

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ADRYELLE EUGENIA DA COSTA
EVELIN FERREIRA DA SILVA
VANESSA GRAZIELE DA SILVA

O uso da *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão

RECIFE/2024

ADRYELLE EUGENIA DA COSTA
EVELIN FERREIRA DA SILVA
VANESSA GRAZIELE DA SILVA

O uso da *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão

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

Orientador(a): Prof. Msc. Dayvid
Batista.

RECIFE
2024

Folha reservada para a Ficha Catalográfica

ADRYELLE EUGENIA DA COSTA
EVELIN FERREIRA DA SILVA
VANESSA GRAZIELE DA SILVA

O uso da *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão

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

Examinadores:

Orientador – Titulação

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

RECIFE
2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos a Deus por nos conceder força, sabedoria e proteção durante esses cinco anos de graduação. Sua presença constante foi essencial para que superássemos os desafios e alcançássemos as vitórias necessárias para a realização deste trabalho e a conclusão do curso.

Nossa gratidão também se estende a todos os professores que, ao longo de nossa trajetória acadêmica, compartilharam seus conhecimentos, experiências e orientações. Cada aula, cada conselho, e cada momento de aprendizado contribuíram de forma significativa para nossa formação. Agradecemos, em especial, ao nosso orientador Dayvid Batista pela paciência, apoio e incentivo, que foram fundamentais para que continuássemos firmes e motivadas, mesmo nos momentos mais desafiadores durante a execução desse trabalho.

Aos nossos familiares e amigos, nossa eterna gratidão. Vocês foram a base de nossa força e perseverança, oferecendo amor, compreensão e apoio incondicional. Sem o suporte de vocês, muitos momentos dessa caminhada teriam sido mais difíceis de superar.

Por fim, a todos que, de alguma maneira, contribuíram para nossa formação e para a realização deste TCC, deixamos nosso mais sincero agradecimento. Este trabalho é fruto de uma jornada coletiva, e cada um de vocês teve um papel importante para que chegássemos até aqui.

Muito obrigada!

RESUMO

A depressão é um transtorno mental grave e comum, afetando mais de trezentos milhões de pessoas globalmente, com impactos significativos na vida social e profissional e em casos graves, pode levar ao suicídio. O *Hypericum perforatum* é uma planta medicinal usada no tratamento da depressão leve a moderada. Com isso o objetivo desse artigo, foi avaliar a eficácia HP para tratamento da depressão e comparar aos ISRSs como fluoxetina e paroxetina. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa na literatura, utilizando as bases Scielo, PubMed e Lilacs, com artigos entre 2014 e 2024, nos idiomas português e inglês. Os achados na literatura apontam, em sua maioria, que o mecanismo de ação do *Hypericum perforatum* ainda não está completamente elucidado. Estudos sugerem que a hiperforina, um de seus componentes, desempenha papel importante ao inibir a recaptação de neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina. Dessa forma, avaliando os mecanismos de ação de medicamentos fitoterápicos, o HP atua principalmente como inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS), semelhante ao mecanismo de ação da fluoxetina. Concluímos que, em casos leves a moderada, o *Hypericum perforatum* é uma alternativa eficaz e com menos efeitos colaterais e baixa toxicidade. No entanto, seu uso em casos graves de depressão é limitado, e os antidepressivos tradicionais continuam sendo a primeira escolha nesses casos.

Palavras-Chaves: depressão, fitoterapia, mecanismo de ação, ISRSs e *Hypericum perforatum*

The use of *Hypericum perforatum* in the treatment of depression.

ABSTRACT

Depression is a serious and common mental disorder, affecting more than three hundred million people globally, with significant impacts on social and professional life and, in severe cases, can lead to suicide. *Hypericum perforatum* is a medicinal plant used in the treatment of mild to moderate depression. The objective of this article is to evaluate the efficacy of *Hypericum perforatum* in the treatment of depression and compare it to SSRIs such as fluoxetine and paroxetine. To this end, a narrative review of the literature was carried out using the Scielo, PubMed and Lilacs databases, with articles between 2014 and 2024, in Portuguese and English. The findings in the literature indicate, for the most part, that the mechanism of action of *Hypericum perforatum* is not yet fully elucidated. Studies suggest that hyperforin, one of its components, plays an important role in inhibiting the reuptake of neurotransmitters such as serotonin, dopamine and norepinephrine. Thus, evaluating the mechanisms of action of herbal medicines, HP acts mainly as a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), similar to the mechanism of action of fluoxetine. We conclude that, in mild to moderate cases, *Hypericum perforatum* is an effective alternative with fewer side effects and low toxicity. However, its use in severe cases of depression is limited, and traditional antidepressants continue to be the first choice in these cases.

Keywords: depression, phytotherapy, mechanism of action, SSRI and *Hypericum perforatum*.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	07
2 Materiais e métodos.....	08
3 Resultados e discussão.....	09
3.1 O mecanismo de ação da <i>Hypericum perforatum</i>	09
3.2 A eficácia da erva <i>Hypericum perforatum</i> no contexto da depressão.....	10
3.3 O uso comparativo da <i>Hypericum</i> com os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs).....	13
3.3.1 Fluoxetina.....	14
3.3.2 Paroxetina.....	14
4 Conclusões.....	15
Referências.....	15

1. Introdução

A depressão é um transtorno comum em todo o mundo: estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram com ele. A condição é diferente das flutuações usuais de humor e das respostas emocionais de curta duração aos desafios da vida cotidiana. Especialmente quando de longa duração e com intensidade moderada ou grave, a depressão pode se tornar uma crítica à condição de saúde. Ela pode causar à pessoa afetada um grande sofrimento e disfunção no trabalho, na escola ou no meio familiar. Na pior das hipóteses, a depressão pode levar ao suicídio. Cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano - sendo essa a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade entre 15 e 29 anos. Mulheres são mais afetadas que homens¹. A depressão é um grave problema de saúde pública devido a sua alta prevalência, repercussões na saúde geral e impacto psicossocial. Alguns dos sintomas significativos para o diagnóstico são: estado deprimido (sentir-se deprimido a maior parte do tempo), interesse diminuído ou perda de prazer para realizar as atividades habituais, sensação de inutilidade ou culpa excessiva; dificuldade de concentração, fadiga ou perda de energia, distúrbios do sono como exemplo insônia, entre outros².

