

**UTILIZAÇÃO DA ESPÉCIE *Piper methysticum* L. (PIPERACEAE)
NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**USE OF THE SPECIES *Piper methysticum* L. (PIPERACEAE)
IN THE TREATMENT OF ANXIETY: AN INTEGRATIVE REVIEW**

Lucas Correia de Freitas Brito¹
Rebeca Cerqueira dos Santos Cerqueira¹
Mariana Vieira Miranda¹
Jordane Alves da Silva Santos²
Isabella Mary Alves Reis²

¹ Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Discente do Curso Bacharelado em Farmácia.
Email: lusca.freitas@hotmail.com

¹ Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Discente do Curso Bacharelado em Farmácia.
Email: rebecacerq@gmail.com

¹ Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Discente do Curso Bacharelado em Farmácia.
Email: mariana201158@live.com

² Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Docente do Curso de Farmácia.
E-mail: isabella.alvesreis@gmail.com

² Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Docente do Curso de Farmácia. E-mail:
sajordane94@gmail.com

RESUMO

Introdução: O transtorno da ansiedade é considerado o quadro clínico mais diagnosticado no ramo da psiquiatria. Devido a busca por novas alternativas terapêuticas para o tratamento da ansiedade a fitoterapia ocorre como opção, abrangendo espécies medicinais que irão atuar nos sintomas desta doença. Nesse contexto, a espécie *Piper methysticum* está ganhando grande destaque, devido ao seu potencial ansiolítico. **Objetivo:** Analisar a utilização da espécie *Piper methysticum* no tratamento da ansiedade. **Metodologia:** Realizou-se revisão integrativa de artigos publicados entre 2012 e 2022 nas bases de dados eletrônicas PubMed e BVS. **Resultados e Discussão:** Extratos de *Piper methysticum* estão sendo estudados para o controle dos níveis de ansiedade, devido ao seu efeito ansiolítico tornando-se um meio substitutivo de consumo de fármacos sintéticos, constatou-se que a espécie apresenta seis metabólitos secundários que corroboram para ação farmacológica, estes pertencentes da classe Kavalactonas. Assim os estudos analisados demonstram sua eficácia e pouca possibilidade de efeitos colaterais. **Conclusão:** Observa-se que a espécie é uma alternativa terapêutica para o tratamento da ansiedade através dos metabólitos encontrados, por possuírem estruturas planares facilitando o encaixe no sítio da enzima monoamina oxidase.

Palavras-chave: Kava-Kava. Ansiolíticos. Kavalactonas. Fitoterápicos

ABSTRACT

Introduction: Anxiety disorder is considered to be the most diagnosed clinical condition in the field of psychiatry. Due to the search for new therapeutic alternatives for the treatment of anxiety, phytotherapy is an option, including medicinal species that will act on the symptoms of this disease. In this context, the species *Piper methysticum* is gaining great prominence due to its anxiolytic potential. **Objective:** To analyze the use of the species *Piper methysticum* in the treatment of anxiety. **Methodology:** An integrative review was carried out of articles published between 2012 and 2022 in the PubMed and VHL electronic databases. **Results and Discussion:** Extracts of *Piper methysticum* are being studied for the control of anxiety levels, due to their anxiolytic effect becoming a substitute means of consumption of synthetic drugs, it was found that the species has six secondary metabolites that corroborate for pharmacological action, these belonging to the Kavalactones class. Thus, the studies analyzed show its efficacy and little possibility of side effects. **Conclusion:** It can be seen that the species is a therapeutic alternative for the treatment of anxiety through the metabolites found, as they have planar structures making it easier for them to fit into the monoamine oxidase enzyme.

Keywords: Kava-Kava. Anxiolytics. Kavalactones. Herbal medicines

INTRODUÇÃO

O transtorno da ansiedade é considerado o quadro clínico mais diagnosticado no ramo da psiquiatria, sendo observadas sintomatologias como inquietações, preocupações excessivas, irritabilidade, cansaço fácil, tensões, a falta de sono e dificuldade de concentração. Além de fatores com propensão a desencadear ansiedade, como aspectos genéticos, socioeconômicos, comportamentais, uso de álcool e drogas, e que precisam ser tratados com medicamentos corretos (COSTA *et al.*, 2019; D'AVILA *et al.*, 2019).

