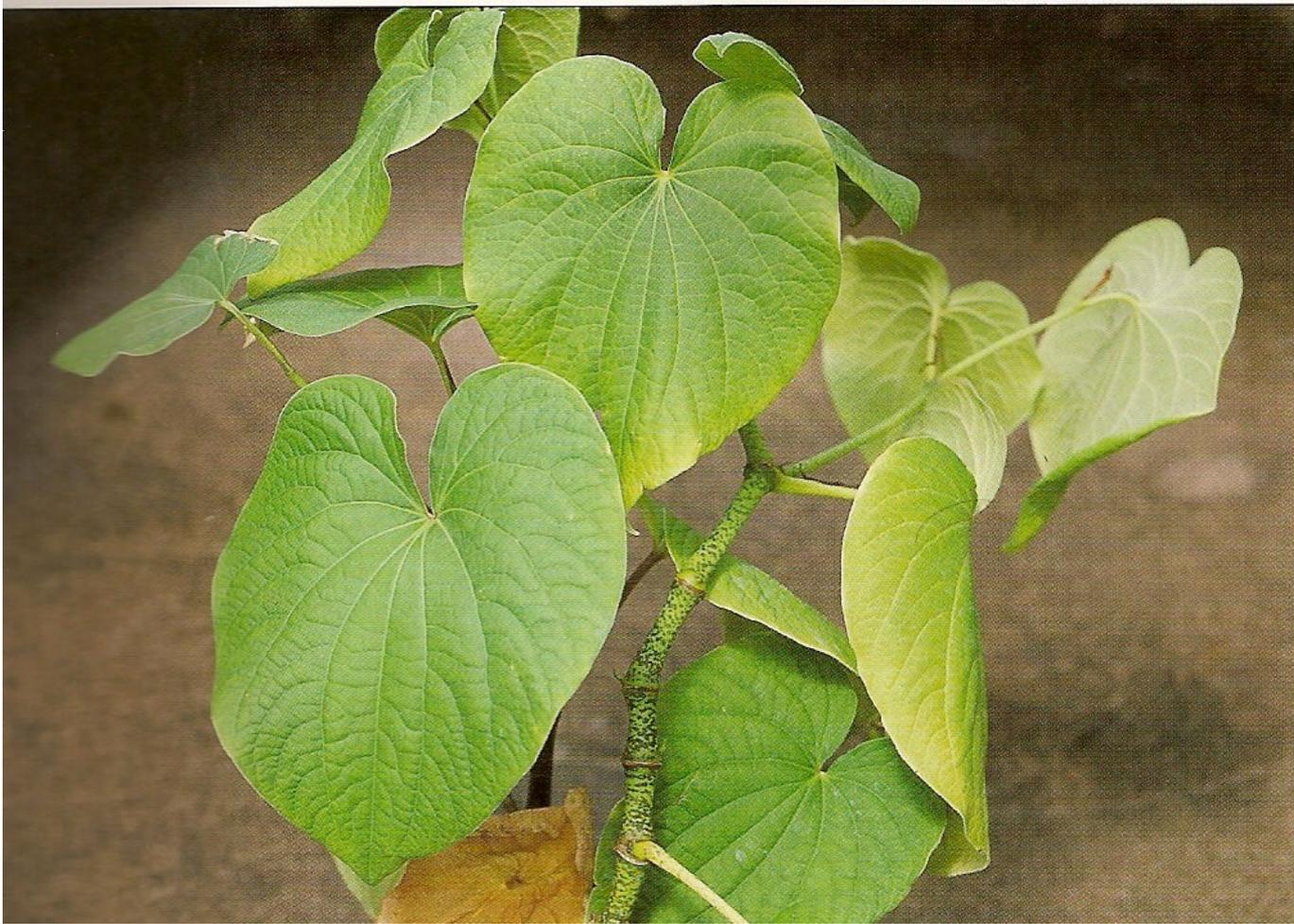


# ***Piper methysticum* Forst.**



**Família = *Piperaceae* Kava-kava**

# *Piper methysticum* Forst.

- **Histórico** = Originário das ilhas do sul do Pacífico, onde era utilizada há centenas de anos em rituais de danças religiosas e cerimoniais, e também como calmante e antiinflamatório. Antigamente, as nativas das ilhas mascavam as folhas e raízes para formar uma massa que cuspiam num vasilhame para então misturar com água, leite de côco e sucos de frutas, coquetel este que após coado, era consumido em ocasiões especiais como casamentos, nascimentos e funerais.

# *Piper methysticum* Forst.

- **Histórico** = A bebida típica tem um efeito semelhante ao do álcool: estimulação psicomotora após o consumo de pequenas quantidades, incapacidade de ficar em pé ou andar e sono profundo após o consumo de doses elevadas.

# ***Piper methysticum* Forst.**

- O seu nome *Piper* se deve ao sabor picante da erva ao mascá-la, e *Methysticum* provém do grego *methu* , que significa bebida embriagante.

