Piper Wichmannii* C. DC. Morfológico, substância química, evidência citológica e genética os levou a concluir aquele *Piper methysticum* não é na realidade uma espécie separada, mas um grupo de cultivo estéril selecionado de mutantes somáticos de *Piper Wichmannii*. Uma classificação nova de subespécies foi sugerida para kava que distingue cultivo estéril (*P. methysticum* var. *methysticum*) de (*P. methysticum* var. *wichmannii*).

Cultivo de kava e seleções produziram numerosas variedades ou cultivos reconhecidos por diferenças nos internodos (espaço entre juntas de talo), cor de talos, intensidade de cor de folha e qualidade da raiz. São classificadas variedades diferentes, nomeadas e usadas para propósitos diferentes pelas pessoas nativas. São selecionados cultivos de kava individual em base de avaliação subjetiva do efeito produzido por consumo de uma planta particular. O Havaí alberga pelo menos 14 variedades diferentes: Marquesas 21, Fidji 5 (três brancos e dois pretos, todo o silêncio disponível em 1992), com 9 em Samoa, pelo menos 2 em Guiné Nova Ocidental, 5 na ilha de Koepom em Nova Guiné, 2 em Ponape e 72 em Vanuatu. Cada tipo é conhecido através do nome por ter propriedades diferentes (Singh, 1992). O nomear de cultivo em Vanuatu é baseado num sistema de classificação de tradicional que envolve um nome duplo (parecido ao sistema de Linnaean), consistindo de um “termo cabeça”, um modificador ou qualificador. Um inventário completo de nomes vernáculos de cultivo em Vanuatu foi publicado (Lebot e Cabalion, 1988).

B – História de uso:

O uso do kava em bebidas por pessoas do Pacífico Sul antecede o uso delas no idioma escrito. A preparação e consumo de kava em rituais foram registrados por Jacob Lemaire e Willian Schouten, exploradores holandeses que buscam passagem pelo Pacífico em 1616 (Norton e Ruze, 1994). Capitão James Cook, durante as explorações dele no Pacífico, registrou observações extensas sobre kava e suas cerimônias. Durante a primeira viagem de Cook, em 1769, o artista Sidney Parkinson, do navio, preparou uma ilustração de uma planta chamada por ele de *Piper inebriens*.

Georg Forster, um botânico na segunda viagem de Cook, descreveu o kava formalmente e isto resultou no binômio Linnean *Piper methysticum*, significando “pimenta intoxicante”. Ele foi o primeiro a registrar o efeito que a super dose de kava que pode ser consumida, escrevendo: “cutis exarescere et in squamulas exfoliari”. Isto traduzido como: “a pele seca é esfoliada em pouco tempo”.

A preparação tradicional de kava envolvia freqüentemente a mastigação da raiz fresca por indivíduos selecionados, usualmente meninos jovens ou meninas com dentes fortes. A raiz mastigada era colocada em uma tigela de madeira. Água ou leite de coco eram adicionados se necessário, então era produzida uma bebida da própria cor e consistente. A massa foi misturada à mão, o líquido puxou por fibras e a bebida resultante era servida na metade da casca do coco (Steinmetz, 1961).

A natureza ritualista, cerimônia e propósito de kava na vida de pessoas tradicionais não podem ser modificados. O papel mais significativo é como parte de uma cerimônia social amplamente praticada que foi institucionalizada como um ritual (Cawte, 1985). A prática de preparar kava cerimonial mastigando raiz de kava é abandonada agora em grande parte e pode nem mesmo ter sido

tradicional em Fidji. A prática foi largamente substituída batendo a raiz com madeira satisfatória, pedra ou ferramentas de metal (Singh, 1992). Outros métodos, satisfatórios para preparar bebidas com kava, esta cada vez mais popular em bares (Lebot et al 1992).

Pensava-se que a ação da saliva em raiz de kava era importante para liberar seu efeito farmacológico. É aceito agora que o material lipídeo solúvel é liberado em solução aquosa por emulsificação e que este processo é mecânico, não enzimático ou químico (Steinmetz, 1961). Porém, Steinmtz (1960), enfatiza que o efeito da preparação produzido por ranger ou bater e macerar em água fria ou leite de coco é bem menos potente que o produzido quando a raiz é mastigada. Gajdusek (1967), estes relatos fazem com que alguns usuários modernos exijam que a raiz fresca seja preparada da maneira de mastigação tradicional, pois produz uma bebida muito mais potente que aquelas obtidas de raízes secas (Weill, 1997).

