

FACULDADE SERRA DA MESA – FaSeM
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

BRUNO ADAMIS RÊGO

**USO DE *Piper methysticum* COMO MÉTODO ALTERNATIVO NO TRATAMENTO
DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA**

Uruaçu

2021

BRUNO ADAMIS RÊGO

**USO DE *Piper methysticum* COMO MÉTODO ALTERNATIVO NO TRATAMENTO
DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA**

Trabalho de conclusão de curso II apresentado à
Faculdade Serra da Mesa – FaSeM, como requisito
parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.
Orientadora: Ma. Liévrê Xiol Morais

Uruaçu

2021

Dedico este trabalho aos meus pais e a todos os outros que de alguma forma auxiliaram na minha formação pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, irmãos e outros familiares, que me incentivaram e me deram forças nos momentos difíceis. Aos meus amigos que sempre me acompanharam e proporcionaram momentos especiais na minha vida. E agradeço aos professores do curso de graduação em Farmácia pelo auxílio no decorrer de todo o curso, especialmente a professora Liévrê Xiol Moraes por todo o suporte, dedicação e incentivo durante a realização deste projeto.

“O maior erro que um homem pode cometer é sacrificar a sua saúde a qualquer outra vantagem”.

(Arthur Schopenhauer).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01: <i>Piper methysticum</i> , folhas (A); rizoma (B).....	22
Gráfico 01: Referências organizadas pelo tipo de documento.....	33
Gráfico 02: Categorização dos documentos por tema.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DSM-5	5º edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
MCA	Medicina Complementar e Alternativa
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
SUS	Sistema Único de Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
EA	Evento Adverso
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
PNSP	Programa Nacional de Segurança do Paciente
<i>P. methysticum</i>	<i>Piper methysticum</i>
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
WHO	World Health Organization
SNC	Sistema Nervoso Central
Na+	Sódio
SNP	Sistema Nervoso Periférico
CYP450	Citocromo P450
HAM-A	Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton
MAO	Monoaminoxidase
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas

RESUMO

Ao longo dos anos a humanidade procura na natureza por formas de tratar suas doenças. Atualmente as plantas medicinais e seus derivados vem sendo empregados no tratamento de diversas patologias, apresentando bons resultados. No transtorno de ansiedade generalizada, um dos transtornos mentais mais comuns da atualidade, existe uma grande procura por formas alternativas de tratamento devido aos efeitos adversos causados por grande parte dos fármacos sintéticos disponíveis no mercado. Uma das possíveis formas alternativas para o tratamento desse transtorno é o uso da *Piper methysticum*, popularmente conhecida como kava-kava, uma planta com características ansiolíticas que quando utilizada de modo adequado, demonstra ótimos resultados terapêuticos. A pesquisa teve como objetivo relacionar o uso da *Piper methysticum* como método alternativo ao tratamento de transtorno de ansiedade generalizada. Como resultados foi observado que a Kava apresenta efeitos ansiolíticos, porém estes demonstraram uma falta de robustez em estudos. Sendo assim o uso de medicamentos derivados da *Piper methysticum* ainda é indicado somente para casos mais leves de ansiedade. O estudo foi realizado a partir de uma pesquisa exploratória de revisão da literatura. Com isso, esse projeto apresenta informações importantes para a área da medicina alternativa, podendo auxiliar em futuras pesquisas.

Palavras-Chave: *Piper methysticum*. Segurança do paciente. Escala de transtorno de ansiedade generalizada.

ABSTRACT

Over the Years, humanity has searched in nature for ways to treat its illnesses. Currently, medicinal plants and their derivatives have been used in the treatment of various pathologies, with good results. In generalized anxiety disorder, one of the most common mental disorders currently, there is a great demand for alternative forms of treatment due to the adverse effects caused by most of the synthetic drugs available on the market. One of the possible alternative ways to treat this disorder is the use of *Piper methysticum*, popularly known as kava-kava, a plant with anxiolytic characteristics that, when used properly, demonstrates excellent therapeutic results. The research aimed to relate the use of *Piper methysticum* as an alternative method to the treatment of generalized anxiety disorder. As a result, it was observed that Kava has anxiolytic effects, but these have shown a lack of robustness in studies. Therefore, the use of drugs derived from *Piper methysticum* is still indicated only for milder cases of anxiety. The study was carried out from an exploratory research review of the literature. With that, this project presents important information in the field of alternative medicine, being able to assist in future researches.

Key-Words: *Piper methysticum*. Patient safety. Generalized Anxiety Disorder Scale.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 JUSTIFICATIVA	11
3 OBJETIVOS	12
OBJETIVO GERAL.....	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
4 REFERENCIAL TEÓRICO	13
4.1 ANSIEDADE.....	13
4.1.1 Transtorno de Ansiedade Generalizada.....	14
4.2 MEDICINA COMPLEMENTAR E ALTERNATIVA.....	16
4.2.1 Plantas Medicinais e Fitoterápicos.....	17
4.2.2 Segurança Do Paciente mediante as plantas medicinais.....	19
4.3 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA <i>Piper Methysticum</i>	21
4.3.1 Metabólitos Secundários.....	23
4.3.2 Atividade Farmacológica.....	24
4.3.3 Mecanismo de Ação.....	25
4.3.4 Eventos Adversos.....	26
5 METODOLOGIA DE PESQUISA	29
5.1 TIPO DE PESQUISA.....	29
5.2 ELABORAÇÃO DO PROJETO.....	29
5.3 RISCOS E BENEFÍCIOS.....	31
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	31
5.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	32
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES	33
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
8 CRONOGRAMA	44
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE I	54
APÊNDICE II	65

1 INTRODUÇÃO

A utilização de produtos naturais no tratamento ou prevenção de patologias ocorre desde milhares de anos atrás, sendo considerada como uma das práticas medicinais mais antigas da humanidade. As plantas medicinais apresentam uma importante função na saúde global, tendo em vista que mesmo com o grande avanço da medicina moderna, a utilização das mesmas vem persistindo. Estima-se que cerca de 25% a 30% de todas as substâncias avaliadas como agentes terapêuticos são provenientes de produtos naturais (SOUSA *et al.*, 2008; JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

A *Piper methysticum*, popularmente conhecida como kava, é uma planta com características medicinais pertencente à família *Piperaceae*. Essa planta é originária das ilhas do Oceano Pacífico Sul, onde a mesma era empregada durante cerimônias e rituais religiosos com o intuito de aliviar a tensão e a fadiga, de modo a promover o bem estar. Atualmente, essa planta é utilizada com a finalidade terapêutica para o tratamento de distúrbios relacionados ao estresse, ansiedade e algumas outras doenças psiquiátricas (PERES; PESSUTO; LOPES, 2014).

A ansiedade é uma resposta normal do organismo diante de situações que possam colocar a integridade física ou psicológica do indivíduo em risco. Essa resposta do organismo auxilia na sobrevivência do indivíduo, mantendo-o motivado e em estado de alerta (CAVALER; CASTRO, 2018).

A ansiedade passa a ser considerada como um transtorno nos casos em que seus sintomas começam a ocorrer de forma constante e incontrolável. Um dos transtornos mais comuns é o Transtorno de Ansiedade Generalizada, o qual é crônico e provoca grandes danos na vida dos acometidos. Isso acontece devido ao acometido normalmente ser incapaz de realizar decisões em situações de estresse ou desconforto, causando o afastamento da maioria das atividades que possam induzir o surgimento dos sintomas do transtorno (SOUZA *et al.*, 2015; ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; FILHO, 2001; CAVALER; CASTRO, 2018; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O tratamento desse transtorno pode ser realizado por meio de algumas classes de medicamentos, porém estes podem causar diversos efeitos adversos indesejados como déficits cognitivos, sedação e dependência. Os efeitos adversos decorrentes do uso desses medicamentos são um dos motivos que levam à busca por métodos alternativos de tratamento, sendo um desses métodos a terapia por meio do uso de plantas medicinais (SOUZA *et al.*, 2015).

Portanto, o presente estudo tem como objetivo relacionar o uso da *Piper methysticum* como método alternativo ao tratamento de transtorno de ansiedade generalizada.

Tendo em vista os problemas enfrentados diariamente por grande parte das pessoas com transtorno de ansiedade generalizada e a dificuldade que algumas apresentam para conseguir tratamento convencional, o presente estudo se justifica devido à importância da identificação de formas alternativas para o tratamento deste transtorno.

2 JUSTIFICATIVA

Existem relatos de 28,187 espécies de plantas medicinais no mundo, sendo que, entre elas, somente 4,478 são citadas em publicações regulatórias, como farmacopeias e dicionários de plantas medicinais (ALLKIN *et al.*, 2017). Uma dessas plantas utilizadas com o intuito medicinal é a *Piper methysticum*, a qual é considerada um dos 10 medicamentos fitoterápicos mais vendidos no Brasil entre os anos de 1999 e 2002, sendo empregada no tratamento da ansiedade e de seus transtornos (PERES; PESSUTO; LOPES, 2014; TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

O transtorno de ansiedade generalizada é um dos vários transtornos de ansiedade existentes, sendo ele uma doença crônica na qual os sintomas da ansiedade se apresentam de uma forma descontrolada. Esse transtorno prejudica a capacidade de tomada de decisões do indivíduo afetado, levando, muitas das vezes, ao distanciamento das atividades que atuam como precursoras desses sintomas, como o trabalho, a vida escolar ou acadêmica e outros (PERES; PESSUTO; LOPES, 2014; FERNANDES *et al.*, 2018). A busca pelo tratamento comum pode não ser fácil para algumas pessoas, o que gera a busca por métodos alternativos de tratamento (JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

Tendo em vista os problemas enfrentados diariamente por grande parte das pessoas com transtorno de ansiedade generalizada e a dificuldade que algumas apresentam para conseguir tratamento convencional, o presente estudo se justifica devido à importância da identificação de formas alternativas para o tratamento deste transtorno.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Relacionar o uso da *Piper methysticum* como método alternativo ao tratamento de transtorno de ansiedade generalizada

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relacionar os mecanismos de ação aos efeitos ansiolíticos da *Piper methysticum*;
- Investigar sobre a segurança do uso de *Piper methysticum* para o paciente mediante o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada segundo os eventos adversos;
- Discutir a respeito das vantagens ao utilizar a *Piper methysticum* como método alternativo no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 ANSIEDADE

A ansiedade é um reflexo intrínseco e crucial ao comportamento dos seres humanos, tendo como base funcional alertar o indivíduo sobre possíveis situações perigosas que podem acontecer, fazendo com que o mesmo permaneça atento e tenha o estímulo preciso para superar a ameaça da melhor maneira, com o propósito de se proteger (MOURA *et al.*, 2018).

Os sintomas da ansiedade são divididos entre os somáticos imediatos, somáticos atrasados e motores. Os sintomas somáticos imediatos abrangem a transpiração, boca seca, falta de ar, taquicardia, elevação da pressão arterial e tensão muscular. Os sintomas somáticos atrasados podem causar tensão ou uma estimulação duradoura como a cólica intestinal, cefaleia, fraqueza nos músculos e o aumento da pressão arterial. E os sintomas motores são caracterizados pelo desconforto, apreensão e a agitação e inquietude das mãos e dos pés (VALLE, 2003).

Normalmente, os sintomas da ansiedade acontecem devido as atividades diárias que conduzam a pessoa para um estado de estresse, de grandes expectativas, medo ou vergonha. Os gatilhos que levam ao surgimento ansiedade dependem de como o indivíduo reage a determinadas dificuldades, podendo ser diferentes de uma pessoa para a outra (CAVALER; CASTRO, 2018).

A classificação da ansiedade como uma doença ou transtorno ocorre quando: (1) ela está embasada em falsas presunções sobre o nível da ameaça ou perigo que será enfrentado em situações importantes; (2) quando degrada a habilidade de enfrentamento do sujeito em frente a cenários estressantes e difíceis; (3) quando essa resposta fisiológica está presente por um longo período de tempo e em níveis elevados, passando a prejudicar a vida do indivíduo (SCHONHOFEN *et al.*, 2020).

De acordo com a American Psychiatric Association (2014), seguindo a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), os transtornos de ansiedade são classificados em: transtorno de ansiedade de separação, transtornos fóbicos, transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico,

agorafobia, transtorno de ansiedade induzido por medicamentos ou outras condições medicas, transtorno de ansiedade especificado e não especificado e transtorno de ansiedade generalizada.

4.1.1 Transtorno de Ansiedade Generalizada

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um dos transtornos mentais mais comuns de se encontrar na clínica médica. E está presente em cerca de 24% dos usuários de serviços ambulatoriais (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; FILHO, 2001). Esse transtorno demonstra uma grande comorbidade com a depressão e alguns outros transtornos mentais, como a fobia social e o transtorno do pânico (ZUARDI, 2017).

O TAG diferencia-se da ansiedade comum devido à sua intensidade e longa duração. Os aspectos principais desse transtorno são a intensa ansiedade e preocupação em relação a atividades ou eventos importantes, sendo, na maioria dos casos, exagerada, fazendo com que o indivíduo apresente dificuldades em controlar e evitar que os pensamentos ansiosos prejudiquem a sua tomada de decisão em relação à atividade em foco (CAVALER; CASTRO, 2018; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O surgimento dos transtornos de ansiedade envolvem alguns fatores neurobiológicos, que podem ser divididos em fatores neuroanatômicos, neuroquímicos e neuroendócrinos. Os fatores neuroanatômicos envolvem mudanças no funcionamento das regiões cerebrais que regulam as emoções e medo, destacando alterações funcionais na amígdala (respostas emocionais), hipocampo (fixação da memória) e no córtex pré-frontal (regulação do medo). Neuroquimicamente, os neurotransmissores noradrenalina, serotonina e ácido gama-aminobutírico (GABA) demonstram papel na modulação da ansiedade devido à sua atuação no sistema límbico. O aspecto neuroendócrino é validado devido aos desequilíbrios funcionais do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, um importante constituinte no controle do estresse, encontrados em alguns dos transtornos de ansiedade (FILHO; SILVA, 2013).

Algumas experiências de vida podem potencializar as chances de um indivíduo desenvolver o TAG, sendo observado que pessoas que experienciaram algum tipo de choque durante seu crescimento, seja algum tipo de abuso ou acontecimentos traumáticos, tem uma maior chance de desenvolver esse transtorno em alguma fase da vida. Indivíduos com doenças crônicas também tem uma maior chance de desenvolver esse transtorno devido à preocupação constante gerada pela doença. Também há a influência de fatores genéticos, sendo que a produção diminuída de serotonina, noradrenalina e GABA pode fazer com que mais de um membro de uma família venha a desenvolver esse transtorno (ANDRADE *et al.*, 2019).

