



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Uso do *Hypericum perforatum* L. no tratamento  
da depressão**

**Márcia Odete Rodrigues Rabello Lindquist**

Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Prof. Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho  
Prof. Doutora Maria da Graça Costa Miguel



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Uso do *Hypericum perforatum* L. no tratamento  
da depressão**

**Márcia Odete Rodrigues Rabello Lindquist**

Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Prof. Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho  
Prof. Doutora Maria da Graça Costa Miguel

# **Uso do *Hypericum perforatum* L. no tratamento da depressão**

## **Declaração de Autoria de Trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Márcia Odete Rodrigues Rabello Lindquist)

**Copyright © 2023 Márcia Odete Rodrigues Rabello Lindquist**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **Agradecimentos**

Quero aqui deixar um agradecimento especial as minhas orientadoras, Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalinho e Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel, por todo interesse demonstrado, desde a completa disposição para ajudar, às ideias que auxiliaram ao sucesso desta tese.

Agradeço também todos os meus amigos e colegas da Universidade do Algarve, que conviveram e colaboraram comigo ao longo destes cinco anos de percurso, contribuindo assim para o meu crescimento académico e pessoal.

À minha família, em especial a minha mãe, Maria Dinalva, ao meu esposo Patric Lindquist e à minha tia Maria Pureza que sempre me apoiaram e estiveram a meu lado.

## Resumo

A depressão é um importante problema à nível mundial sendo crescente o número de indivíduos afetados por esta patologia. É caracterizada por sentimentos persistentes de tristeza, perda de interesse ou prazer nas atividades, alterações no apetite e nos padrões de sono, fadiga, dificuldade de concentração e uma série de sintomas físicos e psicológicos. A sua fisiopatologia não está completamente esclarecida e a sua terapêutica baseia-se no uso de fármacos antidepressivos de síntese, porém estes estão associados a vários efeitos secundários que pode levar à não adesão ou descontinuação do tratamento.

Dadas essas limitações e o crescente interesse em abordagens holísticas e centradas no doente, há uma necessidade crescente de explorar opções alternativas de tratamento para a depressão. A medicina complementar e alternativa abrange uma variedade de terapias, práticas e medicamentos à base de plantas que são usados juntamente ou em substituição de tratamentos convencionais. O *Hypericum perforatum* L, emergiu como um dos medicamentos à base de plantas mais conhecidos e extensivamente estudados para a depressão. Esta planta contém vários compostos bioativos, incluindo hipericina e hiperforina, que se acredita contribuir para as suas propriedades antidepressivas. O uso do *Hypericum perforatum* L no tratamento da depressão ganhou atenção considerável e tem sido objeto de numerosos estudos pré-clínicos e clínicos. Enquanto alguns estudos relataram resultados positivos, demonstrando a eficácia na redução dos sintomas depressivos, outros produziram resultados mistos ou não mostraram diferença significativa em comparação com o placebo. Assim, é necessária uma avaliação global, uma avaliação abrangente das evidências existentes para determinar a eficácia, a efetividade e a segurança do *Hypericum perforatum* L como tratamento complementar para a depressão.

**Palavras-chave:** Depressão - Antidepressivo - *Hypericum perforatum* L – Medicina alternativa e complementar - Fitoterapia

## Abstract

Depression is a major problem worldwide and the number of individuals affected by this pathology is increasing. It is characterized by persistent feelings of sadness, loss of interest or pleasure in activities, changes in appetite and sleep patterns, fatigue, difficulty concentrating, and a host of physical and psychological symptoms. Its pathophysiology is not completely clear, and its therapy is based on the use of synthetic antidepressant drugs, but these are associated with several side effects that can lead to non-adherence or discontinuation of treatment.

Given these limitations and the growing interest in holistic, patient-centered approaches, there is a growing need to explore alternative treatment options for depression. Complementary and alternative medicine encompasses a variety of herbal therapies, practices, and medicines that are used alongside or in place of conventional treatments. *Hypericum perforatum* L has emerged as one of the best-known and extensively studied herbal medicines for depression. This plant contains several bioactive compounds, including hypericin and hyperforin, which are believed to contribute to its antidepressant properties. The use of *Hypericum perforatum* L in the treatment of depression has gained considerable attention and has been the subject of numerous preclinical and clinical studies. While some studies have reported positive results, demonstrating their effectiveness in reducing depressive symptoms, others have produced mixed results or shown no significant difference compared to placebo. Therefore, a comprehensive evaluation of the existing evidence is needed to determine the efficacy, effectiveness, and safety of *Hypericum perforatum* L as an alternative treatment for depression.

**Keywords:** Depression - Antidepressant - *Hypericum perforatum* L - Complementary and alternative medicine - Phytotherapy

# Índice Geral

Agradecimentos .....	II
Resumo.....	III
Abstract .....	IV
Índice Geral.....	V
Índice de Tabelas .....	VI
Índice de Figuras.....	VI
Lista de Abreviaturas/Siglas .....	VII
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Abordagem geral da depressão .....</b>	<b>3</b>
2.1 Tipos de depressão .....	3
2.2 Prevalência .....	4
2.3 Fisiopatologia e Fatores de risco para a depressão .....	6
2.4 Tratamento da depressão .....	9
2.4.1 Terapêutica farmacológica da depressão .....	9
<b>3. Fitoterapia no tratamento da depressão .....</b>	<b>14</b>
3.1 <i>Hypericum perforatum</i> L. (HP).....	17
3.2 Taxonomia e descrição.....	17
3.3 Fitoquímica da espécie <i>Hypericum perforatum</i> L.....	19
3.3.1 Naftodiantronas .....	19
3.3.2 Derivados de floroglucinol .....	20
3.3.3 Flavonoides.....	21
<b>4. Aplicações Medicinais e atividades biológicas do Hipericão.....</b>	<b>23</b>
4.1 Uso Tradicional e Monografias Farmacopeias Oficiais.....	23
4.2 Bioatividade: Atividade Antidepressiva e Mecanismos de ação .....	26
4.3 Indicações.....	32
4.4 Reações adversas.....	32
4.5 Interações medicamentosas e contraindicações .....	34
4.6 Posologia e duração do tratamento.....	36
4.7 Medicamentos à base de hipericão no mercado português .....	37
<b>5. Aconselhamento Fitoterápico na Farmácia Comunitária .....</b>	<b>38</b>

6.	<b>Conclusão</b> .....	41
7.	<b>Referências Bibliográficas</b> .....	43

## Índice de Tabelas

Quadro 2.1 - Classes de fármacos com atividade Antidepressiva.....	13
Tabela 4.1 - Efeitos de compostos únicos do hipericão em diferentes recetores .....	28
Tabela 4.2 - Interações de fármacos com hipericão .....	34

## Índice de Figuras

Figura 2.1. Taxa de prevalência de transtornos mentais na Europa. ....	5
Figura 2.2. DDD (Dose Diária Definida) dispensada em Portugal continental para três classes de fármacos: ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e antidepressivos. ....	6
Figura 2.3. Mecanismo de ação de várias classes de fármacos com atividade antidepressiva. ....	10
Figura 2.4. Mecanismo de ação dos inibidores seletivos de recaptção da dopamina (IRD), (IMAO).....	11
Figura 3.1. <i>Hypericum perforatum</i> L: partes aéreas de planta .....	18
Figura 3.2. Fórmula estrutural dos compostos hipericina e pseudo-hipericina.....	20
Figura 3.3. Estrutura dos floroglucínóis hiperforina e ad-hiperforina .....	21
Figura 3.4. Fórmula estrutural dos flavonoides do hipericão.....	22
Figura 4.1. Mecanismos de ação antidepressivos potenciais do hipericão. ....	27
Figura 4.2. Inibições de compostos do hipericão em diferentes recetores de neurotransmissores. ....	29
Figura 4.3. Fototoxicidade .....	33

## Lista de Abreviaturas/Siglas

**Cdk5** - do inglês *Cyclin dependent kinase 5*

**DSM-V** - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 5ª Edição

**ERK**- do inglês *Extracelular signal-Regulated Kinase*

**ES COP** - Cooperativa Científica Europeia de Fitoterapia

**GABA** - Ácido gama-aminobutírico, do inglês *gamma-aminobutyric acid*

**HP**- *Hypericum perforatum*

**IMAO** - Inibidor da monoaminoxidase

**ISRS** - Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina

**MAO** - Monoamina oxidase

**MBP** - Medicamento à Base de Plantas, do inglês *Herbal Medicinal Product* (HMP)

**MCA** - Medicina Complementar e Alternativa, do inglês *Complementary and Alternative Medicine*

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**TDM**- Transtorno Depressivo *Major*

**UE** - União Europeia

# 1. Introdução

A depressão é uma doença psiquiátrica comum, que afeta aproximadamente 300 milhões de pessoas a nível mundial e, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é a segunda principal causa de incapacidade a nível internacional devendo ocupar o primeiro lugar até 2030 (1). De facto, apesar de muitos anos de pesquisa sobre possíveis tratamentos da depressão, ainda não está claro como tratar os doentes, com sucesso, para que estes alcancem a remissão dos sintomas da doença (2). Atualmente, existe uma variedade de tratamentos para o transtorno depressivo major (TDM) incluindo medicamentos antidepressivos da medicina convencional e Medicina Complementar e Alternativa (MCA). Em Portugal, a MCA está enquadrada como Terapêuticas Não Convencionais (TNC), sendo definidas, de acordo com o Decreto-Lei n.º45/2003, de 22 de agosto, como as “práticas que partem de uma base filosófica diferente da medicina convencional e aplicam processos específicos de diagnóstico e terapêuticas próprias” (3).

O uso de práticas de MCA está a aumentar em todo o mundo devido aos benefícios percebidos pelos indivíduos, baixo custo e provável risco relativamente pequeno (4). Com efeito, vários estudos têm mostrado que a prevalência da utilização da MCA em pacientes com depressão é relativamente alta e que são mais propensos a procurar e usar terapias de MCA do que aqueles com outras patologias (5).

A MCA ganhou, assim, popularidade entre a população em geral, mas a sua aceitação e uso entre os médicos de diferentes especialidades ainda são inconclusivos pois alguns médicos ainda são céticos em relação à sua aplicação devido à falta de conhecimento e qualificação específicas, bem como à falta de evidências de estudos experimentais fiáveis sobre a eficácia dos tratamentos da MCA (6). Existem várias abordagens da MCA que, supostamente, ajudam a tratar a depressão ou aliviar os sintomas depressivos, sendo os mais comuns os medicamentos à base de plantas (5). A fitoterapia é, efetivamente, a forma mais frequentemente usada de terapias de medicina complementar e alternativa e segundo dados da OMS cerca de 65-80% da população dos países em desenvolvimento têm o uso das plantas medicinais como a única forma de acesso aos cuidados básicos. De facto, a utilização destas plantas medicinais auxilia no tratamento, cura e prevenção de doenças, sendo assim uma das formas de terapia mais antiga (7).

Os extratos da planta *Hypericum perforatum* L. (HP) (erva-de-são-joão), uma planta nativa da Europa, emergiu como um dos medicamentos a base de plantas mais amplamente estudados e populares para a depressão. A justificação para explorar a erva-de-são-joão como

uma opção alternativa de tratamento para a depressão é baseada em vários fatores. Em primeiro lugar, o *Hypericum perforatum* L tem uma longa história de uso tradicional para várias condições de saúde mental, incluindo depressão. Esse uso histórico fornece uma base para investigar a eficácia potencial em ambientes clínicos modernos. Os extratos desta espécie vegetal têm sido amplamente utilizados na Alemanha, designadamente, para o tratamento de depressão, ansiedade e distúrbios do sono (8),(9). Portanto, explorar os benefícios potenciais da erva-de-são-joão no tratamento da depressão não é relevante apenas para indivíduos que buscam terapias alternativas, mas também para profissionais de saúde, pois pode oferecer opções adicionais de tratamento e aprimorar o atendimento centrado no utente.

A presente dissertação tem como principal objetivo fazer uma revisão bibliográfica sumária acerca do uso da espécie *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão. O trabalho inicia-se com a descrição do que é o distúrbio afetivo denominado depressão (primeira parte) e o tratamento geralmente seguido na medicina convencional (segunda parte). Na terceira parte, serão abordados os aspetos sobre a Botânica, a Química, e a aplicação de *H. perforatum* L. na Terapêutica com a descrição do mecanismo de ação, eficácia, contraindicações, e, por último, as interações medicamentosas da erva-de-são-joão com vários medicamentos.

## 2. Abordagem geral da depressão

A depressão é um importante problema de saúde pública devido à sua prevalência e associação com incapacidade significativa, morbidade e mortalidade com consequências devastadoras para o indivíduo a nível pessoal, profissional e social (10).

O diagnóstico e a classificação da doença têm o propósito fundamental de individualizar diferentes entidades patológicas decorrentes de um processo etiológico e fisiopatológico distinto. De facto, embora várias investigações em psiquiatria se destinem a identificar a fisiopatologia e a etiologia das principais doenças mentais, essa meta só foi alcançada num número muito limitado de perturbações, como a doença de Alzheimer, os transtornos relacionados com o consumo de substâncias, a demência vascular e a doença de Huntington (11). Neste sentido, os transtornos psiquiátricos são diagnosticados com base na sintomatologia e no curso da doença e o estabelecimento de um diagnóstico sintomatológico, ao agrupar indivíduos portadores de um conjunto específico de sintomas provavelmente resultantes de um mecanismo causal idêntico, visa, essencialmente, reduzir a heterogeneidade e formular hipóteses etiológicas (11).