Os ansiolíticos de primeira linha utilizados no tratamento são Duloxetine e Imipramina. Os benzodiazepínicos são fármacos de segunda linha, sendo uma opção de uso alternativo, Hidroxizina e Quetiapina, estes apresentam reações adversas como náuseas, diarreias, ganho de peso e disfunção sexual (WELLS *et al.*, 2016). Na busca por novas alternativas terapêuticas para o tratamento da ansiedade a fitoterapia ocorre como opção, abrangendo espécies medicinais que irão atuar nos sintomas desta doença.

Dentre as plantas medicinais com ação farmacológica ansiolítica, destaca-se a *Piper methysticum*, tendo sua nomenclatura detalhada cientificamente pelo botânico Johann Georg Foste, que denomina “*Piper*”, sabor picante e “*methysticum*”, bebida embriagante (BARBOSA; LENARDON; PARTATA, 2013; SALEHI *et al.*, 2019).

A espécie é conhecida popularmente como Kava-Kava e faz parte da família Piperaceae, sendo considerado um dos maiores grupos de angiospermas basais, distribuídas amplamente em regiões subtropicais e tropicais ao redor do mundo. É um arbusto alto, que pode chegar a 15m de altura, bem ramificadas, sendo estas ramificações grosseiras e consideravelmente suculentas (BRANDÃO *et al.*, 2020).

A Kava-Kava foi descrita pela primeira vez em artigos devido aos seus efeitos ansiolíticos e indutores do sono, mas somente em 1914, a planta entrou para farmacopeia britânica, apresentando cerca de 18 kavalactonas nas suas raízes e rizomas capazes de produzir esses efeitos (BARBOSA; LENARDON; PARTATA, 2013; SILVA; SILVA, 2018; PALHARES *et al.*, 2021). Desta forma, esta revisão de literatura integrativa buscou analisar a utilização da espécie *Piper methysticum* no tratamento da ansiedade.

METODOLOGIA

CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

A pesquisa realizada foi abordada como uma revisão integrativa de literatura, com caráter exploratório. O ponto de partida dessa revisão, tem como pergunta chave: “Como a utilização da espécie *Piper methysticum* atua no tratamento da ansiedade?”

Para o levantamento científico do tema, realizou-se busca nas bases de dados eletrônicas de domínio da National Library of Medicine (Pubmed) e Biblioteca Virtual em saúde (BVS). Para delimitação do estudo, em primeiro momento o emprego dos seguintes descritores: “*Piper methysticum*”; “anxiety”. Em seguida, a estratégia de busca procedeu-se por meio do operador booleano “and”, associado ao descritor: “*Piper methysticum* and anxiety”.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios definidos para a seleção dos artigos transcorreram da seguinte forma: estudos disponibilizados na íntegra e regidos nos idiomas inglês, espanhol e português, publicados entre o período de 2012 a outubro 2022 e que constam informações relevantes sobre o tema.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão estão os artigos de revisão, monografias, dissertações, artigos duplicados, teses, livros e seus respectivos capítulos, estarem fora do corte cronológico, além destes a fuga temática e aqueles idiomas que não se enquadram aos critérios de inclusão.

