CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA

ESCOLA TÉCNICA ESTADUAL DE MAUÁ

Curso Técnico em Farmácia

Erick Monteiro da Silva

João Victor Pereira da Rocha

Kauê Lopes dos Santos

Nátaly Lúcio dos Santos

SPRAY À BASE DE KAVA-KAVA (*Piper methysticum)* E CARDO-MARIANO (*Silybum marianum*) COMO TERAPIA AUXILIAR E ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG) EM JOVENS ADULTOS

Mauá

2025

Erick Monteiro da Silva

João Victor Pereira da Rocha

Kauê Lopes dos Santos

Nátaly Lúcio dos Santos

SPRAY À BASE DE KAVA-KAVA (*Piper methysticum)* E CARDO-MARIANO (*Silybum marianum*) COMO TERAPIA AUXILIAR E ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG) EM JOVENS ADULTOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso Técnico em Farmácia da Etec de Mauá, orientado pelo Professor Hélio Lopes de Campos, como requisito parcial para obtenção do título de Técnico em Farmácia.

Mauá

2025

Dedicatória

Dedicamos o presente trabalho ao Mestre Professor Jeferson Eduardo Pereira, por seus anos de dedicação à educação e por todo o conhecimento transmitido ao longo do curso técnico em Farmácia. Seus ensinamentos foram essenciais para a nossa formação profissional, técnica e humana, e certamente nos guiarão em nossa futura trajetória na área da saúde.

Agradecemos, inclusive, pelas broncas que, embora firmes, sempre vieram acompanhadas de cuidado, compromisso e do sincero desejo de nos ver crescer. Sem sua força, persistência e amor pela educação, este curso sequer existiria, e nós, assim como muitos outros alunos, talvez nunca tivéssemos tido uma oportunidade como essa em nossas vidas.

Jamais esqueceremos que, muitas vezes, o senhor correu atrás de doações, parcerias e até tirou dinheiro do próprio bolso para que tivéssemos uma aula digna. Esse gesto vai além do profissional, é humano, é inspirador.

Todos os momentos de alegria, raiva, desentendimentos, incertezas e até insatisfações fizeram parte de um processo que, hoje, entendemos: não foi em vão. Este trabalho é a prova viva disso.

Com profundo respeito, admiração e gratidão, reconhecemos: esta conquista também é sua.

Agradecimentos

Agradecemos à Professora Cindy Naomi Yoshikawa por seus valiosos ensinamentos e pela contribuição essencial na escolha da forma farmacêutica utilizada neste trabalho. Sua orientação técnica foi fundamental para o desenvolvimento da nossa proposta.

À Professora Ivana Patrycia Fernandes Millanez, nossa gratidão por todos os ensinamentos e por sua ajuda, direta ou indireta, que foi essencial na construção deste trabalho.

À Professora Denise Helena de Andrade, agradecemos pelas aulas de Linguagem, Trabalho e Tecnologia (LTT), que nos proporcionaram a base necessária para que este trabalho fosse escrito com clareza e qualidade.

Ao Professor Fernando Francisco Andrade Silva, registramos nosso agradecimento por ter sido o primeiro a orientar esta pesquisa e por nos incentivar a insistir na ideia, mesmo diante de tantos contratempos. Sua confiança foi decisiva para que não desistíssemos.

Também agradecemos ao Professor Hélio Lopes de Campos, por sua orientação ao longo do desenvolvimento deste TCC. Seu suporte e experiência foram importantes para a consolidação do nosso trabalho.

Por fim, expressamos nossa mais sincera gratidão às nossas famílias e amigos, que estiveram ao nosso lado durante toda essa jornada. Obrigado por cada palavra de apoio, cada gesto de incentivo e, principalmente, por acreditarem em nós mesmo quando, por vezes, nem nós mesmos conseguimos fazê-lo.

Este trabalho também é de vocês.

“Nunca tenha vergonha de tentar. A falta de esforço é um mito.”

Taylor Swift

RESUMO

O transtorno de ansiedade é uma patologia que vem ganhando destaque, dividindo-se em diversos tipos. Observou-se a importância de elaborar uma alternativa prática para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, visto que é crescente entre jovens adultos (18-24 anos) por conta das preocupações cotidianas que, por fatores como sobrecarga mental, causam exaustão, desânimo e medo, afetando suas interações sociais e prejudicando o desenvolvimento profissional e acadêmico. Devido ao público-alvo, viu-se necessário pensar em uma forma farmacêutica que proporcionasse praticidade e agilidade nas doses para que suas atividades diárias não fossem interrompidas, além de oferecer uma alternativa discreta para ingestão do medicamento. As plantas Kava-Kava (*Piper methysticum*) apresenta ótimos efeitos sedativos e ansiolíticos sobre os sintomas do transtorno de ansiedade generalizada leve e moderada, melhorando a qualidade de vida por seus efeitos farmacológicos. Observou-se que, apesar dos fitoterápicos à base de Kava-Kava terem bons efeitos terapêuticos, a planta em uso frequente ou em doses altas pode causar hepatotoxicidade, e viu-se a necessidade de adicionar uma planta com função hepatoprotetora na formulação para amenizar esse efeito adverso. O cardo-mariano proporciona diversos efeitos positivos contra hepatopatias, atuando como antioxidante, anti-inflamatório e antifibrótico, possuindo uma substância que age como metabólito secundário com efeito terapêutico contra hepatopatias.

Palavras Chaves: Ansiedade, Kava-kava, Spray

ABSTRACT

Anxiety disorder is a condition that has been gaining prominence, with several different types identified. Given its growing prevalence among young adults (ages 18–24), largely due to everyday concerns and mental overload that lead to exhaustion, discouragement, and fear, it is essential to develop a practical alternative for treating generalized anxiety disorder. These symptoms negatively impact social interactions and hinder academic and professional development. Considering the target audience, a pharmaceutical form that allows for quick, practical, and discreet dosing is necessary to avoid disruptions to daily activities. Kava-Kava (*Piper methysticum*) has demonstrated excellent sedative and anxiolytic effects for mild to moderate generalized anxiety disorder, improving quality of life through its pharmacological properties. However, despite its therapeutic benefits, frequent or high-dose use of Kava-Kava can lead to hepatotoxicity. To counter this adverse effect, the inclusion of a hepatoprotective plant in the formulation is necessary. Milk thistle (*Silybum marianum*) is known for its positive effects on liver health, acting as an antioxidant, anti-inflammatory, and antifibrotic agent, and contains a secondary metabolite with therapeutic action against liver diseases.

Keywords: Anxiety, Kava-kava, Spray

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 11
2. JUSTIFICATIVA 13
3. OBJETIVO 15
3.1 Objetivo geral 15
3.2 Objetivos específicos 15
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 16
4.1 Introdução a ansiedade 16
4.2 Transtorno de ansiedade 17
4.3 Transtorno de ansiedade generalizada (TAG) 17
4.3.1 Sintomas 18
4.3.2 Causas 19
4.3.3 Tratamento 19
4.3.4 Importância da substituição dos benzodiazepínicos no tratamento do TAG 20
4.4 Sistema nervoso central (SNC) 21
4.4.1 Neurotransmissor GABA e seu receptor GABAª 22
4.5 Desenvolvimento de um medicamento fitoterápico discreto 23
4.5.1 Justificativa para um fitoterápico discreto 23
4.5.2 Formas farmacêuticas comuns 24
4.6 Kava-Kava (*Piper Methysticum G. Forst*) 25
4.6.1 Kavalactonas 26
4.7 Cardo-mariano (*Silybum marianum*) 27
4.7.1 Silimarina e Silibina 28
5. METODOLOGIA 30
5.1 Métodos de pesquisa 30
5.2 Métodos de extração 30
5.2.1 Método de extração da Kava-kava 30
5.2.2 Método de extração do Cardo-mariano 31
5.3 Formulação 32
5.3.1 Funções 32
5.4 Procedimento 33
5.4.1 Equipamentos e materiais 33

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO 34
6.1 Primeira etapa: preparação das tinturas.....34
6.2 Segunda etapa: filtragem das tinturas 35
6.3 Terceira etapa: evaporação do álcool etílico das tinturas 35
6.4 Quarta etapa: preparação do produto final.....37
6.5 Controle de qualidade do resultado.....38
7. CONCLUSÃO.....39
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 40

LISTA DE ABREVIAÇÕES

- Ácido gama-aminobutírico (GABA)
- Benzodiazepínicos (BZD)
- Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais – 5ª edição (DSM-V)
- Organização Mundial da Saúde (OMS)
- Potencial hidrogeniônico (pH)
- Quantidade suficiente (q.s.)
- Quantidade suficiente para (q.s.p.)
- Rede de Atenção Psicossocial (RAPS)
- Silibina (SB)
- Silimarina (SM)
- Sistema nervoso central (SNC)
- Transtorno de ansiedade (TA)
- Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, observa-se um aumento significativo de casos de transtornos de ansiedade entre jovens, especialmente devido a mudanças culturais e sociais intensas, associadas ao uso crescente das redes sociais (POLANCZYK, 2021). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018 a ansiedade afetava 7,7% das mulheres e 3,6% dos homens (BRASIL, 2018). O Brasil lidera o *ranking* global, com 9,3% da população, cerca de 18,6 milhões de pessoas, apresentando algum transtorno de ansiedade (LOUREIRO, 2012). Dados da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) mostram que, entre 2013 e 2023, pela primeira vez a taxa de ansiedade entre jovens superou a dos adultos: foram 157 atendimentos a cada 100 mil jovens, contra 112 por 100 mil adultos em 2023.

Conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V, 2013), o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é caracterizado por preocupação e ansiedade excessivas e persistentes sobre aspectos diversos da vida, como escola e trabalho, sendo difícil de controlar.

Este trabalho tem como objetivo desenvolver um spray à base de *Piper methysticum* (Kava-Kava) como terapia alternativa no tratamento do TAG em jovens adultos. A escolha por formas farmacêuticas alternativas é essencial, visto que os benzodiazepínicos, medicamentos comumente utilizados, podem causar dependência, intoxicação e alterações cognitivas e comportamentais (FLORES, 2020). Quando o tratamento é interrompido, os sintomas de abstinência podem incluir cefaleia, insônia, sudorese, tremores, alterações sensoriais, perda de apetite, delírios e convulsões (COLTRI, 2019). Outros efeitos tóxicos incluem sedação, fala arrastada, diplopia, disartria, ataxia e confusão mental (ÉLIDE, 1999). A forma spray foi escolhida pela praticidade e discrição, já que comprimidos e cápsulas podem gerar constrangimento no uso público (FERREIRA, 2005).

Piper methysticum (Kava-Kava) é uma planta tradicional do Pacífico Sul, usada por seus efeitos relaxantes (KANUMURI et al., 2022). Suas propriedades ansiolíticas vêm das kavalactonas, localizadas no rizoma e raízes, que atuam bloqueando canais iônicos e aumentando a ligação do GABA-A, além de inibir a recaptação de serotonina e dopamina (DAVIES et al., 1992; GLEITZ et al., 1996; JUSSOFIE et al., 1994).

Também apresenta ação sedativa e dopaminérgica, reduzindo a excitabilidade emocional (SIMÕES, 2001). O kava desacelera o sistema nervoso central, funcionando de forma semelhante aos inibidores de recaptação de noradrenalina e dopamina (NDRIs), usados em quadros depressivos (GOLDMAN, 2023). Contudo, seu uso conjunto com outros depressores do SNC, como álcool ou anestésicos, deve ser evitado devido ao risco de toxicidade hepática e prejuízo cognitivo (RATES et al., 2002).

Visando prevenir tais efeitos, foi associada à formulação a *Silybum marianum* (cardo-mariano), planta conhecida por sua ação hepatoprotetora, antioxidante e regeneradora hepática, amplamente utilizada no tratamento de doenças como a hepatite C (MEDEIROS et al., 2019).

2. JUSTIFICATIVA

É notório a importância de ser ter um auxílio rápido em momentos que causam ansiedade. Momentos estes muitas vezes vividos por jovens adultos. De acordo com dados levantados da Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgados em 2017, cerca de 36,1% da população jovem do Brasil, entre 18 e 24 anos, sofre do transtorno de ansiedade. Dados da OMS apontam que o Brasil é o país com o maior número de pessoas ansiosas: 9,3% da população total. De uma maneira geral, os transtornos ansiosos na adolescência apresentam um curso crônico, embora flutuante ou episódico, se não tratados (CASTILLO et al., 2000). Com isso em mente, o trabalho tem como proposta a criação de uma solução spray, utilizando-se da planta *Piper methysticum*, conhecida popularmente como Kava-Kava, como forma de auxílio em momentos de ansiedade.

Nos tempos atuais é visto o crescimento da ansiedade entre os jovens e adultos (18-24 anos) e o quanto isso afeta nos aspectos sociais, acadêmicos e comportamentais, ocasionando na falta de produtividade e exclusão social. O trabalho se atenta a uma questão de grande impacto e visa o tratamento de uma condição emocional e psicológica para promover o bem-estar total aos jovens (PINTO et al., 2015).

Apesar de a grande maioria das vezes, ser considerada uma emoção humana normal, a ansiedade pode se tornar um distúrbio psiquiátrico quando aparece de forma exacerbada e acaba por assumir um significado patológico. Quando isso ocorre, a ansiedade pode afetar consideravelmente as Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD), sendo classificado como um transtorno emocional (ZUARDI AW, 2017). Inicialmente o trabalho visa aprofundar-se nos desafios enfrentados pelos jovens que possuem Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), pensando nisso, foi observada uma hipótese ideal para o público jovem que sofrem de TAG, uma forma farmacêutica que proporciona uma alternativa mais prática e de fácil administração, um spray via oral.

A *Piper Methysticum G. Forster* (Kava-Kava), se mostrando bastante promissora, implicando em uma ausência de frequência e intensidade dos efeitos colaterais típicos de outros fármacos (NETTO et al., 2022). A planta escolhida para elaboração desse spray, foi a *Piper methysticum*, o Kava-Kava foi escolhido por conta de ser uma planta

com ótimo efeito terapêutico para o tratamento da ansiedade, além disso, a planta não apresenta fortes efeitos, como um efeito hipnótico ou narcótico, o que ajuda no leve tratamento que é proposto no trabalho, garantindo um tratamento sutil e eficaz sem grandes efeitos adversos, extraindo propriedades da planta denominadas como kavapironas ou kavalactonas (kavaína, yangonina, etc) que possuem uma variedade de efeitos no sistema nervoso central atuando sobre a ansiedade. É possível dizer que a Kava-kava (*Piper methysticum*) apresenta efeitos ansiolíticos que foram pesquisados em dados científicos, claro que não está isenta de efeitos colaterais, pois pode interagir com medicamentos depressores do SNC reduzindo a eficácia deste por alterações no metabolismo hepático. (MARCIEL et al., 2022). Já o Cardo-mariano (*Silybum marianum*) é uma planta que age como uma propriedade hepatoprotetora, amenizando o efeito hepatotoxico causado pelo Kava-Kava (MEDEIRO et al., 2019).

O trabalho tem como objetivo promover uma opção prática aos jovens durante crises leves ou moderadas, principalmente, em ambientes acadêmicos e profissionais, que são ambientes que exigem posturas rígidas. Em comparação aos ansiolíticos do mercado, o principal diferencial do produto é a alta praticidade na administração, onde qualquer pessoa possa aplicar o fármaco com facilidade. Com o constante e abrangente crescimento do TAG nos jovens, viu-se necessária trazer uma solução que se adapte à rotina deles e que promova uma grande eficácia, já que é um assunto de grande relevância atualmente.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Desenvolver um spray à base de Kava-Kava (*Piper methysticum*) e Cardo-mariano (*Silybum marianum*) como uma alternativa terapêutica no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) leve e/ou moderada no público-alvo: jovens adultos que estão na faixa etária de 18-24 anos de idade.

3.2 Objetivos específicos

- Estudar o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG): Investigar as características, sintomas, prevalência e impactos do TAG na faixa etária de jovens adultos, por meio de pesquisas bibliográficas;
- Analisar o público-alvo: Compreender as necessidades, hábitos e preferências de jovens adultos para adaptar a terapia de forma eficaz, utilizando pesquisas bibliográficas e de campo;
- Analisar, por meio de revisões bibliográficas, a composição química da Kava-Kava (*Piper methysticum*) e Cardo-mariano (*Silybum marianum*): Estudar os compostos bioativos presentes nessas plantas e seus potenciais efeitos ansiolíticos e hepatoprotetores, com base em estudos científicos;
- Desenvolver a formulação de um spray à base de Kava-Kava e Cardo-mariano: Criar e otimizar a formulação, garantindo a estabilidade e segurança do produto com base em artigos científicos e na Farmacopeia;
- Avaliar o produto desenvolvido por meio de suas características organolépticas: Como viscosidade, odor e sabor.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Introdução a ansiedade

Há registros dos chamados “estados ansiosos” desde antes de Cristo (PEREGRINO, 1997). Entretanto, essa condição era relacionada como características de determinado indivíduo, desagregando qualquer relação com transtornos psicológicos e associando-a com defeitos e/ou vícios do sujeito (HORWITZ, 2013).

