

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Juliano Fernandes Vicente

POTENCIAL EMPREGO DE
***Hypericum perforatum* NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DA DEPRESSÃO**

Florianópolis

2023

Juliano Fernandes Vicente

POTENCIAL EMPREGO DE
***Hypericum perforatum* L NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DA DEPRESSÃO**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Orientador: Prof. Flávio Henrique Reginatto

Florianópolis

2023

RESUMO

O *Hypericum perforatum* tem uma longa história de uso medicinal, remontando a civilizações antigas como os gregos e romanos. Durante séculos, foi empregado para tratar uma variedade de condições, incluindo distúrbios do humor, nervosismo, ansiedade e feridas. No entanto, foi na década de 1980 que o interesse pelo hipérico como tratamento para a depressão aumentou significativamente. A hipericina e a hiperforina são dois compostos principais encontrados no hipérico e que são atribuídos aos seus efeitos terapêuticos. A hipericina atua como inibidor da recaptação de neurotransmissores, como serotonina, dopamina e noradrenalina, que estão associados à regulação do humor. A hiperforina, por sua vez, parece modular os níveis desses neurotransmissores, além de ter propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Vários estudos científicos têm investigado a eficácia terapêutica do hipérico no tratamento da depressão. Muitos deles compararam o hipérico com placebos e antidepressivos convencionais. Os resultados desses estudos mostraram que o hipérico pode ser eficaz no alívio dos sintomas depressivos, com efeitos semelhantes aos antidepressivos convencionais, mas com menos efeitos colaterais. O hipérico (*Hypericum perforatum*) tem sido estudado por seu potencial terapêutico no tratamento da depressão. A hipericina e a hiperforina, encontradas nessa planta, demonstraram efeitos positivos no alívio dos sintomas depressivos, com resultados semelhantes aos antidepressivos convencionais. No entanto, é necessário mais estudos para compreender completamente seus mecanismos de ação e sua eficácia em diferentes populações. A segurança do uso do hipérico também deve ser considerada, e a supervisão médica é fundamental ao utilizar produtos à base dessa planta.

Palavras-chave: *Hypericum perforatum* L; hipericina; hiperforina; depressão

ABSTRACT

Hypericum perforatum has a long history of medicinal use, dating back to ancient civilizations such as the Greeks and Romans. For centuries, it has been employed to treat a variety of conditions, including mood disorders, nervousness, anxiety, and wounds. However, it was in the 1980s that interest in St. John's wort as a treatment for depression significantly increased. Hypericin and hyperforin are two major compounds found in St. John's wort that are attributed to its therapeutic effects. Hypericin acts as an inhibitor of neurotransmitter reuptake, such as serotonin, dopamine, and noradrenaline, which are associated with mood regulation. On the other hand, hyperforin appears to modulate the levels of these neurotransmitters, in addition to having anti-inflammatory and neuroprotective properties. Several scientific studies have investigated the therapeutic efficacy of St. John's wort in the treatment of depression. Many of them compared St. John's wort with placebos and conventional antidepressants. The results of these studies have shown that St. John's wort can be effective in alleviating depressive symptoms, with effects similar to conventional antidepressants but with fewer side effects. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) has been studied for its therapeutic potential in the treatment of depression. Hypericin and hyperforin, found in this plant, have demonstrated positive effects in relieving depressive symptoms, with results similar to conventional antidepressants. However, further studies are needed to fully understand their mechanisms of action and their efficacy in different populations. The safety of using St. John's wort should also be considered, and medical supervision is essential when using products based on this plant.

Keywords: St. John's Wort; hypericin; hyperforin; depression

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estrutura química Iproniazida	7
Figura 2 Estrutura química Amitriptilina	8
Figura 3 Estrutura química da Fluoxetina	9
Figura 8 Estrutura química Moclobemida	27
Figura 9 Estrutura química Rasagilina	28
Figura 12 Estrutura química Nortriptilina	32
Figura 13 Estrutura Química Sertralina	33
Figura 4 <i>Hypericum perforatum</i>	11
Figura 5 Folha de <i>Hypericum perforatum</i>	11
Figura 6 Estrutura química Hipericina	14
Figura 7 Estrutura química Hiperforina	15
Figura 10 Mecanismo de ação dos IMAOs	29
Figura 11 Mecanismo de ação da amitriptilina	31
Figura 14 Mecanismo de ação ISRS	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT – Serotonina

ADT - Antidepressivos Tricíclicos

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CID-10- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

COMT - Catecol O-metiltransferase

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DA - Dopamina

IMAOs - Inibidores da Monoaminoxidase

ISRS - inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

MAO - Monoamina Oxidase

NE - Noradrenalina

OMS - Organização Mundial da Saúde

CGI - Escala de Impressão Clínica Global

HAM-D - Hamilton

SERT - Transportador de serotonina

TDAH - Transtornos de déficit de atenção e hiperatividade

CRF - Fator liberador de corticotrofina

HPA - Hipotálamo-pituitária-adrenal

CAPS - Centro de atenção psicossocial

MS – Ministério da Saúde

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	JUSTIFICATIVA	16
3	OBJETIVOS	18
3.2	Objetivos Específicos	18
4	METODOLOGIA	19
5	DESENVOLVIMENTO	19
5.1	Depressão	19
5.2	Fisiologia	22
5.3	Hipótese das Monoaminas	23
5.4	Deficiência das Monoaminas	23
5.5	Fatores de estresse ambiental	24
5.6	Sintomas e diagnóstico	24
5.7	Antidepressivos	25
5.7.1	IMAOs	26
5.7.2	ADTS	30
5.7.3	ISRS	32
5.8	Hypericum perforatum L.	34
5.8.1	Interações medicamentosas	36
5.9	Resultados	37
5.10	Conclusão	41
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros escritos sobre a depressão foram encontrados na Mesopotâmia entre 3200 a.C. e 2800 a.C. A doença era relacionada a possessões demoníacas como uma condição espiritual e não uma condição física. Indivíduos nessa situação eram encaminhados à sacerdotes e curandeiros ao invés de médicos (REYNOLDS; WILSON, 2013). Já o médico grego Hipócrates (c. 260-377 a.C.) afirmou, nos Aforismos VI-23, que quando o temor e a tristeza persistem um longo tempo, trata-se do *estado melancólico* (SILVA, 2008). Atualmente a depressão é definida como uma doença mental crônica, que afeta os pensamentos, a saúde física e mental. É caracterizada por humor deprimido, tristeza, falta de energia e alterações nos padrões do sono (CUI; RANJI, 2015).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é um dos transtornos mentais mais comuns atualmente, atingindo mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. É uma doença que se caracteriza por afetar pessoas de todas as faixas etárias, com prevalência maior para as mulheres do que para os homens, podendo levar, inclusive, ao suicídio (WHO, 2022). Segundo a OMS, o Brasil é o país com maior índice de depressão da América latina, com cerca de 5,8% da população (WHO, 2022).

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, frequentemente designada pela sigla CID-10, fornece códigos relativos à classificação de doenças e de uma grande variedade de sinais, sintomas, aspectos anormais, queixas, circunstâncias sociais e causas externas para ferimentos ou doenças. Na CID 10, sob o código F32 episódios depressivos são classificados de acordo com a gravidade: leve, moderado ou grave (BRASIL, 2008).

Essa classificação ocorre de acordo com os sintomas que o paciente apresenta, seja um rebaixamento do humor, redução da energia e/ou diminuição da atividade. Ainda, existe alteração da capacidade de experimentar o prazer, perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração, em geral associadas à fadiga,

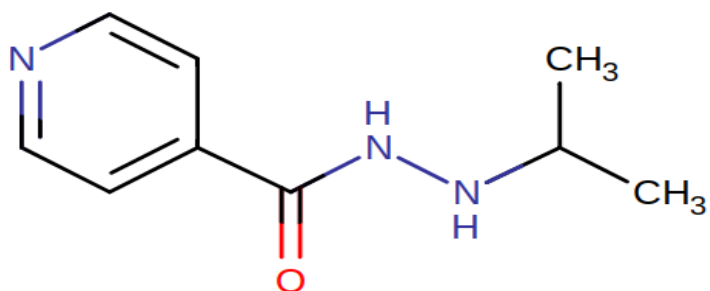
mesmo após um esforço mínimo. Observa-se também problemas do sono e diminuição do apetite, entre outros (BRASIL, 2008).

A diferença da gravidade se classifica de acordo com o número de sintomas apresentados, sendo que a classificação leve (F32.0) ocorre quando estão presentes ao menos dois ou três dos sintomas citados anteriormente, mas a pessoa consegue desempenhar a maior parte das atividades. Na moderada, (F32.1) devem estar presentes quatro ou mais dos sintomas citados e o paciente aparentemente deve apresentar muita dificuldade para continuar a desempenhar as atividades de rotina. Por fim, na classificação grave, (F32.2) vários dos sintomas são marcantes e angustiantes, tipicamente há perda da autoestima e ideias de desvalia ou culpa (WELLS, 2011).

Os fatores genéticos são responsáveis por 50% dos riscos de desenvolver a doença, estando os outros 50% relacionados a traumas da infância, estresse emocional, estilo de vida sedentário (BERTON; NESTLER, 2006), entre outros fatores. O estresse é um dos fatores de risco mais intimamente associados ao desenvolvimento da depressão. Está relacionado a problemas nos relacionamentos familiares e amorosos, dificuldades econômicas, condições financeiras e mobilidade urbana ineficaz (HAMMEN, 2017).

A principal ferramenta utilizada para prevenir o ressurgimento dos sintomas depressivos, acontece através do suporte medicamentoso, principalmente pelo uso de fármacos antidepressivos. A primeira classe de antidepressivos utilizada no tratamento da depressão foram os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) desenvolvidos no final da década de 50, o primeiro medicamento representante dessa classe foi a Iproniazida (Figura 1), inicialmente desenvolvida e usada para o tratamento da tuberculose, porém pouco tempo depois foi observado que o seu uso induzia um aumento da euforia e do humor, comportamento oposto aos sintomas que a tuberculose causa.

