



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA**



MAXWELL MARX NUNES DOS SANTOS

**USO DA ERVA DE SÃO JOÃO (*HYPERICUM PERFORATUM*) NO TRATAMENTO
DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

MACEIÓ – AL

2024

MAXWELL MARX NUNES DOS SANTOS

**USO DA ERVA DE SÃO JOÃO (*HYPERICUM PERFORATUM*) NO TRATAMENTO
DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao corpo docente do curso de
Farmácia da Universidade Federal de
Alagoas como requisito parcial para a
obtenção do título de Farmacêutico.
Orientadora: Prof^a Dr^a Éurica Adélia
Nogueira Ribeiro.

MACEIÓ – AL

2024

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S237u Santos, Maxwell Marx Nunes dos.

Uso da Erva de São João (*Hypericum perforatum*) no tratamento da depressão : uma revisão de literatura / Maxwell Marx Nunes dos Santos. – 2024.

47 f. : il.

Orientadora: Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2024.

Bibliografia: f. 43-47.

1. *Hypericum perforatum*. 2. Fitoterapia. 3. Antidepressivos. 4. Depressão. I. Título.

CDU: 615.21

MAXWELL MARX NUNES DOS SANTOS

**USO DA ERVA DE SÃO JOÃO (*HYPERICUM PERFORATUM*) NO TRATAMENTO
DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

**Prof^a Dr^a Éurica Adélia Nogueira Ribeiro, Instituto de Ciências
Farmacêuticas (Orientadora)**

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Valter Alvino, Instituto de Ciências Farmacêuticas (Examinador Interno)

Prof. Dr. José Rui Machado Reys, Instituto de Ciências Farmacêuticas (Examinador
Interno)

Este trabalho é dedicado com profunda gratidão aos meus amados avós, cujo incentivo e apoio foram fundamentais para o meu crescimento e estudo. Também dedico esta obra à memória carinhosa da minha mãe, cujo legado continua a inspirar-me todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, desejo agradecer aos meus amados avós. A eles devo não apenas o incentivo constante em minha caminhada, mas também a disciplina e os valores fundamentais que me foram transmitidos por meio da educação que me concederam. Suas sábias palavras e apoio incondicional foram pilares essenciais para o meu crescimento pessoal.

Também quero agradecer ao apoio de meus pais. Mesmo estando em outra cidade durante minha faculdade, eles estiveram ao meu lado sempre que possível, me dando suporte financeiro e emocional.

Sou grato também aos meus primos Felipe e César, cuja presença e auxílio, bem como nossas brincadeiras foram imprescindíveis durante minha adaptação em outra cidade, a amizade e apoio deixou esse período que seria difícil muito mais leve.

Por fim, expresso minha profunda gratidão à minha orientadora. Sua dedicação, orientação e prontidão em ajudar foram fundamentais para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

A todos vocês, minha mais sincera gratidão. Suas contribuições foram de um valor inestimável, e levo cada uma delas comigo em minha trajetória futura. Obrigado por fazerem parte desta jornada e por tornarem este momento possível.

"A verdadeira sabedoria está em reconhecer a própria ignorância."

(Sócrates)

RESUMO

A depressão é um distúrbio psicológico que gera impacto negativo em diversos aspectos na vida milhões de pessoas ao redor do mundo. A diversidade de sintomas apresentados pela doença, juntamente com os prejuízos à saúde e ao bem-estar social, ressaltam a importância crucial de buscar intervenções eficazes. A adesão aos tratamentos farmacológicos convencionais, muitas vezes, enfrenta obstáculos significativos devido aos efeitos colaterais associados. Dessa forma, a procura por abordagens terapêuticas mais eficazes e toleráveis torna-se uma prioridade no tratamento da depressão. Nesse contexto, o *Hypericum perforatum*, também conhecido como erva de São João, surge como uma alternativa promissora no tratamento da depressão. O objetivo desta revisão de literatura foi investigar a eficácia e a segurança do *Hypericum perforatum* em seu uso terapêutico no tratamento da depressão, utilizando a escala HAM-D e ICG apresentadas nos estudos como medida. Para coletar dados e informações, foram utilizadas fontes como PubMed, Google Acadêmico e Periódicos CAPES. As palavras-chave utilizadas foram: *Hypericum perforatum*, depressão, antidepressivos, fitoterapia, efeitos adversos, eficácia, erva de São João e fitoterápicos, com suas traduções correspondentes em inglês. O período da pesquisa ocorreu entre outubro e novembro de 2023, não houve restrições quanto a idioma ou data de publicação. A pesquisa priorizou estudos clínicos em humanos, resultando na seleção de 13 artigos que se alinhavam com as palavras-chave e os objetivos do estudo. A análise dos estudos selecionados revelou que o uso de extratos de *Hypericum perforatum* demonstrou eficácia no tratamento da depressão leve a moderada em 12 estudos que utilizaram a escala de HAM-D trazendo uma média de redução de 47,4% na pontuação média da escala e 1 estudo trazendo evolução na ICG de 21,6 para 72,4% no número de pessoas normais a levemente doentes. Os estudos também trouxeram por parte dos extratos a vantagem de apresentar menos efeitos colaterais em comparação com os antidepressivos tradicionais.

Palavras-chave: *Hypericum perforatum*, fitoterapia, antidepressivo, depressão, erva de São João.

ABSTRACT

Depression is a psychological disorder that has a negative impact on many aspects of the lives of millions of people around the world. The diversity of symptoms presented by the disease, together with the damage to health and social well-being, highlight the crucial importance of seeking effective interventions. Adherence to conventional pharmacological treatments often faces significant obstacles due to associated side effects. Therefore, the search for more effective and tolerable therapeutic approaches becomes a priority in the treatment of depression. In this context, *Hypericum perforatum*, also known as St. John's wort, appears as a promising alternative in the treatment of depression. The objective of this literature review was to investigate the efficacy and safety of *Hypericum perforatum* in its therapeutic use in the treatment of depression, using the HAM-D and ICG scale presented in the studies as a measure. To collect data and information, sources such as PubMed, Google Scholar and CAPES Periodicals were used. The unitized keywords were: *Hypericum perforatum*, depression, antidepressants, herbal medicine, adverse effects, efficacy, St. John's wort and herbal medicines, with their corresponding translations in English. The research period took place between October and November 2023, there were no restrictions regarding language or publication date. The search prioritized clinical studies in humans, resulting in the selection of 13 articles that aligned with the keywords and objectives of the study. The analysis of the selected studies revealed that the use of *Hypericum perforatum* extracts demonstrated efficacy in the treatment of mild to moderate depression in 12 studies that used the HAM-D scale, bringing an average reduction of 47.4% in the average scale score and 1 study bringing evolution in ICG from 21.6 to 72.4% in the number of normal to mildly ill people. The studies also revealed that extracts have the advantage of having fewer side effects compared to traditional antidepressants.

Keywords: *Hypericum perforatum*, herbal medicine, antidepressant, depression, St. John's wort.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Hypericum perforatum</i> (Erva de São João)-----	24
Figura 2 – Folha do <i>Hypericum perforarum</i> -----	25
Figura 3 – Flor de <i>Hypericum perforatum</i> -----	26
Figura 4 – Estrutura química de hiperforina e hipericina-----	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios diagnósticos de episódio depressivo pela CID-10-----	18
Quadro 2 – Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D)-----	19
Quadro 3 - Escala de pontos CGI-S e CGI-I -----	21
Quadro 4 - Estudos acerca do uso do <i>Hypericum perforatum</i> para depressão-----	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios do DSM-V para diagnóstico de depressão-----	17
Tabela 2 - Efeitos colaterais dos antidepressivos mais utilizados -----	23
Tabela 3 - Componentes biologicamente ativos importantes presentes na Erva de São João-----	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT – Serotonina

ADT – Antidepressivo tricíclico

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APA – Associação Americana de Psicologia

CGI – Escala de Impressão Clínica Global

CID – Classificação Internacional de Doenças

CYP450 – Citocromo P450

DSM – Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DSM-V – Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ed

EDM – Episódio depressivo maior

FDA – Food and Drug Administration

GABA – Ácido gama-aminobutírico

HAM-D – Escala de Depressão de Hamilton

HP – *Hypericum perforatum*

IMAO – Inibidor da Monoaminoxidase

ISRS – Inibidor seletivo da recaptação de serotonina

NE – Norepinefrina

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNPIC – Política Nacional de Práticas Integrativas

PNPMF – Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

SNC – Sistema nervoso central

SUS – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVO	11
2.1	OBJETIVO GERAL	11
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	11
3	METODOLOGIA	12
4	REFERENCIAL TEÓRICO	13
4.1	DEPRESSÃO	13
4.1.1	<i>Impacto da depressão na sociedade</i>	15
4.1.2	<i>Diagnósticos</i>	16
4.2	ABORDAGENS TERAPÊUTICAS TRADICIONAIS PARA A DEPRESSÃO	21
4.2.1	<i>Uso de antidepressivos convencionais</i>	21
4.3	HYPERICUM PERFORATUM (ERVA DE SÃO JOÃO)	23
4.3.1	<i>História e aspectos da planta</i>	23
4.3.2	<i>Composição química e princípios ativos</i>	26
4.3.3	<i>Mecanismos de ação propostos</i>	28
4.3.4	<i>Riscos associados ao uso</i>	29
4.4	PRODUTO FITOTERÁPICO DA ERVA DE SÃO JOÃO	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

A depressão, conhecida como 'melancolia' nos tempos antigos, já era conceituada desde o século 1 a.C. Inicialmente, o termo 'depressão' designava sintomas e estados mentais que indicavam um estado emocional baixo, infeliz e desanimado. Após várias discussões, a depressão foi reconhecida como uma doença ou transtorno afetivo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a depressão como uma das principais causas de incapacidade em escala global (CANALE; FURLAN. 2006). A depressão impacta significativamente na vida cotidiana das pessoas, afetando a capacidade de desempenhar tarefas comuns, como trabalho, sono, estudo, alimentação e lazer. De acordo com informações do Relatório Mundial de Saúde Mental da OMS, observou-se um aumento preocupante de mais de 25% nos novos casos de depressão. Além disso, houve um aumento de 40% no diagnóstico de depressão no Brasil entre o período anterior pré-pandemia e o primeiro trimestre de 2022 (RIVEROS *et al.*, 2023).

