



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

ANDREFFERSON LUAN DANTAS BEZERRA

USO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*Hypericum perforatum*) NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

CUITÉ – PB

2019

ANDREFFERSON LUAN DANTAS BEZERRA

USO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*Hypericum perforatum*) NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros

CUITÉ-PB

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

B574u Bezerra, Andrefferson Luan Dantas.

Uso da planta medicinal Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) no tratamento da depressão. / Andrefferson Luan Dantas Bezerra. – Cuité: CES, 2019.

35 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2019.

Orientador: Dra. Francinalva Dantas de Medeiros

1. *Hypericum perforatum*. 2. Depressão. 3. Fitoterapia. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 633.88

ANDREFFERSSON LUAN DANTAS BEZERRA

USO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*Hypericum perforatum*) NO
TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade
Federal de Campina Grande, como requisito
obrigatório para obtenção de título de Bacharel
em Farmácia.

Aprovado em 12 de Junho de 2019

BANCA EXAMINADORA

Francinalva D. de Medeiros

Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros
Universidade Federal de Campina Grande
Orientadora

Egberto Santos Carmo

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo
Universidade Federal de Campina Grande
Examinador

Profa. Dra. Maria Emília da Silva Menezes
Suplente

Alyne M. Saraiva Nagashima

Profa. Dra. Alyne Mendonça Saraiva Nagashima
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

Profa. Dra. Camila de Albuquerque Montenegro
Suplente

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me presentear com uma boa família e com tantas amizades boas que tive a oportunidade de fazer durante a minha trajetória de vida. Por me fazer forte para superar os obstáculos da vida e por todas as oportunidades concedidas.

Aos meus pais, Francisco Cicero e Maria Adriana, que nunca deixaram de me apoiar, sempre me deram forças para não desistir quando as dificuldades tentavam me derrubar, agradeço pela educação, pelo esforço, dedicação e amor. O esforço de vocês me fizeram estar em uma universidade federal. Meu Rei e minha rainha vocês não sabem o tamanho do orgulho e amor que sinto por vocês. As minhas irmã, Alanne Deyse e Luanne Aysla, que são meu sangue, obrigado por me apoiarem.

A minha orientadora, professora Francinalva Dantas, pela sua paciência e disponibilidade de estar me ajudando a concluir mais uma etapa de minha vida. A banca, Egberto Santos e Alynne Mendonça, por fazerem parte dessa conquista.

Aos meus dois amigos, Gabriel Marques e Thiago Oliveira, que foram dois irmãos que durante esses cinco anos de curso sempre estiveram ao meu lado. Os três mosqueteiros da turma de farmácia, que nossa amizade sempre prevaleça.

Ao meu amigo André Felipe, que morou comigo todo esse tempo e foi literalmente um grande irmão. Aos amigos que Cuité me presenteou, Elioce Wisdom, Patrícia Fernandes, Ericlebson Lima, Kaline, Carlos Antônio, Pedro Henrique, Allan Henrique, Junior Paiva, Alicia Pessoa, Nayara Vieira, Aninha Sousa, Isadora Alves, Raquel Dantas, Athina Neiva, Kiara Sakura, Leonardo da Costa e Francisco.

Aos amigos de Santa Cruz, Luiz Eduardo, Thiago Souza, Weberson Kennedy, Rotterdam Freire, Yans Cabral, Ramon Martins, João Luis, Marcos Filho e Josimar Nascimento.

RESUMO

A humanidade sempre buscou na natureza os recursos necessários ao atendimento das suas necessidades básicas. O uso de plantas para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática de cuidado. Os fitoterápicos são responsáveis pelo tratamento de várias doenças, como os transtornos psiquiátricos. A exemplo temos a depressão que caracteriza-se por tristeza ou irritabilidade, desinteresse ou desprazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, distúrbios do sono ou apetite, fadiga, dificuldades cognitivas e ideias recorrentes de morte. Os medicamentos convencionais são os de primeira escolha dos profissionais, mas apesar de melhorarem as condições das pessoas, causam, muitos eventos adversos. A espécie *Hypericum perforatum*, um dos poucos antidepressivos naturais, tem sido considerado como uma alternativa eficaz a outros agentes terapêuticos no tratamento da depressão leve e moderada. O objetivo do trabalho foi realizar uma revisão da literatura a respeito da planta medicinal *Hypericum perforatum*, popularmente conhecida como Erva-de-são-joão, utilizada no tratamento da depressão. Os dados foram coletados nas bases eletrônicas de dados Periódicos Capes, *Electronic Library Online (SciELO)*, *PubMed* e Google acadêmico, utilizando os descritores: *Hypericum perforatum*, atividade antidepressiva, depressão, fitoterápico, eficácia e segurança. Os estudos clínicos, meta-análises e as revisões sistêmicas dos estudos clínicos mostraram a eficácia, qualidade e segurança dos extratos de *H. perforatum* para o tratamento sintomático da depressão leve e moderada, quando comparados ao placebo e aos antidepressivos de referência. Sendo assim, é um fitoterápico que merece destaque por sua ação no controle da depressão leve e moderada, entretanto, é importante assegurar o seu uso racional, principalmente pela atuação do farmacêutico na orientação do usuário sobre os possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas, que esse medicamento pode apresentar.

Palavras chaves: *Hypericum perforatum*, depressão, fitoterapia.

ABSTRACT

Humanity has always found in nature the necessary sources for its basic needs. The use of plants for treatment, cure and prevention of diseases, is one of the oldest forms of care practice. Herbal medicines are responsible for the treatment of various diseases, such as psychiatric disorders. For example, depression is characterized by sadness or irritability, disinterest or displeasure, feelings of guilt or low self-esteem, sleep or appetite disorders, fatigue, cognitive difficulties and recurrent ideas of death. Conventional drugs are the first choice of professionals, but despite improving people's conditions, they cause many adverse events. *Hypericum perforatum*, one of the few natural antidepressants, has been considered an effective alternative to other therapeutic agents in the treatment of mild and moderate depression. The objective of this work was to carry out an review of the literature on the medicinal plant of *Hypericum perforatum*, used in the treatment of depression. The data were collected in the electronic databases of Periodic Capes, Eletronic Libary Online Online (SciELO), PubMed and Google academic, using the descriptors: *Hypericum perforatum*, antidepressive activity, depression, phytotherapy, efficacy and safety. Clinical studies, meta-analyzes, and systemic reviews of clinical studies have shown the effectiveness, quality and safety of *H. perforatum* extracts for the symptomatic treatment of mild and moderate depression compared to placebo and reference antidepressants. Therefore, it is a phytotherapeutic that deserves to be highlighted by its action in the control of mild and moderate depression, however, it is important to ensure its rational use, mainly by the pharmacist's action in guiding the user about the possible adverse effects and drug interactions.