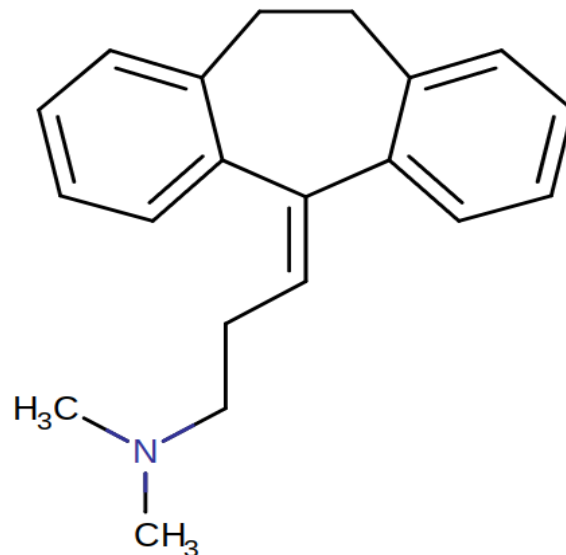
Figura 1 Estrutura química Iproniazida



Fonte: DrugBank

No entanto, devido aos seus efeitos colaterais como toxicidade hepática e crises hipertensivas, e o desenvolvimento de novos medicamentos, como os antidepressivos tricíclicos, fez com que seu uso fosse diminuindo. A descoberta dos antidepressivos tricíclicos (ADT) representou um avanço no tratamento da depressão. No Brasil os principais ADTs registrados são a amitriptilina (Figura 2), clomipramina e imipramina.

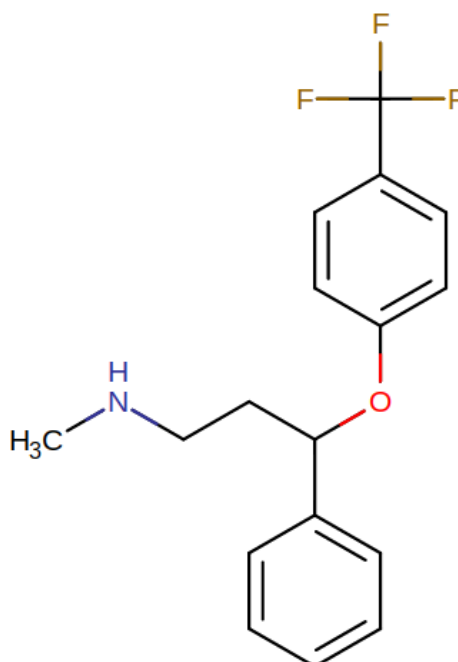
Figura 2 Estrutura química Amitriptilina



Fonte: Drugbank

Na década de 80, surgiram os inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), com o primeiro fármaco da classe, a fluoxetina. Os medicamentos registrados no Brasil são a fluoxetina (Figura 3), paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram. Os ISRS se caracterizam como uma classe de fármacos antidepressivos amplamente utilizada, por possuir maior segurança, baixa toxicidade e reduzidos efeitos anticolinérgicos tais como distúrbios gastrintestinais, cefaléia, falta de coordenação, alterações em sono e nível de energia (SANTOS, 2006; BRATS, 2012).

Figura 3 Estrutura química da Fluoxetina



Fonte: DrugBank

Com isso, a necessidade pela busca por outras terapias medicamentosas com mesma efetividade e menos efeitos adversos continuam relevantes e desejáveis (Khawam, 2006).

Conforme a RDC nº 26 (13/05/2014), planta medicinal é definida como espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos. Já fitoterápico é produto obtido de matéria-prima vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal (BRASIL, 2014).

Neste contexto, com o objetivo de preparar o profissional da saúde quanto aos principais aspectos dos fitoterápicos, foi desenvolvida pela Agência Nacional de

Vigilância Sanitária (ANVISA) a 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, formulário onde estão presentes oitenta e cinco monografias, com as mais diversas indicações terapêuticas. Por exemplo, *Valeriana officinalis* L., apresenta indicação terapêutica para auxiliar como sedativo leve e como indutor do sono. Já *Hypericum perforatum*, conhecido também como hipérico, possui indicação terapêutica para o tratamento dos estados depressivos leves a moderados (ANVISA, 2018).

O nome "Hypericum" é de origem grega e significa "Hyp", acima e "ericum", imagem, por serem plantas colocadas sobre figuras religiosas a fim de afastar os espíritos malignos. Desde a Grécia antiga existem relatos do seu uso como cicatrizante, anti-inflamatório e antisséptico (ERNST, 2003).

H. perforatum L. é uma espécie herbácea pertencente à família *Hypericaceae*, com aproximadamente 370 espécies arbustivas e semi-arbustivas, perenes e semiperenes (Figuras 4 e 5), distribuída pela Europa, Ásia, norte da África e nos Estados Unidos, e conhecida por diversos nomes: hipérico, arruda-do-campo, alecrim-bravo, Erva de São João e St. John`s Wort (BUFALO, 2007).

Figura 4 *Hypericum perforatum*



Fonte: Hipérico UFSC

Figura 5 Folha de *Hypericum perforatum*

Fonte: String Fixer

Ao longo do tempo o hipérico tem recebido maior atenção, pois estudos clínicos confirmam a eficácia como antidepressivo no tratamento da depressão leve e moderada, possuindo um longo histórico de uso por profissionais médicos na Alemanha (BAHLS, 2005). Com o crescimento da sua popularidade em diversos países, tornou-se necessário um melhor entendimento das suas interações medicamentosas, o seu mecanismo de ação, contra indicações, assim como a sua comprovação clínica.

Sob o ponto de vista de constituição química, *Hypericum perforatum*, contém ao menos dez classes de compostos biologicamente ativos, como naftodiantronas, flavonoides, proantocianidinas, biflavonas, xantinas, floruglocinóis, óleos essenciais, derivados de aminoácidos e fenilpropanos, entre outros (GREESON et al., 2001; HUSSAIN et al., 2009).

Quadro 1: Substâncias químicas identificadas em *Hypericum perforatum*

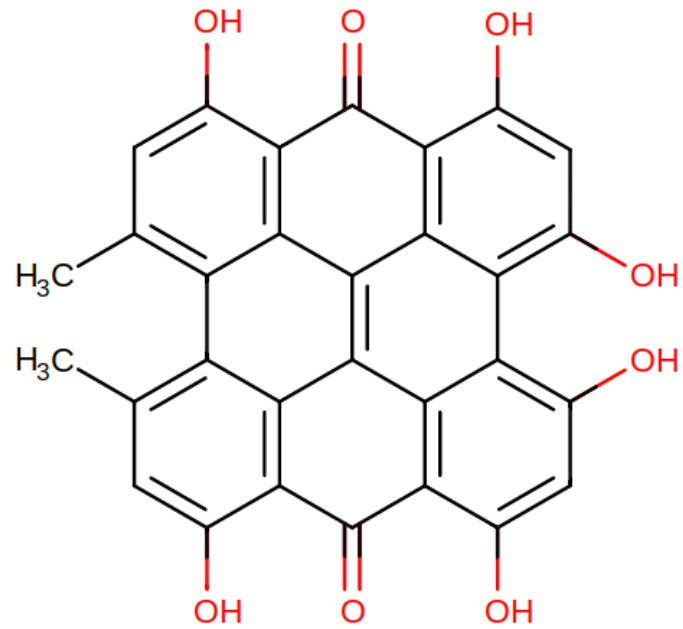
Classe	Substância
Naftodiantronas	Hipericina; Pseudohipericina Ciclopseudohipericina; Isohipericina Protohipericina
Flavonoides	Hiperosida; Rutina; Quercetina Quercetrina; Isoquercetrina Canferol; Luteolina Mangiferina
Proantocianidinas	Catecina; Epicatecina; Procianidina B2
Biflavonas	13,118-biapigenina amentoflavona
Xantinas	1,3,6,7-tetrahidroxi-xantona
Floroglucinois	Hiperforina; Adiperforina
Óleos essenciais	
Derivados de aminoácidos	GABA; Melatonina
Fenilpropanos	Ácido clorogênico

Fonte: Miller, 1998

Os principais compostos com ação antidepressiva são a hipericina (Figura 6) e hiperforina (Figura 7) (NAZIRI et al., 2012). Muitos métodos são utilizados na extração dos metabólitos ativos, sendo que a hipericina foi originalmente isolada por meio da extração do material vegetal com metanol e tratada com ácido clorídrico. O precipitado formado é redissolvido em piridina e, após acidificação da solução, formam-se cristais de hipericina (SOUZA et al., 2006). Os primeiros compostos isolados da planta são as protoformas, proto-hipericina e proto pseudo-hipericina, sendo que a conversão destas protoformas se dá na presença da luz nos produtos estáveis hipericina e pseudo-hipericina. A principal naftodiantrona presente em *H. perforatum* L. é a pseudo-hipericina, encontrada geralmente em quantidade superior à hipericina (MALE et al., 2006).

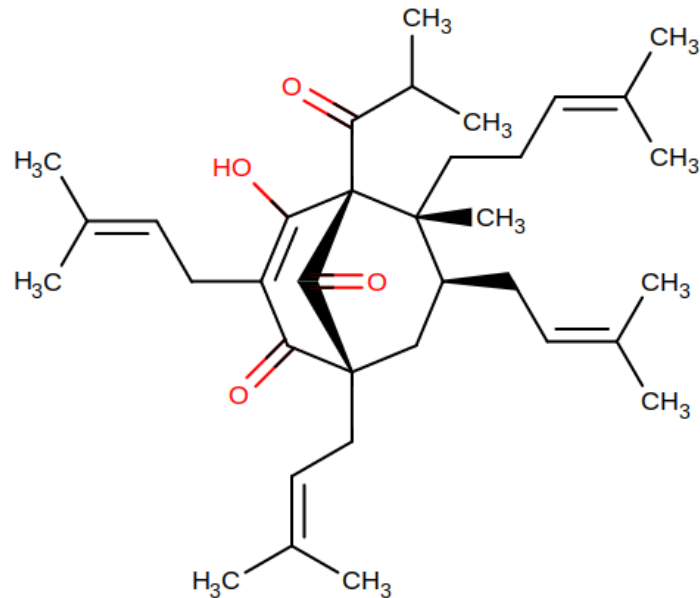
A hiperforina é um composto lipofílico, sendo extraída de diversas formas seja do álcool e ou outros solventes orgânicos, como n-heptano. É considerado um ácido floroglucinol poliprenilado fundamental na atividade antidepressiva do *H. perforatum* L (SOELBEG; JORGENSEN; Bolt JAGER, 2007; FIGUEIRÓI et al., 2010).

