

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

BEATRIZ CHAVES FERREIRA DE SOUZA
INGRID BALBINO DA SILVA
NAYANE VICTÓRIA NASCIMENTO PEDRO

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DA ERVA-DE
SÃO-JOÃO (*HYPERICUM PERFORATUM*)
NO TRATAMENTO DE DIFERENTES NÍVEIS
DEPRESSIVOS**

RECIFE/2022

Beatriz Chaves Ferreira De Souza

Ingrid Balbino da Silva

Nayane Victória Nascimento Pedro

**Avaliação da utilização da erva-de-São-João
(*Hypericum perforatum*) no tratamento de diferentes
níveis depressivos**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC do Curso de Farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador: Prof. Flavio de Almeida Alves Junior

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S729a Souza, Beatriz Chaves Ferreira de
Avaliação da utilização da erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) no
tratamento de diferentes níveis depressivos. / Beatriz Chaves Ferreira de
Souza, Ingrid Balbino da Silva, Nayane Victória Nascimento Pedro. -
Recife: O Autor, 2022.

39 p.

Orientador(a): Dr. Flávio de Almeida Alves Junior.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Depressão. 2. Fitoterápicos. 3. *Hypericum perforatum*. 4.
Antidepressivos. I. Silva, Ingrid Balbino da. II. Pedro, Nayane Victória
Nascimento. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

Pelo carinho, afeto, dedicação e cuidado que nossos pais nos deram durante todo o nosso percurso, dedicamos esta monografia a eles. Com muita gratidão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter nos permitido ter força, saúde e determinação para ultrapassar todos os obstáculos encontrados durante os anos de estudo e ao longo da realização deste trabalho.

Aos nossos pais e irmãos, pelo companheirismo, pela cumplicidade e apoio em todos os momentos difíceis da nossa vida.

Ao nosso orientador, pela orientação, apoio, confiança e empenho dedicado à elaboração deste trabalho e por ter desempenhado tal função com dedicação e bons conselhos, pela ajuda e pela paciência, pelos ensinamentos que nos permitiram apresentar o nosso melhor desempenho no processo de formação profissional.

Agradecimentos aos nossos amigos, companheiros de trabalho e irmãos na amizade que fizeram parte da nossa formação e que vão continuar presentes em nossa vida.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte de nossa formação, o nosso muito obrigada.

"Há medicamentos para toda a espécie de doenças, mas, se esses medicamentos não forem dados por mãos bondosas, que desejam amar, não será curada a mais terrível das doenças: a doença de não se sentir amado"

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A utilização de plantas medicinais para fins terapêuticos é realizada há milhares de anos, e foi através da observação dessa prática, que se desenvolveu o emprego dessa técnica na medicina tradicional, cujo modelo de atenção à saúde, relaciona medicina ao ambiente e ao estilo de vida da população. Sua utilidade remete às origens das comunidades tradicionais, europeias, africanas e indígenas que já utilizavam das plantas para a realização de rituais religiosos e no tratamento de patologias. Diferente das plantas medicinais, os medicamentos fitoterápicos referem-se aos produtos obtidos unicamente de espécies vegetais, exceto substâncias isoladas, com finalidades profilática, curativa ou paliativa que se caracterizam pelo conhecimento da sua eficácia e dos riscos de seu uso. Sua utilização está inteiramente ligada como prática integrativa terapêutica para diversas doenças, em destaque ao tratamento referente a doenças crônicas como a depressão, patologia psiquiátrica que atinge cerca de 300 milhões de pessoas no mundo inteiro. Os transtornos depressivos são caracterizados por um conjunto de doenças que envolvem disfunções comportamentais dos indivíduos no seu dia a dia. São vastos os sintomas dos distúrbios depressivos, podendo variar de indivíduo para indivíduo. No tratamento farmacológico são utilizadas diversas classes de antidepressivos que atuam diretamente na modulação da neurotransmissão. Entretanto, esses fármacos possuem efeitos adversos bem significativos. Implicando um aumento do uso de medicamento fitoterápico como atividade antidepressiva como tratamento alternativo o *Hypericum perforatum*, cuja sua efetividade está relatada em diversos estudos clínicos desenvolvidos. Os fitoterápicos são medicamentos de venda livre, desta forma está diretamente ligada à automedicação. Desse modo a atenção farmacêutica é de grande importância, pois este é o responsável pela provisão da farmacoterapia.

Palavras-chave: Depressão; Fitoterápicos; *Hypericum perforatum*; Antidepressivos.

ABSTRACT

The use of medicinal plants for therapeutic purposes has been carried out for thousands of years, and it was through the observation of this practice that the use of this technique in traditional medicine was developed, whose health care model relates medicine to the environment and lifestyle of the population. Its usefulness goes back to the origins of traditional, European, African and indigenous communities that already used plants to perform religious rituals and to treat pathologies. Unlike medicinal plants, herbal medicines refer to products obtained solely from plant species, except isolated substances, with prophylactic, curative or palliative purposes that are characterized by knowledge of their effectiveness and the risks of their use. Its use is entirely linked as an integrative therapeutic practice for various diseases, especially in the treatment of chronic diseases such as depression, a psychiatric pathology that affects about 300 million people worldwide. Depressive disorders are characterized by a set of diseases that involve behavioral dysfunctions of individuals in their daily lives. The symptoms of depressive disorders are vast and may vary from individual to individual. In pharmacological treatment, several classes of antidepressants are used that act directly on the modulation of neurotransmission. However, these drugs have very significant adverse effects. Implying an increase in the use of herbal medicine as antidepressant activity as an alternative treatment *Hypericum perforatum*, whose effectiveness is reported in several clinical studies developed. Phytotherapies are over-the-counter medicines, so they are directly linked to self-medication. Thus, pharmaceutical care is of great importance, as it is responsible for the provision of pharmacotherapy.

Keywords: Depression; Herbal; *Hypericum perforatum*; Antidepressants.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5HT - Serotonina

AF - Atenção Farmacêutica

ANVISA - Agência de Vigilância Sanitária Brasileira

ATC - Antidepressivos Tricíclicos

BPF - Boas Práticas de Fabricação

COMT - Catecol-O-metiltransferase

DA – Dopamina

DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

GABA - Ácido gama-aminobutírico

IL-6 - Interleucina -6

IMAO - Inibidor da MonoAmino-Oxidase

IRSN - Inibidores da Receptação de Serotonina e Norepinefrina

ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

MAO - Monoamino Oxidase

NA - Noradrenalina

NA/DO - Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina

NET - Transportador de Membrana de Norepinefrina

OMS - Organização Mundial de Saúde

PNM - Política Nacional de Medicamentos

PNPIC - Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

PNPMF - Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

RDC - Resoluções de Diretoria Colegiadas

SNC - Sistema Nervoso Central

SUS - Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 Introdução	12
2 Objetivos	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	16
3 Referencial teórico	17
3.1 Plantas medicinais e fitoterápicos	17
3.2 Regulamentação das plantas medicinais e fitoterapia no Brasil	18
3.2.1 Resoluções relevantes das plantas medicinais e fitoterapia no Brasil	19
3.3 Depressão	20
3.3.1 Níveis de depressões	21
3.3.2 Tratamento da depressão.....	23
3.4 Plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento da depressão	25
3.5 <i>Hypericum perforatum</i>	26
3.5.1 Aspectos botânicos	26
3.5.2 Principais constituintes químicos e atividade farmacológica	27
3.5.3 Interações medicamentosas e efeitos colaterais	29
3.6 Atuação farmacêutica a um portador de transtornos depressivos	30
4 Delineamento metodológico	33
5 Resultados e discussão	34
6 Considerações finais	37
Referências	38

AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DA ERVA DE SÃO JOÃO (*HYPERICUM PERFORATUM*) NO TRATAMENTO DE DIFERENTES NÍVEIS DEPRESSIVOS

Beatriz Chaves Ferreira de Souza

Ingrid Balbino da Silva

Nayane Victória Nascimento Pedro

Flavio de Almeida Alves Junior ¹

Resumo:

A utilização de plantas medicinais para fins terapêuticos é realizada há milhares de anos, e foi através da observação dessa prática, que se desenvolveu o emprego dessa técnica na medicina tradicional, cujo modelo de atenção à saúde, relaciona medicina ao ambiente e ao estilo de vida da população. Sua utilidade remete às origens das comunidades tradicionais, europeias, africanas e indígenas que já utilizavam das plantas para a realização de rituais religiosos e no tratamento de patologias. Diferente das plantas medicinais, os medicamentos fitoterápicos referem-se aos produtos obtidos unicamente de espécies vegetais, exceto substâncias isoladas, com finalidades profilática, curativa ou paliativa que se caracterizam pelo conhecimento da sua eficácia e dos riscos de seu uso. Sua utilização está inteiramente ligada como prática integrativa terapêutica para diversas doenças, em destaque ao tratamento referente a doenças crônicas como a depressão, patologia psiquiátrica que atinge cerca de 300 milhões de pessoas no mundo inteiro. Os transtornos depressivos são caracterizados por um conjunto de doenças que envolvem disfunções comportamentais dos indivíduos no seu dia a dia.