Somente no final do século XIX que a ansiedade passou a ser percebida e estudada pela medicina moderna, abrindo um novo horizonte para a compreensão do mesmo, especialmente quando esta atinge um nível patológico (VIEIRA, 2010).

A palavra ansiedade é proveniente do grego *agkho* que significa “sufocar” ou “oprimir” (PEREIRA, 1997) e já teve várias concepções diferentes ao longo dos anos. Contudo, hoje acredita-se que ela é uma resposta natural ao estresse e ao medo (SIMPSON et al., 1994) se caracterizando por sintomas como: tremores, inquietação, dificuldade de concentração, insônia, fadiga, entre outros (RAMAGE-MORIN, 2004).

A ansiedade tem sido uma companheira constante da humanidade desde os tempos em que nossos antepassados eram caçadores e coletores. Eles viviam sob a ameaça contínua de ataques de predadores ou de tribos vizinhas, além do medo de ficarem sem alimentos (LIMA et al., 2021). No livro A expressão das emoções nos homens e nos animais (1872), o cientista Charles Darwin relacionou diretamente os estados de medo e ansiedade com a sobrevivência das espécies (DARWIN, 1872).

A partir disso, concluiu-se que se trata de um conjunto de reações emocionais e físicas que ocorrem antes de um evento, funcionando como um estado antecipatório de estresse, seja emocional ou corporal. Esse estado pode surgir diante de um possível risco, ameaça ou até mesmo de uma situação potencialmente benéfica. De forma simplificada, ela representa a manifestação mental e física da resposta de luta ou fuga (ALLEN et al, 1995).

4.2 Transtorno de ansiedade

A ansiedade é uma resposta adaptativa do organismo (CARVALHO, 2022), todavia quando essa resposta se torna excessiva, surge em momentos em que não há estímulo e é persistente (durando 6 meses ou mais), considera-se que ela atingiu níveis patológicos (OLIVEIRA, 2022).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V, 2014), o transtorno costuma se desenvolver durante a infância do sujeito e pode, se não houver nenhum tipo de intervenção profissional, perdurar por toda a adolescência e posteriormente a vida adulta.

Um fato essencial quando se fala sobre um Transtorno de Ansiedade (TA) é que seus sintomas são os mesmos da ansiedade adaptativa (fadiga, palpitação etc.), sendo assim eles não derivam, em todas as ocasiões, de outras condições ou transtornos como a depressão (CASTILLO et al., 2000).

Os Transtornos de Ansiedade vão se diferenciar por sua causa, isto é, mesmo que possuam altas taxas de comorbidade entre si, suas distinções são realizadas pelo estímulo que a desencadeia (OLIVEIRA, 2022). Para o DSM-V (2014), o TA se ramifica em outros transtornos, que são: Transtorno de Pânico, Transtorno de Ansiedade Social, Transtorno de Ansiedade de Separação, Mutismo, Fobia Específica, Transtorno de Ansiedade induzido por substância/medicamento, Transtorno de Ansiedade devido a outra condição médica e, por fim, o objeto de estudo do presente trabalho: o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) (DSM-V, 2014).

4.3 Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

Caracteriza-se pela preocupação excessiva, ocorrendo quase que diariamente por no mínimo seis meses, em diversas áreas como a profissional, acadêmica ou social. Seus sintomas são: inquietação, fatigabilidade, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e perturbação do sono (DSM-V, 2014).

O paciente com TAG apresenta constante preocupação relacionada a sintomas físicos e psicológicos. Outros aspectos que fazem parte desse transtorno são as preocupações e/ou medo de algo negativo acontecer consigo ou com outros

familiares, não conseguir cumprir compromissos profissionais, acadêmicos ou financeiros e medo de adoecer (DINIZ, 2023).

A princípio o TAG era visto como um transtorno leve, entretanto graças ao aumento massivo de diagnósticos, atualmente é visto e tratado como uma doença crônica, em virtude de suas comorbidades como altos custos sociais e psicológicos (OBELAR, 2016).

Esse grande aumento se deve a pouca busca por tratamento por parte do paciente, em virtude de que em consultas de rotina ou de emergências os sintomas físicos do TAG se assemelham a outras patologias, desassociando qualquer relação com o transtorno mental (MENEZES et al., 2017).

4.3.1 Sintomas

Os transtornos de ansiedade são condições clínicas em que os sintomas aparecem de forma primária, não sendo consequência de outras condições psiquiátricas, como psicose, depressão, transtornos de desenvolvimento ou transtorno hipercinético. Segundo os critérios do DSM-V, o diagnóstico de transtorno de ansiedade é estabelecido quando há ocorrência frequente e intensa de sintomas variados (OBELAR, 2016). Obelar destaca os seguintes sintomas:

- Físicos: taquicardia, palpitações, boca seca, hiperventilação e sudorese;
- Comportamentais: agitação, insônia, reações exageradas a estímulos e medos;
- Cognitivos: nervosismo, apreensão, preocupação, irritabilidade e dificuldade de concentração.

Os sintomas podem comprometer significativamente a capacidade de realizar atividades cotidianas. Por isso, é fundamental aprender a controlar e, quando necessário, tratar a ansiedade. Fatores de estresse diário também podem desencadear transtornos de ansiedade (ANDRADE et al., 2019). Entre as complicações mais comuns do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) estão o abuso de substâncias, episódios depressivos com risco de suicídio e dificuldades em áreas sociais e econômicas (MENEZES et al., 2017).

4.3.2 Causas

Existem diversas hipóteses que buscam explicar a etiologia do TAG, além da já reconhecida contribuição genética. Entre essas hipóteses, destaca-se a regulação noradrenérgica deficitária, frequentemente associada à etiologia do transtorno de estresse pós-traumático e do transtorno de pânico (BRENTINI et al., 2018).

No entanto, essas teorias isoladas não justificam plenamente o aumento na incidência de transtornos mentais, incluindo o TAG. Fatores como pressões sociais, políticas, econômicas e o avanço tecnológico podem ter contribuído para transformar a ansiedade fisiológica em patologias mais graves. O estresse gerado pelas demandas do mundo contemporâneo pode manifestar-se em formas como raiva extrínseca, medo e ansiedade, ou em raiva intrínseca, como a depressão (BRENTINI et al., 2018).

4.3.3 Tratamento

O tratamento para ansiedade baseia-se em psicoterapia com psicólogo ou com médico psiquiatra, ou na utilização da classe de medicamentos Benzodiazepínicos ou Azapironas, sempre acompanhados de uma prescrição médica, ou ambos os tratamentos juntos (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2011). A utilização de medicamentos ansiolíticos no tratamento do TAG há diversas limitações tanto como os riscos de dependência como síndrome de abstinência e interações com agentes depressores do sistema nervoso central (COLTRI, 2019).

Aproximadamente 35% de pacientes que utilizam benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade apresentam melhora após o tratamento e 40% dos pacientes demostram melhorada moderada (ADREATINI, et.al,2001). O efeito ansiolítico dos BZD pode ser visto nas primeiras seis semanas, sendo esse período de tratamento suficiente para até 50% dos pacientes (ADREATINI, et.al,2001). No entanto após seis semanas de tratamentos é comum que pacientes recaem, sendo necessário um tratamento de longo prazo (ADREATINI, et.al,2001). Embora esse tipo de ansiolítico causar o risco de dependência ou vício, entre os anos de 2017 e 2021 a venda desse medicamento cresceu cerca de 58% (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, s.d,2001).

Embora as Azapironas não apresentem risco de dependência ou vício, tem a eficácia reduzida em relação com os Benzodiazepínicos (ADREATINI, et.al,2001). Seu início de ação é mais demorado, sendo necessário 2 semanas para que seus efeitos benéficos ocorram (ADREATINI, et.al,2001).

A utilização de medicamentos fitoterápicos no tratamento de ansiedade vem se apresentando promissora, tem eficácia comprovada e aprovadas pela legislação de fitoterápicos (ANVISA,2016). No Brasil, plantas do gênero *Piper methysticum*, *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis* e *Matricaria recutita* são utilizadas no tratamento da ansiedade em ampla escala (MORAES et al., 2020).