O diagnóstico da depressão é clínico, feito pelo médico após coleta completa da história do paciente e realização de um exame do estado mental. Não existem exames laboratoriais específicos para diagnosticar depressão. Neste contexto, a depressão é um transtorno mental que está sendo cada vez mais presente na sociedade, afetando a saúde física e psicológica da população, influenciando diretamente na qualidade de vida. Para os tratamentos da depressão, dispõe-se dos medicamentos farmacológicos e não farmacológicos. Os farmacológicos são aqueles que consistem na utilização de medicamentos de diversas classes como, por exemplo, os Tricíclicos (ADT), Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), Inibidores da Recaptação de Noradrenalina-Dopamina (IRND), Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina (ISRSN), Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO) que atuam no sistema nervoso, corrigindo possíveis alterações presentes, já o tratamento não farmacológico engloba diversas terapias alternativas, como o uso da eletroconvulsoterapia, psicoterapia, exercícios físicos, cromoterapia e de fitoterápicos³. Dessa forma, a busca por tratamentos naturais e integrativos tem se intensificado, principalmente por alguns terem propriedades antidepressivas e principalmente pelo fato de as evidências científicas terem se intensificado de forma a melhorar o entendimento sobre os mecanismos de ação dos medicamentos fitoterápicos que por sua vez possuem diversas propriedades farmacológicas a saber, anti-inflamatórios, antidiabéticos, antibacteriano e inclusive antidepressivas.

Desde os primórdios, historicamente as plantas medicinais são usadas por grande parte da população mundial, como um recurso medicinal alternativo para o tratamento de diversas doenças, visto que em muitas comunidades, representam um recurso mais acessível em diversos sentidos em relação aos medicamentos alopáticos⁴. A ciência responsável pelo estudo das plantas é a fitoterapia, no qual trata dos métodos de tratamento caracterizado pela utilização de plantas medicinais em suas várias preparações, formando uma modalidade de terapia integrativa e complementar diante das necessidades de saúde⁴. O avanço da fitoterapia se deu pela percepção da população sobre a utilização de plantas medicinais, no qual é visto como uma integrativa histórica à utilização de medicamentos sintéticos, tendo em vista que os químicos são considerados mais caros e agressivos ao organismo, bem como o baixo custo e fácil acesso à grande parcela da população brasileira⁴.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), há uma distinção entre plantas medicinais e fitoterápicos. Plantas medicinais são aquelas utilizadas pela população como recurso para prevenção, alívio, cura ou modificação de processos fisiológicos, enquanto fitoterápicos são produtos formulados a partir de componentes ativos presentes nas plantas, como suas folhas, flores, frutos, cascas, raízes ou caules⁵. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) adota políticas públicas, como a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), para promover o conhecimento e ampliar o acesso da população a essas opções terapêuticas. Dessa forma, facilita a adoção de tratamentos mais acessíveis e o desenvolvimento de métodos potencialmente mais eficazes⁶.

Na atualidade tem se empregado o uso de plantas medicinais no tratamento desses transtornos (ansiedade e depressão leve), como a *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita*, *Ginkgo biloba*, *Rhodiola rosea*, *Hypericum perforatum* e o *Piper methysticum*, possuindo grande destaque, uma vez que existem muitos estudos clínicos alegando sua efetividade, diferentemente de outras plantas medicinais que não possuem conclusão consistente sobre a sua eficácia

nesses dois transtornos. São medicamentos de grande destaque para transtornos como ansiedade e depressão, devido a muitos estudos clínicos que alegam a efetividade desses medicamentos⁷.

Desses representantes, o *Hypericum Perforatum*, também conhecido como erva de São João é uma planta medicinal popular recomendada pelos praticantes da medicina tradicional chinesa e amplamente prescrita para a depressão em muitos países europeus⁸. No Brasil, *Hypericum perforatum* é comercializado em feiras livres e nos últimos anos tem sido um componente de produtos industrializados indicados para o tratamento da ansiedade e da depressão⁷. As plantas medicinais são espécies vegetais utilizadas culturalmente na alimentação e principalmente na medicina para fins terapêuticos⁹.

Hypericum perforatum pertencente à família *Hypericaceae* popularmente leva o nome de Erva-de-São-João, apresenta uma longa história, considerada uma das plantas medicinais mais antigas e mais extensivamente estudadas. Apresentando muitas bioatividades e aplicações na literatura popular e científica, seu uso dá-se, principalmente, por formas como óleos e tinturas. É uma planta de expressiva importância farmacêutica e pode ser encontrada em diversos locais como Europa, Ásia, norte da África e na América do norte³. Em sua composição química contém compostos que desempenham propriedades terapêuticas como as naftodiantronas, os derivados de floroglucinol, flavonoides, biflavonoides e diversos outros, que contribuem em tratamentos psiquiátricos, atividades neurodegenerativas, depressão, cicatrizantes, dores abdominais, antibacterianos, anti-inflamatórios, controle de ansiedade, entre outros³.

Os metabólitos secundários foram considerados, por muito tempo, como produtos de excreção vegetal, com estruturas químicas e, algumas vezes, propriedades biológicas interessantes. Atualmente, sabe-se que estão envolvidos nos diferentes mecanismos que permitem a adequação do produto a seu meio³. A importância do estudo da planta como antidepressivo deve-se ao fato de que o Brasil possui a maior taxa de pessoas com depressão na América Latina, correspondendo à 5,8% da população¹⁰. Nesta questão, surge o abuso de prescrições dos antidepressivos químicos sintéticos, apontados como problema grave na saúde pública do país por apresentar efeitos colaterais indesejáveis, causados tanto pela inespecificidade farmacológica como pela superdosagem. Sendo que alguns dos antidepressivos receitados acabam sendo proibidos por conta dos efeitos colaterais².

O Relatório Mundial de Saúde Mental de 2022, divulgado pela OMS (Organização Mundial da Saúde), relatou dados alarmantes sobre a piora dos transtornos mentais em todo o mundo, com aumento superior a 25% dos novos casos de depressão e ansiedade. A incidência do diagnóstico de depressão cresceu 40% no Brasil entre o período pré-pandemia e o primeiro trimestre de 2022⁴.

Diante o exposto, surge, então, a necessidade de utilizar compostos naturais que ofereçam efeitos semelhantes aos das drogas farmacêuticas, mas com poucos ou nenhum efeito colateral prejudicial ao organismo. Dessa forma, o objetivo deste estudo é explorar o potencial dos compostos biologicamente ativos da espécie *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão.