Keywords: *Hypericum perforatum*, depression, herbal medicine.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADT	Antidepressivos tricíclicos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
IMAO	Inibidores da monoamina oxidase
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
OMS	Organização Mundial de Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 <i>Hypericum perforatum</i> L.....	20
Figura 2 Folha do <i>Hypericum perforatum</i> L.	20
Figura 3 Estrutura química dos metabólitos secundários Hiperforina (A) e Hipericina(B). ..	21

LISTA DE TABELA

- Quadro 1** Critérios utilizados pra o diagnóstico do estado depressivos segunda DSM-5 15
- Quadro 2** Levantamento bibliográfico de estudos relacionados as evidências de eficácia, qualidade e segurança do fitoterápicos à base dos extratos de *Hypericum perforatum* L. 27

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos	12
4 REFERENCIAL TEORICO	14
4.1 DEPRESSÃO	14
4.2 TRATAMENTO CONVENCIONAL PARA DEPRESSÃO	17
4.3 <i>Hypericum perforatum</i>.....	19
4.3.1 Plantas psicoativas	19
4.3.2 Aspectos botânicos	19
4.3.3 Principais constituintes químico	21
4.3.4 Atividade farmacológica	21
4.3.5 Medicamento fitoterápico	22
4.3.6 Reações adversas	23
4.4 LEGISLAÇÃO DE FITOTERAPICOS NO BRASIL	24
5 RESULTADOS	26
6. CONSIDERAÇÕES.....	29
REFERENCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

A humanidade sempre buscou na natureza fontes para o cuidado de suas necessidades básicas, principalmente pelo uso de espécies vegetais. A exemplos temos: os chineses, em 5.000 a.C. que elaboraram listas contendo nomes e aplicações de plantas medicinais; na Índia, a civilização Harappan (vale do Indo, 2.700 a 1.700 A.C.) lançou as bases para a Ayurveda, um dos sistemas de medicina mais antigos ainda em uso, baseado extensivamente no emprego de vegetais para o tratamento de doenças humanas e animais; na Grécia antiga grandes nomes como Hipócrates (460-370 a. C), Teophrastus (371-287 a.C.) Galeno (129-199 a. C.) e Dioscórides (40-90 d.C.), contribuíram para o registro e descrição das propriedades terapêuticas das plantas. Muitos outros estudos e descobertas posteriores, sobre o uso das plantas para a cura das doenças e manutenção da saúde, contribuíram para a fitoterapia (ROCHA et al., 2015).

O uso de plantas para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de terapia. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 65-80% da população dos países em desenvolvimento dependem das plantas medicinais como única forma de acesso aos cuidados básicos. Os conhecimentos populares sobre o uso e a eficácia de plantas medicinais na medicina alopática fortalece a prática do consumo de fitoterápicos, tornando válidas as informações terapêuticas que foram sendo acumuladas durante séculos (ALMEIDA et al., 2013).

Os fitoterápicos são responsáveis pelo tratamento de várias doenças, como os transtornos psiquiátricos, por exemplo, que são responsáveis por diversos agravos à vida de pacientes, como desconforto emocional, alteração em sua rotina habitual e sofrimento ou comprometimento de ordem psicológica, mental ou cognitiva. Entre eles, temos, a depressão que se caracteriza por tristeza ou irritabilidade, desinteresse ou desprazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, distúrbios do sono ou apetite, fadiga, dificuldades cognitivas e ideias recorrentes de morte. Os medicamentos convencionais são os de primeira escolha dos profissionais da área da saúde para o tratamento desses distúrbios. Porém, apesar de melhorarem as condições dos usuários, causam, como eventos adversos, sono, sedação, letargia e dependência física, entre outros, além de terem um custo elevado. Para tanto é crescente o uso de fitoterápicos com essa finalidade, pois ao contrário, eles possuem menos efeitos colaterais e um custo menor. O *Hypericum perforatum*, um dos poucos antidepressivos naturais, tem sido considerado como uma alternativa eficaz a outros agentes terapêuticos no tratamento da depressão (PEREIRA SILVA; PEREIRA SILVA, 2018).

Por tanto, considerando o aumento das prescrições de medicamentos na área da psiquiatria, a utilização de fitoterápicos com eficácia e segurança, como os medicamentos convencionais, são alternativas que devem ganhar cada vez mais espaço e atenção dos profissionais da saúde, principalmente os da psiquiatria, como escolhas de tratamento para as mais diversas patologias (para o tratamento de quadros de depressão). Entre essas alternativa temos a *H. perforatum*, uma planta medicinal que vem ganhando destaque no tratamento da depressão leve a moderada. Uma alternativa mais barata, com menos efeitos colaterais e com estudos clínicos que comprovam sua eficácia e segurança.

Portanto, o trabalho visou fazer um levantamento da literatura sobre essa planta a fim de fornecer subsídios aos profissionais da saúde e os usuários, para buscar amenizar as complicações que o tratamento convencional ainda provoca.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão da literatura a respeito da planta medicinal da *Hypericum perforatum*, utilizada no tratamento da depressão.

2.2 Objetivos específicos

- Relatar os aspectos gerais sobre depressão;
- descrever a planta *Hypericum perforatum* L.
- relatar a eficácia, qualidade e segurança da *H. perforatum* para o tratamento de depressão;
- apresentar a legislação de medicamentos fitoterápicos no Brasil, especificamente aqueles destinados ao tratamento da depressão.

3 METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido através do método da revisão da literatura, que teve como propósito reunir e resumir todas as informações científicas sobre o tema pesquisado, ou seja, permite buscar, avaliar e sintetizar as evidências disponíveis, contribuindo assim para o conhecimento da temática (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Para a construção da revisão foi levado em consideração às seguintes etapas: definição do problema e os objetivos da pesquisa; estabelecer os critérios de inclusão e exclusão das publicações; seleção da amostra; categorizar e avaliar os estudos; apresentar e interpretar os resultados (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Para a seleção dos artigos científicos foram utilizadas as bases de dados: Periódicos Capes, *Eletronic Library Online* (SciELO), *PubMed* e Google acadêmico, utilizando os seguintes descritores: *Hypericum perforatum*, atividade antidepressiva, depressão, fitoterápico, eficácia e segurança. Os artigos selecionados apresentaram as informações necessárias sobre o determinado tema. Os critérios de inclusão adotados para selecionar os artigos foram: pesquisas que relatassem a utilização da *Hypericum perforatum* para a depressão, pesquisas dos últimos 20 anos (1998-2018) artigos estarem disponíveis como o texto completo, dissertações, portarias e resoluções, disponíveis *online* de maneira gratuita, na íntegra e publicada em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão foram utilizados os seguintes itens: acesso mediante pagamento, e que nas bases de dados pesquisada os resumos não se apresentam na íntegra.