Diante do problema dos transtornos depressivos, é sabido que os medicamentos utilizados nos tratamentos tradicionais da depressão causam diversos efeitos colaterais, com isso é crescente a busca por alternativas como fitoterápicos que possam contribuir para a melhoras nos casos depressivos (CARVALHO *et al.*, 2021).

Ao longo da história, as plantas medicinais têm desempenhado um papel crucial na prática médica, sendo empregadas com objetivos terapêuticos. Essa utilização proporcionou conhecimentos importantes acerca das propriedades e ação dessas plantas no organismo, contribuindo para o tratamento de enfermidades físicas e psicológicas. Desde o período Paleolítico até os dias atuais, as plantas têm sido utilizadas em tratamentos medicinais. O conhecimento adquirido ao longo desse tempo culminou na produção de fitoterápicos, medicamentos derivados exclusivamente de matéria-prima vegetal, sejam naturais ou sintéticos. Os fitoterápicos em muitos casos apresentam uma relação custo-benefício mais favorável quando comparados aos medicamentos tradicionais. Essa evolução na compreensão e aplicação das propriedades terapêuticas das plantas medicinais tem contribuído significativamente para a produção de alternativas medicamentosas relevantes na prática clínica contemporânea (CHAGAS *et al.*, 2023)

De acordo com informações da OMS, em países em desenvolvimento, 65% a 80% da população depende do uso de plantas medicinais como uma maneira de obter cuidados básicos de saúde. A confiança nos conhecimentos populares sobre a eficácia das plantas medicinais contribui para o aumento do consumo de fitoterápicos (CARVALHO *et al.*, 2021). Frente à consideração do uso de fitoterápicos, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas (PNPIC) dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) buscam ampliar as alternativas de tratamento farmacológico por meio da integração de fitoterápicos (SILVA *et al.*, 2020).

Conforme relatado por Riveros *et al.* (2023), o *Hypericum perforatum* possui grande importância farmacêutica diante de sua grande quantidade de ativos, se identificou a presença de diversas bioatividades na planta como atividade antibacteriana, cicatrização de feridas, atividade antiviral benefício no tratamento da depressão e outras doenças, sendo um destaque na área dos fitoterápicos.

Diante do aumento global dos casos de depressão e da necessidade de melhor adesão ao tratamento, os fitoterápicos se destacam como uma opção promissora para o tratamento desse transtorno, sendo o *Hypericum perforatum* uma das plantas mais associadas ao tratamento dos transtornos depressivos.

O presente trabalho busca realizar uma revisão da literatura que ofereça informações relevantes sobre o uso, eficácia e segurança do *Hypericum perforatum* e seus extratos como uma alternativa de tratamento da depressão para os pacientes que fazem e farão uso e profissionais responsáveis, além de trazê-lo como opção com um bom custo-benefício diante do custo e amplo espectro de efeitos colaterais trazidos pelos tratamentos utilizados atualmente com os antidepressivos tradicionais.

Com isso, uma revisão sobre o uso da Erva de São João se faz importante para avaliar as evidências disponíveis sobre o seu uso no tratamento da depressão, auxiliando melhor os que sofrem com a depressão ampliando as opções de tratamento e ajudando na tomada de decisões dos profissionais da saúde.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Através de revisão de literatura investigar a eficácia e a segurança do *Hypericum perforatum* no uso terapêutico do tratamento da depressão.

2.2 Objetivo específico

1. Trazer informações acerca da eficácia e segurança da erva de São João no tratamento da depressão, utilizando a escala de Hamilton e ICG apresentadas como medidas em ensaios clínicos para avaliação da eficácia.
2. Analisar os possíveis mecanismos de ação da Erva de São João acerca do alívio nos sintomas depressivos.
3. Fornecer informações para profissionais de saúde sobre o uso da Erva de São João como opção terapêutica para pacientes com depressão.

3 METODOLOGIA

Este estudo foi elaborado após consultar as seguintes bases de dados durante o período de outubro a novembro de 2023: Google Acadêmico, PubMed, Periódicos CAPES e SciELO. Foram empregadas as seguintes palavras-chave: *Hypericum perforatum*, depressão, antidepressivos, fitoterapia, efeitos adversos, eficácia, erva de São João, fitoterápicos, uso tradicional da erva de São João, e suas traduções correspondentes em inglês: depression, antidepressant, antidepressive, herbal medicine, side effects, efficacy, St. John's wort, phytotherapy.

Não houve preferência por idioma ou período de publicação ao realizar a pesquisa, foram escolhidos artigos que incorporavam no título ou no resumo informações relacionadas ao tópico de estudo. A seleção dos artigos para a revisão baseou-se na leitura seguida da verificação da relação com os temas de interesse da revisão. Os artigos considerados como relevantes para a pesquisa foram ensaios clínicos que traziam comparação de extratos da Erva de São João com placebo ou antidepressivos tradicionais.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 DEPRESSÃO

O conceito de depressão teve aparição relativamente recente na história, sendo utilizado pela primeira vez por volta de 1960 para descrever um estado de desânimo ou perda de interesse pela vida. Este desenvolvimento do termo “depressão” está associado ao declínio das crenças mágicas e superstições que anteriormente moldavam a compreensão dos distúrbios mentais (RUFINO *et al.*, 2018).

A depressão é um transtorno que pode ter origem em uma variedade de influências nos domínios emocionais e do ânimo, manifestando-se principalmente por uma sensação constante de tristeza e uma perda significativa da capacidade de desfrutar da maioria das atividades. Esta condição representa uma patologia que resulta em restrições na capacidade funcional e exerce seu impacto nos aspectos psicológicos e sociais da vida de um indivíduo (NÓBREGA *et al.*, 2015). São acarretadas mudanças no aspecto psicológico que divergem conforme os sintomas manifestados. A perda de capacidade de sentir prazer e de sentir alegria geralmente se associa a uma persistente sensação de cansaço e fadiga, acompanhada por distúrbios no padrão de sono e na alimentação. Além disso, a depressão frequentemente inclui o aparecimento de pensamentos negativos, preocupações com o fracasso e uma sensação de lentidão (LIMA *et al.*, 2016).

A depressão não se limita apenas a seus sintomas prejudiciais para a saúde do indivíduo, pois ela também ocasiona danos abrangentes em diversas esferas da vida pessoal. Ela tem o potencial de gerar incapacidade, que pode ser tanto temporária quanto permanente, dependendo de sua complexidade e das variáveis envolvidas. Além dos impactos evidentes na saúde física e emocional, a depressão pode causar prejuízos significativos nas áreas cognitiva e emocional, chegando até mesmo a levar a um estado de apatia ou inércia em que o indivíduo se encontra em um estado semelhante a um estado vegetativo. (GIGNER *et al.*, 2021). A combinação de todos esses sinais e sintomas, juntamente com a tristeza profunda e duradoura, resulta em um quadro de sofrimento considerável para o indivíduo. Este sofrimento abrange o desespero, dor emocional, sentimento constante de culpa e inutilidade. Isso provoca significativa diminuição em sua autoestima, independente da presença de justificativas claras para essa diminuição. Além disso a pessoa enfrenta dificuldade em manter a

concentração e clareza mental, bem como tomar decisões. Por fim, pensamentos sobre a morte e até mesmo o suicídio podem surgir como parte desse complexo quadro clínico (SOUZA *et al.*, 2022).

A gravidade da depressão é determinada com base na quantidade e intensidade dos sintomas manifestados. É importante destacar que essa condição pode variar em intensidade, abrangendo desde quadros leves até casos mais moderados e graves, com a possibilidade de hospitalização nos dois últimos, sobretudo quando há presença de pensamento suicida. Além disso, é importante reconhecer que fatores genéticos e hereditários podem ter papel importante nos casos de depressão. Ela também pode surgir em resposta a disfunções bioquímicas no cérebro provocadas por traumas na infância, exposição a estresse físico e psicológico, doenças sistêmicas como hipotireoidismo e consumo de substâncias ilícitas como as anfetaminas (RUFINO *et al.*, 2018).