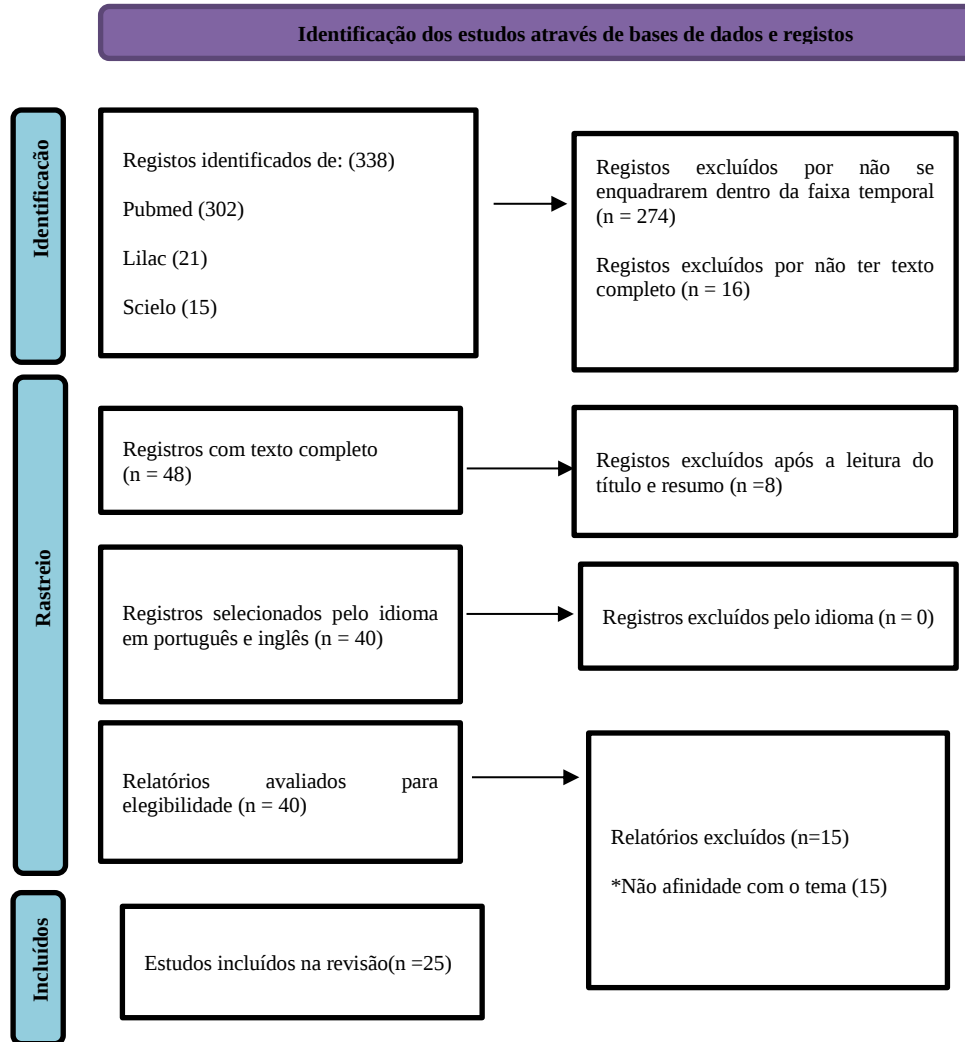
2. Material e Métodos

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, para estudo descritivo retrospectivo. Como primeira etapa, foi feito um levantamento bibliográfico, a fim de se obter todas as referências encontradas sobre o uso do fitoterápico da espécie *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão leve a moderada. As referências utilizadas foram artigos científicos descritos na base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), onde buscou-se os artigos no período de 2014 a 2024 e em artigos publicados nos idiomas: inglês português. Os descritores utilizados em Ciências da Saúde (DeCS) foram: “erva de São João”, “*Hypericum*”, “depressão” e “fitoterapia”; “St. John's wort”, “*Hypericum*”, “depression” and “phytotherapy”. A partir deste levantamento foi realizada a contextualização para o problema e a análise das possibilidades presentes na literatura consultada para a concepção do referencial teórico da pesquisa.

Os critérios de inclusão empregados nas buscas para admissão dos artigos foram: Artigos originais e revisões sistemáticas, onde a combinação entre os descritores e operadores, estivessem incluídas no título e no resumo do estudo. A partir do levantamento bibliográfico original, foi feita a exclusão dos estudos em que a planta medicinal foi utilizada em combinação com outros tratamentos, aqueles que não avaliaram especificamente o uso dessa planta no tratamento da depressão e publicações que não estivessem em inglês ou português. Para o desenvolvimento deste estudo, foi realizado um levantamento detalhado de artigos nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Literatura Latino-Americana e do

Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), focando em artigos publicados em inglês e português. O processo de pesquisa foi dividido em três etapas conforme demonstra a figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de caracterização dos artigos nas bases de dados



Elaborado por: Autores (2024).

Dessa forma, os artigos incluídos puderam compor nossa discussão afim de obtermos dados suficiente para os nossos objetivos, sendo assim, foi elaborada uma revisão da literatura narrativa para estabelecer relações com as produções científicas anteriores, identificar temáticas recorrentes e apontar novas perspectivas, visando a construção de orientações práticas pedagógicas para definição de parâmetros de formação de profissionais da área de Ciências da Saúde.

3. Resultados e Discussão

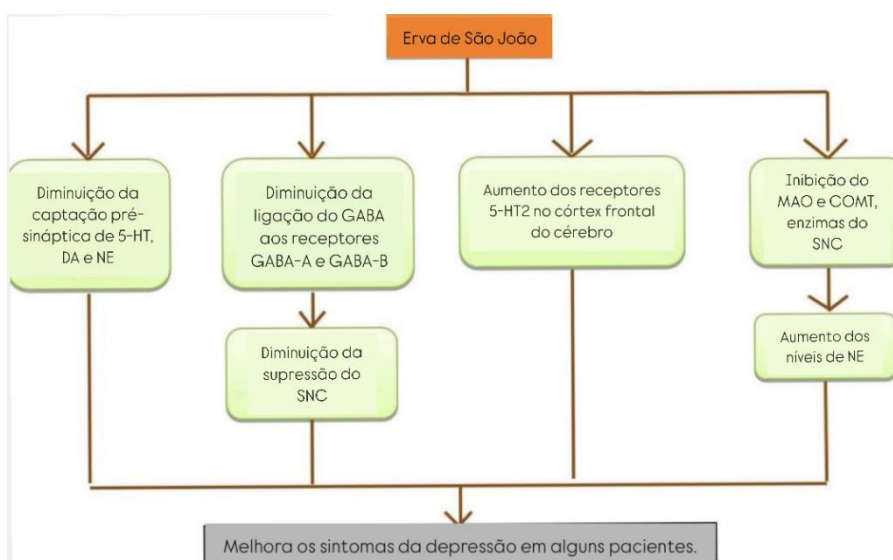
3.1 O mecanismo de Ação do *Hypericum perforatum*

Os achados na literatura apontam, em sua maioria, que o mecanismo de ação do *Hypericum perforatum* ainda não está completamente elucidado. Três autores sugerem isso claramente. Di Pierro¹¹ (2018) demonstrou que a concentração plasmática de hipericina é insuficiente para justificar os efeitos antidepressivos observados. Outros estudos indicam que a hiperforina tem um papel fundamental, ao inibir a recaptação de neurotransmissores como serotonina, dopamina, noradrenalina, GABA e L-glutamato. Erich

Seifritz¹² (2017), em seu artigo, propõe que o efeito antidepressivo pode estar relacionado à alteração do gradiente de sódio, resultando na inibição da recaptação de neurotransmissores, em vez de agir diretamente nos locais de ligações das proteínas transportadoras. Por outro lado, Catherine Zahner e Ester Kruttschnitt¹³ (2019) reforçam que, apesar de o mecanismo de ação da Erva de São João ainda não ser completamente compreendido, a hipótese mais aceita é que seus efeitos antidepressivos decorrem da inibição da recaptação de norepinefrina, serotonina e dopamina na fenda pré-sináptica, juntamente com a modulação dos neurotransmissores na membrana pós-sináptica.