### 2.1 Tipos de depressão

Existem diversos tipos de depressão, sendo alguns causados por eventos da vida e os demais são causados por alterações químicas no cérebro. Já de acordo com a recente edição do “Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais” (DSM-V), algumas formas de depressão são ligeiramente diferentes ou podem-se desenvolver-se em circunstâncias únicas (12).

Os transtornos depressivos podem ser divididos em duas categorias de acordo com a OMS: (13)

Transtorno Depressivo *Major* (TDM) ou episódios depressivos: pode ser categorizado em leve, moderada ou severa, consoante o número e gravidade dos sintomas. Inclui transtorno disfórico pré-menstrual, depressão pós-parto, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado.

Transtorno depressivo persistente (distímia): uma forma crónica ou persistente de depressão leve, com sintomas semelhantes ao TDM, mas de menor intensidade e maior duração.

Para o diagnóstico do transtorno depressivo, segundo a DSM-V, é necessário ter cinco ou mais sintomas, durante pelo menos duas semanas, dos quais um dos sintomas é necessariamente o humor depressivo ou a anedonia (perda interesse/prazer). Esses sintomas são, designadamente: (12)

- Humor depressivo
- Acentuada diminuição de prazer ou diminuição do campo de interesses
- Alterações do apetite e peso (aumento ou diminuição)
- Alterações do sono (insónia ou hipersónia)
- Agitação ou atraso psicomotor
- Fadiga ou diminuição da energia
- Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada
- Diminuição da concentração ou da capacidade de tomar decisões
- Ideias recorrentes de morte, ideias de suicídio ou comportamentos suicidários.

## 2.2 Prevalência

Uma análise publicada na revista científica “*The Lancet*” analisou estudos sobre transtornos mentais, efetuados entre 1990 e 2019 a nível global, tendo os autores verificado um aumento do indicador DALY (do inglês *Disability Adjusted Life Years*), que pode ser considerado como anos de vida saudável perdidos. Os transtornos depressivos, umas das principais causas da carga de doenças a nível global, está classificada em 13º lugar entre as 25 principais causas de aumento de DALYs. Estes resultados evidenciam o papel central deste tipo de transtornos na perda de qualidade de vida em todo o mundo (14).

Relativamente a 2020, estima-se que 21,0 milhões de adultos nos Estados Unidos tiveram, pelo menos, um episódio depressivo, o equivalente a 8,4% da população adulta, sendo a prevalência de episódio depressivo maior entre as mulheres adultas, em comparação com os homens e maior entre os indivíduos de 18 a 25 anos (15).

De acordo com a OMS, a prevalência global de ansiedade e depressão aumentou 25% no primeiro ano da pandemia de COVID-19 (do inglês *Coronavirus Disease 2019*) (16) tendo os aumentos na prevalência de depressão durante o ano de 2020 sido associados ao aumento das taxas de infeção por SARS-CoV-2 (do inglês *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*) e à diminuição da mobilidade humana (17). Segundo a “*European Health Interview Survey*” no que diz respeito à prevalência de sintomas depressivos entre os países da União Europeia, em 2019, Portugal, teve a maior parcela da população a relatar episódios de depressão, seguido da Suécia, Alemanha e Croácia. Sendo que, a proporção de pessoas com transtornos depressivos foi maior entre as mulheres do que entre os homens em cada um dos Estados-Membros da UE (18).

Portugal registou a maior percentagem de mulheres com depressão crónica (16,4%), seguido da Croácia e Suécia (ambas com 13,4%) e da Alemanha (13,1%). A maior parcela de homens que relataram depressão crónica foi registada na Suécia (10,0%), Alemanha (9,9%), Dinamarca e Croácia (ambos 9,2%) (18).

De facto, Portugal possui das taxas mais elevadas de prevalência de transtornos mentais na Europa, sendo os transtornos depressivos a principal causa (Figura 2.1).



Figura 2.1. Taxa de prevalência de depressão crónica na Europa em 2019. Adaptado de (18).

A tendência de aumento da prevalência dos transtornos depressivos em Portugal leva a um consequente aumento do consumo de fármacos antidepressivos, tendo sido a classe de fármaco para o tratamento de transtornos mentais com maior crescimento desde 2000 e até 2018 (Figura 2.2).

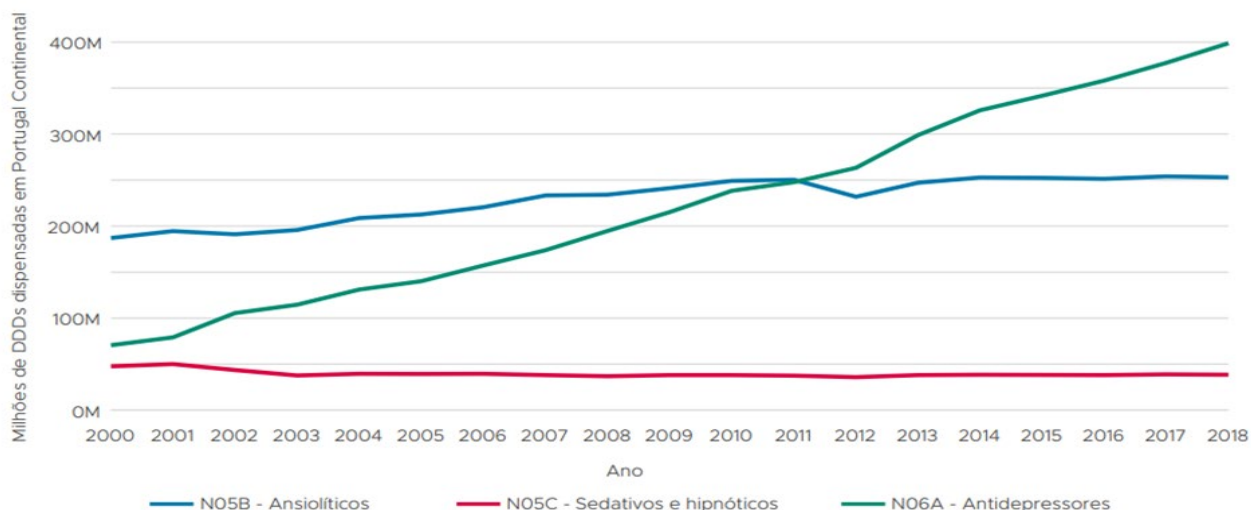


Figura 2.2. DDD (Dose Diária Definida) dispensada em Portugal continental (2000-2018) para três classes de fármacos: ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e antidepressivos. Retirado de (19)

Tais dados mostram que em Portugal e, à semelhança da grande maioria dos países desenvolvidos, os transtornos depressivos constituem um problema de saúde pública, revelando-se urgente adotar medidas preventivas, tais como os programas de sensibilização que já têm vindo a ser lançados pelo governo português, bem como investir em programas de desenvolvimento de terapias eficazes contra os transtornos depressivos (19).

### 2.3 Fisiopatologia e Fatores de risco para a depressão

A causa exata da depressão é atualmente desconhecida e, tal como acontece com muitos transtornos mentais, uma variedade de fatores pode estar envolvida na etiologia da doença. Assim, acredita-se que a etiologia da depressão seja multifatorial, incluindo fatores biológicos e genéticos, ressaltando-se a importância dos fatores psicossociais. Estes incluem eventos de stress tais como stress ambiental, fatores da personalidade e fatores psicodinâmicos (12). De facto, estudos mostram que o stress precoce grave pode resultar em alterações drásticas nas

respostas neuroendócrinas e comportamentais, que podem causar alterações estruturais no córtex cerebral, levando a depressão grave, mais tarde (20).

Anteriormente, considerava-se que a depressão se devia, principalmente, a anomalia nos neurotransmissores, especialmente, a serotonina, a noradrenalina e a dopamina tendo muitos estudos revelado evidências de uma forte ligação entre a depressão e a ideação suicida. Relativamente a esta última, verificou-se que as pessoas com ideação suicida apresentavam baixos níveis de serotonina (20).

No entanto, teorias recentes indicam que a depressão está associada principalmente a sistemas neuroreguladores e circuitos neurais mais complexos, causando distúrbios secundários de sistemas neurotransmissores (21). Por exemplo, a desregulação dos neurónios dopaminérgicos da área tegumentar ventral do cérebro está relacionada com o aparecimento de sintomas depressivos devido à alteração do chamado circuito de recompensa do cérebro, surgindo no indivíduo sensações de perda de prazer e/ou de motivação (22). O aumento dos níveis do neurotransmissor glutamato leva a uma interferência na plasticidade sináptica, importante para as respostas adaptativas dos neurónios, atividades cognitivas e comportamentos motivacionais e emocionais, estando também relacionada com o surgimento dos sintomas depressivos. Por outro lado, a diminuição da libertação do neurotransmissor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA do inglês *gamma-aminobutyric acid*) que se encontra associado ao alívio dos sintomas da depressão, leva a um aumento dos níveis de ansiedade e diminuição da motivação (22). A nível molecular, são várias as vias moleculares que regulam as mudanças eletro-fisiológicas e comportamentais. A proteína cinase B (PKB do inglês *protein kinase B* ou Akt), envolvida na via de sinalização do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF do inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) consiste no elo entre o comportamento depressivo e as alterações dos neurónios, uma vez que a diminuição dos seus níveis leva a um aumento da excitabilidade dos neurónios dopaminérgicos e à redução da expressão dos recetores membranais e na libertação do neurotransmissor GABA (22). Também a cinase dependente da ciclina 5 (Cdk5 do inglês *Cyclin dependent kinase 5*) interfere na libertação de dopamina, regulando por fosforilação a enzima que sintetiza este neurotransmissor. A via das cinases regulada por sinal extracelular (ERK do inglês *Extracellular signal-Regulated Kinase*) funciona na comunicação entre a membrana citoplasmática e o núcleo, fazendo parte da conversão de estímulos ambientais em sintomas depressivos, devido à ativação da expressão de genes envolvidos na depressão. A inibição desta via na zona cerebral pré-frontal e no hipocampo está implicada no desenvolvimento da depressão, pelo que alguns fármacos antidepressivos atuam estimulando a atividade das ERK (23).

Algumas das alterações ocorrem ao nível da barreira hematoencefálica (BBB do inglês *Blood Brain Barrier*), ocorrendo um aumento da permeabilidade da barreira devido à alteração das células epiteliais causada pelas citocinas, o que permite a entrada de mais citocinas e células do sistema imunitário. Microglia é um tipo de células do sistema imunitário localizada no cérebro com função neuroprotetora e neurotóxica libertando fatores anti- ou pro-inflamatórios, respetivamente (24). A entrada de citocinas na zona cerebral, tais como o Fator de Necrose Tumoral (TNF $\alpha$  do inglês *Tumoral Necrosis Factor*), leva ao aparecimento de sintomas depressivos devido à estimulação da libertação de fatores pro-inflamatórios nas células da glia, que levam ao aumento da libertação de neurotransmissores, como o glutamato, nos neurónios (25).

Quanto aos fatores genéticos, o foco tem sido identificar primariamente a suscetibilidade de genes específicos, utilizando métodos da genética molecular. A identificação dos genes envolvidos no desenvolvimento da depressão tem sido objeto de diversos estudos, tendo sido já identificados vários *loci* (24). Adicionalmente, foram feitos estudos de famílias, de forma a avaliar a hereditariedade da doença, bem como estudos de adoção onde é avaliado o risco do indivíduo adotado sofrer depressão caso os pais biológicos manifestem a doença (um dos instrumentos clássicos para o estudo da genética comportamental que fornece uma abordagem alternativa para estimar a variação em resposta a fatores genéticos e ambientais (26). Alguns estudos efetuados com gémeos mostraram que a ocorrência deste distúrbio chega aos 37%, no caso de serem gémeos homozigóticos (27).

Existem igualmente outros fatores que levam a uma maior predisposição para o desenvolvimento de uma perturbação depressiva. Nestes incluem-se os fatores sociodemográficos, como o género, o estatuto socioeconómico e a idade, ou seja, estas perturbações são mais frequentes em mulheres por estas estarem mais expostas a stress psicossocial e acredita-se que as alterações hormonais também possam contribuir (26).

## **2.4 Tratamento da depressão**

O tratamento na fase aguda do TDM tem como objetivo induzir a remissão do episódio depressivo e alcançar um retorno completo ao nível basal de funcionamento do doente. Para a escolha da medicação, precisam de ser considerados vários fatores como os sintomas predominantes, a experiência prévia e a preferência do paciente, bem como os efeitos colaterais do fármaco. Diretrizes práticas recentes para o tratamento do transtorno depressivo enfatizam a importância da gravidade dos sintomas na determinação da necessidade de medicamentos antidepressivos (28).

As opções de tratamento podem incluir farmacoterapia, psicoterapia focada na depressão, combinação de medicamentos e psicoterapia, a eletroconvulsoterapia (ECT), a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a fitoterapia (29). Para efeitos deste estudo, esta discussão terá como principal enfoque as medidas não farmacológicas, nomeadamente, a fitoterapia, no tratamento da depressão e uma breve abordagem da terapia farmacológica que será resumida a seguir.