Em meio aos estudos sobre a fisiopatologia da depressão seu mecanismo foi vinculado a alterações agudas nos níveis sinápticos dos neurotransmissores, visando a formação de hipóteses em torno dos distúrbios de humor. Na década de 1950, as observações sobre os efeitos dos Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO) e dos Antidepressivos Tricíclicos (ADTs) sugeriram que os IMAOs elevavam as concentrações cerebrais de noradrenalina e serotonina, enquanto os ADTs inibiam a recaptação das monoaminas, especialmente noradrenalina, resultando em um aumento agudo nos níveis sinápticos. Essas descobertas e outras pesquisas culminaram, em 1965, na formulação da hipótese catecolaminérgica, que propunha a redução nos níveis de noradrenalina na sinapse como causa dos transtornos depressivos. Além da hipótese catecolaminérgica, outra teoria surgiu, a da dessensibilização de receptores, fundamentada na alteração na sensibilidade dos receptores pré e pós-sinápticos, sem modificação nos neurotransmissores. Esta hipótese foi originada pela observação do tempo de 2 a 3 semanas necessário para os antidepressivos exercerem seus efeitos (LAFER; VALLADA. 1999).

4.1.1 Impacto da depressão na sociedade

Em 2004, a OMS destacou que a depressão estava entre as principais causas de doença em todo o mundo, classificando-a como a terceira maior. Além disso, preocupações e projeções indicavam que, à medida que o tempo avançasse, até 2030, a depressão poderia superar todas as outras condições e se tornar a principal causa de morbidade global, sublinhando sua crescente importância no cenário de saúde pública (HARTMANN *et al.*, 2017).

De acordo com BRITO *et al.* (2022), informações extraídas da análise do Global Burden of Disease (GBD), conduzida em 2019, revelaram que mais de 270 milhões de indivíduos enfrentavam algum tipo de distúrbio depressivo naquele período. Esse valor equivale a cerca de 3,8% da população global na época. Além disso, o estudo apontou que a prevalência de transtornos depressivos no Brasil estava estimada em torno de 4,3%. Conforme Brasil (2023), constata-se que a taxa de ocorrência de depressão ao longo da vida no Brasil é estimada em cerca de 15,5%, com uma notável diferença de gênero: as mulheres apresentam uma taxa de prevalência em torno de 20%, enquanto os homens registram uma taxa de 12%.

Ainda no Brasil segundo SOUZA *et al.* (2022), houve aumento nos casos de depressão entre adolescentes, esse aumento merece destaque devido a manifestação mais acentuada e prolongada dos sintomas depressivos nesse grupo etário, resultando em consequências negativas significativas para o desenvolvimento de sua identidade, bem como para suas interações sociais, familiares e acadêmicas.

Apesar de trazer altas consequências aos adolescentes a depressão pode impactar o indivíduo em qualquer fase da vida, embora seja relevante notar que o transtorno mental se manifesta de maneira mais proeminente em pessoas de meia-idade. No entanto, é importante ressaltar que, ao longo das últimas décadas tem se observado um aumento notável na ocorrência da depressão em jovens adultos e adolescentes, o prejuízo causado pela doença principalmente nessa fase da vida gera impacto direto no aspecto socioeconômico e desempenho individual no ambiente de trabalho, causando redução na produtividade individual e levando a eventuais afastamentos no trabalho (RUFINO *et al.*, 2018).

Mesmo com os avanços nas pesquisas que buscam compreender o papel do cérebro na explicação dos aspectos positivos e negativos da condição humana e a

adição de possibilidades de tratamento como o uso de antidepressivos e psicoterapia, é alarmante constatar que a taxa de suicídio, que ocorre em cerca de 15% dos casos permanece estável, e ainda assim há uma notável tendência de aumento nos riscos de transtornos depressivos nos últimos anos. Os epidemiologistas sugerem que as transformações temporais na sociedade podem ter desempenhado um papel significativo nesse aumento do risco de depressão. Por exemplo, a incerteza em relação ao emprego entre os jovens e o adiamento do casamento associados a questões como falta de suporte e ambiente social desfavoráveis, são fatores que possivelmente contribuam para essa tendência (JARDIM, 2011).

4.1.2 Diagnósticos

O diagnóstico da depressão é estabelecido com base na avaliação do histórico de vida do paciente, considerando, adicionalmente, a existência de certos sintomas que se manifestam em termos de duração e intensidade variados. É importante observar que a condição depressiva pode surgir como um sintoma secundário de outras enfermidades, o que justifica a necessidade de realizar um diagnóstico diferencial (RUFINO *et al.*, 2018).

A depressão é caracterizada pela tendência à recorrência de episódios depressivos, sendo classificada como tal somente quando a queda no humor e outros sintomas persistem por um período mínimo de duas semanas (BAPTISTA *et al.*, 2011).

Segundo BAPTISTA *et al.* (2011), os critérios de diagnóstico são fundamentados em diretrizes fornecidas pelos manuais de classificação de transtornos mentais internacionais, como o DSM (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) da Associação Americana de Psicologia (APA) e o CID (Classificação Internacional de Doenças) da OMS. Esses manuais oferecem orientações para identificar sintomas como humor deprimido e a incapacidade de experimentar prazer em atividades anteriormente gratificantes, além de abordar outros sintomas adicionais, como distúrbios do sono, retardo psicomotor, sentimentos de culpa e inutilidade, bem como a presença de ideias suicidas ou tentativas de suicídio.

Conforme estabelecido no DSM-V (2013), a depressão é caracterizada por um episódio depressivo maior (EDM), o qual requer a presença de, no mínimo, cinco ou mais sintomas, dentro os nove descritos no manual (conforme indicado na tabela 1),

para um diagnóstico preciso. O mesmo manual especifica que o diagnóstico de EDM exige que esses sintomas persistam por um período mínimo de duas semanas, afetando a maior parte do dia, e que o indivíduo esteja com o humor reduzido na maior parte do dia, além de acentuada falta de interesse e prazer em praticamente todas as atividades. (CIZIL *et al.*, 2019).

Além do EDM, a depressão pode se manifestar sob as formas de transtorno depressivo maior crônico ou persistente (distímia), nesse caso é necessário que o indivíduo esteja com o humor constantemente deprimido por pelo menos dois anos em adultos, e por pelo menos um ano em crianças e adolescentes. O DSM-V classifica a distímia como uma consolidação do transtorno depressivo maior crônico e do transtorno persistente. (CIZIL *et al.*, 2019)

Tabela 1: critérios do DSM-V para diagnóstico de depressão

(continua)

- 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 autorrecriminação ou culpa por estar doente).

Tabela 1: critérios do DSM-V para diagnóstico de depressão

(conclusão)

- | | |
|----------|--|
| 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 recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio |

Fonte: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014

Já segundo as diretrizes da CID-10, a condição depressiva é estratificada com base em sua gravidade, sendo classificada como leve, moderada ou grave. A CID-10 detalha os sintomas em três categorias essenciais e oito categorias adicionais, como delineado no quadro 1. A depressão de grau leve é identificada quando pelo menos dois sintomas fundamentais e pelo menos dois sintomas acessórios estão presentes. No caso de depressão moderada é diagnosticada quando há a presença de, no mínimo, dois sintomas fundamentais e, pelo menos, três sintomas acessórios. Por sua vez, a depressão grave é estabelecida quando se observa a presença de, pelo menos, três sintomas fundamentais combinados com a manifestação de pelo menos quatro sintomas acessórios (CAMPOS *et al.*, 2017).

Quadro 1. Critérios diagnósticos de episódio depressivo pela CID-10

SINTOMAS FUNDAMENTAIS	SINTOMAS ACESSÓRIOS
1. Humor deprimido ou tristeza persistente	1. Concentração e atenção reduzidas
2. Perda de interesse e prazer	2. Autoestima e autoconfiança reduzidas
3. Fatigabilidade aumentada ou perda de energia física ou mental	3. Visões desoladas e pessimistas do futuro
	4. Ideias de culpa e inutilidade
	5. Ideias ou tentativas de suicídio
	6. Sono perturbado
	7. Apetite diminuído
	8. Atividade diminuída

Fonte: CID-10. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artmed, 1993.

No contexto das ferramentas de avaliação da gravidade da depressão, destaca-se a Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D). Essa escala foi desenvolvida na década de 1950 por Hamilton e, originalmente, compreendia 21 itens (conforme indicado no quadro 2) destinados à avaliação por parte de observadores. Posteriormente, passou por uma redução, ficando com 17 itens de avaliação. Cada item na escala possui um escore atribuído, variando entre zero e dois ou entre zero e quatro, dependendo da natureza do item em questão. A soma total dos escores dos itens pode variar de zero a 52 na versão de 17 itens da escala (NETO *et al.*, 2001).