O estudo de Mansi Shrivastava e L. K. Dwivedi¹⁴ (2015) em contra partida dos autores do parágrafo anterior sugere que um dos mecanismos propostos do *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão é a inibição da recaptação de serotonina (5HT), dopamina (DA) e norepinefrina (NE) na fenda sináptica de neurônios interconectados. Um segundo mecanismo abordado é sua capacidade de se ligar aos principais receptores neuroinibitórios, GABA A e GABA B, bloqueando a ligação do ligante GABA, o que reduz a depressão do sistema nervoso. O terceiro mecanismo envolve o aumento do número ou da densidade de receptores 5HT2 no córtex frontal do cérebro, o que pode ser benéfico no tratamento da depressão. Além disso, a erva *Hypericum perforatum* pode inibir a atividade das enzimas monoamina oxidase (MAO) e catecol O-metiltransferase (COMT). Essas enzimas metabolizam os precursores da dopamina em produtos inativos, e sua inibição favorece o metabolismo da dopamina e a formação de norepinefrina (NE) no cérebro, conforme demonstrado na figura 2.

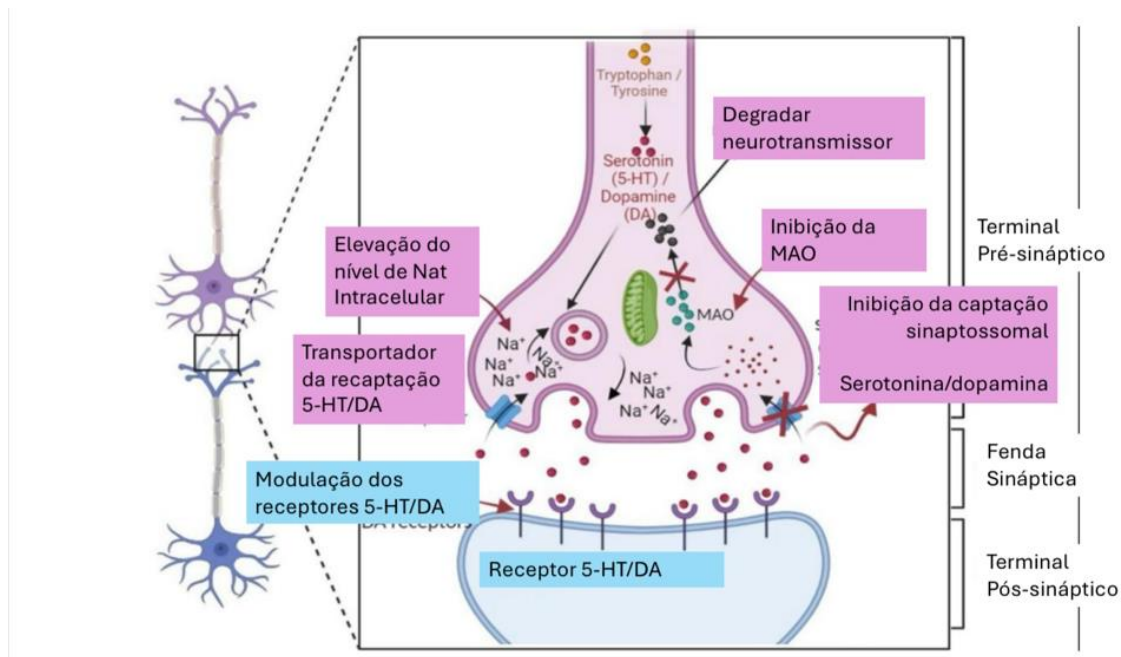
Figura 2 - Mecanismo antidepressivo do *Hypericum perforatum*



Legenda: 5-HT= Serotonina; COMT = Catecol-O-metiltransferase; SNC = Sistema Nervoso Central; DA = Dopamina; GABA = Ácido gama-aminobutírico; MAO = Monoamina oxidase; NE = Norepinefrina. Fonte: Mansi Shrivastava e Lk Dwivedi.

Em seu estudo, Meghraj Vivekanand Suryawanshi¹⁵ (2024) discute o objetivo do tratamento da depressão, que é manter elevados os níveis de serotonina e dopamina, promovendo assim um estado de bem-estar positivo para o indivíduo. Como ocorre com todos os neurotransmissores, esses possuem um tempo de ação limitado na fenda sináptica. o *Hypericum perforatum* atua inibindo a recaptação de serotonina e dopamina, prolongando a presença desses neurotransmissores na fenda sináptica.

Outro mecanismo envolvido é a inibição da enzima monoamina oxidase (MAO), responsável pela degradação desses neurotransmissores, o que contribui para a elevação dos níveis intracelulares de sódio (NA⁺), facilitando o transporte de 5HT e dopamina e prolongando os efeitos desses neurotransmissores (figura 3).

Figura 3 - Mecanismo do *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão

Fonte: adaptado de Meghraj Vivekanand Suryawanshi

3.2 A eficácia da erva *Hypericum perforatum* no contexto da Depressão

A depressão é um transtorno mental amplamente reconhecido e prevalente, que representa um sério risco à saúde física e psicológica da população em todo o mundo. Sua relevância crescente no contexto atual a torna um dos problemas mais sérios na saúde pública, com implicações profundas para a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Além disso, a depressão está fortemente associada ao aumento das taxas de suicídio, um fenômeno alarmante que se intensificou no século XXI¹⁶. Alguns dos sintomas significativos para o diagnóstico são: estado deprimido (sentindo-se deprimido a maior parte do tempo), perda de interesse e prazer para realizar as atividades habituais, sensação de inutilidade ou culpa excessiva; dificuldade de concentração, fadiga ou perda de energia, distúrbios do sono como exemplo insônia¹⁷. Sendo possível observar na literatura que o indivíduo apresenta níveis de depressão conforme demonstra o quadro 1.