### **2.4.1 Terapêutica farmacológica da depressão**

Relativamente à terapêutica farmacológica, existem diferentes tipos de medicamentos que são utilizados no tratamento convencional da depressão. Relativamente à história do desenvolvimento dos antidepressivos, os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) foram os antidepressivos considerados de primeira geração introduzidos no final da década de 1950. Inibidores seletivos recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da noradrenalina, inibidores recaptação serotonina e noradrenalina (IRSN) e inibidores seletivos recaptação dopamina (IRD) foram, entretanto, aprimorados como a nova geração de antidepressivos com menos efeitos adversos do que os antidepressivos tradicionais. De facto, a maioria destes antidepressivos aumenta rapidamente a quantidade de neurotransmissores serotonina e/ou noradrenalina na sinapse. No entanto, as melhorias dos sintomas dos doentes geralmente não ocorrem imediatamente após o início do tratamento (30).

## ➤ Antidepressivos tricíclicos (ADT)

A utilização destes antidepressivos no tratamento da depressão iniciou-se após a descoberta da imipramina, seguida, posteriormente, pela amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, entre outros. Até à introdução dos ISRSs, estes compostos cíclicos eram o tratamento de primeira linha para a depressão e desempenhavam um papel importante ao inibir a recaptção pré-sináptica de neurotransmissores de monoaminas. No entanto, bloqueavam os recetores muscarínicos, histamínicos e alfa-adrenérgicos, portanto, ao contrário das expectativas anteriores, causavam muitos efeitos colaterais (Figura 2.3 e 2.4) (31),(32).

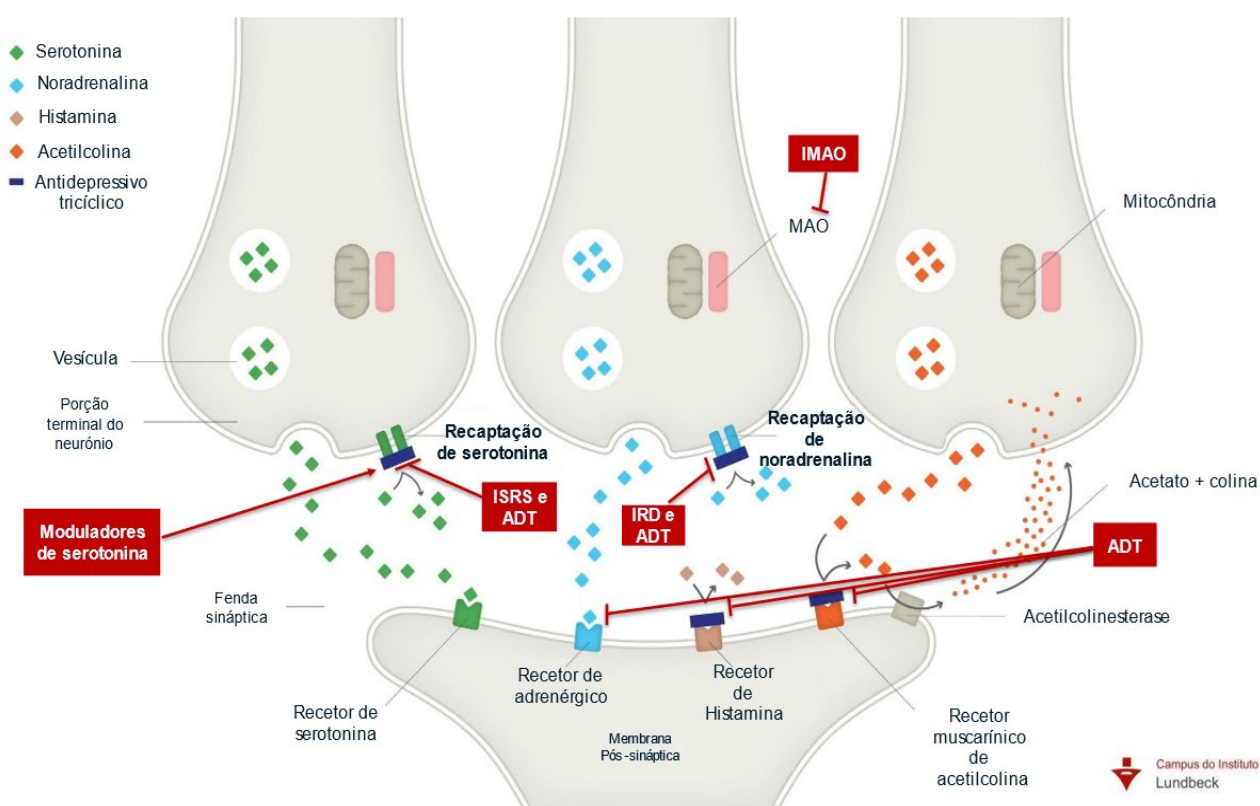


Figura 2.3. Diagrama esquemático do mecanismo de ação de várias classes de fármacos com atividade antidepressiva. Os antidepressivos tricíclicos (ADT) bloqueiam as proteínas que reabsorvem a serotonina e a noradrenalina, inibindo igualmente os recetores adrenérgicos, de histamina e da acetilcolina. Os inibidores de monoamino-oxidases (IMAO) bloqueiam a ação das enzimas monoamino-oxidases (MAO), envolvidas no metabolismo da serotonina e noradrenalina. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) impedem a reabsorção de serotonina por bloqueio das proteínas transportadoras. Os moduladores de serotonina atuam nas proteínas transportadoras que reabsorvem este neurotransmissor, impedindo a sua recaptção. Adaptado de (33).

### ➤ Inibidores da monoamino-oxidase (IMAO)

Desde a descoberta da iproniazida, (um derivado do antibiótico isoniazida) em 1952, verificou-se que estas classes de agentes são um potente antidepressivo inibindo as enzimas monoamino-oxidases que metabolizam a dopamina, serotonina, tiramina e noradrenalina o que resulta num aumento dos níveis de dopamina, serotonina e noradrenalina (Figuras 2.3 e 2.4) (34). A isocarboxazida, a fenelzina, a selegilina e a tranilcipromina são alguns dos outros agentes que também integram a primeira classe com utilização clínica. No entanto, os IMAOs têm tido pouco uso como antidepressivos de primeira linha devido a restrições alimentares, interações medicamentosas e o seu perfil de efeitos colaterais (35).

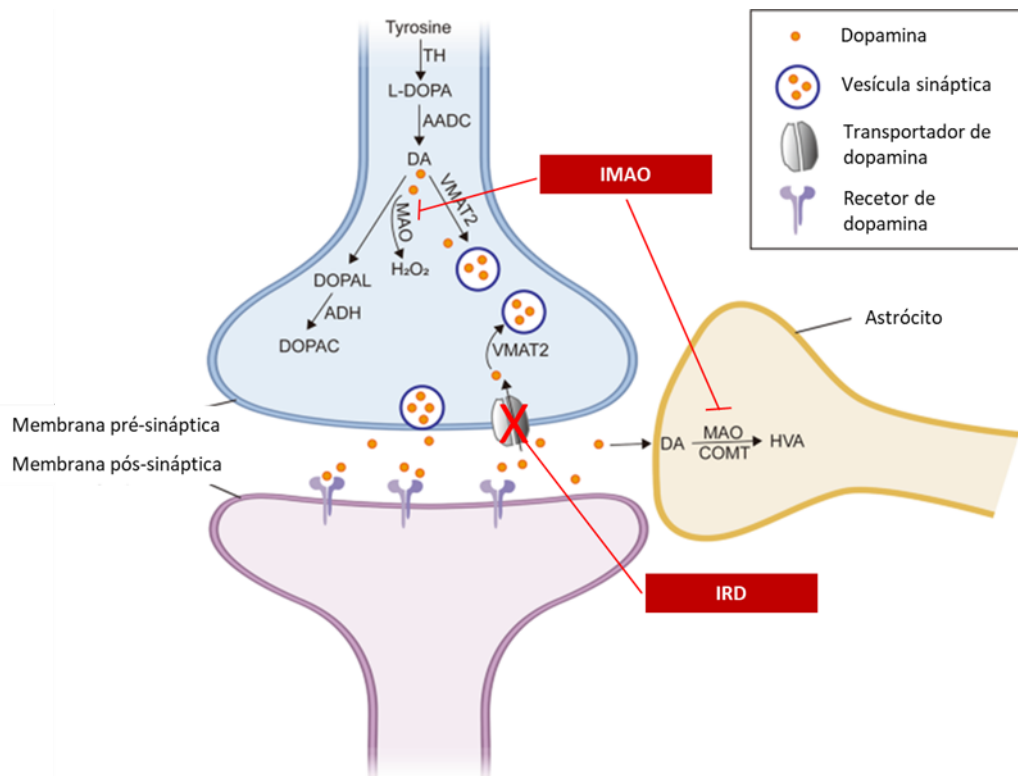


Figura 2.4. Diagrama esquemático do mecanismo de ação dos inibidores seletivos de recaptação da dopamina (IRD) e dos inibidores de monoamino-oxidases (IMAO). DA – dopamina; TH – hidrolase da tirosina; AADC – descarboxilase de aminoácidos aromáticos; VMAT2 – transportador monoaminérgico vesicular 2; COMT – catecol-o-metiltransferase; MAO – monoamino-oxidase; HVA – ácido homovanílico; DOPAL/DOPAC – metabolitos da dopamina; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – peróxido de hidrogénio. Adaptado de (36).

### ➤ **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina ((ISRS)**

Os ISRSs ajudam a aliviar os sintomas da depressão, bloqueando a recaptação da serotonina pelas proteínas transportadoras nos terminais pré-sinápticos dos neurónios presentes na área tegumentar ventral e no *locus coeruleus* do cérebro (zonas envolvidas em vários circuitos cerebrais, nos quais se insere o circuito de recompensa), evitando que a serotonina seja removida da fenda sináptica, aumentando, desta forma, os seus níveis (Figura 2.3) (37). Nestes incluem-se o citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e a sertralina. Embora sejam relativamente seguros, existem, ainda assim, preocupações quanto ao seu uso com efeitos adversos e têm sido associados à descontinuação da medicação (38).

### ➤ **Inibidores Selectivos da Recaptação Dopamina (IRD)**

O bupropiom, o único IRD disponível, atua através da inibição dupla da recaptação de noradrenalina e dopamina e é desprovido de efeitos serotoninérgicos clinicamente significativos ou efeitos diretos nos recetores pós-sinápticos (Figuras 2.3 e 2.4). Assim, são vantajosos pela ausência de efeitos colaterais, como a disfunção sexual, ganho de peso e a sedação (39).

### ➤ **Moduladores dos recetores de serotonina**

Relativamente aos moduladores da serotonina, estes antagonizam os seus recetores pós-sinápticos e inibem a recaptação da serotonina pós-sináptica em vários graus e os seus efeitos sobre a recaptação de noradrenalina são mínimos (Figura 2.3). Os fármacos sob esta classificação incluem: a nefazodona, a trazodona e a vilazodona (39).

No quadro 2.1, estão apresentadas as principais classes de fármacos antidepressivos, com os respetivos mecanismos de ação, efeitos neurológicos e efeitos adversos.

Quadro 2.1 - Classes de fármacos com atividade Antidepressiva

<b>Classe de fármacos</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Efeitos</b>	<b>Efeitos adversos</b>	<b>Referências</b>
<b>Antidepressivos tricíclicos ADT</b>	Imipramina, amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, outros.	Bloqueio dos transportadores de reabsorção de serotonina e noradrenalina e recetores de histamina e acetilcolina.	Aumento dos níveis de serotonina, com bloqueio do sistema nervoso autónomo e recetores de histamina e de acetilcolina.	Sedação, hipotensão, aumento de peso, arritmias, distúrbios gastrointestinais.	(32), (31)
<b>Inibidores da monoaminoxidase IMAO</b>	Isocarboxazida, fenelzina, selegilina, tranilcipromina, iproniazida.	Inibição as enzimas monoaminoxidases A e B.	Aumento dos níveis de dopamina.	Hipotensão, insónia, aumento de peso, disfunção sexual.	(34),(35)
<b>Inibidores seletivos da recaptação de serotonina ISRS</b>	Fluoxetina, Citalopram, Escitalopram, Paroxetina, Sertralina	Bloqueio dos transportadores de reabsorção de serotonina.	Aumento dos níveis de serotonina.	Náuseas, anorexia, insónia, disfunção sexual.	(38)
<b>Inibidores Seletivos Recaptação Dopamina IRD</b>	Bupropiom	Bloqueio dos transportadores de reabsorção de serotonina e noradrenalina.	Aumento dos níveis de serotonina.	Não identificados.	(39)
<b>Moduladores dos recetores de serotonina</b>	Nefazodona, trazodona e vilazodona.	Inibição ou antagonismo dos recetores de serotonina.	Modulação da atividade serotoninérgicos	Distúrbios gastrointestinais, sedação, aumento de peso.	(39)

### **3. Fitoterapia no tratamento da depressão**

A Fitoterapia pode ser definida como a ciência que estuda a utilização de produtos de origem vegetal com diversas terapêuticas, seja para prevenir, atenuar ou tratar uma patologia (40). É frequentemente caracterizada como uma prática ocidental da fitoterapia baseada numa abordagem racional, assente na integração entre a evidência científica moderna e o conhecimento ancestral que advém da fitoterapia tradicional, no que respeita aos efeitos das plantas no organismo, sem nunca descurar a aprendizagem que a experiência clínica reflexiva e atenta pode oferecer (41).