4.3.4 Importância da substituição dos benzodiazepínicos no tratamento do TAG

Os benzodiazepínicos foram sintetizados pela primeira vez na década de 1950 e, desde então, continuam sendo amplamente utilizados devido ao seu rápido início de ação e à relativa segurança terapêutica (FIORELLI et al., 2016). Trata-se de medicamentos psicotrópicos de prescrição controlada e sujeitos a normas rigorosas, conforme determina a Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 (FIORELLI et al., 2016). Na prática clínica, os benzodiazepínicos são tradicionalmente empregados como ansiolíticos, sedativos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes, além de serem utilizados em casos de mania e discinesia tardia induzida por neurolépticos (BERNIK, 1999).

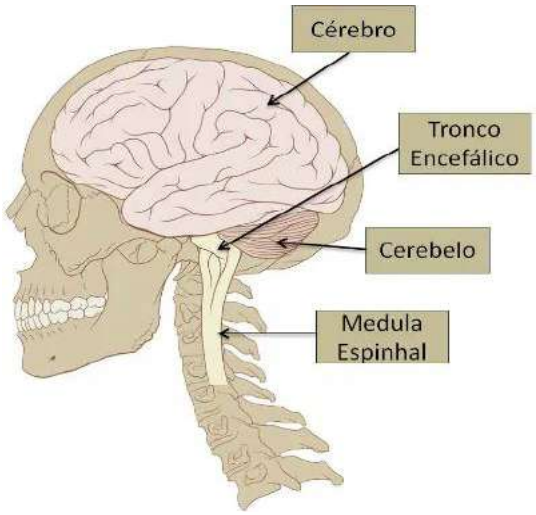
Apesar de sua eficácia, o uso prolongado de benzodiazepínicos está associado a um risco elevado de dependência, motivo pelo qual esses fármacos são submetidos a controle especial (BERNIK, 1999; FIORELLI et al., 2016). Em razão dessa característica, embora sejam frequentemente prescritos devido à ação terapêutica rápida, não são considerados a primeira linha de tratamento para quadros leves de ansiedade. No caso do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), por exemplo, os benzodiazepínicos, apesar do efeito ansiolítico, podem ser prejudiciais quando utilizados a longo prazo, podendo provocar tolerância, síndrome de abstinência e O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos baseia-se na sua ligação aos receptores GABA-A Eles atuam como agonistas GABAérgicos, promovendo a abertura dos canais iônicos ao se ligarem ao receptor, facilitando a entrada de íons cloreto (Cl^-) nos neurônios. Esse processo, denominado hiperpolarização, torna o neurônio mais

negativo, reduzindo sua excitabilidade (NCBI, 2021). Além disso, esses fármacos aumentam a afinidade do neurotransmissor GABA pelo seu receptor e elevam a frequência de abertura dos canais iônicos na membrana neuronal, intensificando seu efeito inibitório (NCBI, 2021; BERNIK, 1999).

4.4 Sistema nervoso central (SNC)

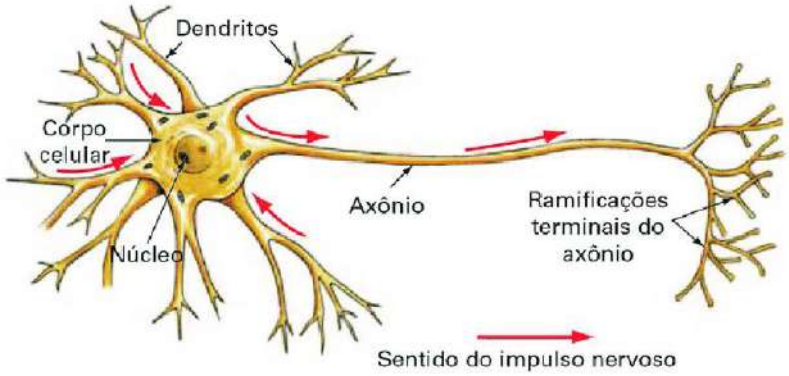
O sistema nervoso central é formado por bilhões de celular interligadas, denominadas de neurônios, formando uma complexa rede de comunicação (LEONARDI, 2017). A morfologia desses neurônios é composta por um corpo celular, dendítrios e axônios. Os neurônios são responsáveis pelas execuções de impulsos nervosos, que garante a comunicação entre um neurônio e outro, que consiste na síntese de neurotransmissores, que são armazenados em vesículas e posteriormente são liberados para a fenda sináptica com a atuação do canal de Ca++ que é responsável por essa liberação. Na fenda sináptica os neurotransmissores liberados interagem com os receptores do outro neurônio, são recaptados para o mesmo neurônio ou até mesmo permanecem na fenda sináptica com o auxílio de inibidores da recaptação desses neurotransmissores. Cada receptor possui funções específicas, e assim como os benzodiazepínicos, o Kava-kava atua indiretamente no receptor GABAª (LEONARDI, 2017).

Figura 1 – Anatomia simples do SNC



Fonte: MAGALHÃES, 2019.

Figura 2 – Morfologia geral do neurônio e de seus componentes



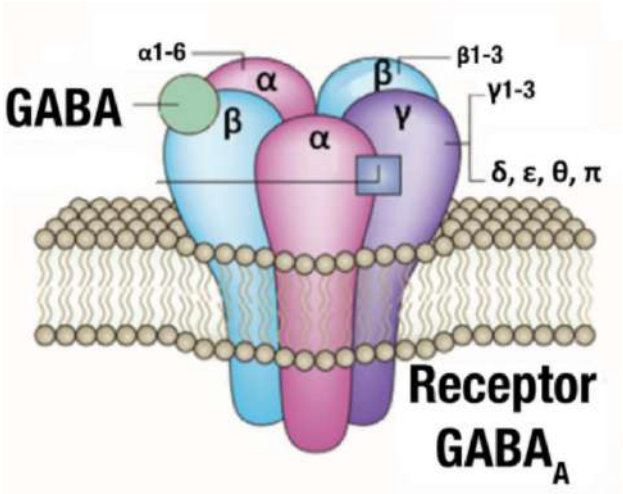
Fonte: DECHICHI, 2013.

4.4.1 Neurotransmissor GABA e seu receptor GABAª

O ácido gama amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (MATUS, 2011). Esse neurotransmissor é reconhecido por receptores GABA, o Kava-kava vai atuar especialmente no receptor GABAª.

O receptor GABAª é considerado ionotrópico, unidades pentaméricas formadas por cinco subunidades proteicas que compõem um canal iônico seletivo para íons cloreto (MATUS, 2011). Esse receptor, por sua função inibitória, faz com que a maioria dos fármacos utilizados para ansiedade tenham sua ação executado nele, os barbitúricos e benzodiazepínicos atuam nesse receptor.

Figura 3 – Receptor GABA



Fonte: Adaptado de RUDOLPH; KNOFLACH, 2011.

Assim como os benzodiazepínicos, o Kava-kava possui uma atuação similar, ambos são fármacos que vão interagir indiretamente com o receptor GABAª. Basicamente,

eles se ligam ao receptor e, por serem substâncias GABAérgicas, aumentam a quantidade do neurotransmissor GABA interagindo com esse receptor. O GABA ativa seu receptor ao se ligar ao seu sítio de reconhecimento, e a frequência ou tempo de abertura do canal pode ser modificado por substâncias como benzodiazepinas, barbitúricos, álcool ou neuroesteroides (MATUS, 2011). Com o aumento da frequência de abertura desse canal, há um aumento significativo da entrada de Cl- (cloreto) dentro dos neurônios, fazendo com que, consequentemente, haja uma hiperpolarização por conta de o interior do neurônio ter se tornado majoritariamente negativo e isso ocasiona na diminuição da atividade neuronal, apresentando o efeito inibitório de receptor (MATUS, 2011).

4.5 Desenvolvimento de um medicamento fitoterápico discreto

4.5.1 Justificativa para um fitoterápico discreto

O desenvolvimento de um medicamento fitoterápico discreto como alternativa para o tratamento da ansiedade reúne benefícios como eficácia terapêutica, sustentabilidade e impacto positivo no bem-estar dos pacientes. Além disso, a fitoterapia se destaca por seu potencial de promover avanços econômicos e sociais, especialmente ao valorizar recursos naturais e fortalecer comunidades locais (MORAES et al., 2020).