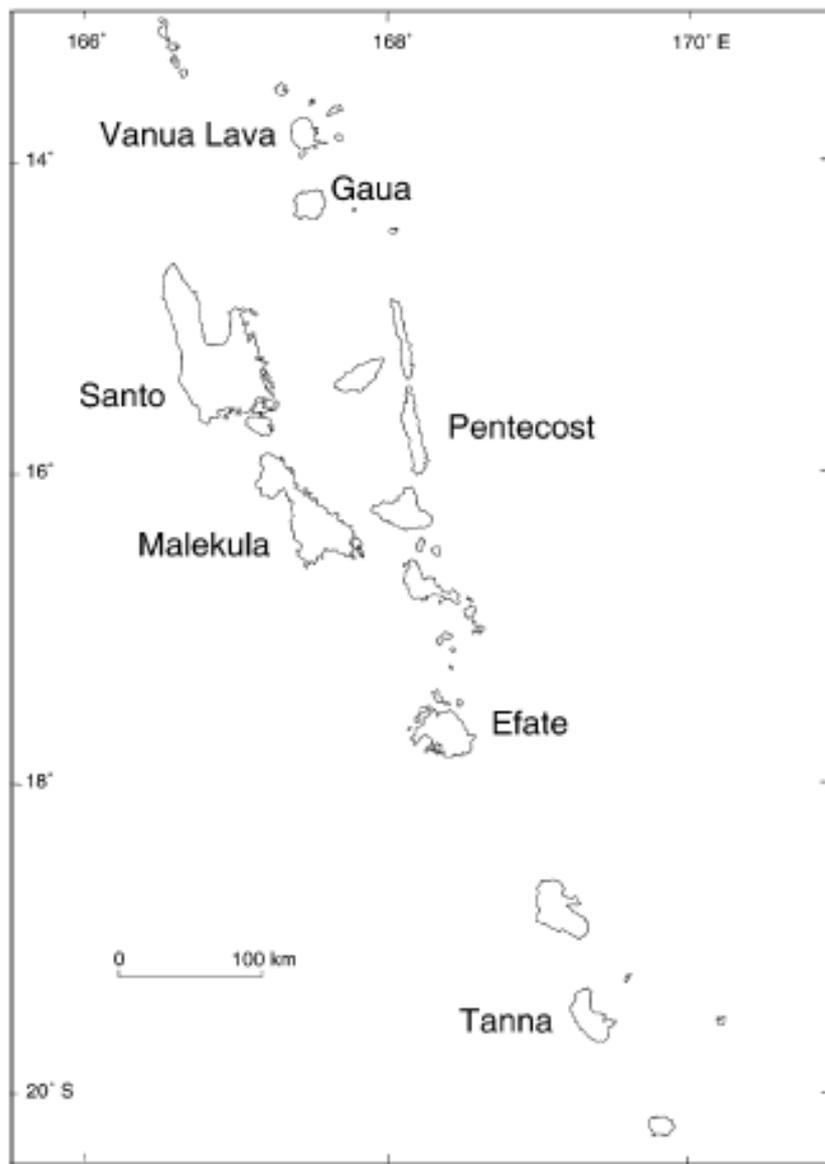


Fig. 1. Vanuatu.

**Localização das Ilhas do Pacífico onde ocorre Kava-kava.**

# *Piper methysticum* Forst.

- A descoberta da planta como sedativa foi devido à observação de ratos que roíam as raízes e em pouco tempo caíam prostrados, para logo continuarem com suas atividades normalmente.



# *Piper methysticum* Forst.

- **Aspectos botânicos** = Pequeno arbusto trepador, com altura máxima de 6 metros, sendo mais comum atingir por volta de 3 metros; folhas grandes, de cor verde em ambos os lados, lisas, com tamanho máximo de 15 cm; o rizoma cilíndrico, fibroso, esponjoso; inflorescências esbranquiçadas, espigadas, sendo as femininas mais altas; o fruto pequeno em baga, com uma semente no seu interior. Cresce em locais de no máximo 300 metros de altitude.



# *Piper methysticum* Forst.

- **Informações agronômicas =** Estudos realizados com raízes colhidas com 5 e 8 anos de idade mostraram que plantas cultivada por períodos mais longos apresentam menor quantidades de células de parênquimas e esclerênquima. O teor de lactonas permanece o mesmo, estando concentrada principalmente nas casca das raízes.



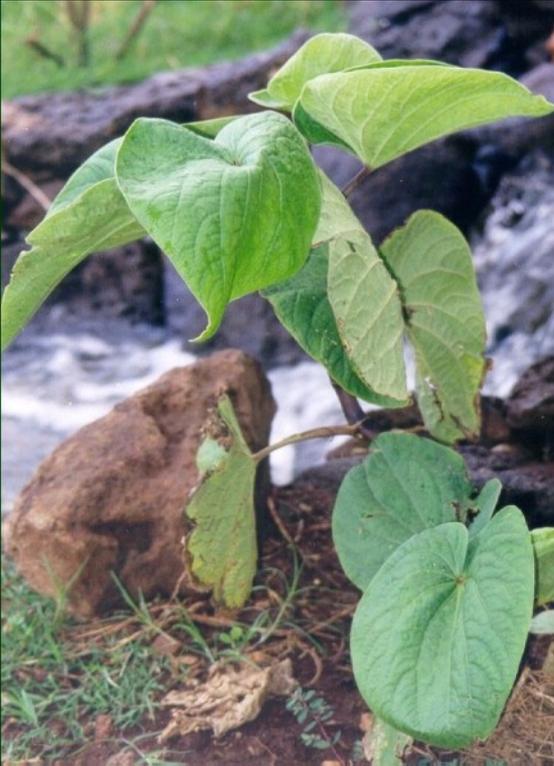
# *Piper methysticum* Forst.

- **Informações agronômicas =**  
**Plantas coletadas em diferentes locais em Ilhas do Pacífico apresentam teor variável de lactonas, assim a seleção do cultivar, o órgão da planta e a origem geográfica da planta irão interferir na qualidade do fitoterápico.**



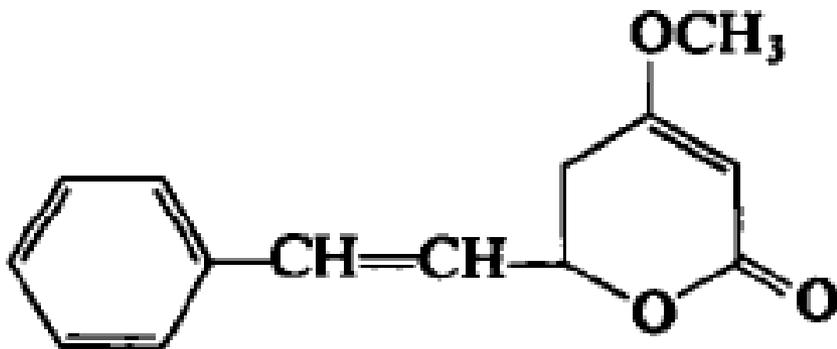
# *Piper methysticum* Forst.