Esta prática constitui a forma mais antiga de cuidados de saúde e resulta da síntese de experiências terapêuticas de gerações já que o uso de plantas acompanha as sociedades humanas primitivas, tendo ganho novamente popularidade na prática médica atual. De facto, de acordo com a OMS, mais de 85% da população mundial utiliza atualmente os medicamentos à base de plantas (MBPs) e o interesse das pessoas por este tipo de medicamentos tem vindo a aumentar devido aos poucos ou nenhuns efeitos colaterais geralmente reportados. Não obstante, apesar do risco mínimo de efeitos adversos, a possibilidade de interação medicamentosa não pode ser totalmente descartada (42).

A prática do uso medicinal de plantas está documentada desde o período Paleolítico e os primeiros documentos escritos mostram que esta era comum na Mesopotâmia há mais de 5000 anos, na China por volta do ano 3000 a.C. e na Índia cerca do ano 1900 a.C. Estas referências podem então ser consideradas as raízes ancestrais dos fundamentos em que se baseia o uso medicinal de plantas no âmbito da Fitoterapia ocidental, da Medicina Tradicional Chinesa e da Medicina Ayurveda, ainda que todas elas se alicercem em paradigmas epistemologicamente distintos (40).

É importante ressaltar que um grande número de fármacos utilizados pela medicina convencional tem princípios ativos presentes em plantas medicinais das quais são extraídos ou que servem de molde a moléculas produzidas por síntese química como, por exemplo, o ácido acetilsalicílico, a morfina, a digitoxina e a quinina que foram sintetizadas por meio da validação científica da fitoterapia. O conhecimento sobre medicamentos à base de plantas avançou gradualmente e foi transmitido, estabelecendo-se, assim, uma base para vários sistemas de medicina tradicional em todo o mundo (43). De facto, cerca de 25% de todos os medicamentos prescritos pelos médicos na medicina atual são obtidos de plantas em diferentes formas, sendo alguns deles produzidos diretamente a partir de extratos e outros obtidos por semi-síntese (44).

A maioria dos países possui as suas próprias terapêuticas tradicionais. Relativamente a Portugal, apesar da sua longa e larga tradição com a utilização de plantas com finalidades curativas, só em 2003 reconhece legalmente a fitoterapia como prática terapêutica e como profissão (Lei 45/2003) (45). Os avanços consideráveis no conhecimento científico e técnico, e nas características de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos à base de plantas, têm colocado nas últimas décadas a Fitoterapia em posição de grande destaque, especialmente se considerado o seu enquadramento no contexto da Directiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 (transposta para o direito Português no Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto) (46).

A Fitoterapia constitui, na atualidade, uma área do mercado em desenvolvimento, de reconhecimento legal e com repercussão na saúde pública (47). O interesse em medicamentos a base de plantas tem sido atribuído a vários fatores, alguns dos quais incluem: várias alegações sobre a eficácia, preferência dos consumidores por terapias naturais e um maior interesse em medicamentos alternativos, crença de que os medicamentos à base de plantas podem ser eficazes no tratamento de certas doenças em que as terapias e medicamentos convencionais se mostraram ineficazes ou inadequados, alto custo e efeitos colaterais da maioria dos medicamentos modernos, melhorias na qualidade, eficácia e segurança dos MBPs (48).

Além de todos esses fatores mencionados acima, as estratégias de marketing e os esforços de vários fabricantes de MBPs e seus representantes de vendas projetaram seriamente esses produtos em maior destaque. Vários anúncios na mídia de massa, incluindo programas de televisão e rádio, aumentaram significativamente o conhecimento dos consumidores e deram aos produtos à base de plantas respeitabilidade e credibilidade devidas (48). No entanto, devido aos seus baixos preços e à dificuldade de patentear princípios ativos, extraídos diretamente da natureza, culmina muitas vezes num desinteresse da indústria farmacêutica, sendo a investigação mais direcionada para fármacos de síntese (49).

Nos sistemas tradicionais da medicina, muitas plantas e formulações têm sido utilizadas para tratar a depressão por milhares de anos (50). O conhecimento etnofarmacológico, aliado à investigação farmacológica de plantas, tem, assim, resultado na identificação de uma variedade de espécies ricas em compostos neuro-ativos, que se têm mostrado eficazes em vários estudos e ensaios com modelos animais e a procura por novos fármacos, a partir de plantas medicinais, para doenças psiquiátricas, tem progredido significativamente (50),(51).

Os medicamentos à base de plantas para distúrbios psiquiátricos são preferenciais, em relação aos medicamentos sintéticos, devido aos vários efeitos colaterais destes, desde

distúrbios do sono até disfunções sexuais (52). Além disso, tanto as inúmeras dificuldades de acesso ao tratamento adequado quanto o alto número de pacientes que não respondem aos tratamentos farmacológicos (aproximadamente 40%), constituem barreiras significativas para um bom resultado do tratamento (53). Juntos, estes fatores têm levado muitas pessoas a concentrarem-se em medicamentos complementares e alternativos a fim de evitar os efeitos colaterais comuns do tratamento farmacológico padrão para a depressão (53). Desta forma, encontrar tratamentos efetivos para a depressão, com menos efeitos colaterais e menor custo é um dos campos ativos da pesquisa atualmente. Neste sentido, as plantas medicinais que apresentam amplo espectro de propriedades terapêuticas têm atraído atenção considerável como medicamento complementar ou mesmo tratamento alternativo para a depressão em todo o mundo (53),(54).

No que diz respeito às plantas medicinais mais investigadas para o tratamento da depressão em todo o mundo estas são *Hypericum perforatum* L. (erva-de-são-jão), *Crocus sativus* L. (açafão), *Rhodiola rosea* L. (raiz de ouro ou raiz do Ártico), *Ginkgo biloba* L. (ginkgo, noqueira-do-japão ou árvore-avenca), *Valeriana officinalis* L. (valeriana-selvagem, valeriana-das-boticas, valeriana-menor, erva-de-são-jorge), *Lavandula angustifolia* Mill. (alfazema, lavanda), *Echium amoenum* Fisch. & C.A.Mey.(54) entre outras.

Alguns estudos mostraram que a erva-de-são-jão (*Hypericum perforatum* L.) foi a que mais demonstrou ser eficaz no tratamento da depressão leve a moderada. Os compostos ativos responsáveis pelos efeitos terapêuticos desta planta são possivelmente a hipericina e/ou hiperforina e a sua atividade antidepressiva parece dever-se à inibição da recaptação da serotonina e inibição da monoamina oxidase (MAO) (55).

### 3.1 *Hypericum perforatum* L. (HP)

De entre as inúmeras espécies do género *Hypericum*, com aplicações terapêuticas reconhecidas, a que maior número de indicações acumula é, sem dúvida, a espécie *Hypericum perforatum* L., vulgarmente conhecida como erva-de-são-joão (ESJ). Esta espécie vegetal é uma das plantas medicinais mais investigadas durante as últimas décadas, em que o foco de interesse está claramente no seu potencial como um antidepressivo. A parte florida é a que contém os metabolitos ativos de maior interesse para a preparação de medicamentos e que é bem estabelecido para o tratamento da depressão leve a moderada (56). O uso de extratos desta planta na terapêutica da depressão leve a moderada foi aceite pela monografia do “*Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) da *European Medicines Agency*” (EMA), validados pelos diversos ensaios clínicos realizados (57).

O *Hypericum perforatum* tem uma história de uso como medicamento que remonta à Grécia antiga, onde era usada para uma série de doenças, incluindo vários distúrbios nervosos (58). O *Hypericum perforatum* também possui propriedades antibacterianas, antioxidantes e antivirais (59). Os medicamentos à base de plantas contendo extratos de *H. perforatum* são amplamente utilizados na Alemanha para o tratamento de depressão leve a moderada e o uso para esta indicação espalhou-se para outros países europeus e para os Estados Unidos (60).

### 3.2 Taxonomia e descrição

O género *Hypericum* inclui mais de 500 espécies de plantas na família Hypericaceae. A espécie *Hypericum perforatum* é uma planta medicinal economicamente importante, nativa da Europa mas é amplamente cultivada em regiões temperadas da Ásia, Norte de África, América do Norte e Austrália e em todas as áreas temperadas do mundo. Geralmente crescem em solos pobres e pode ser encontrada em prados, campos e margens dos caminhos (61).

*Hypericum perforatum* é uma planta herbácea perene, e pode crescer até 100 cm de altura. O caule desta espécie é arredondado com duas linhas longitudinais salientes, ereto e ramificado no topo. Os caules e galhos são densamente cobertos por folhas simples opostas inteiras estipuladas que variam de 1 a 3 cm de comprimento e 0,3–1,0 cm de largura. As lâminas das folhas possuem pequenas glândulas negras, translúcidas que ficam evidentes quando expostas à luz, já nas bordas das folhas encontram-se as glândulas secretoras de cor preta que contêm a hipericina que é um metabolito secundário da planta. As numerosas flores, no topo

das ramificações, são providas de cinco pétalas e de coloração amarelo brilhantes, dispostas em cimeiras numa espécie de inflorescência paniculada composta. As pétalas são oblongas a elípticas, assimétricas e são salpicadas de pontos negros, mais abundantes nas margens, onde se acumulam as hipericinas. A planta floresce no final do verão desenvolvendo numerosas flores radialmente simétricas. O fruto é uma cápsula de três câmaras contendo muitas sementes de cor marrom-escuras, ásperas de 1 a 1,3 mm de comprimento (Figura 3.1). (62),(63),(64). A raiz tem consistência lenhosa e resistente desde a plântula e, com o passar do tempo, torna-se ainda mais lenhosa, possui uma cor amarelo-castanho e a superfície é coberta por anéis com escamas (63).

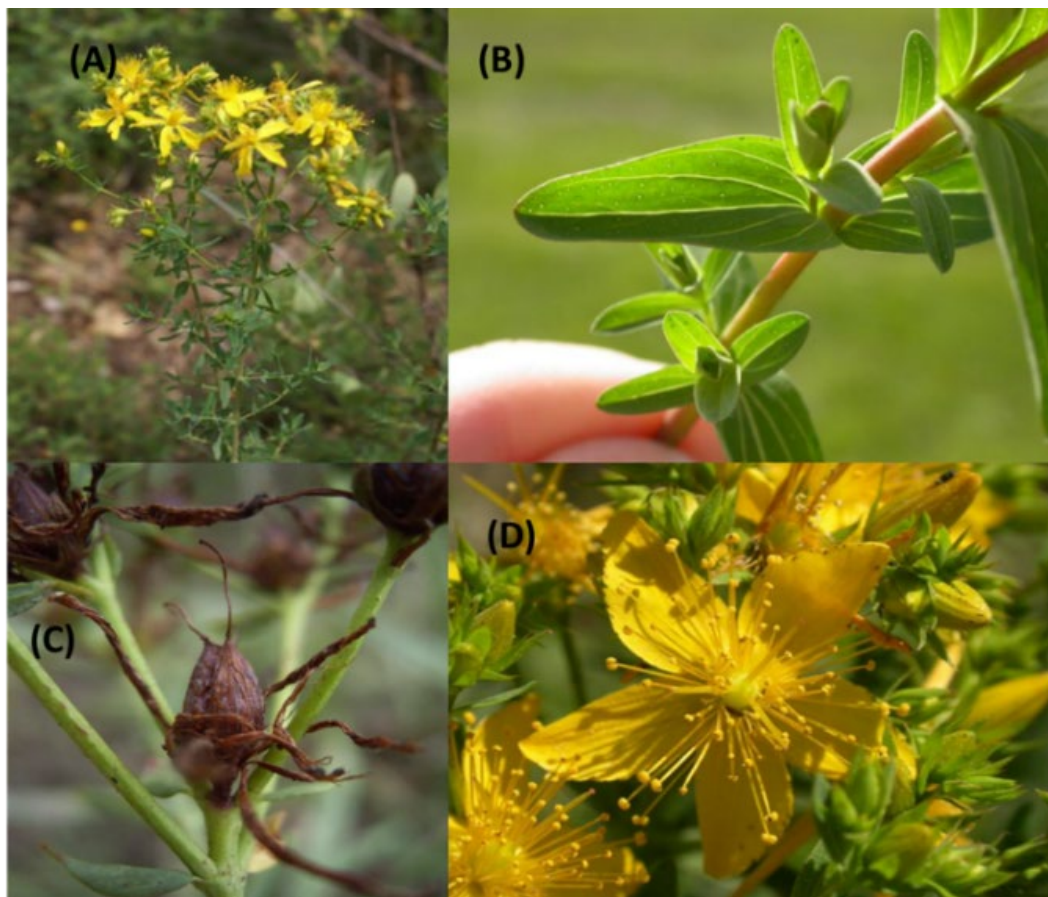


Figura 3.1. *Hypericum perforatum* L.: partes aéreas de planta com flores (A), folha com glândulas (B), Frutos secos (C) e flores (D) Adaptado (64)

### 3.3 Fitoquímica da espécie *Hypericum perforatum* L.

As substâncias biologicamente ativas produzidas por plantas são na maioria dos casos metabolitos secundários e são caracterizados pela diversidade biogenética e pelas diversas estruturas químicas (65). *H. perforatum* contém uma ampla gama de metabolitos secundários biologicamente ativos que pertencem a diferentes grupos químicos e já foram identificados aproximadamente dez grupos de compostos biologicamente ativos, dentre estes: naftodiantronas (hipericinas), floroglucínóis (hiperforinas), flavonoides, biflavonas, xantonas, óleos voláteis, aminoácidos, vitamina C, cumarinas, taninos e carotenoides (63). A concentração e proporção dos diferentes constituintes na planta estão intimamente relacionadas com a herança genética, às condições ambientais e período da colheita, ao processo de secagem e condições de armazenamento (66).