C – Uso:

Kava ainda é usado em certos locais do mar sul. Extratos unificados são vendidos na Alemanha para ansiedade desordenada, como é kavain sintético (kawain ou kawahin), uma mistura racêmica de um constituinte encontrado em kava. A Comissão do Governo Alemão estabeleceu que a dosagem diária indicada de kavalactones é de 60-120mg, a menos que caso contrário fosse prescrito (Blumenthal et al 1996). São comercializadas preparações farmacêuticas de kava para o tratamento de ansiedade moderada na Alemanha, Reino Unido, Suíça e Áustria. Em 1993, 547,000 unidades que contêm kava, segundo notícias, eram vendidas na Alemanha (Schelosky, 1995).

Como kava não produz o comportamento violento que pode ser alterado com o abuso de álcool, foi apresentado em comunidades Aborígenes tropicais no

norte da Austrália nos anos de 1980, como uma alternativa para álcool. Ficou popular com muitos Aborígenes. Alguns beberam, segundo notícias, normalmente 100 vezes a quantia de kava consumida em cerimônias tradicionais (Cawte, 1988).

No Canadá, kava é considerado uma droga nova até mesmo na ausência de reivindicações (Summerfield, 1997). Para datar, nenhum produto de kava foi concedido um número de identificação de droga (DIN), (Awang, 1997).

V – QUÍMICA:

A – História:

Relatórios químicos de kava mostram que os primeiros apareceram em 1860 com o isolamento de methysticin. O primeiro relatório químico e farmacológico de kava apareceu em 1886 (Shulgin, 1973). Várias revisões cobriram o tópico desde aquele tempo (Davis, 1892; Steinmtz, 1960; Keiler e Klohs, 1963; Klohs, 1967; Shulgin, 1973; Singh, 1992). Uma análise química detalhada, inclusive açúcar, aminoácido e composições minerais, são relatados por Lebot e Cabalion (1988). Lebot e Lèvesque (1989) publicaram um estudo detalhado de variação de kavalactone entre cultivos de kava. Mais adiante é dada consideração a este trabalho na seção em variações químicas entre cultivos.

Análises químicas de kava no lipídio de resina solúvel, com aproximadamente 10% do peso seco da raiz. Concentração de kavalactone total no cultivo em Vanuatu foi informada para variar de 3% a 20% de peso seco (et de Lebot al 1992), em média, depois de 18 meses de crescimento (Lebot e Lèvesque, 1996). Outro estudo demonstrou concentrações de kavalactone de aproximadamente 15% nas raízes, 10% no toco e 5% no talo basal, variando de acordo com cultivo (et de Lebot al 1992).

Inicialmente tentou isolar alcalóides crus da raiz de kava através de métodos fitoquímicos habituais que falharam. Estes relatórios tinham o resultado de respostas de alcalóide falso-positivas causada pela reação de derivado de alfa pyrone com reagentes para alcalóide tradicionais (Furguele et al 1962). Em 1970, o amido Ncinnamoylpyrrolidine e N-(m-methoxycinnamoyl) pyrrolidine (concentrações de 0.002% cada) estava isolado e identificado. Um alcalóide contendo piper methystine foi achado. Estava presente em nível significativo de

(0.71%) em folhas de kava e a uma menor concentração em talo e material de raiz colecionados em Suva, Fidji (Smith, 1979).

As resinas de kava isoladas possuem três categorias gerais: arylethylene-a-pyrones, chalcones e outros flavanones e conjugados de diene ketones (Shulgin, 1973). Em uma revisão química de espécies de Piper, Sengupta e Raio (1987), relatório que Piper methysticum é o único que possui vários flavanones e chalcones bem isolados.

Certamente o componente de maior interesse é substituído por alfa pyrones ou kava pyrones, comumente chamado kavalactones. Estes materiais são construídos em um sistema 4-methoxy-2-pyrone e podem ser separados em 5,6-dihydro-alfa-pyrone, série que contém dihydrokavain, kavain, methysticin, dihydromethysticin, dihydroyangonin e tetrahydroyangonin, e a série de alfa-pyrone que inclui yangonin, desmethoxyangonin e o dehydromethysticin de pyrone (na de dihydroyangoni 1-dehydromethysticin acontecem em quantias pequenas). Os 5, 6-dihydro-pyrone série contém um carbono assimétrico (c-6) e então é a parte ativa. O stereochemistry a esta posição foi estabelecido por Snatzke e Hansel (1968).