A Escala HAM-D não estabelece um ponto de corte claro entre o estado de normalidade e morbidade. No entanto, é geralmente aceito que escores situados entre 7 e 17 pontos tendem a caracterizar uma depressão leve, enquanto escores entre 18 e 24 pontos indicam um quadro de depressão moderada. Em contrapartida, escores superiores a 25 pontos são associados a um diagnóstico de depressão grave. A avaliação com base na Escala de Hamilton é conduzida por meio de entrevistas aplicadas por equipes de profissionais com sólida experiência clínica. Esta escala é amplamente reconhecida como o "padrão-ouro" para a avaliação da depressão. Além disso, a escala HAM-D pode ser usada como um ponto de referência para a comparação com outras escalas mais recentes, a fim de verificar a confiabilidade desses instrumentos. É recomendado pelos autores que a HAM-D seja aplicada principalmente em pacientes que já receberam um diagnóstico de transtorno depressivo (NETO *et al.*, 2001).

Quadro 2: Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D)

(continua)

ITEM	ESCORE
1. Humor deprimido	0-4
2. Culpa	0-4
3. Suicídio	0-4
4. Insônia inicial	0-2
5. Insônia intermediária	0-2
6. Insônia atrasada	0-2
7. Trabalho e interesses	0-4

Quadro 2: Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D)

(conclusão)

ITEM	ESCORE
8. Retardo	0-4
9. Agitação	0-4
10. Ansiedade (psíquica)	0-4
11. Ansiedade (somática)	0-2
12. Somático gastrointestinal	0-2
13. Somático geral	0-2
14. Genital	0-4
15. Hipocondria	0-4
16. Insight	0-4
17. Perda de peso	0-4

Adaptado de Neto *et al.*, 2001

Conforme discutido por Morrens *et al.* (2022) A Escala de Impressão Clínica Global (CGI) é um instrumento de avaliação que tem como finalidade a avaliação da gravidade geral da condição do paciente e utilização somada as demais escalas, diferente das demais, em vez de se concentrar nos sintomas depressivos individuais ela foca na situação geral de saúde. Ela requer que o profissional de saúde avalie a gravidade da doença sob uma perspectiva holística, exigindo que o médico leve em consideração uma visão abrangente da condição do paciente. A CGI é uma ferramenta simples e prática que reflete diretamente o julgamento clínico do médico, que considera impressões clínicas sobre a gravidade da depressão com base em observações de comportamento, sintomas e funcionamento do paciente, tanto do ponto de vista do profissional de saúde quanto das informações relatadas pelo próprio paciente.

No processo de avaliação do estado geral do paciente, o avaliador deve estabelecer uma visão ampla do quadro do paciente, levando em consideração fatores como o grau de comprometimento, o impacto da doença na vida do paciente, os níveis de angústia e a gravidade da condição. O único requisito fundamental para a utilização da CGI é que a avaliação seja realizada por um médico com experiência na doença em questão. (BUSNER; TARGUM. 2007).

A CGI se divide em duas partes: CGI-S (Severidade), que avalia o nível de gravidade da doença em sete categorias (como indicado no quadro 3), variando de “1” (normal) a “7” (gravemente doente); e CGI-I (Melhora), que avalia a melhora ou piora do paciente em relação ao seu estado inicial. A avaliação na CGI-I segue um padrão semelhante ao anterior, com uma escala que varia de “1” (muito melhor) a “7” (muito pior). Essas avaliações globais, realizadas pelo profissional de saúde, fornecem uma perspectiva ampla do estado do paciente. (BUSNER; TARGUM. 2007).

Quadro 3: Escala de pontos CGI-S e CGI-I

CGI-S (SEVERIDADE)	CGI-I (MELHORA)
1. Normal – não doente	1. Muito melhor – Sintomas mínimos ou Ausência
2. Limítrofe	2. Muito melhor – Sintomas residuais mínimos
3. Levemente doente	3. Melhor
4. Moderadamente doente	4. Nenhuma alteração
5. Marcadamente doente	5. Minimamente pior
6. Gravemente doente	6. Muito pior – Piora significativa
7. Extremamente Grave	7. Muito pior – Piora

Adaptado de Busner e Targum, 2007.

4.2 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS TRADICIONAIS PARA A DEPRESSÃO

4.2.1 Uso de antidepressivos convencionais

No desfecho da década de 1950, a descoberta e subsequente utilização de medicamentos antidepressivos desempenharam um papel crucial no manejo da depressão, fornecendo uma valiosa contribuição para a compreensão dos mecanismos subjacentes aos transtornos depressivos. Esse avanço transformou a depressão em uma condição passível de tratamento medicamentoso, semelhante a outras condições de saúde. Isso abriu caminho para abordagens terapêuticas baseadas em medicamentos, tornando-se um marco importante no tratamento da depressão. (MORENO *et al.*, 1999).

Os medicamentos antidepressivos são agentes farmacológicos que desempenham o papel de reduzir e aliviar os sinais e sintomas associados aos

distúrbios depressivos. Em grande parte das situações, esses medicamentos geralmente atuam ao impedir a recaptação ou a degradação dos neurotransmissores monoaminérgicos, ampliando a quantidade disponível de serotonina, dopamina e noradrenalina nas sinapses neuronais. A eficácia terapêutica do tratamento com antidepressivos costuma se manifestar tipicamente em um período de 3 a 4 semanas após o início do tratamento. A fase de manutenção da terapia abrange um período de 6 a 12 meses, após o qual, se apropriado, é considerada uma abordagem gradual para a descontinuação do medicamento dentro do contexto do tratamento. Em situações em que a doença se torna crônica, o tratamento pode se estender ao longo da vida, se necessário (JÚNIOR; TREVISAN. 2021).

Entre os medicamentos antidepressivos empregados no tratamento da depressão, merecem destaque os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), entre outros. Há uma diversidade de agentes farmacológicos disponíveis, e a seleção do medicamento adequado varia conforme as características clínicas e o histórico de cada paciente. Além disso, a escolha precisa ser feita com cautela em determinadas populações, como adolescentes, gestantes, idosos e crianças, levando em consideração suas necessidades específicas (VARGAS *et al.* 2022). O também tratamento deve levar em conta a eficácia, segurança, tolerabilidade, toxicidade, riscos de superdosagem, efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas (SCHENKEL *et al.*, 2016)

De acordo com Moreno *et al.* (1999), os IMAO atuam inibindo a atividade da enzima monoaminoxidase, prevenindo o metabolismo da serotonina, noradrenalina e dopamina por essa enzima, o que culmina em um aumento da disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. Os ADTs exercem sua ação bloqueando a recaptação das monoaminas, principalmente norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT), e, em menor medida, a dopamina (DA). Enquanto isso, os ISRSs agem de maneira potente e seletiva, inibindo a recaptação de serotonina, o que resulta em um aumento na transmissão serotoninérgica.

Segundo Scalco (2002), os principais efeitos colaterais associados aos antidepressivos mais utilizados são os relatados na tabela 2:

Tabela 2: Efeitos colaterais dos antidepressivos mais utilizados

Antidepressivos tricíclicos (ADTs)	Hipotensão ortostática, boca seca, tremores, constipação, taquicardia, alterações no eletrocardiograma, como o aumento nos intervalos PR e QRS, e redução da pressão arterial.
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	Insônia, ansiedade, hipotensão ortostática, diarreia, edema periférico e taquicardia.
Inibidores da recaptção de serotonina (ISRSs)	Náuseas, vômitos, diarreia, insônia, ansiedade, agitação, acatisia, tremores, dor de cabeça e disfunção sexual.

Adaptado de Scalco (2002)

De acordo com um estudo clínico conduzido por Behnke e colaboradores (2002), os antidepressivos convencionais usados no tratamento da depressão frequentemente estão associados a uma variedade de efeitos adversos. Isso resulta em uma diminuição da dose terapêutica ou até na interrupção do tratamento durante os primeiros dias de uso em quase metade dos pacientes. Como alternativa, muitas vezes, tratamentos alternativos, como antidepressivos fitoterápicos, são prescritos. Devido ao amplo espectro de efeitos colaterais gerados por medicamentos antidepressivos sintéticos, o extrato da planta Erva de São João (*Hypericum perforatum*) ganhou aceitação considerável na Alemanha.

A utilização da Erva de São João para aliviar os sintomas da depressão leve a moderada pode apresentar benefícios significativos em relação aos antidepressivos convencionais, pois tende a causar menos efeitos colaterais indesejados. (DI CARLO *et al.*, 2001)

4.3 *HYPERICUM PERFORATUM* (ERVA DE SÃO JOÃO)

4.3.1 História e aspectos da planta

Desde a Idade Média, o *Hypericum perforatum* (representada na figura 1) tem sido empregado para fins terapêuticos. Antigos fitoterapeutas e médicos, como

Hipócrates, Plínio, Dioscórides, Teofrasto e Galeno, documentaram as propriedades medicinais da Erva de São João, destacando sua eficácia na cicatrização de feridas e no tratamento de distúrbios neurais. Embora seu uso mais comum atualmente seja associado ao tratamento da depressão e outros transtornos psicológicos, essa planta também apresenta potencial para intervenção em outras condições médicas (KUMAR *et al.*, 2000). Contudo, hoje a principal indicação dos produtos feitos a partir da Erva de São João são para o tratamento da depressão (LINDE, 2009).