Embora o *Hypericum perforatum* tenha sido submetida a extensos estudos científicos na última década, ainda existem muitas questões em aberto sobre a sua farmacologia e mecanismo de ação dos seus constituintes ativos, por não estarem ainda bem definidos todos os possíveis atores envolvidos na actividade biológica. Relativamente às naftodiantronas, floroglucínóis e flavonoides, vários estudos farmacológicos confirmaram que estes compostos são os principais contribuintes para a atividade antidepressiva da espécie *H. perforatum* por meio de vários mecanismos de ação (67).

#### 3.3.1 Naftodiantronas

As naftodiantronas e os seus derivados são característicos de várias espécies do género *Hypericum*. Dentro do grupo das naftodiantronas os principais compostos relatados são a hipericina e a pseudo-hipericina. (Figura 3.2) As hipericinas são derivadas do metabolismo antraquinónico, sendo a emodina antrona o seu provável precursor (68).

Os primeiros compostos isolados das plantas são chamados proto-derivados, tais como proto-hipericina e protopseudo-hipericina, onde se destaca como única diferença a ausência de ligação 4,4. Estes são facilmente convertíveis nos produtos estáveis hipericina e pseudo-hipericina por ação da luz. A pseudo-hipericina é a principal naftodiantrona encontrada nesta planta, geralmente presente em quantidades duas a quatro vezes superiores à hipericina (69). O teor percentual de hipericina varia de 0,03 a 0,3% do peso seco, podendo esse teor variar dependendo do tipo de cultivar, altitude, condições de luz e da época do ano (70).

As hipericinas são acumuladas em estruturas morfológicas especializadas que ocorrem nas folhas desde as primeiras fases do crescimento da planta e durante a floração, em que o maior teor em metabolitos desse grupo é encontrado nas flores e os pontos pretos das pétalas são responsáveis pela cor vermelha dos óleos de *H. perforatum* (69). Devido à sua estrutura química, a hipericina é altamente foto-reativa quando exposta à luz fluorescente e a sua fototoxicidade implica um uso cauteloso desta planta (71).

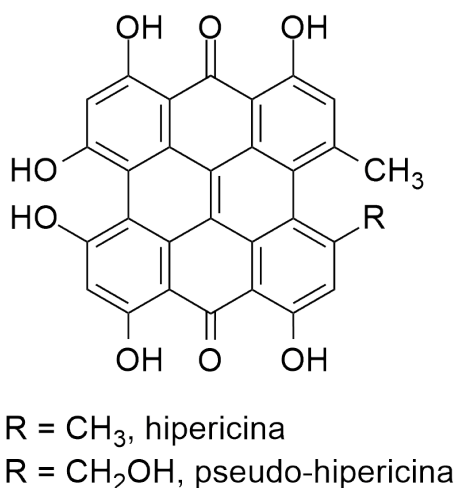


Figura 3.2. Fórmula estrutural dos compostos hipericina e pseudo-hipericina (Adaptado (66))

### 3.3.2 Derivados de floroglucinol

Os floroglucinóis e os seus derivados estão amplamente distribuídos na espécie *H. perforatum*, principalmente a hiperforina e o seu análogo ad-hiperforina. A hiperforina é um derivado acilfloroglucinol, bicíclica prenilada (Figura 3.3). O análogo próximo, a ad-hiperforina, (Figura 3.3), também está presente nos extratos da planta em quantidades muito menores, aproximadamente um décimo da hiperforina. Estes compostos são encontrados comumente nos frutos maduros e, em menor quantidade, nas flores. A hiperforina é altamente lipofílica, sensível à oxidação do ar, instável ao calor, à luz e à maioria dos solventes orgânicos. As cadeias laterais de isoprenil da hiperforina e da ad-hiperforina sofrem degradação oxidativa e o 2-metil-3-buten-2-ol é um dos principais produtos dessa degradação oxidativa e, por esse motivo, a sua bioatividade tem sido difícil de estudar. Até recentemente, a hiperforina não era considerada um constituinte farmacologicamente ativo de *H. perforatum*. No entanto,



(Figura 3.4). Os bioflavonoides e amentoflavona são encontrados exclusivamente nas partes floridas (75).

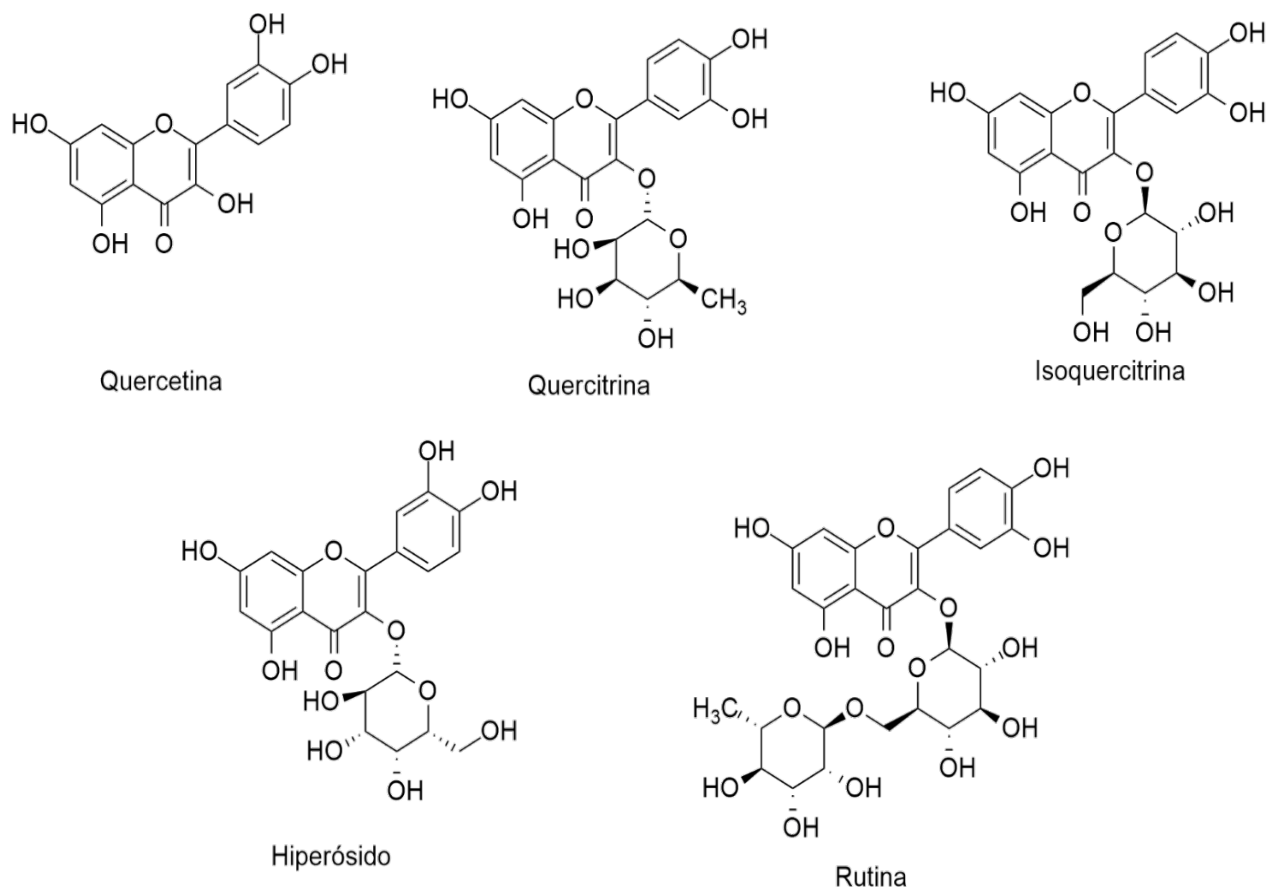


Figura 3.4. Fórmula estrutural dos flavonoides do HP (Adaptado de (75))

## 4. Aplicações Medicinaias e atividades biológicas do Hipericão

### 4.1 Uso Tradicional e Monografias Farmacopeias Oficiais

A espécie *H. perforatum* foi reconhecida como uma planta mágica e poderosa durante o período medieval, e carrega uma história rica, repleta de nuances culturais e lendas místicas pois acreditava-se que o perfume do incenso da ESJ, por si só, certamente afastaria os maus espíritos, oferecendo proteção contra as tentações do demônio (76). A história do uso como planta medicinal foi documentada na literatura científica desde os tempos antigos. Por volta de 400 a.C., os grandes médicos gregos como Galeno, Plínio e Hipócrates recomendavam no tratamento de uma variedade de patologias como a depressão ou melancolia, feridas, queimaduras, distúrbios do sono, infecções virais, cólicas menstruais, doenças renais e pulmonares e em picadas de cobra (77).

A espécie *H. perforatum* tem sido amplamente utilizada em diferentes sistemas de medicina tradicional, incluindo medicina tradicional chinesa, medicina islâmica e medicina grega. Na medicina tradicional chinesa, a ESJ não tem sido usada como antidepressivo, na medicina tradicional islâmica incluem efeitos diuréticos, emenagogos, antipiréticos (especialmente febre malárica), antiespasmódicos, anti-gota e anti-hemorroidal (78). O uso tradicional de extratos do *H. perforatum*, nas preparações de infusões foram amplamente utilizadas na medicina tradicional na Europa Central e Meridional. Os usos descritos na medicina popular europeia foram como agente antiflogístico, no tratamento de inflamações dos brônquios, do trato urogenital, constipações, queimaduras, doenças de pele, diabetes *mellitus*, além desses usos, foram descritos benefícios em várias condições de dor, como enxaqueca, cefaleias, mialgia e reumatismo (76).

Vários fitoterapeutas após o século XVI escreveram muito favoravelmente sobre as virtudes curativas do *H. perforatum* com propriedades benéficas também contra picadas e mordeduras de animais venenosos. O uso do óleo da ESJ como terapia para feridas e contusões foi tão eficaz que não foi usado apenas por cirurgiões para limpar feridas, mas também foi incluído na primeira farmacopeia de Londres como *Hyperici Oleum* (76).

Nos últimos anos, na Europa, pode-se observar um aumento no interesse por medicamentos derivados de plantas. Os regulamentos oficiais relativos a medicamentos tradicionais de plantas foram uniformizados e houve tentativas de padronização de substâncias e preparações derivadas de plantas. No que diz respeito à sua composição química, os

medicamentos derivados de plantas são uma mistura complexa de substâncias farmacologicamente ativas. No caso de muitos deles, é difícil indicar inequivocamente uma substância responsável pelas suas propriedades terapêuticas. Nesse sentido, foi criado o comitê dos medicamentos à base de plantas (HPMC, do inglês *Committee on Herbal Medicinal Products*). É um dos sete comitês científicos da EMA (*European Medicines Agency*) e tem como funções compilar e avaliar os dados científicos das substâncias e preparações à base de plantas e suas combinações, apoiando a harmonização do mercado europeu. Este Comitê é constituído por peritos científicos no campo das plantas medicinais e foi estabelecido de acordo com a Diretiva de 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e tem como principal tarefa o desenvolvimento de monografias comunitárias e listas da União Europeia de substâncias e preparações à base de plantas e suas combinações. Prepara guias científicas (sobre qualidade, segurança, aspetos clínicos e não clínicos), e orientação a nível regulamentar com o intuito de auxiliar as empresas a prepararem a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e as candidaturas de registo a plantas medicinais (79).

As farmacopeias são os pilares do controlo de qualidade dos medicamentos, pois determinam os compostos a analisar e também os métodos a aplicar no caso das matérias-primas. Relativamente à Farmacopeia Europeia especifica um teor mínimo (total) de hipericina de 0,08% para *Hyperici herba*, no entanto, para o extrato seco (*Hyperici herbae extractum siccum quantificatum*), são definidos os intervalos de hipericina total (0,1–0,3%, expresso como hipericina), flavonoides (mínimo 6%, expresso como rutósido ou rutina) e hiperforina (máximo 6%). O Formulário Nacional da Farmacopeia dos EUA contém três monografias de *H. perforatum* para regular a qualidade dos suplementos alimentares à base de *H. perforatum*, monografia ESJ especifica não menos que 0,6% de conteúdo de hiperforina e não menos que 0,04% de conteúdo combinado de hipericina e pseudo-hipericina e também para a planta em pó. A Farmacopeia Chinesa define um limite inferior de conteúdo de hiperósido (0,1%) na planta (80),(81).