B – Biogêneses dos componentes de kava:

Hansel (1968) postulou que aqueles kavalactones são biossintetizados por uma combinação de fenilpropanol e pathways de polycetate (uma unidade de fenilpropanol e duas unidades de acetato). Esta formação da biogenética misturada por kavalactones é notável devido ao fato que flavonoides são compostos de uma unidade de fenilpropanol com três unidades de acetato. Hansel notou que o pyrones de kava “parece ser precursor de flavonoides com uma unidade a menos de acetato. Parece ser esta a luz, kavalactones parece ser nada mais que variantes de flavonoides”. Na realidade kava contém pyrones e

chalcones (yangonin e flavokawin A, por exemplo), isso pode ser formado de um precursor de um biossintético comum. Um esquema biossintético de Hansel mostra o C13 – combinado analogamente C15 (Hansel, 1968).

C – Métodos de análise:

Preparação em camada cromatográfica (TLC) foram informadas separações para pyrones de kava (Young et al 1966, Jossang ande Molho 1967). Esta metodologia simples foi empregada para determinar a concentração, por espectrofotometria de UV, de desmethoxyyangonin, yangonin, dihydromethysticin, methysticin, dihydrokavain e kavain em seis amostras de kava havaiano. Recuperações de 80% - 85% para yangonin e 90% - 95% para todos os outros que foram informados e as concentrações relativas de pyrones de kava entre amostras eram bastante consistentes. Porém, foram achadas diferenças químicas entre seleções que tiveram nenhuma diferença ou obscurecem diferenças morfológicas (Young et al 1966). Serão discutidas as razões para isto depois. Em média, kavain foi achado predominantemente, com quantias progressivamente menores de dihydromethysticin, methysticin, dihydrokavain, yangonin e desmethoxyyangonin observadas.

Um gás quantitativo simples e rápido cromatográfico (GC) método foi informado por Duve (1981), que usou isto como parte de uma pesquisa geral de qualidade de produto medindo níveis de sete pyrones de kava principais. Ele achou a variação considerável nas quantias destes componentes em raízes, rizomas e pós-comerciais. Ele informou a porcentagem contida nestes componentes em base seca para seis amostras de raiz, seis amostras de rizomas e doze amostras de pós-comerciais. Eram 10.4%, 5.3% e 3.6%, respectivamente.

Ionização química com metano, gás (CI), cromatografia de espectrofotometria de massa (GC-MS), foi empregado como um dos meios para

identificar traços de componentes de kava e pode provar estudo do metabolismo humano de consumo de kava (Duffield et al 1986). Esta técnica tem sido usada para identificar cinnamate de bornyl como um componente principal na destilação a vapor do material de Fidji e um componente secundário da kava de Vanuatu.

De acordo com Duffield e Lidgard, 1986, íon de metano negativo na ionização química de espectrofotometria de massa (NICI MS), dispõem maior sensibilidade em descoberta do 7.8-dehydro kavalactones que fez o anterior método de CI positivo e permitiu informar de combinações de traços novos. Recentemente, electrospray HPLC-MS foi empregado para identificar 13 kavalactones e flavokavainas prosperamente. Várias combinações não identificadas com pesos moleculares diferentes desses kavalactones conhecidos e kavachalcones, também foram descobertos (He et al 1996, 1997).

No processo de teste de alto-desempenho em cromatografia líquida (HPLC) como uma alternativa para análise de GC de pyrones de kava, Smith et al (1984) descobriu a fotoisomerização de yangonin, especialmente em soluções metanólicas aquosa. Estes pesquisadores também informaram diferenças significantes entre raiz, talo e folhas nas concentrações de seis kavalactones principais de plantas selecionadas em Suva, Fidji. De acordo com o estudo destes, dihydrokavain e dihydromethysticin predominam na folha a concentrações de 70% e 23%, respectivamente. O talo conteve dihydromethysticin, dihydrokavain e methysticin a concentrações respectivas de 60%, 23% e 14%. Kavain era o componente principal na raiz (35%), com menor quantidade de desmethoxyyangonin, methysticin e dihydromethysticin. Apresentam as concentrações de 22%, 21% e 17%, respectivamente (et de Smith al 1984).

D – Variações químicas entre cultivo de kava:

Cheng et al 1988, mostrou que um extrato solvente de material de Vanuatu conteve muito yangonin de Iess que fez material de Fijiam, no qual é um componente principal. Foram achados dihydrokavain e kavain predominantes em material de Vanuatu. Material de Vanuatu (mas não Fijian), também rendeu tempo, kava incomum pyrone 5-hydroxydihydroxykavain, mas só depois do tratamento de umedecer com ácido aquoso é que é feita a extração desta fração aquosa com solvente orgânico. Solvente orgânico não só libertou este material de raízes, Cheng et al 1988, como também mostrou que aquela água removeu só 5% - 10% da resina que poderiam ser diretamente removidas com solventes orgânicos.