Figura 1: *Hypericum perforatum* (Erva de São João).



Fonte: DI CARLO *et al.* (2014)

A Erva de São João, é uma planta perene com flores amarelas de cinco pétalas que cresce abundantemente nos Estados Unidos, Europa e Ásia. Ela pertence à família Hypericaceae. O nome "Hypericum" tem origem grega, derivando de "hyper," que significa "acima," e "eikon," que significa "imagem." Os ramos dessa planta costumavam ser colocados acima de imagens e estátuas nas residências gregas e romanas, pois acreditava-se que a planta possuía poderes místicos que poderiam oferecer proteção. Por outro lado, o termo "perforatum" foi atribuído devido às pequenas glândulas excretoras translúcidas presentes nas folhas (representada na figura 2), que se assemelham a perfurações. O nome popular da planta, "Erva de São João" ou "St. John's Wort," está relacionado ao fato de que ela costuma florescer por volta do dia de São João, em 24 de junho, ela também é conhecida como hipérico,

orelha-de-gato, alecrim-bravo, arruda-de-São-Paulo, arruda-do-campo e milfurada (DI CARLO *et al.* 2001; ALVES *et al.*, 2014).

Figura 2: Folha de *Hypericum perforatum*.



Fonte: <https://www.museubiodiversidade.uevora.pt/elenco-de-especies/biodiversidade-actual/plantas/angiospermicas/hypericum-perforatum/> (2023)

A Erva de São João é uma planta que não possui pelos e tem um tamanho médio de aproximadamente 50 cm, podendo crescer até 1 metro de altura. Suas sementes são pequenas, alongadas e têm extremidades arredondadas. O caule é arredondado e exibe duas linhas longitudinais proeminentes. Ele cresce verticalmente e se ramifica na parte superior. As folhas são ovais e lineares, variando de 7 a 40 mm de comprimento, e contêm glândulas oleosas que formam uma camada oleosa incolor sobre a superfície das folhas. As flores possuem uma coloração amarelo-alaranjada brilhante (ver figura 3), com o cálice e a coroa ornamentados com pontos pretos distintos. Cada flor tem cinco pétalas assimétricas. Em condições de temperaturas elevadas, suas sementes podem germinar em poucos dias (ALVES *et al.* 2014).

Conforme relatado por Di Carlo *et al.* (2001) no tratamento da depressão, costumam ser empregados extratos alcoólicos padronizados, feitos a partir da planta seca e formulados em diferentes apresentações como comprimidos, cápsulas e xaropes. Estes extratos possuem variações na composição de seus componentes

ativos, sendo os principais as naftodiantronas (hipericina) e os floroglucínóis (hiperforina).

Figura 3: Flor de *Hypericum perforatum*.



Fonte: <https://www.floresyplantas.net/hypericum-perforatum/> (2023)

4.3.2 Composição química e princípios ativos

O *H. perforatum* tem uma composição química que inclui óleo essencial, taninos, resinas, pectina, naftodiantronas como hipericina e pseudohipericina, flogoglucínóis como a hiperforina, flavonoides, procianidinas, fitosteróis, vitaminas C, carotenos, aminoácidos e saponinas (CORDEIRO *et al.*, 2005). A concentração e a proporção dos vários componentes presentes na planta estão diretamente ligadas às condições do ambiente, à época da colheita, ao processo de secagem e às condições de armazenamento (ALVES *et al.*, 2014).

Conforme relatado em estudo realizado por Linde (2009), estão listados na tabela 3 os principais componentes ativos, respectivas partes da planta onde são encontrados e o tipo de atividade exercido por cada um.

Tabela 3: Componentes biologicamente ativos importantes presentes na Erva de São João

(continua)

GRUPO COMPONENTES	DE COMPONENTES	PARTES DA PLANTA	AÇÃO
Naftodiantronas	Hipericina e pseudo-hipericina	Flores, botões	Antidepressiva, antiviral, fotossensibilizante
Floroglucínóis	Hiperforina e adhiperforina	Flores, botões	Antidepressivo, antibiótico
Flavonóides	Quercetina, hiperosideo, quercitrina, isoquercitrina, rutina	Folhas, talo, botões	Antidepressivo, antiinflamatório

Tabela 3: Componentes biologicamente ativos importantes presentes na Erva de São João

(conclusão)

GRUPO DE COMPONENTES	COMPONENTES	PARTES DA PLANTA	AÇÃO
Biflavonóides	Biapigenina	Flores	Sedativa, antiinflamatória
Procianidinas	Procianidina, catequina, epicatequina	Partes aéreas, flores, botões	Antiinflamatório, antioxidante

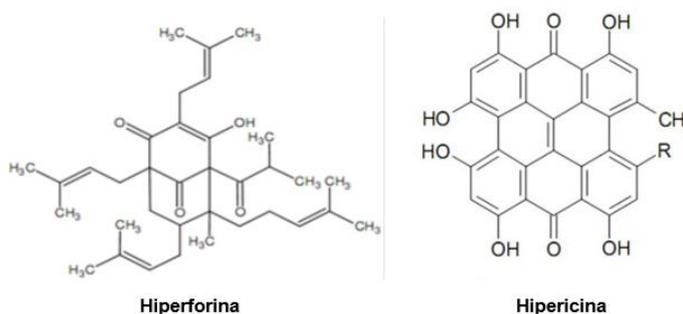
Adaptado de LINDE (2009)

Os extratos derivados do *Hypericum perforatum* estão entre os medicamentos fitoterápicos mais minuciosamente estudados. Eles consistem em mais de 150 componentes com efeitos variados, que podem ser agonistas, sinérgicos ou, em alguns casos, antagonistas parciais. No entanto, aproximadamente de 30% a 50% dos compostos presentes nesses extratos ainda não foram identificados, e entre essas substâncias não identificadas, pode haver contribuições para os efeitos clínicos observados. (LINDE, 2009)

De acordo com a pesquisa conduzida por Riveros et al. (2023), o *H. perforatum* possui uma composição fitoquímica diversificada, na qual as hipericinas e a hiperforina se destacam não apenas por sua notoriedade, mas também por servirem como indicadores característicos dessa planta. Os componentes encontrados desempenham diversas funções terapêuticas, incluindo atividades antivirais, antimicrobianas, antitumorais, anti-inflamatórias e, sobretudo, têm um papel relevante no tratamento da depressão.

Os principais componentes característicos e que desempenham um papel fundamental nos efeitos antidepressivos da Erva de São João incluem as naftodiantronas, como hipericinas e pseudo-hipericinas, e os floroglucínóis, com destaque para a hiperforina. Esses compostos têm um impacto direto nos efeitos antidepressivos da planta. Além disso, a hipericina desempenha um papel na atividade antiviral e na formação de pigmentos nas flores e folhas. No entanto, é importante observar que a hiperforina é a principal responsável pelas possíveis interações com outros medicamentos, apesar de sua contribuição para os efeitos antidepressivos. Dado esse destaque a esses constituintes, as hipericinas e hiperforinas (representadas na figura 4) são os principais componentes dos extratos de *H. perforatum*. (LINDE, 2009)

Figura 4: Estrutura química da hiperforina e hipericina



Fonte: ALVES *et al.* (2014)

4.3.3 Mecanismos de ação propostos

Em pesquisas iniciais, conforme destacado por Linde (2009), sugeriram que o principal mecanismo dos extratos de *H. perforatum* era comparável ao dos IMAO. Alguns estudos indicaram um efeito inibidor da enzima, embora as concentrações eficazes fossem consideravelmente baixas para confirmar totalmente os efeitos antidepressivos clínicos. Além disso, os experimentos em laboratório demonstraram que a hiperforina e adiperforina têm a capacidade de inibir a recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina, enquanto extratos sem hiperforina mostraram um efeito semelhante, mas de maneira reduzida. Embora a evidência clínica forneça alta plausibilidade para os efeitos antidepressivos dos extratos de *H. perforatum*, ainda persistem debates sobre quais constituintes são mais relevantes nesse efeito.

Pesquisas realizadas *in vitro* sugerem que os flavonoides encontrados na erva de São João apresentam afinidade por receptores GABA, o que pode estar diretamente relacionado aos efeitos leves de sedação associados à planta. No entanto, a hiperforina ainda é vista como principal responsável pelo efeito antidepressivo. Vários estudos demonstraram sua influência nos sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico e colinérgico, o que levou à suposição de que a hiperforina seja o principal componente responsável pelo efeito antidepressivo. Experimentos em animais também revelaram que a hiperforina possui efeitos ansiolíticos, além dos antidepressivos. Apesar dessas descobertas, pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer completamente o mecanismo de ação da erva de São João em seres humanos (FIELD *et al.*, 2000).

Conforme Alves et al. (2014), experimentos em animais utilizando extratos de *H. perforatum* mostraram uma regulação negativa da densidade do receptor β 1-adrenérgico e variações quantitativas nos receptores 5-HT do córtex. Essa regulação negativa é considerada um indicativo clínico associado à eficácia antidepressiva observada com a administração crônica de antidepressivos. No entanto, dada a complexidade do mecanismo de ação da planta, é provável que o efeito farmacológico ocorra por meio de múltiplas vias de sinalização distintas.