Os principais sintomas do TAG são os sintomas da ansiedade e da preocupação em alta intensidade e por uma longa duração, relacionados a três ou mais dos seguintes sintomas: inquietação, tensão muscular, falta de concentração, distúrbio do sono, maior facilidade para se irritar e fadigabilidade, sendo que, no mínimo, um desses sintomas adicionais deve estar em evidência na maioria dos dias por um período de pelo menos 6 meses (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Os transtornos de ansiedade geram graves custos sociais, tanto em relação ao sofrimento do indivíduo acometido, como em relação aos custos sociais indiretos. Esses transtornos ainda causam sequelas no sistema de saúde, devido aos altos gastos com o tratamento e pelo aumento da procura por atendimento médico devido aos sintomas físicos causados pela ansiedade (MENEZES *et al.*, 2007).

O transtorno de ansiedade generalizada é normalmente crônico, apresentando curtos intervalos nos quais se tem uma mitigação dos sintomas. Esse transtorno pode fazer com que o paciente vivencie por anos uma condição de ansiedade elevada sem mesmo notar, pois os indivíduos com esse transtorno não focam a sua ansiedade em apenas um problema, sendo que, quando um dos alvos em que a sua preocupação estava direcionada é resolvido, toda a preocupação passa a ser focada em algum outro objeto, fazendo com que esses sintomas fiquem presentes no decorrer da vida (CAVALER; CASTRO, 2018).

O TAG faz parte dos transtornos mentais mais subdiagnosticados (ZUARDI, 2017). A realização do diagnóstico para esse transtorno se torna difícil pelo motivo de que os sintomas de ansiedade são normais a grande parte das pessoas, o que faz com que elas tenham uma maior dificuldade de identificar quando esses sintomas ultrapassaram os níveis normais. A descoberta desse transtorno normalmente ocorre

quando o paciente busca a ajuda médica na intenção de tratar os sintomas que são secundários ao transtorno, como as úlceras gástricas, dores de cabeça, náuseas, taquicardia, distúrbios do sono, dentre outros (MENNIN, 2004 *apud* CAVALER; CASTRO, 2018).

Os métodos de tratamentos para esse transtorno podem envolver métodos psicossociais e medicamentosos. Nos casos mais moderados é sugerido o tratamento por meio de técnicas psicossociais, como a psicoterapia, na qual se tem o auxílio de um profissional especializado que ajuda o indivíduo a entender e enfrentar as suas dificuldades, porém, em casos mais graves é sugerido o uso de medicamentos (ANDRADE *et al.*, 2019).

O tratamento com medicamentos é normalmente realizado com fármacos das classes dos benzodiazepínicos, antidepressivos, betabloqueadores e azapironas, os quais demonstram ótimos resultados terapêuticos. Entretanto eles apresentam alguns efeitos adversos que dificultam a adesão completa ao tratamento. Alguns desses efeitos são dores de cabeça, diminuição da frequência cardíaca, sonolência e a dependência ao medicamento. Por esses motivos existem grandes expectativas pelo desenvolvimento ou descoberta de novos métodos terapêuticos para combater esse transtorno (SILVA *et al.*, 2020).

4.2 MEDICINA COMPLEMENTAR E ALTERNATIVA

O grande aumento da expectativa de vida, em alguns casos, aumenta os riscos de aparecimento de doenças crônicas e debilitantes como câncer, diabetes, doenças cardíacas e transtornos mentais. O tratamento dessas doenças causa preocupação nas pessoas devido aos efeitos adversos causados por muitos dos fármacos sintéticos, o que faz com que muitos pacientes procurem informações sobre métodos de tratamento menos agressivos, de forma que grande parte opta pela medicina complementar e alternativa (MCA) (OMS, 2002).

A MCA é reconhecida como um grupo de práticas e produtos de aplicação clínica não classificados como procedimentos médicos comuns, devido a essas

práticas não possuírem a sua eficácia constatada pela comunidade científica. Alguns dos tipos de MCA são o uso da medicina chinesa, a homeopatia, as dietas especiais, os complexos vitamínicos, as plantas medicinais, as técnicas de relaxamento entre outras (LEAL; SCHWARTSMANN; LUCAS, 2008).

Diferentemente das bibliografias científicas, nas quais as práticas que se diferem da medicina convencional são caracterizadas como MCA, a Organização Mundial da Saúde (OMS) as denomina como medicina tradicional e complementar (SOUSA; TESSER, 2017). Apesar do grande avanço da medicina moderna, muitos países subdesenvolvidos ainda dependem da medicina tradicional como forma de cuidados primários à saúde. Cerca de 80% da população desses países fazem uso de técnicas tradicionais para o tratamento de doenças e cerca 85% destes utilizam as plantas ou seus derivados (BRASIL, 2006).

Por meio da Conferência Internacional de Assistência Primária em Saúde realizada em Alma Ata no final da década de 70, a OMS formulou o Programa de Medicina Tradicional, com o objetivo de incentivar a criação de políticas que legitimassem os saberes tradicionais em saúde. A partir disso, através de diversos comunicados e resoluções, a OMS demonstrou empenho em incitar os Estados-membro a elaborarem políticas públicas visando o uso racional e incorporado das Medicinas Tradicionais e Complementares nos sistemas nacionais de cuidado à saúde, como também para a criação de estudos científicos com o intuito de aprimorar os conhecimentos de sua segurança, eficiência e qualidade (JÚNIOR, 2016).

No Brasil, em busca de atender os pedidos da OMS, o Ministério da Saúde implementou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) ao Sistema Único de Saúde (SUS), abrangendo as áreas da medicina chinesa e acupuntura, crenoterapia, homeopatia, medicina antroposófica e o uso das plantas medicinais e fitoterápicos. Essa política tem como objetivo inserir e executar a MCA ao SUS, com a intenção de evitar agravos e estimular a recuperação da saúde, incentivando opções inovadoras de tratamento, garantido a segurança, eficácia e qualidade de seu uso (BRASIL, 2015).

4.2.1 Plantas Medicinais e Fitoterápicos

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) denomina como plantas medicinais qualquer espécie vegetal que pode ser empregada na prática terapêutica, podendo essa ser obtida por meio do cultivo ou pela natureza. E fitoterápicos como medicamentos produzidos exclusivamente utilizando matérias-primas ativas vegetais, cuja segurança e eficiência foram comprovadas por meio de estudos clínicos, não sendo considerado como um medicamento fitoterápico qualquer produto que possua em sua estrutura matérias-primas ativas isoladas ou com alto teor de purificação, sendo estas sintéticas ou naturais (BRASIL, 2014).

A cada dia, vem aumentando a quantidade de pessoas que, devido à preocupação com a qualidade de vida e com a saúde, procuram nas plantas uma maneira alternativa para tratar suas enfermidades. O uso de plantas para o tratamento de doenças está se tornando cada vez mais comum, pois as pessoas procuram por meios de tratamento com o que é disposto no local onde elas se encontram. Muitas das vezes, isso acontece devido à dificuldade que essas pessoas possuem quanto ao acesso às Instituições de Saúde ou devido à falta de recursos para pagar por um atendimento médico e por medicamentos convencionais (GUERRA *et al.*, 2010).

O uso das plantas como forma medicinal também é impulsionado devido à crença de que os produtos que vem da natureza não causam nenhum mal. No entanto essa crença pode levar ao surgimento de grandes impactos negativos na saúde da população, pois as plantas medicinais e os fitoterápicos podem causar efeitos adversos e tóxicos (LANINI *et al.*, 2009).

A utilização de plantas medicinais e de seus derivados podem apresentar resultados similares aos dos medicamentos sintéticos. Porém, para que isso ocorra, é necessário preservar as características químicas e ações farmacológicas da planta durante a formulação do medicamento fitoterápico, visando garantir a ação terapêutica esperada e segurança quanto a seu uso. Uma das razões que dificultam a criação de novos medicamentos à base de plantas é a falta de estudos ou registros sobre a maioria das plantas (TOLEDO *et al.*, 2003).

Na intenção de assegurar à população brasileira o uso racional e seguro das plantas medicinais e dos fitoterápicos, o Governo Federal, em 2006, aprovou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, a qual ainda ficou responsável por estimular a utilização da diversidade biológica do país de modo sustentável e de

incentivar o desenvolvimento de indústrias nacionais voltadas à produção de medicamentos à base de plantas (BRASIL, 2006).

De forma a apoiar a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, em 2008, foi implementado o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Esse programa tem como objetivo incentivar a pesquisa sobre as plantas medicinais, incorporar ao SUS novas técnicas médicas que envolvam a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos e desenvolver e aprimorar técnicas para regular as etapas de produção das plantas medicinais e seus derivados, tendo como base modelos já existentes no Brasil e modelos presentes em outros países (BRASIL, 2009).

4.2.2 Segurança do Paciente mediante as plantas medicinais

A segurança é uma necessidade e um direito humano que sempre deve ser cumprido, sendo normalmente caracterizada como estar livre de quaisquer danos, sejam esses psicológicos ou físicos (CORBELLINI *et al.*, 2011). No âmbito da saúde existem diversas discussões sobre segurança do paciente, tendo em muitas das vezes as altas taxas de ocorrência de eventos adversos (EA) como o foco (REIS; MARTINS; LAGUARDIA, 2013).

De acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 406, de 22 de julho de 2020, os eventos adversos são classificados como:

Qualquer ocorrência médica indesejável em paciente no qual haja sido administrado medicamento, sem que necessariamente exista relação causal com o tratamento, podendo ser qualquer Sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporalmente associado ao uso do medicamento (BRASIL, 2020, p. 64).

Em relação ao uso das plantas medicinais e medicamentos sintéticos, alguns fatores auxiliam no surgimento de eventos adversos durante a terapia com estes produtos. Esses fatores podem ser relacionados às características e estabilidade dos medicamentos, aos profissionais da área de saúde e ao paciente. Em relação às características e estabilidade dos medicamentos, observa-se que produtos terapêuticos que apresentam coloração e aspecto físico diferente do normal podem

vir a causar efeitos indesejados devido a perda de sua estabilidade. Essa perda pode ocorrer em alguns casos devido a utilização de matérias primas de baixa qualidade, erros no processo produtivo e armazenamento inadequado (SOUSA *et al.*, 2018; WANCZINSKI; SANCHES; WOLF, 2007).

Quanto a atuação dos profissionais de saúde, os eventos adversos tem maiores chances de ocorrer quando se há prescrições inadequadas de medicamentos e a falta de instruções e de acompanhamento durante o tratamento do paciente. Já em relação ao paciente diversos fatores podem levar aos eventos adversos, sendo alguns deles a idade, o uso concomitante de diferentes medicamentos, superdosagem, uso de produtos terapêuticos fora da data de validade, a não adesão ao tratamento e outros (SOUSA *et al.*, 2018; WANCZINSKI; SANCHES; WOLF, 2007).

A segurança ao paciente passou a ser mundialmente discutida a partir dos anos 2000. Isso ocorreu muitas das vezes devido a comprovação dos altos custos sociais e econômicos relacionados aos eventos adversos, os quais podem vir a causar danos irreparáveis aos pacientes e suas famílias. Em vista da gravidade relacionada a segurança do paciente, a OMS formou em 2004 a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, que visa estabelecer temas de maior importância para esta área nas diversas partes do mundo, incentivando a formulação de uma agenda mundial para pesquisas neste campo (REIS; MARTINS; LAGUARDIA, 2013).

Entre os principais pontos para pesquisas que buscam potencializar a segurança do paciente, organizados pelo Programa de Segurança do Paciente da OMS, encontram-se os cuidados de saúde aos idosos, às mães e aos recém nascidos. Também se destaca o nível de aptidão dos profissionais de saúde, as infecções ligadas aos cuidados de saúde e os eventos adversos provocados pelo uso de medicamentos (REIS; MARTINS; LAGUARDIA, 2013).

Programas voltados à segurança do paciente tem sido implementados em diversas partes do mundo, no Brasil no ano de 2013 o Ministério da Saúde instaurou o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Esse programa tem como objetivos desenvolver e apoiar a elaboração de iniciativas direcionadas à segurança do paciente nos estabelecimentos de saúde, incluindo os pacientes e familiares nesse processo, buscando disseminar informações voltadas à este tema para a sociedade e incentivar a implementação do mesmo nos ensinos técnicos, de graduação e pós-graduação nas áreas de saúde (BRASIL, 2014).

Sendo assim, o uso de medicamentos derivados de plantas apresenta maior segurança quando este é feito sobre supervisão de um profissional qualificado e quando o paciente segue a posologia indicada pelo mesmo. No caso da *Piper methysticum* a dose indicada é de 60 a 210mg por dia durante um período de no máximo 3 meses, sendo necessário a interrupção do tratamento em situações que qualquer efeito diferente do esperado venha a acontecer. Esse assunto será discutido melhor posteriormente (BRASIL, 2010; PERES; PESSUTO; LOPES, 2014).

4.3 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA *Piper Methysticum*

A *Piper methysticum*, popularmente conhecida como kava-kava, Kava, pimenta embriagante, raiz-kava, yagona, entre outras denominações, é uma planta pertencente à família *Piperaceae* (PERES; PESSUTO; LOPES, 2014). Nativa das ilhas do Oceano Pacífico Sul, onde tem sido cultivada por mais de 3000 anos pelos povos dessa região (PINTO, 2004).

O primeiro relato da planta kava-kava foi realizado por dois botânicos suecos durante a primeira expedição do Capitão James Cook ao Oceano Pacífico durante os anos de 1768 a 1771. Porém a primeira descrição científica dessa planta foi feita pelo botânico Johan Georg Foster durante a segunda expedição, datada no ano de 1772-1775. A planta foi cientificamente denominada como *Piper methysticum* (*P. methysticum*), sendo *Piper* devido à mesma pertencer à família *Piperaceae* e *methysticum* é a tradução em latim de “Methustikos”, palavra grega derivada de “Methu”, que significa “bebida intoxicante” (BARBOSA; LENARDON; PARTATA, 2013).

A *P. methysticum* (Figura 01A) é um arbusto dióico, vertical, podendo medir até 3 metros de altura, possuindo folhas grandes e rígidas em formato semelhante a um coração, com a presença 9 a 13 nervuras principais, sendo essas menos protuberantes na superfície inferior da folha. Contém estípulas grandes e diversas flores pequenas dispostas em cachos do tipo espiga, com o comprimento variando de 3 a 9 centímetros (PERES; PESSUTO; LOPES, 2014; JUSTO; SILVA, 2008b).

A parte central da raiz é abundantemente porosa, apresentando feixes lenhosos e finos que são torcidos de modo irregular e são separados por raios

medulares, originando malhas sob a casca. O caule é subterrâneo do tipo rizoma (Figura 01B), podendo chegar a um peso de até 10kg, espesso, com diversas ramificações e várias raízes de coloração negro-acinzentado no exterior e esbranquiçado na parte central (PERES; PESSUTO; LOPES, 2014; JUSTO; SILVA, 2008b).