- **Parte utilizada = Raiz ( rizoma ) e córtex**

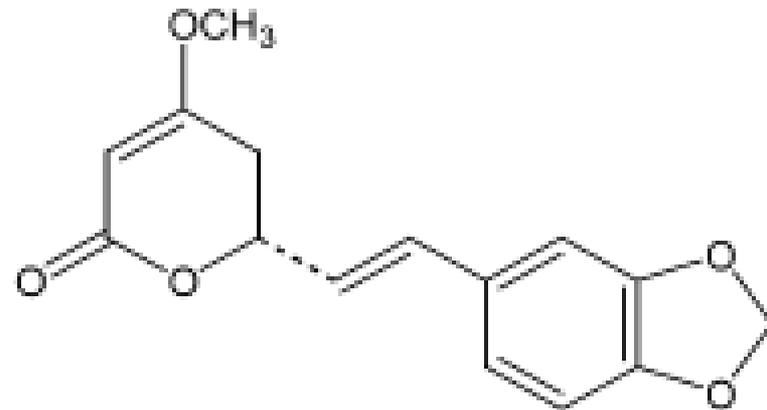


# *Piper methysticum* Forst.

- **Constituintes química = Kavapironas ou Kavalactonas ou 5-9% ( D e L Kavaína, metisticina – ou kavakina , dihidro-metisticina, kavaina, dihidro-kavaina )**



**(I) Kawain**



Methysticin

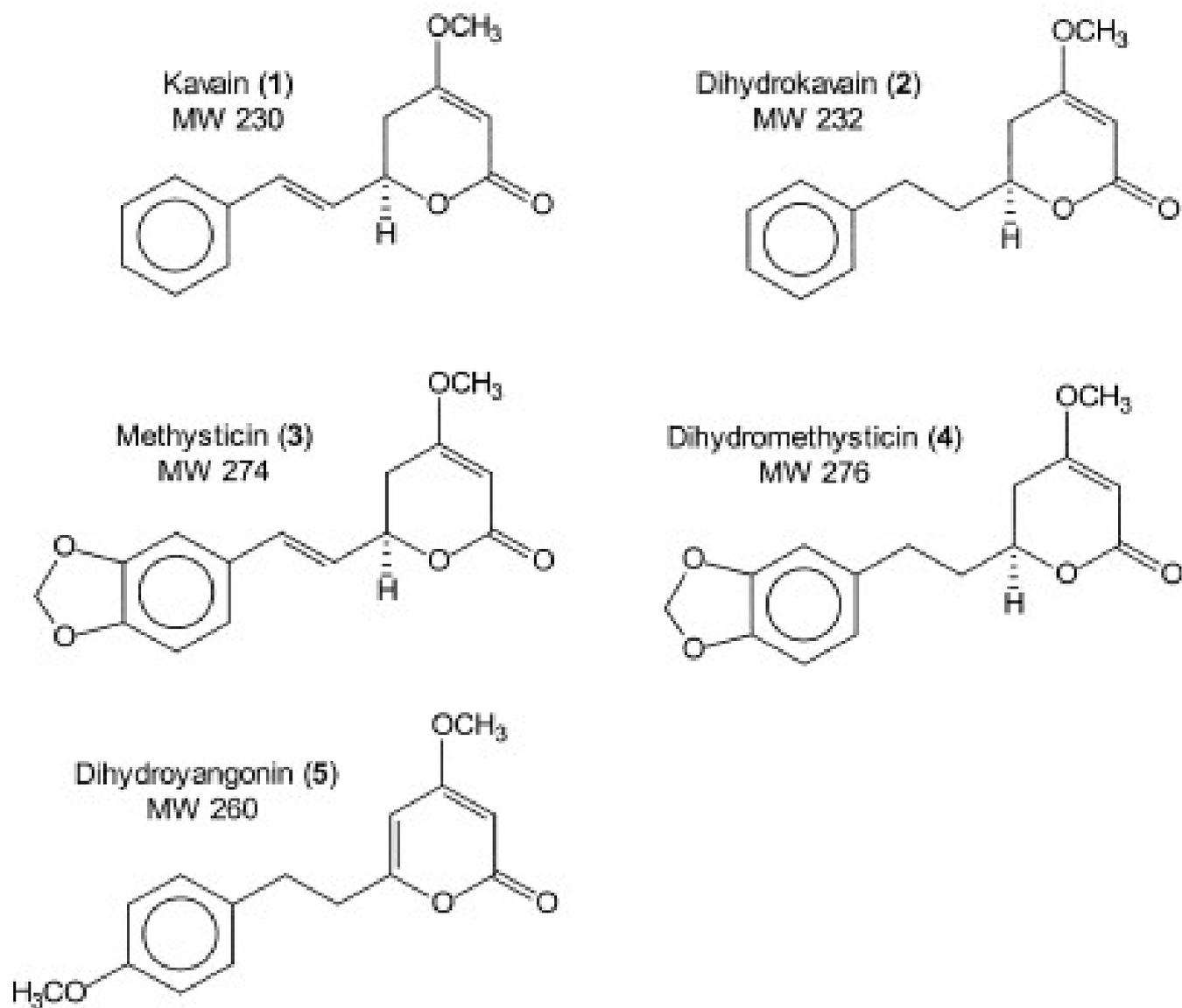
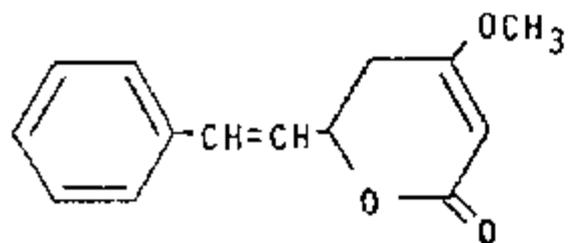
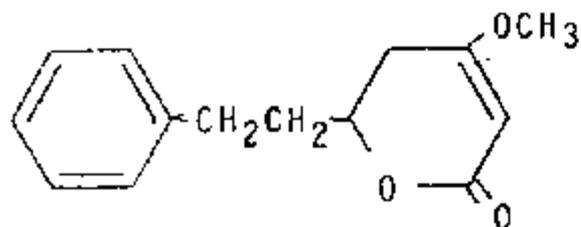