Primeiramente, a fitoterapia oferece a possibilidade de tratamentos com efeitos colaterais reduzidos quando comparados aos medicamentos convencionais. O uso de plantas medicinais é frequentemente associado a um baixo custo e à promoção de hábitos saudáveis, fatores que favorecem a adesão do paciente ao tratamento. Além disso, por atuar de forma holística, levando em consideração o contexto em que o indivíduo está inserido, a fitoterapia contribui para uma melhoria na qualidade de vida, promovendo não apenas o alívio dos sintomas, mas também o bem-estar emocional e social do paciente (LOURES et al., 2009).

Outro ponto relevante é a redução da dependência de medicamentos importados proporcionada pelo desenvolvimento de produtos farmacêuticos à base de plantas medicinais (OLIVEIRA; EVANGELISTA; DEUNER, 2024).

A introdução de fitoterápicos discretos, como sprays, destaca-se por oferecer aos pacientes uma alternativa terapêutica que evita os estigmas associados a tratamentos mais evidentes. Formatos como sprays promovem maior adesão ao tratamento, combinando praticidade e eficácia no manejo da ansiedade, sem a necessidade de

opções invasivas ou desconfortáveis (ESTEVES et al., 2020). Este formato discreto também contribui para a confiança do paciente no tratamento, essencial para o sucesso terapêutico, como evidenciado por diversas pesquisas que associam a confiança do paciente ao sucesso do tratamento fitoterápico (LOURES et al., 2009).

4.5.2 Formas farmacêuticas comuns

As formas farmacêuticas como cápsulas, comprimidos, drágeas e sprays, desempenham um papel essencial no desenvolvimento de medicamentos, principalmente quando se trata de fitoterápicos destinados ao tratamento de condições como a ansiedade. Essas formas oferecem uma série de vantagens, como praticidade, precisão na dosagem e, em particular, a capacidade de melhorar a experiência do paciente ao mascarar sabores desagradáveis frequentemente associados aos princípios ativos naturais (LOURES et al., 2009).

As cápsulas, por exemplo, são preparações sólidas em que o fármaco é envolto por um invólucro comestível, geralmente de gelatina, permitindo uma administração discreta e facilitando a ingestão de substâncias de sabor ou odor desagradável. Elas também proporcionam uma liberação rápida do princípio ativo, o que pode ser benéfico em tratamentos que exigem uma ação imediata, como no caso de transtornos de ansiedade. No entanto, seu uso pode ser limitado por questões de tamanho, o que pode ser um desafio para idosos ou crianças, e a eficácia é comprometida caso a cápsula seja aberta e seu conteúdo manipulado (TAMELINI et al., 2022).

Por outro lado, os comprimidos, uma das formas farmacêuticas mais conhecidas, são produzidos por meio da compressão de princípios ativos com excipientes, resultando em uma dose única de fármaco. Os comprimidos têm um custo relativamente baixo, boa estabilidade físico-química e oferecem facilidade na administração, sendo uma opção comum para tratamentos contínuos. Embora não permitam ajustes de dose após sua fabricação, eles são eficazes em reduzir a percepção de sabores ou odores desagradáveis. No entanto, apresentam uma absorção menor quando comparados a formas líquidas, o que pode ser uma limitação dependendo da necessidade terapêutica (TAMELINI et al., 2022).

As drágeas, que consistem em comprimidos revestidos com substâncias como gelatinas, ceras e açúcares, possuem a vantagem de proteger o princípio ativo contra a ação de fatores como luz, umidade e oxigênio, o que aumenta a sua estabilidade. O revestimento brilhante das drágeas facilita a deglutição e ajuda a mascarar sabores e odores desagradáveis, além de permitir a mistura de substâncias incompatíveis, algo importante para a formulação de fitoterápicos. Também podem ser formuladas para liberar o princípio ativo de maneira gradual, o que favorece um efeito terapêutico prolongado, essencial em tratamentos para ansiedade (TAMELINI et al., 2022).

Já a forma farmacêutica spray se destaca por sua facilidade de administração, especialmente para pacientes que têm dificuldades com outras formas. Além disso, os sprays promovem uma absorção rápida do fármaco, sendo ideais para aqueles que buscam alívio imediato dos sintomas de ansiedade. Sua aplicação também pode incluir aromatizantes, melhorando a aceitação do tratamento ao reduzir a percepção de sabores ou odores desagradáveis (VILELA et al., 2020).

4.6 Kava-Kava (*Piper Methysticum G. Forst*)

A Kava-Kava (*Piper methysticum*) é uma planta que, para extração de suas substâncias, é utilizado o rizoma, onde encontra-se uma grande concentração de suas propriedades ativas. Suas propriedades são denominadas como kavalactonas ou kavapironas, além disso, também é constituído por flavonóides (SILVA et al., 2021). As kavalactonas incluem yangonina, kavaína, metisticina, entre outros. A Kava-Kava atua diretamente no sistema nervoso central (SNC), essa atuação consiste na ligação com os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) (BARBOSA et al., 2013).

A atividade simultânea dessas substâncias proporciona relaxamento muscular, ação antiarrítmica, redução no estresse e na ansiedade. (BARBOSA et al., 2013). Por atuar no sistema nervoso central (SNC), a Kava-Kava proporciona um efeito sedativo, relaxante, ansiolítico e muitos outros relacionados à inibição de excitabilidade, o que, consequentemente, pode causar sonolência. Entretanto, comparado à medicamentos sintéticos, os fitoterápicos possuem boa tolerabilidade em relação à sonolência (SILVA et al., 2021).

Na Instrução Normativa nº02/2014 consta que a Kava-Kava pode ser consumida, já que é uma espécie com números elevados de estudos envolvendo pacientes com

transtorno de ansiedade generalizada (TAG) (MAINGREDY et al., 2016). Todavia, o consumo excessivo de um fitoterápico à base de Kava-Kava pode ocasionar numa hepatoxicidade, por conta do efeito farmacocinético da planta, que age como um inibidor de várias isoformas do CYP-450, devido a isso, gera redução na metabolização hepática pelas enzimas do complexo CYP-450 que foram inibidas e, posteriormente, gera a hepatoxicidade (JUSTO e SILVA, 2008). Apesar disso, a Kava-Kava é uma das plantas que constituem componentes químicos que apresenta ação ansiolítica, induzindo ao relaxamento e ao sono mostrando resultados mais eficazes para a saúde no controle das crises de ansiedade, por conta da presença de seus princípios ativos fitoterápicos que beneficiam a eficácia farmacológica (BARBOSA et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2020).

Imagem 1 – Kava-kava (*Piper methysticum*)

Fonte: FOREST; STARR, 2009.

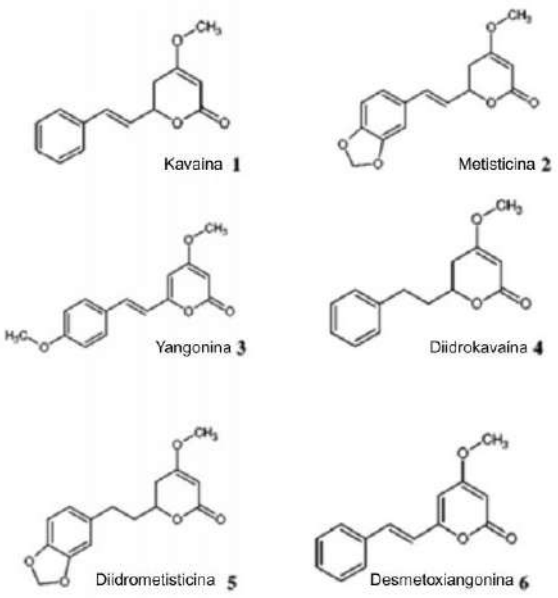
4.6.1 Kavalactonas

Os principais compostos bioativos de *Piper methysticum*, conhecidos como Kava, são as lactonas e os flavonoides, que representam os principais responsáveis por suas ações biológicas (PLUSKAL et al., 2018). Entre os metabólitos secundários presentes na planta, destacam-se as kavalactonas, alcavalonas, alcalóides e chalconas flavocavaínas (PINNER et al., 2016). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2007), a composição química de *Piper methysticum* é dividida em duas categorias principais: as kavalactonas, de grande importância comercial, e outros componentes, provavelmente relacionados às ações farmacológicas dessa classe.