São vastos os sintomas dos distúrbios depressivos, podendo variar de indivíduo para indivíduo. No tratamento farmacológico são utilizadas diversas classes de antidepressivos que atuam diretamente na modulação da neurotransmissão.

Entretanto, esses fármacos possuem efeitos adversos bem significativos. Implicando em um aumento do uso de medicamento fitoterápico como atividade antidepressiva como tratamento alternativo o *Hypericum perforatum*, cuja sua efetividade está relatada em diversos estudos clínicos desenvolvidos. Os fitoterápicos são medicamentos de venda livre, desta forma está diretamente ligada à automedicação. Desse modo a atenção farmacêutica é de grande importância, pois este é o responsável pela provisão da farmacoterapia.

Palavras-chave: Depressão; Fitoterápicos; *Hypericum perforatum*; Antidepressivos.

¹ Professor da UNIBRA. Titulação e breve currículo. E-mail para contato: flavioal.oceano@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais com finalidades terapêuticas é realizada há milhares de anos, e, foi através da observação dessa prática, que se desenvolveu o emprego dessa técnica na medicina tradicional, cujo modelo de atenção à saúde relaciona medicina ao ambiente e ao estilo de vida da população (VALERIANO et al., 2017; CARMO et al., 2019). Estas práticas vêm alcançando grande notoriedade por parte das comunidades em geral, além da científica, de forma a complementar ou até mesmo substituir as terapias medicamentosas alopáticas (GONÇALVES et al., 2020; SOARES et al., 2020).

Sua aplicabilidade remete às origens das comunidades tradicionais, europeias, africanas e indígenas que já utilizavam das plantas para a realização de rituais religiosos e no tratamento de patologias (MARISCO; ROCHA, 2016; VALERIANO et al., 2017). Diante do contexto evolutivo, desde a pré-história até os dias atuais esse conhecimento foi perpassado de geração em geração de forma empírica, sendo utilizado até hoje para a prevenção e no tratamento de diversas doenças (LEHN; OLIVEIRA, 2015).

No Brasil cerca de 82% da população brasileira faz uso de preparações e produtos à base de plantas medicinais (VALERIANO et al., 2017). Os dados coletados no Brasil corroboram diretamente com aqueles da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018), no qual estima-se que 65 a 80% da população dos países em desenvolvimento dependem da medicina tradicional para contribuir com a melhoria do processo saúde doença do indivíduo (BRASIL, 2016; BADKE et al., 2019).

Diferente das plantas medicinais, os medicamentos fitoterápicos referem-se aos produtos obtidos exclusivamente de espécies vegetais, exceto substâncias isoladas, com finalidades profilática, curativa ou paliativa, que se caracterizam pelo conhecimento da sua eficácia e dos riscos de seu uso (RDC N° 26/14). Sua utilização está integralmente ligada como prática integrativa terapêutica para diversas doenças, em destaque aos tratamentos relacionados a doenças crônicas, como a depressão (MACEDO, 2016), que, de acordo com Capociano et al (2021), é uma patologia psiquiátrica que atinge cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo.

Os transtornos depressivos são caracterizados como um conjunto de doenças, que envolvem disfunções comportamentais dos indivíduos em seu cotidiano (LELIS et al., 2020). Tais distúrbios podem ser atribuídos a diversos fatores, que incluem desde predisposições genéticas, ambientais, até fatores psicológicos e sociais (GHASEMI et al., 2017; TOLEDO, VIDAL; 2014). Os sintomas dos distúrbios depressivos são amplos e podem variar de acordo com a classificação e de indivíduo para indivíduo, no entanto, os mais característicos incluem desde alterações do humor, profunda tristeza, perda de sono, sentimento de dor e de culpa, até a perda ou aumento do apetite (FERREIRA et al., 2014; LELIS et al., 2020).

O tratamento farmacológico utiliza antidepressivos de diversas classes, que foram desenvolvidos para atuar diretamente na modulação da neurotransmissão. Entretanto, esses fármacos possuem efeitos adversos bem significativos (GONÇALVES, 2019). Tais efeitos acabam por levar ao aumento do uso complementar ou mesmo alternativo de medicamentos fitoterápicos com atividade antidepressiva, como a exemplo do *Hypericum perforatum*, cuja efetividade no tratamento da depressão está relatada em diversos estudos clínicos desenvolvidos (SARRIS et al., 2012. SEIFRITZ, E.; HATZINGER, M.; TRACHSLER, E., 2016. MUSSELMAN, B.; RYCHKINK, R.; BURKANTB, N., 2011. MARCUS et al., 2010).

Devido à grande frequência do uso dos medicamentos fitoterápicos, é necessário que se reúnam mais dados bibliográficos e artigos científicos relacionados a sua eficácia e segurança no tratamento da depressão (NASCIMENTO; TUROLLA, 2006). Importante também citar a necessidade da atenção farmacêutica, visto que o uso tradicional dessas plantas baseado em conhecimentos populares, traz a população a ideia de que, por ser natural, não causa reações adversas e nem efeitos colaterais (CAPOBIANCO; AQUINO, 2021).

Diante desta abordagem, este estudo procurou reunir estudos relacionados quanto à investigação da utilização do *Hypericum perforatum* alinhado ao tratamento da depressão, avaliando a segurança do seu uso e possíveis eventos adversos ocasionados por estes e a importância do profissional farmacêutico como agente de saúde.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Revisar a bibliografia quanto ao uso do fitoterápico *Hypericum perforatum* em pacientes adultos, com diferentes índices de depressão.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar os diferentes graus de uso do medicamento e seus efeitos colaterais em pacientes depressivos;
- Comparar os efeitos e benefícios do uso do fitoterápico *Hypericum perforatum* com os principais fármacos industrializados vendidos no mercado.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Plantas medicinais e fitoterápicos

A etnobotânica é a ciência que pesquisa e estuda os aspectos da relação existente entre o ser humano e as plantas, na qual observa que a utilização delas para fins profiláticos ou curativos é um dos aspectos mais antigos da espécie humana. Sua relação está voltada diretamente às crenças da tradicionalidade das comunidades mais antigas com evidência a sua importância cultural e terapêutica (MARISCO; ROCHA, 2016). Este conhecimento, denominado posteriormente de planta medicinal, é definido pela OMS como todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou sejam precursores de fármacos semi sintéticos (BAUMGARTEN, 2021).

A Agência de Vigilância Sanitária Brasileira (ANVISA) estabelece que as plantas medicinais são aquelas que possuem a capacidade de amenizar ou curar determinadas enfermidades e, quando ocorrem processos de industrialização, passa a ser chamada de fitoterápico (FERREIRA, 2019; MACEDO, 2021). A sua utilização está classificada entre os principais recursos terapêuticos utilizados na medicina tradicional, e seu uso está diretamente ligado ao baixo custo, eficácia e a consolidação de ser um produto natural e mais saudável (CAPOBIANCO; LEAL, 2021).

A fitoterapia é uma terapêutica caracterizada pela utilização de plantas medicinais em diferentes formas farmacêuticas e com fins profiláticos, curativos ou de diagnósticos (MORAGREGAM; RIOS, 2021). Seu uso foi reconhecido pela OMS a partir do ano de 1978, através da Conferência Internacional sobre Atenção Primária em Saúde em Alma-Ata Genebra, na qual refere-se acerca da necessidade de ações de políticas públicas referente à utilização de práticas tradicionais de eficácia comprovada no âmbito assistencial da saúde (BRASIL, 2016).

Ao final da década de 1980, a Assembleia Mundial de Saúde junto aos estados-membros reiterou as recomendações da OMS publicadas em 1978 (NASCIMENTO; TUROLLA, 2006) e recomendou a iniciação de programas amplos relativos à identificação, à avaliação, ao preparo, ao cultivo e à conservação de plantas usadas na medicina tradicional (SANTOS, 2018), assegurando desta forma

a qualidade das drogas derivadas de medicamentos extraídas de plantas, através do uso de técnicas de boas práticas de fabricação (BPF).

Nos últimos anos, a investigação e desenvolvimento de espécies vegetais com aplicação na farmacoterapêutica têm crescido de forma significativa, devido, sobretudo, à necessidade urgente de terapias medicamentosas com maior eficácia e menores efeitos colaterais e a necessidade de fortalecer a atenção sanitária e a reforma do setor da saúde (VALERIANO et al., 2017).