Figura 6 Estrutura química Hipericina



Fonte: DrugBank

Figura 7 Estrutura química Hiperforina



Fonte: DrugBank

O mecanismo de ação da hiperforina não se limita à inibição da captação de serotonina, dopamina e norepinefrina na fenda sináptica dos neurônios, mas também bloqueia a ligação do GABA aos receptores GABA-A e GABA-B, aumentando assim a quantidade dos receptores de serotonina 5-HT 2 no córtex frontal cerebral. Ocorre também a inibição das enzimas Monoamina Oxidase (MAO) e Catecol O-metiltransferase (COMT) não havendo degradação de monoaminas excitatórias do sistema nervoso central (ALVES et al., 2014; SHIVASTAVA e DWIVEDI, 2015). A hipericina e hiperforina, também inibem a recaptação de L-glutamato, enquanto os flavonoides eliminam os radicais livres combatendo as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio das vias endógenas de óxido nítrico e NADPH oxidase (CACCIA e GOBBI, 2011; OLIVEIRA et al., 2016).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos farmacológicos da Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) e seu potencial emprego no tratamento da depressão.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Definir os principais aspectos relacionados ao quadro depressivo

Apresentar os tratamentos utilizados na prática clínica, suas vantagens e limitações de emprego

Descrever as alternativas terapêuticas para o manejo do quadro depressivo, com ênfase em *H. perforatum*

Investigar os constituintes químicos, os estudos farmacológicos e clínicos que suportem o uso de *H. perforatum* no tratamento da depressão

Avaliar os riscos e benefícios do emprego de *H. perforatum* no tratamento do quadro depressivo em comparação aos fármacos de 1ª escolha

3 METODOLOGIA

Uma pesquisa bibliográfica qualitativa e descritiva, com o intuito de proporcionar maior compreensão a respeito do tratamento de *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed, Science Direct, Scopus, Clinical Trials, e os portais da ANVISA e Ministério da Saúde (MS), além de livros que abordam o assunto. Os descritores utilizados foram: Plant, Depression, *Hypericum perforatum*, St. John 's Wort, Antidepressant drugs, Side Effects, Psychopharmacology. Como critérios de inclusão foram considerados os artigos que trouxeram informações sobre as características químicas e farmacológicas de *Hypericum perforatum*, as características da depressão e sua prevalência nos dias atuais, assim como as relações clínicas do fitoterápico com a depressão.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 DEPRESSÃO

Depressão, conforme descrito pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é um transtorno de humor caracterizada por sintomas específicos, incluindo tristeza, perda de interesse, anedonia (perda de prazer), falta de apetite, sentimento de culpa, baixa autoestima, distúrbios do sono, sensação de cansaço e falta de concentração (WHO, 2021).

Indivíduos que sofrem de depressão descrevem vários graus de desamparo e falta de esperança, incapacidade de concentração, insônia, perda de apetite, perda de interesse no que geralmente acham prazeroso, sentimentos de extrema tristeza e culpa, que podem vir acompanhadas de pensamentos de morte. A depressão pode ser recorrente ou de longa duração e resulta em prejuízo na vida pessoal e profissional (MARCUS M, et al., 2012).

Em 2019, os resultados da Global Burden of Disease Study (GBD), publicados pela Global Health Data Exchange, estimaram que uma em cada oito pessoas no mundo estavam vivendo com algum tipo de condição de saúde mental (GBD, 2019). Este termo abrange transtornos mentais, deficiências psicossociais e outros estados mentais associados a sofrimento significativo, prejuízo no funcionamento ou risco de automutilação. Em homens e mulheres, transtornos de ansiedade e depressão são os dois tipos mais comuns e prevalentes de condições mentais (WARAICH et al., 2004).

Antes da pandemia, em 2019, era estimado que 970 milhões de pessoas no mundo estavam vivendo com algum tipo de alteração da condição de saúde mental, das quais 301 milhões de pessoas com transtornos de ansiedade e 280 milhões com transtornos de depressão, incluindo transtorno depressivo maior, transtorno distímico (GBD, 2019).

A pandemia certamente afetou a prevalência de pessoas vivendo com desordens mentais, assim como o acesso aos serviços de saúde mental foi comprometido. O GBD 2020 estimou um aumento substancial nos transtornos depressivos e de ansiedade como resultado da pandemia de COVID-19, levando em consideração muitas das incertezas em torno das estimativas epidemiológicas de transtornos mentais em grandes emergências. Antes da pandemia, cerca de 193 milhões de pessoas tinham transtorno depressivo maior; e 298 milhões de pessoas tiveram transtornos de ansiedade em 2020. Após a pandemia de COVID-19, as estimativas iniciais mostram um salto para 246 milhões para transtorno depressivo maior e 374 milhões para transtornos de ansiedade, representando aumento de 28% e 26% para transtornos depressivos maiores e transtornos de ansiedade, respectivamente, em apenas um ano, sendo observado um aumento maior na prevalência do transtorno entre as mulheres do que entre os homens (COVID-19, 2021).

No início da década de 1990, 75% do financiamento federal do Brasil para a saúde mental foi para hospitais de custódia que operam em condições precárias, com graves violações de direitos humanos. Nas três décadas seguintes, houve um deslocamento gradual de recursos, sendo que hoje mais de 79% do financiamento federal é investido em um sistema de atendimento baseado na comunidade que visa fornecer uma abordagem orientada para os direitos humanos e a recuperação (ARAUJO, 2016).

Este novo sistema integra atenção primária, hospitais gerais e atendimento de crise nas redes de Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), que funcionam 24 horas por dia, sete dias por semana. O sistema inclui instalações residenciais, oferece apoio técnico e financeiro a iniciativas locais voltadas à reabilitação social, geração de renda e advocacia (MS, 2020).

De 1998 a 2020, o número de CAPS cresceu de 148 para 2.657, distribuídos por todo o país. Usada por mais da metade da população diagnosticada com alguma condição de saúde mental, estudos mostram que os CAPS são eficazes no apoio à autonomia e recuperação dos indivíduos, relatando altos níveis de satisfação por

parte das pessoas com experiência vivida e seus familiares, porém muito há de ser feito para diminuir esse alto índice no país (ARAUJO, 2016).

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5.^a edição ou DSM-5 é um manual diagnóstico e estatístico feito pela Associação Americana de Psiquiatria para definir como é feito o diagnóstico de transtornos mentais, “um transtorno mental é uma síndrome caracterizada por perturbação clinicamente significativa na cognição, na regulação emocional ou no comportamento de um indivíduo que reflete uma disfunção nos processos psicológicos, biológicos ou de desenvolvimento subjacentes ao funcionamento mental. Transtornos mentais estão frequentemente associados a sofrimento ou incapacidade significativos que afetam atividades sociais, profissionais ou outras atividades importantes. Uma resposta esperada ou aprovada culturalmente a um estressor ou perda comum, como a morte de um ente querido, não constitui transtorno mental. Desvios sociais de comportamento (p. ex., de natureza política, religiosa ou sexual) e conflitos que são basicamente referentes ao indivíduo e à sociedade não são transtornos mentais a menos que o desvio ou conflito seja o resultado de uma disfunção no indivíduo”

Os Transtornos Depressivos, Transtornos Bipolares e Transtornos Relacionados possuem algumas características em comum sendo a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. O que difere entre eles são os aspectos de duração, momento ou etiologia presumida.

A DSM-5, divide o transtorno depressivo em 8 subtipos, entre eles o transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior) e transtorno depressivo persistente (distímia).

Transtorno Depressivo Maior: Envolve cinco ou mais sintomas presentes por um período igual ou maior a duas semanas, como por exemplo, humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias; perda de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia; perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta; insônia; fadiga ou perda de energia, além de trazer

sofrimento/prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida.

Transtorno Depressivo Persistente (Distímia): Definido pelos sintomas de humor deprimido na maior parte do dia, na maioria dos dias, por pelo menos dois anos consecutivos. Deve ser acompanhado de duas ou mais características citadas a seguir: apetite diminuído ou alimentação em excesso; insônia ou hipersonia; baixa energia ou fadiga; baixa autoestima, além de trazer sofrimento/prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida.

4.2 Fisiopatologia

Alguns dos mecanismos reconhecidos atualmente que ajudam a explicar a fisiopatologia da depressão incluem deficiência de aminas biogênicas, desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), aumento da secreção de citocinas inflamatórias, elevado nível de fator liberador de corticotrofina (CRF) (CONNOR e LEONARD, 1998; HAMMEN, 2005; SHARPLEY CF, AGNEW LL, 2011), genética e fatores ambientais (BRIGITTA, 2002; NEMEROFF, 2008), neurogenesis (EISCH, PETRIK, 2012; GULBINS, et al., 2015). O estresse do ambiente, combinado com a genética herdada age sobre o sistema imunológico e endócrino, iniciando mudanças na parte estrutural e funcional de algumas regiões do cérebro, resultando em disfunção da neurogênese e neurotransmissores os quais resultam numa combinação de sintomas presentes na depressão (CONNOR e LEONARD, 1998).

4.3 Hipótese das Monoaminas

A hipótese das monoaminas discute que a disponibilidade reduzida dos principais neurotransmissores de monoaminas (5 HT, NE e DA) resulta em diminuição da neurotransmissão e prejudica o desempenho cognitivo, o qual pode levar à depressão (BARCHAS e ALTEMUS, 2005)

Alterações nos níveis cerebrais de 5HT têm sido associadas a alterações nas funções comportamentais e somáticas (incluindo apetite, sono, sexo, resposta à dor, temperatura corporal e ritmo circadiano). Outros sintomas como falta de motivação, atenção e memória se deve a diminuição de dopamina (DELGARDO, MORENA, 2006; GRACE, 2016), enquanto as alterações na aquisição de memórias emocionalmente excitantes se deve aos níveis alterados de norepinefrina, alterações estas que são vistas na depressão (MAES e MELTZER, 1995).

4.4 Deficiência das Monoaminas

A deficiência funcional das monoaminas ocorre através dos efeitos degradantes das monoamina oxidases na fenda sináptica (NEMEROFF, 2008). Isso é apoiado por descobertas experimentais de aumento da atividade da enzima monoamina oxidase em indivíduos deprimidos (BRIGITTA, 2002).