ANÁLISE DE DADOS

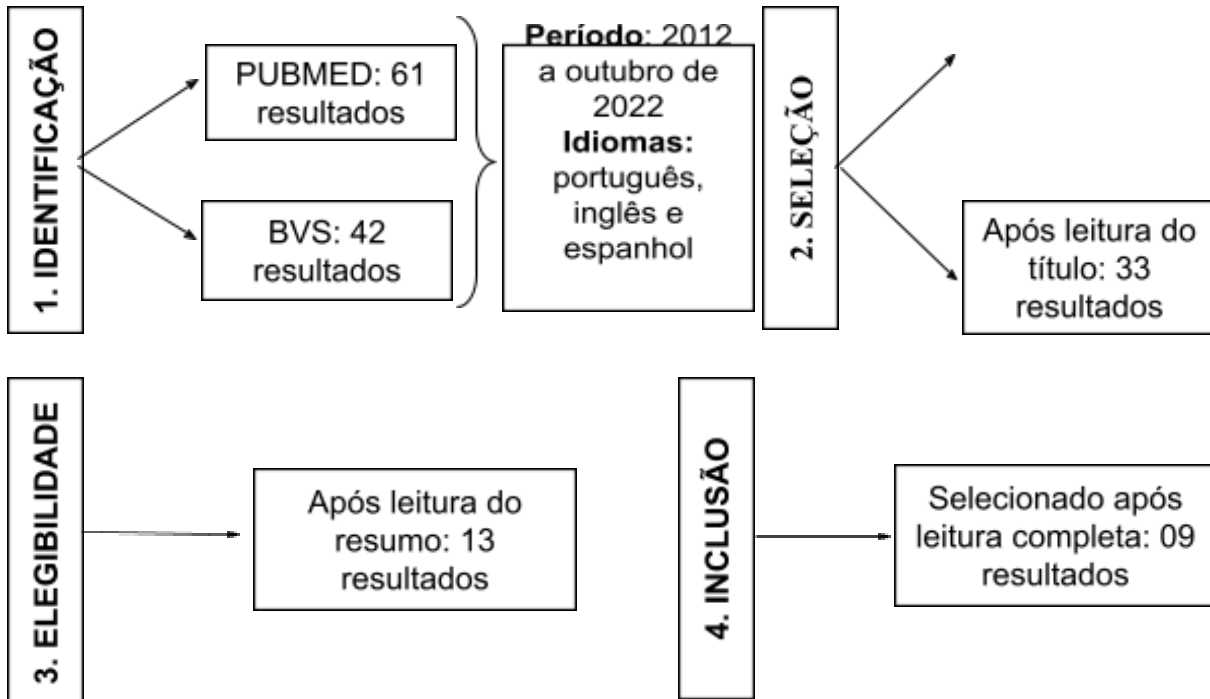
De imediato elegeram-se os artigos por título e resumo a qual se enquadram com os objetivos propostos nesse trabalho, sendo excluídos aqueles que não estavam nos critérios de inclusão, após essa fase, os selecionados conduziram-se para leitura por completo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fluxograma (figura 1) demonstra os passos desde a identificação até a inclusão dos artigos nesta revisão integrativa. Na etapa de identificação, por meio de palavras chave nas bases de dados verificou-se 103 artigos; na seleção após a leitura de título foram selecionados 33; após leitura de resumo restaram 13; por fim, na etapa de inclusão foram descartados mais 4 artigos duplicados, sendo selecionados 09 para compor esta revisão integrativa, todos são da língua inglesa.

Figura1. Fluxograma de amostragem da revisão integrativa

Total da
amostra: 103
resultados



Fonte: Autoria própria (2022)

Foi elaborado então o quadro 1 para evidenciar os artigos incluídos na análise, de acordo com os critérios de inclusão, explicando a estruturação do processo de identificação e seleção dos artigos, integrando: nome dos autores, título, metodologia, objetivo, e considerações finais.

Quadro 1. Artigos selecionados para compor a revisão integrativa

Autor/Ano	Título do Artigo	Metodologia	Objetivos	Considerações Finais
SAVAGE <i>et al.</i> , 2015.	Kava-Kava para tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (K-GAD): protocolo de estudo para um	Ensaio clínico	Confirmar a segurança e eficácia do uso da Kava-Kava para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.	A Kava-Kava é considerada como tratamento de primeira linha para Transtorno de ansiedade generalizada.