3.2 Regulamentação das plantas medicinais e fitoterapia no Brasil

Inicialmente a regulamentação de fitoterápicos remete aos anos 80, através da portaria Nº 212 de 11 de setembro de 1981, que define o estudo das plantas medicinais como uma das prioridades de investigação clínica (SANTOS, 2018), Posteriormente foi lançado diversas políticas, programas, resoluções, portarias e relatórios com ênfase nesse tema, como, a priorização do estudo de plantas medicinais de investigação clínica (1981) e a implantação do Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos (1982), cujo objetivo está voltado a necessidade de desenvolver uma terapêutica alternativa e complementar (BADKE, 2019 et al., 2019; BRASIL, 2016).

Após a realização da VIII Conferência Nacional da Saúde, em 1986, a qual foi uma das grandes responsáveis para a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) cujo objetivo está voltado através da Lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (VALERIANO et al., 2017), que dispõe, sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e outras providências (BADKE et al., 2019), foram criadas e desenvolvidas atividades em todos os âmbitos da área da saúde pública, com atividades a favor da necessidade e dos direitos da população.

A partir de 1996, a XX Conferência Nacional de Saúde recomendou a incorporação, no SUS, das práticas de saúde como fitoterapia, acupuntura e homeopatia, contemplando as terapias alternativas e práticas populares (BRASIL, 2016. ABREU et al., 2020). Em consonância foi realizada e aprovada em 1998 a Política Nacional de Medicamentos (PNM), cuja diretriz informa que o “Desenvolvimento Científico e Tecnológico”, prevê a continuidade e expansão do apoio a pesquisas para o aproveitamento do potencial terapêutico da flora e fauna

nacionais, enfatizando a certificação de suas propriedades medicamentosas (GONÇALVES et al., 2020).

Com a finalidade de organizar e regulamentar a utilização de plantas medicinais, ocorreu o desenvolvimento da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) aprovada através da portaria N° 971 de 03 de maio de 2006, na qual contempla a utilização das plantas medicinais e fitoterápicos como opções terapêuticas no SUS (RIBEIRO, 2017). A partir desta legislação, também foi aprovada em 2006 a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), cujo objetivo contempla a ampliação das opções terapêuticas aos usuários, com garantia de acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia, com segurança, eficácia e qualidade comprovada (SANTOS, 2018).

Considerando o disposto na PNPMF, através da portaria 2.960/2008, o ministério da saúde instituiu o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e desenvolveu o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (RIBEIRO, 2017), cujos objetivos envolvem ações em torno de parceiros com objetivos comuns voltados à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos (VALERIANO et al., 2017).

Essas práticas estão em expansão com diversos programas de fitoterapia instalados ou no processo de instalação em todas as regiões do país (MACEDO, 2016), e são utilizadas como alternativas para melhorar o acesso da população aos medicamentos, o processo do desenvolvimento social e regional, o desenvolvimento tecnológico, bem como o uso sustentável da biodiversidade e a valorização do conhecimento tradicional associado às comunidades tradicionais (LEHN; OLIVEIRA, 2015).

3.2.1 Resoluções relevantes das plantas medicinais e fitoterapia no Brasil

Inúmeras são as resoluções de diretoria colegiadas (RDCs) e legislações que regem a produção, prescrição e distribuição de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. Estes processos são regidos diretamente pela ANVISA como forma de garantir as BPFs, a padronização de procedimentos, a qualidade dos serviços ofertados e o cumprimento das normas sanitárias vigentes (NASCIMENTO; TUROLLA, 2006).

A RDC N° 48/2004, dispõe que fitoterápico é todo medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais, exceto substâncias isolada, com finalidades profilática, curativa ou paliativa, que se caracteriza pelo conhecimento da sua eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade (RDC N° 48/2004 – ANVISA). Todos os fitoterápicos são regulados como medicamentos convencionais e, como resultado, são submetidos aos mesmos testes de qualidade, segurança, eficácia e toxicidade que a ANVISA exige para todos os medicamentos (TOLEDO; VIDAL, 2015).

A produção e distribuição de plantas medicinais e fitoterápicos estão relacionadas a RDC N° 26 de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, na qual estabelece os requisitos mínimos para registro e notificação desses produtos (MACEDO, 2016). Enquanto, as plantas medicinais sob forma de droga vegetal que são dispensadas através de chás medicinais são dispensadas de registro, mas devem ser notificadas como fitoterápico tradicional, e as preparações elaboradas por povos e comunidades tradicionais sem fins lucrativos são dispensadas de registro conforme Art. 22 do decreto 8.077 de 2013 (BRASIL, 2016).

Além dessas, outras resoluções estão relacionadas com a produção, prescrição e distribuição de plantas medicinais e fitoterápicos, como a RDC N° 67 de outubro de 2007, que dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia (SANTOS, 2018) e a RDC N° 17 de abril de 2010, Art. 591 a 607, que estabelece os requisitos mínimos a serem cumpridos na fabricação de medicamentos fitoterápicos através das BPFs de uso humano (MACEDO, 2018).

3.3 Depressão

Os transtornos depressivos compreendem uma gama de doenças psiquiátricas crônicas e debilitantes que provocam alterações corporais e mentais, que se manifestam com uma determinada duração, frequência e intensidade no humor dos indivíduos afetados (RUFINO et al., 2018), interferindo de forma significativa na qualidade de vida pessoal, social e profissional (CARVALHO et al., 2021). É considerado um transtorno de humor crônico e recorrente, que de acordo

com o manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais DSM-IV (1995) é caracterizado por um sentimento de culpa, tristeza, anedonia, pessimismo, ansiedade, retardo psicomotor e ideação suicida (FERREIRA et al., 2014).

Segundo a OMS, a depressão é uma doença comum em todo o mundo, com uma estimativa de que 5% da população mundial atualmente, cerca de 300 milhões de pessoas, sofram dessa patologia e por problemas decorrentes dela. O Brasil possui a maior taxa de pessoas com depressão na América Latina, com cerca de 5,8% da população, cerca de 11 milhões de pessoas (GONÇALVES, 2019).

A depressão afeta indivíduos de qualquer gênero ou idade e estudos apontam que o sedentarismo, consumo excessivo de álcool, medicamentos e/ou drogas, histórico familiar, tabagismo e hábitos alimentares são alguns dos aspectos do cotidiano que favorecem o desenvolvimento da depressão (RUFINO et al., 2018). Outro fator que também é associado ao desenvolvimento da depressão, é a solidão (BARROSO et al., 2018). A depressão destaca-se como uma das doenças mais incapacitantes do mundo e associada a ansiedade, tem um efeito importante na redução na qualidade de vida dos indivíduos (CARVALHO et al., 2021).

O desenvolvimento dos distúrbios depressivos, psiquiátricos e de humor, envolvem uma complexa interação entre o sistema límbico e o eixo hipotálamo-hipofisário, que são mediados pelos neurotransmissores monoaminérgicos. Sua patogênese está diretamente ligada a diminuição ou deficiência desses neurotransmissores, além das alterações diretamente ligadas ao sistema neuro-endócrino, as alterações na transmissão GABAérgica e/ou glutamatérgica e alteração no ritmo cardíaco (FIGUEIRA, 2020).

Dessa forma, ela é considerada uma patologia cuja etiologia exata não é totalmente conhecida, apenas sabe-se que apresenta uma grande heterogeneidade de causas por diferentes fatores, e de forma crônica e recorrente (CAPOBIANCO; LEAL, 2021). E embora existam diversos tratamentos conhecidos e eficazes para esses transtornos mentais, segundo a OMS mais de 75% das pessoas em países de baixa e média renda não recebem tratamento adequado ou são diagnosticadas erroneamente (WHO, 2021), o que promove a necessidade de estudos e debates relacionados a essas necessidades.

3.3.1 Classificação da depressão

A depressão é uma patologia na qual coexiste com diversos tipos de transtornos, que pode ser caracterizada de acordo com sua origem, variação endógena e seu risco situacional (CARVALHO et al., 2021). A forma mais comum de classificação da depressão é a que diferencia depressão bipolar e unipolar. Na qual depressão bipolar se caracteriza por longos períodos de depressão, intercalados a episódios de euforia, enquanto a depressão unipolar caracteriza-se por um estado contínuo ou cíclico de depressão.

Diferentes classificações são dadas por diferentes autores. Segundo Canale e Furlan (2014) às depressões também podem ser divididas em subtipos depressivos, conforme classificado na tabela 01.

Quadro 01 – Classificação das depressões.

CLASSIFICAÇÃO	DEFINIÇÃO
Depressão atípica	Caracteriza-se por instabilidade persistente do humor com alternância de inúmeros períodos distímicos.
Distímia	Quadro depressivo leve, em que o indivíduo sofre oscilações de humor depressivo súbitas ou contínuas, de intensidade variável.
Ciclotímia	Possui gênese biológica, não importando se existe ou não fator psicogênico desencadeante.
Depressão endógena ou melancólica	Humor reativo a estímulos e inversão dos sintomas vegetativos da depressão endógena.
Depressão sazonal	Caracterizada por episódios depressivos recorrentes no outono e no inverno e ausência de depressão na primavera e no verão.
Depressão psicótica	Trata-se de depressão grave, com presença de delírios e/ou alucinações, podendo ocorrer turvação da consciência em casos mais graves.
Depressão Recorrente breve	Depressivos que apresentam sintomas por menos de duas semanas, um a dois episódios ao mês, pelo período de um ano.