Smith (1983) usou um método de GC semelhante ao descrito por Duve (1981), quantificar o pipermethystine e conteúdos de pyrone de kava de dois cultivos de Fidjian (coleccionou perto de Suva), distinto em base da cor deste talo, um branco e um preto. Não foram vistos como que correspondem a mithysticin e o autor notou dificuldades gerais com sua quantificação por análise de GC, sugerindo que GC pode não ser uma técnica segura para determinar concentração de kavalactone. Porém, como proporções relativas informadas para kavalactones em raiz de kava comparada favoravelmente e previamente com resultados, obtiveram usando TCL e espectrofotometria.

Os dois cultivos deram cromatogramas semelhantes para as partes correspondentes, entretanto foram vistas variações largas entre níveis de componentes em folhas, talos e raízes. Os resultados seguintes são uma média das concentrações relativas de kavalactones informada para cada cultivar. Pipermethystine foi reconhecido novamente como um componente principal de folhas de kava a aproximadamente 37%, enquanto dihydrokavain e dihydromethysticin responderam por 31% e 19%, respectivamente. Material de

talo foi achado para conter aproximadamente e respectivamente 36%, 28% e 10% de dihydrokavain, dihydromethysticin e yangonin, enquanto 19% cada de kavain e desmethoxyyangonin e 17% cada de dihydrokavain e yangonin foram achados nas raízes. Os dois cultivos deram cromatogramas semelhantes para as partes correspondentes. Estas tentativas foram administradas a três tempos diferentes do ano, com essencialmente os mesmos resultados.

No campo, observou Lebot aquela seleção de kava individual planta para propagação é principalmente baseado em composição química, como determinado pelo efeito fisiológico produzido por ingestão da planta, não em diferenças morfológicas na planta.

Nenhuma investigação fitoquímica sistemática de cultivos de kava foi empreendida até Labot e Levesque (1989) usado esta aproximação para estudar essa possível origem e distribuição de *Piper methysticum*. Eles administraram uma análise detalhada de kavalactone para determinar as variações de componentes ativos entre diferentes cultivos. Começando com uma pesquisa herbária mundial, eles localizaram coleções de mais de 240 espécies de *Piper methysticum* da Oceania, 13 de Papua Nova Guiné e 3 de Irian Jaya e 111 espécies *Piper Wichmannii* de Papua Nova Guiné, o Solomons e Vanuatu.

Mais de 220 amostras de raízes que representam quatro áreas geográficas principais (Vanuatu, Fidji, Polinésia, Papua Nova Guiné, Ilha de Salomon e Pohnpei) foram selecionadas pós-secos, extraídas com clorofórmio e analisadas isocriticamente por fase normal de HPLC. Os tempos de retenção eram notáveis para os seis principais kavalactones, que foram quantificados em porcentagens. Cada amostra foi codificada baseada na ordem de predominância de kavalactone.

Foram identificados nove tipos, quatro formas de *Piper wichmannii* exclusivo da Melanésia e cinco cultivos de *Piper methysticum*. Conteúdo de kavalactone parece ser controlado geneticamente, não ambientalmente regulado

(Lebot e Levesque, 1996). Uma correlação definida era notável entre chemotype e estado de ethnobotanical. Em outras palavras, enquanto nenhuma relação poderia ser estabelecida entre morphotype e poderia ser o valor percebido, havia uma relação definida entre chemotype e uso tradicional na ilha. Correlatando dados com estudos químicos, Lebot e Levesque (1989), notaram que aqueles tipos de kava com uma porcentagem alta de kavaina e uma baixa porcentagem de dihydromethysticin, foram especialmente desejadas e desfrutadas, enquanto as bebidas de kava não estimavam porcentagens altas de dihydrokavain e dihydromethysticun.