4.5 Fatores de estresse ambiental

A influência do estresse ambiental e eventos adversos cotidianos no desenvolvimento de depressão está bem documentada, e a maioria dos pesquisadores relatam um excesso de eventos antes do início da depressão (PAYKEL, 2011). Exemplos de eventos que precedem depressão podem ser a morte

de um cônjuge, divórcio ou separação conjugal, perda de emprego ou demissão, aposentadoria, gravidez indesejada, isolamento social, estupro, abuso infantil, entre outros (KENDLER KS, et al., 2005). Esses eventos estressantes da vida podem limitar a melhora e aumentar a probabilidade de recidiva do quadro depressivo (PAYKEL, 2011).

Evidência de estudos em animais sugerem que o estresse induz mudanças estruturais e funcionais no cérebro, e contribuem para o desenvolvimento da depressão (DUMAN, 2009).

4.6 Sintomas e diagnóstico

De acordo com a WHO o uso racional de medicamentos se define pela administração de medicamentos ao paciente conforme sua condição clínica em doses que atendam às suas necessidades individuais por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade. Por outro lado, o uso irracional pode ocasionar no prolongamento ou piora da doença, aumento das reações adversas e consequências negativas para o paciente (OMS, 1985).

Portanto, o uso de antidepressivos deve ser prescrito por um médico de forma cautelosa e utilizada de forma racional. Os antidepressivos são indicados em episódios depressivos moderados e graves, não sendo indicado em episódios depressivos leves (NICE, 2010).

Com isso, a prescrição de fármacos antidepressivos somente deve ser adotada quando mesmo depois de outras intervenções não medicamentosas a depressão moderada ou sintomas depressivos subliminares persistirem. Em alguns grupos de pessoas, como crianças e idosos, o diagnóstico e tratamento devem ter cuidado redobrado (BALDWIN et al., 2008).

O diagnóstico em crianças deve ser feito com muita atenção e cuidado, muitas vezes um episódio depressivo é equivocadamente interpretado como sendo algum tipo de transtorno. Dessa forma, para evitar um diagnóstico equivocado,

deve-se considerar o fator comorbidade, a pesquisa minuciosa de fatores externos estressantes, como por exemplo situações de abuso, bem como realizar um diagnóstico diferencial com transtornos de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtornos de conduta, ansiedade e transtorno afetivo bipolar. O mau desempenho escolar é um dos principais sintomas de depressão, embora outros sintomas como anorexia, hiperatividade, transtorno do sono, sintomas de ansiedade também possam ser fatores que auxiliam no diagnóstico da patologia (HEZELL, 2013).

Em idosos, a depressão geralmente é negligenciada, sendo subdiagnosticada e subtratada por médicos gerais. A idade não é avaliada como fator de risco para a depressão, mas situações externas como a perda de um familiar, a exclusão social das pessoas no dia-a-dia e a perda de autonomia são fatores considerados. Idosos em depressão possuem alto risco de recorrências, incapacidade crônica e mortalidade. A prescrição de antidepressivos deve ser feita de forma cautelosa, pois alguns medicamentos como o Diazepam, possuem o risco de se acumular nos tecidos lipofílicos, gerando aumento progressivo de efeito e risco de ataxia, sonolência, confusão, quedas e déficit cognitivo (DEPRESSÃO EM IDOSOS, 2011).

4.7 Antidepressivos

Como discutido anteriormente, vários fatores podem influenciar e induzir uma pessoa a um maior risco de depressão. Estes fatores incluem fatores de risco genéticos, pessoais, ambientais e bioquímicos que podem ocorrer sozinhos ou em combinação (APA, 2017). Muito ainda é desconhecido ou pouco compreendido sobre os riscos genéticos para a depressão. Sabe-se que existe uma hereditariedade no desenvolvimento da depressão, visto que alguns genes compartilhados por membros da família são responsáveis pela produção, transporte e atividade de neurotransmissores, que afetam o humor (RAPPA e VIOLA, 2012).

Essencialmente, os neurotransmissores viajam de uma célula para a outra, cruzando as sinapses existentes entre elas, e podem aumentar ou diminuir a

atividade da célula receptora. Os que aumentam ou imitam a resposta normal do corpo são referidos como agonistas, e aqueles que diminuem ou inibem essa resposta normalmente são chamados de antagonistas (LICHTBLAU, 2011; RHOADS, 2012; SMITH, 2017).

Acredita-se que uma diminuição em neurotransmissores como, norepinefrina, serotonina, dopamina, desempenha um papel significativo no desenvolvimento dos sinais e sintomas da depressão (RITTER *et al.*, 2020).

4.7.1 Monoamino Oxidase

Em 1937 uma enzima que era capaz de provocar a desaminação oxidativa de aminas biogênicas foi identificada, recebendo o nome de monoamina-oxidase (MAO), isolada de células de fígado, rim e intestino delgado, era capaz de metabolizar a adrenalina por oxidação (BLASCHKO, RICHTER, SCHOLASSMAN, 1937). Estudos subsequentes descobriram que a serotonina no cérebro foi convertida em ácido hidroxindolacético pela MAO e por um longo período, esta era a única rota conhecida para a metabolização da serotonina. Posteriormente foi observado que a administração de iproniazida a animais produziu um rápido aumento nos níveis cerebrais de serotonina (UDENFRIEND, WEISSBACH, BOGDANSKI, 1957).

A monoamina-oxidase (MAO) é encontrada em quase todos os tecidos, existindo em duas formas moleculares similares, mas com diferenças no código genético. MAO-A possui preferência por substratos 5-HT e noradrenalina, sendo o principal alvo desta classe de antidepressivos. Já a MAO-B possui preferência por substratos feniletilamina e dopamina (RITTER *et al.*, 2020).

A MAO é a enzima que catalisa a desaminação oxidativa das monoaminas endógenas, ou seja, inativa por metabolização de substratos como a noradrenalina, adrenalina, dopamina e serotonina (RITTER *et al.*, 2020).

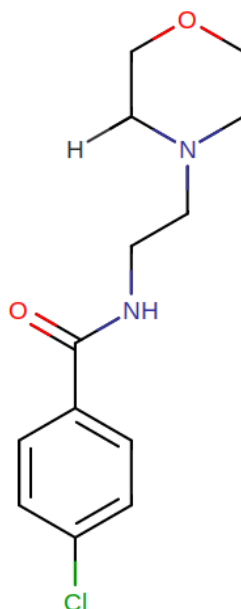
Conceitualmente os inibidores são substâncias que diminuem a atividade de uma enzima específica, e são estruturalmente semelhantes aos substratos, porém, não agem da mesma forma. Há dois tipos de inibidores, os competitivos, os quais podem interagir na mesma região que os substratos agem, sem apresentar reatividade, e os não-competitivos, os quais se ligam diretamente no complexo enzima-substrato, e não na enzima livre (VOET, 2006)

Os inibidores de monoamina-oxidase, assim como o nome indica, possuem como função principal a inibição da enzima MAO, aumentando a concentração de aminas no cérebro, sendo a serotonina o neurotransmissor mais afetado (Figura 10). Alterações semelhantes ocorrem em tecidos periféricos, como coração, fígado e intestino e o aumento de concentração plasmática dessas aminas também são detectadas (KATZUNG et al., 2017).

Os efeitos dos IMAOs no metabolismo das aminas se desenvolve rapidamente, pois uma única dose é capaz de produzir efeitos por diversos dias, uma clara diferença de tempo-resposta quando comparada com antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os quais serão descritos posteriormente (KATZUNG et al., 2017).

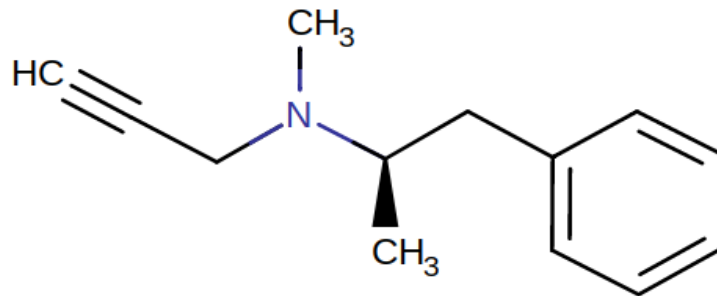
Atualmente os IMAOs são classificados pela seletividade ou não-seletividade, reversíveis ou não-reversíveis. Um exemplo de medicamento clássico irreversível e não-seletivo é a iproniazida (Figura 1). Como exemplo de medicamentos reversíveis e seletivos para MAO-A temos a moclobemida (Figura 8). Alguns exemplos de medicamentos irreversíveis e seletivos para MAO-B são selegilina e rasagilina (Figura 09)

Figura 8 Estrutura química Moclobemida



Fonte: Drugbank

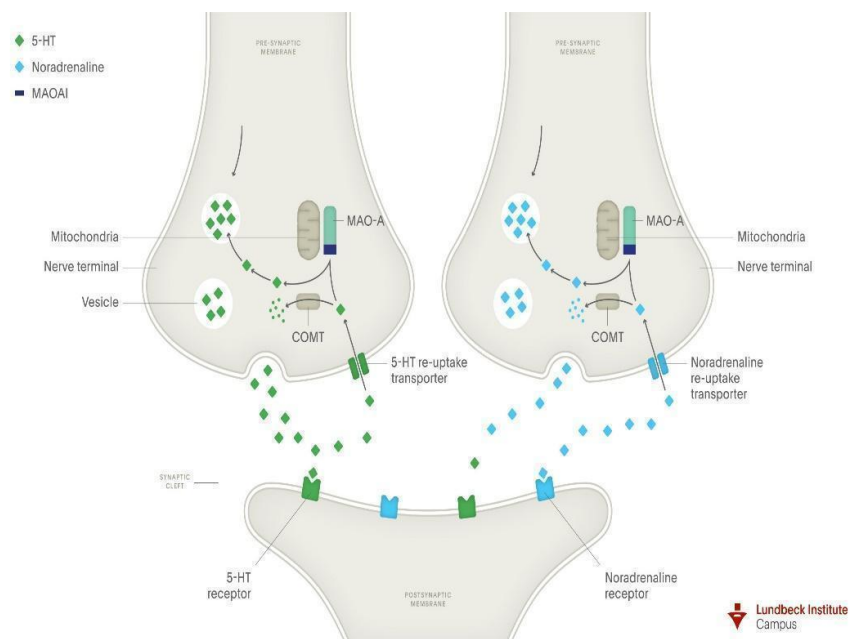
Figura 9 Estrutura química Rasagilina



Fonte: Drugbank

Muitos dos efeitos não desejáveis dos IMAOs são resultados diretos da inibição da enzima monoamina-oxidase, sendo a hipotensão um dos efeitos mais comuns. Uma possível explicação para este efeito é que neurotransmissores como dopamina se acumulam no sistema nervoso simpático periférico, deslocando o armazenamento de noradrenalina, e reduzindo a liberação deste neurotransmissor que está associado a atividade simpática. (KATZUNG et al., 2017).