Fonte: Adaptado por Canale e Furlan 2006.

3.3.2 Tratamento da depressão

Os tratamentos terapêuticos disponíveis atualmente para a depressão foram desenvolvidos para atuar, sobretudo, na modulação da neurotransmissão (CESKOVA; SILHAN, 2018). Os casos de transtornos depressivos que necessitam de terapia farmacológica serão tratados de acordo com o quadro clínico do paciente. Conforme prática clínica, a escolha do medicamento envolve fatores como: análise do histórico médico do paciente, verificação do perfil dos efeitos colaterais e a tolerância do paciente em relação ao tratamento, e a disponibilidade e relação custo-benefício (GONÇALVES, 2019).

No mercado existem diversos tratamentos antidepressivos com fármacos quimicamente industrializados que atuam em locais específicos e promovem diferentes ações (BATISTA, 2018). Eles são classificados em Antidepressivos Inibidores da Monoaminaoxidase (IMAO) e antidepressivos bloqueadores de transportadores, que são os Antidepressivos Tricíclicos (ATC), Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (IRSN) e os Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina (NA/DO) (MEDEIROS; ORLANDI, 2020).

Os antidepressivos IMAO são responsáveis por inibir a enzima Monoamino Oxidase (MAO), provocando a inibição irreversível ou reversível de forma não-seletiva ou seletiva das isomorfias MAO-A e MAO-B. Os inibidores reversíveis da MAO-A são mais eficazes no tratamento da depressão, por aumentarem consideravelmente a Serotonina (5 HT), Noradrenalina (NA) e a Dopamina (DA), neurotransmissores encontrados em maior volume no tecido nervoso, mas também no fígado, trato gastrointestinal e placenta (OTTONI, 2021). Os inibidores MAO-B metabolizam preferencialmente o substrato feniletilamina e são normalmente encontrados no Sistema Nervoso (SN) e nas placentas, e por isso possuem menor efeito de ação antidepressiva se comparados aos inibidores da MAO-A.

Em contrapartida, os inibidores reversíveis da MAO-A por aumentarem a concentração de neurotransmissores em neurônios noradrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos, possuem uma menor especificidade de ação em outros sistemas, o que provoca maiores reações adversas, como tremores, agitação, alucinações, tontura, ganho de peso, entre outras (OTTONI, 2021).

Os ATC são conhecidos como antidepressivos de primeira geração, e atuam diretamente no bloqueio da recaptação das aminas biogênicas. Eles são classificados em não-seletivos, quando inibem a recaptação dos neurotransmissores 5HT ou NA, ou seletivos, quando inibem apenas a recaptação da NA (BATISTA, 2018). Eles consistem em reduzir a recaptação desses neurotransmissores, através do bloqueio do transportador de membrana de norepinefrina (NET), e o transportador de membrana de serotonina (SERT), aumentando a despolarização pós-sináptica e a resposta neuronal (CAVALCANTE; JUNIOR; ROSA, 2018).

Por serem inespecíficos, podem agir em receptores colinérgicos, muscarínicos e histaminérgicos bloqueando os mesmos e causando vários efeitos adversos, como ganho de peso ponderal, convulsão, efeito sedativo e anticolinérgicos. Por este motivo, essa classe de medicamentos é utilizada na maioria das vezes apenas em casos de depressão grave ou resistentes (BATISTA, 2018).

Os antidepressivos de segunda geração, os inibidores seletivos de monoaminas, têm sido cada vez mais utilizados no tratamento de distúrbios depressivos de diferentes níveis, por possuírem maior seletividade e causarem menores efeitos colaterais. Dentre sua classificação existem os ISRS que promovem a inibição seletiva na recaptação da 5HT, através do mecanismo de ação semelhante promovido pelo ATC, aumentando a concentração do neurotransmissor no córtex cerebral e seus efeitos apenas nas regiões serotoninérgicas (MEDEIROS; ORLANDI, 2020).

Apesar de possuírem um mecanismo de ação comum, cada ISRS possui outros em particular, que promovem alguns efeitos indesejáveis como o aumento da noradrenalina e dopamina, provocando ação anticolinérgica, efeito sedativo ou efeitos de disfunções sexuais (MEDEIROS; ORLANDI, 2020).

Além dos ISRS, outra classe de antidepressivos vem sendo utilizada com maior frequência no tratamento depressivo são os Inibidores de Recaptação de Serotonina-Norepinefrina (IRSN), que possuem o mesmo mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos, porém menores efeitos adversos, por apresentarem pouca afinidade pelos receptores histamínicos H1, muscarínicos e alfa-adrenérgicos. Essa classe é mais utilizada em pacientes que não respondem aos ISRS ou quando existem afecções médicas ou transtornos psiquiátricos comórbidos (OTTONI, 2021).

Os Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina (NA/DO), são considerados inibidores atípicos, usados na depressão associada à ansiedade. Seu mecanismo de ação se dá pelo antagonismo de receptores do tipo 5HT1D, 5HT3, 5HT2 e alfa-2, promovendo aumento da 5HT, produção de NE, diminuição da ansiedade, agitação e distúrbios do sono. Seus efeitos colaterais possuem relação direta com o antagonismo histamínico de receptores H1, o que promove ganho de peso e sonolência (OTTONI, 2021).

O tratamento farmacológico tem como finalidade a resolução dos sintomas depressivos e melhora do funcionamento intra, interpessoal e social do indivíduo afetado (GONÇALVES, 2019). Os tratamentos terapêuticos disponíveis para a depressão foram desenvolvidos para atuar, sobretudo, na modulação da neurotransmissão, no entanto, estes fármacos possuem efeitos adversos significativos, ocasionam síndrome de abstinência e não conseguem fazer com que se atinja a remissão completa da doença (CESKOVA; SILHAN, 2018).

Assim sendo, uma patologia com uma grande implicação na qualidade de vida dos indivíduos, é fundamental que se procurem formas complementares de contornar as limitações terapêuticas convencionais. Com isso, a fitoterapia recorre a propriedades de espécies vegetais, podendo trazer alguns benefícios adicionais para os doentes com depressão (MORAGREGAM; RIOS, 2021)..

Nos últimos anos, a investigação e desenvolvimento de espécies vegetais com possível aplicação na área da psicofarmacologia têm crescido de forma significativa, devido, sobretudo, aos efeitos adversos ocasionados pelos fármacos convencionais e à necessidade urgente de terapias medicamentosas com maior eficácia (CARMO et al., 2019). Apesar da terapia com fitoterápicos não ser totalmente livre de efeitos adversos, estas normalmente são procuradas como complemento ou alternativa às terapêuticas convencionais, sendo por isso, objeto de estudo, para avaliação da segurança, uma vez que essas substâncias podem apresentar resultados mais favoráveis (LEHN; OLIVEIRA, 2015).

As plantas medicinais possuem princípios ativos que podem atuar em diversas áreas do Sistema Nervoso Central (SNC) como tálamo, hipotálamo, além de outros órgão e tecidos, com ações tranquilizantes e sedativas, calmantes, anti- inflamatórias, adstringentes, anti espasmódicas, digestivas e cicatrizantes. Nos dias atuais, existem grandes números de plantas que estão sendo estudadas, por sua capacidade de atuar no comportamento e humor, se tornando uma alternativa

complementar para o tratamento da depressão, ansiedade, estresse (CARMO et al., 2019).

As plantas medicinais mais utilizadas no tratamento da depressão são a *Passiflora incarnata*, *Matricaria recutita*, *Ginkgo biloba*, *Rhodio rosea*, *Melissa officinalis* e o *Piper methysticum* (BAUMGARTEN, 2021). Dentre elas, destaca-se o *Hypericum perforatum*, uma vez que existem muitos estudos clínicos alegando sua efetividade no tratamento, diferentemente de outras plantas medicinais que não possuem conclusão consistente sobre a sua eficácia nesse transtorno (GODINHO; SOUZA, 2020).

3.5 *Hypericum perforatum*

3.5.1 Aspectos botânicos

O *Hypericum perforatum*, é uma espécie de planta herbácea perene com características medicinais, que está incluso na família *Hypericaceae*, e está distribuído pelas regiões temperadas e subtropicais dos continentes europeu, asiático, pela África do Norte e América do Norte (GODINHO; SOUZA, 2020). É comumente conhecida como Hipérico, Erva de São João, Alecrim-bravo, Orelha-de-gato e St. Jhon's Wort (ALVES et al., 2014).