O *Hypericum perforatum* é mencionado nas monografias da Farmacopeia Internacional editadas pela Organização Mundial da Saúde. Informações sobre esta espécie também podem ser encontradas na monografia ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) e na farmacopeia portuguesa (82).

Atualmente, medicamentos com extratos do *Hypericum perforatum* são produzidos por muitas empresas farmacêuticas, principalmente com formulações padronizadas, diferindo principalmente na solução do extrato, relação fármaco-extrato e quantidade de extrato por comprimido. Todos esses extratos contêm um grande número de constituintes, ou seja,

hipericina, pseudohipericina, hiperforina e flavonoides, apontados como os principais constituintes da ação antidepressiva (83). No entanto, devido aos seus baixos preços e à dificuldade de patentear princípios ativos diretamente da natureza, isto implica, por vezes, um desinteresse da Indústria Farmacêutica e um encaminhamento da investigação para fármacos de síntese (49).

### ➤ **Medicamentos à base de plantas medicinais no mercado europeu**

Os medicamentos à base de plantas e suas preparações são geralmente descritos com o termo “botânicos”, que está relacionado na Europa a ambas as plantas, suas preparações, extratos primários e extratos refinados (84). As plantas e preparações à base de plantas estão amplamente disponíveis no mercado da UE como alimentos e medicamentos à base de plantas. A sua classificação como alimento ou como medicamento são da responsabilidade dos Estados-Membros. Assim, uma preparação à base de plantas classificada como «alimento» num Estado-Membro pode ser classificada como «medicamento» noutra Estado-Membro (85).

Os medicamentos à base de plantas devem ser submetidos a um procedimento de autorização antes de serem colocados no mercado da EU, durante o qual a sua segurança, a qualidade e a eficácia são avaliadas. De acordo com as Diretivas Europeias 2004/27/CE, não são necessários testes clínicos e ensaios sobre segurança e eficácia, desde que sejam demonstrados dados de segurança suficientes e eficácia plausível. A avaliação é baseada principalmente em dados bibliográficos de segurança e eficácia. Se os medicamentos à base de plantas atenderem aos critérios de “uso tradicional”, podem ser registados seguindo um procedimento simplificado utilizado para os medicamentos tradicionais à base de plantas, em que os dados do «uso tradicional» são aceites para justificar a segurança e a eficácia do medicamento (85).

Tal como para todos os medicamentos, existem vários procedimentos para concessão de autorização de introdução no mercado (AIM), nomeadamente o procedimento de reconhecimento mútuo, o procedimento descentralizado e o procedimento nacional. Em Portugal o registo de utilização tradicional é concedido a requerimento do interessado, dirigido ao presidente do órgão máximo da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) (86).

Com base em escolhas comerciais, como tempo/custo para o desenvolvimento do produto, pedido de autorização de comercialização, indicação permitida (alegação médica ou de saúde), possibilidades de publicidade, etc., esses produtos são vendidos na UE como MBPs,

suplementos alimentares, cosméticos ou dispositivos médicos. Na UE, os produtos de origem vegetal têm diferentes definições e cada classificação tem o seu próprio enquadramento legal e critérios que têm de ser cumpridos. Todos os tipos de MBP são vendidos em farmácias e comercializados após procedimentos de registo completo ou simplificado na forma de “medicamentos não sujeitos a receita médica”, disponíveis sem restrições especiais ou, em casos raros, “medicamentos sujeitos a receita médica” (84).

## **4.2 Bioatividade: Atividade Antidepressiva e Mecanismos de ação**

O hipericão é conhecido por ter vários compostos ativos, incluindo hipericina, hiperforina, e vários outros flavonóides. Cada um desses componentes ativos parece ter diferentes níveis de contribuição para as propriedades antidepressivas (69).

De uma forma geral, os antidepressivos usados atualmente fazem diminuir o *re-uptake* a partir da fenda sináptica de monoaminas, sejam elas a noradrenalina, a serotonina ou a dopamina. O mecanismo específico para a ação antidepressiva da ESJ não foi totalmente elucidado. Muitos mecanismos de ação têm sido propostos e atualmente acredita-se que envolva a modulação de várias vias neuroquímicas. Estudos realizados *in vitro* recorrendo à utilização de extrato de hipericão demonstraram que o mecanismo mais aceite passa pela inibição da MAO (Figura 4.1) proporcionando desta forma um efeito similar aos demais antidepressivos já existentes (87). Os principais compostos ativos do hipericão atuam de diferentes formas para o efeito antidepressivo: a hipericina tem uma forte afinidade para os recetores sigma reguladores dos níveis de dopamina. Este composto é um antagonista do recetor de adenosina, benzodiazepinas, ácido gama-aminobutírico (GABA) GABAA, GABAB, tendo também a capacidade de estimular o fluxo sanguíneo capilar e de inibir, em concentrações elevadas, e *in vitro*, as enzimas MAOA e MAOB que estão envolvidas na degradação de neurotransmissores (87); a hiperforina é um potente inibidor da recaptção de serotonina (através do aumento intracelular de sódio e cálcio), dopamina, noradrenalina, GABA e L-glutamato a partir da fenda sináptica (72). Apesar da hiperforina e a hipericina desempenharem um papel importante no tratamento da depressão, estudos clínicos e experimentais evidenciam que a hiperforina é o composto maioritariamente requerido para o seu tratamento. Alguns autores descobriram que a hiperforina era capaz de inibir a recaptção de todas as três monoaminas com uma potência comparável à dos inibidores convencionais de recaptção de serotonina e noradrenalina (54).

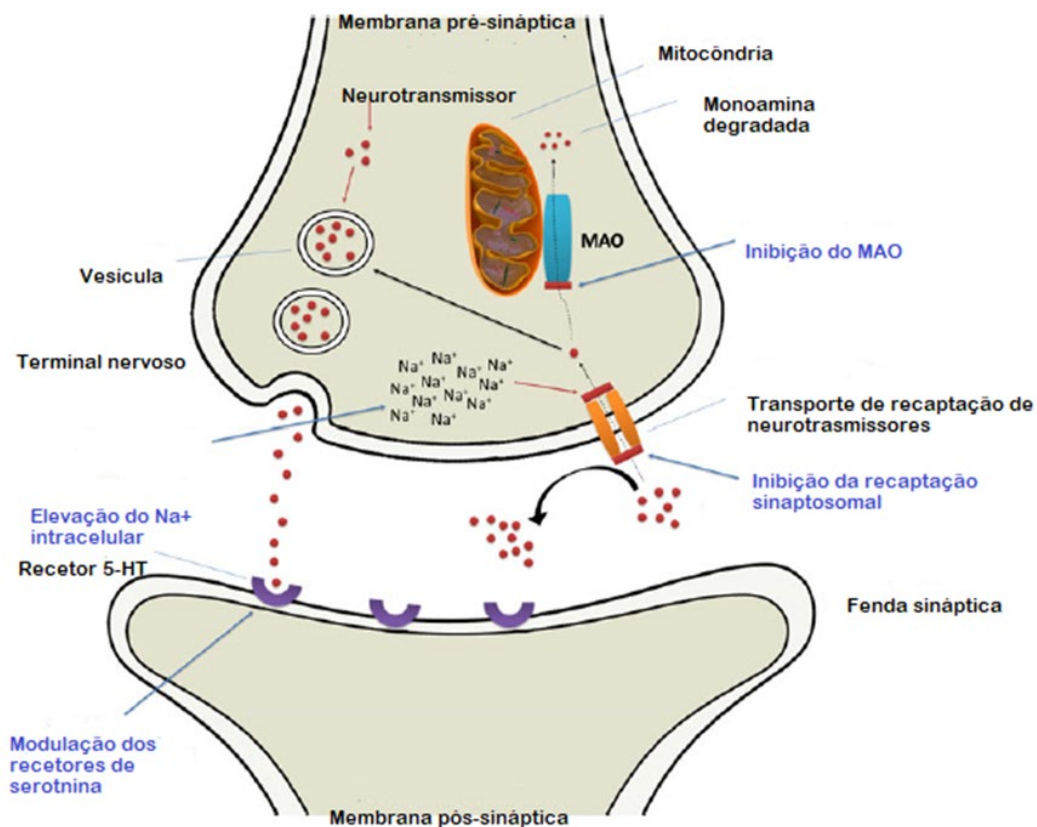


Figura 4.1. Mecanismos de ação antidepressivos potenciais de *H. perforatum* (adaptado de (87)).

Outros compostos podem também desempenhar um papel nos efeitos antidepressivos da ESJ, tais como os flavonóides (quercetina), confirmando a hipótese de que vários componentes do extrato do *Hypericum perforatum*, que atuam por mecanismos de ação diferente, podem ser responsáveis pela eficácia terapêutica da planta (72). Em um outro estudo foi possível identificar os receptores de neurotransmissores, proteínas transportadoras e canais iônicos pelos quais os compostos ativos ESJ demonstraram ter um efeito, como se apresenta na Tabela 4.1, os autores mapearam essas proteínas e descobriu-se que a ESJ intervém principalmente em três vias: (88) interações ligante-recetor neuroativo, via de sinalização de cálcio e via relacionada à junção comunicante.

Tabela 4.1 Efeitos de compostos únicos do *H. perforatum* em diferentes recetores neurotransmissores e proteínas (adaptado de (88))

Proteínas	HP	HY	PH	FL	AF
Recetor-NMDA	↓				
Recetor CRF1		↓	↓		
Recetor 1D de 5-hidroxitriptamina					↓
Recetor da dopamina D1	↓				
Recetor da dopamina D5	↓				
Recetor da dopamina D3		↓	↓		↓
Recetor da dopamina D4		↓	↓	↓	
Recetor opióide do tipo delta					↓
Recetor alfa-2A adrenérgico				↓	
Recetor adrenérgico alfa-2C				↓	
Recetor adrenérgico beta-1		↓			
Recetor adrenérgico beta-2		↓			
Recetor da acetilcolina muscarínico M2				↓	
Recetor da acetilcolina muscarínico M5				↓	
Recetor da benzodiazapina					↓
Transportador de noradrenalina dependente de sódio	↓				
Transportador de dopamina dependente de sódio					↓
Canal catiónico potencial do recetor	↓				
MAO tipo A				↓	

↓ representa o efeito de inibição, hiperforina (HP), hipericina (HY), pseudo-hipericina (PH), amentoflavona (AF) e vários flavonoides (FL).

Na Figura 4.2 são evidenciados os efeitos dos compostos ativos da ESJ no sistema de interação ligante-recetor neuroativo e pode-se observar que os mesmos atuam em diferentes recetores, de modo a regular os sistemas de captação e transporte de neurotransmissores em um padrão multialvo. Dessa forma, o *H. perforatum* bloqueia a recaptação de múltiplos neurotransmissores, como serotonina, noredrenalina e dopamina, e estimula a libertação desses (88).

GPCRs

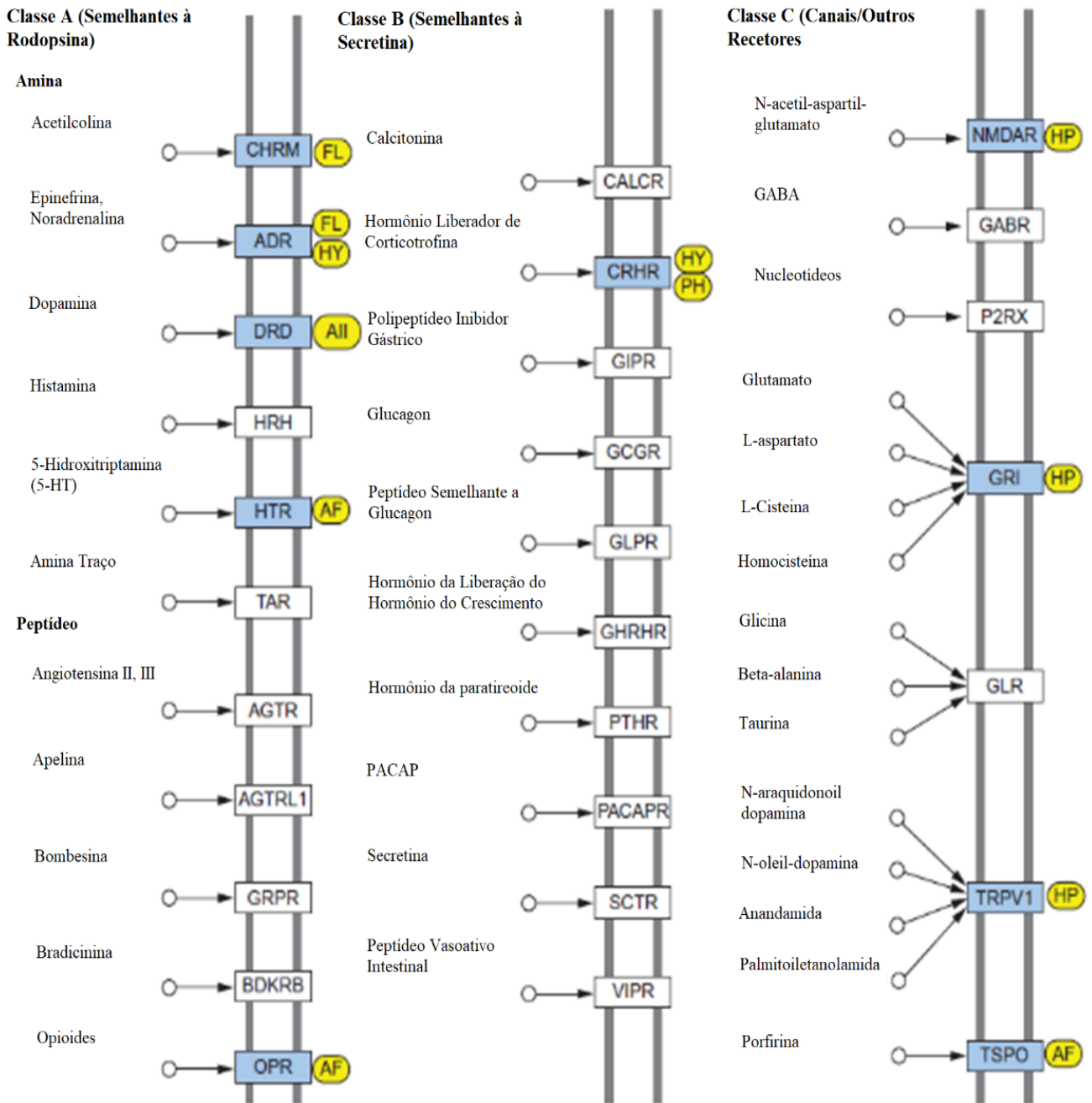


Figura 4.2. Inibições de compostos ESJ em diferentes recetores de neurotransmissores. (Adaptado de (88))