Durante a seleção dos artigos da pesquisa, foi realizada a leitura dos títulos de cada um deles e seus respectivos resumos, a fim de examinar a relação do estudo com a questão norteadora levantada para a investigação.

Para a análise da revisão, foi feita uma leitura detalhada dos artigos, a fim de verificar a aderência do objetivo deste estudo, e, por conseguinte os artigos foram organizados de acordo com os objetivos, metodologia, resultados e conclusão, a fim de se obter as diretrizes da revisão integrativa.

4 REFERENCIAL TEORICO

4.1 DEPRESSÃO

A depressão é considerada um tipo de transtorno de humor que provoca alterações mentais, corporais e distúrbio do humor. Um conjunto de sintomas que podem durar semanas, meses e perdurar por anos, que alteram a capacidade do indivíduo de realizar suas atividades normais e interferindo de forma significativa na vida pessoal, social e profissional (FEITOSA; BOHRY; MACHADO, 2011).

É um transtorno de humor crônico e recorrente, que ocasiona forte impacto na qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Caracterizado por sentimento de tristeza, culpa, pessimismo, perda de apetite, dificuldade de concentração, diminuição da libido e aumento da irritabilidade (RIBEIRO et al., 2014). Prejudicando a função da mente, distorcendo a forma como a pessoa vivencia e entende a realidade. Este distúrbio compreende fatores cognitivos, comportamentais, fisiológicos, sociais, pode surgir como um sintoma de determinada doença, ora pode coexistir junto com outros estados emocionais e outras vezes pode aparecer como causa desses sofrimentos, e que pode ocorrer em todas as faixas etárias. (MIRANDA et al., 2013).

A prevalência da população em geral de pessoas que desenvolvem algum episódio de depressão significativo em alguma época de suas vidas é de cerca de 10% a 25% e 4% apresenta síndrome depressiva grave. As mulheres apresentam aproximadamente duas vezes mais depressão que os homens, sendo que os adultos jovens são os mais propensos a sofrerem este transtorno, com idades entre 20 e 40 anos, embora possam também ocorrer em crianças. A depressão tem maior frequência entre os indivíduos com menores níveis socioeconômicos, pessoas divorciadas ou separadas e, especialmente, entre viúvos recentes, e com maior risco entre as pessoas que moram sozinhas. Outros fatores como a genética (de que certas famílias apresentam mais frequentemente este distúrbio), idade avançada, presença de eventos estressantes da vida, presença de outros transtornos psiquiátricos, doenças crônicas e eventos negativos tais como as dificuldades financeiras, nas relações interpessoais e ameaças permanentes à segurança do indivíduo, também estão associados ao desenvolvimento do transtorno (HARTMANN, MENDOZA-SASS e CESA, 2017).

O diagnóstico da depressão é realizado mediante uma entrevista clínica, através da escuta atenta as queixas relatadas pelo paciente e a busca por sintomas que possam estar sendo negligenciados ou não verbalizados. Desenvolvendo uma investigação sobre a história do paciente, analisando os principais sintomas, frequência e duração (CABRAL et al., 2015).

Segundo Duailibi e Silva (2014) os critérios utilizados para o diagnóstico e classificação dos estados depressivos se encontram no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5).

O DSM-5 estipula nove critérios, presentes no quadro 1, para a depressão, dos quais cinco dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior e que um deles deve ser obrigatoriamente: humor deprimido ou perda de interesse/prazer (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Quadro 1. Critérios utilizados pra o diagnóstico do estado depressivos segunda DSM-5

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou por observação feita por outras pessoas (p. ex., parece choroso). (Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.)
2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., uma alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês), ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias. (Nota: Em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.)
4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autor recriminação ou culpa por estar doente).
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrentes em um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

Fonte: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014

Vale ressaltar que mesmo que o paciente preencha os critérios acima o diagnóstico não é finalizado, pois alguns itens como avaliação do risco de suicídio, a investigação de história prévia de maníaco/hipomaníaco e a possibilidade de os sintomas serem decorrentes de outra doença associada ou efeito colateral de medicamento são indispensáveis (DSM 5ª edição, 2014).

4.2 TRATAMENTO CONVENCIONAL PARA DEPRESSÃO

Por volta da década de 50 foi dado início a farmacoterapia da depressão com o uso dos inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e dos tricíclicos, com o passar dos anos foram surgindo outras drogas para o tratamento da depressão como os inibidores específicos da recaptção da serotonina, os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina e entre outros (BITTENCOURT; CAPONI; MALUF, 2013).

Quando se ampliou o uso de fármacos industrializados, logo após a Segunda Guerra, observou-se que algumas drogas em teste para outros problemas de saúde melhoravam o humor de pacientes com sintomas depressivos, daí o termo antidepressivo. A primeira classe desses medicamentos foi a dos inibidores da MAO, a exemplo dessa classe tivemos a iproniazida que quando utilizada para tratar a tuberculose, percebeu-se que o humor dos pacientes melhorava. Porém, por possuir muitos efeitos colaterais, esta substância deixou de ser utilizada nas décadas seguintes. Logo depois uma segunda classe de substâncias, os antidepressivos tricíclicos (ADT), inicialmente usados como anti-histamínicos, foi dada origem a imipramina que se estabeleceu como medicamento para tratar sintomas depressivos. No decorrer dos anos, novas classes de drogas, categorizadas a partir dos tipos de receptores com os quais interagem no organismo, foram incluídas no grupo dos antidepressivos. O desenvolvimento dos Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS), na década de 1980, e por fim, nas últimas décadas do século XX e início do século XXI, outros medicamentos, como os inibidores seletivos da noradrenalina, foram lançados no mercado (OLIVEIRA; DALLA COSTA, 2004; BITTENCOURT; CAPONI; MALUF, 2013).

Os esquemas farmacológicos para o tratamento da depressão baseiam-se atuando nos neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina, que são substâncias químicas responsáveis pela regulação do humor e das nossas respostas emocionais. Os antidepressivos atuam objetivando uma melhora na sintomatologia do paciente, já que, os presentes neurotransmissores encontram-se diminuídos na doença. Dentre os antidepressivos mais utilizados, temos os IMAO, ADT, IRSS, Inibidores de Recaptura de Serotonina e Noradrenalina (IRSN). (AGUIAR, 2011).

O tratamento farmacológico convencional da depressão leve a moderada é classicamente dividida em três grandes grupos: os ADT – imipramina, amitriptilina, nortriptilina; IMAO – iproniazida, fenelzina, amiflamina; e os ISRS – fluoxetina, venlafaxina e sertralina. Mesmo com os grandes avanços nesta área e o desenvolvimento de novas classes, os profissionais envolvidos com o manejo de pacientes depressivos ainda enfrentam algumas

dificuldades, como o grande número de efeitos colaterais relacionados ao uso de tais medicações que inviabilizam seu uso, gerando a possibilidade de abandono do tratamento pelo paciente (RODRIGUES; MENDONÇA; PAULA, 2006).