	ensaio clínico randomizado			
MURAUER et al., 2017.	Determinação Quantitativa de Lactonas em <i>Piper methysticum</i> (Kava-Kava) por Cromatografia de Fluido Supercrítico	Estudo Experimental <i>in vitro</i>	Determinar quantitativamente as principais Lactonas em <i>Piper methysticum</i> , uma planta usada contra a ansiedade nervosa, estresse e inquietação.	Todos continham os analitos alvos, assim, dependendo do produto, a ingestão diária total de Lactonas variou de 56 a 312 mg.
PETERSEN et al., 2019.	Análise química e de toxicidade <i>in vitro</i> de um extrato fluido supercrítico de Kava-Kava (<i>Piper methysticum</i>)	Estudo Experimental <i>in vitro</i>	Investigar o conteúdo de Kavalactonas e a toxicidade <i>in vitro</i> de KAVOA	Os resultados indicam que KAVOA demonstra um perfil de segurança <i>in vitro</i> semelhante ao da raiz nobre da Kava-Kava.
PRINSLOO et al., 2019.	Inibição da Monoamina Oxidase por Kavalactonas de Kava-Kava (<i>Piper Methysticum</i>)	Estudo Experimental <i>in vivo</i>	Examinar o potencial de inibição da MAO de cavaína e outras Kavalactonas das raízes da Kava-Kava.	Kavain foi encontrado para ser moderadamente potente inibidor da MAO, os efeitos ansiolíticos da Kava-Kava podem ser mediados pela inibição da MAO.
SARRIS et al., 2019.	Kava-Kava para transtorno de ansiedade generalizada: Um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de 16 semanas	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado	Avaliar a eficácia e segurança de Kava-Kava no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e determinação do transportador de ácido gama-aminobutírico polimorfismos de nucleotídeos foram moderadores da resposta.	A aplicação terapêutica da planta pode-se estender mais apropriadamente ao seu uso como ansiolítico, ou para uso intermitente no manejo adicional de ansiedade e estresse não-clínicos.
KUTCHA et al., 2020.	Kava-Kava (<i>Piper methysticum</i>) Extrato para o Tratamento da Ansiedade Nervosa, Tensão e Inquietação	Estudo observacional aberto	Avaliar os benefícios potenciais e a segurança da Kava-Kava em pacientes que estavam no momento da realização do estudo, incluídos com sintomas de	Kava-Kava tem efeitos quase imediatos e é mais adequado para ansiedade de curto prazo.

			ansiedade nervosa, tensão e inquietação.	
KRUM <i>et al.</i> , 2021.	Potencial inibitório <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> do extrato de Kava-Kava na atividade da Monoamina oxidase B em camundongos	Estudo Experimental <i>in vivo</i>	Avaliar o efeito de tratamento com extrato de Kava-Kava nas isoformas MAO-A e MAO-B em diferentes estruturas cerebrais de camundongos.	Potencial ação do extrato de Kava-Kava como inibidor da MAO-B <i>in vivo</i> , onde demonstraram diferentes potências, sendo assim agindo no sistema mono aminérgico em camundongos.
MELCHERT <i>et al.</i> , 2022.	Inibição <i>in vitro</i> da carboxilesterase 1 por Kava-Kava (<i>Piper methysticum</i>) Kavalactonas	Experimental <i>in vitro</i>	Avaliar a influência da Kava-Kava e seus constituintes de forma mais completa na CES1 por meio de ensaio <i>in vitro</i> e determinar se a inibição foi significativa.	As Kavalactonas são os constituintes ativos dos produtos de Kava-Kava e estão associadas a efeitos sedativos e ansiolíticos, podem inibir potentemente a atividade catalítica de CES1 <i>in vitro</i> .
KANUMURI <i>et al.</i> , 2022	Farmacocinética clínica de Kavalactonas após dosagem oral de extrato de Kava-Kava padronizado em voluntários saudáveis	Ensaio clínico	Examinar a farmacocinética clínica de seis principais Kavalactonas após a dosagem oral de cápsulas de extrato de Kava-Kava padronizadas sem Flavokavain A/B.	Maior exposição geral às Kavalactonas como um grupo foi obtida com uma dose única, enquanto uma maior duração da exposição foi observada após a dosagem de três vezes ao dia.