Recetores colinérgicos muscarínicos (CHRM), flavonoides (FL), recetor adrenérgico (ADR), hipericina (HY), recetor dopaminérgico (DRD), recetor de histamina (HRH), recetor serotoninérgico (HTR), amentoflavona (AF), recetor de amina traço (TAR), recetor da angiotensina (AGTR), recetor Acoplado à Proteína G Tipo Leucina 1 da Angiotensina (AGTRL1), recetor de gastrina liberina (GRPR), recetor B2 da bradicinina (BDKRB), recetor de opioides (POR), recetor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CALCR), recetor de hormônio liberador de corticotropina (CRHR), recetor do peptídeo

insulínótropico dependente de glicose (GIPR), recetor do glucagon (GCGR), recetor do hormona liberador do hormona do crescimento (GHRHR), recetor do hormona da paratireoide (PTHrP), recetor do polipeptídeo adrenomedulina relacionado ao hormona ativador da adenilato ciclase pituitária (PACAP), recetor de secretina (SCTR), recetor de peptídeo intestinal vasoativo (VIPR), recetor de N-Metil-D-aspartato (NMDAR), hiperforina (HP), recetor de ácido gama-aminobutírico B (GAB<sub>B</sub>), recetores purinérgicos do tipo X (P2RX), receptores ionotrópicos de glutamato (GRI), recetor de glutamato (GLR), recetor potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1), transportador de proteína esteroidogénica externa (TSPO).

Como é possível observar pela Figura 4.2 existem três classes principais de recetores acoplados à proteína G (GPCRs do inglês *G protein-coupled receptors*): Classe A (semelhantes à rodopsina – *rhodopsin like*), Classe B (semelhantes à secretina – *secretin like*) e Classe C (canais/outros recetores).

Os recetores acoplados à proteína G de classe A, também conhecidos como recetores do tipo rodopsina, são a maior e mais diversificada classe. O seu nome deriva do recetor prototípico, a rodopsina, que é um recetor sensível à luz existente na retina. Os recetores acoplados à proteína G da classe A têm uma estrutura característica constituída por sete hélices transmembranares. Possuem um terminal N extracelular e um terminal C intracelular. Exemplos de recetores acoplados à proteína G de classe A incluem recetores para neurotransmissores (por exemplo, dopamina, serotonina), hormonas (por exemplo, adrenalina, glucagon) e moléculas sensoriais (por exemplo, odorantes, moléculas gustativas) (89).

Recetores acoplados à proteína G da classe B, referidos como recetores do tipo secretina, receberam o nome dos primeiros recetores identificados nesta classe, que eram recetores para a secretina - uma hormona envolvida na regulação da função pancreática e gástrica. Os receptores de classe B têm um domínio extracelular maior do que os recetores de classe A e apresentam uma estrutura característica de "armadilha de Vénus". Participam principalmente na sinalização das hormonas peptídicas, regulando processos como o metabolismo, a resposta ao stress e o crescimento. Exemplos de recetores acoplados à proteína G de classe B incluem recetores para hormonas como o glucagon, a hormona paratireoide e a calcitonina (90).

Por fim, os recetores acoplados à proteína G da classe C, conhecidos como recetores de canais/outros recetores, possuem um domínio extracelular distinto que se assemelha a proteínas de ligação periplasmática bacterianas. Estão envolvidos na deteção de ligandos extracelulares, como aminoácidos, neurotransmissores e iões. Ao contrário das outras classes, os recetores da classe C podem formar homo- ou heterodímeros para funcionarem corretamente. Exemplos de

recetores acoplados à proteína G de classe C incluem o recetor sensor de cálcio, recetores metabotrópicos de glutamato e recetores GABA (91).

Num estudo de caso, os autores usaram métodos de farmacologia de rede para caracterizar os possíveis modos de ação das fórmulas da medicina tradicional chinesa. Foi feita uma comparação dos antidepressivos padrões com os compostos do *H. perforatum* e verificou-se que os compostos ativos do *H. perforatum* ESJ compartilham os mesmos alvos com diferentes tipos de antidepressivos, como IMAO e inibidores seletivos da recaptção da serotonina, respetivamente, sugeriu-se que o efeito do *H. perforatum* é semelhante ao de uma combinação de diferentes classes de antidepressivos (88).

No entanto, os efeitos inibitórios dos compostos ativos do *H. perforatum* em cada um dos alvos foram menores do que as dosagens terapêuticas individuais, portanto, os resultados foram inadequados para explicar completamente o efeito antidepressivo da planta apenas a partir da inibição de qualquer único alvo. Os compostos da ESJ inibem a MAO apenas em concentrações milimolares, efeitos que são muito mais fracos do que os antidepressivos convencionais inibidores da MAO. Portanto, é provável que as ações de vários compostos ativos do *H. perforatum* resultem em um efeito antidepressivo aditivo ou sinérgico, fazendo com que ESJ produza um efeito antidepressivo semelhante à monoterapia normal de dose mais baixa com compostos individuais. Consequentemente, a eficácia antidepressiva significativa e os efeitos colaterais mais baixos do *H. perforatum* podem ser atribuídos às ações sinérgicas da combinação de baixa dose de vários compostos ativos (88),(92).

Em uma meta-análise realizada com ensaios clínicos randomizados e controlados, descobriu-se que o extrato de ESJ foi comparável aos ISRSs em eficácia, incluindo resposta clínica, remissão e redução média no HAMD (*Hamilton Depression Rating Scale*). Esses resultados indicam que, em comparação com os ISRSs, o extrato de erva de São João é igualmente eficaz, percebeu-se também que extrato do *H. perforatum* apresentou menor incidência de eventos adversos do que os ISRSs. As evidências sobre a eficácia e segurança a longo prazo do *H. perforatum* são limitadas, pois a duração de todos os estudos disponíveis variou de 4 a 12 semanas. Também não está claro se o *H. perforatum* seria benéfica para doentes com depressão grave, ou com tendência suicida (93).

### 4.3 Indicações

Atualmente, a utilização do *Hypericum perforatum* está indicada em doentes cuja administração de medicamentos antidepressivos convencionais não é bem tolerada, sendo mesmo considerado um fármaco de eleição na terapia da depressão ligeira a moderada. Pese embora o facto de os principais usos médicos e etnomédicos do hipericão serem a ansiedade e a depressão moderada, outras indicações terapêuticas podem ser atribuídas, das quais se destacam a atividade antiviral e antirretroviral, anti-inflamatória, antibacteriana e anticancerígena (94).

### 4.4 Reações adversas

O *H. perforatum* é considerada uma planta geralmente bem tolerada, mesmo quando tomada continuamente até 8 semanas. As reações adversas relatadas em ensaios clínicos, são geralmente leves e incluem reações cutâneas, sintomas gastrointestinais, fadiga, sedação, inquietação, tontura, boca seca e dor de cabeça, fotossensibilidade e mania. Outros efeitos adversos adicionais incluem anorexia, náusea, dispepsia, hipoglicemia, xerostomia, agitação, ansiedade, hipomania, irritabilidade, letargia, ataques de pânico, psicose, pensamentos suicidas ou ideação homicida, sonhos vívidos, tremores e sintomas de abstinência, dor muscular, rigidez articular, prurido, icterícia, palpitações, hipertensão, taquicardia e disfunção sexual (95),(96). Numa revisão sobre as reações adversas de preparações do *H. perforatum*, o autor observou que essa incidência era cerca de 10 vezes menor do que a dos antidepressivos sintéticos (97).

Relativamente a toxicidade, não há dados de toxicidade crónica e carcinogenicidade disponíveis para a do *H. perforatum* ou seus constituintes. Com base nos dados de genotoxicidade disponíveis, pode-se concluir que a hipericina não é genotóxica, enquanto a hipericina sob acção de radiação UV pode causar genotoxicidade. Estudos de toxicidade crónica em animais mostraram apenas sintomas inespecíficos, como perda de peso. Raramente, reações cutâneas como prurido e erupção cutânea foram relatadas. Não estão disponíveis estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento realizados de acordo com as diretrizes internacionais (98).

A fototoxicidade é definida como uma reação excessiva da pele à luz solar decorrente da presença de certas moléculas sensibilizantes na pele. É uma reação iniciada quando o fotossensibilizador absorve luz e transfere a energia absorvida para moléculas vizinhas ou

oxigênio, criando espécies reativas que, por sua vez, podem causar danos às estruturas celulares. Os sintomas clínicos primários assemelham-se a uma queimadura solar com eritema e sensação de queimadura nas áreas expostas ao sol. Estes ocorrem rapidamente e podem ser graves o suficiente para formar bolhas seguidas de descamação (99).

A hipericina tem ação fotosensibilizante, pelo que a sua ingestão com a exposição a radiação UV e pode levar ao aparecimento de dermatites e/ou queimaduras por exposição prolongada ao Sol (fotodermatoses). Neste contexto, quem utiliza hipericão como antidepressivo deve evitar a sobre-exposição à luz UV. As fotodermatoses são também observadas nos animais que ingerirem o hipericão das pastagens (100). Os animais de pasto que ingerem grandes quantidades do *H. perforatum* apresentam sintomas fototóxicos na pele levemente pigmentada após a exposição ao sol. O eritema se desenvolve rapidamente após a exposição à luz e, às vezes, é acompanhado por bolhas e edema e, em casos extremos, necrose da pele afetada (99).

Poucos relatos de casos na literatura sugerem a possibilidade de fototoxicidade em doentes tomando *H. perforatum*. Em ensaios clínicos com doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana e hepatite C, a hipericina resultou em fototoxicidade cutânea quando administrada por via intravenosa ou oral. Os sinais clínicos de fotossensibilidade à hipericina são semelhantes aos observados em animais e incluem parestesias, dermatites, hiperpigmentação e nódulos pruriginosos na pele exposta (99). Na Figura 4.3. está representada um exemplo de fototoxicidade num paciente que recebeu tratamentos a laser ou UV. Há também dados que sugerem que a hipericina absorve no UV, bem como na parte visível do espectro eletromagnético, o que significa que pode potencialmente danificar a retina. A fotossensibilidade à hipericina requer oxigênio e acredita-se que as formas ativas de oxigênio são capazes de oxidar substratos celulares (101).

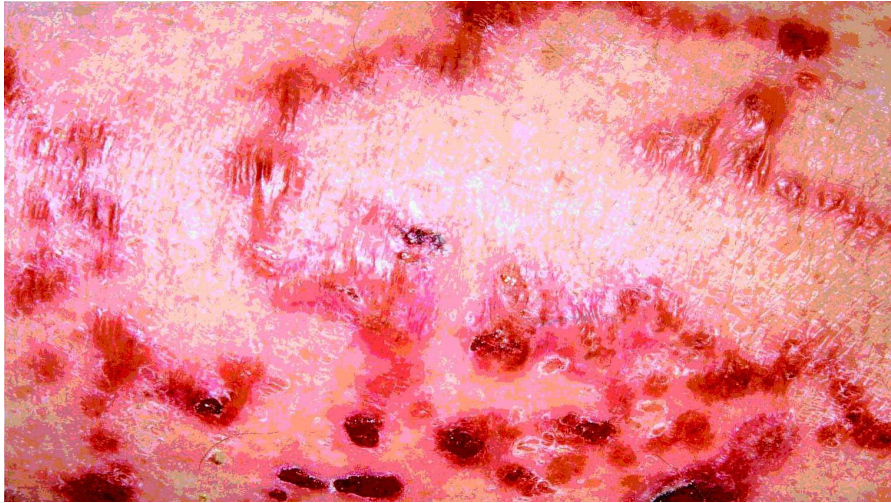


Figura 4.3. Fototoxicidade em paciente tomando *H. perforatum* e que recebeu tratamento a laser (Adaptado de (101))

#### 4.5 Interações medicamentosas e contraindicações

Há evidências que as preparações de *H. perforatum* podem interagir com medicamentos, afetando o metabolismo dos fármacos ou os níveis de neurotransmissores. O metabolismo do medicamento pode ser afetado por preparações ESJ induzindo certas isoenzimas do citocromo P450 no fígado (particularmente CYP 3A4, mas também 1A2 e 2C9), bem como glicoproteína-P. Interações farmacodinâmicas (aditivas ou potencializadoras) podem ocorrer através dos efeitos das preparações de *H. perforatum* em neurotransmissores no cérebro o *H. perforatum* pode aumentar os níveis de serotonina no sistema nervoso central (102).