Alguns dos efeitos adversos presentes nas três classes de antidepressivos utilizados no tratamento da depressão leve e moderado (MORENO, MORENO, SOARES, 1999; SCALCO, 2002; AGUIAR, 2011):

- Inibidores da monoamina oxidase: hipotensão ortostática, diarreia, edema periférico, taquicardia, ansiedade, insônia, disfunções sexuais. Em caso da descontinuação de IMAO e a administração de qualquer outra droga antidepressiva que possa levar a uma síndrome serotoninérgica: agitação, nervosismo, náuseas, vômitos, ataxia, mioclonias, tremor, convulsões, coma e em casos mais graves levar a morte do doente.
- Antidepressivos tricíclicos: hipotensão ortostática, mioclonias, convulsão, visão turva, boca seca, retenção urinária, disfunções sexuais, tremores, constipação, taquicardia, aumento dos intervalos PR e QRS no eletrocardiograma. Dificuldades de memória são mais comuns em idosos. Em dosagens elevadas, os ADTs podem causar delirium.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: insônia, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, ansiedade, agitação, acatisia, tremor, disfunção sexual, nervosismos, ataxia, mioclonias, perda ou ganho de peso. A hiponatremia por síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurético após introdução de ISRS foi relatada em idosos.

Segundo Meleiro (2000) esse efeitos colaterais variam desde sedação, sonolência, tonturas, náuseas, sintomas anticolinérgicos como boca seca, retenção urinaria, obstipação, aumento de peso, disfunção sexual até eventos mais graves como crises hipertensivas e aumento na taxa de suicídio. Desta maneira a comunidade medica vem sentindo a necessidade de uma alternativa que seja eficaz, com menos efeitos colaterais e que possa ser utilizada com segurança no tratamento da depressão leve e moderada. Dentre essas possibilidades se tem a *Hypericum perforatum*, que já tem boas experiências em países como Alemanha, Reino Unido, Holanda, Áustria e Argentina.

4.3 *Hypericum perforatum*

4.3.1 Plantas psicoativas

O uso de plantas para fins terapêuticos é um dos métodos mais antigos para o tratamento de doenças. Os transtornos psiquiátricos como o da ansiedade e a depressão são patologias que também podem ser tratadas a base de plantas. Como *Piper methysticum* (kawa kawa) espécie com o maior número de estudos controlados envolvendo pacientes com transtornos de ansiedade, indicando atividade ansiolítica. *Passiflora incarnata* e *Valeriana officinalis* apresentaram atividade neurofarmacológica, indicada no tratamento da ansiedade e insônia. *Erythrina mulungu* (mulungu) com indicação para uso adulto em quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave. O *H. perforatum* é um dos poucos antidepressivos naturais, sendo considerado como uma alternativa eficaz a outros agentes terapêuticos no tratamento da depressão, que é a planta de interesse abordada no trabalho (PEREIRA SILVA; PEREIRA SILVA, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015.)

4.3.2 Aspectos botânicos

A espécie *H. perforatum* pertence à família Hypericaceae, é uma planta herbácea perene, distribuída pela Europa, Ásia, norte da África e nos Estados Unidos. É comumente conhecida como hipérico, orelha-de-gato, alecrim-bravo, arruda-de-São-Paulo, arruda-do-campo, milfurada, Erva de São João e St. John`s Wort (ALVES et al., 2014).

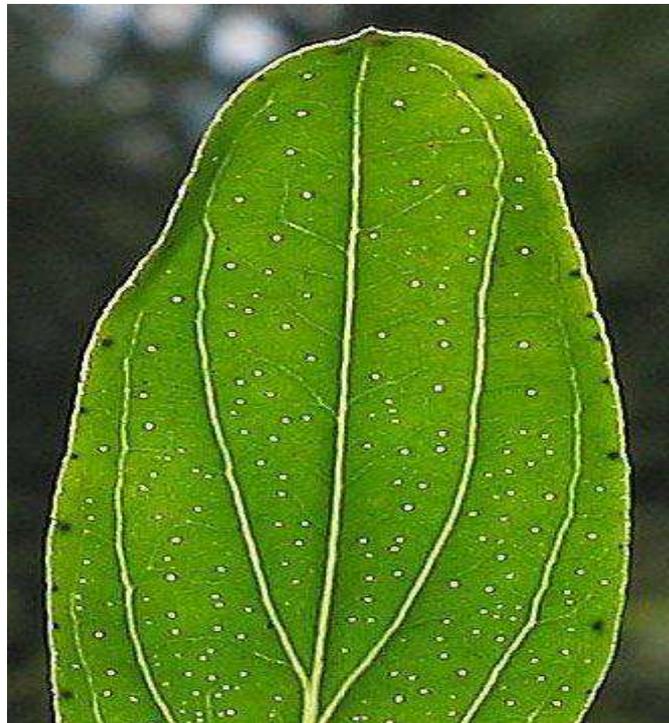
Caracteristicamente, a planta apresenta-se glabra com tamanho médio de 50 cm, podendo atingir até cerca de 1 m. É composta por flores amarelas, pentâmeras e pequenas, nas flores a pequenos pontos escuros com uma pigmentação marrom-avermelhada como mostra a figura 1, cresce em áreas ensolaradas, secas e até arenosas de origem euro-asiática. Suas folhas contêm glândulas pequenas e translúcidas lembrando perfurações como mostra a figura 2. Suas sementes são pequenas e alongadas de extremidades arredondadas sendo que expostas ao sol em temperaturas altas germinam após alguns dias. O caule é arredondado e a raiz tem consistência lenhosa e resistente que com o passar do tempo, fica ainda mais lenhosa, de cor amarelo-acastanhada e sua superfície é coberta por anéis de escamas. O gênero *Hypericum* apresenta mais de 450 espécies, sendo a *H. perforatum* a mais representativa em aparência e propriedades químicas (WALZBERG, 2010; ALVES et al., 2014).

Figura 1 *Hypericum perforatum* L.



Fonte: ALVES et al (2014).

Figura 2 Folha do *Hypericum perforatum* L.