Fonte: Autoria própria (2022)

Os transtornos psicológicos, principalmente a ansiedade, são um problema de saúde pública e podem ser desencadeados por reações oxidativas ou alterações no sistema imune. A oxidação é bastante agressiva ao sistema nervoso e o estresse oxidativo tem relação com processos inflamatórios e práticas de ansiedade (KUTCHA *et al.*, 2020).

Diante das novas alternativas terapêuticas, o uso de plantas medicinais ocorre como uma intenção, é o caso da Kava-Kava que está sendo usada em estudos *in vitro* devido ao seu efeito ansiolítico, tornando-se um meio substitutivo de consumo

de fármacos sintéticos. Esse tipo de vegetal é encontrado em países do hemisfério sul e a erva é extraída das raízes da planta (KRUM *et al.*, 2021).

Com isso, Krum *et al.* (2021) e Prinsloo *et al.* (2019) asseveram que o potencial inibitório na atividade da monoamina oxidase, redução da recaptação neural da dopamina e noradrenalina, elucidada os mecanismos que assegurem a eficácia da Kava-Kava por meios de processos funcionais e metabólicos. As monoaminas oxidases são enzimas metabólicas que atuam na liberação de neurotransmissores e são estudadas principalmente para o tratamento de distúrbios neurológicos e psíquicas. Ambos autores corroboram com os estudos ao afirmar que a Kava-Kava é inibidora da monoamina oxidase em estudos *in vitro*.

A pesquisa realizada com camundongos por Krum *et al.* (2021) identificou que o extrato da planta possui ação inibidora e reversível na atividade da monoamina oxidase na região cerebral dos animais. O estudo propõe que o extrato da Kava-Kava pode ser uma alternativa no tratamento de patologias que envolvem alterações da monoamina oxidase.

Os autores descrevem poucas reações adversas referente a espécie, Kutcha *et al.* (2021) alegou que um paciente relatou aumento dos sonhos nos primeiros dias de administração da Kava-Kava, no entanto, essa questão pode ser uma possível ação do seu efeito sedante, já observado quando a planta é utilizada como bebida. Os fitoterápicos que possuem extrato de Kava-Kava são consumidos mundialmente para o tratamento e controle da ansiedade e insônia.

Kuchta *et al.* (2021) realizou um estudo com cerca de 500 pacientes que faziam uso de extrato de Kava-Kava e acompanhados por exames laboratoriais, constataram nenhum efeito colateral no fígado. Além disso, os autores indicam que, devido a ação imediata, o uso da Kava-Kava deve ser indicado para o tratamento de ansiedade em curto prazo. Corroborando com Kuchta *et al.* (2021), Sarris *et al.* (2021) realizou um estudo duplo-cego, randomizado e controlado em um período de 16 semanas constatou que o uso de Kava-Kava reduziu os níveis de ansiedade em período curto de consumo. Os autores chegaram à conclusão que o Kava-Kava não é apropriado para ansiedade generalizada.

Enquanto isso, para Savage *et al.* (2015) conclui-se que o extrato de Kava-Kava pode ser usado para o tratamento de ansiedade generalizada e possui

boa segurança ao ser consumida. Além disso, o autor enfatiza que, diferentemente dos fármacos, o extrato de Kava-Kava possui propriedade ansiolítica não viciante e não hipnótico para o tratamento da ansiedade.