Figura 10 Mecanismo de ação dos IMAOs



Fonte: PsychsceneHub

A estimulação central excessiva pode causar tremores, excitação, insônia e, em superdosagem, convulsões. O sobrepeso, devido ao aumento do apetite, pode ser tão extremo a ponto de exigir a descontinuação do medicamento (RITTER *et al.*, 2020).

IMAOs do tipo hidrazina, por exemplo, fenelzina e iproniazida produzem, muito raramente, hepatotoxicidade grave. Seu uso em pacientes com doença hepática deve ser desconsiderado (RITTER *et al.*, 2020).

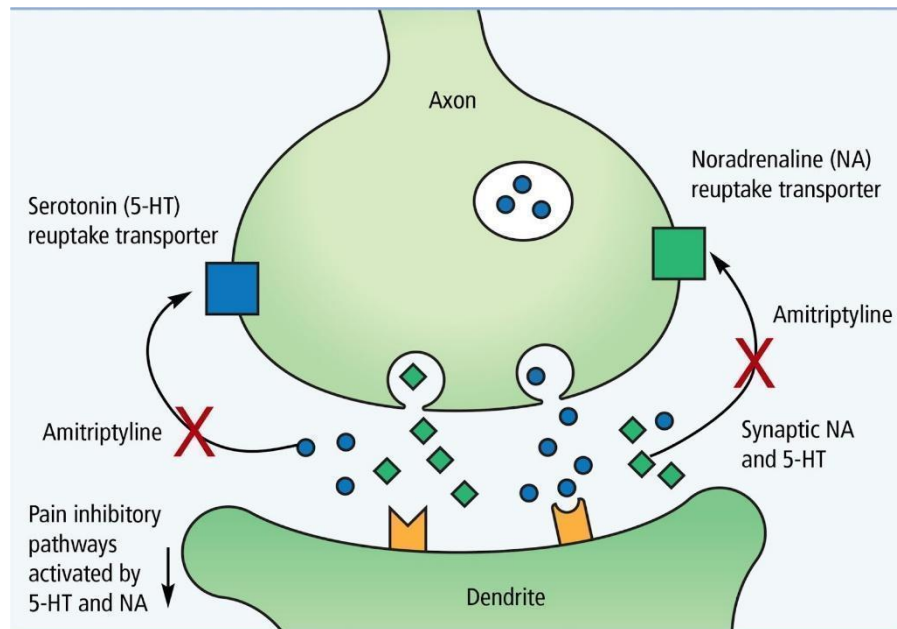
Na administração destes inibidores, deve-se ter atenção ao consumo de alimentos com tiramina, como queijo, que podem desencadear um efeito secundário conhecido como "reação do queijo". Esta reação acontece pela inibição da enzima MAO a qual é impedida de metabolizar as aminas exógenas, como a tiramina, que se originam no intestino e são absorvidas pela circulação portal, sendo transportadas até os neurônios adrenérgicos, e como consequência liberando uma grande quantidade de noradrenalina, causando uma resposta hipertensiva (YOUDIM *et al.*, 2006).

4.7.2 Antidepressivos Tricíclicos (ADT)

Introduzido em 1949 como um potencial fármaco antipsicótico, e atualmente utilizado como antidepressivo, os antidepressivos tricíclicos são conhecidos por uma gama de medicamentos bem consolidados no mercado, sendo imipramina, amitriptilina, nortriptilina e desipramina. Estes fármacos produzem menos efeitos colaterais e risco de overdose, porém estão longe do ideal (KATZUNG *et al.*, 2017).

Os antidepressivos tricíclicos atuam em aproximadamente cinco vias neurotransmissoras diferentes para atingir seus efeitos. Eles bloqueiam a recaptação de serotonina e norepinefrina nos terminais pré-sinápticos, o que leva ao aumento da concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica (figura 11) visto que as concentrações aumentadas de norepinefrina e serotonina na sinapse provavelmente contribuem para seu efeito antidepressivo. Além disso, estes fármacos atuam como antagonistas competitivos dos receptores pós-sinápticos alfa colinérgicos, muscarínicos e histaminérgicos (HILLHOUSE, 2015).

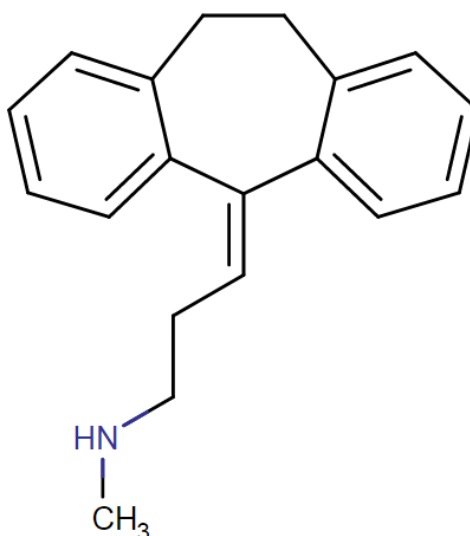
Figura 11 Mecanismo de ação da amitriptilina



Fonte: Wiley Clinical Healthcare Hub

A estrutura química dessa classe consiste em uma estrutura de três anéis com uma amina secundária ou terciária anexada. As aminas terciárias tendem a ter maior bloqueio da recaptação de serotonina, enquanto as aminas secundárias têm maior bloqueio da recaptação de norepinefrina. Como exemplo de aminas secundárias, temos a desipramina, nortriptilina e protriptilina (Figura 12), enquanto as aminas terciárias consistem em amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina (Figura 2) (KATZUNG, 2017)

Figura 12 Estrutura química Nortriptilina



Fonte: Drugbank

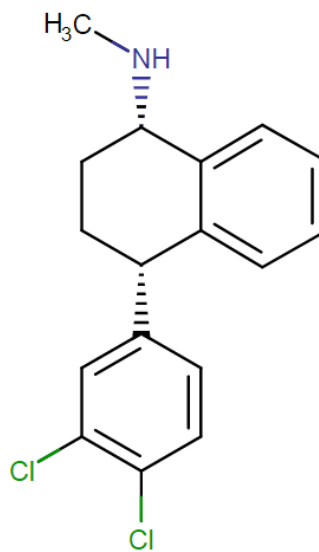
Conforme descrito, os antidepressivos tricíclicos agem em cinco vias neuronais, o que acarreta efeitos secundários não desejados, principalmente devido a interferência no controle autônomo. Os efeitos antimuscarínicos incluem boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária. Devido ao bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos, pode causar hipotensão ortostática e tontura. O bloqueio induzido da histamina pode levar à sedação, aumento do apetite, obesidade e confusão mental (DAVID, 2016). Em superdosagem, podem causar arritmias associadas ao prolongamento do intervalo QT. As doses terapêuticas usuais de TCAs aumentam o risco de morte por problemas cardíacos (RITTER *et al.*, 2020).

4.7.3 ISRS

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, é o grupo de antidepressivos comumente prescritos, introduzidos desde 1984, sendo hoje conhecidos por medicamentos como fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram

(figura 13) e demonstram uma alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos. Com isso, são compostos menos propensos a causar efeitos anticolinérgicos indesejáveis quando comparado aos antidepressivos tricíclicos, assim como são mais seguros em casos de overdose e em relação aos IMAOs. Os ISRSs são eficazes no tratamento da depressão maior, ansiedade social e transtornos obsessivo-compulsivos, além de agir como ansiolíticos (BRUNTON *et al.*, 2018).

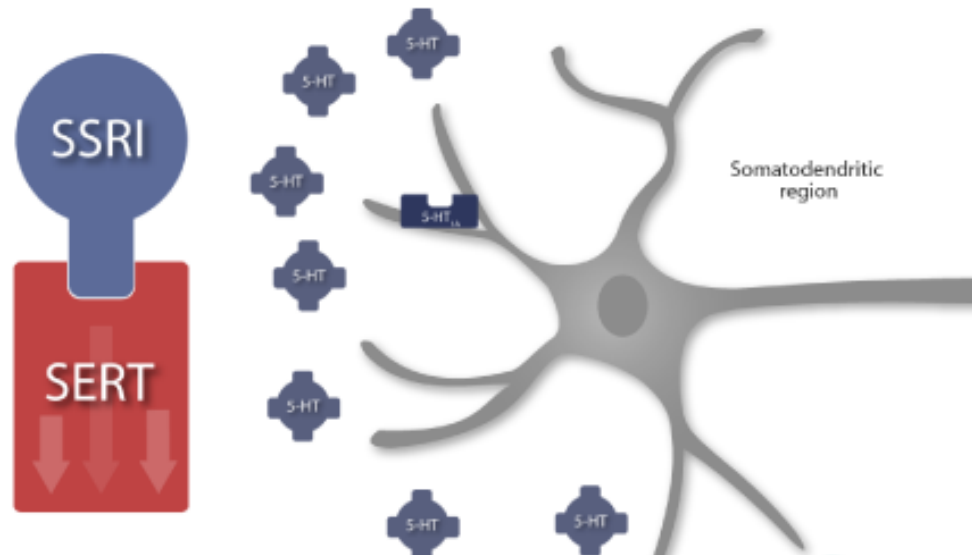
Figura 13 Estrutura Química Sertralina



Fonte: Drugbank

A recaptação de 5HT nos terminais pré-sinápticos é mediada pelo transportador de serotonina (SERT) (Figura 14). Os ISRSs ao inibirem o SERT, fazem com que uma maior quantidade de serotonina permaneça na fenda sináptica, estimulando os receptores pós-sinápticos por um período prolongado (BRUNTON *et al.*, 2018).

Figura 14 Mecanismo de ação ISRS



Fonte: Psychopharmacology Institute

Os ISRSs são geralmente isentos de efeitos colaterais antimuscarínicos (boca seca, retenção urinária, confusão) (BRUNTON *et al.*, 2018).

Os efeitos colaterais mais comuns incluem náusea, anorexia, insônia e perda de libido. Alguns desses efeitos indesejáveis se devem ao próprio mecanismo de ação no SERT, resultando em um aumento do estímulo pós-sináptica dos receptores 5-HT como resultado do aumento da serotonina extracelular. Isso pode ser um estímulo errado de receptor 5-HT (por exemplo, 5-HT₂, 5-HT₃ e 5-HT₄ receptores) ou estimulação do receptor terapêutico (por exemplo, receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos), mas em uma região errada do cérebro (RITTER *et al.*, 2020).