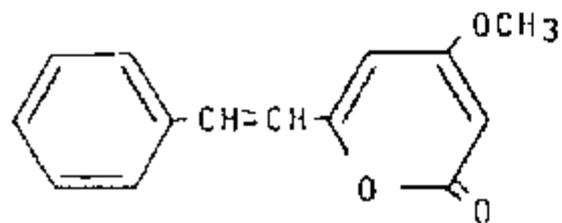
Fig. 1 Structures and molecular weights (MW) of the kavapyrones 1 – 5.



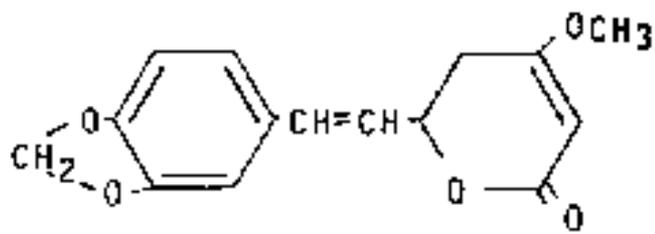
(V) KAWAIN



(VI) DIHYDROKAWAIN

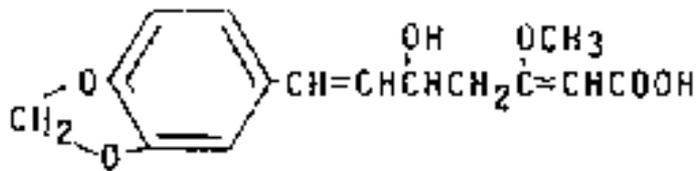


(VII) DESMETHOXYANGONIN

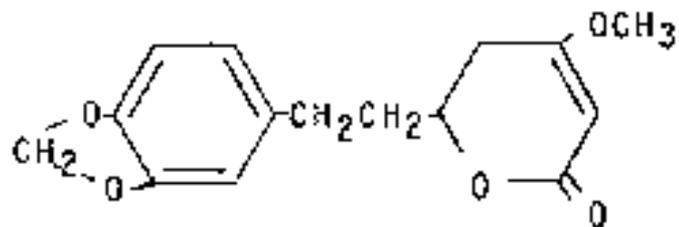


(II)

METHYSTICIN

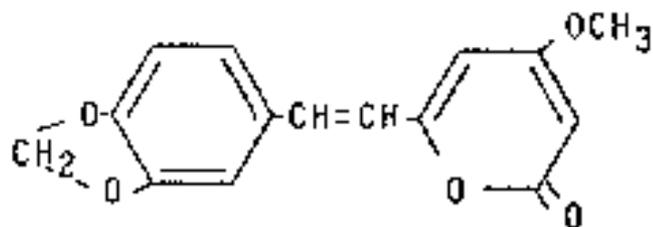


(IIa)



(III)

DIHYDROMETHYSTICIN

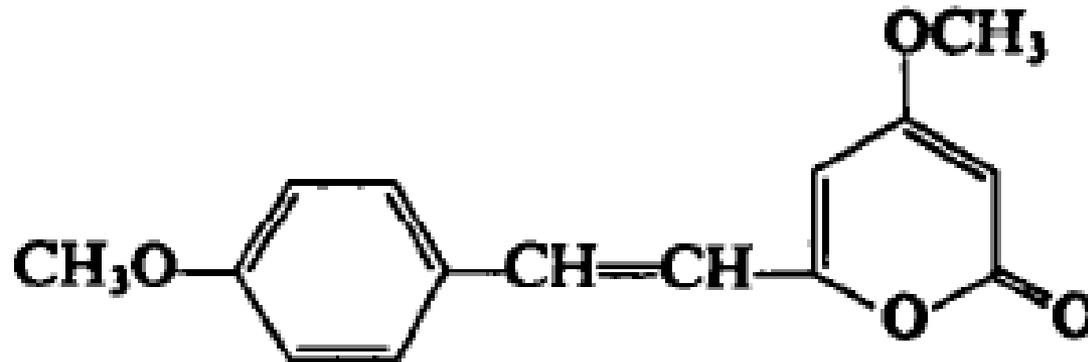


(IV)