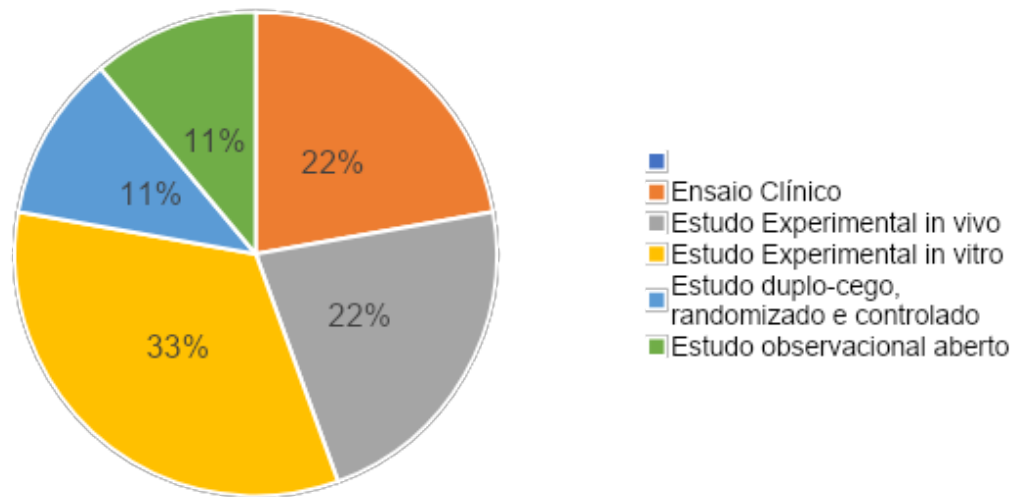
Os autores concluem que para o tratamento de transtorno de ansiedade generalizada são necessárias doses maiores de Kava-Kava, porém existem recomendações para que o consumo não exceda 250 mg por dia, o que pode causar efeitos colaterais hepatotóxicos (KANUMURI *et al.*, 2022; SARRIS *et al.*, 2021).

Contudo, existem diversos estudos que refutam a hepatotoxicidade provocada pelo Kava-Kava e referem esse efeito colateral a questões genéticas ou no uso inadequado de solvente para a extração (KANUMURI *et al.*, 2022; MURAUER *et al.*, 2017). O consumo sem receita médica de derivados do extrato de Kava-Kava pode ser um potencial provocador de efeitos colaterais, pois acima das doses recomendadas e consumidas com outros fármacos podem gerar efeitos incertos devido à interação medicamentosa (MELCHERT *et al.*, 2022).

As propriedades do Kava-Kava ou fitoterápicos que apresentam extrato do Kava-Kava possui composição citotóxica bem baixa, mostrando um fitoterápico muito seguro *in vitro*. No entanto, os autores recomendam investigação mais profunda (PETERSEN *et al.*, 2019).

No gráfico 1 mostra um predomínio dos estudos experimentais *in vitro* com 34%, seguido dos estudos *in vivo* e ensaios clínicos com 22% cada, e por fim o estudo observacional aberto e o estudo duplo-cego randomizado e controlado com 11% cada uma.

Gráfico 1 – Classificação dos estudos quanto a metodologia utilizada



Fonte: Autoria própria (2022)

Diante dos resultados obtidos durante as pesquisas, o quadro 2 evidencia o uso de extratos durante esses estudos, assim como a parte da espécie utilizada, e a identificação dos principais metabólitos secundários e suas classes.

Quadro 2. Dados coletados dos artigos em seus estudos

Autor/Ano	Derivado vegetal	Parte vegetal utilizada	Metabólito secundário identificado	Classe
SAVAGE <i>et al.</i> , 2015	Extrato aquoso seco / Solvente água	Rizoma	Cavaína, dihidrocavaína e dihidrometisticina	Kavalactonas