Figura 01: *Piper methysticum*, folhas (A); rizoma (B).



Fonte: (JUSTO, Seilin Cardoso; SILVA, Chana de Medeiros da. *Piper methysticum* G. FORSTER (kava-kava): Uma abordagem geral. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Santa Cruz do Sul, v. 5, n. 1, p. 73-82, 2008b. Disponível em: <<https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/4617/3939>>.).

A kava-kava, nos dias atuais, não cresce mais naturalmente. Seu cultivo é feito essencialmente visando fins comerciais (BARBOSA; LENARDON; PARTATA, 2013). O cultivo dessa planta é de grande importância para diversos povos das ilhas do Pacífico Sul, sendo uma das maiores fontes de renda desses povos, principalmente após o aumento da demanda de exportações para usos farmacêuticos (DAVIS; BROWN, 1999).

A droga vegetal é feita a partir do rizoma da planta, o qual possui um gosto meio amargo e fragrância levemente aromática (BARBOSA; LENARDON; PARTATA, 2013). O uso da kava-kava era originalmente destinado a rituais e cerimônias religiosas, onde esse era feito por meio de uma bebida obtida pela mastigação do rizoma por jovens da tribo, o qual era posteriormente colocado em um recipiente de madeira, onde era adicionado leite de coco ou água, ou preparado por meio de infusão realizada com a raiz seca triturada (KRUM, 2017).

A bebida preparada com a kava-kava é chamada de Kava e possui importantes aspectos sociais devido ao seu uso proporcionar felicidade e uma maior interação positiva entre as pessoas. Além do aumento da sociabilidade, a kava ainda é utilizada com finalidade terapêutica em diversas áreas do Pacífico, sendo destinada ao

tratamento de congestão no trato urinário, asma, reumatismo, fadiga, para induzir o relaxamento e ao tratamento de outras doenças (DAVIS; BROWN, 1999; PINTO, 2004).

Os extratos de kava-kava são confeccionados a partir da extração da droga vegetal. Preparações com cerca de 30% de princípio ativo são feitas utilizando uma mistura de etanol e água, e para extratos com uma maior concentração, podendo essa chegar até 70% de princípio ativo, utiliza-se uma mistura de acetona e água (BARBOSA; LENARDON; PARTATA, 2013).

4.3.1 Metabólitos Secundários

Os metabólitos secundários são os compostos gerados devido ao metabolismo secundário das plantas. Esse metabolismo produz compostos que auxiliam na sobrevivência das plantas, tendo em vista que estes atuam de modo a protegê-la contra os fatores bióticos e abióticos. A produção de metabólitos secundários se difere de uma planta para a outra de acordo com as necessidades que elas apresentam, diferentemente do metabolismo primário, o qual é essencial para a sobrevivência de todas as plantas (PERES, 2004).

Os metabólitos secundários são divididos em 3 grandes grupos, sendo eles os terpenos, alcaloides e compostos fenólicos (PERES, 2004). São esses metabólitos que garantem os efeitos terapêuticos das plantas, por exemplo, os metabólitos que atuam na proteção contra a herbivoria por meio de uma atividade neurotóxica podem vir a atuar no sistema nervoso central humano apresentando atividades sedativas, antidepressivas, anestésicas e outras (BRISKIN, 2000).

Em um estudo de Justo e Silva (2008a) foi realizada a prospecção fitoquímica de um extrato seco de kava, onde os únicos metabólitos secundários encontrados foram compostos fenólicos. Porém outros compostos químicos são relatados na constituição química da *P. methysticum*, sendo algumas dessas substâncias o ácido cinâmico, ácido benzóico, açúcares, flavocavainas, pironas, cavilactonas (também chamadas de cavapironas), mucilagens, bornil-cinamato, estigmasterol, tetrahydroiangonina, cerca de 3,2% de minerais, dos quais destaca-se o potássio, e também alguns alcalóides (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005; FAO; WHO,

2016). Sendo demonstrado através de testes de quantificação que os principais constituintes da planta são as cavalactonas, as quais são responsáveis por aproximadamente 95% de toda a atividade terapêutica desta planta (FERREIRA, 2019; KRUM, 2017).

Segundo Barbosa, Lenardon e Partata (2013), já foi constatada a presença de 18 cavalactonas no rizoma da kava-kava, sendo que, dentre elas, as seis que apresentam uma maior relevância farmacológica são: cavaína, dihidrocavaína, metisticina, dihidrometisticina, iangonina e desmetoxiangonina. A concentração dessas substâncias pode variar de 3 a 20% de uma planta para a outra, de acordo com as técnicas de colheita, secagem, armazenamento e processamento utilizadas.

4.3.2 Atividade Farmacológica

O extrato de *P. methysticum* age sobre o sistema nervoso central (SNC) gerando sentimentos de prazer e atenuando as sensações de medo. Além do mais, possui ação anticonvulsivante, a qual pode estar ligada à ação antagonista das cavalactonas sobre os canais de sódio (Na⁺) dependentes de voltagem. Atua ainda no sistema nervoso periférico (SNP) como um potente anestésico local e possui ação protetora contra o envenenamento por estricnina, excedendo todos os antagonistas não-narcóticos conhecidos (JUSTO; SILVA, 2008b; GLEITZ; BEILE; PETERS, 1995).

Os constituintes da kava como as cavalactonas e as flavocavaínas tem propriedades inibitórias sobre variadas isoformas do citocromo P450 (CYP450), sendo elas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYPC2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Essa propriedade favorece as interações medicamentosas entre os fármacos que são metabolizados predominantemente por alguma isoforma do CYP450 (UNGER *et al.*, 2002; ZOU *et al.*, 2004).

Foram as características ansiolíticas da *P. methysticum* que despertaram o interesse para os estudos científicos. As propriedades ansiolíticas da kava apresentaram grandes semelhanças aos medicamentos da classe dos benzodiazepínicos, trazendo como vantagens a ausência dos efeitos adversos como a sonolência, diminuição da coordenação motora, prejuízo das funções cognitivas e

principalmente a dependência produzida pelos benzodiazepínicos (JUSTO; SILVA, 2008b; ARAUJO, *et al.*, 2021).

Em uma meta-análise desenvolvida a partir de 7 estudos com pacientes que apresentavam ansiedade, utilizando como método avaliativo a escala de avaliação de ansiedade de Hamilton (HAM-A), os pacientes que receberam a kava apresentaram uma diminuição significativa na HAM-A em relação aos pacientes que receberam o placebo (PITTLER; ERNST, 2003).

Uma outra característica farmacológica da Kava é a sua ação antitumoral. Essa característica foi descoberta durante pesquisas sobre o baixo índice de câncer de próstata, estômago e pulmão em moradores da ilha de Fijian, os quais tem o costume de ingerir a bebida feita com a Kava na busca de seus efeitos analgésicos. Nos estudos da constituição química da planta foi então descoberta uma nova cavalactona, que foi denominada como 7,8 epoxiangonina, a qual apresenta uma propriedade que diminui a liberação do fator alfa da necrose tumoral, um dos marcadores tumorais (JUSTO; SILVA, 2008b).

4.3.3 Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação exato das cavalactonas ainda não é bem conhecido. Existem diversas ideias contrárias, principalmente em relação à interação das cavalactonas com os receptores GABA, sendo que um trabalho sugere que existe uma interação com estes receptores causando modulação nos mesmos, gerando então uma diminuição das descargas neuronais, enquanto outro trabalho alega a ausência da interação nesses receptores, e nos receptores benzodiazepínicos (YUAN *et al.*, 2002; DAVIES *et al.*, 1992).

Estudos *in vitro* utilizando extrato de Kava e cavalactonas isoladas demonstraram que essas substâncias atuam como um inibidor reversível da enzima monoaminoxidase (MAO) A e B (UEBELHACK; FRANKE; SCHEWE, 1998; PRINSLOO *et al.*, 2019). Estudos *in vivo* em animais revelaram a capacidade inibitória da kava sobre os canais de sódio dependentes de voltagem (GLEITZ; BEILE; PETERS, 1995), e a sua capacidade de ativação da transmissão de serotonina e dopamina na região mesolímbica, sendo essa relacionada com a diminuição da

excitabilidade emocional e variações comportamentais. Essas características podem representar um mecanismo importante para suas atividades psicotrópicas (JUSTO; SILVA, 2008b).

Mesmo sem o conhecimento completo do mecanismo de ação da Kava, alguns estudos apontam que o seu uso pode proporcionar efeitos ansiolíticos, analgésicos, sedativos, anticonvulsivantes, anestésicos e antiestresse, sendo indicado principalmente para o tratamento da ansiedade, nervosismo e insônia (PINTO, 2004). Para obter os efeitos terapêuticos esperados, é sugerida a utilização de dosagens entre 60 e 210 miligramas de cavalactonas diariamente por um período máximo de 3 meses (BRASIL, 2010).

4.3.4 Eventos Adversos

Considerando que Eventos Adversos conforme retratado anteriormente se trata de qualquer tipo de evento indesejável que ocorra durante a terapia com um medicamento, a utilização da *P. methysticum* é considerado segura quando esta é utilizada isoladamente, em doses adequadas e por um curto período de tempo. Entretanto quando utilizada de forma inadequada, seja por doses elevadas ou pelo uso ininterrupto as chances de eventos adversos acontecerem aumentam. Evidências mostram que algum dos constituintes da kava tem a capacidade de provocar perda no tônus uterino, causando complicações na gravidez (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005; BRASIL, 2020).

O uso prolongado da Kava ainda pode causar eventos adversos como fadiga matinal na fase inicial do tratamento, complicações na respiração e deglutição, contrações involuntárias arrítmicas e contínuas nos braços e pernas, pigmentação da pele, movimentos involuntários, desconforto gastrointestinal, reações de hipersensibilidade, cefaleia, desnutrição, tonturas e comprometimento das funções hepáticas e renais. Sendo esses efeitos reversíveis com a interrupção do uso da Kava. (PERES; PESSUTO; LOPES, 2014).

Cerca de 100 casos de danos ao fígado foram ligados ao uso de kava ao redor do mundo (ERNST, 2007). Na Suíça e Alemanha, a venda e uso de produtos relacionados à kava foram proibidos devido aos diversos casos de danos hepáticos

graves relacionados ao uso dos mesmos. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio da Resolução-RE n. 356 de 28 de fevereiro de 2002, delimitou que os medicamentos derivados da *P. methysticum* só podem ser dispensados com a presença da receita médica (PERES; PESSUTO; LOPES, 2014).

Ainda se tem dúvidas sobre os casos de intoxicação hepática relacionados ao uso da kava, pois ela vem sendo utilizada há séculos pela população do Pacífico sem relatos de efeitos tóxicos. Com isso, foram criadas algumas teorias sobre o surgimento desses efeitos, em que algumas relatam que esses efeitos são possivelmente causados pelo processo de extração da kava com a utilização de álcool e acetona, ou pelo uso de dosagens elevadas da droga. Outra teoria é que os efeitos tóxicos podem ser causados devido à interação entre medicamentos potencialmente provocada pela inibição do CYP450, o que poderia criar efeitos tóxicos ou elevar a toxicidade dos medicamentos utilizados (ERNST, 2007).

Os medicamentos à base de kava também podem causar interação com outros medicamentos. O uso concomitante de kava e de outros depressores do SNC como os benzodiazepínicos, barbitúricos, etanol, anti-histamínicos e outros, pode intensificar a ação dos mesmos, podendo gerar sonolência, sedação, lentidão dos reflexos e outros efeitos atribuídos a depressão do SNC (BRASIL, 2010; CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005).

A kava pode intensificar os efeitos danosos do álcool, e, quando utilizada junto a inibidores da MAO, pode aumentar os efeitos tóxicos da kava devido à inibição profusa dessa enzima, causando irritabilidade, ansiedade, diminuição da pressão arterial, sonolência, aumento da frequência cardíaca, cansaço, alucinações, movimentos involuntários e cefaleia grave (BRASIL, 2010).

Existem ainda informações sobre a interação da kava com outras plantas medicinais como a valeriana, hipérico, aipo, ênula, camomila alemã, sassafrás, erva-dos-gatos, sálvia, erva-cidreira, ginseng siberiano e urtiga, impulsionando tanto os efeitos terapêuticos como os adversos da kava (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005; JUSTO; SILVA, 2008b).

Sendo assim, é contraindicado o uso de medicamentos provindos da kava para pacientes que apresentem hipersensibilidade a qualquer um dos constituintes da planta, pacientes que utilizem medicamentos depressores do SNC, inibidores da MAO e medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Também é contraindicado para pacientes que possuam qualquer problema hepático, portadores da doença de

Parkinson e pessoas com psicose. Inclui-se também as mulheres no período de gestação e amamentação, devido à falta de dados que comprovem a sua segurança nessas situações (BRASIL, 2010; PERES; PESSUTO; LOPES, 2014).

Para pacientes realizando terapia com kava, é recomendado barrar o uso de bebidas alcoólicas e da realização de atividades que requerem maior atenção como operar maquinários pesados e conduzir veículos (BRASIL, 2010).

O uso da kava deve ser feito mediante acompanhamento médico e de forma consciente com o intuito de evitar os possíveis efeitos adversos que a mesma pode causar, sendo recomendada a pausa do tratamento nos casos em que o paciente vir a apresentar qualquer efeito adverso ou sintomas diferentes do esperado (PERES; PESSUTO; LOPES, 2014).

5 METODOLOGIA DA PESQUISA

5.1 TIPO DE PESQUISA

Atende a uma pesquisa exploratória de revisão da literatura, a qual consistiu do melhor método para o estudo da temática do uso de *Piper methysticum* como um método alternativo no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada na área de botânica e farmacognosia. A busca de referências foi baseada em bancos de dados como Google acadêmico, SciELO, Ministério da Saúde, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde em literaturas online (indexadas) ou em obras particulares e adquiridas por meio de empréstimo. Foram verificadas 58 referências no total.

As palavras-chave para o estudo de acordo com a BVS: *Piper methysticum*, Segurança do paciente e Escala de transtorno de ansiedade generalizada. Não se pretendeu esgotar o assunto, porém pretende-se, nesse estudo, abordar de forma explanatória tal temática.

5.2 ELABORAÇÃO DO PROJETO

O projeto, inicialmente, foi elaborado através das aulas de TCC I, explicações sobre pesquisa, relevância do estudo, temáticas e fechamento do título. Também houve esclarecimentos sobre como realizar a seleção das referências que podem ser utilizadas na construção da pesquisa e informações sobre a melhor forma de delimitar o tema para o estudo. Os títulos atenderam a relevância científica.