VI – TOXICOLOGIA:

A – Aguda e subaguda:

Resinas de kava são oralmente administradas em ratos de Balb/c masculinos e não produziram perda de reflexo de curto prazo em quatro de oito ratos, enquanto perda consistente do reflexo foi vista usando doses de 350mg/kg. Elevados tempos dormentes foram aumentados, como a dose de 600mg/kg, ao qual um de seis ratos morreu. Doses de 700mg/kg de resina de kava produziram letalidade em mais de 50% dos ratos (Jamieson e Duffield, 1990 a). O índice de atividade fisiológica conhecida como “desavença de gaiolas rotativas”, também foi informado em tentativas experimentais. Administração oral de 300mg/kg de um extrato de clorofórmio ou 10g/kg de raiz, causou em 12 de 18 ratos machos e fêmeas de Carworth (de peso entre 18g e 22g) a desavença de gaiolas rotativas (et de Klohs al 1959).

Em um relatório, Steinmetz (1960), sugeriu que consumo de muita kava por humanos manifesta dificuldade (ou inabilidade) em caminhar, pupilas aumentadas diminuem a reação à luz e produz sonolência. Ele notou que os centros mais altos de função mental permanecem relativamente sem perturbação. O alto consumo de kava e operação subsequente de um automóvel resultou na apreensão e convicção de um motorista de Utah por estar “dirigindo sob influência” de kava. O homem falou para a polícia que tinha consumido 16 xícaras de uma bebida de kava, sendo de dose habitual uma ou duas (Swensen, 1996). Siegers (1993), informou um resultado negativo prejudicando a habilidade de dirigir depois do consumo de kava. Infelizmente, o relatório da apresentação de seu simpósio, não proveu detalhes como dosagem.

Prescott et al, investigaram os efeitos agudos de kava em 24 voluntários (11 homens e 13 mulheres com uma idade média de 26.7 anos) que consumiram

uma bebida de kava. O kava líquido proveu o equivalente de 100g de pó de raiz de kava Fijiana preparada na maneira habitual por infusão de pó seco. Uma comparação do kava e grupos de placebo, revelou níveis moderados de intoxicação, com picos de aproximadamente uma hora. Havia um significativo aumento estatístico em balanço de corpo e nenhum efeito na respiração, coração, pressão sangüínea ou níveis de stress e um significativo desempenho prejudicado em testes mais complexos de função cognitiva. Assuntos no grupo de kava consumiram uma preparação de kava que proveu uma média de 456mg de dihydrokavain e 450mg de kavain (et de Prescott al 1993).

Schelosky et al (1995), informou o desenvolvimento clínico sugestivo de antagonismo central de dopaminérgico em quatro pacientes que usaram extratos de kava para ansiedade prescrito pelo seu médico. Efeitos colaterais extrapiramidais (movimentos involuntários) foram percebidos em dois destes pacientes, depois de uma só dose de 100mg de extrato de kava (Laitan Schwabe, Alemanha).

Altos cultivos de kava em dihydrokavain e dihydromethysticum foram utilizados para causar náusea (Lebot e Levesque, 1989). A experiência pessoal do autor afirma que o consumo de resina de kava pode produzir náusea e dor de cabeça. Embora estudos de toxicologia específicos são poucos numerosos, podem ser utilizadas informações toxicológicas de alguns dos estudos de farmacologia que foram executados.

B – Crônico:

É conhecido como crônico o alto consumo de kava, que pode conduzir a uma descamação da pele por kava. A ocorrência desta condição de pele escamosa era notável no cozinheiro e em sua tripulação e figura em uma de muitas lendas da origem do kava. A descamação da pele por kava pode ser

acompanhada de um amarelamento da pele e pode ser reversível com a cessação do consumo de kava (Norton e Ruze, 1994). Por causa de sua semelhança com pelagra, era pensado originalmente que a descamação por kava era causado por deficiência de niacina, mas esta teoria foi desde então contestada (Ruze, 1990). É acreditado agora que é relacionado à interferência com o metabolismo de colesterol, uma teoria apoiada por um estudo nos efeitos de uso pesado de kava em uma comunidade aborígene (et de Mathews al 1988).

Em uma pesquisa do estado de saúde de 39 usuários de kava e 34 não usuários em uma comunidade aborígene do litoral, Mathews e companhia (1988), acha que os usuários de kava muito pesado (com um consumo em média de 440g/semana) era 20% de peso inferior ao normal, de saúde pobre e apresentando a erupção cutânea escamosa típica da descamação por kava. O uso de kava era associado com disfunção orgânica renal, brevidade de respiração e possíveis anormalidades em eritrócitos, linfócitos e plaquetas. Estas condições foram atribuídas a um consumo per capita de kava comum no Sul Pacífico. Esta conclusão é controversa, como aceitou que aquela saúde aborígene é geralmente pior que de outros grupos da Austrália. As pessoas inspecionadas podem ter estado com a saúde deficiente antes de usar kava (Lebot, 1997).

C – Mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade

Uma procura na literatura não revelou nenhum estudo de mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade de kava. O uso de kava através de populações nativas continuou para gerações sem nenhum efeito aparente.

VII – EFEITOS FISIOLÓGICOS:

A – Farmacodinâmica e mecanismo de ação:

O teor de dihydrokavain (DHK), kavaina (K), desmethoxyyangonin (DMY) e yangonin (Y) em cérebro de rato foi medido por GC-MS. DHK e K penetraram rapidamente e eram rapidamente afastados. DMY e Y penetraram menos. Porém, o teor deles como componentes de resina de kava era de duas a vinte vezes maior, respectivamente, que quando eles eram determinados como materiais isolados (et de Keledjian al 1988). Embora o mecanismo exato é desconhecido, há um aumento marcado na potência oral destas substâncias quando eles são consumidos com outros componentes de kava.

Resinas de kava e kava pyrones individuais foram mostrados para não interagir com benzodiazepina ou receptores de GABA significativamente em estudos com ratos (et de Davies al 1990, 1992). Para explicar estes achados experimentais, postularam os autores que as propriedades de lipofílicos fortes de kava pyrones podem causar distorções em domínios de receptor por uma incorporação não seletiva em membranas de lipídios.

O mais recente trabalho de Jussofie et al (1994) mostrou que um extrato de kava pyrone enriquecido aumenta o número de GABA situados em cérebro de rato por um mecanismo semelhante ao de barbituratos e esteróides de anestésico. Este aumento de densidade ocorre em regiões do cérebro de maneira específica, como nas mesmas áreas consideradas como centros de ação de kava pyrone, em níveis in vitro comparáveis com doses efetivas in vivo. Junta, esta evidência discute fortemente a favor do envolvimento do receptor de GABA_A, mediante as ações farmacológicas de kava pyrones. A ligação era mais forte no hipocampo e nas áreas da amígdala, menor na medula e córtex frontal e quase ausente no cerebelo.

A habilidade de kava para relaxar diretamente músculos da maneira de um anestésico local é apoiada pela descoberta de que o sintético da kavaina (racêmica) causa uma inibição rápida e específica dos canais de sódio e voltagem dependentes. Em comparação, a ação central de relaxante muscular da mefenesina não teve nenhum efeito de inibição. Este mecanismo de inibição também pode explicar o espasmolítico, analgésico e ações de anticonvulsivantes de kava pyrones (et de Gleitz al 1995, 1996).

B – Efeito farmacológico:

De acordo com Singh (1983), “a kava causa relaxamento muscular por uma ação direta na contratilidade do músculo, em lugar de uma inibição de transmissão neuromuscular”. A kava é bem conhecida por sua habilidade para causar relaxamento de músculo sem deprimir função de SNC. Se aparece agindo como um relaxante muscular em uma moda semelhante como da mefenesina. A paralisia notada em rato e rã em estudos in vitro é semelhante à causada por anestésicos locais (Singh, 1983).

A kava e seus componentes pyronas foram providas como analgésico (Jamieson e 1990b de Duffield), espamolítico (et de Kretzschmar al 1969), neuroprotetor (Backhaub e Krieglstein 1992 a,b) e antimicótico (Hansel, 1968). Marrazzi (1967), informou inibição de sináptico no rato equivalente para os efeitos de 40ug de serotonina, enquanto Klohs et al (1959) documentou a intensificação de narcotismo de barbiturato com a administração de kava simultaneamente.

A kava foi provida de atividade antimicótica. Para isto foi usado para inibir o crescimento de algumas espécies de fungos, como *Aspergillus niger*, enquanto outros, como espécies de *Cândida*, não eram afetados. Esta ação antimicrobiana não parece se entender a bactérias (Hansel, 1968).

Estudos em ratos mostraram que o efeito analgésico de kava ocorre através de pathways não-opiáceos, já que o efeito não era reversível com a naloxone (Jamieson e Duffield, 1990b). O extrato de kava WS 1490 de Schwabe (contendo 70% de kavalactones), metisticina e dihydromethysticina produziram um efeito neuroprotetor em duas maneiras de isquemia focal em ratos e camundongos. Uma relação foi sugerida entre o neuroprotetor e os efeitos anticonvulsivantes, como foram vistos os efeitos de neuroprotetor de todas as três substâncias na mesma gama de dose (10 e 30/kg para methysticin e dihydromethysticin) como a atividade anticonvulsivante deles. O extrato de kava foi administrado oralmente a uma dose de 150mg/kg (backhaub e Krieglstein, 1992 a,b).