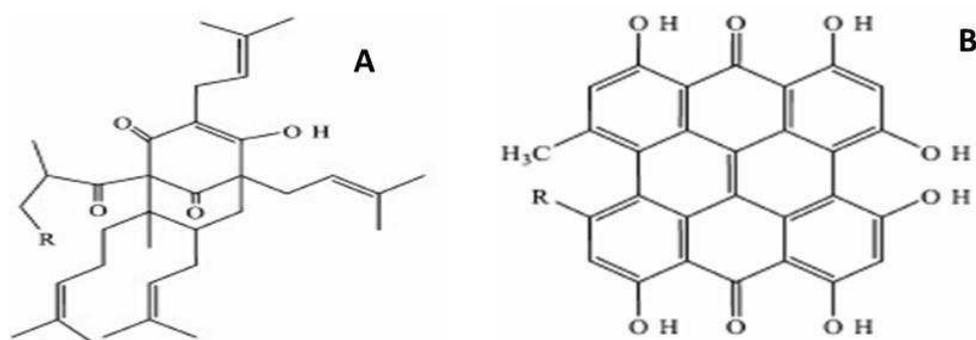
Fonte: SANTANA (2011).

4.3.3 Principais constituintes químico

A composição química de *H. perforatum* apresenta grande variedade de metabólitos secundários. Análises químicas e ensaios biológicos levaram à determinação de vários compostos ativos nos extratos, em diferentes partes da planta. A concentração e proporção dos diferentes constituintes na planta estão relacionadas as condições ambientais, período da colheita, condições da coleta, condições de armazenamento e entre outros fatores que afetam os níveis de metabólitos secundários (ALVES, 2001; YUNES, PEDROSA, CECHINEL FILHO, 2001).

As preparações mais comuns de *H. perforatum* utilizadas são extratos hidroalcoólicos, utilizandoas partes aérea da planta. Estes contêm pelo menos dez diferentes tipos de compostos bioquímicos, tendo sido identificado a presença das seguintes substâncias: naftodiantronas (Hipericina, Ciclopseudohipericina, isohipericina, Protohipericina), Flavonoide (Hiperosina, Rutina e Canferol), Floroglucinois (hiperforina e adiperforina), xantonas entre outros, contudo, se acredita que, as principais responsáveis pela ação antidepressiva é a Hiperforina e Hipericina, são as mais estudadas, como mostra a figura 3. (CHIOVATTO et al.,2011; GALEOTTI, 2017).

Figura 3 Estrutura química dos metabólitos secundários Hiperforina (A) e Hipericina(B).



Fonte: BUFALO, 2007; ALVES et al., 2014.

4.3.4 Atividade farmacológica

A *H. perforatum* é uma planta medicinal que tem reconhecida ação psicotrópica, estudos clínicos apontam que em depressões leves e moderadas a eficácia curativa equivale a de medicamentos convencionais. Na Alemanha, em 1997, foi o antidepressivo mais utilizado, com 3,7 milhões de prescrições, quatro vezes mais do que a quantidade prescrita para a fluoxetina, representando mais de 25% do total dos antidepressivos prescritos. (RODRIGUES; MENDONÇA; PAULA, 2006; WALZBERG, 2010).

Através da análise de preparações farmacêuticas contendo *H. perforatum* observa-se a presença de diversos constituintes, tais como a hiperforina, hipericina e diferentes flavonoides, e que sua eficácia baseia-se não apenas em um de seus metabolitos, mas sim no conjunto deles. Por tanto o efeito antidepressivo do extrato não depende exclusivamente da presença de hiperforina ou hipericina, mas da presença de seus diferentes constituintes químicos (PETZSCH, 2009; ROZICKI, PERGHER, BATTISTA, 2014).

Quanto ao seu mecanismo de ação, segundo a literatura o *H. perforatum* está envolvido na inibições de MAO, COMT (Catecol O-Metiltransferase), inibição da receptação de GABA (Ácido gama-aminobutírico), na modulação da produção de citocinas (inibição da expressão da interleucina-6), expressão de receptores serotoninérgicos e o eixo hipotálamo- pituitário-adrenal. Desse modo o mais provável é que o efeito farmacológico ocorra através de várias vias de sinalização distintas (ALVES. Et al., 2014; CHIOVATTO et al., 2011; ANVISA, 2016).

A planta possui uma variedade de metabolitos secundários, cada um com possíveis atividades farmacológicas. Contendo substancias ativas capazes de desempenha outras atividades além do efeito antidepressivo. Apesar da *H. perforatum* ter tornado-se muito popular como uma alternativa eficaz no tratamento da depressão leve e moderada e que os estudos farmacológicos tenham focado principalmente nessa atividade, a planta possui varias outras bioactividades como ansiolítica, sedativa, nootrópico, antiesquizofrenica, atividades anticonvulsivantes, antibacteriano, antiviral, anti inflamatória, renoprotetora, cicatrizante, antioxidante, antinociceptiva e analgésica (ALVES et al., 2014; GALEOTTI, 2017).

4.3.5 Medicamento fitoterápico

As principais formas de apresentação de *H. perforatum* são, cápsulas e comprimidos contendo extrato seco e tintura das partes aéreas da planta (folhas e flores).

Há registros na literatura de potenciais interações medicamentosas envolvendo o uso concomitante de *H. perforatum* e outros medicamentos. A possível interação medicamentosa entre o *H. perforatum* e os contraceptivos orais pode resultar em sangramentos e, até mesmo, em gravidez indesejada. Além de diminuir os níveis plasmáticos de alguns fármacos, por indução das enzimas hepáticas (citocromo P 450), tais como: ADT (amitriptilina, nortriptilina), anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), anticoagulantes (femprocumona, varfarina), digoxina, teofilina e sinvastatina. Ainda devido à indução da via metabólica do citocromo P-450, quando administrada com ciclosporina (para evitar a rejeição em transplantes) a erva interfere no efeito imunossupressor da ciclosporina provocando a queda nos níveis séricos do fármaco e a rejeição de órgãos ou tecidos transplantados que podem ocorrer em

poucas semanas após o uso concomitante de extrato de *H. perforatum* (CORDEIRO, CHUNG, SACRAMENTO, 2005; JUNIOR, PINTO, 2005; NICOLETTI et al., 2010).

Da mesma forma atua nos inibidores de proteases, como o indinavir (para tratamento de AIDS), bem como o amprenavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir, podendo também apresentar efeito similar em inibidores de transcriptase reversa não nucleosídicos, como o delavirdina, efavirenz e nevirapine, que são metabolizados pela mesma via metabólica, podendo resultar em perda da resposta virológica, desenvolvimento de resistência. A administração de *H. perforatum* com lansoprazol, omeprazol, piroxicam e sulfonamida poderá aumentar a fotossensibilidade. A síndrome serotoninérgica poderá ser causada quando a planta for utilizado, concomitantemente, com alguns fármacos das classes: ADT, ISRS, IMAO, agonistas serotoninérgicos, alcalóides do ergot e simpatomiméticos (CORDEIRO, CHUNG, SACRAMENTO, 2005; JUNIOR, PINTO, 2005; NICOLETTI et al., 2010).