Foi apresentado o Manual de Normas Técnicas para Trabalhos científicos da Faculdade Serra da Mesa em conformidade com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Iniciou-se pelas partes pré-textuais: capa, folha de rosto, dedicatória, agradecimento, epígrafe, lista de ilustrações, lista de abreviaturas, siglas, símbolos e sumário. Após, foram elaborados os objetivos, tanto o geral, quanto os específicos que apresentaram a proposta da temática.

A justificativa baseou-se em justificar a relevância do assunto em pauta. Para tanto, foram realizadas citações indiretas com exposição de dados. Na introdução foram abordados assuntos referentes ao título abarcando-os de forma introdutória à temática. Finalizando com o objetivo geral e a relevância do estudo.

O referencial teórico atendeu as explicações sobre os assuntos contidos no título em conformidade com as normas técnicas para trabalho científico da IES. Para a realização do mesmo foram utilizadas diversas referências, tanto nacionais como internacionais, datadas de 1992 a 2021. Na totalidade foram utilizadas 16 páginas para retratar 3 tópicos principais, sendo que no último tópico foi feita a utilização de uma figura para facilitar a compreensão do que estava sendo passado. Essa figura retrata as folhas e o rizoma da *Piper methysticum*. Em suma o referencial teórico buscou embasar teoricamente todos os assuntos a fim de esclarecer ao leitor as determinações de cada qual.

Na metodologia da pesquisa houve a delimitação dos itens apresentados desde a escolha do método até as especificações de realização do estudo. A mesma foi construída de forma detalhada, descrevendo o tipo de pesquisa realizada, a ordem cronológica da construção da pesquisa, os riscos e benefícios da mesma, os critérios de inclusão e exclusão de referências e o procedimento de coleta e análise de dados. Em suma, a metodologia teve a função de nortear o estudo realizado a partir dos métodos previamente estabelecidos tanto pela ABNT quanto pelo manual de normas fornecido pela FaSeM.

Foram realizados os resultados e discussões baseados em quadros demonstrativos com o total de referências utilizadas para compor o embasamento teórico do estudo. Os resultados estão baseados na totalidade das referências e seus achados, bem como a divisão loco-regional e temporal de cada qual. Quanto as discussões, estas basearam-se nas temáticas propostas pelos objetivos, sendo levantados os seguintes temas: (1) Mecanismos de ação da *Piper methysticum* relacionados aos seus efeitos ansiolíticos; (2) Segurança da utilização de *Piper methysticum* para o paciente mediante o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada segundo os eventos adversos; (3) Vantagens da utilização de *Piper methysticum* como método alternativo no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.

Nas considerações finais houve o fechamento do propósito inicial do estudo e averiguação das hipóteses inicialmente levantadas.

Houve também a construção do cronograma e referências de acordo com a ABNT vigente.

Foi revisada as referências e formatação digital do estudo.

5.3 RISCOS E BENEFÍCIOS

Em uma pesquisa científica há os riscos e os benefícios. Os riscos para a presente pesquisa de revisão de literatura são: compreensão equivocada dos textos, assuntos de pouca relevância para a investigação, uso de obras publicadas há mais de dez anos, escrita de forma desconexa, prejudicando o entendimento e a coesão do texto e traduções erradas de artigos estrangeiros.

Dentre os benefícios de tal pesquisa são: a agregação de dados sobre uma forma alternativa para o tratamento de uma doença que afeta grande parte da população mundial, possibilitando um entendimento mais fácil sobre o tema.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para a composição do estudo escrito, iniciou-se com uma busca nos bancos de dados disponíveis ou materiais físicos. A seleção para o estudo foi baseada em critérios de inclusão e exclusão.

Inclusão: estudos compatíveis com o tema e objeto de pesquisa, estudos na língua vernácula e na língua inglesa a partir de tradução própria, estudos completos, resumos essenciais e estudos publicados em sites confiáveis. Foram inclusas referências que atendiam as características básicas e específicas da *Piper methysticum* bem como sobre seus mecanismos de ação e eventos adversos.

Exclusão: estudos que fugiam da proposta da presente pesquisa, estudos em línguas diferentes da portuguesa (PT-BR) e inglesa, traduções sem nexo de trabalhos e estudos publicados em sites não confiáveis.

5.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA E ANÁLISE DE DADOS

A coleta de dados quanto às buscas das referências ocorreu durante o período de março a setembro de 2021. Inicialmente, foram pesquisadas 69 referências. Para compor o estudo, foram utilizadas 58 referências, obedecendo-se aos critérios de exclusão utilizados na pesquisa.

Foram analisadas um total de 58 referências, sendo divididas em 39 revistas científicas/artigos, 3 livros, 2 dissertações, 1 tese, 8 legislações, 1 manual, 2 cadernos e 2 relatórios.

A análise de dados foi realizada após a leitura e interpretação das obras, respeitando-se os direitos autorais, destacando-se aquelas que correspondam aos objetivos e temática propostos.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados do estudo foram apresentados por meio de quadros demonstrativos (apêndice I e II). O quadro 1 (apêndice I) dispõe das referências utilizadas na composição do estudo e a categorização em: Título, autor, local, ano de publicação, documento e principais ideias. O quadro II (apêndice II) aborda a categorização por temas e títulos apresentados na ordem disposta no quadro 1.

Para a construção do resultado da presente pesquisa foi realizado o estudo detalhado de 58 referências. Destas foram 39 artigos, 8 legislações, 3 livros, 2 dissertações, 2 relatórios, 2 cadernos, 1 tese e 1 manual. Todas as referências obtidas demonstraram-se importantes para a construção da teoria do estudo.

Gráfico 1: Referências organizadas pelo tipo de documento



Fonte: Autor da Pesquisa (2021).

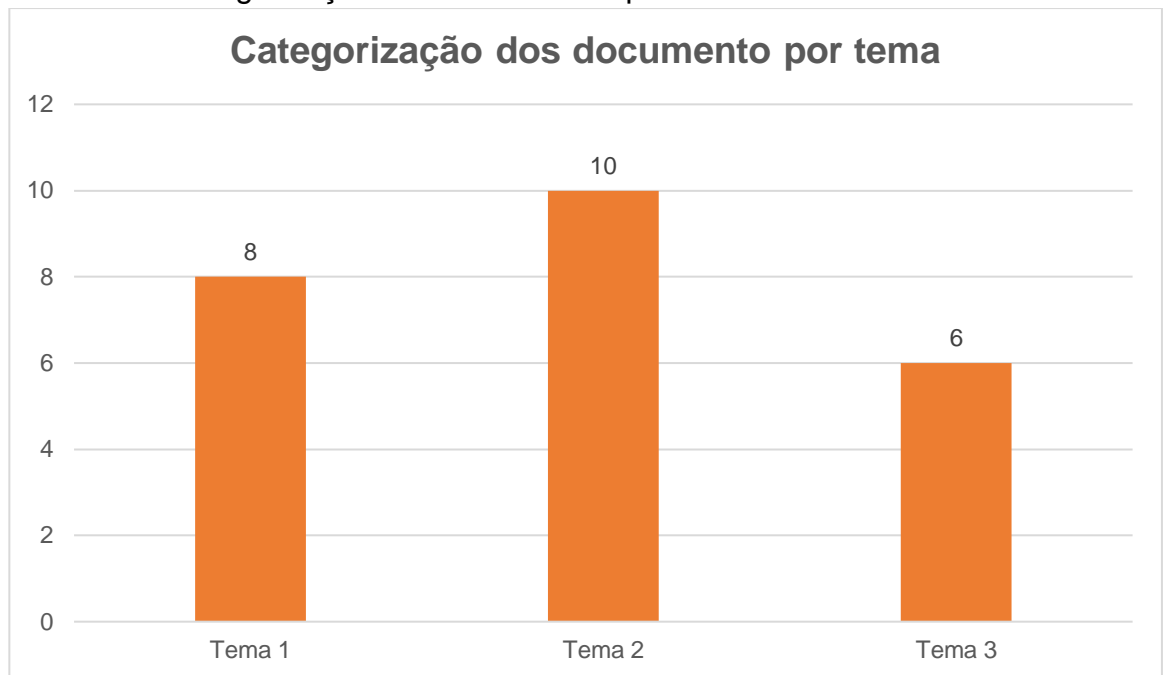
Os títulos foram classificados em quadros com a finalidade de atender a metodologia e a organização estrutural proposta para o presente estudo. O esquema do quadro 1 categoriza as referências utilizadas para uma visualização clara das ideias encontradas. Como resultado para o quadro I observou-se que a maioria das referências utilizadas foram artigos científicos (67,24%), seguidos de legislações

(13,79%), livros (5,17%), relatórios (3,44%), cadernos (3,44%), dissertações (3,44%), teses (1,72%) e por último manuais (1,72%).

As referências utilizadas possuem datas de publicação desde o ano de 1992 até 2021, sendo que a maioria das referências foram publicadas entre 2004 a 2018. Parte dos trabalhos encontrados foram estrangeiros, onde a maioria dos mesmos foram publicados em países Europeus. Em relação às referências nacionais a maior parte foi publicada na região Sudeste e Centro-Oeste.

Grande parte das referências possuem datas de publicações antigas, datadas nas décadas de 90 e 2000, porém as ideias presentes nas mesmas ainda se demonstram relevantes para os dias atuais. As referências utilizadas na composição do estudo apresentam dados sobre a ansiedade, o transtorno de ansiedade generalizado, a medicina complementar e alternativa, a segurança do paciente e possuíram um foco maior na *Piper methysticum* e seus aspectos gerais. A maioria das referências utilizadas fazem parte da área da farmacognosia, mais especificamente da farmacobotânica, onde essas buscaram o conhecimento dos compostos ativos presentes na planta alvo do estudo e os efeitos que estes podem provocar no organismo. Dentre todas as referências utilizadas 26 se enquadraram em estudos de campo e 32 em pesquisas literárias.

No quadro 2 foram categorizados os temas propostos para discussão e as referências utilizadas em cada um desses temas. Os resultados obtidos através da análise da literatura consistem de uma visão ampliada e geral quanto ao tema central e discussão com autores estudados.

Gráfico 2: Categorização dos documentos por tema

Fonte: Autor da Pesquisa (2021).

Os dados apresentados no quadro 2 mostram os temas levantados para a discussão. Sendo o tema 1: Mecanismos de ação da *Piper methysticum* relacionados aos seus efeitos ansiolíticos; tema 2: Segurança da utilização de *Piper methysticum* para o paciente mediante o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada segundo os eventos adversos; tema 3: Vantagens da utilização de *Piper methysticum* como método alternativo no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.

O resultado demonstrado através do quadro 2 apresenta o levantamento realizado no quadro 1 de acordo com os temas propostos para a discussão. Os resultados para o tema 1 datam de 1992 a 2019, as referências foram publicadas em regiões diversificadas como São Paulo, Rio Grande do Sul, Bahia, Brasília, Nova York e Berlin. Para o tema 2 as referências datam de 2002 a 2019 e abrangem as regiões de Paraíba, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, Brasília, Nova York e Roma. No tema 3 os anos característicos das referências são de 1995 a 2014, nas regiões do Rio Grande do Sul, Paraná, Rio de Janeiro e Berlin.

Através de uma busca mais detalhada dos autores utilizados na composição do tema 1 foi observado que Andreatini (2001) possui um trabalho mais recente onde é abordado brevemente sobre a *Piper methysticum*. E que os autores Duffield e

Jamieson, colaboradores do trabalho liderado por Davies (1992), possuem outros estudos relacionados à Kava, sendo o mais recente deles publicado em 1993, e as ideias dispostas nos mesmos não contradizem o que foi relatado no trabalho utilizado na composição da discussão do tema 1.

Em relação ao tema 2 foi encontrado que os autores Ernst (2007), Pittler (2003), Zou e Henderson (2004), Ferreira (2019) e Unger (2002) possuem outros trabalhos relacionado à Kava. Ernst (2007) possui outras publicações relacionadas à segurança do uso da *Piper methysticum*, porém a referência utilizada na formação da discussão deste estudo possui as suas ideias mais atualizadas acerca do assunto, de acordo com levantamento realizado para o momento. Pittler (2003) e Zou e Henderson (2004) apresentam outros trabalhos voltados para a Kava, entretanto estes não apresentaram ideias contrárias das que foram relatadas durante as discussões. Em relação a Ferreira (2019) foram encontrados 3 outros estudos direcionados a Kava com datas de publicação de 2020 e 2021, porém estes foram voltados a outras áreas. E a respeito de Unger (2002) foi encontrado mais 1 trabalho sobre a Kava, onde esse buscou compreender os efeitos dessa planta sobre a Glicoproteína-P.

E em buscas relacionadas aos autores utilizados para o tema 3 foi encontrado que além de Pittler e Ernst, os quais já foram citados no tema 2, os autores Gleitz, Beile e Peters (1995) apresentaram outros estudos voltados ao assunto discutido nesta monografia. Entre os estudos encontrados o mais recente foi publicado em 1998, onde estes apresentam uma exploração de outros compostos da Kava, aprofundando as ideias apresentadas em seu estudo de 1995. Essas novas descobertas ainda se demonstram alinhadas com o que é retratado no artigo utilizado para a discussão deste tema.

No quadro 2 a partir dos objetivos propostos pelo presente estudo foi possível delimitar 3 temas que atendessem ao mesmo.

- **Tema 1:** Mecanismos de ação da *Piper methysticum* relacionados aos seus efeitos ansiolíticos;
- **Tema 2:** Segurança da utilização de *Piper methysticum* para o paciente mediante o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada segundo os eventos adversos;
- **Tema 3:** Vantagens da utilização de *Piper methysticum* como método alternativo no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.

Para discussão dos temas os mesmos foram categorizados e analisados por conteúdo, obtendo os seguintes resultados: Para o tema 1 foram utilizadas 8 referências. Para o tema 2 foram usadas 10 referências. Para o tema 3 foram utilizadas 6 referências.

TEMA 1: MECANISMOS DE AÇÃO DA *Piper methysticum* RELACIONADOS AOS SEUS EFEITOS ANSIOLÍTICOS

Para esse tema foram utilizadas 8 referências publicadas no período entre 1992 e 2019, nas regiões de São Paulo, Rio Grande do Sul, Bahia, Brasília, Nova York e Berlin.

Andrade e colaboradores (2019) em seus estudos, relataram que a ansiedade encontra-se inter-relacionada ao sistema cerebral de defesa. Este é formado por estruturas nervosas e possui sua atividade regulada por diversos neurotransmissores. Entre esses neurotransmissores regulatórios se encontram a noradrenalina, GABA, epinefrina, dopamina e a serotonina. A atuação desses neurotransmissores pode influenciar tanto no surgimento como no tratamento da ansiedade.