A maioria dos compostos orgânicos presentes na planta apresenta baixa solubilidade em água, sendo facilmente solúveis em solventes orgânicos como etanol e acetona (WHO, 2007). A kavaína, uma das principais kavalactonas, representa aproximadamente de 5 a 12% do total dessa classe de metabólitos. Sua ação no organismo assemelha-se à dos benzodiazepínicos, pois exerce uma influência alostérica sobre o complexo receptor GABAA, induzindo efeitos ansiolíticos e antidepressivos (TARBAH, 2004).

A sensação de relaxamento produzida pelo extrato de kava pode estar relacionada à ativação do sistema de recompensa mesolímbico dopaminérgico. Contudo, a estimulação dos mecanismos dopaminérgicos na área postrema do tronco encefálico pode promover efeitos eméticos, especialmente após doses elevadas (BAUM; HILL; ROMMELSPACHER, 1998).

Figura 4 – Principais kavalactonas



Fonte: SINGH, 2006.

4.7 Cardo-mariano (*Silybum marianum*)

A *Silybum marianum*, popularmente conhecida como Cardo-mariano, é uma planta da espécie *S. marianum* pertencente à família *Compostae* e é indicado para auxiliar no tratamento de patologias no fígado. Nativa do mediterrâneo tem seu uso consagrado pela ação antioxidante e hepatoprotetoras relacionadas a seus metabólitos

secundários. A silimarina, extraída de suas folhas e sementes é amplamente utilizada na terapêutica atual, principalmente ao combate de patologias hepáticas. (MEDEIROS et al., 2019).

O cardo-mariano possui ação hepatoprotetora, atuando como antioxidante e combatente de doenças no fígado como hepatite e fibrose hepática. Assim, atribuindo os efeitos medicinais aos flavonoides, principalmente silimarina (SM) e silibina (SB), encontrados especialmente no extrato das sementes e das folhas (MEDEIROS et al., 2019). O uso dessa planta será feito para amenizar o potencial hepatotoxico causado pela Kava-Kava, para que haja uma redução nos efeitos adversos e que se sobressaia os efeitos terapêuticos, utilizando, especialmente, sua substância chamada silimarina. (MEDEIROS et al., 2019)

A silimarina é um metabólito secundário, que apresenta efeito terapêutico nas hepatologias. As ações hepatoproteroras do cardo mariano apresentam-se de três formas: a primeira, atuando como antioxidante, a segunda, agindo como anti-inflamatório e a terceira, demonstrando-se como antifibrótico (MEDEIROS et al., 2019).

Imagem 2 – Cardo-mariano (*Silybum marianum*)

Fonte: ANASTASIA, 2012.

4.7.1 Silimarina e Silibina

A silimarina, composta por diversos compostos bioativos, destaca-se por sua forte ação antioxidante, especialmente por reduzir a produção de espécies reativas de

oxigênio (EROS) e impedir a peroxidação lipídica. Ela aumenta os níveis de enzimas antioxidantes endógenas como glutationa peroxidase, glutationa redutase, superóxido dismutase e catalase, fortalecendo a defesa celular contra o estresse oxidativo (FEHER et al., 1988; PRADHAN, GIRISH, 2006; ABEVANOLI, 2011).

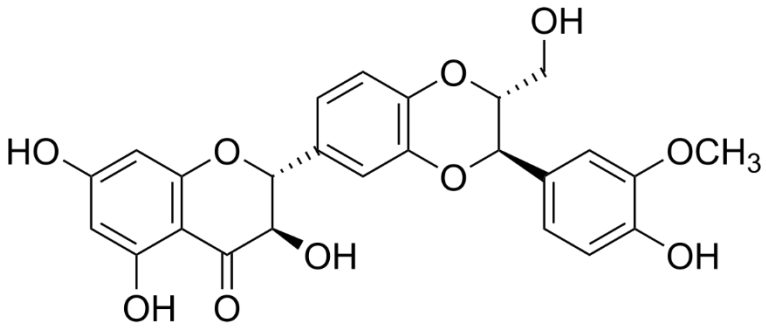
O extrato de *Silybum marianum* é composto por um conjunto de flavonilignanas, incluindo silibina, isosilibina, silicristina e silidianina, sendo que a silibina representa aproximadamente 60% do total e é considerada o principal princípio ativo responsável pelos efeitos terapêuticos da planta. Ainda que seu mecanismo de ação não esteja totalmente elucidado, acredita-se que seja multifatorial, envolvendo várias vias de atuação, como revisado por Saller et al. e Abenavoli et al. (2018; 2016).

Outro papel importante é o de bloqueador de toxinas, ao se ligar a receptores nas membranas dos hepatócitos e impedir a entrada de agentes nocivos, protegendo o fígado de danos (TUCHWEBER et al., 1979; FAULSTICH et al., 1980).

Ensaios clínicos apontam que a silimarina melhora o metabolismo de glicose e lipídeos, reduz resistência à insulina e níveis de enzimas hepáticas como ALT e AST, indicando melhora na função hepática (VELUSSI et al., 1997; LOGUERCIO et al., 2007; WANG et al., 2012; SOLHI et al., 2014).

Por fim, sua farmacocinética ainda é objeto de estudos, com o objetivo de otimizar sua administração e potencializar seus efeitos terapêuticos, considerando sua absorção, metabolismo e eliminação pelo organismo.

Figura 5 – Silibina



Fonte: GANDOLFI, 2021.

5. METODOLOGIA

5.1 Métodos de pesquisa

Para alcançar os objetivos deste trabalho, foram utilizados métodos de pesquisa que combinaram abordagens de revisões bibliográficas. A pesquisa bibliográfica desempenhou um papel central, garantindo uma base teórica sólida por meio da análise de artigos científicos, livros e teses de fontes reconhecidas academicamente (GIL, 2008).

O foco principal foi explorar as propriedades terapêuticas da *Piper methysticum* (Kava-kava) e *Silybum marianum* (cardo-mariano), com o objetivo de desenvolver um spray voltado ao tratamento do TAG. Os artigos analisados foram publicados entre 1979 e 2023 e estavam disponíveis em bases confiáveis, como SciELO, Google Acadêmico e PubMed, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Para garantir a qualidade das informações, adotou-se um rigoroso critério de exclusão, descartando fontes não científicas, como materiais de sites, revistas populares e redes sociais. O processo de revisão literária foi realizado de forma colaborativa por todos os integrantes do grupo, que contribuíram ativamente na análise e discussão dos dados coletados.

5.2 Métodos de extração

5.2.1 Método de extração da Kava-kava

A planta Kava-Kava (*Piper Methysticum G. Forst*) apresenta uma hepatoxicidade se utilizada em uso prolongado e frequente, além disso, ela possui uma interação medicamentosa com o álcool que potencializa o efeito adverso do fitoterápico. O extrato alcoólico além de extrair as substâncias terapêuticas das plantas (as kavalactonas), extrai também compostos tóxicos. Devido a essa adversidade, viu-se a necessidade de, após a execução da extração por tintura, separar o álcool extrato. O solvente utilizado para a preparação da tintura foi o álcool 70%, escolhido por ser adequado à extração das kavalactonas. Observou-se, ainda, a possibilidade de remover o álcool do extrato por meio da técnica de banho-maria, promovendo sua

evaporação e preservando apenas a água e os componentes da planta no extrato final, que foi posteriormente filtrado. A tintura foi preparada na proporção de 1:10, ou seja, 100g da planta para 1 litro de álcool 70%, e passou por um processo de maceração durante duas semanas, com agitação do frasco duas vezes ao dia (SCHIEDECK, 2008). Para essa extração, foi utilizado o rizoma seco da planta Kava-kava.

5.2.2 Método de extração do Cardo-mariano

Para a extração de *Silybum marianum* (Cardo-mariano), optou-se pela preparação de uma tintura, considerando-se que a silimarina, princípio ativo de interesse, está concentrada nas sementes da planta. Por serem estruturas rígidas, as sementes precisaram ser previamente trituradas, com o objetivo de aumentar sua área de contato com o solvente e, assim, favorecer a extração. Apesar da resistência das sementes, a silimarina é um composto termolábil, ou seja, sensível a temperaturas elevadas, o que pode levar à sua degradação. No entanto, o procedimento de banho-maria utilizado para promover a evaporação parcial do álcool não atinge temperaturas suficientemente altas para comprometer a estabilidade da substância. Dessa forma, adotou-se o mesmo protocolo utilizado na extração do Kava-kava, com uma proporção de 1:10 - ou seja, 40 gramas de sementes para 400mL de álcool a 70%.

Imagem 3 – Preparo da tintura de Cardo-mariano

Fonte: Autoria própria.