A atividade músculo-relaxante direta de kava parece ter causado efeitos observados nos olhos de um indivíduo, isto é, uma redução próxima a ponto de acomodação e convergência, um aumento de diâmetro da pupila e perturbação de equilíbrio oculomotor. O indivíduo de trinta anos e do sexo masculino, que consumiu aproximadamente 600ml de um líquido preparado com um pó extraído em água “das raízes de uma planta de meia idade”. Nenhuma mudança foi registrada no campo visual, na estereoacuidade ou em erro refrativo ocular depois do consumo do preparado tradicional da bebida (Garner e Klinger, 1985).

Klohs et al (1959), testou uma série de 5,6-dihydro-pyrones oralmente em ratos para avaliar sua habilidade em antagonizar, induzidas por estriquinina, convulsão e morte, nos experimentos da desavença da gaiola rotativa e de potencializar indução de sódio pentobarbital em tempo dormente. Ele informou que embora os 5,6 derivado de dihydro eram mais ativos que alfa-pyrones, eles não causaram a desavença da gaiola rotativa, como fizeram a raiz de kava e seu extrato cru. Como mencionado anteriormente, este efeito foi visto em 12 de 18 ratos depois de administração oral de 300mg/kg de um extrato de clorofórmio ou

10g/kg de raiz. Informações adicionais estrutura-atividade apresentadas pelo autor mostraram que aquela atividade está perdida na lactona (Klohs, 1967).

Capasso e Caliganano (1988), informaram um sinergismo entre a ação sedativa de extrato de kava e D,L-kavain. Uma redução de motilidade espontânea e hipermotilidade induzido por anfetamina em ratos foi vista com 7% de extrato de kava pyrone enriquecido com a adição de 12% de kavain por peso. Administração destes materiais como únicos agentes não produzem o mesmo efeito.

Foram mostrados extratos aquosos da raiz de kava para deprimir a atividade motora espontânea em ratos sem alterar desempenho de atividade motora forçada (O'Hara et al 1965). Uma ação depressiva ao nível da coluna espinhal e do subcortex em gatos foi sugerida pela abolição do reflexo flexor em gatos e o bloqueio de padrões de estimulação EEG, produzidos por estímulos elétricos, visuais ou audíveis (et de Furgiuele al 1965). Injeção de Ip de extratos aquosos que contém pequena ou nenhuma marca de kava pyrones reduziram irritabilidade em ratos com lesões de septo (uma condição que faz hiperirritabilidade em ratos) e inibindo a resposta condicionada.

C – Interação com etanol:

Uma relação positiva entre os efeitos de etanol e kava foram informadas em um estudo que investiga administração oral de um extrato lipídeo de kava em ratos machos Balb/c (Jamieson e Duffield, 1990 a,c de). O etanol e o kava associados mostraram que um aumentou a ação hipnótica do outro. Também havia indicação que cada material aumentou a toxicidade do outro, especialmente quando doses subhipnóticas de etanol foram combinadas com doses moderadamente efetivas de resina de kava. Estas matérias não são tradicionalmente consumidas juntas. Os autores evitaram pronunciar uma

relação de sinergismo entre as duas substâncias porque, devido às suas curvas de dose-resposta serem íngremes, doses pequenas de kava ou álcool só causam um efeito desproporcional biológico grande.

D – Tolerância e dependência:

Como as quantidades grandes de kava consumidas por alguns aborígenes australianos, pode ser visto como sugestivo de tolerância e porque lá é acreditado que existe uma relação entre tolerância da droga e dependência da droga. Duffield e Jamieson (1991) investigaram o desenvolvimento de tolerância de kava em ratos. Os investigadores observaram uma tolerância ao extrato aquoso livre de pyrones, que reduz a motilidade espontânea. Porém, a tolerância para a resina de kava, não era prontamente demonstrável. Um pouco de tolerância parcial foi observada a doses altas.

E – Metabolismo:

Um estudo metabólico de kava que utiliza ionização química (CI) GC-MS revelou kava pyrones inalterado em urina humana e redução do 3,4-duplo vínculo e/ou desmetilação de 4-methoxy do grupo do sistema de anel de alfa-pyrone. A desmetilação do 12-methoxy, substituinte de yangonin (ou hydroxylation de C-12 de desmethoxyangonin) também foi informado (et de Duffield al 1989b). Os autores concluíram que este método pode ser útil em análise de urina para confirmar a presença de kava.