Para Yuan e seus colaboradores (2002) através de estudos *in vitro* realizados no tronco encefálico de ratos, abordam os efeitos que as cavalactonas apresentam nos neurotransmissores GABA. Nesse estudo foi observado a capacidade modulatória das cavalactonas sobre o GABA-A, tendo como resultados uma considerável atividade agonista apresentada pela dihidrocavaína nesse neurotransmissor, favorecendo a inibição neuronal, regulando então as descargas neuronais.

Apresentando dados contrários aos de Yuan e colaboradores (2002), Davies e colaboradores (1992) relataram que tanto as cavalactonas purificadas como os extratos da kava não apresentaram atividades relevantes sobre o GABA. O estudo exibiu a atividade da kava sobre os neurotransmissores GABA e Benzodiazepínicos em membranas cerebrais de ratos. Como resultados foi observado apenas uma fraca reação sobre os sítios de ligação dos Benzodiazepínicos e nenhum efeito nos sítios de ligação do GABA, indicando que a atividade farmacológica da kava não pode ser relacionada a interações com estes neurotransmissores.

Complementando as possíveis atividades que a *P. methysticum* pode exercer sobre o sistema cerebral de defesa, Brasil (2010) evidencia que os constituintes químicos da planta atuam sobre a amígdala, uma das estruturas do sistema cerebral de defesa, de modo a causar uma redução da atividade límbica. Essa atividade proporciona uma regulação emocional, caracterizando um efeito ansiolítico e antiestresse.

Acrescentando, Justo e Silva (2008b) apresentam outro possível mecanismo de ação voltado à capacidade que a planta possui em estimular a transmissão dopaminérgica e serotoninérgica na via mesolímbica. Essa atividade provoca a diminuição da excitabilidade emocional e regula as alterações comportamentais.

Já para Andreatini, Boerngen-Lacerda e Filho (2001) diferentes classes de medicamentos e substâncias podem apresentar efeitos ansiolíticos e auxiliar no tratamento da ansiedade e seus transtornos. Algumas das diferentes classes de medicamentos que já demonstraram possíveis efeitos ansiolíticos foram os beta-bloqueadores, antipsicóticos, anti-histamínicos e antidepressivos.

Em relação aos dados apresentados acima, Uebelhack, Franke e Schewe (1998) corroboraram com outro possível mecanismo de ação que pode estar relacionado aos efeitos psicotrópicos da Kava-Kava. Esse mecanismo se trata da capacidade que a planta possui em inibir as enzimas monoaminoxidase. Por meio do estudo desses pesquisadores foi verificado que as cavalactonas inibem reversivelmente a MAO-B e àquela que apresentou maior capacidade inibitória foi a desmetoxiangonina. Prinsloo e colaboradores (2019) confirmaram os dados apresentados por Uebelhack, Franke e Schewe (1998) e acrescentaram informações sobre a atividade que as cavalactonas apresentam na MAO-A.

Dando continuidade ao apresentado anteriormente, o estudo de Prinsloo e colaboradores (2019) foi realizado por meio de testes *in vitro*, utilizando a curcumina como inibidor de referência. Na conclusão obteve que as cavalactonas apresentam a capacidade em inibir reversivelmente a MAO-A. Tendo a iangonina como inibidor de maior potência e a cavaína como um inibidor moderado. Essas atividades da planta são um importante caminho para compreender o mecanismo gerador dos efeitos ansiolíticos da mesma.

Para tanto, os autores corroboram que os mecanismos de ação que proporcionam o efeito ansiolítico da planta podem decorrer de sua capacidade de modulação sobre o sistema cerebral de defesa e de inibição das enzimas MAO. A

única discordância relatada foi apresentada pelo estudo de Davies e colaboradores (1992). Os quais negam que a Kava-Kava possua qualquer atividade significativa no âmbito terapêutico sobre os neurotransmissores GABA e Benzodiazepínicos.

TEMA 2: SEGURANÇA DA UTILIZAÇÃO DE *Piper methysticum* PARA O PACIENTE MEDIANTE O TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA SEGUNDO OS EVENTOS ADVERSOS

Para a construção desse tema foram utilizadas 10 referências publicadas no período entre 2002 a 2019, nas regiões de Paraíba, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, Brasília, Nova York e Roma.

A ocorrência de alguns eventos adversos pode estar relacionada a utilização da *Piper methysticum*. De acordo com Cordeiro, Chung e Sacramento (2005) casos de hepatotoxicidade, perda do tônus uterino, icterícia, fadiga, hepatomegalia e alguns outros foram ligados ao uso da Kava ao redor do mundo. Esses autores também relatam alguns casos de interações medicamentosas entre a Kava e outros fármacos ou plantas. Os mais relevantes são aqueles relacionados à interação com drogas depressoras do SNC e inibidoras da MAO. Essas interações proporcionam uma potencialização dos efeitos dos depressores, causando sedação e redução dos reflexos e uma inibição demasiada da MAO, gerando insônia, irritabilidade, taquicardia, alucinações e outros efeitos.

Concordando com os autores anteriores, Peres, Pessuto e Lopes (2014) relataram que alguns desses efeitos adversos, como a hepatotoxicidade, podem estar relacionados à capacidade da *P. methysticum* em inibir as diversas isoformas do citocromo P450. No estudo de Zou e colaboradores (2004) e Unger e colaboradores (2003) houve a intenção de comprovar a atividade da Kava sobre o CYP450. Os resultados trouxeram que tanto o extrato da planta, como as cavalactonas isoladas apresentaram atividade inibitória em diferentes isoformas do CYP450.

Os autores Unger e colaboradores (2003) aprofundaram no estudo sobre a atividade da planta na isoforma 3A4. A mesma é encontrada em maior quantidade no fígado e tem como função metabolizar diferentes fármacos. Como resultado foi evidenciado que as cavalactonas apresentam grande atividade inibitória sobre o

CYP3A4, sugerindo que essa característica da planta pode estar relacionada às interações medicamentosas associadas à mesma.

Em contrapartida, Pittler e Ernst (2003) tentaram estimar a segurança do uso de medicamentos à base de Kava. Nas análises dois estudos de monitoração de medicamentos derivados da *P. methysticum* foram encontrados. Nestes, totalizavam 7078 pacientes utilizando de 105mg a 240mg de cavalactonas por dia no período de 5 a 7 semanas. Os resultados não demonstraram nenhum caso de hepatotoxicidade. Também foram analisados 2 estudos de farmacovigilância envolvendo 1673 pacientes no primeiro e 2944 pacientes no segundo. Os pacientes do primeiro estudo utilizavam 120mg de cavalactonas diariamente por 5 semanas e os pacientes do segundo, 400mg de cavaína diariamente por 4 semanas. Como resultados não foram relatados nenhum caso de danos hepáticos em ambos estudos, o que indica que esses casos são extremamente raros durante a utilização da Kava.

Já no estudo realizado por Ernst (2007) foi apresentado que as comunidades nativas das ilhas do Oceano Pacífico consomem extratos aquosos de Kava há centenas de anos sem apresentar efeitos adversos. Porém os produtos à base de Kava comercializados atualmente são provindos de extrações a base de álcool ou acetona. Esses métodos de extração podem extrair alguns componentes tóxicos da planta como a pipermetistina, um alcaloide classificado como citotóxico por meio de testes *in vitro*.

Dados apresentados por Ferreira (2019) corroboram com as ideias de Ernst (2007) e acrescentam que alguns extratos de Kava apresentam-se contaminados por microrganismos, substâncias tóxicas, metais pesados e adulterações pela adição de fármacos sintéticos e partes aéreas da planta. Essas partes aéreas apresentam uma maior concentração de alcaloides em relação as raízes, podendo favorecer a ocorrência de efeitos tóxicos.

A Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization (2016) e Pinto (2004) acrescentam que o modo de cultivo da planta e a estabilidade do produto final influenciam a concentração dos princípios ativos e por consequência, a toxicidade da planta. De modo que para se ter maior segurança na utilização desses produtos é necessário a padronização dos métodos de cultivo, preparo do medicamento e dos níveis adequados para o consumo.

Complementando, Brasil (2010) abordou que a utilização da Kava apresenta maior segurança quando a dosagem administrada encontra-se entre 60mg a 210mg

de cavalactonas por dia por um período de até 3 meses. No entanto, pacientes que apresentam algum tipo de problema hepático devem realizar exames com médicos para observar os riscos e benefícios relacionados a terapia com a Kava.

Para tanto ainda não é possível garantir que utilização de produtos derivados da *P. methysticum* é completamente segura. Porém através dos dados apresentados pelos autores acima pode-se compreender que os efeitos adversos relacionados à Kava não ocorrem com frequência. Estes efeitos estão na maioria das vezes relacionados a utilização de produtos com estabilidade comprometida ou a utilização desses produtos de forma inadequada, como o uso de doses elevadas por um período maior que o preconizado.

TEMA 3: VANTAGENS DA UTILIZAÇÃO DE *Piper methysticum* COMO MÉTODO ALTERNATIVO NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

Para a construção desse tema foram utilizadas 6 referências publicadas no período entre 1995 a 2014, nas regiões do Rio Grande do Sul, Paraná, Rio de Janeiro e Berlin.

De acordo com Filho e Silva (2013) e a American Psychiatric Association (2014) o Transtorno de Ansiedade Generalizada é caracterizado pela ansiedade excessiva e duradoura, associada a alguns outros sintomas como a inquietação, dificuldade em dormir, dores musculares, tremores, nervosismo e tensão muscular.

Neste contexto, Pittler e Ernst (2003) realizaram um estudo buscando compreender a eficácia dos efeitos ansiolíticos da *Piper methysticum*. Esse estudo se tratou de uma meta-análise utilizando como método de avaliação a Escala de Ansiedade de Hamilton. Essa meta-análise foi realizada em 7 estudos e demonstrou como resultado uma considerável diminuição dos níveis de ansiedade nos pacientes que receberam os extratos de Kava em relação aos que receberam o placebo.

Corroborando com o exposto acima, Justo e Silva (2008b) e Peres, Pessuto e Lopes (2014) acrescentam que o uso de medicamentos derivados da *P. methysticum* apresentam algumas vantagens em relação aos medicamentos ansiolíticos sintéticos normalmente utilizados. Esses autores relatam que grande parte dos medicamentos

ansiolíticos sintéticos quando utilizados por um tempo prolongado podem provocar diminuição da capacidade cognitiva, dependência e em alguns casos a síndrome de retirada, ocasionando efeitos semelhantes aos da ansiedade. Os autores expõem que a terapia feita com a Kava não provoca tais efeitos, o que garante maior segurança no tratamento e permite a interrupção do mesmo sem a ocorrência da síndrome de retirada.

Porém Pittler e Ernst (2003) e Peres, Pessuto e Lopes (2014) complementam que apesar da Kava apresentar efeitos ansiolíticos, a escala de atuação terapêutica proporcionada por esses efeitos ainda se apresenta pequena. Portanto a utilização de medicamentos produzidos através da *P. methysticum* é indicada somente para casos mais leves de ansiedade.

Acrescentando aos dados apresentados neste tema, Gleitz, Beile e Peters (1995) investigaram o efeito que a cavaína provoca nos canais de sódio dependentes de voltagem. Os resultados do trabalho demonstraram que a cavaína apresenta a capacidade de inibir os canais de Na⁺ dependentes de voltagem, indicando que a utilização da Kava pode gerar efeitos analgésicos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. Essa atividade exercida pela planta é capaz de auxiliar no tratamento do TAG devido a estes efeitos combaterem alguns dos sintomas secundários desse transtorno.

Através dos dados apresentados pelos autores, compreende-se que a Kava apresenta alguns benefícios na terapia da ansiedade em relação aos medicamentos sintéticos normalmente utilizados. Porém devido aos efeitos ansiolíticos da planta apresentarem uma falta de robustez em estudos, é necessário que haja maiores investigações nessa seara para confirmar que há eficácia no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos dados expostos neste estudo foi possível relacionar o uso da *Piper methysticum* como método alternativo ao tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, porém foi verificado que o efeito ansiolítico da planta demonstra uma falta de robustez, sendo necessários mais estudos para de fato afirmar a sua efetividade no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.

Os mecanismos de ação relacionados ao efeito ansiolítico da planta ainda não são bem compreendidos, porém os autores citados no estudo apresentam hipóteses que apontam para a atividade que os componentes da planta exercem sobre o sistema cerebral de defesa e sobre as MAOs.

Outro ponto investigado foi sobre os eventos adversos provocados pelo uso da Kava. Eventos como interações medicamentosas e intoxicações podem vir a ocorrer, sendo necessário acompanhamento de um profissional qualificado durante o tempo de tratamento. Os eventos adversos relacionados a Kava não ocorrem frequentemente e estão comumente relacionados a superdosagem ou ao uso de produtos de baixa qualidade. Esse fato demonstra a importância da padronização de produtos naturais e do uso com segurança dos medicamentos fitoterápicos a fim de evitar a ocorrência de eventos adversos.

Também foi discutido sobre as vantagens da utilização da Kava em relação à terapia com medicamentos ansiolíticos sintéticos. O uso da Kava provoca menos efeitos adversos em relação aos medicamentos sintéticos e permite a interrupção do tratamento sem problemas adicionais. Isso ocorre devido a planta não causar dependência nem a síndrome de retirada.

Conclui-se por ora, que o uso da Kava apresenta-se seguro quando a dosagem e tempo corretos são seguidos e que a planta apresenta algumas vantagens em relação aos medicamentos sintéticos, devido a esta possuir menos efeitos adversos. Foi possível relacionar a *Piper methysticum* com o tratamento da ansiedade, porém somente a casos mais leves de ansiedade e não ao transtorno de ansiedade generalizada. Sendo necessário que haja mais estudos contundentes, apresentando mais variáveis, para que possamos afirmar com segurança que é sim uma terapia alternativa para o transtorno de ansiedade generalizada.

8 CRONOGRAMA

ETAPAS	Ano – 2021									
	MESES									
	Fev.	Mar.	Abr.	Mai.	Jun.	Ago.	Set.	Out.	Nov.	Dez.
Escolha e Delimitação do Tema		X								
Desenvolvimento e entrega dos Elementos Pré-Textuais		X								
Levantamento de Referências Bibliográficas		X								
Desenvolvimento e entrega dos Objetivos			X							
Desenvolvimento e entrega da Justificativa			X							
Desenvolvimento e entrega da Introdução			X							
Desenvolvimento dos Tópicos do Referencial Teórico			X							
Desenvolvimento e entrega da Metodologia da Pesquisa				X						
Desenvolvimento do Referencial Teórico			X	X						
Desenvolvimento do Cronograma				X						
Construção das Referencias				X						
Entrega do Pré-Projeto TCC 1					X					

Comunicação					X					
Orientações sobre o TCC 2						X	X	X	X	X
Construção dos Quadros 1 e 2						X				
Adequação da Metodologia							X			
Desenvolvimento Resultados e Discussões							X	X		
Construção das Considerações Finais								X		
Formatação Geral								X	X	
Banca de TCC 2										X
Depósito na Biblioteca da FaSeM										X

Fonte: Autor da Pesquisa (2021).