4.3.6 Reações adversas

Os fitoterápicos e as plantas medicinais são produtos utilizados para várias finalidades, às vezes de forma concomitante a outros medicamentos porém a ideia de que os fitoterápicos e as plantas possuem que não causa danos é errônea, pois podem ocorrer intoxicações e efeitos colaterais relacionados ao uso (SILVEIRA et al., 2008).

O uso de fitoterápicos à base de extratos de *H. perforatum* pode causar as seguintes reações: fotossensibilizante, sintomas gastrintestinais, alergias, fadiga, agitação, ansiedade, sedação (SILVEIRA et al., 2008; ANVISA, 2016).

4.4 LEGISLAÇÃO DE FITOTERAPICOS NO BRASIL

Fitoterapia é definida como a terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal, conforme Portaria nº 971 (03/05/2006). Fitoterápico é produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal, conforme RDC nº 26 (13/05/2014) (BRASIL, 2006; BRASIL, 2014).

O principal órgão brasileiro responsável pela regulamentação de plantas medicinais e seus derivados, criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), autarquia do Ministério da Saúde que tem como finalidade proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso (BRASIL, 1999).

No ano de 2006, foram publicadas duas políticas para o setor de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. A primeira foi a Portaria Ministerial MS/GM no. 971, de 03 de maio de 2006, que aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS). A implementação da Fitoterapia no SUS representa, além da incorporação de mais uma terapêutica ao arsenal de possibilidades de tratamento à disposição dos profissionais de saúde, o resgate de uma prática milenar, onde se imbricam o conhecimento científico e o conhecimento popular e seus diferentes entendimentos sobre o adoecimento e as formas de tratá-lo. A segunda foi o Decreto no. 5.813, de 22 de junho de 2006, que aprova a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF) e dá outras providências (BRASIL, 2006; CARVALHO et al., 2008; FIGUEREDO, GURGEL, GURGEL JUNIOR, 2014).

Para manter o controle dos medicamentos é necessário o registro dos mesmos, etapa na qual são avaliados quanto a sua segurança, eficácia e qualidade antes de serem expostos a venda para utilização pela população, essa ação é realizada pela Anvisa (BRASIL, 2004).

A regulamentação em vigor para o registro de Medicamentos fitoterápicos é a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 48/2004, que determina os aspectos essenciais para a identificação botânica das espécies vegetais utilizando padrão de qualidade, identidade e provas da eficácia e segurança que validem as indicações terapêuticas propostas (BRASIL, 2004a).

Há ainda as Resoluções Específicas (RE): RE 88/2004, que contempla a Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos; RE 89/2004,

que contempla a Lista de registro simplificado de fitoterápicos; RE 90/2004, contendo o Guia para realização dos testes de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos; e RE 91/2004, que trata do Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos (BRASIL, 2004b, c, d, e).

A RDC 48/2004 permite o registro como fitoterápico apenas do derivado de droga vegetal, que é o produto de extração da matéria prima vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco, etc. De acordo com sua abrangência, “não é objeto de registro ou cadastro a planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada (BRASIL, 2004; CARVALHO et al., 2008).

A Resolução que trata especificamente do *Hypericum perforatum L.* é a RE nº 357, de fevereiro de 2002: Determinar como medida de interesse sanitário, a apreensão, em todo território nacional, de qualquer produto farmacêutico a base de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) que não possuam tarja vermelha contendo os dizeres "Venda sob prescrição médica". Apreender, em todo território nacional, qualquer produto farmacêutico a base de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) que não possuam registro nesta Agência (BRASIL, 2002).

No Brasil utiliza-se esta planta como medicamento fitoterápico sendo disponível individualmente ou em combinações, apresentado em formas farmacêuticas sólida como comprimidos ou cápsulas, com doses de 300 a 600 mg do extrato por unidade (OLIVEIRA, DALLA COSTA, 2004).

5 RESULTADOS

O presente estudo apresenta os artigos com comprovação de eficácia, qualidade e segurança do uso fitoterápico da espécie *H. perforatum*, como observado no quadro 2. Os estudos clínicos, meta-análises e as revisões sistêmicas dos estudos clínicos mostraram a eficácia e segurança dos extratos de *H. perforatum* para o tratamento sintomático da depressão leve e moderada, a maioria dos ensaios clínicos indicou eficácia para essa espécie quando comparados ao placebo e aos antidepressivos de referência.

Em um estudo de 8 semanas realizado por Mannel et al. (2010), randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia do extrato de *H. perforatum* LI 160 em 200 paciente com depressão. O estudo investigou os benefícios do extrato na depressão, em que o extrato se mostrou superior ao placebo. Em um estudo de revisão realizado por Linder et al. (2015) foi feito um levantamento dos estudos clínicos envolvendo a espécie em questão, a fim de avaliar a eficácia e aceitabilidade de tratamentos farmacológicos para a depressão, foram comparados medicamentos de classes de antidepressivos diferentes com os fitoterápicos a base de *H. perforatum*, observando que todos foram significativamente superior ao placebo.

Em uma revisão da literatura, utilizando meta-análise, realizada por Kasper et al. (2010) foi observada a eficácia e tolerabilidade do extrato de *H. perforatum* para a depressão leve e moderada, em comparação aos ADT e IRSS. Diferentes extratos padronizados de *H. perforatum* foram utilizados, sob os códigos WS 5572, LI 160, WS 5570 e ZE 117, o LI 160 apresentou-se significativamente mais eficaz que o placebo, com eficácia e melhor tolerabilidade em comparação com outros antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos de serotonina. Em dois estudos semelhantes, realizados por Rahimi et al. (2009) e Xiang et al. (2017), foram realizados meta-análises a partir de vários estudos clínicos, comparando os ISRS (fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina, escitalopram e fluvoxamina) com o extrato de *H. Perforatum*. Os resultados observados foram que o fitoterápico apresentou atividade comparável aos antidepressivos. Nos três estudos foi observado que o extrato era melhor tolerado, pois apresentava uma maior adesão dos pacientes com relação ao tratamento convencional, por conta da maior frequência de eventos adversos causados pelos antidepressivos. Os países que colaboraram para a realização dos vários estudos foram China, Alemanha, Estados Unidos e Dinamarca.

Quadro 2 Levantamento bibliográfico de estudos relacionados as evidências de eficácia, qualidade e segurança do fitoterápicos à base dos extratos de *Hypericum perforatum* L.