5,6-DEHYDROMETHYSTICIN

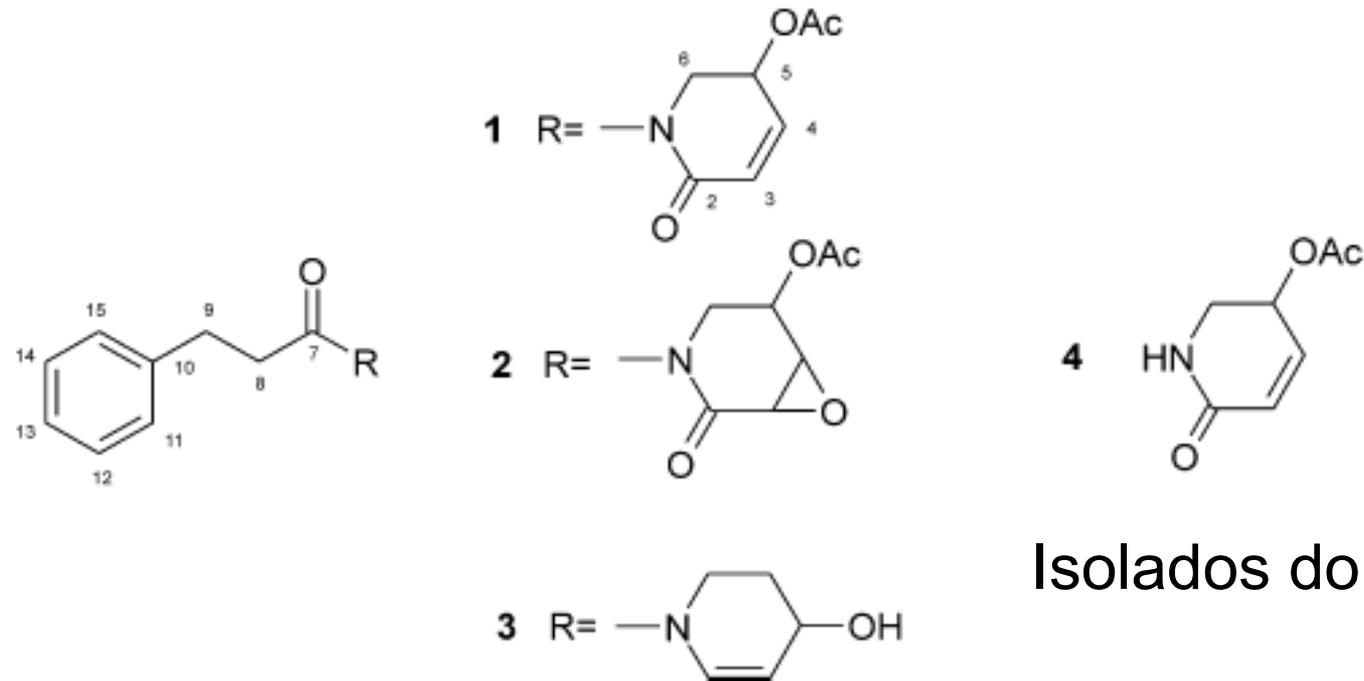
# *Piper methysticum* Forst.

- compostos alfa-pirônicos presente nas resinas – 5 a 10% ( yangonina, 11-desmetoxi-yangonina, 11-metoxi-noryangonina ),



(II) Yangonin

# Alcalóide piperidinicos de *Piper methysticum*



Isolados do caule

Fig. 1. Structures of pipermethystine (1), 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxy-5 $\beta$ -pipermethystine (2), awaine (3), and the dihydropyridone (4).

•alcalóide ( pipermetistina e 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$  -Epoxy-5 $\beta$ - pipermetistina )

# *Piper methysticum* Forst.

- **Marcador biológico** : Kavapironas ou Kavalactonas.
- **Padronização do extrato seco** : 30% de kavalactonas ( demethoxyyangonina; dihidrokavaina, yangonina, kavaina, dihidrometisticina, metisticina).

- O processo de extração é responsável pela toxicidade ou segurança de medicamentos extraídos a partir de raízes de Kava-kava. O uso tradicional recomenda que a extração seja realizada na proporção de 25: 75 etanol/ água. Isso permite que haja um equilíbrio na extração de glutathione e lactonas (1:1). No organismo uma reação química denominada de reação de Michael resulta na abertura do anel lactônico e conseqüentemente redução da toxicidade.

| Sample   | Solvent                                      | Kava lactone:glutathione |
|--|--|--------------------------|
| Kava standardised extract powder (30% kavalactones)      | 25% ethanol, 75% water                       | 1:0                      |
| 82% ethanol extraction of kava root                      | None (this was already a liquid preparation) | 1:0.017                  |
| Tincture extraction (1 part root to 3 parts solvent)     | 25% ethanol, 75% water                       | 1:1.15                   |
| Fluid extract extraction (1 part root to 1 part solvent) | 25% ethanol, 75% water                       | 1:2.2                    |

<sup>a</sup> Data are the means from ten replicate samples of each type.