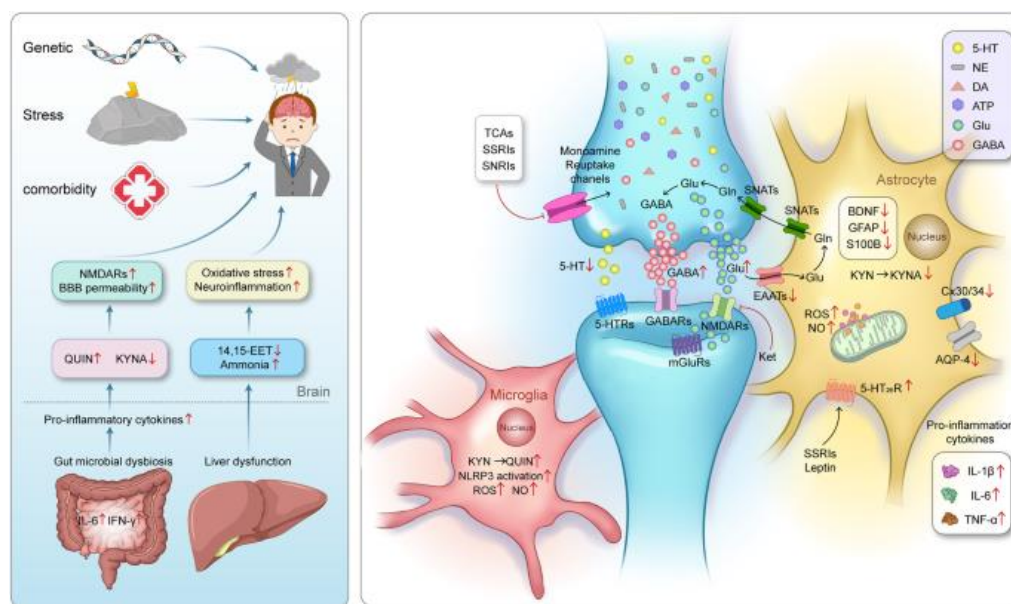
Quadro 1 - Níveis de depressão e suas características.

Níveis de Depressão	Características	Sintomas
Leve	Há poucos sintomas, sendo a intensidade deles angustiante, mas controlável, tendo o comprometimento menor no funcionamento social ou ocupacional.	Dificuldade de concentração, desânimo, baixa autoestima.
Moderada	Tem impacto no dia-a-dia significativo, podendo ter dificuldade em desempenhar atividades de rotina.	Fadiga, perda de interesse, problemas no sono, ideias de culpabilidade e ou de indignidade.
Grave	Sintomas substancialmente maior do que o necessário para diagnóstico, intensidade extremamente angustiante e incontrolável, interferindo no funcionamento social e ocupacional.	Ausência de prazer em realizar atividades, sentimento de inutilidade, oscilação de humor, pensamentos suicidas e de morte.

Elaborado por: Autores (2024).

O mecanismo de ação da depressão (figura 4) está intimamente relacionado às sinapses, astrócitos, micróglia e suas interações, bem como interações entre diferentes órgãos. Fatores genéticos, estresse e comorbidades são considerados os principais fatores patogênicos mais comuns da depressão. A teoria tradicional das monoaminas sugere que a depressão pode resultar em déficits de neurotransmissores de monoaminas. Além disso, o aumento anormal de neurotransmissores na fenda sináptica, como glutamato, GABA e ATP, está fortemente associado à patogênese da depressão. A interação entre neurônios e células gliais pode levar ao estresse oxidativo, à liberação de citocinas pró-inflamatórias e a redução de fatores neurotróficos. O eixo microbiota-intestino-cérebro também está claramente afetado na depressão. Quando ocorre disfunção hepática e pode causar a síndrome de sobrecarga e neuroinflamação no cérebro, contribuindo para a fisiopatologia da depressão¹⁸.

Figura 4 - Mecanismo de ação da depressão



Fonte – Cui, L., Li, S., Wang, S. et al. 2024

Dessa forma, avaliando os mecanismos de ação de medicamentos fitoterápicos, o *Hypericum perforatum* (erva de São João) é um dos poucos antidepressivos naturais, que pode ser considerado como uma alternativa eficaz a outros agentes terapêuticos no tratamento da depressão. Diversos países, principalmente europeus, têm utilizado o extrato no tratamento dos quadros depressivos unipolares. Em 1997, foi o medicamento antidepressivo mais empregado na Alemanha, com 3,7 milhões de receitas, quatro vezes mais do que a quantidade prescrita para a fluoxetina¹⁹.

Por ser uma planta medicinal de reconhecida ação psicotrópica possui eficácia no tratamento de transtorno depressivo leve e moderado, como em muitas outras enfermidades²⁰. Sendo composto por diversos constituintes químicos como os flavonoides, hipericina, taninos e outros, esse fitoterápico é encontrado em formas farmacêuticas como comprimidos, óleos, extratos entre outros²¹.

Mediante aos achados literários, foi possível levantar dados relevantes no contexto da eficácia da *Hypericum perforatum*. Distintos estudos demonstram a eficácia terapêutica da hipérico no tratamento da depressão. Os autores Ng e Venkatanarayanan²² (2017) analisaram 27 ensaios clínicos com um total de 3.808 pacientes, comparando o uso da erva e os ISRS. Em pacientes com depressão, a HP demonstrou uma resposta semelhante, taxa de remissão dos sintomas e de descontinuação/abandono significativamente menor em comparação com os tratamentos feitos com ISRS padrão.

Na pesquisa de Apaydin et al.²³ (2017) obteve os mesmos resultados ao avaliar a erva de São João em adultos com depressão. Tendo uma maior eficácia e segurança comparado com placebo e outras drogas antidepressivas padrão. Estes resultados também são válidos mesmo quando os efeitos variam de acordo com a gravidade do transtorno depressivo. Os resultados indicaram que a monoterapia com a erva para depressão leve e moderada é superior ao placebo com melhorias significativas para o paciente.

No ensaio clínico de Johanna S.²⁴ (2022), foi possível demonstrar que o uso da Erva de São João para o tratamento da depressão de leve a moderada se mostrou mais eficaz do que o placebo e comparável do que a maioria das opções de tratamento padrão para a depressão, sugerindo que é uma alternativa viável para pessoas que buscam opções menos convencionais.

De acordo com Silva et al.²⁰ (2020), o *Hypericum perforatum* está entre os medicamentos que são comercializados no Brasil para ansiedade e depressão tendo o registro e aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. No mercado farmacêutico, o *Hypericum perforatum* pode ser encontrado conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Medicamento Herbarium[®]

Medicamento fitoterápico	Planta medicinal	Dosagem	Apresentação	Indicação terapêutica
Hipérico (HERBARIUM)	<i>Hypericum perforatum</i> L.	100 mg	Cápsula	Antidepressivo
Hipericin (HERBARIUM)	<i>Hypericum perforatum</i> L.	300 mg	Cápsula mole	Antidepressivo

Fonte: Adaptada de Silva et al, 2020.