O tamanho médio do *H. perforatum* é de 60 cm, podendo atingir até 1 m de altura. Apresenta sementes bastante pequenas, alongadas e com extremidades arredondadas (ARNCKEN, 2000). O seu caule é arredondado e apresenta duas linhas longitudinais salientes, ereto e ramificado no topo. As folhas podem ser ovadas e lineares, com cerca de 7 a 40 mm de comprimento, subcordatas, planas ou moderadamente revolutas.

Caracteristicamente, suas flores (Figura 01) são actinomorfas, hermafroditas e apresentam de 4 a 5 pétalas assimétricas, de coloração amarelas, vermelhas ou alaranjadas dispostas em uma corola hipógina. Apresentam cálice de 4 a 5 sépalas desiguais, imbricados ou valvados (NUNES, 2018). Em suas pétalas e sépalas apresentam glândulas que variam de pretas a castanhas responsáveis pela secreção de substâncias.

Figura 01 – Flores do *Hypericum perforatum*

Fonte: Nunes

2018.

3.5.2 Principais constituintes químicos e atividade farmacológica

A sua composição química é classificada em cerca de dez classes de compostos biologicamente ativos, entre eles, os derivados da antraquinona (naftodiantronas) como a Hipericina e pseudoipericina, derivados de floriglucinol como a Hiperforina, taninos, caratenoides, flavanoides (Hiperósido, rutósito, quercetina e isoquercetina), xantonas e óleos voláteis contendo monoterpénóides como principal constituinte (HUSSAIN et al., 2009). Estes compostos são encontrados principalmente nas partes aéreas da planta, no entanto, suas concentrações e proporção estão diretamente relacionadas às condições ambientais, períodos de colheitas e condições de coleta e armazenamento (BEZERRA, 2019).

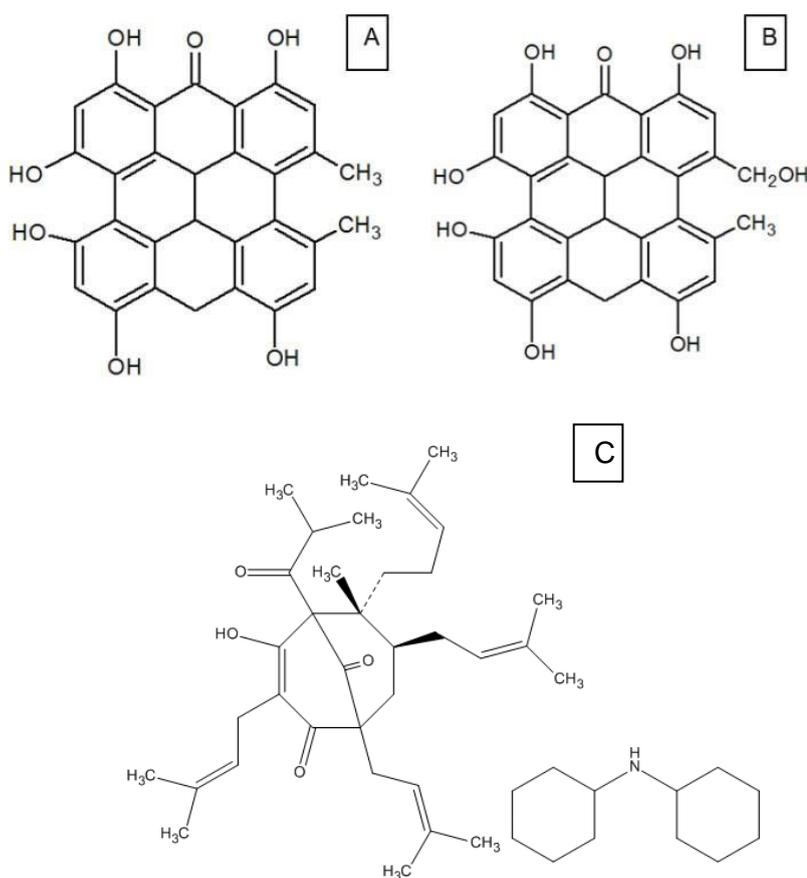
Os flavonoides representam cerca de 2 a 4% do extrato do *H. perforatum*, sendo os mais importantes os derivados da quercetina, exercem atividade espasmódica, além de inibição enzimática da MOA e da catecol-O-metiltransfera (COMT). Alguns autores ainda sugerem que eles se ligam aos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), no entanto o nível de presença desses metabólitos não atinge o índice terapêutico recomendado, dessa forma não são os responsáveis

diretos por essa eficácia (ALVES et al., 2014).

As Xantonas, dentre elas a 1,3,6,7-hidroixantona e γ -mangostina, são encontradas em maior quantidade nas raízes, e são as responsáveis no combate a fatores de estresse biológico, incluindo infecções por patógenos e radicais livres. Além de atuarem como agente anti-inflamatório, anti-tumorais, anti-HIV e antimicrobianas (ALVES et al., 2014).

Seus mecanismos de ação para o tratamento da depressão unipolar leve, moderada e grave, não é muito elucidado, porém na literatura, é possível encontrar diversos estudos que destacam o uso de seus extratos orgânicos e aquosos no tratamento de depressão através da relação direta da presença das antraquinonas, Hipericina e pseudoipericina (Figura 03) e ao derivado de floroglucinol, a Hiperforina (GODINHO; SOUZA, 2020).

Figura 02 – Fórmulas estruturais do composto naftodiantronas e derivado de floroglucinol A) Hipericina; B) Pseudoipericina; C) Hiperforina.



Fonte: Adaptado de Nunes

2018.

Um estudo realizado por Hammerness et al., (2003) apud ALVES et al., (2014) indica que a atividade antidepressiva é desempenhada através da combinação de múltiplos mecanismo, dentre as quais a inibição da MAO pela fração de flavonóides presentes dos extratos e Hipericina; Inibição da recaptação dos neurotransmissores 5HT, DA, NA, GABA e do aminoácido L-glutamato pela Hiperforina e a inibição da enzima COMT. Além de sinalizações distintas, como a modulação da produção de citocinas como a inibição da expressão de interleucina -6(IL-6) (ALVES et al., 2014).

Os seus efeitos terapêuticos dos produtos à base de *H. perforatum* podem variar de acordo com o método de preparo do produto intermediário, ou da forma farmacêutica, pois estão diretamente ligadas às condições de coleta, purificação e armazenamento. Os extratos ricos em agentes hidrofílicos (glicosídeos flavonoides e ácidos fenólicos) possuem maior indicação clínica como propriedade adstringente e relaxantes, enquanto os extratos produzidos através de um processo de purificação com etanol (50-80% v/v) ou metanol (50-80% v/v) é rico em hipericina, hiperforina, xantonas, flavonoides e procianamidas, e atuam diretamente no SNC (FIGUEIRA, 2020).

3.5.3 Interações medicamentosas e efeitos colaterais

Embora o uso de fitoterápicos possua diversas vantagens, existem muitas notificações de eventos adversos no banco de dados da farmacovigilância da ANVISA referente a plantas medicinais e seus derivados, expondo que produtos naturais não são inofensivos e possuem malefícios (ANVISA, 2018). A população em geral faz uso das plantas medicinais, concomitante com medicamentos alopáticos, isso gera uma grande preocupação para a saúde pública, decorrente da possibilidade das substâncias presentes nas plantas medicinais em anular ou modificar a ação terapêutica dos medicamentos alopáticos (FRANÇA, 2008).

As interações entre os constituintes das plantas e fármacos podem acarretar alterações farmacológicas ou até quadros de toxicidade do medicamento. As interações podem ocorrer nas formas farmacodinâmica ou farmacocinética. Na forma farmacodinâmica o efeito do fármaco é reduzido ou intensificado devido ao sinergismo ou antagonismo causado pelos marcadores das plantas medicinais. Na

forma farmacocinética, ocorrem alterações na absorção e disposição do fármaco no organismo, o que acarreta a alteração na concentração plasmática do fármaco (OLIVEIRA, 2004).

Dias (2009) ressalta o uso de plantas medicinais nos tratamentos alternativos, indicando que a aplicabilidade das ervas medicinais coincidentemente com outros medicamentos pode acarretar efeitos negativos, regularmente justificada pela falta de informação sobre as substâncias ingeridas, também a falta de entendimento sobre produtos de origem vegetal, grande parte das pessoas acham que não causam danos à saúde e que podem ser utilizadas por qualquer pessoa.

A *Hypericum perforatum*, tem como ação farmacológica a atividade antidepressiva para casos leves e moderados. Quando administrada com Inibidores da IMAO, podem inibir a MAO. Em relação ao uso em conjunto com a Ciclosporina, podem diminuir as concentrações dela causando um risco maior de rejeição a um transplante. Já com a utilização concomitante à Varfarina, causam diminuição no efeito anticoagulante. E, por fim, ao serem utilizadas com Etinilestradiol, causam aumento do sangramento menstrual (DIAS ECM, et al., 2017).