Um relatório prévio em metabolismo de rato de kava pyrones (et de Rasmussen al 1979) mostrou para-hydroxylation de dihydrokavain e kavain com alguma abertura de anel. Metisticina era desmetilada e O-desmetilação de dihydroyangonin e yangonin sem o anel abrir, foi informado. Com

administração oral, a excreção fecal de kavain inalterada era notável. A baixa solubilidade em água de kavalactones é um fator grande nas baixas e variáveis quantias no metabolismo.

VIII – CONCLUSÃO:

Sabe-se que kava apresenta propriedades químicas, farmacológicas, toxicológicas e históricas, sendo de origem das ilhas nativas do Pacífico Sul, de uma planta encontrada em Vanuatu do Norte, de onde é cultivada com grande importância econômica.

O kava é usado em bebidas, rituais, cerimônias, como suplemento dietético (EUA), ansiedade desordenada (Alemanha) e contra insônia (fitoterápico), sendo muito interessante a preparação tradicional do mesmo (mastigação da raiz fresca por indivíduos selecionados, em seguida misturada com água ou leite de coco). Hoje, quase não se usa esse método, a prática foi substituída por outras mais modernas, mas também satisfatórias para preparar bebidas de kava.

Através de pesquisas feitas (Steinmetz, 1960), descobriu-se que o consumo de muita kava por humanos, manifesta dificuldade em caminhar, pupilas tendem a aumentar, sonolência, náusea e dor de cabeça ou até mesmo descamação da pele e amarelamento da mesma. Por isso, não é aconselhável tomar kava-kava sem indicação médica. Esse fitoterápico, quando usado para insônia, pode provocar intoxicação no fígado. A informação sempre é o melhor caminho. No Reino Unido, a venda do kava já foi proibida. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), determinou que produtos à base dessa erva sejam vendidos com tarja vermelha.

O kava-kava é uma erva muito interessante e curiosa, no qual seu uso se estende a várias utilidades, mas ainda se faz necessária mais pesquisas de tais extratos.

IX – BIBLIOGRAFIA:

Awang D. 1997. Personal Communication.

Backhaub C., Krieglstein J. 1992a. **Extract of kava (*Piper methysticum*) and its methysticin constituents protect brain tissue against ischemic damage in rodents.** European Journal of Pharmacology. 215:265-269.

Backhaub C. Krieglstein J. 1992b. **Neuroprotective activity of kava extract (*Piper methysticum*) and its methysticin constituents in vivo and in vitro.** In: Pharmacology of Cerebral Ischemia 1992. Krieglstein J., Oberpichler-Schwenk (Eds.) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 501-507.

Blumenthal M., Gruenwald J., Hall T., Riggins RS., eds. Klein S., Rister RS., trans. 1996. **German Commission E. Monographs. (in press.)** American Botanical Council, Austin, TX. 67.

Buckley JP., Furgiuele AR., O'Hara MJ. 1967. **Pharmacology of kava.** In: Efron DH, Holmstedt B, Kline NS., eds. Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs: Proceedings of a Symposium held in San Francisco, CA. January 28-30, 1967. Public Health Service Publication N° 1645:141-151.

Capasso A. Calignano A. 1988. **Synergism between the sedative action of kava extract and D,L-kavain.** Acta Therapeutica 14:249-256.

Cawte J. 1985. **Psychoactive substances of the South Seas: betel, kava and pituri.** Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 19:83-87.

Cawte J. 1988. **Macabre effects of a “cult” for kava.** The Medical Journal of Australia. 148:545-546.

Cheng D, Lidgard RO, Duffield PH, Duffield AM, Brophy JJ. 1988. **Identification by methane chemical ionization gas chromatography/mass spectrometry of the products obtained by steam distillation and aqueous acid extraction of commercial Piper methysticum.** Biomedical and Environmental Mass Spectrometry. 17:371-376.

Davies L, Drew C, Duffield P, Jamieson D. 1990. **Effects of kava on benzodiazepine and GABA receptor binding.** European Journal of Pharmacology. 183:558.

Davies LP, Drew CA, Duffield P, Johnston GAR, Jamieson DD. 1992. **Kava pyrones and resin: Studies on GABA_A, GABA_B and benzodiazepine binding sites in rodent brain.** Pharmacology and Toxicology. 71:120-126.

Davies, GS. 1892. **Kava kava (Piper methysticum, Foster).** In: The Pharmacology of the Newer Matéria Medica. Detroit, Mich. 874-903.