De acordo com a bula do medicamento Herbarium[®], é necessário que, ao utilizar esse medicamento, o paciente evite contatos com os raios ultravioletas sem proteção solar, pois o medicamento produz efeitos fotossensibilizantes. A eficácia do *Hypericum perforatum* pode ser observada em duas semanas de uso, sendo superior aos placebos com pouca incidência de efeitos adversos (19,9%) comparados com os antidepressivos padrões (54,8%)²⁵.

Um estudo de Zhang et al.²⁶ (2023), demonstrou que entre os variados tratamentos para depressão o uso da *Hypericum perforatum* esteve entre os mais eficazes, em termos de taxas de resposta de redução da escala de depressão de Hamilton, sendo uma intervenção mais segura do que os ISRS em termos do sistema nervoso total.

3.3 O uso comparativo da *Hypericum* com os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs)

A *Hypericum perforatum* é usado para o tratamento de depressão unipolar de leve a moderada, os seus compostos responsáveis pela ação antidepressiva são a hiperforina (floroglucinol), hipericina e o pseudo-hipericina (naftodiantronas). Este medicamento atua principalmente como inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS), semelhante ao mecanismo de ação da fluoxetina. Mas também possui outras atividades, como a inibição de recaptação sinaptosomal do aminoácido GABA; ação inibitória da MAO, o que reduz a deterioração de substâncias neuroquímicas e é capaz de estimular uma modulação neuroendócrina, que inibe a produção cortisol, um hormônio que quando em excesso está relacionado com o desenvolvimento de transtornos depressivos²⁷.

Nestes estudos, o *Hypericum perforatum* foi comparado ao placebo e a antidepressivos de referência, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), devido a menor quantidade de efeitos colaterais, no intuito de comparar a eficácia do fitoterápico. De acordo com Sheng-Min Wang²⁸ (2024), os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) têm margem terapêutica ampla; são relativamente simples de administrar, com pouca necessidade de ajustes de dose (exceto para a fluvoxamina). Os principais medicamentos representativos dos ISRSs incluem fluoxetina, sertralina, paroxetina e escitalopram. Os mecanismos de ação dos ISRSs são comumente conhecidos como segue: primeiro, os ISRSs podem inibir seletivamente o transportador de serotonina (SERT), inibindo a recaptação de 5-HT na fenda sináptica e, portanto, exercendo efeitos farmacológicos¹⁸.

Ao prevenir a recaptação pré-sináptica de 5-HT, os ISRS resultam em mais 5-HT para estimular os receptores 5-HT pós-sinápticos. Os ISRS são seletivos para o sistema 5-HT, mas inespecíficos para diferentes receptores 5-HT. Estimulam os receptores 5-HT1 com efeitos ansiolíticos e antidepressivos, mas também estimulam os receptores 5-HT2 comumente causando ansiedade, insônia e disfunção sexual, e os receptores 5HT3, quase sempre resultando em náuseas e cefaleia. Assim, paradoxalmente os ISRS podem aliviar e ocasionar ansiedade²⁹.

De acordo com Zhao X³⁰ (2023), os ISRSs são amplamente utilizados para o tratamento da depressão e podem aliviar significativamente os sintomas clínicos e diminuir a pontuação Hamilton. No entanto, devido

aos seus fortes efeitos colaterais, eles não são recomendados. Em vez disso, o uso da *Hypericum* é preferido, pois é uma estratégia de tratamento barata, prontamente disponível e eficaz para depressão leve a moderada, com efeitos colaterais leves. Assim, com base na meta-análise atual e nos resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$), o uso de *Hypericum* para depressão em adultos é fortemente recomendado.

De acordo com os resultados dos ensaios clínicos, realizados por Mesut Yildiz³¹, as opções de tratamento de primeira linha parecem ser paroxetina e fluoxetina, e são bem toleradas pelos pacientes. A fluoxetina e a paroxetina, serão os ISRSs abordados nesse artigo em comparativo com a *Hypericum*.

3.3.1 Fluoxetina

De acordo com os estudos analisados de revisão, Johanna S Canenguez Benitez²⁴ (2022), alegam que o tratamento para *Hypericum perforatum* em pacientes com depressão leve e moderada, o *Hypericum* provou ser superior ao placebo. E que comparando a eficácia do *Hypericum* versus inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), especialmente a fluoxetina, concluiu que o *Hypericum* foi mais eficaz, enquanto a maioria não relatou nenhuma diferença significativa.

Em um ensaio duplo-cego de oito semanas com 51 pacientes, Sadeghi et al³². compararam 350 mg de *Hypericum perforatum* com 20 mg de fluoxetina, mostrando que ambos reduziram a gravidade da depressão de forma semelhante. Em estudos adicionais, Xuejia Zhai³³ investigou os efeitos da hipericina, o principal composto da *Hypericum perforatum*, e descobriu que ela possui um efeito protetor contra a depressão pós-parto (PPD) em ratos. A hipericina inibe a ativação da inflamação NLRP3 e regula o metabolismo dos glicocorticóides. Em testes comportamentais, a hipericina demonstrou aliviar os sintomas da PPD com eficácia semelhante à da fluoxetina. Ambas as substâncias reduziram a expressão de NLRP3 e caspase-1 no hipotálamo, além de diminuir os níveis de IL-6, IL-1 β e TNF- α no soro³⁴.

O estudo de Claire L. Hoban³⁴ analisou as reações adversas à *Hypericum perforatum* e à fluoxetina, comparando os padrões de notificação enviados de reações adversas aos medicamentos (RAM) entre 2000 e 2013. O impacto geral dos eventos adversos relacionados aos medicamentos fitoterápicos na Austrália ainda não é conhecido, mas a vigilância pós-comercialização, através de relatos à *Therapeutic Goods Administration* (TGA). Neste estudo, foram comparados 84 casos de RAM associados à *Hypericum perforatum* e 447 casos relacionados à fluoxetina, um antidepressivo sintético. Informações demográficas, tipos de interações, gravidade das RAMs e os sistemas corporais afetados foram registrados. A maioria das reações ocorreu em mulheres entre 26 e 50 anos (28,6% para a *Hypericum* e 22,8% para a fluoxetina). Ambas as substâncias afetaram principalmente o sistema nervoso central (45,2% para a Erva de São João e 61,7% para a fluoxetina). Esses dados mostram que os efeitos adversos das consequências à base de ervas podem ser semelhantes aos medicamentos prescritos³⁴.