Segundo Chiovatto et al. (2011), embora a atividade antidepressiva seja frequentemente atribuída à hiperforina, outros componentes, como hipericina, pseudohipericina, flavonoides e proantocianidinas oligoméricas, podem estar envolvidos direta ou indiretamente nos efeitos antidepressivos da Erva de São João. Vários estudos demonstraram a redução da recaptação de serotonina, dopamina e noradrenalina, bem como uma fraca inibição da monoaminoxidase e efeitos na regulação dos receptores de serotonina e noradrenalina. No entanto, a complexidade desses sistemas de recaptação de neurotransmissores sugere a existência de um mecanismo de inibição ainda desconhecido por trás dos efeitos do *Hypericum perforatum*.

4.3.4 Riscos associados ao uso

Conforme relatado em estudo de Alves et al. (2014) devido à extensa utilização do *Hypericum perforatum* como planta medicinal, ele se estabeleceu como um fitoterápico bem documentado, o que resultou em um grande volume de relatos sobre interações medicamentosas. Evidências sólidas sugerem que os extratos de *H. perforatum* interferem no metabolismo de vários fármacos dependentes do citocromo P450, principalmente devido à sua influência no sistema CYP-450, com um foco especial na enzima CYP3A4, que é uma das mais cruciais no contexto desse sistema.

Há evidências de que o uso de *Hypericum perforatum* pode levar à redução dos níveis sanguíneos de vários medicamentos, possivelmente devido à indução das enzimas hepáticas. Além disso, o FDA emitiu um alerta sobre as potenciais interações do hipérico com medicamentos anti-retrovirais. Estudos também relataram que essa planta pode interferir nos efeitos imunossupressores da ciclosporina, diminuir os níveis

plasmáticos de digoxina, sinvastatina, antidepressivos tricíclicos, anticoagulantes e anticonvulsivantes (CORDEIRO et al., 2005).

No entanto, a Erva de São João é caracterizada por sua baixa toxicidade e pela ocorrência limitada de efeitos colaterais. Entre os possíveis efeitos adversos, estão relatados sintomas como irritação gastrointestinal, fadiga, tonturas, boca seca, agitação e cefaleia. É essencial exercer maior precaução com pacientes que são sensíveis à luz, pois o uso da planta pode levar à fotossensibilização, manifestando-se como erupções cutâneas, coceira e vermelhidão na pele. Devido à carência de dados de estudos em humanos envolvendo grávidas e lactantes, não se recomenda o uso da Erva de São João nesse grupo de pacientes (DI CARLO *et al.* 2001).

4.4 Produto fitoterápico da erva de São João

Conforme RDC N° 26, de 13 de Maio de 2014, fitoterápico é o 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 (BRASIL, 2014).

No Brasil, a ANVISA, desde 1999, é responsável por adotar medidas destinadas a garantir que somente produtos medicinais seguros e eficazes sejam disponibilizados no mercado. O país estabeleceu regulamentações para o registro de medicamentos fitoterápicos desde 1967, as quais foram continuamente aprimoradas ao longo dos anos, incorporando as alterações introduzidas pela Política Nacional de Plantas Medicinais (PNPMP) e a Política de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), ambas implementadas em 2006. De acordo com a legislação brasileira, produtos que se enquadram nesses critérios são considerados medicamentos fitoterápicos (CARVALHO *et al.*, 2013).

De acordo com estudo de Zmuda *et al.* (2013), com o avanço dos estudos químicos no início do século XIX, as plantas ganharam reconhecimento como uma fonte valiosa de substâncias para a criação de medicamentos, levando a uma extensa documentação sobre seus efeitos terapêuticos. A partir desse marco, os princípios ativos e os insumos farmacêuticos de origem vegetal têm sido amplamente

empregados por farmácias magistrais e pela indústria farmacêutica. Esses remédios derivados de fontes naturais são denominados fitoterápicos e requerem a mesma atenção e rigor aplicados aos medicamentos sintéticos. É imprescindível a supervisão e a conformidade com as diretrizes regulatórias durante a produção desses medicamentos.

No território brasileiro, o *H. perforatum* é vendido em mercados informais e faz parte da composição de vários itens industrializados, disponíveis com propósitos terapêuticos em farmácias, lojas de produtos naturais e ervanários. Leis específicas regulamentam a qualidade e os padrões para a fabricação e distribuição desses produtos (OLIVEIRA *et al.* 2014). Ainda no contexto brasileiro, o *Hypericum perforatum* é empregado como um fitoterápico, estando disponível de maneira isolada ou em formulações combinadas, geralmente apresentadas em forma de comprimidos ou cápsulas, sendo as doses habituais variando de 300 a 600 mg de extrato por unidade (OLIVEIRA; DALLA COSTA, 2004). Extratos que passam por uma adequação e são compostos por um ou vários elementos ajustados com o objetivo de gerar um efeito terapêutico são denominados como extratos padronizados (Farmacopeia Brasileira, 6ª edição).

No tratamento da depressão, é frequente o uso de extratos alcoólicos padronizados, geralmente preparados com 60% de etanol ou 80% de metanol, a partir de plantas secas, e disponibilizados em comprimidos, cápsulas ou xaropes para administração oral. Estes extratos podem variar na concentração de hipericina (0,1% a 0,3%), hiperforina (até 6%) e flavonoides (2% a 4%). Os extratos comerciais comumente são padronizados para conter 0,3% de hipericina (DI CARLO *et al.*, 2014).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção do estudo, serão expostos os resultados alcançados nos artigos selecionados que investigaram a eficácia da utilização da erva de São João como uma opção terapêutica.

Ao realizar a pesquisa nas bases de dados CAPES e PubMed utilizando as palavras-chave pertinentes, foram identificados 108 artigos. Dentre esses, apenas 13 foram considerados relevantes para os objetivos da pesquisa. Os demais foram excluídos por não ter natureza clínica, falta de foco no tratamento da depressão e presença de artigos duplicados.

O estudo em questão apresenta ensaios clínicos com resultados que comprovam eficácia e tolerância por parte de extratos padronizados de *H. perforatum* (conteúdo de hipericina de até 0,3%), com resultados semelhantes aos antidepressivos tradicionais, como base para interpretação dos resultados foi utilizada sempre que possível a escala HAM-D, apenas um estudo não utilizou a mesma e o resultado foi baseado na evolução da escala ICG, os resultados foram relatados na tabela 4, que traz um resumo dos dados extraídos dos artigos selecionados na pesquisa.

Quadro 4: Estudos clínicos acerca do uso do *Hypericum perforatum* para depressão

AUTOR (ANO)	TIPO DE ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA (N) CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO	EXTRATO DE HP UTILIZADO	MEDIDA RESULTADO
Harrer et al. (1999)	Randomizado duplo-cego, multicêntrico.	N= 301 Grupo HP = 125 (DSM-IV E HAM-D >22)	WS5570 (900-1800 mg/d por 6 semanas)	Redução de 56,4% na escala HAM-D
Philipp et al. (1999)	Randomizado duplo-cego multicentrico	N=263 GRUPO HP= 106 (CID-10)	STEI 300 (1050 mg/dia por 8 semanas)	Redução de 67,8% na escala HAM-D
Brenner et al. (2000)	Randomizado duplo-cego.	N=30 GRUPO HP = 15 (HAM-D >17 E DSM-IV)	LI 160 (600-900 mg/d por 6 semanas)	Redução de 40,3% na escala HAM-D.
Helmut Woelk (2000)	Randomizado duplo-cego multicêntrico.	N=324 GRUPO HP = 157 (HAM-D >18)	ZE 117 (500 mg/d por 6 semanas)	Redução de 46,4% na escala HAM-D
Behnke et al. (2002)	Randomizado duplo-cego.	N=70 GRUPO HP=35 (HAM-D 16 ~24)	Calmigen (300 mg/d por 6 semanas)	Redução de 50% na escala HAM-D

(continua)

Quadro 4: Estudos clínicos acerca do uso do *Hypericum perforatum* para depressão

(conclusão)

AUTOR (ANO)	TIPO DE ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA (N) CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO	EXTRATO DE HP UTILIZADO	MEDIDA RESULTADO
van Gurp et al. (2002)	Randomizado duplo-cego	N=87 GRUPO HP= 44 (DSM-IV E HAM-D >16)	SJW SWISS(900-1800 mg/d por 12 semanas)	Redução de 50,2% na escala HAM-D
Fava et al. (2005)	Randomizado duplo-cego controlado por placebo	N= 135 (DSM-IV E HAM-D)	LI-160 (900 mg/d por 12 semanas)	Redução de 47,9% na escala HAM-D
Moreno et al. (2005)	Duplo-cego randomizado.	N=72 GRUPO HP=20 (HAM-D E DSM-IV)	Iperisan, Marjan (900 mg/d por 8 semanas)	Redução de 20% na escala HAM-D (inferior a placebo)
Szegedi et al. (2005)	Randomizado duplo-cego, multicêntrico.	N= 301 Grupo HP = 125 (DSM-IV E HAM-D >22)	WS5570 (900-1800 mg/d por 6 semanas)	Redução de 56,4% na escala HAM-D
Kasper et al. (2006)	Multicentrico randomizado duplo-cego	N= 250 (DSM-IV E HAM-D)	WS5570 (600 e 1200 mg/d)	Redução de 50,9% na escala HAM-D
Brattstrom (2009)	Aberto multicêntrico	N=440 (CID-10)	ZE 117 (500 mg/d por 52 semanas)	Redução de 45,8% na escala HAM-D
Melzer et al. (2010)	Estudo observacional	N= 1778 (CID-10 E ICG)	Helarium (425 ~ 1700 mg/d por 12 semanas)	ICG de 21,6% para 72,4% (Normais ou levemente doentes)
Rapaport et al. (2011)	Randomizado duplo-cego controlado por placebo	N= 73 GRUPO HP = 26 (HAM-D)	SJW (810 mg/d por 12 semanas)	Redução de 41,1% na escala HAM-D (inferior a placebo)

Fonte: AUTOR, 2023.