REFERÊNCIAS

ALLKIN, Bob; PATMORE, Kristina; BLACK, Nicholas; BOOKER, Anthony; CANTEIRO, Cátia; DAUNCEY, Elizabeth; EDWARDS, Sarah; FOREST, Felix; GIOVANNINI, Peter; HOWES, Melaine-Jayne; HUDSON, Alex; IRVING, Jason; LEON, Christine; MILLIKEN, William; LUGHADHA, Eimear Nic; SCHIPPMANN, Uwe; SIMMONDS, Monique. Useful plants - Medicine. *In*: WILLIS, Kathy J. (ed). **State of the World's Plants 2017**. Report. Royal Botanic Gardens, Kew. p, 22-29, 2017. Disponível em: <https://stateoftheworldsplants.org/2017/report/SOTWP_2017.pdf>. Acesso em: 01 de abril de 2021.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <<http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnostico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf.pdf>>. Acesso em: 05 de maio de 2021.

ANDRADE, João Victor; PEREIRA, Luiza Possa; VIEIRA, Patricia Antonieta; SILVA, José Victor Soares da; SILVA, Amanda de Macedo; BONISSON, Mariana Barbosa; CASTRO, Juliana Viana Rodrigues de. Ansiedade, um dos problemas do século XXI. **Revista de Saúde da ReAGES**, Paripiranga, v. 2, n. 4, p. 34-39, 2019. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Joao-Andrade-13/publication/334414107_ANSIEDADE_UM_DOS_PROBLEMAS_DO_SECULO_XI/links/5d27fb4292851cf4407a7e16/ANSIEDADE-UM-DOS-PROBLEMAS-DO-SECULO-XXI.pdf>. Acesso em: 15 de maio de 2021.

ANDREATINI, Roberto; BORNGEN-LACERDA, Roseli; FILHO, Dirceu Zorzetto. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 233-242, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462001000400011&script=sci_arttext&lng=pt>. Acesso em: 06 de maio de 2021.

ARAUJO, Ana Caroline Baptista; SANTOS, Dyhego Henrique Ferreira dos; FERNANDES, Maria Fabiana; SILVA, Antônio Ricardo Gonsalves da; CAVALCANTE, Horacina Maria de Medeiros. **Plantas que agem no sistema nervoso central: o uso dos fitoterápicos Kava Kava, Passiflora e Valeriana no tratamento de transtornos de ansiedade**. *In*: PESSOA, Debora Luana Ribeiro (org.). Farmácia na atenção e assistência à saúde. Ponta Grossa: Atena Editora, 2021. Disponível em: <<https://www.finersistemas.com/atenaeditora/index.php/admin/api/artigoPDF/49854>>. Acesso em: 27 de abril de 2021.

BARBOSA, Diomara Resende; LENARDON, Layane; PARTATA, Anette Kelsei. KAVA-KAVA (*Piper methysticum*): Uma revisão geral. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 6, n. 3, 2013. Disponível em: <<https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/63/3.pdf>>. Acesso em: 23 de abril de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução Da Diretoria Colegiada – RDC Nº 26, de 13 de Maio de 2014**. Brasília – DF, 2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf>. Acesso em 14 de maio de 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução De Diretoria Colegiada – RDC Nº 406, de 22 de Julho de 2020**. Brasília – DF, 2020 Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>>. Acesso em: 22 de agosto de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Pública nº 95, de 28 de setembro de 2010**, Brasília – DF, 2010. Disponível em: <http://www.puntofocal.gov.ar/notific_otros_miembros/bra398_t.pdf>. Acesso em: 30 de abril de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS**, Brasília – DF, 2015. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf>. Acesso em: 13 de maio de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**, Brasília – DF, 2006. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf>. Acesso em: 13 de maio de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**, Brasília – DF, 2009. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf>. Acesso em: 14 de maio de 2021

BRASIL. Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Documento de Referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente**, Brasília – DF, 2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf>. Acesso em: 22 de agosto de 2021.

BRISKIN, Donald P. Medicinal Plants and Phytomedicines. Linking Plant Biochemistry and Physiology to Human Health. **Plant Physiology**, s/l, v. 124, n. 2, p. 507-514, 2000. Disponível em: <<https://academic.oup.com/plphys/article/124/2/507/6098853>>. Acesso em: 19 de agosto de 2021.

CAVALER, Camila Maffioletti; CASTRO, Amanda. Transtorno de Ansiedade Generalizada sob a Perspectiva de Gestalt Terapia. **Revista Psicologia, Diversidade e Saúde**, Salvador, v. 7, n. 2, p. 313-321, 2018. Disponível em:

<<https://www5.bahiana.edu.br/index.php/psicologia/article/view/1855>>. Acesso em: 10 de abril de 2021.

CORBELLINI, Valéria Lamb; SCHILLING, Maria Cristina Lore; FRANTZ, Solange Fassbinder; GODINHO, Tatiana Gonçalves; URBANETTO, Janete de Souza. Eventos adversos relacionados a medicamentos: percepção de técnicos e auxiliares de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 64, n. 2, p. 241-247, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/reben/a/tFWjgWnBQVcbwJNymgNq4NB/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 21 de agosto de 2021.

CORDEIRO, Cynthia Helena Gontijo; CHUNG, Man Chin; SACRAMENTO, Luis Vitor Silva do. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 15, n. 3, p. 272-278, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2005000300019>. Acesso em: 26 de abril de 2021.

DAVIES, Les P.; DREW, Collen A.; DUFFIELD, Pat; JOHNSTON, Graham A. R.; JAMIESON, Dana D. Kava Pyrones and Resin: Studies on GABA_A, GABA band Benzodiazepine binding sites in rodent brain. **Pharmacology and Toxicology**, s/l, v. 71, n. 2, p. 120-126, 1992. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0773.1992.tb00530.x?sid=nlm%3Apubmed>>. Acesso em: 13 de setembro de 2021.

DAVIS, Richard Ian; BROWN, John F. Kava (*Piper methysticum*) in the South Pacific: its importance, methods of cultivation, cultivars, diseases and pests. Australia, **Australian Centre for International Agricultural Research**, 1999. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/6699498.pdf>>. Acesso em: 25 de abril de 2021.

ERNST, Edzard. A re-evaluation of kava (*Piper methysticum*). **British Journal of Clinical Pharmacology**, s/l, v. 64, n. 4, p. 415-417, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048557/#>>. Acesso em: 30 de abril de 2021.

FERNANDES, Márcia Astrês; RIBEIRO, Hellany Karollyny Pinho; SANTOS, José Diego Marques; MONTEIRO, Claudete Ferreira de Souza; COSTA, Rosana dos Santos; SOARES, Ricardo Felipe Silva. Prevalência dos transtornos de ansiedade como causa de afastamento de trabalhadores. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Terezina, v. 71, n. 5, p. 2344-51, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/reben/v71s5/pt_0034-7167-reben-71-s5-2213.pdf>. Acesso em: 16 de maio de 2021.

FERREIRA, Juliana Veloso. **Extratos secos do rizoma de kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst) – Avaliação de qualidade, toxicidade aguda, atividades biológicas e biodisponibilidade de kavaína**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/33789/1/Tese_Juliana%20Veloso.pdf>. Acesso em: 24 de agosto de 2021.

FILHO, Orli Carvalho da Silva; SILVA, Mariana Pereira da. Transtornos de ansiedade em adolescentes: condições para a pediatria e hebiatria. **Adolescência e Saúde**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 31-41, 2013. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/8411/1/Transtornos%20de%20ansiedade.pdf>>. Acesso em: 08 de maio de 2021.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Kava: a review of the safety of traditional and recreational beverage consumption. **Technical Report**. Roma, 2016. Disponível em: <<http://www.fao.org/3/i5770e/i5770e.pdf>>. Acesso em: 19 de agosto de 2021.

GLEITZ, Johannes; BEILE, Anne; PETERS, Thies. (+/-) – Kavain inhibits veratridine-activated voltage-dependent Na⁺ -channels in synaptosomes prepared from rat cerebral cortex. **Neuropharmacology**, Berlin, v. 34, n. 9, p. 1133-1138, 1995. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/002839089500090S?via%3Dihub>>. Acesso em 27 de abril de 2021.

GUERRA, Antonia Mirian Nogueira de Moura; PESSOA, Marcos de Freitas; SOUZA, Clarice Sales Moraes de; MARACAJÁ, Patrício Borges. Utilização de Plantas Medicinais pela Comunidade Rural Moacir Lucena, Apodi-RN. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v. 26, n. 3, p. 442-450, 2010. Disponível em: <<http://www.seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/7091/4859>>. Acesso em: 14 de maio de 2021.

JÚNIOR, Emílio Telesi. Práticas integrativas e complementares em saúde, uma nova eficácia para o SUS. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 30, n. 86, p. 99-112, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142016000100099>. Acesso em: 13 de maio de 2021.

JUNIOR, Valdir Florêncio da Veiga; PINTO, Angelo da Cunha; MACIEL, Maria Aparecida Medeiros. Plantas medicinais: cura segura?. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000300026&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 02 de abril de 2021.

JUSTO, Seilin Cardoso; SILVA, Chana de Medeiros da. Análises Físico-Químicas e da pureza do extrato seco de *Piper methysticum* G. Forster (Kava-Kava). **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 9, n. 1, p. 13-22, 2008a. Acesso em: 19 de agosto de 2021.

JUSTO, Seilin Cardoso; SILVA, Chana de Medeiros da. *Piper methysticum* G. FORSTER (kava-kava): Uma abordagem geral. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Santa Cruz do Sul, v. 5, n. 1, p. 73-82, 2008b. Disponível em: <<https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/4617/3939>>. Acesso em: 23 de abril de 2021.

KRUM, Bárbara Nunes. ***Piper methysticum* altera a atividade locomotora e parâmetros bioquímicos em *Drosophila melanogaster***. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica) – Universidade Federal de Santa

Maria, Santa Maria, 2017. Disponível em:

<https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/18337/DIS_PPGBT_2017_KRUM_BA_RBARA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 26 de abril de 2021.

LANINI, Juliana Mariano; DUARTE-ALMEIDA, Joaquim Mauricio; NAPPO, Solange Aparecida; CARLINI, Elisaldo Luiz de Araujo. “O que vêm da terra não faz mal” – relatos de problemas relacionados ao uso de plantas medicinais por raizeiros de Diadema/SP. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 19, n. 1^a, p. 121-129, 2009. Disponível em:

<https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2009000100022>. Acesso em: 14 de maio de 2021.

LEAL, Fabio; SCHWARTSMANN, Gilberto; LUCAS, Hiram Silveira. Medicina complementar e alternativa: uma prática comum entre os pacientes com câncer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 54, n. 6, p. 481-482, 2008. Disponível em:

<https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302008000600007>. Acesso em: 13 de maio de 2021.

MENEZES, Gabriela Bezerra de; FONTENELLE, Leonardo Franklin da Costa; MULULO, Sara; VERSIANI, Márcio. Resistência ao tratamento nos transtornos de ansiedade: fobia social, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. S55-S60, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462007000600004&script=sci_arttext&lng=pt>. Acesso em: 05 de maio de 2021.

MENNIN, Douglas. Terapia de regulação emocional para transtornos de ansiedade generalizada. *Psicologia clínica e psicoterapia*, v.11, n.1, 17-29, 2004 *apud* CAVALER, Camila Maffioletti; CASTRO, Amanda. Transtorno de Ansiedade Generalizada sob a Perspectiva de Gestalt Terapia. **Revista Psicologia, Diversidade e Saúde**, Salvador, v. 7, n. 2, p. 313-321, 2018. Disponível em: <<https://www5.bahiana.edu.br/index.php/psicologia/article/view/1855>>. Acesso em: 10 de abril de 2021.

MOURA, Inara Moreno; ROCHA, Victor Hugo Coelho; BERGAMINI, Gésica Borges; SAMUELSSON, Evelin; JONER, Cristielli; SCHNEIDER, Luiz Fernando; MENZ, Pérsia Regina. A terapia cognitivo-comportamental no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, Ariquemes, v. 9, n. 1, p. 423-442, 2018. Disponível em: <<http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/article/view/557/495>>. Acesso em 05 de maio de 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005. **World Health Organization**, Geneva, 2002. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67163/WHO_EDM_TRM_2002.1.pdf?jsessionid=C5B645DAB3EE8CC2C38F7653ADF5DA5D?sequence=1>. Acesso em: 13 de maio de 2021.

PERES, Danielly Mendes; PESSUTO, Monica Bordin; LOPES, Gisely Cristiny. Valor Terapêutico de *Piper Methysticum*: Considerações Gerais e Segurança no

Tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Maringá, v. 8, n. 2, p. 83-87, 2014. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141001_074401.pdf>. Acesso em: 01 de abril de 2021.

PERES, Lázaro Eustaquio Pereira. In: *Metabolismo secundário*. São Paulo: Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, 2004. Acesso em: 19 de agosto de 2021.

PINTO, Viviane Machado. **Avaliação toxicológica da preparação fitoterápica contendo *Piper methysticum* FORST, Piperaceae (kava kava) sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos Wistar**. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/6756/000446325.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 23 de abril de 2021.

PITTLER, Max H.; ERNST, Edzard. Kava extract versus placebo for treating anxiety. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, s/l, v. 1, 2003. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003383/full>>. Acesso em: 28 de abril de 2021.

PRINSLOO, Denise; DYK, Sandra van; PETZER, Anél; PETZER, Jacobus P. Monoamine Oxidase Inhibition by Kavalactones from Kava (*Piper methysticum*). **Planta Medica**, New York, v. 85, n. 14-15, p. 1136-1142, 2019. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1008-9491>>. Acesso em: 29 de abril de 2021.

REIS, Cláudia Tartaglia; MARTINS, Mônica; LAGUARDIA, Josué. A segurança do paciente como dimensão da qualidade do cuidado de saúde – um olhar sobre a literatura. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 7, p. 2029-2036, 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/vHsXdrnkn6qTnkLkGsFJbr/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 21 de agosto de 2021.

SCHONHOFEN, Frederico de Lima; NEIVA-SILVA, Lucas; ALMEIDA, Raimundo Bittencourt de; VIEIRA, Maria Eduarda Centena Duarte; DEMENECH, Lauro Miranda. Transtorno de ansiedade generalizada entre estudantes do curso de pré-vestibular. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 69, n. 3, p. 179-186, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0047-20852020000300179&script=sci_arttext>. Acesso em: 05 de maio de 2021.