Não deve ser utilizada em casos de depressão grave e é contraindicada para crianças abaixo de seis anos, gestantes, lactantes e diabéticos. Os sintomas de intoxicação podem incluir reações fotossensibilizantes e em casos raros, podem aparecer irritações gastrintestinais, reações alérgicas, fadiga e hiperatividade (VILAR, 2019; BRASIL 2016).

Cordeiro et al. (2016) observaram interações envolvendo *Hypericum perforatum*, este, por sua vez, descreve que no uso da erva ocorre uma possível indução de enzimas hepáticas, evidenciando reduções do nível sérico de fármacos (citocromo P450 - isoenzima CYP1A2). Os autores versam que a erva pode reduzir a concentração de fármacos como o Indinavir e outros antirretrovirais, além disso, pode prejudicar tratamentos com sinvastatina, digoxina reduzindo níveis plasmáticos; altera a ação imunossupressora da ciclosporina deixando em risco pacientes que passaram por transplantes; e interage com contraceptivos orais podendo inibir seus efeitos e até mesmo causar sangramentos.

Por ter uma ação de indução enzimática, o uso concomitante desta planta com antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e anticoagulantes, pode alterar a farmacocinética destes diversos medicamentos. Além disso, seu uso associado com inibidores seletivos da recaptção de serotonina ou agonistas serotoninérgicos pode

levar a sintomas típicos da síndrome serotoninérgica do sistema nervoso central (CORDEIRO; CHUNG; DO SACRAMENTO, 2005).

Segundo Baltar et al. (2017), os Estados Unidos da América lideram os registros de intoxicações no mundo, seguido pela Itália e França. O Brasil ocupa o oitavo lugar, no que diz respeito à causa de envenenamentos por espécies vegetais. Neste último, a notificação dos casos de intoxicações não é obrigatória, o que propicia a subnotificação. Ainda, a deficiência de estratégias para o controle, prevenção e tratamento das intoxicações, faz deste evento um grande desafio para as instituições públicas de saúde, além da elevada subnotificação dos casos pela falta de técnicos (MACIEL et al., 2018. SANTOS et al., 2019). Os fatores genéticos, a idade, as condições de saúde, funções renal e hepática, o etilismo, tabagismo, as dietas, assim como fatores ambientais, influenciam na suscetibilidade às interações medicamentosas (D'ÁVILA AMMN et al., 2021).

3.6 Atuação farmacêutica a um portador de transtornos depressivos

Dentre as doenças que mais se destacam na atualidade, a depressão é uma doença que diminui a qualidade de vida do ser humano, estimada como principal fator que leva ao suicídio. Métodos de tratamento e controle da doença mais acessíveis como as plantas medicinais e a fitoterapia mostram-se necessários e coadjuvantes à melhoria da saúde pública. É importante frisar que apesar dos fitoterápicos possuírem menos efeitos adversos do que os antidepressivos convencionais, ainda são possíveis que alguns indivíduos apresentem reações negativas durante seu uso, sendo necessário o acompanhamento de um profissional qualificado (SILVA et al., 2020).

Sem a correta identificação do quadro ou busca por tratamentos, os números podem ser ainda mais alarmantes, levando a uma série de outras doenças ou comportamentos depressivos capazes de inibir e afetar interações sociais (WHO, 2017). No Brasil, o SUS utiliza políticas públicas como a PNPMF e a PNPIC para ampliar o conhecimento e o acesso da população a estas opções terapêuticas. Com isso permite a expansão de métodos de tratamento mais acessíveis e o estudo e a realização de métodos que podem ser mais eficazes (VALVERDE et al., 2018).

Os fitoterápicos são medicamentos de venda livre, desta forma estão diretamente ligados à automedicação. É crescente o interesse pelo uso de

fitoterápicos e produtos naturais como recursos terapêuticos e a procura por drogas vegetais está associada a vários fatores, entre eles a decepção no tratamento com a medicina convencional, efeitos indesejados, impossibilidade de cura (SOUZA et al., 2019). O farmacêutico é o elo entre o conhecimento popular e a ciência, prestando assistência e orientando sobre o uso racional de medicamentos, sobre as interações entre medicamentos, fitoterápicos e alimentos.

É papel do farmacêutico apresentar seu conhecimento sobre as plantas, drogas vegetais (PANIZZA, 2010). Desse modo, as plantas medicinais se tornaram importantes características da Assistência Farmacêutica e, como suporte para tal atividade, a ANVISA publicou a primeira edição de um Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira em 2011. Este Formulário colabora de forma significativa para ampliar a atuação farmacêutica na prescrição de fitoterápicos, pois o documento dá certeza e confiabilidade nas informações prestadas (ANVISA, 2011).

Os medicamentos fitoterápicos prescritos por farmacêutico são limitados, visto que alguns somente podem ser prescritos por médicos. Essas medidas foram tomadas para que, além da valorização do profissional, a população obtenha a prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos como primeira opção, com prescritor habilitado e que saberá auxiliar nas questões de performance da planta medicinal e da melhor forma de utilizá-la. Apesar de medicamentos fitoterápicos serem isentos de prescrição médica, não significa que seja livres de orientação, o que comprova a importância do conhecimento do profissional farmacêutico (MARQUES et al., 2019).

Desse modo, a Atenção Farmacêutica (AF) oferecida pelo profissional farmacêutico é de grande importância, pois este é o responsável pela provisão da farmacoterapia. Esta atividade inerente ao farmacêutico, tem como objetivo obter resultados positivos e definidos que influenciam na qualidade de vida das pessoas. Diante das orientações realizadas, os indivíduos poderão reduzir seus problemas que estão associados ao uso de medicamentos de forma errada.

O farmacêutico, atua na promoção do uso racional dos medicamentos (BRASIL, 2010). Na AF o foco é alinhar as orientações sobre as indicações, doses, forma de utilização, armazenamento e especialmente a aderência medicamentosa. O usuário é o centro das atenções, com o objetivo de garantir a obtenção de resultados terapêuticos positivos. Nesta perspectiva, o farmacêutico participa de planejamento, estruturação e organização de uma assistência de qualidade.

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Neste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa quanto ao uso do fitoterápico *Hypericum perforatum* em pacientes adultos, com diferentes índices de depressão. Para seleção dos artigos foi utilizada a base de dados LILACS, PubMed, SciELO.

A busca foi realizada por índices, com filtro texto completo para acesso livre e o critério de escolha inicial de textos para cada descritor foi à presença do termo descritor no título, que englobasse as palavras-chaves “Depression; Herbal; *Hypericum perforatum* e Antidepressants”, totalizando 120 artigos, os quais foram filtrados de forma a visualizar conteúdos até 14 anos, provenientes de ensaios clínicos com humanos, finalizando a pesquisa com 22 artigos. Dentre esses foram selecionados os artigos que tratassem especificamente do tema da pesquisa e foram utilizados aqueles que continham informações relevantes na resposta do problema e desenvolvimento do trabalho. Dentre esse número, apenas 6 foram selecionados, englobando ensaios clínicos controlados randomizados, ensaios clínicos controlados randomizados abertos, ensaios clínicos controlados duplo cego randomizado e ensaios clínicos de comparação.

A busca foi realizada no período de Janeiro a Maio de 2022, tendo sido selecionados artigos dos últimos 14 anos (2009-2022). Limitou-se apenas a estudos originais e completos, também foram excluídos artigos que fossem de fontes duvidosas e os que não estavam em consonância com o tema.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos 6 estudos que abordaram o tratamento da depressão leve, moderada e grave, utilizando a espécie *Hypericum perforatum*. As principais características dos estudos selecionados estão descritas na tabela 2:

Quadro 02: Artigos aceitos para revisão bibliográfica

Estudo	Design de estudo	Amostra	Dosagem (mg/dia)	Duração	Resultados
SARRIS et al., (2012).	Ensaio clínico Pesquisa	124 - 124 Pacientes	Grupo 1: <i>Hypericum</i>	8- 26 semanas.	O uso prolongado da

	participante.	tratados com Depressão moderada e Aguda. Idade não informada.	900 mg/dia Grupo 2: Sertralina 50 mg/dia		sertralina proporcionou maiores efeitos colaterais. O uso da <i>Hypericum</i> obteve resultados melhores, no entanto esses resultados foram melhores na fase moderada.
SEIFRITZ, E.; HATZINGER, M.; TRACHSLE R, E., (2016)	Ensaio clínico duplo-cego randomizado	121 Pacientes tratados com depressão moderada com idade entre 18 e 70 anos.	Grupo 1: <i>Hypericum</i> 3 cap. de 300 mg/dia. Grupo 2: Paroxetina 20 mg/dia	6 semanas.	O uso do <i>Hypericum</i> , proporcionou baixo efeito colateral, maior resposta como antidepressivo, com melhores resultados, já a Paroxetina, adquiriu reação adversa maior, acarretando um distúrbio gastrointestinal.
MUSSELMA N, B.; RYCHKINK,	Ensaio clínico não intervencionista	807 - 1300 pacientes tratados com	600 mg ao dia	10 semanas	Melhora dos sintomas da depressão