Szegedi *et al.* (2005) em um ensaio clínico randomizado duplo-cego investigou a eficácia do extrato padronizado de *H. perforatum* WS5570 em comparação a paroxetina em pacientes com depressão moderada a severa durante o período de 6 semanas com doses variáveis de acordo com resposta entre 900 mg a 1800 mg de extrato WS5570 ao dia em 3 horários e dose de 20 mg de paroxetina ou 40 mg em caso de não resposta ao dia. O estudo foi realizado com 251 pacientes ambulatoriais com quadro de depressão aguda, tendo pontuação superior a 22 na escala HAM-D de 17 itens, o grupo *Hypericum* teve 125 pacientes e o paroxetina 126. Ao fim do período de tratamento o extrato de *Hypericum* se demonstrou tão eficaz quanto a

paroxetina com redução de 56,6% da pontuação inicial da escala HAM-D contra 44,8% da paroxetina e teve tolerância superior diante da análise de efeitos adversos.

Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego de 6 semanas realizado por Brenner *et al.* (2000) foi feita a comparação entre o extrato padronizado de *H. perforatum* LI160 e sertralina no tratamento da depressão, o estudo contou com 30 pacientes ambulatoriais com quadro de depressão leve a moderada, o grupo *Hypericum* teve 15 participantes, os integrantes receberam 600 mg de LI160 e 50 mg de sertralina ao dia na primeira semana, seguido por 900 mg de LI160 e 75 mg de sertralina a partir da segunda semana. Os resultados foram avaliados de acordo com a escala de HAM-D, houve redução da pontuação significativa em ambos os grupos sendo o *Hypericum* tão eficaz quanto a sertralina no pequeno grupo de pacientes.

Helmut Woelk (2000) conduziu um estudo multicêntrico randomizado duplo-cego com objetivo de comparar a eficácia e tolerabilidade do *Hypericum perforatum* com a imipramina em pacientes com depressão leve a moderada. Os pacientes receberam 75 mg de imipramina duas vezes ao dia ou 500 mg de extrato de *Hypericum* ZE117 duas vezes ao dia durante 6 semanas. Este estudo envolveu 324 pacientes em 40 clínicas ambulatoriais na Alemanha. Ao final do tratamento houve redução na escala de Hamilton de 46,4% da pontuação inicial no grupo que recebeu o extrato de *Hypericum*, o resultado trouxe equivalência na eficácia do extrato em relação a imipramina, além disso teve maior tolerância. Ainda realizando a comparação com imipramina Phillip *et al.* (1999) realizou um estudo duplo-cego de 8 semanas com 263 pacientes, adicionando placebo a comparação da eficácia na depressão leve a moderada, ao final do período do estudo o extrato de *Hypericum* STEI 300 (1050 mg) demonstrou ser tão eficaz quanto a imipramina (100 mg) e superior ao placebo, o que trouxe a conclusão por parte dos autores de que o extrato é seguro e contribui diretamente na qualidade de vida dos pacientes.

Behnke *et al.* (2002) realizou outra comparação também em estudo duplo-cego com 70 pacientes em depressão leve a moderada, a comparação foi feita entre o extrato de *Hypericum* Calmigem® 150 mg e cloridrato de fluoxetina 20 mg duas vezes ao dia, ao final do tratamento ambos foram eficazes e seguros, com isso, os autores puderam concluir que o extrato de *Hypericum* poderia ser uma alternativa segura e racional aos antidepressivos tradicionais.

Em contrapartida aos resultados apresentados anteriormente, Moreno *et al.* (2006) conduziram um estudo de 8 semanas, randomizado duplo-cego, os pacientes sofriam de depressão leve a moderada, diante das controvérsias em relação ao uso do *Hypericum perforatum* na depressão os autores realizaram o estudo com objetivo de averiguar a eficácia do mesmo em relação a fluoxetina. Os autores observaram que o tratamento fitoterápico se mostrou menos eficaz em comparação a fluoxetina. Ambas as substâncias foram bem toleradas e seguras, no entanto são necessários estudos adicionais com amostra mais ampla para que se chegue a uma conclusão definitiva. Em consonância a isso Rapaport *et al.* (2011), em estudo de 12 semanas comparando a eficácia do *H. perforatum* (810 mg/dia) com citalopram (20 mg/dia) e placebo sugeriram que o extrato de *Hypericum* utilizado não trouxe benefícios clínicos significativos para o tratamento da depressão, no entanto, o citalopram também não demonstrou eficácia superior ao placebo devido a alta taxa de resposta que o placebo trouxe nas medidas do estudo.

Já em um estudo aberto e multicêntrico realizado por Brattstrom (2009), foram avaliados os efeitos e segurança a longo prazo acerca do uso do extrato de *Hypericum perforatum* padronizado ZE 117 500 mg em pacientes com depressão, o período avaliado foi de 52 semanas, utilizando a escala de HAM-D como medida foi possível observar redução na pontuação em relação ao início de 45,8%, com isso o autor concluiu que o extrato padronizado ZE 117 é seguro e eficaz no tratamento da depressão durante longos períodos de tempo e adequado na prevenção de eventuais recaídas. Melzer *et al* (2010) realizaram um estudo observacional em um período de 12 semanas na Alemanha com 1778 pacientes onde utilizaram como medida de resultado a GCI, evolução de “sympscore” do CID-10 e tolerabilidade, de acordo com os autores o fitoterápico utilizado extrato padronizado Helarium® 225 mg ou 425 mg foi bem tolerado e eficaz no tratamento da depressão leve a moderada, não houveram efeitos adversos graves durante o período observado.

Realizando uma comparação com sertralina em estudo duplo-cego, van Gurp *et al.* (2002) utilizou o extrato padronizado Swiss Herbal (900 – 1800 mg) e sertralina (50 mg-100 mg), a pontuação média na escala de HAM-D teve redução semelhante nos dois grupos durante as 12 semanas do estudo, com o grupo sertralina tendo mais efeitos colaterais, os autores puderam concluir que o extrato de *Hypericum* tem papel de primeira opção no tratamento da depressão leve a moderada devido sua eficácia

e segurança. De acordo com Fava et al. (2005), em um estudo duplo-cego controlado por placebo, a redução na escala HAM-D foi avaliada com o uso do extrato LI-160 (900 mg/dia por 12 semanas). Os resultados demonstraram que o extrato de *H. perforatum*, quando comparado ao placebo e à fluoxetina, apresentou resultados superiores na diminuição da pontuação média na escala HAM-D, indicando sua eficácia no tratamento de casos de depressão leve a moderada. Outro estudo utilizando a comparação com fluoxetina foi realizado por Harrer *et al.* (1999) revelou que o extrato padronizado LoHyp-57 demonstrou eficácia equivalente a fluoxetina e ainda foi mais seguro, demonstrando menos efeitos adversos.

Em uma pesquisa multicêntrica conduzida por Kasper et al. (2005), o extrato WS5570 em doses de 600 e 1200 mg foi confrontado com um placebo. Ambas as dosagens revelaram um efeito superior ao placebo e demonstraram entre si equivalência na redução da média das pontuações na escala de HAM-D. Além de sua eficácia comprovada, não foram relatados efeitos adversos significativos.

6 CONCLUSÃO

A análise dos estudos selecionados permitiu identificar os extratos de *Hypericum Perforatum* como uma opção eficaz com menos efeitos colaterais quando comparados aos antidepressivos utilizados no tratamento convencional da depressão leve a moderada, nos estudos que trouxeram a escala HAM-D como medida, o resultado médio foi de 47,4% a menos na pontuação da escala, o estudo que utilizou a ICG como escala de medida apresentou evolução de 21,6% para 72,4% no número de pessoas normais a levemente doentes.

No entanto, é importante ressaltar que, apesar da eficácia desses extratos, os mecanismos exatos de ação ainda não estão completamente esclarecidos. Além disso, esses extratos podem interagir com outros medicamentos e variar em termos da concentração de componentes ativos, como hipericina e hiperforina, o que, por sua vez, pode influenciar a eficácia do tratamento. Portanto, o uso de extratos de *H. perforatum* no tratamento da depressão requer supervisão e acompanhamento por profissionais de saúde, como médicos e farmacêuticos.