Os ISRSs também têm o potencial de prolongar o intervalo QT, o que pode levar à arritmia fatal. O citalopram tem correlações com uma duração do QT mais longa do que os outros medicamentos desta classe (FUNK, 2013).

Em combinação com IMAOs, podem causar uma síndrome serotoninérgica, caracterizada por tremor, agitação, reflexos aumentados, hipertermia e colapso cardiovascular, podendo ser fatal (RITTER *et al.*, 2020).

4.8 *Hypericum perforatum*

Nativa da Europa, Ásia Ocidental e Norte África, hoje é amplamente encontrada também na América do Norte e do Sul e Austrália (LAWVERE e MAHONEY, 2005). O crescimento da planta requer solo bem drenado e de textura grossa para melhor crescimento, sendo inibido em condições úmidas. Porém, a necessidade de água para o crescimento adequado varia, sendo mais alto nas chuvas de inverno e mais baixo nas áreas de neve de inverno (CAMPBELL, 1985).

As flores possuem aproximadamente 2,5 cm de diâmetro, com cinco pétalas amarelas com pontos pretos visíveis (HMPC, 2016). Suas folhas contêm glândulas pequenas e translúcidas lembrando perfurações, os grãos de pólen são elipsoidais, o caule é arredondado e suas raízes possuem consistência lenhosa (ALVES et al., 2014).

Sua composição química apresenta diversos compostos bioquímicos. Os constituintes mais característicos de *H. perforatum* são naftodiantronas (hipericina e pseudo-hipericina) e floroglucinol (hiperforina e adiperforina) (BROWN, 2003; BUTTERWECK, 2003; OWEN, 2016)

As hipericinas constituem os pigmentos nas flores e folhas. Dependendo do estágio de desenvolvimento, a concentração de hipericinas e pseudo-hipericinas no material bruto da droga varia entre 0,03 e 0,3%. São responsáveis pelos efeitos fotossensíveis e contribuem para o efeito antidepressivo (NAHRSTEDT, BUTTERWECK, 1997).

Hiperforina e adiperforina variam entre 0 e 6%. Conhecidos como os compostos responsáveis pela atividade antidepressiva, são também os responsáveis pelas principais interações medicamentosas (MULLER, 2003; MADABUSHI, 2006).

Os flavonoides são menos característicos em *H. perforatum*, mas ainda desempenham um papel importante em seus efeitos biológicos tanto quantitativos e qualitativos em termos relacionados aos efeitos biológicos, além de representar o maior grupo de metabólitos secundários (BUTTERWECK et al., 2007).

4.8.1 Interações medicamentosas

A erva de São João, apresenta efeitos adversos limitados em comparação aos antidepressivos convencionais, porém há uma longa lista de interações medicamentosas quando se administra a erva de São João concomitante com outras drogas que não devem ser negligenciadas, tal interação se deve a indução de alguns subtipos de citocromo P450, especialmente CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 e P-glicoproteínas, (FARAHANI *et al.*, 2015).

Várias classes de medicamentos podem ser afetadas pela erva de São João, incluindo anticoagulantes (femprocumona, varfarina), contraceptivos orais, quimioterápicos, medicamentos cardiovasculares, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), estatinas, imunossupressores e benzodiazepínicos, bem como antidepressivos convencionais (FARAHANI *et al.*, 2015).

Infelizmente, essas interações muitas vezes resultam em concentrações plasmáticas subterapêuticas dos medicamentos mencionados que podem causar efeitos potencialmente fatais, como a rejeição do órgão transplantado em interação com imunossupressores (RAHIMI e ABDOLLAHI, 2012). Hammerness *et al.*, 2006 forneceram evidências claras de que interações relevantes ocorreram em pacientes que receberam ciclosporina ou outros imunossupressores após transplante de órgãos, inibidores de protease e outros agentes virais usados em pacientes infectados pelo HIV (MOSCHELLA e JABER, 2001). Pacientes em tratamento com varfarina ou outro anticoagulante devem ser monitorados, pois a eficácia desses medicamentos pode ser comprometida (YUE, 2000)

Algumas das reações adversas mais comuns decorrentes da administração do *Hypericum perforatum* são fotossensibilização, sintomas gastrointestinais, alergias, fadiga, agitação, ansiedade, sedação (SILVEIRA *et al.*, 2008; ANVISA, 2016).

Em média, o número de pacientes que relataram efeitos colaterais e desistência devido a efeitos adversos aos que receberam extratos de *Hypericum perforatum* é semelhante àqueles que receberam placebo (LINDE, BERNER, KRISTON, 2008; KNÜPPEL e LINDE, 2004).

4.9 Resultados das pesquisas

O presente estudo apresenta os artigos com comprovação de eficácia, qualidade e segurança do *H. perforatum*.

Um estudo de sete semanas, duplo-cego e randomizado em pacientes com depressão moderada, realizado por Brenner (2000) comparou um extrato de *Hypericum perforatum* e sertralina no tratamento da depressão. O estudo contou com 30 pacientes, sendo 19 mulheres e 11 homens. Para participar do estudo os pacientes deviam atender aos critérios HAM-D e a escala Clinical Global Impression. Na primeira semana os pacientes receberam 600 mg/dia de um extrato padronizado de *Hypericum perforatum* (LI 160) ou 50 mg/dia de sertralina, seguido de *Hypericum perforatum* 900 mg/dia ou sertralina 75 mg/dia por mais 6 semanas. Ao final do estudo, os pacientes que tiveram diminuição em HAM-D de mais de 50% foram definidos como respondedores ao tratamento. A resposta clínica foi observada em 47% dos pacientes que receberam hipérico e 40% dos que receberam sertralina. A diferença, no entanto, não foi estatisticamente significativa, ambos os agentes foram bem tolerados. Os autores concluíram que o extrato de *Hypericum perforatum* foi pelo menos tão eficaz quanto a sertralina no tratamento da depressão leve a moderada.

Um outro estudo de 6 meses, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo realizado por S. Kasper (2008), avaliou a continuação e tratamento de manutenção a longo prazo com extrato de *Hypericum perforatum* WS® 5570 após a recuperação de um episódio agudo de depressão moderada. O estudo contou com 739 pacientes ambulatoriais masculinos e femininos, recrutados em 62 centros psiquiátricos e atenção primária geral na Alemanha e Suécia. Os requisitos para participação era sofrer de um episódio recorrente de depressão moderada e ter uma história de 2 ou 3 episódios anteriores de acordo com CID-10 e DSM-IV. Qualquer

pessoa com diagnóstico de esquizofrenia, transtorno de ansiedade aguda, transtorno de adaptação, depressão crônica ou psicótica, transtorno bipolar, transtorno de estresse pós-traumático agudo ou abuso de substâncias (exceto nicotina e cafeína) foram excluídos. A resposta definida como efetiva foi uma pontuação de 2 ou 1 para o item Melhoria Global do Impressões Clínicas Globais e uma redução da pontuação total HAM-D em pelo menos 50% em comparação com o início do tratamento agudo. Nas primeiras 6 semanas foi realizado um tratamento agudo simples-cego com 900 mg/dia WS® 5570, sendo que os pacientes que responderam ao tratamento foram novamente randomizados para a continuidade do estudo com o mesmo tratamento. Apenas 570 pacientes atenderam aos critérios estabelecidos e continuaram o tratamento de continuação duplo-cego, sendo formados dois grupos, um com 376 pacientes os quais receberam WS® 5570 e apresentaram um total moderado de HAM-D, visto que a pontuação diminuiu de uma média de 8,6 para 7,3 pontos na semana 32, enquanto as pontuações dos 140 pacientes tratados com placebo grupo ficaram quase inalterados com médias de 8,7 para 8,6 pontos, respectivamente. O estudo concluiu a eficácia profilática do extrato de *Hypericum perforatum* WS® 5570 na continuação do tratamento após a recuperação de um episódio agudo e moderado de depressão.

Um estudo de oito semanas, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com o intuito de verificar o uso da erva de São João para o tratamento da depressão com características atípicas, foi realizado por Mannel et al. (2010), e contou com a participação de 201 pacientes, sendo 174 mulheres e 36 homens. Os critérios de inclusão no estudos foram pontuação mínima de dois pontos para pelo menos um dos cinco itens da escala HAM-D28, além dos pacientes estarem livres de medicamentos psicotrópicos por pelo menos 14 dias antes da randomização e de fluoxetina por pelo menos 28 dias. Nenhuma psicoterapia ativa foi permitida antes ou durante o estudo. Durante o estudo, 101 pacientes foram tratados com Erva de São João LI160 600mg enquanto 100 pacientes receberam placebo. Para avaliar a eficácia foi avaliado a diminuição relativa da pontuação HAM-D17 e uma pontuação de 1 ou menos em cada um dos os itens vegetativos invertidos do HAM-D28. O resultado final foi 52% de efetividade para erva de São João LI160 e 49% de

efetividade para o placebo. Formalmente o resultado é negativo, pois a principal variável HAM-D17 não foi significativamente diferente. No entanto, tendo em conta que o LI160 diferenciou-se do placebo na análise da redução absoluta do escore HAM-D17 e que a maioria das variáveis do resultado secundário pré-especificadas mostraram uma superioridade altamente significativa, LI160 pode ser interpretado como um forte suporte para a eficácia do LI160 em depressão atípica. Este efeito benéfico do LI160 deve-se principalmente a um efeito benéfico em pacientes com gravidade moderada, enquanto para pacientes com depressão maior leve, nenhum benefício claro pode ser observado.

Em um estudo de 12 semanas realizado por Rapaport et al. (2011) randomizado e duplo-cego, comparou o uso de erva de São João, bromidrato de citalopram e placebo, com um total de 73 paciente, sendo 37 mulheres e 36 homens que atenderam aos critérios de inclusão da Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão, escala de Avaliação Global de Funcionamento e o Medical Outcomes Study Escala de formato curto. Durante o estudo, 26 pacientes receberam 810 mg/dia de Erva de São João, 24 pacientes 20 mg/dia de bromidrato de citalopram e 23 pacientes receberam placebo. Os efeitos adversos mais comuns foram problemas gastrointestinais e de pele. Ao final do estudo de acordo com o "*Mixed model repeated measures analysis*", uma métrica que agrupou os critérios de inclusão, indicou que as três condições de tratamento neste estudo foram igualmente eficazes na diminuição da sintomas de depressão, melhorando a qualidade de vida e melhorar o bem-estar psicológico. Porém, como o grupo placebo obteve uma taxa de resposta mais alta que o citalopram e erva de São João, admitiu-se que a depressão não respondeu ao citalopram ou erva de São João.