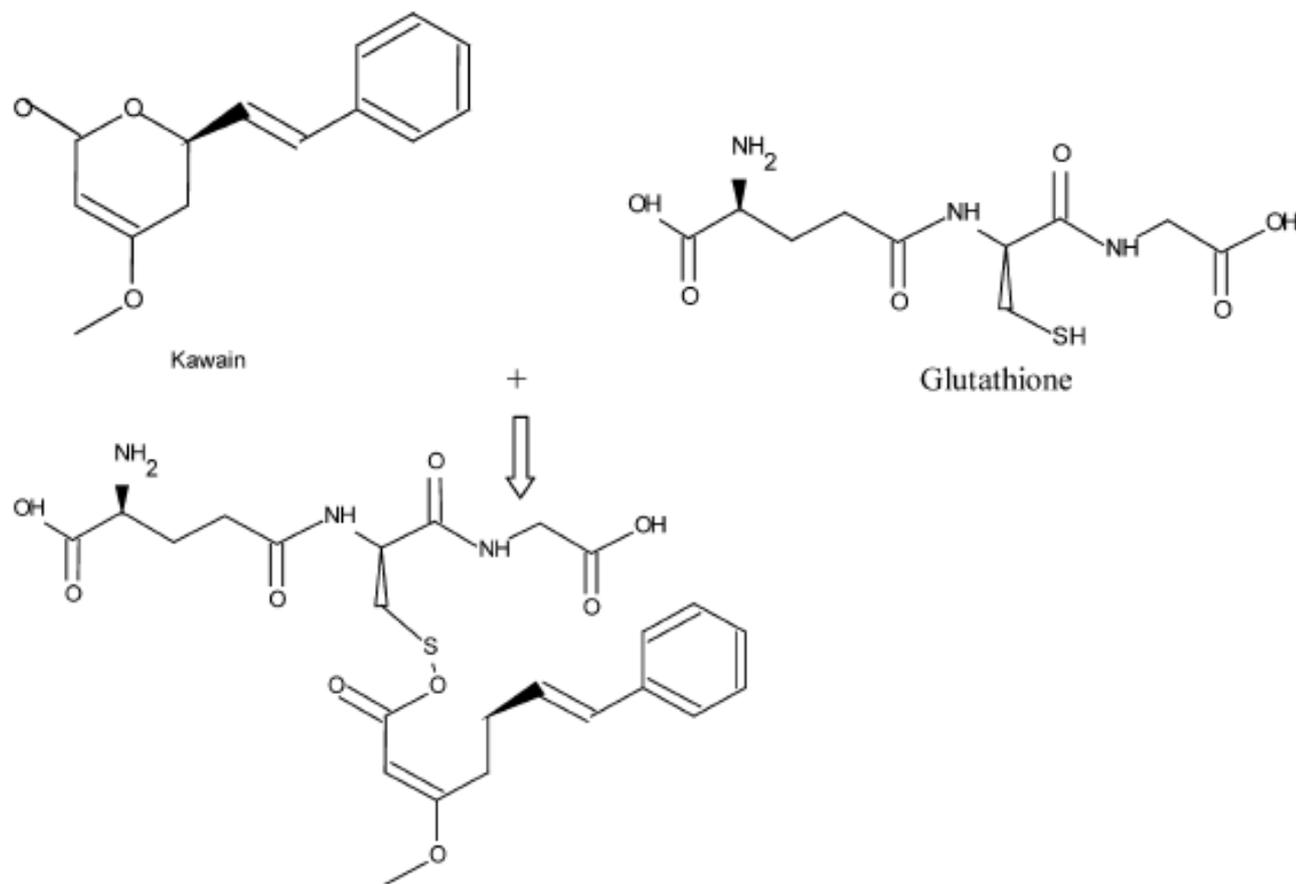
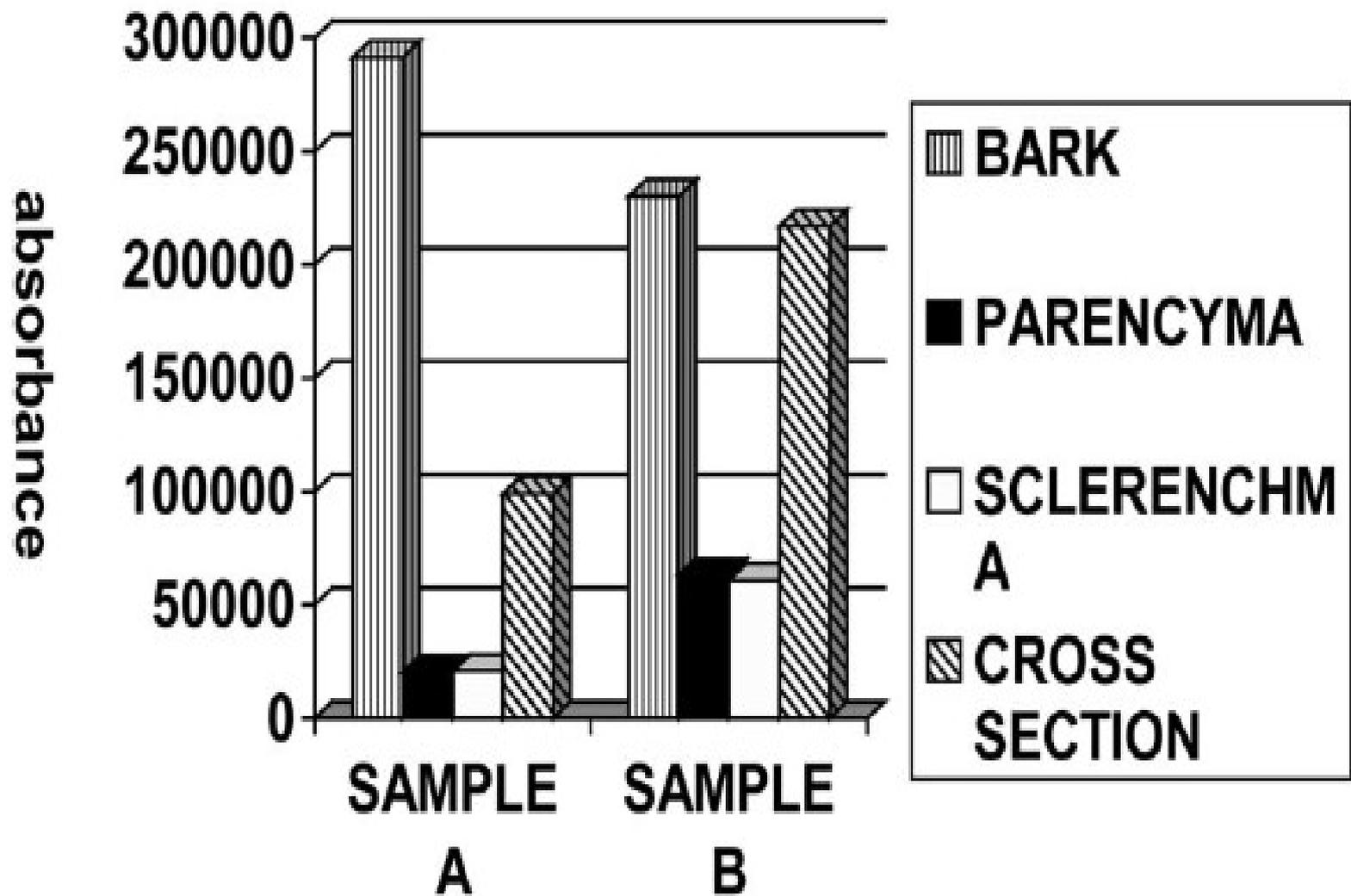