Considerando a diversidade de fatores que podem desencadear a depressão e a ampla gama de sintomas associados a essa condição, juntamente com os impactos negativos que ela causa nas esferas social e emocional, é fundamental abordar a depressão da maneira mais eficaz possível, minimizando os efeitos colaterais e evitando a interrupção do tratamento sempre que possível. À medida que se busca alternativas aos antidepressivos tradicionais, com seus potenciais efeitos adversos, os fitoterápicos surgem como uma opção.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. C. S. et al. Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, p. 593-606, 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- BAPTISTA, Makilim Nunes; GOMES, Juliana Oliveira. Escala Baptista de Depressão (Versão Adulto)-EBADEP-A: evidências de validade de construto e de critério. **Psico-USF**, v. 16, p. 151-161, 2011.
- BEHNKE, K. et al. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. **Advances in therapy**, v. 19, n. 1, p. 43–52, 2002
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, 13 de maio de 2014, dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, 2014.
- BRATTSTRÖM, A. Long-term effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) treatment: a 1-year safety study in mild to moderate depression. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 16, n. 4, p. 277–283, 2009.
- BRENNER, R. et al. Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. **Clinical therapeutics**, v. 22, n. 4, p. 411–419, 2000.
- BRITO, Valéria Cristina de Albuquerque et al. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, 2022.
- BUSNER, Joan; TARGUM, Steven D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. **Psychiatry (edgmont)**, v. 4, n. 7, p. 28, 2007.
- CAMPOS, Fagner Alfredo Ardisson Cirino; FEITOSA, Fabio Biasotto. Elaboração de um protocolo para o diagnóstico da depressão. **Enfermeria: cuidados humanizados**, v. 6, n. 2, p. 20-32, 2017.
- CANALE, Alaíse; FURLAN, Maria Montserrat Diaz Pedrosa. Depressão. **Arquivos do MUDI**, v. 10, n. 2, p. 23-31, 2006.
- CARVALHO, Luzia Gomes; DA COSTA LEITE, Samuel; COSTA, Débora de Alencar Franco. Principais fitoterápicos e demais medicamentos utilizados no tratamento de ansiedade e depressão. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e25178-e25178, 2021.

CARVALHO, Ana Cecília B. et al. Regulação brasileira em plantas medicinais e fitoterápicos. 2013.

CHAGAS, Alany Lima Soares et al. Aplicações terapêuticas do *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão) no tratamento da ansiedade e depressão: Revisão Integrativa. **Anais da Faculdade de Medicina de Olinda**, v. 1, n. 9, p. 55-63, 2023

CHIOVATTO, Renato Davino et al. 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, n. 3, 201

CANALE, Alaíse; FURLAN, Maria Montserrat Diaz Pedrosa. Depressão. **Arquivos do MUDI**, v. 10, n. 2, p. 23-31, 2006.

CID-10. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artmed, 1993. 352p

CIZIL, Marlene Jaqueline; BELUCO, Adriana Cristina Rocha. As contribuições da terapia cognitivo comportamental no tratamento da depressão. **Revista Uningá**, v. 56, n. S1, p. 33-42, 2019.

CORDEIRO, C. H. G.; CHUNG, M. C.; DO SACRAMENTO, L. V. S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, p. 272-278, 2005.

DA SILVA, Eliane Lopes Pereira et al. Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 3119-3135, 2020.

DE OLIVEIRA, Rinaldo Eduardo Machado; COIMBRA, Mairon César; SIQUEIRA, João Máximo. Análise e monitoramento da qualidade de produtos farmacêuticos contendo *Hypericum perforatum* L. comercializados em Divinópolis, Minas Gerais, Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 2, 2014.

DE SOUZA, Amanda Lacerda; SILVA, Wagner Resende; PIVA, Leticia. Prescrição e uso de antidepressivos em adolescentes: uma revisão sistemática. **Scire Salutis**, v. 12, n. 1, p. 253-261, 2022.

DI CARLO, G. et al. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. **Trends in pharmacological sciences**, v. 22, n. 6, p. 292–297, 2001.

FAVA, Maurizio et al. A double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 25, n. 5, p. 441-447, 2005.

FIELD, Howard L. et al. St. John's wort. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 30, n. 3, p. 203-219, 2000.

GIGNER, Ana Claudia Ambiel; SAPIENZA, Graziela; CHU, Bruna Burko Rocha. FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DA DEPRESSÃO: UMA ANÁLISE DO FILME CORINGA. **Revista InCantare**, v. 14, n. 1, 2021.

HARTMANN, Juliana Mano; MENDOZA-SASSI, Raul Andrés; CESAR, Juraci Almeida. Depressão entre puérperas: prevalência e fatores associados. **Cadernos de saúde pública**, v. 33, p. e00094016, 2017.

JARDIM, Sílvia. Depressão e trabalho: ruptura de laço social. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 36, p. 84-92, 2011

JÚNIOR, Erisvan Carvalho; TREVISAN, Márcio. Psicofarmacologia dos Antidepressivos/Psychopharmacology of Antidepressants. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 107269-107282, 2021.

KASPER, Siegfried et al. Superior efficacy of St John's wort extract WS® 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial [ISRCTN77277298]. **BMC medicine**, v. 4, n. 1, p. 1-13, 2006.

KUMAR, Vikas et al. Hypericum perforatum: nature's mood stabilizer. 2000.

LAFER, Beny; VALLADA FILHO, Homero Pinto. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 12-17, 1999.

LIMA, Ana Maraysa Peixoto et al. Depressão em idosos: uma revisão sistemática da literatura. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 6, n. 2, p. 97-103, 2016.

LINDE, Klaus. St. John's wort—an overview. **Complementary Medicine Research**, v. 16, n. 3, p. 146-155, 2009.

MELZER, J. et al. A hypericum extract in the treatment of depressive symptoms in outpatients: an open study. **Forschende Komplementarmedizin (2006)**, v. 17, n. 1, p. 7–14, 2010.

Ministério da Saúde. (2023). Depressão. Recuperado de: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao#:~:text=A%20prevalência%20é%20maior%20entre,carboidratos%20e%20ganho%20de%20peso>. Acesso em: 21 de outubro de 2023

Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6ª ed. Brasília: Anvisa, 2019

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.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 24-40, 1999

MORRENS, Joachim et al. Use of Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) to Assess Response to Antidepressant Treatment in Patients with Treatment-Resistant Depression. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 18, p. 1127, 2022.

NETO, José Gallucci; JÚNIOR, Miguel Siqueira Campos; VON KRAKAUER HÜBNER, Carlos. Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D): revisão dos 40 anos de sua utilização. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 3, n. 1, p. 10-14, 2001.

NÓBREGA, Isabelle Rayanne Alves Pimentel da et al. Fatores associados à depressão em idosos institucionalizados: revisão integrativa. **Saúde em Debate**, v. 39, p. 536-550, 2015.

OLIVEIRA, Ana Elisa de; DALLA COSTA, Teresa. Interações farmacocinéticas entre as plantas medicinais *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba* e *Panax ginseng* e fármacos tradicionais. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 23, n. 4, p. 567-578, 2004.

PHILIPP, M.; KOHNEN, R.; HILLER, K. O. *Hypericum* extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 319, n. 7224, p. 1534–1538, 1999.

RAPAPORT, M. H. et al. The treatment of minor depression with St. John's Wort or citalopram: failure to show benefit over placebo. **Journal of psychiatric research**, v. 45, n. 7, p. 931–941, 2011.

RIVEROS, Alvaro Carlos; TASSO, Stefany; URIVES, Tainara Cristina. A UTILIZAÇÃO DA ERVA-DE-SÃO-JOÃO-*Hypericum perforatum* - NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO. **ENCICLOPEDIA BIOSFERA**, v. 20, n. 45, p. 27-37, 2023.

RUFINO, Sueli et al. Aspectos gerais, sintomas e diagnóstico da depressão. **Revista Saúde em foco**, v. 10, n. 1, p. 837-843, 2018.

SCALCO, Mônica Z. Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 24, p. 55-63, 2002.

SCHENKEL, Maiara; DE FÁTIMA COLET, Christiane. Uso de antidepressivos em um município do Rio Grande do Sul. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 20, n. 1, 2016.

SZEGEDI, A. et al. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 330, n. 7490, p. 503, 2005.

VAN GURP, G. et al. St John's wort or sertraline? Randomized controlled trial in primary care. **Canadian family physician Medecin de famille canadien**, v. 48, p. 905–912, 2002.

VARGAS, Izabela Martins; MARTINS, Patrícia Santos; DE OLIVEIRA MARQUEZ, Carolinne. A contribuição do farmacêutico no tratamento farmacológico da depressão: uma revisão. *Scire Salutis*, v. 12, n. 1, p. 74-81, 2022.

WOELK, H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 321, n. 7260, p. 536–539, 2000.

ZMUDA, Letícia C.; SUYENAGA, Edna S. VERIFICAÇÃO DA QUALIDADE DE EXTRATOS SECOS DE HYPERICUM PERFORATUM L. **Revista Conhecimento Online**, v. 1, 2013.