5.3 Formulação

Tabela 1 – Formulação do Spray de Kava-kava e Cardo-mariano

Componente	Concentração (%)	Quantidade (20mL)	Unidade
Extrato fluido de *Piper methysticum* (1:10, álcool evaporado)	5%	1,0mL	v/v
Extrato fluido de *Silybum marianum* (1:10, álcool evaporado)	3%	0,6mL	v/v
Glicerina bidestilada	10%	2,0mL	v/v
Solução de parabenos	0,15%	0,03g	p/v
Água purificada (q.s.p)	-	q.s 20mL	v/v

Fonte: Autoria própria, baseado em SARRIS, J. et al., 2009; ROWE, R. C. et al., 2009.

5.3.1 Funções

- Extrato fluido de *Piper methysticum* (Kava-kava) – 5%: ativo fitoterápico com efeito ansiolítico reconhecido. Seu principal grupo de compostos ativos são as kavalactonas, que atuam modulando receptores GABA-A, canais de cálcio e sódio, promovendo efeitos sedativos, miorrelaxantes e ansiolíticos (SARRIS et al., 2009).
- Extrato fluido de *Silybum marianum* (Cardo-mariano) – 3%: O cardo-mariano atua como fitoterápico hepatoprotetor, sendo sua ação atribuída ao complexo da silimarina, que possui ação antioxidante, estabilizadora de membrana, antifibrótica e anti-inflamatória, protegendo os hepatócitos contra toxinas, radicais livres e processos inflamatórios (WHO, 2004; ESCOP, 2003).
- Glicerina bidestilada – 10%: Confere viscosidade, melhorando a aderência da solução à mucosa oral e retardando a escoação do produto após aplicação (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). Também contribui levemente para o sabor doce, auxiliando na palatabilidade da formulação oral.
- Solução de parabenos - 0,15%: Atua como conservante antimicrobiano, prevenindo a proliferação de bactérias, fungos e leveduras na formulação aquosa (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

- Água purificada (q.s.p.) - Veículo principal da formulação. Atua como diluente, proporcionando o volume necessário e a solubilidade dos excipientes e ativos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

5.4 Procedimento

Após a retirada do álcool etílico das tinturas, deve-se em prática o procedimento para a elaboração do produto. O procedimento experimental para a execução do spray consiste nos seguintes passos:

1. Preparo da solução de parabenos: Medir a quantidade necessária de propilenoglicol e aqueceu-se até aproximadamente 60–70 °C. Em seguida, após a pesagem dos conservantes (metilparabeno e propilparabeno), adicionar o propilenoglicol sobre os conservantes e, sob agitação constante, até à solubilização completa, formando a solução de parabenos.
2. Adição dos componentes ativos: esperar a solução de conservantes atingir a temperatura de 20-25°C. Em seguida, medir os extratos e os adicionar na solução, enquanto homogeniza através de uma agitação lenta. Após a homogeneização, adicionar a glicerina, lentamente, sob agitação leve.
3. Adição do veículo e realização do envase: posteriormente, medir quantidade suficiente (q.s) de água para completar 20mL da solução e homogeneizar. Por fim, transferir a solução para um frasco âmbar com válvula spray e armazenar em local sem luz e com temperatura de 15-30°C.

5.4.1 Equipamentos e materiais

- Becker de vidro (25mL ou maior);
- Bastão de vidro;
- Proveta de 10mL e 20mL;
- Balança analítica;
- Termômetro;
- Placa de aquecimento e Banho-maria;
- Frasco âmbar com válvula spray (capacidade: 20mL).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Primeira etapa: preparação das tinturas

A primeira etapa consistiu na extração das substâncias das plantas, utilizando o método de tintura, que resulta em um extrato hidroalcoólico.

Tabela 2 – Informações sobre a extração por tintura

Planta	Parte utilizada	Quantidade de planta (g)	Quantidade de solvente (mL)	Proporção	Tempo de maceração
Piper methysticum	Rizoma seco	40g	400mL	1:10	10 dias
Silybum marianum	Sementes secas	40g	400mL	1:10	10 dias

Fonte: Autoria própria.

Nesse procedimento foi necessário ajustar a graduação do álcool etílico disponível, na primeira medição havia um álcool 80%, então foi realizado o seguinte cálculo:

- $C_1V_1 = C_2V_2$
- 80 * V1 = 70 * 400
- 28.000 : 80
- 350.

Logo, sabia-se que haveria a necessidade de homogeneizar 350mL do álcool 80% com 50mL de água para alcançarmos 400mL de álcool 70%. Essa etapa foi feita para as duas extrações.

Para que esse procedimento fosse realizado adequadamente, foi-se necessário pesar as plantas e depois, com o auxílio de um almofariz de porcelana com pistilo, triturar para obter pedaços menores das plantas com a finalidade de aumentar a área de contato da planta com o solvente. Depois dessa etapa, elas foram colocadas separadamente em um pote de vidro e, em seguida, verteu-se a quantidade de solvente desejada nos potes.

Por fim, os recipientes foram embrulhados com papel alumínio e armazenados em um armário sem iluminação e umidade, para que se iniciasse o processo de maceração por 10 dias, durante esse período foi realiza uma agitação por dia.

6.2 Segunda etapa: filtragem das tinturas

Após o período de maceração, os recipientes foram desembrulhados para que fosse realizado o processo de filtragem, que consistiu em despejar o conteúdo do pote de vidro sobre um sistema de filtração simples, em seguida foi-se adicionando q.s. de álcool 70% aos poucos sobre o mesmo conteúdo no funil até completar 400mL de extrato. Essa etapa foi realizada em ambas as tinturas.

Imagem 4 – Sistema de filtragem simples

Fonte: Autoria própria.

6.3 Terceira etapa: evaporação do álcool etílico das tinturas

Após o período de maceração determinado, procedeu-se à filtração das tinturas, transferindo-se os extratos para um béquer, onde foram deixados até o completo resfriamento da solução. Em seguida, o líquido resfriado foi transferido para uma proveta, e, com o auxílio de um alcoômetro calibrado na escala de Gay-Lussac, foi realizada a medição da graduação alcoólica.

Imagem 4 – Tinturas de Kava-kava e Cardo-mariano filtradas

Fonte: Autoria própria.

O extrato de *Piper methysticum* (Kava-kava) apresentou teor alcoólico de 30%, indicando uma excelente eficiência na extração dos princípios ativos da planta. Essa graduação alcoólica representa um equilíbrio adequado entre potência fitoterápica e segurança farmacológica, uma vez que a moderação no teor alcoólico contribui para a redução do risco de efeitos hepáticos adversos, fator especialmente relevante no caso da Kava-kava, cujos compostos lipofílicos podem apresentar potencial hepatotóxico em concentrações elevadas.

O mesmo procedimento foi aplicado ao extrato de *Silybum marianum* (Cardo-mariano), com resultados igualmente satisfatórios, tanto em relação à concentração quanto à preservação das propriedades hepatoprotetoras da planta. A titulação alcoólica padronizada em 30% favorece a estabilidade da silimarina, principal composto ativo do Cardo-mariano, otimizando sua biodisponibilidade sem comprometer a segurança hepática.

O controle preciso da alcoometria, aliado a um processo de extração criterioso, assegura um produto final de qualidade, com excelente perfil terapêutico e risco minimizado de toxicidade hepática.

Imagem 5 – Tinturas em aquecimento no banho-maria

Fonte: Autoria própria.

6.4 Quarta etapa: preparação do produto final

Após a retirada do álcool das tinturas, deu-se início ao procedimento para a elaboração do produto final. O processo experimental para a preparação do spray consistiu nas etapas descritas a seguir.

Para a solubilização do conservante, mediu-se a quantidade necessária de propilenoglicol e aqueceu-se até atingir uma temperatura entre 60 °C e 70 °C. Após a pesagem dos conservantes antimicrobianos (metilparabeno e propilparabeno), o propilenoglicol aquecido foi adicionada sobre eles. A mistura foi submetida à agitação contínua até a completa solubilização dos conservantes.

Aguardou-se o resfriamento da solução contendo os conservantes até alcançar uma temperatura entre 20 °C e 25 °C. Em seguida, os extratos concentrados de *Piper methysticum* (Kava-kava) e *Silybum marianum* (Cardo-mariano) foram medidos e adicionados à solução sob agitação leve e constante, promovendo a homogeneização adequada. Após a incorporação dos extratos, adicionou-se lentamente a glicerina, também sob agitação leve, a fim de assegurar a dispersão uniforme do componente na formulação.