Indicação Terapêutica	Metodologia	Nº de Ensaios clínicos	Estudo	Referencia
Depressão leve e moderada	Estudos clínico	1	Comparação de <i>H. perforatum</i> , fluoxetina e placebo.	Moreno et al. (2006)
	Meta-analise	13	Eficácia e tolerabilidade do extrato de <i>H. perforatum</i> em comparação com os ISRS.	Rahimi et al. (2009)
	Revisão de estudos clínicos e meta-analises	36	Eficácia e tolerabilidade do extrato de <i>H. perforatum</i> em comparação ADT e ISRS	Kasper et al. (2010)
	Estudo clínico	1	Comparação entre o placebo e o extrato de <i>H. perforatum</i>	Mannel et al. (2010)
	Revisão	5	Comparação entre o <i>H. perforatum</i> e fluoxetina.	Chiovatto et al. (2011)
	Estudo clínico	1	Comparação entre o extrato de <i>H. perforatum</i> (STW 3-VI), citalopram e placebo.	Singer et al. (2011)
	Meta-analise	66	Comparação entre o <i>H. perforatum</i> e placebo.	Linder et al. (2015)
	Estudo clínico	1	Comparação entre o extrato <i>H. perforatum</i> (WS 5570) e paroxetina.	Seifritz et al. (2016)
	Meta-analise	27	Comparação entre o <i>H. perforatum</i> e os ISRS.	Xiang et al. (2017)

Em estudo realizado por Moreno et al. (2006) foi realizado a comparação de eficácia, por meio de estudo clínico duplo-cego randomizado, com a utilização de placebo, em uma amostra de brasileiros, o estudo teve a duração de oito semanas em 72 pacientes ambulatoriais com depressão leve e moderada que receberam aleatoriamente doses fixas de *H. perforatum* e fluoxetina, nas concentrações de 900 mg/dia e 20 mg/dia respectivamente, ou uma formulação placebo, observando que o extrato se mostrou menos eficaz que o medicamento convencional. Em estudo semelhante, Chiovatto et al. (2011), comparou cinco estudos clínicos e observou uma maior eficácia do fitoterápico quando comparado com a fluoxetina. Mas em ambos os estudos os autores destacaram a necessidade de uma maior amostra para melhores conclusões.

Singer et al. (2011) realizou um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com duração de até 6 semanas de tratamento para um episódio de depressão com dose de 20mg de citalopram e dose de 900mg de *H. perforatum*, padronizado como extrato STW3-VI. Nesse estudo foram utilizados 154 pacinetes, em que foi avaliado a duração da resposta e possível ocorrência de uma recaída e / ou recorrência. Observou que o extrato STW 3-VI foi mais eficiente na redução das taxas de recorrência e recidiva dos respondedores, quando comparado ao citalopram e placebo. Além disso, a duração da resposta foi aumentada no grupo tratado com extrato de *H. perforatum* STW 3-VI. Em estudo similar realizado por Seifritz et al. (2016) o extrato de *H. perforatum*, padronizado como WS 5570, foi comparado com o medicamento paroxetina e administração de placebo. O estudo consistiu em uma fase inicial em que foi administrado placebo, seguido de um grupo que recebeu 3 a 7 dias de 3 x 300 mg de extrato WS 5570, e outro grupo que recebeu 20 mg de paroxetina durante seis semanas. Com um total de 64 participantes, aqueles tratados com o extrato padronizado WS 5570 não só mostraram uma redução no escore de gravidade da depressão mas também foram produzidas maiores taxas de resposta e remissão em comparação com pacientes tratados com paroxetina.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A depressão é um transtorno de humor, uma doença que gera grande impacto ao paciente e seus familiares. Os medicamentos convencionais ainda são a prática mais usual e os possuidores de um maior número de efeitos adversos, o que causa, na maioria das vezes, não adesão ao tratamento, tornando viável a procura por alternativas terapêuticas como os fitoterápicos. O *Hypericum perforatum* é um fitoterápico que, como observado na literatura, apresenta comprovada ação no controle da depressão leve e moderada, apresentando eficácia e segurança semelhante aos antidepressivos sintéticos. Entretanto, seu uso deve ser cauteloso pois apresenta efeitos adversos e interações medicamentosas. Desse modo sendo imprescindível a orientação de um profissional da saúde, principalmente do farmacêutico o responsável pelos serviços de atenção farmacêutica e dispensação de medicamentos.

REFERENCIAS

AGUIAR, C. C. et al. Drogas Antidepressivas. **Acta Médica Portuguesa**, Portugal, n. 24, p. 091-098, 2011.

ALMEIDA, A. A. C.; CARVALHO, R. B. F.; COELHO, M. L.; FREITAS, R. M. Utilização de plantas medicinais para o tratamento da depressão: uma prospecção tecnológica. **Revista GEINTEC**. São Cristovão/SE. v.3. n.2. p. 157-166, 2013.

ALVES, H. de M. Diversidade química das plantas como fonte dos fitofármacos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**. n. 3, mai 2001.

ALVES, A. et al. Aspecto botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. Botucatu, v.16, n.3, p. 593-606 Jul/Set 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ANVISA. Memento Fitoterápico: farmacopeia brasileira. 1. ed. Brasília, 2016.

BITTENCOURT, S C.; CAPONI, S.; MALUF, S. Medicamentos antidepressivos: inserção na prática biomédica (1941 a 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia. **Mana**, v. 19, n. 2, p. 219-247, 2013.

BUFALO, A. C. **Antidepressivo *Hypericum perforatum* L. sobre o sistema reprodutivo masculino de ratos Wistar**. 2007. 81f. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

BRASIL 2004a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada no. 48 de 16 de março de 2004**. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápico junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília (DF); 2004.

BRASIL 2004b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 88 de 16 de março de 2004**. Dispõe sobre a Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos. Brasília (DF); 2004.

BRASIL 2004c. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 89 de 16 de março de 2004**. Dispõe sobre a Lista de registro simplificado de fitoterápicos. Brasília (DF); 2004.

BRASIL 2004d. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 90 de 16 de março de 2004**. Dispõe sobre o Guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos. Brasília (DF); 2004.

BRASIL 2004e. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 91 de 16 de março de 2004**. Dispõe sobre o Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos. Brasília (DF); 2004.

BRASIL 1999. Congresso Nacional. **Lei no. 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília (DF); 1999.

BRASIL 2006. Ministério da Saúde. **Portaria no. 971, de 03 de maio de 2006**. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Brasília (DF); 2006.

BRASIL 2002. **Resolução nº357, de 28 de fevereiro de 2002**. Venda sob prescrição médica do *Hypericum perforatum*. Disponível em: > <http://oads.org.br/leis/1492.pdf><. Acesso em: 02 fevereiro de 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº 26 de 13 de maio de 2014**. Conselho Federal de Farmácia. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília (DF); 2014.

CABRAL S. A. A. O et al. Qualidade de vida de idosos com depressão dependentes de psicotrópicos. **Informativo Técnico do Semiárido**. Pombal. v. 9, n. 1, p. 64-69, Jan/Jun,2015.