R.; BURKANTB, N., (2011).	.	depressão leve a moderada. Idade não informada.			leve a moderada, efetiva, com boa tolerância.
SINGER et al., 2011.	Estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo	154 pacientes tratados com depressão moderada, com idade entre 18 e 74 anos.	Grupo I: 900 mg de extrato de <i>Hypericum</i> ao dia. Grupo II: 20 mg de citalopram ao dia. Grupo III: Placebo.	6 semanas	Observou uma recaída no primeiro semestre após o término do tratamento de 30 (19,5%) de 154 pacientes. A taxa de recaída foi mais alta no grupo de pacientes que responderam ao citalopram (25,9%); a taxa de recaída foi menor no grupo <i>Hypericum</i> com 14,8%.
MANNEL et al., 2010	Estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo.	200 pacientes tratados com depressão leve e/ou moderada com idade entre 18 e 70 anos.	300 mg de <i>Hypericum</i> <i>perforatum</i> 2x ao dia.	8 semanas	Melhora dos sintomas de depressão leve a moderada ao comparar com o placebo. Satisfação

					maior dos pacientes pelo uso da erva.
BJERKENS TEDT et al, 2005.	Ensaio randomizado, duplo-cego controlado por placebo.	173 pacientes tratados com depressão leve a moderada.	Grupo 1: 900 mg de <i>Hypericum</i> . Grupo 2: 20 mg de fluoxetina. Grupo 3: Placebo.	4 semanas.	<i>Hypericum</i> apresentou aceitação significativamente melhor que a fluoxetina, porém ambos se mostraram igualmente efetivos no tratamento em curto prazo.

Bjerkenstedt et al. 2005, observaram a eficácia e a aceitação do *Hypericum* comparadas à fluoxetina e ao placebo em indivíduos com depressão leve a moderada (de acordo com o DSM-IV) durante quatro semanas. A proporção dos pacientes que responderam ao tratamento foi similar em todos os grupos (38% para o *Hypericum*; 37% para fluoxetina e 41% do placebo), nenhum resultados significativamente diferente foi observado na mensuração da eficácia, exceto pelo índice de remissão (*Hypericum* 24%; fluoxetina 28% e placebo 7%). Após seis semanas, um decréscimo na escala de Hamilton de aproximadamente 48% foi observado tanto no tratamento com *Hypericum* quanto com fluoxetina, porém, esse resultado não foi placebo controlado.

O *Hypericum* obteve uma aceitação significativamente melhor que a fluoxetina. Ambos se mostraram igualmente efetivos no tratamento em curto prazo e superiores ao placebo. Não houve diferença significativa nos parâmetros laboratoriais, exame físico, eletrocardiograma (ECG) e sinais vitais. O perfil de segurança da erva-de-são-jão foi similar ao placebo, e ambos foram significativamente mais bem aceitos que o tratamento da fluoxetina. Entretanto, como nenhum dos tratamentos ativos mostrou eficácia melhor que o placebo, a alta aceitação do *Hypericum* demonstra grande significância clínica.

Poucos estudos fornecem um período maior no tratamento com o uso da erva, por esse motivo o autor Sarris et al. 2012 forneceu dados de um estudo complementar, já realizado pelo próprio autor, com erva-de-são-joão, sertralina e placebo, na fase moderada e aguda da doença. Notou-se que após um período maior de tratamento, os participantes que usaram a sertralina na dose de 100 mg 3 vezes ao dia, apresentaram maiores efeitos colaterais. O uso do extrato de *Hypericum perforatum* na dose de 500 mg três vezes ao dia, por maior tempo, não provocou grandes complicações, baixa reincidência e melhores respostas ao tratamento, de acordo com a escala de Hamilton (HAMD-17), mas sem alteração de melhoras na fase aguda da doença.

Singer et al. 2011 os pacientes tinham história de depressão de $26,1 \pm 37,55$ meses (mediana: 10 meses), observou uma recaída no primeiro semestre após o término do tratamento, observado em 30 (19,5%) de 154 pacientes. A taxa de recaída foi mais alta no grupo de pacientes que responderam ao citalopram (25,9%); a taxa de recaída foi menor no grupo *Hypericum* com 14,8%. De acordo com os dados para a ocorrência de um evento de recaída, as taxas de recaída e recorrência combinadas foram mais baixas no grupo *Hypericum* após um, dois e três anos e no final do estudo.

Seifritz, Hatzinger, Trachsler 2016 seguiram o mesmo parâmetro para avaliar o nível da depressão nos pacientes, escala de Hamilton (HAMD- 17) sendo diagnosticados com distúrbio depressivo moderado. Neste estudo foram comparados os sintomas e efeitos dos integrantes que usaram extrato seco de *Hypericum perforatum* 900 mg/d e Paroxetina 20 mg/d. Ao final do estudo, os autores descreveram potencial de tratamento maior nos participantes que fizeram uso do fitoterápico, contendo menos efeitos colaterais.

Com o aumento do uso da Erva-de-São-João, Musselmann, Rychlik, Burkant 2011 avaliaram sua ação através da prescrição médica. Observaram a melhora dos sintomas da depressão e obtiveram dos médicos reconhecimento da efetividade da erva e da boa tolerância dos pacientes que a usaram. Parte da ação do composto pode vir de complementos, como atividade física e acompanhamento psicológico. Para Mannel et al., 2010 8 semanas de tratamento com *H. perforatum* foram associadas com uma redução considerável da pontuação HAM-D17 em comparação ao placebo.

Os estudos mostram que a hiperforina é capaz de agir como inibidor na receptação da AS, NA, Gaba e L-glutamato. Bjerkenstedt et al. 2005 afirmam que a ação de extratos de *Hypericum* tem atuado como Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina (ISRS), da mesma maneira que drogas sintéticas, como por exemplo a fluoxetina, em pacientes com depressão leve a moderada.

Conhecendo os componentes químicos do *Hypericum perforatum* e ações deste sobre o organismo, Mannel et al., 2010 testando pacientes que apresentavam depressão leve a moderada, utilizou um extrato de *H. perforatum*, comprovou a eficácia deste após o uso por oito semanas. A atuação dos compostos hipericina, pseudo-hipericina e hiperforina sobre o tratamento de depressão deve ser considerado como opção para pacientes que sofrem de depressão leve a moderada.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A espécie *H. perforatum* pode ser utilizada de forma alternativa no tratamento de depressão leve a moderada. Apesar dos efeitos dos compostos biologicamente ativos da planta sobre o organismo ainda serem pouco esclarecidos, principalmente devido à presença de diversos compostos biologicamente ativos com função não totalmente definida, a utilização desse fitoterápico, pode sanar problemas de saúde pública, tais como diminuição de prescrições de antidepressivos químicos sintéticos e redução de índices sobre a superdosagem desses medicamentos.

A observação quanto ao período de remissão, entre o tratamento com o *Hypericum* e os antidepressivos demonstrou que as taxas de remissão com o uso do fitoterápico, foram menores, sendo assim demonstrou-se maior efetividade do tratamento com o fitoterápico. Todos os estudos foram unânimes quando avaliaram a aceitação superior do *Hypericum* comparado a antidepressivos sintéticos, ou seja, os pacientes que utilizaram *Hypericum* seguiram corretamente o tratamento estipulado e dessa forma obtiveram. Esses mesmos estudos concordaram quanto à segurança do *Hypericum*, demonstrando efeitos colaterais compatíveis com os do placebo e inferiores aos dos antidepressivos, que pode dar sonolência, boca seca, sudorese e náuseas. O maior risco associado ao uso do *Hypericum* é a possibilidade de interação medicamentosa, sendo necessário informar ao médico quando se faz uso desses medicamentos.

Diante do exposto, ressalta-se há necessidade de mais estudos de longo período de tratamento, variando as doses de antidepressivos e *Hypericum*, a fim de se avaliar se realmente o *Hypericum* se constitui em mais um tratamento contra os transtornos depressivos de grau avançado.