3.3.2 Paroxetina

Segundo Marianna Purgato¹² (2017), a paroxetina é o inibidor mais potente de recaptação de serotonina entre todos os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS)³⁵. No entanto, estudos de Erich Seifritz (2017) demonstraram que os pacientes tratados com o extrato de *Hypericum WS*(®) 5570 não apresentaram apenas uma redução nas vítimas de gravidade da depressão, mas também taxas de resposta e remissão superiores em comparação aos pacientes tratados com paroxetina.

Diversas pesquisas revelaram a eficácia e a tolerabilidade do WS(®) 5570 para o tratamento da depressão aguda leve a moderada. Além disso, os efeitos benéficos do WS(®) 5570 foram observados também em pacientes com depressão moderada a grave. Neste estudo, as reduções na pontuação total da escala de Hamilton foram significativamente maiores em pacientes com depressão moderada tratada com WS(®) 5570 do que em pessoas tratadas com paroxetina. Os pacientes que usaram o WS(®) 5570 não apenas relataram uma lesão na gravidade da depressão, mas também ofereceram taxas de resposta e remissões mais elevadas em comparação com aqueles que receberam paroxetina¹².

Os resultados deste estudo indicam que, os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) são tratamentos de primeira linha para depressão leve a moderada, devido à eficácia e perfil de segurança. A fluoxetina, em particular, destaca-se com menos efeitos adversos do que outros ISRSs, como a paroxetina. Em comparação com a hipericina, o principal composto do *Hypericum perforatum* (Erva de São João), ambos mostram eficácia semelhante, mas o *Hypericum* tende a ter menos efeitos adversos quando usado com supervisão médica.

O extrato de *Hypericum WS*(®) 5570 apresenta bons resultados em casos leves a moderadas de depressão. Contudo, em quadros moderados a graves, os ISRSs, como a fluoxetina e a paroxetina, são

considerados mais eficazes. A escolha do tratamento depende da gravidade: o *Hypericum* é indicado para casos leves, enquanto os ISRSs são preferidos para depressão mais severa.

4. Conclusão

O uso de produtos naturais e fitoterápicos torna-se uma alternativa eficaz no entanto cabe salientar que a sua utilização pode gerar insegurança do ponto de vista da falta de conhecimento sobre dosagem e componentes químicos. No contexto da depressão e com base nos resultados obtidos, observa-se que a espécie *Hypericum perforatum*, também conhecida como erva-de-São-João, apresenta uma ação antidepressiva eficaz, com menor incidência de efeitos colaterais e baixa taxa de reincidência da doença.

Nesta revisão narrativa, reafirmou-se que o *Hypericum perforatum* contém compostos bioativos que atuam no sistema nervoso central, inibindo a recaptação de neurotransmissores como dopamina, serotonina e noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos. Esse bloqueio permite uma maior disponibilidade desses neurotransmissores para os neurônios pós-sinápticos, resultando em efeitos benéficos no tratamento da depressão. Contudo, os estudos sobre o uso dessa planta na depressão ainda são limitados e não suficientemente atualizados, o que dificulta conclusões definitivas. Assim, novos estudos são fundamentais para assegurar e aprofundar o entendimento do uso seguro e eficaz desse fitoterápico, além disso o desenvolvimento de regulamentações específicas e de uma maior aceitação tanto pela classe médica quanto pelo público em geral.

5. Referências

- 1 - Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS). Depressão. [Internet]. Brasil; 2017 [Acessado em 15 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>.
- 2 - Carvalho LG., Leite SC., Costa DAF. Principais fitoterápicos e demais medicamentos utilizados no tratamento de ansiedade e depressão. RCC [Internet]. Brasil; 2021 [Acessado em 08 de outubro de 2024];12(1):e25178. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/25178>.
- 3 - Riveros AC., Tasso S, Urives TC. A Utilização da erva-de-São-João – *Hypericum perforatum* – no tratamento da depressão. EnciBio [Internet]. Brasil; 2023 [Acessado em 08 de novembro de 2024]; 20(45):27-3. Disponível em: <https://conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/5678>.
- 4 - Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS). OMS destaca necessidade urgente de transformar saúde mental e atenção [Internet]. Brasil; 2022 [Acessado em 26 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/17-6-2022-oms-destaca-necessidade-urgente-transformar-saude-mental-e-atencao>.
- 5- Cordeiro, CHG., Chung, MC.; Sacramento, LVS. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum* [Internet]. Curitiba: Revista Brasileira de Farmacognosia; 2015 [Acessado em 26 de setembro de 2024]. v.15, n.3, p.272-278. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/JLv9rwdYstFb67k8Y9D5HCM/>
- 6- Valverde, AV., Silva, NCB., Almeida, MZ. Introdução da Fitoterapia no SUS: contribuindo com a estratégia de saúde da família na comunidade rural de palmares. Revista Fitos [Internet]. Rio de Janeiro; 2018. Vv12, n.1, p.27-40. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/JLv9rwdYstFb67k8Y9D5HCM/>.
- 7- Aquino, V., Capobianco, M. O Uso de Fitoterápicos em Pacientes com Depressão. Revista Científica. 2022; v. 1 (n. 1): p.2-7. Português. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-cientifica/article/view/571>.