SILVA, Alana Luisa Sampaio da; COCOLETE, Andressa Alexandre; FERREIRA, Ellen Cristina; ANTUNES, Alyne Alexandrino; GONZAGA, Rodrigo Vieira. Uso de plantas medicinais no tratamento da ansiedade no ambiente acadêmico. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, s/l, v. 3, n. 3, p. 458-472, 2020. Disponível em: <<https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/124>>. Acesso em: 08 de maio de 2021.

SOUSA, Francisca Cléa Florenço de; MELO, Carla Thiciane Vasconcelos de; CITÓ, Maria de Carmo de Oliveira; FÉLIX, Francisca Helvira Cavalcante; VASCONCELOS,

Silvânia Maria Mendes de; FONTELES, Marta Maria de Franca; FILHO, José Maria Barbosa; VIANA, Glauce Socorro de Barros. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benéficos nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, s/l, v. 18, n. 4, p. 642-654, 2008. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rbfar/a/g9BJ47xJRb7S596bKGDkDWK/?lang=pt>>. Acesso em: 09 de abril de 2021.

SOUSA, Islandia Maria Carvalho de; TESSER, Charles Dalcanale. Medicina Tradicional e Complementar no Brasil: inserção no Sistema Único de Saúde e integração com a atenção primária. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 1, 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/csp/v33n1/1678-4464-csp-33-01-e00150215.pdf>>. Acesso em: 13 de maio de 2021.

SOUSA, Livia Alves Oliveira de; FONTELES, Marta Maria de França; MONTEIRO, Mirian Parente; MENGUE, Sotero Serrate; BERTOLDI, Andréa Dâmasco; PIZZOL, Tatiane da Silva Dal; TAVARES, Noemia Urruth Leão; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora; LUIZA, Vera Lucia; RAMOS, Luiz Roberto; FARIAS, Mareni Rocha; ARRAIS, Paulo Sergio Dourado. Prevalência e Características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, s/l, v. 34, n. 4, 2018. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/csp/a/LtKS43gc5RwxxYs6Qkv5Wqv/?lang=pt>>. Acesso em: 22 de agosto de 2021.

SOUZA, Maingredy Rodrigues; PASSOS, Xisto Sena; JÚNIOR, Milton Camplesi; MELO, Bruna Sousa; SEVERIANO, Dryelle Lohanne dos Reis; CARVALHO, Murilo Ferreira de. Fitoterápicos no tratamento de transtornos de ansiedade. **Electronic Journal of Pharmacy**, Goiânia, v. 12, p. 11-12, 2015.

TOLEDO, Ana Cristina Oltramari; HIRATA, Lilian Lúcio; BUFFON, Marilene da Cruz Magalhães; MIGUEL, Marilis Dallarmi; MIGUEL, Obdulio Gomes. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. **Revista Lecta**, Bragança Paulista, v. 21, n. 1/2, p. 7-13, 2003. Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/237662723_Fitoterapicos_uma_abordagem_farmacotecnica>. Acesso em: 14 de maio de 2021.

TUROLLA, Monica Silva dos Reis; NASCIMENTO, Elizabeth de Souza. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 289-306, 2006. Disponível em:

<https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000200015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 16 de maio de 2021.

UEBELHACK, Ralf; FRANKE, L.; SCHEWE, H. J. Inhibition of platelet MAO-B by kava pyrone-enriched extract from *Piper methysticum* Forster (kava-kava).

Pharmacopsychiatry, Berlin, v. 31, n. 5, p. 187-192, 1998. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9832350/>>. Acesso em: 29 de abril de 2021.

UNGER, Matthias; HOLZGRABE, Ulrike; JACOBSEN, Wolfgang; CUMMINS, Carolyn; BENET, Leslie Z. Inhibition of Cytochrome P450 3A4 by extracts and Kavalactones of *Piper methysticum* (kava-kava). **Planta Medica**, New York, v. 68, p.

1055-1058, 2002. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Matthias-Unger/publication/10980862_Inhibition_of_Cytochrome_P450_3A4_by_Extracts_and_Kavalactones_of_Piper_methysticum_Kava-Kava/links/0046353ca35a2763f1000000/Inhibition-of-Cytochrome-P450-3A4-by-Extracts-and-Kavalactones-of-Piper-methysticum-Kava-Kava.pdf>. Acesso em: 28 de abril de 2021.

VALLE, Luciane Gonzalez. **Transtorno de Pânico**. In: ABREU, Cristiano Nabuco de; ROSO, Miréia (org.). *Psicoterapias cognitivas e construtivista: novas fronteiras da prática clínica*. Porto Alegre: Artmed, p. 181-193, 2003. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/84704372-Psicoterapias-cognitiva-e-construtivista.html>>. Acesso em: 05 de maio de 2021.

WANCZINSKI, Bruna Juliana; SANCHES, Dayeni Sisti; WOLF, Thais Grandis. Estabilidade de Medicamentos. **Revista UNINGÁ**, Maringá, n. 12, p. 57-68, 2007. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/569/225>>. Acesso em: 25 de agosto de 2021

YUAN, Chun-Su; DEY, Lucy; WANG, Anbao; MEHENDALE, Sangeeta; XIE, Jing-Tian; AUNG, Han H; ANG-LEE, Michael K. Kavalactones and dihydrokavain modulate GABAergic activity in a rat gastric-brainstem preparation. **Planta Medica**, s/l, v. 68, n. 12, p. 1092-1096, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12494336/>>. Acesso em: 13 de setembro de 2021.

ZOU, Lihong; HENDERSON, Gary L.; HARKEY, Martha R.; SAKAI, Yumiko; LI, A. P. Effects of Kava (Kava-Kava, 'Awa, Yaqona, *Piper methysticum*) on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzymes and human cryopreserved hepatocytes. **Phytomedicine**, s/l, v. 11, n. 4, p. 285-294, 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S094471130470330X#!>>. Acesso em: 28 de abril de 2021.

ZUARDI, Antonio Waldo. Características básicas do transtorno de ansiedade generalizada. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 50, n. 1, p. 51-55, 2017. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5044861/mod_resource/content/2/Caracter%C3%ADsticas%20b%C3%A1sicas%20do%20transtorno%20de%20ansiedade%20generalizada%20.pdf>. Acesso em: 06 de maio de 2021.

APÊNDICE I

Quadro 1: Resultados organizados a partir de: título, autores, local, ano de publicação, documento e principais ideais.

Título	Autores	Local	Ano	Documentos	Principais Ideias
Artigo					
1 Ansiedade, um dos problemas do século XXI.	ANDRADE, João Victor; PEREIRA, Luiza Possa; VIEIRA, Patricia Antonieta; SILVA, José Victor Soares da; SILVA, Amanda de Macedo; BONISSON, Mariana Barbosa; CASTRO, Juliana Viana Rodrigues de.	Paripiranga - BA	2019	Revista de Saúde da ReAGES	Ansiedade e suas patologias e possíveis formas de tratamento.
2 Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras.	ANDREATINI, Roberto; BORNGEN-LACERDA, Roseli; FILHO, Dirceu Zorzetto.	São Paulo - SP	2001	Revista Brasileira de Psiquiatria	Formas atuais de tratamento do TAG e possíveis métodos futuros.
3 KAVA-KAVA (<i>Piper methysticum</i>): Uma revisão geral.	BARBOSA, Diomara Resende; LENARDON, Layane; PARTATA, Anette Kelsei.	Araguaína - TO	2013	Revista Científica do ITPAC	Aspectos gerais da Kava-Kava, incluindo suas atividades farmacoterapêuticas.
4 Medicinal Plants and Phytomedicines. Linking Plant Biochemistry and Physiology to Human Health.	BRISKIN, Donald P.	s/l	2000	Plant Physiology	Metabólitos secundários das plantas e os benefícios que eles trazem para a medicina.
5 Transtorno de Ansiedade Generalizada sob a Perspectiva de Gestalt Terapia.	CAVALER, Camila Maffioletti; CASTRO, Amanda.	Salvador - BA	2018	Revista Psicologia, Diversidade e Saúde	O TAG na visão da Gestalt Terapia e tratamentos focados na conscientização do paciente.

6 Eventos adversos relacionados a medicamentos: percepção de técnicos e auxiliares de enfermagem.	CORBELLINI, Valéria Lamb; SCHILLING, Maria Cristina Lore; FRANTZ, Solange Fassbinder; GODINHO, Tatiana Gonçalves; URBANETTO, Janete de Souza.	Brasília - DF	2011	Revista Brasileira de Enfermagem	Conhecimento e atuação de técnicos e auxiliares de enfermagem sobre eventos adversos provocados por medicamentos.
7 Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: <i>Hypericum perforatum</i> e <i>Piper methysticum</i> .	CORDEIRO, Cynthia Helena Gontijo; CHUNG, Man Chin; SACRAMENTO, Luis Vitor Silva do	João Pessoa - PB	2005	Revista Brasileira de Farmacognosia.	Possíveis interações medicamentosas referentes ao uso de medicamentos derivados de <i>Hypericum perforatum</i> e <i>Piper methysticum</i> .
8 Kava Pyrones and Resin: Studies on GABA _A , GABA band Benzodiazepine binding sites in rodent brain.	DAVIES, Les P.; DREW, Collen A.; DUFFIELD, Pat; JOHNSTON, Graham A. R.; JAMIESON, Dana D.	s/l	1992	Pharmacology and Toxicology	Estudo da atividade que as cavactonas possuem nos receptores GABA _A , GABA _B e receptores Benzodiazepínicos.
9 A re-evaluation of kava (<i>Piper methysticum</i>).	ERNST, Edzard	s/L	2007	British Journal of Clinical Pharmacology	Teorias sobre a possível hepatotoxicidade provocada pela Kava-Kava.
10 Prevalência dos transtornos de ansiedade como causa de afastamento de trabalhadores.	FERNANDES, Márcia Astrês; RIBEIRO, Hellany Karolliny Pinho; SANTOS, José Diego Marques; MONTEIRO, Claudete Ferreira de Souza; COSTA, Rosana dos Santos; SOARES, Ricardo Felipe Silva.	Terezina - PI	2018	Revista Brasileira de Enfermagem	A prevalência de afastamento laboral causado por transtornos de ansiedade em trabalhadores do estado de Piauí.
11 Transtornos de ansiedade em adolescentes:	FILHO, Orli Carvalho da Silva; SILVA,	Rio de Janeiro - RJ	2013	Adolescência e Saúde	Habilidades que pediatras e hebiatras

condições para a pediatria e hebiatria.	Mariana Pereira da.				devem possuir ao cuidar de sintomas ansiosos em adolescentes.
12 (+/-) – Kavain inhibits veratridine-activated voltage-dependent Na ⁺ - channels in synaptosomes prepared from rat cerebral cortex.	GLEITZ, Johannes; BEILE, Anne; PETERS, Thies.	Berlin	1995	Neuropharmacology	Efeitos provocados pela cavaína nos canais de sódio dependentes de voltagem.
13 Utilização de Plantas Medicinais pela Comunidade Rural Moacir Lucena, Apodi-RN.	GUERRA, Antonia Mirian Nogueira de Moura; PESSOA, Marcos de Freitas; SOUZA, Clarice Sales Moraes de; MARACAJÁ, Patrício Borges.	Uberlândia - MG	2010	Bioscience Journal	Levantamento de plantas medicinais utilizadas pela comunidade rural Moacir Lucena em Apodi – RN.
14 Práticas integrativas e complementares em saúde, uma nova eficácia para o SUS.	JÚNIOR, Emílio Telesi.	São Paulo - SP	2016	Estudos Avançados	Introdução e evolução das práticas integrativas e complementar es ao SUS.
15 Plantas medicinais: cura segura?	JUNIOR, Valdir Florêncio da Veiga; PINTO, Angelo da Cunha; MACIEL, Maria Aparecida Medeiros.	São Paulo - SP	2015	Química Nova	Relata diversos aspectos a serem considerados para a utilização segura de plantas medicinais.
16 Análises Físico-Químicas e da pureza do extrato seco de <i>Piper methysticum</i> G. Forster (Kava-Kava).	JUSTO, Seilin Cardoso; SILVA, Chana de Medeiros da	Curitiba - PR	2008 a	Visão Acadêmica	Análises físico-químicas e de pureza em extratos secos de <i>P. methysticum</i> .
17 <i>Piper methysticum</i> G. FORSTER (kava-kava): Uma abordagem geral.	JUSTO, Seilin Cardoso; SILVA, Chana de Medeiros da.	Santa Cruz do Sul - RS	2008 b	Revista Eletrônica de Farmácia	Descrição das características gerais da <i>P. methysticum</i> .
18 “O que vêm da terra não faz mal” – relatos de problemas relacionados ao uso de plantas medicinais por	LANINI, Juliana Mariano; DUARTE-ALMEIDA, Joaquim Mauricio; NAPPO, Solange	João Pessoa - PB	2009	Revista Brasileira de Farmacognosia	Relatos de eventos adversos causados pelo uso de plantas medicinais em Diadema/SP.

raizeiros de Diadema/SP.	Aparecida; CARLINI, Elisaldo Luiz de Araujo.				
19 Medicina complementar e alternativa: uma prática comum entre os pacientes com câncer.	LEAL, Fabio; SCHWARTSMANN, Gilberto; LUCAS, Hiram Silveira.	São Paulo-SP	2008	Revista da Associação Médica Brasileira	Uso da Medicina Complementar e Alternativa entre pacientes com câncer.
20 Resistência ao tratamento nos transtornos de ansiedade: fobia social, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico.	MENEZES, Gabriela Bezerra de; FONTENELLE, Leonardo Franklin da Costa; MULULO, Sara; VERSIANI, Márcio.	São Paulo – SP	2007	Revista Brasileira de Psiquiatria	Aspectos relacionados a resistência ao tratamento em diferentes tipos de transtornos de ansiedade.
21 Terapia de regulação emocional para transtornos de ansiedade generalizada.	MENNIN, Douglas	s/l	2004	Psicologia clínica e psicoterapia	O TAG na visão da Gestalt Terapia e tratamentos focados na conscientização do paciente.
22 A terapia cognitivo-comportamental no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.	MOURA, Inara Moreno; ROCHA, Victor Hugo Coelho; BERGAMINI, Gésica Borges; SAMUELSSON, Evelin; JONER, Cristielli; SCHNEIDER, Luiz Fernando; MENZ, Pérsia Regina.	Ariquemes – RO	2018	Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente	O uso da terapia cognitivo-comportamental como forma de tratamento para o TAG.
23 Valor Terapêutico de <i>Piper Methysticum</i> : Considerações Gerais e Segurança no Tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada.	PERES, Danielly Mendes; PESSUTO, Monica Bordin; LOPES, Gisely Cristiny.	Maringá - PR	2014	Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research	O uso de <i>P. methysticum</i> no tratamento do TAG e suas vantagens em relação aos medicamentos sintéticos.
24 Metabolismo secundário.	PERES, Lázaro Eustaquio Pereira	São Paulo - SP	2004	Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”	O metabolismo secundário e a sua importância para a sobrevivência das plantas e para o avanço medicinal.