REFERÊNCIAS

- ABREU, D. J. M.; BARROS, H. E. A.; NATARELLI, C. V. L.; ZANZINI, A. P.; BOAS, E. V. B V.; PICCOLI, R. H.; CARVALHO, E. E. M. Abordagem terapêutica para COVID-19: O poder da fitoterapia. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 9, n. 10, p.1-24, 2020.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 14, de 31 de março de 2010, dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União, Poder Executivo**, Brasília, DF, 31 mar. 2010.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, dispõe as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União, Poder Executivo**, Brasília, DF, 16 abr. 2010.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 48, de 16 de março de 2004, dispõe o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília**, DF, 16 mar. 2004.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007, aprova o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias e seus anexos. **Diário Oficial da União, Poder Executivo**, Brasília, DF, 09 out. 2007.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, regulamenta o registro de Medicamentos Fitoterápicos (MF) e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF). **Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília**, DF, 13 mai. 2014.
- AQUINO, V. M.; CAPOBIANCO, M. P. O uso dos fitoterápicos em pacientes com depressão, **Revistas Unilago**, n. 1, v. 1, 2021.
- BADKE, M. R.; COGO, S. B.; ILHA, A. G.; HEISLER, E. V.; SCHIMITH, M. D.; SACRAMENTO, H. T. Panorama brasileiro dos serviços de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 9, p. 64, 2019.
- BARROSO, S. M.; OLIVEIRA, N. R.; ANDRADE, V. S. Solidão e depressão: Relações com características pessoais e hábitos de vida em universitários. **Psicologia: Teoria e pesquisa**, v. 35, 2019.
- BATISTA, M. D. B. Depressão: Atuação do profissional farmacêutico. Faculdade de educação e meio ambiente, 2018.
- BAUMGARTEN, J. L. **Plantas medicinais no tratamento da ansiedade e da depressão: Uma revisão de dados científicos**. Santa Catarina. Universidade Federal de Santa Catarina, 2021.
- BJERKENSDETD, L.; EDMAN, G. V.; ALKEN, R. G.; MANNEL, M. Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression: a randomized, placebo-controlled multi-center study in outpatients. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc**, n. 255 (1), p.40-7, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política e Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- CAPOBIANCO, M. P.; LEAL, J. A. UTILIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO. **Revista Unilago**, v. 1, n. 1, 2021.
- CARMO, G. M.; ORTEGAL, G. H. P. C.; SANTANA, I. F.; XAVIER, I. R.; SILVA, N. C. D. S.; PEREIRA, Y. A.; BERNARDES, C. T. V. Fitoterapia como coadjuvante no tratamento dos distúrbios de depressão, ansiedade e stress. **Revista educação em saúde**, v. 7, n. 2, p. 12-16, 2019.

CARVALHO, L. G.; LEITE, S. C.; COSTA, D. A. F. Principais fitoterápicos e demais medicamentos utilizados no tratamento de ansiedade e depressão. **Revista de casos e consultoria**, v. 12, n. 1, 2021.

CAVALCANTE, M. S.; JUNIOR, A. T. T.; ROSA, I. S. S. Breve relato dos antidepressivos tricíclicos, incluindo o efeito terapêutico do cloridrato de bupropiona. *Revista científica FAEMA*, v. 9, n. ed esp, p. 551-558, 2018.

CESKOVA, E. SILHAN, P. Novel treatment options in depression and psychosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, n. 14, pag. 741-747, 2018.

FERREIRA, F. S. Interações medicamentosas de fitoterápicos utilizados no tratamento da insônia: uma breve revisão. **Visão Acadêmica**, v. 20, n. 3, 2019.

FERREIRA, R. C.; GONÇALVES, C. M.; MENDES, P. G. Depressão: Do transtorno ao sintoma. **Psicologia, o portal dos psicólogos**, 2014.

FIGUEIRA, A. F. C. **Plantas medicinais e preparações tradicionais à base destas usadas no tratamento da depressão**. Universidade de Lisboa, 2020.

GHASEMI, M.; PHILLIPS, C.; FAHIMI, A.; MCNERNER, M. W.; SALEHI, A. Mechanisms of action and clinical efficacy of NMDA receptor modulators in mood disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 80, p. 555-572, 2017.

GONÇALVES, Mayara. **Ansiedade e depressão na população jovem: Tratamentos e seus eventos adversos**. Diadema, 2019.

GONÇALVES, R. N.; GONÇALVES, J. R. S. N.; BUFFON, M. C. M.; NEGRELLE, R. R. B.; MAZZA, V. A. Os marcos legais das políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. **Revista de APS**, v. 23, n. 3, p. 597-622, 2020.

LEAL, J. A.; CAPOBIANCO, M. P. UTILIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO. **Revista Unilago**, v. 1, n. 1, 2021.

LEHN, C. R.; OLIVEIRA, F. G. S. Riscos e perspectivas na utilização de fitoterápicos no Brasil. **Etnicidades, movimentos sociais e educação**, v. 3, n. 4, p. 35-44, 2015.

LELIS, K. C.; BRITO, R. V.; PINHO, S.; PINHO, L. Sintomas de depressão, ansiedade e uso de medicamentos em universitários. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental**, Porto, n. 23, p. 9-14, 2020.

MACEDO, Jussara. **Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde: contribuição para profissionais prescritores**. Rio de Janeiro: Farmanguinho/Fiocruz. 2016.

MANNEL, M.; KUHN, U.; SCHIMIDT, U.; PLOCH, M.; MURCK, H. St. John's wort extract LI160 for the treatment of depression with atypical features - a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. **J Psychiatr Res**, v. 44, n. 12, p. 760-7, 2010.

MARISCO, G. ROCHA, R. Estudos etnobotânicos em comunidades indígenas no Brasil. **Revista Fitos**, v. 10, n. 2, p.155 -162, 2016.

MASCARENHAS, J. M.; RODRIGUES, J. L. G. *Hypericum perforatum* L. (erva-de-são-joão) no tratamento de depressão: Uma revisão bibliográfica. *Revista Ibero-americana de humanidade, ciências e educação*, v. 8, n. 4, 2022.

MEDEIROS, T. H; ORLANDI, E. K. S. Uso de antidepressivos em paciente deprimidos hipertensos: Revisão bibliográfica. Universidade de Cesumar, 2020.

MEHID, G.; CRISTY, P.; ATOOSA, F.; MARGARET, W. M.; AHMAD, S. Mechanisms of action and clinical efficacy of NMDA receptor modulators in mood disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 80, p. 555-572, 2017

MORAGREGA, I. RIOS, J. L. Medicinal plantas in the treatment of depression: Evidence from preclinical studies. **Plant med**, n. 87, p. 656-685, 2021.

MUSSELMANN, B.; RYCHILIKY, R.; BURKAR, M. Stellenwert von Johanniskrautextrakt in der hausärztlichen Depressionstherapie. **MMW - Fortschritte der Medizin**, n. 153, pag. 119–127, 2011.

NASCIMENTO, E. S.; TUROLLA, M. S. R. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 289-306, 2006,

OTTONI, Eduardo. Antidepressivos: Abordagem histórica e perspectivas sobre o desenvolvimento de novos fármacos. Universidade de Santa Catarina, 2021.

RIBEIRO, L. H. L. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. **Cien Saude Colet**. v. 2, n. 5, p. 1733-1742, 2019.

RUFINO, S.; LEITE, R. S.; FRESCHI, L.; VENTURELLI, V. K.; OLIVEIRA, E. S.; FILHO, D. A. M. M. Aspectos gerais, sintomas e diagnósticos da depressão. *Revista saúde em foco*, n. 10, p. 837-843, 2018.

SANTOS, N. R. D. 30 anos de SUS: o início, o caminho e o alvo. **Cien Saude Colet.**, n. 6, pag 1729-1736, 2018.

SARRIS, J.; NIERENBERG, A.; SCHWEITZER, I.; ALPERT, J. E.; ROSENBAUM, J.F.; LOVIENO, N.; COVINO, J.; FAVA, M.; MISCHOULON, D. Conditional probability of response or nonresponse of placebo compared with antidepressants or St John's Wort in major depressive disorder. **J Clin Psychopharmacol**, v. 33, n. 6, p. 827-30, 2013.

SEIFRITZ, E.; HATZINGER, M.; HOLSBOER, T. E. Efficacy of Hypericum extract WS 5570 compared with paroxetine in patients with a moderate major depressive episode - a subgroup analysis. **Int J Psychiatry Clin Pract**, v. 20, n. 3, p. 126-32, 2016.

SINGER, A.; SCHMIDT, M.; HAUKE, W.; STADE, K. 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**, v. 15;18, n. 8-9, p. 739-42. 2011.

SOARES, J. A. S.; ALKMIM, A. C.; OLIVEIRA, D. R.; MENDONÇA, S. A. M.; RODRIGUES, I. V. Potencialidades da prática de atenção farmacêutica no uso de fitoterápicos e plantas medicinais. **Journal of Applied pharmaceutical sciences**, vol. 7, p. 10-21, 2020.

TUROLLA, M. S. R. N.; ELIZABETH, S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. 2006, v. 42, n. 2, p. 289-306.

VALERIANO, A. C. F. R.; JUNIOR, E. X. S.; BEDOR, C. N. G.; COSTA, M. M. O Uso da Fitoterapia na medicina por Usuários do SUS, Uma Revisão Sistemática. **Revista de psicologia**, v. 10, n. 33, p. 219-236, 2017.

VIDAL, R. J.; TOLEDO, C. E. M. Valeriana officinalis L. no tratamento da insônia e ansiedade. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 9, n. 1, p. 78-83, 2015.

World Health organization. Depression. Ano 21, 13 set. 2021. Disponível em: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression. Acesso em: 12 abr. 2022.