Um outro estudo clínico de 26 semanas, duplo cego e randomizado, realizado por Sarris (2012), comparou a efetividade do *Hypericum perforatum* com sertralina em um total de 124 pacientes, sendo 77 do sexo feminino e 43 do sexo masculino. O critério de inclusão no estudo foi através da diminuição em HAM-D de mais de 50% nas primeiras 8 semanas. Foram administrados 900mg/dia de erva de São João para 35 pacientes, 50 mg/d de sertralina para 49 pacientes e placebo para 40

pacientes, podendo as doses serem elevadas até um limite de 1500 mg/dia e 100mg/dia de erva de São João e sertralina, respectivamente, conforme os pacientes respondiam ao tratamento. Ao final do estudo, 84% dos pacientes com Erva de São João e 81% dos pacientes com sertralina foram admitidos como respondedores, no entanto quanto aos critérios utilizados para avaliar a eficácia, os três grupos não obtiveram resultados significativamente diferentes entre si. Ambos os extratos de *Hypericum perforatum* e sertralina foram terapeuticamente eficazes, porém um “efeito placebo” pronunciado impediu um resultado significativo na semana 26. Embora isso possa sugerir que os medicamentos não foram eficazes, tanto o *Hypericum perforatum* quanto a sertralina alcançaram reduções respeitáveis nos critérios HAM-D.

Em um estudo clínico randomizado de 12 meses com o objetivo de avaliar o efeito a longo prazo do tratamento com erva de São João foi realizado por Brattrom (2009), com um total de 440 pacientes com depressão leve a moderada, sendo 330 mulheres e 110 homens, os quais preenchem os requisitos de classificação de depressão de Hamilton com 17 itens (HAM-D-17) e a Escala de Impressão Clínica Global (CGI). Os critérios de inclusão foram pacientes maiores de 18 anos de idade com depressão leve a moderada sem ideação suicida imediata preencheram os critérios da CID-10 para episódios depressivos (F 32.0 e F32.1) ou transtornos depressivos recorrentes (F33.0 e F33.1) com um mínimo de HAM-D pontuação de 16 em ambas as visitas de linha de base. Os fatores de exclusão foram gravidez, lactação, alergia conhecida à erva de São João, função tireoidiana anormal ou achados laboratoriais anormais clinicamente relevantes, abuso de álcool ou substâncias, transtorno bipolar ou qualquer doença psiquiátrica anterior grave. Os medicamentos proibidos (dentro de 7 dias após a entrada) foram inibidores da monoamina oxidase, antidepressivos, lítio, antipsicóticos, neurolépticos, cimetidina, corticosteroides orais, anticonvulsivantes, teofilina e hormônios tireoidianos. Dos 440 pacientes, 355 completaram 26 semanas seguidas e apenas 141 alcançaram 52 semanas. Durante 12 meses foram administrados 500mg de erva de São João ZE117 por dia. 217 pacientes relataram 504 efeitos adversos, dos quais apenas 30 possivelmente eram relacionados ao *Hypericum perforatum*, os efeitos adversos

mais comuns foram problemas gastrointestinais e de pele. Os pacientes com depressão leve representavam 63,1% e depressão moderada 36,1%, ao final do estudo, 82,7% dos pacientes com depressão leve e 79% dos pacientes com depressão moderada foram considerados respondedores ao tratamento. Com isso, o extrato de erva de São João ZE117 foi considerado seguro e eficaz no tratamento da depressão.

Em uma revisão sistemática, realizada por Apaydin (2016), avaliou-se trinta e cinco estudos, examinando 6.993 pacientes, onde oito estudos avaliaram um extrato de *Hypericum perforatum* que combinou 0,3% de hipericina e 1-4% de hiperforina. Concluiu-se que a erva de São João foi associada a mais responsivos ao tratamento do que placebo. Comparado com antidepressivos, os pacientes que usavam a erva de São João eram menos propensos a experimentar eventos adversos sem diferença na eficácia do tratamento na depressão leve e moderada.

Em uma revisão da literatura realizada por Xiang et al. (2017), utilizando meta-análise, avaliou 27 ensaios clínicos com um total de 3.808 pacientes, comparou o uso de erva de São João e ISRS. Os resultados observados foram que o fitoterápico apresentou atividade comparável aos antidepressivos. Foi observado também que o extrato era melhor tolerado, pois apresentava uma maior adesão dos pacientes com relação ao tratamento convencional, por conta da menor frequência de eventos adversos em comparação com os antidepressivos.

4.10 Conclusão

Diante da busca por alternativas terapêuticas eficazes no manejo do quadro depressivo, a *Hypericum perforatum* (Erva-de-São-João) tem se destacado como uma opção promissora. Os estudos farmacológicos e clínicos investigados demonstram evidências significativas que suportam o uso dessa planta no tratamento da depressão. Em relação aos seus constituintes químicos, a *Hypericum perforatum* é rica em compostos como hipericina e hiperforina, que têm sido

associados à ação antidepressiva. Essas substâncias parecem influenciar os níveis de neurotransmissores, incluindo a serotonina, norepinefrina e dopamina, desempenhando um papel crucial na regulação do humor. Ao comparar os riscos e benefícios do emprego de *Hypericum perforatum* com os fármacos de primeira escolha, como os inibidores seletivos de serotonina (ISRSs), é importante reconhecer que a erva pode oferecer vantagens significativas. Estudos têm apontado para uma menor incidência de efeitos colaterais anticolinérgicos e uma relativa segurança em casos de overdose, o que torna a *Hypericum perforatum* uma opção atrativa para pacientes suscetíveis a tais preocupações. Contudo, é essencial destacar que o uso de *Hypericum perforatum* deve ser abordado com cautela e acompanhado por profissionais de saúde, especialmente ao considerar as possíveis interações com outros medicamentos. Ainda há lacunas na literatura científica que precisam ser preenchidas para compreender plenamente a eficácia e a segurança dessa planta em longo prazo, bem como suas interações com outros tratamentos. Em síntese, a *Hypericum perforatum* apresenta-se como uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento da depressão, contando com estudos que sustentam sua eficácia. Embora possa oferecer benefícios e vantagens em comparação aos fármacos de primeira escolha, é fundamental continuar a investigar e aprimorar nosso conhecimento sobre seu uso para que possa ser utilizada de forma segura e efetiva na prática clínica. A busca por tratamentos mais eficazes e seguros para a depressão é de suma importância para proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes que sofrem com essa condição.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. C. S.; MORAES, D. C.; DE FREITAS, G. B. L.; ALMEIDA, D. J. Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, v. 16, n. 3, p. 593-606, 2014.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Text Revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

American Psychiatric Association. What is depression? 2017. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>. Acesso em: 20 fev. 2023.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. "Consolidado de normas de registro e notificação de fitoterápicos." Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/2501251/Consolidado_fitoterapicos_2018.pdf/a2f53581-43e5-47bb-8731-99d739114e10. Acesso em: 20 fev. 2023.

ARAÚJO, L. C. Mental health system reform in Brazil. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: https://www.mhinnovation.net/sites/default/files/downloads/innovation/reports/Brazil_Policy%20Brief_Final.pdf. Acesso em: 15 ago. 2022.

BAHLS, S.-C. Hypericum perforatum L no Tratamento da Depressão: Uma Atualização. V. 99, n. 4, p. 6, out. 2005.

BERTON, O.; NESTLER, E. J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. Nat Rev Neurosci 2006;7(2):137-51.

BALDWIN, R. et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. Journal of Psychopharmacology, 22, 343–396, 2008.

BARCHAS, J. D.; ALTEMUS, M. Monoamine Hypotheses of Mood Disorders. In: SIEGEL, G.; AGRANOFF, B. W.; ALBERS, R. W. et al. (Eds.). Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2005.

BLASCHKO, H.; RICHTER, D.; SCHOLASSMAN, H. The inactivation of adrenaline. J Physiol (London), 90, 1-19, 1937.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS (Departamento de Informática do SUS). c2008. Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/f30_f39.htm. Acesso em: 20 maio. 2023.

BRASIL. Resolução - RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de Fitoterápicos e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. Diário Oficial da União. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada.

BRATS. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ano.VI, n.18, p.1-35, 2012.

BRIGITTA, B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2002;4:7-20.

BROWN, D. St. John's wort effectively treats mild to moderate depression in large French trial. *HerbalGram.* 2003; 57:26-28.

BRUNTON, LAURENCE L. et al. GOODMAN&GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 13. ed. Toronto: Mc Graw Hill Education, 2018. 1438 p.

BUFALO, A.C. Antidepressivo *Hypericum perforatum* L. sobre o sistema reprodutivo masculino de ratos Wistar. 2007. 82p. Dissertação (Mestrado - Área de Concentração em Farmacologia) - Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

BUTTERWECK, V.; SCHMIDT, M. St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wien Med Wochenschr* 2007;157:356–361.

BUTTERWECK, V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known?. *CNS Drugs.*2003;539-562.

CACCIA, S.; GOBBI, M. Hyperforin in St. John's Wort's central effects: what is the mechanism of action? *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology.* v. 5, n.1, p. 78-85, 2011.

CAMPBELL, 1985. Germination, emergence and seedling growth of *Hypericum perforatum* L. *Weed Res.* 25 (4), 259–266.

Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Hypericum perforatum* L., herba – 2016. Draft assessment report. European Medicines Agency (EMA) 8 AD.

Disponível em: <www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcmonographs.htm>.

Acesso em: 20 maio. 2023.

CONNOR, T.J.; LEONARD, B.E. Depression, Stress and Immunological Activation: The Role of Cytokines in Depressive Disorders. *Life Sci.* 1998;62(7):583-606.

COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;S0140- 6736(21)02143-7.

doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7.

CUI, RANJIA. A Systematic Review of Depression, *Current Neuropharmacology*, 2015.

DAVID, D.J.; GOURION, D. [Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects]. *Encephale.* 2016;:553-561.

DELGARDO, P.; MORENA, F. Neurochemistry of mood disorders. In: Stein, DK.; Kupfer, D.J.; Schatzberg, A.F. (Eds.). *The textbook of mood disorders*. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2006. p. 101-16.