25 Kava extract versus placebo for treating anxiety.	PITTLER, Max H.; ERNST, Edzard.	s/l	2003	Cochrane Database of Systematic Reviews	Estudos de efetividade e segurança do uso de Kava para o tratamento de ansiedade.
26 Monoamine Oxidase Inhibition by Kavalactones from Kava (Piper methysticum).	PRINSLOO, Denise; DYK, Sandra van; PETZER, Anél; PETZER, Jacobus P.	New York	2019	Planta Medica	Estudos sobre a propriedade inibitória de enzimas MAO presente nas Cavalactonas.
27 A segurança do paciente como dimensão da qualidade do cuidado de saúde – um olhar sobre a literatura.	REIS, Cláudia Tartaglia; MARTINS, Mônica; LAGUARDIA, Josué.	Rio de Janeiro - RJ	2013	Ciência e Saúde Coletiva	A relevância da segurança do paciente a partir do Século XXI.
28 Transtorno de ansiedade generalizada entre estudantes do curso de pré-vestibular.	SCHONHOFEN, Frederico de Lima; NEIVA-SILVA, Lucas; ALMEIDA, Raimundo Bittencourt de; VIEIRA, Maria Eduarda Centena Duarte; DEMENECH, Lauro Miranda.	Rio de Janeiro - RJ	2020	Jornal Brasileiro de Psiquiatria	Estudo da prevalência do TAG em estudantes de um curso de pré-vestibular no sul do Brasil.
29 Uso de plantas medicinais no tratamento da ansiedade no ambiente acadêmico.	SILVA, Alana Luisa Sampaio da; COCOLETE, Andressa Alexandre; FERREIRA, Ellen Cristina; ANTUNES, Alyne Alexandrino; GONZAGA, Rodrigo Vieira.	s/l	2020	Brazilian Journal of Natural Sciences	O uso de plantas medicinais como forma de tratamento de transtornos de ansiedade em uma Universidade em SP.
30 Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benéficos nos distúrbios da ansiedade em modelos animais.	SOUSA, Francisca Cléa Florenço de; MELO, Carla Thiciane Vasconcelos de; CITÓ, Maria de Carmo de Oliveira; FÉLIX, Francisca Helvira Cavalcante; VASCONCELOS, Silvânia Maria Mendes	s/l	2008	Revista Brasileira de Farmacognosia	Relato de plantas medicinais que apresentaram atividades ansiolíticas em modelos animais.

	de; FONTELES, Marta Maria de Franca; FILHO, José Maria Barbosa; VIANA, Glauce Socorro de Barros.				
31 Fitoterápicos no tratamento de transtornos de ansiedade.	SOUZA, Maingredy Rodrigues; PASSOS, Xisto Sena; JÚNIOR, Milton Camplesi; MELO, Bruna Sousa; SEVERIANO, Dryelle Lohanne dos Reis; CARVALHO, Murilo Ferreira de.	Goiânia - GO	2015	Eletronic Journal of Pharmacy	A utilização de medicamentos fitoterápicos no tratamento de transtornos de ansiedade.
32 Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica.	TOLEDO, Ana Cristina Oltramari; HIRATA, Lilian Lúcio; BUFFON, Marilene da Cruz Magalhães; MIGUEL, Marilis Dallarmi; MIGUEL, Obdulio Gomes.	Bragança Paulista - SP	2003	Revista Lecta	Os processos relacionados ao desenvolvimento dos medicamentos fitoterápicos.
33 Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil.	TUROLLA, Monica Silva dos Reis; NASCIMENTO, Elizabeth de Souza.	São Paulo - SP	2006	Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas	Possíveis atividades tóxicas de 10 medicamentos fitoterápicos comercializados no Brasil.
34 Inhibition of platelet MAO-B by kava pyrone-enriched extract from <i>Piper methysticum</i> Forster (kava-kava).	UEBELHACK, Ralf; FRANKE, L.; SCHEWE, H. J.	Berlin	1998	Pharmacopsychiatry	Investigação da atividade que as Cavalactonas possuem em enzimas MAO-B.
35 Inhibition of Cytochrome P450 3A4 by extracts and Kavalactones of <i>Piper methysticum</i> (kava-kava).	UNGER, Matthias; HOLZGRABE, Ulrike; JACOBSEN, Wolfgang; CUMMINS, Carolyn; BENET, Leslie Z.	New York	2002	Planta Medica	Capacidade de inibição do Citocromo P450 3A4 pelas Cavalactonas.

36 Estabilidade de Medicamentos.	WANCZINSKI, Bruna Juliana; SANCHES, Dayeni Sisti; WOLF, Thais Grandis.	Maringá - PR	2007	Revista UNINGÁ	Descrição de estabilidade de medicamentos e dos fatores relacionados à mesma.
37 Kavalactones and dihydrokavain modulate GABAergic activity in a rat gastric-brainstem preparation.	YUAN, Chun-Su; DEY, Lucy; WANG, Anbao; MEHENDALE, Sangeeta; XIE, Jing-Tian; AUNG, Han H; ANG-LEE, Michael K.	s/l	2002	Planta Medica	Capacidade de modulação dos receptores GABA que as cavalactonas e a dihidrocavaína possuem.
38 Effects of Kava (Kava-Kava, 'Awa, Yaqona, <i>Piper methysticum</i>) on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzymes and human cryopreserved hepatocytes.	ZOU, Lihong; HENDERSON, Gary L.; HARKEY, Martha R.; SAKAI, Yumiko; LI, A. P	s/l	2004	Phytomedicine	Os efeitos que as Cavalactonas possuem sobre o citocromo P450 e suas isoformas.
39 Características básicas do transtorno de ansiedade generalizada.	ZUARDI, Antonio Waldo.	Ribeirão Preto - SP	2017	Medicina	Descrição do Transtorno de Ansiedade Generalizada, métodos de diagnóstico e tratamentos.
Livros					
40 Plantas que agem no sistema nervoso central: o uso dos fitoterápicos Kava Kava, Passiflora e Valeriana no tratamento de transtornos de ansiedade.	ARAUJO, Ana Caroline Baptista; SANTOS, Dyhego Henrique Ferreira dos; FERNANDES, Maria Fabiana; SILVA, Antônio Ricardo Gonsalves da; CAVALCANTE, Horacina Maria de Medeiros.	Ponta Grossa - PR	2021	Livro	Atuação de diferentes fitoterápicos no tratamento de transtornos de ansiedade.
41 Transtorno de Pânico.	VALLE, Luciane Gonzalez.	Porto Alegre - RS	2003	Livro	Método de tratamento do transtorno do pânico focado na psicoterapia construtivista.
42 Useful plants - Medicine	ALLKIN, Bob; PATMORE, Kristina; BLACK, Nicholas; BOOKER,	Inglaterra	2017	Livro	Fatores associados às plantas medicinais, com relatos do nível de

	Anthony; CANTEIRO, Cátia; DAUNCEY, Elizabeth; EDWARDS, Sarah; FOREST, Felix; GIOVANNINI, Peter; HOWES, Melaine-Jayne; HUDSON, Alex; IRVING, Jason; LEON, Christine; MILLIKEN, William; LUGHADHA, Eimear Nic; SCHIPPMANN, Uwe; SIMMONDS, Monique.				conhecimento e pesquisas sobre as plantas, das regulações e desenvolvimento de fármacos e da importância das mesmas para a medicina.
Relatórios					
43 Kava (<i>Piper methysticum</i>) in the South Pacific: its importance, methods of cultivation, cultivars, diseases and pests.	DAVIS, Richard Ian; BROWN, John F.	Australia	1999	Relatório	Importância da Kava-Kava nas ilhas do Oceano Pacífico, suas formas de cultivo e usos tradicionais.
44 Kava: a review of the safety of traditional and recreational beverage consumption.	FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD HEALTH ORGANIZATION.	Roma	2016	Relatório	Fatores de segurança relacionados ao consumo da Kava preparada de modo tradicional.
Dissertações					
45 <i>Piper methysticum</i> altera a atividade locomotora e parâmetros bioquímicos em <i>Drosophila melanogaster</i> .	KRUM, Bárbara Nunes.	Santa Maria - RS	2017	Dissertação	Investigação dos efeitos do extrato bruto de Kava sobre alterações comportamentais e bioquímicas em <i>Drosophila melanogaster</i> .
46 Avaliação toxicológica da preparação fitoterápica contendo <i>Piper methysticum</i> FORST, Piperaceae	PINTO, Viviane Machado.	Porto Alegre - RS	2004	Dissertação	Estudos sobre os efeitos tóxicos provocados pelo uso de <i>P. methysticum</i>

(kava kava) sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos Wistar.					em ratos Wistar.
Tese					
47 Extratos secos do rizoma de kava-kava (<i>Piper methysticum</i> G. Forst) – Avaliação de qualidade, toxicidade aguda, atividades biológicas e biodisponibilidade de kavaína.	FERREIRA, Juliana Veloso	Belo Horizonte - MG	2019	Tese	Análises de alterações de qualidade entre diferentes extratos secos de <i>P. methysticum</i> através de um método analítico desenvolvido para esse propósito.
Legislação					
48 Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014.	BRASIL.	Brasília-DF	2014	Legislação	Definição das categorias de medicamentos fitoterápicos e estabelecimento dos requisitos mínimos para o registro destes medicamentos.
49 Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 406, de 22 de julho de 2020.	BRASIL	Brasília-DF	2020	Legislação	Definição das Boas Práticas de Farmacovigilância para os Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.
50 Consulta Pública nº 95, de 28 de setembro de 2010.	BRASIL	Brasília-DF	2010	Legislação	Descrição das características e da utilização de diversos medicamentos fitoterápicos.
51 Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS.	BRASIL	Brasília - DF	2015	Legislação	Implementação das Práticas Integrativas e Complementares ao Sistema Único de Saúde.
52 Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.	BRASIL	Brasília - DF	2006	Legislação	Estabelecimento de medidas voltadas a garantir o acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e

						fitoterápicos aos brasileiros.
53 Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.	BRASIL	Brasília – DF	2009	Legislação		Definição das etapas regulatórias na produção de medicamentos derivados de plantas.
54 Documento de Referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente.	BRASIL	Brasília – DF	2014	Legislação		Estabelecimento de métodos para aprimorar a segurança do paciente em relação a tratamentos médicos.
55 WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005.	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE	Geneva	2002	Legislação		Implementação de medidas direcionadas a integração e garantia da segurança do uso da MCA para diversas nações.
Manual						
56 Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5. 5 ed.	AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.	Porto Alegre - RS	2014	Manual		Classificação geral de diversos transtornos mentais de forma a auxiliar no diagnóstico dessas doenças.
Cadernos						
57 Medicina Tradicional e Complementar no Brasil: inserção no Sistema Único de Saúde e integração com a atenção primária.	SOUSA, Islandia Maria Carvalho de; TESSER, Charles Dalcanale.	Rio de Janeiro – RJ	2017	Caderno		Apresentação de dados sobre a inserção da MCA às diversas áreas de SUS.
58 Prevalência e Características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil.	SOUSA, Livia Alves Oliveira de; FONTELES, Marta Maria de França; MONTEIRO, Mirian Parente; MENGUE, Sotero Serrate; BERTOLDI, Andréa Dâmasco; PIZZOL, Tatiane da Silva Dal; TAVARES,	s/l	2018	Caderno		A prevalência e os fatores relacionados aos eventos adversos a medicamentos ocorridos no Brasil.

	Noemia Urruth Leão; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora; LUIZA, Vera Lucia; RAMOS, Luiz Roberto; FARIAS, Mareni Rocha; ARRAIS, Paulo Sergio Dourado.				
--	---	--	--	--	--

Fonte: Autor da pesquisa (2021).

APÊNDICE II

Quadro 2: Categorização por temas e títulos apresentados em ordem no quadro 1:

Temas	Títulos
<p>1: Mecanismos de ação da <i>Piper methysticum</i> relacionados aos seus efeitos ansiolíticos.</p>	<p>1 Ansiedade, um dos problemas do século XXI. 2 Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. 8 Kava Pyrones and Resin: Studies on GABA_A, GABA band Benzodiazepine binding sites in rodent brain. 17 <i>Piper methysticum</i> G. FORSTER (kava-kava): Uma abordagem geral. 26 Monoamine Oxidase Inhibition by Kavalactones from Kava (<i>Piper methysticum</i>). 34 Inhibition of platelet MAO-B by kava pyrone-enriched extract from <i>Piper methysticum</i> Forster (kava-kava). 37 Kavalactones and dihydrokavain modulate GABAergic activity in a rat gastric-brainstem preparation. 50 Consulta Pública nº 95, de 28 de setembro de 2010.</p>
<p>2: Segurança da utilização de <i>Piper methysticum</i> para o paciente mediante o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada segundo os eventos adversos.</p>	<p>7 Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: <i>Hypericum perforatum</i> e <i>Piper methysticum</i>. 9 A re-evaluation of kava (<i>Piper methysticum</i>). 23 Valor Terapêutico de <i>Piper Methysticum</i>: Considerações Gerais e Segurança no Tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada. 25 Kava extract versus placebo for treating anxiety. 35 Inhibition of Cytochrome P450 3A4 by extracts and Kavalactones of <i>Piper methysticum</i> (kava-kava). 38 Effects of Kava (Kava-Kava, 'Awa, Yaqona, <i>Piper methysticum</i>) on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzymes and human cryopreserved hepatocytes. 44 Kava: a review of the safety of traditional and recreational beverage consumption. 46 Avaliação toxicológica da preparação fitoterápica contendo <i>Piper methysticum</i> FORST, Piperaceae (kava kava) sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos Wistar. 47 Extratos secos do rizoma de kava-kava (<i>Piper methysticum</i> G. Forst) – Avaliação de qualidade, toxicidade aguda, atividades biológicas e biodisponibilidade de kavaína. 50 Consulta Pública nº 95, de 28 de setembro de 2010.</p>
<p>3: Vantagens da utilização de <i>Piper methysticum</i> como método alternativo no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.</p>	<p>11 Transtornos de ansiedade em adolescentes: condições para a pediatria e hebiatria. 12 (+/-) – Kavain inhibits veratridine-activated voltage-dependent Na⁺ channels in synaptosomes prepared from rat cerebral cortex.</p>

	<p>17 <i>Piper methysticum</i> G. FORSTER (kava-kava): Uma abordagem geral.</p> <p>23 Valor Terapêutico de <i>Piper Methysticum</i>: Considerações Gerais e Segurança no Tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada.</p> <p>25 Kava extract versus placebo for treating anxiety.</p> <p>56 Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5. 5 ed.</p>
--	--

Fonte: Autor da pesquisa (2021).