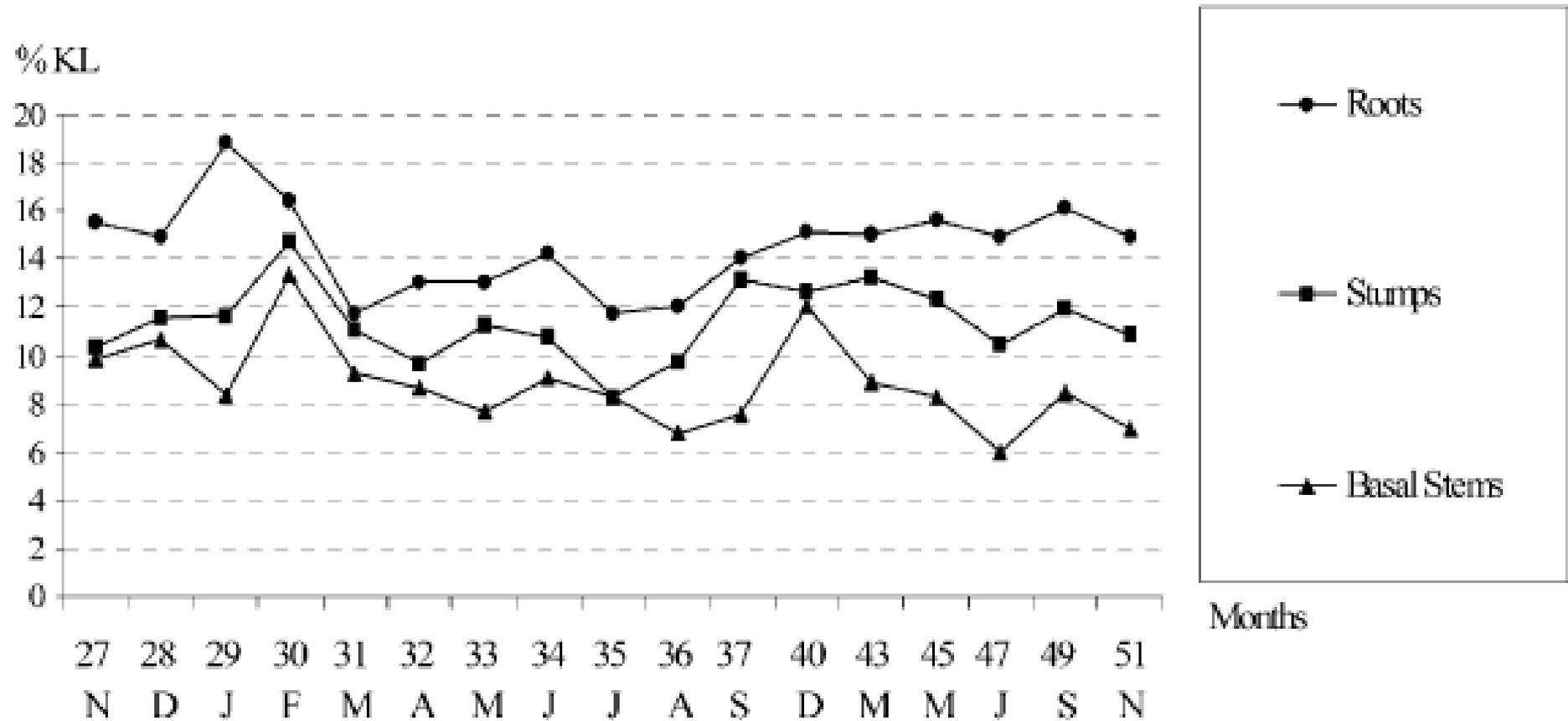
Fig. 3. The Michael reaction between kawain and glutathione.



**Teor de Kavalactonas em diferentes tecidos de *P. methysticum***  
**A= raiz com 10 anos; B = raiz com 5 anos**

# Teor de lactonas em função do órgão e idade da planta

*P. Siméoni, V. Lebot / Biochemical Systematics and Ecology 30 (2002) 413–424*



**Varição no teor de Kavalactonas de acordo com o órgão e a idade da planta**

# Distribuição de alcalóides em folhas de *Piper*

Table 1

Distribution of pipermethystine (1), 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxy-5 $\beta$ -pipermethystine (2), and awaine (3) in aerial *Piper methysticum* (% wt/dry wt)