DEPRESSÃO EM IDOSOS. Rio de Janeiro: Hospital Universitário Pedro Ernesto, 2011.

DRUGBANK. Amitriptyline: DB00321. Disponível em:

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00321>. Acesso em: 08 julho. 2022.

DRUGBANK. Fluoxetine: DB00472. Disponível em:

<https://go.drugbank.com/drugs/DB00472>. Acesso em: 08 julho. 2022.

DRUGBANK. Hyperforin: DB01892. Disponível em:

<https://go.drugbank.com/drugs/DB01892>. Acesso em: 08 julho. 2022.

DRUGBANK. Hypericin: DB13014. Disponível em:

<https://go.drugbank.com/drugs/DB13014>. Acesso em: 08 julho. 2022.

DRUGBANK. Iproniazid: DB04818. Disponível em:

<https://go.drugbank.com/drugs/DB04818>. Acesso em: 08 julho. 2022.

DUMAN, RS. Neuronal damage and protection in the pathophysiology and treatment of psychiatric illness: stress and depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11:239-55.

EISCH, AJ.; PETRIK, D. Depression and Hippocampal Neurogenesis: A Road to Remission? *Science*. 2012;338(6103):72-5.

ERNST, E. *Hypericum: The Genus Hypericum*. CRC Press, 2003. 241p. Disponível em:

http://books.google.com/books?id=dAmr_Ir-WL4C&printsec=frontcover&hl=ptBR&source=gbs_summary_r&cad=0#PPP1,M1..

FARAHANI, et al. Plant-derived natural medicines for the management of depression: an overview of mechanisms of action. *Reviews In The Neurosciences*, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 1-17, 2015. Walter de Gruyter GmbH.

<http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2014-0058>.

FUNK, KA.; BOSTWICK JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother*. 2013;1330-41.

GBD Results Tool. In: *Global Health Data Exchange*. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2019. Acesso em 14 set. 2022.

GILLMAN, PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007;737-48.

GRACE, AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):524-32.

GREESON, JM.; SANFORD, B.; MONTI, DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature.

- GULBINS, E., et al. A central role for the acid sphingomyelinase/ceramide system in neurogenesis and major depression. *J Neurochem.* 2015;134(2):183-92.
- HAMMEN, C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005;1:293–319.
- HAMMEN, C. L. (2017). Maternal depression and the intergenerational transmission of depression. In N. L. Cohen (Ed.), *Public health perspectives on depressive disorders* (pp. 147-170). Johns Hopkins University Press.
- HEZELL, P.; MIRZAI, M. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 18;6:CD002317. doi: 10.1002/14651858.CD002317.pub2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23780719>.
- HILLHOUSE, TM.; PORTER, JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2015;1-21.
- HIPÉRICO. Florianópolis: Setic Ufsc, 11 dez. 2020. Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/hiperico/>. Acesso em: 01 maio 2023.
- HUSSAIN, S.; ANSARI, ZH.; ARIF, M. Hyperforin: a lead for antidepressants. *International Journal of Health Research*, v.2, n.1, p.15-22, 2009.
- JURUENA, MF.; WERNE, Baes CV.; MENEZES, IC.; GRAEFF, FG. Early life stress in depressive patients: role of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Curr Pharm Des.* 2015;21:1369-78.
- KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. (Orgs.). *Farmacologia básica e clínica.* 13 Porto Alegre: McGraw-Hill, 2017, 1202 p.
- KENDLER, KS., et al. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression. *Archives of General Psychiatry.* 2005;62:529-35.
- KESSLER, RC.; Berglund, P.; Demler, O.; Jin, R.; Koretz, D.; Merikangas, KR.; Rush, AJ.; Walters, EE.; Wang, PS. National Comorbidity Survey Replication. The

epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA. 2003; 289:3095-105.

KHAWAM, EA.; Laurencic, G.; Malone, DA Jr. Side effects of antidepressants: an overview. Cleve Clin J Med. 2006 Apr;73(4):351-3, 356-61. doi: 10.3949/ccjm.73.4.351. PMID: 16610395.

KNÜPPEL, L.; LINDE, K. Adverse effects of St. John's Wort: A systematic review. J Clin Psychiatry 2004;65: 1470–1479.

LAM, RW. Depression. Lundbeck Revised Second Edition. UK: Oxford University press, 2012.

LAWVERE, S.; MAHONEY, MC. St. John's wort. Am Fam Physician 2005;72:2249–2254.

LICHTBLAU, L. Psychopharmacology demystified. Clifton Park, NY: Delmar Cengage Learning; 2011.

LINDE, K.; BERNER, MM.; KRISTON, L. St John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev 2008;4:CD000448.

MADABUSHI, R., et al. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. Eur J Clin Pharmacol 2006;62:225–233.

MAES, M.; MELTZER, H. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom, FE.; Kupfer, DJ. (Eds.). Psychopharmacology: The fourth generation of progress. New York: Raven; 1995. p. 933-44.

MALE, Z., et. al. Comparative phytochemical and antimicrobial investigations of *Hypericum perforatum* L. Subsp. *Perforatum* and *H. perforatum* Subsp. *Angustifolium* (DC) Gaudin. Acta Pharm. v. 56, p. 359 - 367 de 2006.

MARCUS, M., et al. DEPRESSION: A Global Public Health Concern. Occoquan, VA, USA: World Federation for Mental Health; 2012.

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

MILLER, A. St John's Wort (*Hypericum perforatum*): clinical effects on depression and other conditions. *Altern Med Rev* 1998;3(1):18-26.

Ministério da Saúde divulga resultados preliminares de pesquisa sobre saúde mental na pandemia. In: Governo do Brasil/Notícias [website]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Acesso em 22 out. 2022.

<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/01/investimento-e-m-saudemental-cresceu-quase-200>

MOSCHELLA, C.; JABER, BL. Interaction between cyclosporine and *Hypericum perforatum* (St. John's wort) after organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1105–1107.

MÜLLER, WE. Current St. John's wort research from mode of action to clinical efficacy. *Pharmacol Res* 2003;47:101–109.

NAHRSTEDT, A.; BUTTERWECK, V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum*. *Pharmacopsychiatry* 1997; 129–134.

NAZIRI, MM.; Samat, FD.; Kavanagh, et al. Nature's Cholesterol Lowering Drug: isolation and structure elucidation of lovastatin from red yeast rice-containing dietary supplements. *J Chem Educ, Ireland*, v. 89, n. 1, p. 138-140, out, 2012.

NEMEROFF, CB. Recent findings in the pathophysiology of depression. *FOCUS*. 2008;6(1):3-14.

NICE. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition). Leicester (UK): British Psychological Society; 2010. (NICE Clinical Guidelines, No. 90.) 13, the management of subthreshold depressive symptoms.

OLIVEIRA, AI; Pinho, C.; Sarmiento, B.; Dias, ACP. Neuroprotective activity of *Hypericum perforatum* and its major components. *Frontiers in Plant Science*. v. 7, n. 20, p. 1-15, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Conferência Mundial sobre Uso Racional de Medicamentos. Nairobi, 1985.

OWEN, JD., et al. J Pharm Biomed Anal. 2016; 125:15-21.

PAYKEL, ES. The evolution of life events research in psychiatry. J Affect Disorders. 2011;62:141-9.

RAHIMI, R., Abdollahi, M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol 2012; 691–708.

RAPPA, L.; Viola, J. Condensed psychopharmacology 2013: a pocket reference for psychiatry and psychotropic medications. Fort Lauderdale, FL: RXPSYCH LLC; 2012.

REYNOLDS, EH.; WILSON, JV. Depression and anxiety in Babylon. J R Soc Med. 2013;106(12):478-481. doi:10.1177/0141076813486262.

RHOADS, J.; MURPHY, PJM. Nurses' clinical consult to psychopharmacology. New York, NY: Springer Publishing Company; 2012.

RITTER, et al. RANG AND DALE'S PHARMACOLOGY. 9. ed. Sydney: Elsevier, 2020. 761 p.

SANTOS, MA., et al. Depressão resistente a tratamento: uma revisão das estratégias farmacológicas de potencialização de antidepressivos. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v.55, n.3, p. 232-242, 2006.

SHARPLEY, CF.; AGNEW, LL. Cytokines and depression: Findings, issues, and treatment implications. Rev Neurosci. 2011;22:295-302.

SHIVASTAVA, M.; DWIVEDI, LK. Therapeutic potential of *Hypericum perforatum*: a review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. v. 6, n. 12, p. 1000-1007, 2015.

SILVA, Paulo José Carvalho da. "Um Sonho Frio e Seco: Considerações Sobre a Melancolia." Revista Latino americana De Psicopatologia Fundamental, Associação Universitária De Pesquisa Em Psicopatologia Fundamental, 2008, www.scielo.br/j/rlpf/a/LrTKmNZZHtShgPTPnm3BtNG/abstract/?lang=pt.

SMITH, T. Psychopharmacology made simple: a primer. Martinsville, IN: Smith Rehabilitation Consultants; 2017.

SOELBEG, J.; JORGENSEN, L.; Bolt; JAGER, AK. Ja. Hyperforin Accumulates in the Translucent Glands of *Hypericum perforatum*. Oxford Journal. 2007.

SOUZA, AG., et al., Calagem e Adubação Fosfatada Promovem Crescimento Inicial e Produção de Hipericina em Erva-de-São-João... Horticultura Brasileira. v.24, n.4, p.421-425, Dez 2006.

STAHL, SM. Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder. Cambridge: University Press, 2000.

TRINDADE, E., et al. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. CMAJ. 1998:1245-52.

UDENFRIEND, S.; WEISSBACH, H.; BOGDANSKI, DF. Effect of iproniazid on serotonin metabolism in vivo. J Pharmacol Exp Ther 1957; 120: 255-60.

VOET, D.; J. G. Bioquímica, 3rd ed.; Artmed: Porto Alegre, RS, 2006.

WARAICH, P., et al. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. Can J Psychiatry. 2004;49(2):124–38.

WELLS, RH. C., et al. CID-10: classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. São Paulo: EDUSP, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression, 2021. Acesso em: 21/11/2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

YOU DIM, MBH., EDMONDSON, D., et al. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. Nat Rev Neurosci. 7:295-309. 2006.

YUE, QY. Seven cases of decreased effect of warfarin during concomitant treatment with St. John's wort. Lancet 2000;355:577.