MURAUER <i>et al.</i> , 2017.	Extrato etanólico / Solvente etanol	Raíz	Dihidrocavaina, metisticina, dihidrometisticina, iangonina, cavaína, desmetoxiangonina	Kavalactonas
PETERSEN <i>et al.</i> , 2019	Extrato padronizado / Solvente Acetona	Raíz	Flavocavaina	Kavalactonas e Chalconas
PRINSLOO <i>et al.</i> , 2019	Extrato padronizado / Solvente não especificado	Rizomas	Dihidrocavaina, metisticina, dihidrometisticina, iangonina e desmetoxiangonina	Kavalactonas
SARRIS <i>et al.</i> , 2019	Extrato aquoso seco / Solvente água	Raíz	Não informado	Não informado
KUTCHA <i>et al.</i> , 2020	Extrato semilíquido / Solvente etanol	Rizoma	Não informado	Não informado
KRUM <i>et al.</i> , 2021	Extrato bruto do rizoma / Solvente não especificado	Rizoma	Cavaína; Dihidrocavaína; Dihidrometisticina; Flavocavaina; e iangonina.	Kavalactonas
MELCHERT <i>et al.</i> , 2022	Extrato etanólico / Solvente etanol	Raíz	Flavocavaina	Kavalactonas e chalconas
KANUMURI <i>et al.</i> , 2022	Extrato padronizado / Solvente não especificado	Rizoma	Flavocavaina	Kavalactonas e chalconas

Fonte: Autoria própria (2022)

Quanto aos extratos utilizados pelos autores é notório observar a presença do etanol na maioria deles, Prinsloo *et al.* (2019) e Kanumuri *et al.* (2022) usam o extrato padronizado, porém não descrevem o tipo aplicado. Já Savage *et al.* (2015) e Sarris *et al.* (2019) utilizaram extrato seco com o solvente água. Contudo, Murauer *et al.* (2017), Krum *et al.* (2021) e Melchert *et al.* (2022), usou extrato etanólico. Já Kutcha *et al.* (2020), utilizou o extrato semilíquido com a extração por meio do etanol 96% v/v. E somente Petersen *et al.* (2019) manipulou a extração por meio de acetona, devido a capacidade de extrair maior parte das Kavalactonas.

Diante disso, a partir da análise do quadro 2, é perceptível que nos estudos apresentados, as raízes e rizomas são as partes mais utilizadas da espécie, os autores concordam que os extratos de ambas são identificados compostos como as

kavalactonas, que apresentam um efeito calmante, sendo uma grande alternativa de substituição dos fármacos sintéticos.

Com isso os metabólitos secundários da Kava-Kava que corroboram para a ação farmacológica na ansiedade são as kavalactonas, sendo as seis que apresentam maior interesse farmacológico são: yangonina, metisticina, cavaína, desmetoxiangonina, dihidrocavaína e dihidrometisticina. Nas publicações de Savage *et al.* (2015), Murauer *et al.* (2017), Krum *et al.* (2021), Melchert *et al.* (2022) e Kanumuri *et al.* (2022), a cavaína destaca-se como a substância que mais se manifesta, devido a sua ação inibitória da monoamina oxidase B.

Por sua vez Prinsloo *et al.* (2019) aponta que a yangonina e desmetoxyangonina são as mais potentes quando se fala de inibição das MAOs, tanto para A quanto para B, por elas possuírem uma estrutura química planar, o que possibilita um melhor encaixe no sítio ativo das monoaminas.

Em seguida estão as chalconas, essas são apontadas nos estudos de Petersen *et al.* (2019), Melchert *et al.* (2022) e Kanumuri *et al.* (2022), no entanto os autores não discorrem sobre suas substâncias, apenas reforçam que as kavalactonas é o principal grupo com relação ao efeito ansiolítico. O autor Melchert *et al.* (2022), compara quanto a potência da inibição *in vitro* de cada kavalactonas, sendo a yangonina mais potente e a dihidrocavaína mais fraca.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De um modo geral os estudos mostram a eficácia da espécie *Piper methysticum*, por possuir propriedades farmacológicas ansiolíticas capazes de melhorar a sintomatologia do transtorno de ansiedade através de seus metabólitos secundários, sendo a yangonina e desmetoxiangonina com resultados promissores, por possuírem estruturas planares facilitando o encaixe no sítio da enzima monoamina oxidase. Tendo em vista a crescente utilização de fitoterápicos, aumenta-se a preocupação dos profissionais da saúde quanto ao seu uso irracional, já que alguns casos podem oferecer reações adversas. Dada a importância do tema, torna-se necessário a continuidade de mais estudos, principalmente os clínicos