Posteriormente, adicionou-se quantidade suficiente de água purificada para completar o volume final de 20mL. A formulação foi novamente homogeneizada para garantir

sua uniformidade. Por fim, a solução final foi transferida para um frasco âmbar com válvula spray e armazenada em local protegido da luz, com temperatura controlada entre 15 °C e 30 °C.

Imagem 6 – Produto embalado e rotulado

Fonte: Autoria própria.

6.5 Controle de qualidade do resultado

Tabela 3 – Controle de qualidade

	Referência	**Resultado**
Características organolépticas	Solução homogênea e levemente viscosa, com sabor refrescante e levemente apimentado, odor neutro e coloração amarronzada	Apresentou-se como uma solução homogênea e fluida, sabor picante, coloração turva, amarronzada e odor neutro.
pH	6,2 - 7,6 (ligeiramente ácido, o ideal para a mucosa oral)	7 (em conformidade com a referência)

Fonte: Autoria própria

7. CONCLUSÃO

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é uma condição psicológica que afeta um público jovem cada vez maior. A partir do século XIX, a medicina moderna passou a estudar a ansiedade, especialmente quando esta atinge níveis patológicos. A ansiedade, por si só, é um sentimento comum, uma resposta natural do organismo a eventos que exigem alerta, porém torna-se uma patologia quando as respostas se apresentam de forma excessiva, persistente e, muitas vezes, sem estímulo real.

As terapias mais comuns aplicadas para o tratamento de transtornos de ansiedade envolvem o uso de medicamentos controlados, conforme a Portaria nº 344/98, como os benzodiazepínicos. No entanto, esses fármacos apresentam risco significativo de dependência química quando utilizados por períodos prolongados. Por essa razão, os fitoterápicos com ação ansiolítica são cada vez mais bem aceitos, sobretudo por indivíduos que buscam tratamentos para sintomas leves de TAG, pois oferecem menor risco de dependência, ao mesmo tempo em que mantêm sua eficácia terapêutica. A escolha da forma farmacêutica em spray também se mostra atrativa para o público-alvo, uma vez que representa uma alternativa prática, com facilidade de transporte e aplicação.

A elaboração de um fitoterápico como alternativa ou auxiliar no tratamento do TAG mostrou-se uma proposta promissora para o público de jovens entre 18 e 24 anos. O uso das kavalactonas da *Piper methysticum G. Forst*, conhecidas por seu efeito ansiolítico, é comum em formas farmacêuticas como cápsulas e comprimidos. No entanto, o uso prolongado dessa substância pode ocasionar hepatotoxicidade. Diante desse potencial efeito adverso, propôs-se a adição das substâncias silimarina e silibina, extraídas do *Silybum marianum*, reconhecidas por sua atividade hepatoprotetora. A interação medicamentosa entre essas substâncias é interessante: as kavalactonas proporcionam o efeito ansiolítico desejado, enquanto a silimarina e a silibina atuam na proteção hepática, especialmente em casos de uso prolongado.

Por fim, o produto final obteve a forma desejada em todos os aspectos: atingiu o pH fisiológico da mucosa bucal, apresentou boa homogeneização, alta praticidade da forma farmacêutica e elevada aceitação pelo público-alvo, atendendo aos critérios de controle de qualidade e às necessidades específicas do público jovem.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABENAVOLI, L. et al. Milk thistle for treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Phytotherapy Research, Chichester, v. 24, n. 10, p. 1423–1427, 2010. DOI: 10.1002/ptr.3207.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília: Anvisa, 2010. 2 v.

ALLEN, A. J. et al. New Developments in Childhood Affective and Anxiety Disorders. EUA: Child Psychiatry Branch of the National Institute of Mental Health, 1994. 12 p.

AMERICAN PYSCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V. 5 ed. Porto Alegre:Artmed, 2014. Disponível em: Acesso em 1 de nov. 2024.

ASBAHR, Fernando R. Transtornos ansiosos na infância e adolescência: aspectos clínicos e neurobiológicos. EUA: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2004. 28-31 p.

AVELAR, Camila Ribeiro de. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/30804/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o_Nut_%20%20CAMILA%20RIBEIRO%20DE%20AVELAR.pdf. Acesso em: 31 maio 2025.

CARVALHO, Felipe Augusto Resende. TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E SEUS

CASTILLO, Ana Regina G. L. et al. Transtornos de ansiedade. Brasil: Revista Brasileira de Psiquiatria, 2000.

DINIZ, George Carneiro. SAÚDE MENTAL E ANSIEDADE: DA NORMALIDADE AO

DUARTE, Maria; OLIVEIRA, Juliana. Segurança e Eficácia do Uso de Fitoterápicos Utilizados na Prática Clínica: Uma Revisão de Literatura. Revista interdisciplinar em saúde, v. 11, n. Unico, p. 481–499, 2024.

ESCOP – EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY. ESCOP monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products. 2. ed. Stuttgart: Thieme, 2003.

ESTEVES, Clara Oliveira; RODRIGUES, Raquel Miguel; MARTINS, Andréia Luísa Duarte; et al. Medicamentos fitoterápicos: prevalência, vantagens e desvantagens de uso na prática clínica e perfil e avaliação dos usuários. Revista de Medicina, v. 99,

FERNANDES, Luana Leal. Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG): Uma breve análise. Rondônia: Revista Farol, 2020. 156-160 p.

FERREIRA, Anderson De Oliveira et al. Guia Prático da Farmácia Magistral. 3. ed. Brasil: Pharmabooks, 2000. v. 2.

FERREIRA, Juliana Veloso. Extratos secos do rizoma de Kava-kava (Piper methysticum G. Forst) - avaliação da qualidade, toxicidade aguda, atividades biológicas e biodisponibilidade de kavaína. Brasil: Universidade Federal de Minas Gerais, 2019.

GABA Receptor Physiology and Pharmacology. *NCBI Bookshelf*. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28090/. Acesso em: 4 jun. 2025.

GIL, A. C. Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

HORWITZ, Allan V.. Anxiety: A Short History. 1. ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2013.

IMPACTOS NA SAÚDE BIO PSICOSOCIAL. Repositório Uniube, 2022. Disponível em: https://repositorio.uniube.br/bitstream/123456789/2049/1/FELIPE%20AUGUSTO%20RESENDE%20CARVALHO.pdf. Acesso em: 22 out. 2024.

INFINITY PHARMA. Silimarina: propriedades, benefícios e recomendações. 2023. Disponível em: https://www.infinitypharma.com.br/wp-content/uploads/2023/06/Silimarina.pdf. Acesso em: 17 maio 2025.
LIMA, Lucélia Fernandes De Almeida et al. TRANSTORNOS DE ANSIEDADE: GUIA DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE PARA ENFERMEIROS. 1. ed. Fortaleza, CE: Da Autora, 2021. ISBN 978-65-00-35153-8.

LADER, M. *Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose. Psychiatry*, v. 13, n. 4, p. 148–152, 2014.

LOURES, Marta Carvalho; PORTO, Celmo Celeno; SIQUEIRA, Karina Machado; et al. Contribuições da Fitoterapia Para a Qualidade de Vida: Percepções De Seus Usuários. Rev. enferm, v. 18, p. 278, 283, 2009.

MINAYO, M. C. S. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. n. 5,p. 463–472, 2020. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/160705/166344>. Acesso em: 3 maio 2022.

NUTRIWEST. Silibina. In: Glossário NutriWest. [S.l.], 2023. Disponível em: https://www.nutriwest.it/glossario/silibina/. Acesso em: 21 maio 2025.

OLIVEIRA, Elisana Ferreira. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DESTE FENÔMENO CONTEMPORÂNEO SOB A ÓTICA DA TERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTAL. Repositório Cogna, 2022. Disponível em: https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/58527/1/ELISANA.pdf. Acesso em: 29 out. 2024.

OLIVEIRA, Lorrane Stephanie da Silva Veras; EVANGELISTA, Jhonnatha de Sousa; DEUNER, Melissa Cardoso. Medicamentos fitoterápicos: Benefícios e desvantagens.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. Handbook of pharmaceutical excipients. 6. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

SARRIS, J. et al. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Journal of Clinical Psychopharmacology, Philadelphia, v. 29, n. 4, p. 399–403, 2009. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181ac935c.

TRANSTORNO. Paraíba: Faculdades Integradas de Patos-PB, 2023. 4-7 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization, 1999–2005. v. 1–4.