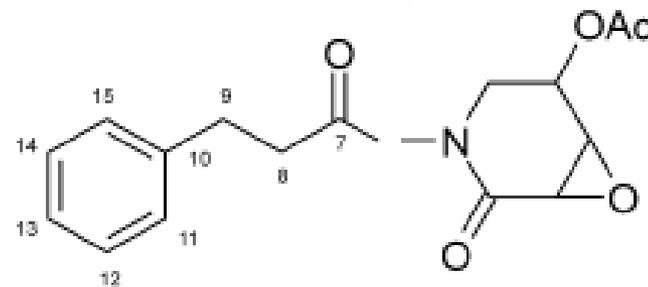
| Cultivar        | Origin           | Stem peelings <sup>a</sup> |                |   | Leaf blade, unopened |      |      | Leaf blade, opened |      |      |
|-----------------|------------------|----------------------------|----------------|---|----------------------|------|------|--------------------|------|------|
|                 |                  | 1                          | 2              | 3 | 1                    | 2    | 3    | 1                  | 2    | 3    |
| 1. Apu          | Hawaiï           | 0.12                       | – <sup>b</sup> | – | 1.57                 | –    | 1.45 | 1.70               | –    | 0.03 |
| 2. Hiwa         | Hawaiï           | 0.39                       | –              | – | 1.40                 | –    | 0.88 | 2.29               | –    | –    |
| 3. Isa (PNG)    | Papua New Guinea | 0.85                       | 0.93           | – | 2.43                 | 0.36 | 2.67 | 0.84               | 0.26 | –    |
| 4. Iwi          | Papua New Guinea | 0.38                       | –              | – | 1.14                 | –    | 1.51 | 0.32               | –    | –    |
| 5. Kumakua      | Hawaiï           | 0.09                       | –              | – | 1.03                 | –    | 0.73 | 1.04               | –    | –    |
| 6. Mahakea      | Hawaiï           | 0.13                       | –              | – | 1.57                 | –    | 0.16 | 1.60               | –    | –    |
| 7. Moi          | Hawaiï           | 0.25                       | –              | – | 1.61                 | –    | 1.17 | 2.19               | –    | 0.05 |
| 8. Nene         | Hawaiï           | t <sup>c</sup>             | –              | – | 1.02                 | –    | 0.82 | 0.44               | –    | –    |
| 9. Nene ele ele | Hawaiï           | 0.11                       | –              | – | 1.18                 | –    | 1.57 | 0.34               | –    | 0.09 |
| 10. Rahmedel    | Pohnpei          | 0.06                       | –              | – | 2.08                 | –    | 0.57 | 1.26               | –    | –    |
| 11. SIG         | Hawaiï           | 0.11                       | –              | – | 2.17                 | –    | 1.58 | 1.36               | –    | 0.02 |

<sup>a</sup> Obtained from basal stem (0–20 cm above ground).

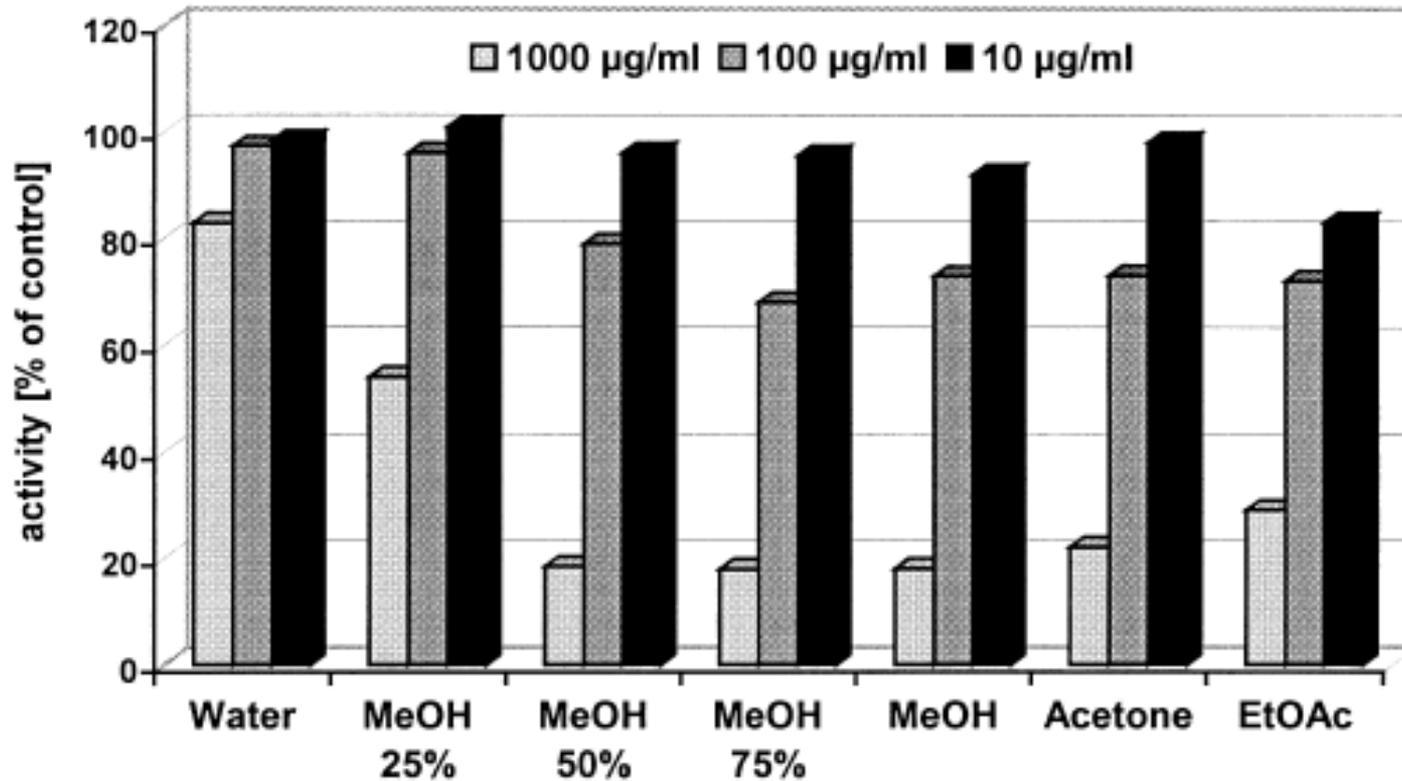
<sup>b</sup> –Not detectable.

<sup>c</sup> t, traces (< 0.02%).

Dragull et al., *Phytochemistry* 63 (2003) 193–198



# Efeito de diferentes solventes na atividade do citocromo P450



A inibição da atividade P450 aumenta na medida que diminui a polaridade do solvente

Essa enzima atua no metabolismo hepático eliminando xenobióticos

# Tropismo: sistema nervoso