CARVALHO, A. C. B, et al. Situação do Registro de Medicamentos Fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. p. 314-319, Maio, 2008.

CORDEIRO, C. H. G.; CHUNG, M. C.; SACRAMENTO, L. V. S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. p.272-278, Jul/Set, 2005.

CHIOVATTO, R. D.; FUKUDA, E. Y.; FEDER, D.; NASSIS, C. Z. Fluoxetina ou *Hypericum perforatum* no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado? Uma revisão. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**. V.36, p. 168-175. Set/Dez, 2011.

DUAILIBI, K.; SILVA, A. S. M. Depressão: critérios do DSM-5 e tratamento. **Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica** v. 40, n. 1, p. 27-32, 2014.

FEITOSA, P. M.; BOHRY, S; MACHADO, E. R. DEPRESSÃO: Família, e seu papel no tratamento do paciente. **Revista de Psicologia**. Vol.14,n.21, 2011.

FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, Idê G. D.; GURGEL JUNIOR, G. D. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis**, Rio de Janeiro. v.24, n.2, p.381- 400, 2014.

GALEOTTI, N. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. **Journal of Ethnopharmacology**. p.136-146, 2017.

JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C. Plantas medicinais: cura segura?. **Química nova**. V.28, n.3, p.519-528, 2005.

KASPER, S et al. Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract for the treatment of mild to moderate depression. **European Neuropsychopharmacology**, 20, p. 747-765, 2010.

LINDER, K et al. Efficacy and Acceptability of Pharmacological Treatments for Depressive Disorders in Primary Care: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. v. 13, n. 1, p. 69-79, 2015.

MANNEL, M et al. St. John's wort extract LI160 for the treatment of depression with atypical features – A double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. **Journal of Psychiatric Research**, 44 p. 760–767, 2010.

MELEIRO, A. M. A. S. Tratamento da depressão leve a moderada: avaliação da eficácia e segurança do extrato LI 160 S de *Hypericum perforatum*. **Revista Brasileira Médica**. v. 57, n. 11, p. 1313-1323, 2000.

MENDES, K. D. D.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem**. Texto & contexto enferm. [periódico na internet] 2008; [acesso em 2019 fev 25]; v. 17, n. 4, p.758-764. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>.>

MIRANDA, M. V.; FIRMO, W. C. A.; ALVES, L. P. L. et al. Depressão infantil: aspectos gerais, diagnóstico e tratamento. **Cadernos de Pesquisa**, v. 20, n. 3, p. 101-111, 2013.

MINISTERIO DA SAÚDE. Monografia da espécie *erythrina mulungu* (mulungu). Brasília, 2015.

MORENO, R. A; MORENO D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo, vol.21, p 24-40, Mai, 1999.

MORENO, R.A et al. Hypericum perforatum versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized double-blind trial in a Brazilian sample. **Revista Brasileira Psiquiatria**. 28, p. 29–32, 2006.

NICOLETTI, M. A. et al. Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. **Revista Saúde**. p.25-39, 2010.

OLIVEIRA, A. E.; DALLA COSTA, T. Interações farmacocinéticas entre as plantas medicinais *Hypericum perforatum*, *Gingko biloba* e *Panax ginseng* e fármacos tradicionais. **Acta Farmacêutica Bonaerense**. vol. 23 nº4, 2004.

HARTMANN, J. M.; MENDOZA-SASS, R. A.; CESA, J. A. Depressão entre puérperas: prevalência e fatores associados. **Cadernos de saúde pública**, Rio grande, out, 2017.

PEREIRA SILVA, M. G.; PEREIRA SILVA, M. M. Avaliação do uso de fitoterápicos em distúrbio psiquiátricos. **Revista de Atenção à Saúde**, São Caetano do Sul, v. 16, n. 56, p. 77-82, abr./jun., 2018

PETZSCH, D. G. **Avaliação pré-clínica da atividade do tipo antidepressiva de quatro preparações comerciais de *Hypericum perforatum* e a sua correlação com os teores de hiperforina**. 89F. Dissertação de mestrado (Curso de Pós-graduação em Farmacologia) - Universidade Federal de Santa Catarina Acesso. Florianópolis, 2009.

RAHIMI, R.; NIKFAR, S.; ABDOLLAHI, M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. **Progress in Neuropsychopharmacol & Biological Psychiatry** 33, p. 118–127, 2009.

RIBEIRO, A. G. et al. Antidepressivos: uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina. **Ciência e Saúde Coletiva**. 19b(6): 1825 – 1833, 2014.

ROCHA, F. A. G.; ARAÚJO, M. F. F.; COSTA, N. D. L.; SILVA, R. P. **O uso terapêutico da flora na história mundial**. HOLOS, vol. 1, pp. 49-61, 2015. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=481547176007>. ISSN: 1518-1634. Acesso: 21 fevereiro 2019.

RODRIGUES, M. G.; MENDONÇA, M. M; PAULA, J. A. M. Análise do uso racional de *hypericum perforatum* a partir do perfil das prescrições aviadas em farmácias de Anápoles – GO. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Vol 3(2), 42 – 52, 2006.

ROZICKI, A. P.; PERGHER, G.; BATTISTA, G. A. de. Control de calidad de preparados farmacêuticos de *Hypericum perforatum* L. comercializados em Argentina de uso como psicoanalepticos. **Rer. Cienc. Tecnol.** n.22. p. 16-21. Posadas, 2014.

SANTANA, E. S. **Aspectos químicos e farmacológicos do medicamento fitoterápico *Hypericum perforatum* L.** 2011. 37f. Monografia - Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, 2011.

SEIFRITZ, E; HATZINGER, M; HOLSBOER-TRACHSLER, E. Efficacy of *Hypericum* extract WSVR 5570 compared with paroxetine in patients with a moderate major depressive episode – a subgroup analysis. **International journal of psychiatry in clinical practice.** v.20, n.3, p. 126-132, 2016.

SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia.** p. 618-626, Out./Dez, 2008.

SINGER, A. et al. Duration of response after treatment of mild to moderate depression with *Hypericum* extract STW 3-VI, citalopram and placebo: A reanalysis of data from a controlled clinical trial. **Phytomedicine,** 18, p. 739–742, 2011.

SCALCO, M. Z. Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria.** p.55-63, 2002.

WALZBERG, T. C. Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum* L.): a imagem viva da depressão. **Arte Medica Ampliada** Ano XXX. n.2. 2010. Tradução de Tania Cristina Walzberg do original: Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) als lebendige Imagination der Depression. *Elemente der Naturwissenschaft,* n.73, p.43-74, 2000.

XIANG NG, Q; VENKATANARAYANAN, N.; XIAN HO, C. Y. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders.** P. 211-221, 2017.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e Fitoterápicos: A necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova.** v.24, n.1 p 147 -152 Jun, 2001.