sobre a ação desses metabólitos em seres humanos, além de assegurar o controle sanitário desse fitoterápico.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, D. R.; LENARDON, L.; PARTATA, A. K. Kava-Kava (*Piper methysticum*): uma revisão geral. **Revista Científica do Itpac**, Araguaína, v. 6, n. 3, p. 1-19, jun. 2013.
- BRANDÃO, A. et al. Evaluation of DNA markers for molecular identification of three Piper species from Brazilian Atlantic Rainforest. **Revista Plos One**, São Paulo, v. 15, n. 10, p. 1-17, out. 2020.
- COSTA, C. O. et al. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, São Paulo, v. 68, n. 2, p. 92-100, jun. 2019.
- D'AVILA, L. I. et al. Processo Patológico do Transtorno de Ansiedade Segundo a Literatura Digital Disponível em Português – Revisão Integrativa. **Revista Psicologia e Saúde**, Campo Grande, v. 12, n. 2, p. 155-168, jun. 2019.
- KANUMURI, S. R. R. et al. Clinical pharmacokinetics of Kavalactones after oral dosing of standardized Kava-Kava extract in healthy volunteers. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 297, p. 115514, 2022.
- KRUM, B. N., et al. Ex vivo and in vitro inhibitory potential of Kava-Kava extract on monoamine oxidase B activity in mice. **Journal Of Traditional And Complementary Medicine**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 115-122, 2021.
- KUCHTA, K. et al. Kava-Kava (*Piper methysticum*) Extract for the Treatment of Nervous Anxiety, Tension and Restlessness. **Drug Research**, [S.L.], v. 71, n. 02, p. 83-93, 2020.
- MELCHERT, P. W. et al. In vitro inhibition of carboxylesterase 1 by Kava-Kava (*Piper methysticum*) Kava-Kavalactones. **Chemico-Biological Interactions**, [S.L.], v. 357, p. 109883, 2022.
- MURAUER, A. et al. Quantitative Determination of Lactones in Piper methysticum (Kava-Kava-Kava-Kava) by Supercritical Fluid Chromatography. **Planta Medica**, [S.L.], v. 83, n. 12/13, p. 1053-1057, 2017.
- PALHARES, R. M. et al. Plantas medicinais e produtos fitoterápicos do Brasil: como podemos melhorar a qualidade? **Frontiers in Pharmacology**, 2021.
- PETERSEN, G. E. et al. Chemical and in vitro toxicity analysis of a supercritical fluid extract of Kava-Kava Kava-Kava (*Piper methysticum*). **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 235, p. 301-308, 2019.

PRINSLOO, D. *et al.* Monoamine Oxidase Inhibition by Kavalactones from Kava-Kava (*Piper Methysticum*). **Planta Medica**, [S.L.], v. 85, n. 14/15, p. 1136-1142, 2019.

SALEHI, B. *et al.* Espécies Piper: **Uma revisão abrangente sobre sua fitoquímica, atividades biológicas e aplicações.** **Escola de Medicina**, Universidade de Ciências Médicas de Bam, 2019.

SARRIS, J. *et al.* Kava-Kava for generalised anxiety disorder: a 16-week double-blind, randomised, placebo-controlled study. **Australian & New Zealand Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 54, n. 3, p. 288-297, 2019.

SAVAGE, K. M. *et al.* Kava-Kava for the treatment of generalised anxiety disorder (K-GAD): study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-13, 2015.

SILVA, M. G. P.; SILVA, M. M. P. Avaliação do uso de fitoterápicos em distúrbios psiquiátricos. **Revista de Atenção à Saúde**, Teresina, v. 16, n. 56, p. 77-82, 2018.

WELLS, B. G. *et al.* **Manual de farmacoterapia**. Tradução: Ademar Valadares Fonseca, Beatriz Araújo do Rosário, Patricia Lydie Voeux; revisão técnica: José Antonio de Oliveira Batistuzzo, José Luiz Möller Flôres Soares]. – 9. ed. – Porto Alegre: AMGH, 2016.