- 8 – Nobrega, J., Batisa, A., Silva, O., Belchior, V., Lacerda, W., Belchior, S. Plantas Medicinais no Tratamento de Ansiedade e Depressão: Uma revisão. 2022; v.11 (n. 1): p.2-5. Português. Doi: 10.33448/rsd-v11i1.24025.
- 9 - Agapouda A, Booker A, Kiss T, Hohmann J, Heinrich M, Csupor D. Quality control of *Hypericum perforatum* L. analytical challenges and recent progress. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2019; v.71 (n. 1): p.15-37. Inglês. Doi: 10.1111/jphp.12711.
- 10 - Baumgarten, JL. Plantas medicinais no tratamento da ansiedade e da depressão: Uma revisão de dados científicos [dissertação]. Pato Branco: Universidade Federal de Santa Catarina; 2021. 50 p. Disponível em: https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/233392/Jaqueline_Lais_Baumgarten.pdf?sequence=1
- 11 - Pierro FD, Risso P, Settembre R. Role in depression of a multi-fractionated versus a conventional *Hypericum perforatum* extract. Panminerva Med. 2018; v. 60(n. 4): p.156-160. Inglês. Doi: 10.23736/S0031-0808.18.03518-8.
- 12 - Seifritz E, Hatzinger M, Holsboer-Trachsler 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. 2016; v.20 (n. 3): p.32-126. Inglês. Doi: 10.1080/13651501.2016.1179765.
- 13 - Zahner C, Kruttschnitt E, Uricher J, Lissy M, Hirsch M, Nicolussi S, et al. No Clinically Relevant Interactions of St. John's Wort Extract Ze 117 Low in Hyperforin With Cytochrome P450 Enzymes and P-glycoprotein. Clin Pharmacol Ther. 2019; v. 106 (n. 2): p.432-440. Inglês. Doi: 10.1002/cpt.1392.
- 14 - Shrivastava M, Dwivedi LK. Therapeutic Potential of *Hypericum Perforatum*: A Review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2015; v.6 (n.12): p. 1000-1007. Inglês. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.6(12).1000-07.
- 15 - Suryawanshi MV, Gujarathi PP, Mulla T, Bagban I. *Hypericum perforatum*: a comprehensive review on pharmacognosy, preclinical studies, putative molecular mechanism, and clinical studies in neurodegenerative diseases. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024; v.397 (n.6): p.3803-3818. Inglês. Doi: 10.1007/s00210-023-02915-6.
- 16 - Hao Y, Ge H, Sun M, Gao Y. Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. International Journal of Molecular Sciences. 2019; v. 20 (n. 19):4827. Inglês. Doi: 10.3390/ijms20194827.
- 17 - Gonçalves AMC, Teixeira MTB, Gama JRA, Lopes CS, Silva GA, Gamarra CJ, et al. Prevalência de depressão e fatores associados em mulheres atendidas pela Estratégia de Saúde da Família. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2018; v. 67 (n. 2): p.1–9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/TrQdtMNct5Dk3VSvjpthXtH/?lang=pt>.
- 18 - Cui L, Li S, Wang S *et al.* Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024; v. 9 (n. 30). Inglês Doi: s41392-024-01738-y.
- 19 - Alves ACS, Moraes DC, De Freitas GBL, Almeida DJ. Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. Revista Brasileira de Plantas Medicinais. 2014; v. 16 (n. 3):p. 593–606. Português. Doi: 10.1590/1983-084X/12_149.
- 20 - Silva ELP, Soares JCF, Machado MJ, Reis IMA, Cova SC. Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras. Brazilian Journal of Development. 2020; v. 6 (n. 1). Português. Doi: 10.34117/bjdv6n1-226.

- 21 - Silva MGP, Silva MMP. Avaliação do uso de fitoterápicos em distúrbios psiquiátricos. *Revista de Atenção à Saúde*. 2018; v.16 (n. 56): p.77-82. Português. Doi: 10.13037/ras.vol16n56.4951.
- 22 - Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2017; v. 1 (n. 210): p.211-221. Inglês. Doi: 10.1016/j.jad.2016.12.048.
- 23 - Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, Booth MS, Miles JN, Sorbero ME, Hempel S. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Systematic reviews*. 2017; v. 5 (n. 1): p. 1-25. Inglês. Doi: 10.1186/s13643-016-0325-2.
- 24 - Canenguez BJS, Hernandez TE, Sundararajan R, Sarwar S, Arriaga AJ, Khan AT, et al. Advantages and Disadvantages of Using St. John's Wort as a Treatment for Depression. *Cureus*. 2022; v. 14 (n. 9). Inglês. Doi: 10.7759/cureus.29468.
- 25 - Mendonça LABM, Matias R, Zanella DFP, Porto KRA, Guilhermino JF, Moreira DL, et al. Toxicity and phytochemistry of eight species used in the traditional medicine of sul-mato-grossense, Brazil. *Brazilian Journal of Biology*. 2020; v. 80 (n. 3): p.574–581. Inglês. Doi: 10.1590/1519-6984.216406.
- 26 - Zhang J, Ming S, Chen X, Zhang T, Qian H, Peng S, et al. Herbal medicine as adjunctive therapy with antidepressants for post-stroke depression: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2023; v. 14 (n. 1). Inglês. Doi: 10.3389/fphar.2023.1180071.
- 27 – Borges NB, Salvi JO, Silva FC. Pharmacological Characteristics of Phytoterapics *Hypericum perforatum* Lineaus and *Piper methysticum* Georg Forst in the treatment of depressive disorders and anxiety. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research [dissertação]*. Paraná: São Lucas Centro Universitário; 2019. 17 p. Disponível em: https://cdn.prod.website-files.com/65df3787c0c191e511f96050/66db50e9c7a10e2fbab38606_Nayara%20Beltr%C3%A3o%20Borges%20-%20Caracter%C3%ADsticas%20farmacol%C3%B3gicas%20dos%20fitoter%C3%A1picos.pdf.
- 28 - Wang SM, Han C, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Med J*. 2018; v.54 (n. 2): p.101-112. Inglês. Doi: 10.4068/cmj.2018.54.2.101.
- 29 - Coryell, W. Medicamentos para tratamento de depressão. [Internet]. Brasil; 2023. [Acessado em 15 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/transtornos-psiqui%C3%A1tricos/transtornos-do-humor/medicamentos-para-tratamento-da-depress%C3%A3o>.
- 30 - Zhao X, Zhang H, Wu Y, Yu C. The efficacy and safety of St. John's wort extract in depression therapy compared to SSRIs in adults: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Clin Exp Med*. 2023; v.32 (n.2): p.151–161. Inglês. Doi:10.17219/acem/152942.
- 31 - Yildiz M, Batmaz S, Songur E, Oral ET. State of the art psychopharmacological treatment options in seasonal affective disorder. *Psychiatr Danub*. 2016; v.28 (n.1): p.25-29. Inglês. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938817/>.
- 32 - Sadeghi A, Ghorayshi F, Baghshahi H, Akbari H, Memarzadeh MR, Taghizadeh M, et al. The antidepressant effect of combined extracts of *Hypericum perforatum* and *Echium amoenum* supplementation in patients with depression symptoms: A randomized clinical trial. *Avicenna J Phytomed*. 2023; v.13 (n.4): p.328-337. Inglês. Doi: 10.22038/AJP.2023.21707.
- 33 - Zhai X, Chen Y, Han X, Zhu Y, Li X, Zhang Y, et al. The protective effect of hypericin on postpartum depression rat model by inhibiting the NLRP3 inflammasome activation and regulating glucocorticoid

metabolism. *International Immunopharmacology*. 2022; v.105 (n.1). Inglês. Doi: 10.1016/j.intimp.2022.108560.

34 - Hoban CL, Byard RW, Musgrave IF. A comparison of patterns of spontaneous adverse drug reaction reporting with St. John's Wort and fluoxetine during the period 2000-2013. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015; v.42 (n.7): p.747-751. Inglês. Doi: 10.1111/1440-1681.12424.

35 - Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespidi C, Magni LR, Rizzo C, et al. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; v.2 (n.4). Inglês. Doi: 10.1002/14651858.CD006531.pub2.