Na tabela 4.3. estão apresentados os principais fármacos que interagem, com o *H. perforatum*.

Tabela 4.2. Interações de fármacos com *H. perforatum* (Adaptado de (103))

Medicamento	Possível Mecanismo de Interação	Efeito da interação farmacológica	Medidas a tomar em doentes que estão a tomar preparações de <i>H. perforatum</i>
Inibidores da protease do HIV (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	Indução de CYP3A4	Níveis sanguíneos reduzidos com possível perda da supressão do HIV.	Verificar a carga viral do RNA do HIV e interromper o <i>H. perforatum</i> .
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV (efavirenz, nevirapina, delavirdina)	Indução de CYP3A4	Níveis sanguíneos reduzidos com possível perda da supressão do HIV.	Verificar a carga viral do RNA do HIV e interromper o <i>H. perforatum</i> .
Ciclosporina, tacrolimo	Indução de CYP3A4 e da proteína de transporte P-glicoproteína	Níveis sanguíneos reduzidos com risco de rejeição do transplante.	Verificar os níveis sanguíneos de ciclosporina ou tacrolimo e interromper o <i>H. perforatum</i> .
Varfarina	Indução de CYP2C9	Efeito anticoagulante reduzido e necessidade de aumento da dose de varfarina.	Verifique o INR e interromper o <i>H. perforatum</i> . Monitorar o INR de perto, pois isso pode aumentar ao interromper a o <i>H. perforatum</i> .
Digoxina	Indução da proteína de transporte P-glicoproteína	Níveis sanguíneos reduzidos e perda de controle do ritmo cardíaco ou insuficiência cardíaca.	Verificar os níveis de digoxina e interromper o <i>H. perforatum</i> .
Teofilina	Indução de CYP1A2	Níveis sanguíneos reduzidos e perda do efeito broncodilatador.	Verificar os níveis de teofilina e interromper o <i>H. perforatum</i> .
Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína)	Indução de CYP3A4	Níveis sanguíneos reduzidos com risco de convulsões.	Verificar os níveis de anticonvulsivantes e interromper o <i>H. perforatum</i> .
Contracetivos orais	Indução de CYP3A4 e CYP1A2	Níveis sanguíneos reduzidos com sangramento de escape (sangramento que ocorre fora da época do período menstrual). Possível falha contraceptiva.	Avaliar os benefícios de continuar o <i>H. perforatum</i> contra possível redução da eficácia contraceptiva.
ISRSs e medicamentos relacionados (citalopram, fluoxetina, paroxetina, nefazodona, fluvoxamina, sertralina)	Aumento das concentrações de serotonina	Aumento dos efeitos serotoninérgicos com maior chance de reações adversas.	Avaliar os benefícios de continuar o <i>H. perforatum</i> contra possíveis efeitos adversos.
Triptanos (sumatriptano, naratriptano, rizatriptano, zolmitriptano)	Aumento das concentrações de serotonina	Aumento dos efeitos serotoninérgicos com maior chance de reações adversas.	Avaliar os benefícios de continuar o <i>H. perforatum</i> contra possíveis efeitos adversos.

#### ➤ Contraindicações

Devido à falta de ensaios clínicos e dados de segurança, o *H. perforatum* não é comumente recomendada durante a gravidez, lactante ou que esteja a tomar anticoncepcionais orais. Em dois estudos com contraceptivos orais, incluindo noretindrona e etinilestradiol, verificou-se que o *H. perforatum* aumentou a atividade do CYP3A4, assim, induziu o metabolismo do anticoncepcional. Percebeu-se que o sangramento de interrupção aumentou nos ciclos de tratamento, assim como evidências de provável ovulação e crescimento folicular (104),(105).

O *H. perforatum* pode piorar os sintomas em pessoas com certas condições, incluindo: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno bipolar (pode provocar mania), esquizofrenia (risco de aumentar o risco de psicose), também pode contribuir para a demência em doentes com a doença de Alzheimer e transplante (104). As propriedades sedativas do hipericão podem potencializar ou prolongar o efeito de anestésicos. Os dados farmacocinéticos sugerem que o *H. perforatum* deve ser interrompida por pelo menos cinco dias antes de uma cirurgia (106) Em caso de transplante de órgão, será necessário evitar o *H. perforatum*, pois ela pode interagir com os medicamentos administrados para ajudar a prevenir a rejeição do transplante (104).

## 4.6 Posologia e duração do tratamento

Para adultos, a posologia padrão é de 300 mg, e devido o tempo de semi-vida curto da hiperforina, a planta deve ser tomada três vezes ao dia. Normalmente, recomenda-se o uso de extratos padronizados com 0,3% de hipericina. Em crianças, a dose inicial usual é de 150 mg, e a posologia é gradualmente aumentada até cerca de 900 mg/dia em adolescentes, embora possam ser necessárias doses mais baixas em crianças e doses mais altas em adolescentes. Em alguns casos, os adultos precisam de doses de 1.800 mg/dia (107).

#### **4.7 Medicamentos à base de hipericão no mercado português**

No mercado português já estiveram disponíveis os seguintes produtos à base de hipericão (*H. perforatum*), com o nome de Alacre e Procalmil e eram medicamento sujeito a receita médica (MSRM) apresentavam-se nas seguintes formas farmacêuticas, em comprimidos e em cápsulas respetivamente. Foram retirados do mercado em 2012 e 2013 respetivamente. Eram utilizados extratos de hipericão (250 mg e 185 mg) em que a posologia era de 2 comprimidos por dia, e 2 cápsulas 2 vezes ao dia respetivamente (108).

Atualmente os produtos à base de hipericão (*H. perforatum*) são comercializados como suplemento alimentar e são produtos de venda livre, e estão facilmente disponíveis nas farmácias, nas ervanárias, nas lojas de produtos naturais, nas televendas, nos sites online em diferentes formas de dosagem farmacêutica, como comprimidos, cápsulas, xaropes, extratos etc.(109),(110). Por exemplo, Hipericão (Arkocápsulas), Hiperzac (Farmodiética), Hipericão combiplant (Bioserum) encontram-se disponíveis em sites online.

## **5. Aconselhamento Fitoterápico na Farmácia Comunitária**

O Farmacêutico Comunitário é considerado o profissional de saúde mais acessível ao público, estando disponível para prestar aconselhamento personalizado sobre saúde e medicamentos em regime de urgência, sem necessidade de marcação prévia (111). O farmacêutico é considerado o último membro da equipa de saúde, que dispensa o(s) medicamento(s) e é responsável pela segurança dos medicamentos (112).

Nas últimas décadas, a figura profissional do farmacêutico passa por uma mudança gradual das suas funções, deveres e responsabilidades. Antes, a função era essencialmente baseada em produtos, face ao doente e consistia principalmente na dispensa de medicamentos resultantes de prescrições médicas, nas últimas décadas passou a ser baseado em serviços, centrado no doente. Atualmente, o farmacêutico não é mais considerado apenas um especialista em medicamentos, mas desempenha um papel relevante na área da saúde, em colaboração com outros profissionais de saúde. Este importante papel traduz-se na divulgação de informações de qualidade e inteligíveis para os utentes, bem como na monitorização e vigilância de reações adversas de medicamentos (as chamadas farmacovigilância, fitovigilância) (113).

O farmacêutico comunitário é reconhecido como um membro crucial da equipa multidisciplinar de cuidados primários para todos os pacientes com doenças crónicas e agudas. Como profissional de saúde é capaz de reconhecer os sintomas iniciais de depressão, identificar os grupos de risco e direcionar pessoas vulneráveis para participar de grupos de apoio, iniciar tratamento não farmacológico. É importante fazer perguntas abertas e fechadas, evitar perguntas confusas e não interromper o utente enquanto ele fala, ouvir ativamente, demonstrar empatia e usar a linguagem corporal mais adequada (contacto visual, sorriso, olhar compreensivo etc.) melhorar significativamente o processo de comunicação. Além disso, os farmacêuticos comunitários têm contacto frequente com pacientes com depressão e outros problemas de saúde mental, o que lhes dá a possibilidade de envolver os pacientes de forma mais ativa no processo terapêutico (114),(115).

No entanto, avaliar a natureza e a gravidade de quaisquer sintomas de problemas de saúde mental é uma etapa crítica para o farmacêutico. Antes de decidir sobre a ação apropriada é importante que eles se sintam à vontade para envolver os pacientes em conversas sobre problemas de saúde mental, quando possível. Se os sintomas apresentados forem leves, a ação apropriada pode ser simplesmente fornecer conselhos sobre mudanças comportamentais positivas, escolhas de estilo de vida e autocuidado. Cabe também ao

farmacêutico encaminhar para serviços locais de bem-estar, equipes especializadas em saúde mental para eventualmente prescrever a farmacoterapia mais adequada. No entanto, atualmente, o papel dos farmacêuticos na sinalização e encaminhamento é tipicamente informal e depende de farmacêuticos de forma individual, o conhecimento dos serviços locais e relacionamentos pessoais com médicos de família locais e equipes de saúde mental. Além disso, o farmacêutico também pode atuar como educador, aconselhar sobre medicamentos, acompanhar os doentes com problemas relacionados mostrar empatia e ajudar a superar o estigma associado à depressão, para que possam procurar ajuda e melhorar a qualidade de vida geral e os resultados clínicos. É essencial um esforço colaborativo entre farmacêuticos, prescritores e pacientes e/ou cuidadores, juntamente com a educação do doente e ênfase na importância da adesão à terapia selecionada, a fim de controlar eficazmente a depressão e prevenir as consequências adversas da não adesão (114),(115),(116).

A adesão à terapia é extremamente importante, mas alguns dados indicam que metade dos pacientes com prescrição de antidepressivos descontinua a terapia prematuramente. As razões comuns para a não adesão aos antidepressivos incluem fatores do paciente (por exemplo, custos de medicamentos, preocupações com efeitos adversos, medo de dependência, equívocos sobre depressão e antidepressivos) e fatores clínicos (por exemplo, educação insuficiente do paciente, acompanhamento inadequado). A não adesão também pode ser devida a dificuldade de memória, ansiedade, baixa motivação ou compreensão insuficiente/falta de apoio no tratamento da depressão e da terapia selecionada (115).

Devido aos efeitos colaterais dos antidepressivos e outros problemas relatados acima, muitos pacientes procuram medicamentos à base de plantas, pois, esses produtos são percebidos como alternativas mais seguras à farmacoterapia padrão, com menor risco de efeitos adversos ou abstinência (55). A crescente utilização de plantas para automedicação também é atribuída a uma série de outras razões, como, os doentes se sentem desconfortáveis em discutir os seus problemas com médicos e temem a falta de confidencialidade no manuseio de suas informações de saúde, medo de possíveis erros de diagnóstico e tratamento por parte de doentes com sintomas inespecíficos ou mal-estar geral e falta de tempo para consultar um médico. Além disso, a liberdade de escolha de um médico pelos pacientes também está incentivando a utilização de tratamentos alternativos e MBPs (48).

Atualmente a internet tornou-se a principal fonte de informações relacionadas com a saúde, levando a uma tendência crescente da prática da automedicação por parte da população, mas há falta de informações confiáveis disponíveis aos consumidores (117). Devido à crescente procura e aos riscos de pacientes que usam MBPs concomitantemente com a medicina

convencional, o farmacêutico é o profissional de saúde que contacta com o utente quando este decide automedicar-se, o seu papel no aconselhamento e acompanhamento farmacoterapêutico é crucial. Assim, é importante que seja incentivada uma formação continuada da fitoterapia para farmacêuticos a fim de permitir que os farmacêuticos tenham a capacidade de aconselhar de forma adequada sobre seus usos e riscos e fornecer um atendimento competente, eficaz e holístico ao utente (118), (119).

O farmacêutico deve compreender a importância do seu papel em relação aos MBPs, para isso deve: reconhecer o uso de MBPs em seus utentes, ter conhecimento sobre fitoterapia, garantir o uso seguro e adequado de MBPs, documentar o uso de MBPs pelos utentes, educar adequadamente sobre MBPs, ter conhecimentos sobre as interações entre medicamentos alopáticos e MBPs, contraindicação de um medicamento durante o uso de outro medicamento, reação adversa e sua contraindicação em determinadas condições clínicas e, quando possível, colaborar com outros profissionais de saúde (112),(118).

Num estudo na Alemanha, verificou-se que cerca de dois terços dos doentes automedicados selecionaram o *H. perforatum* com base na recomendação do farmacêutico. Isso mostra que o farmacêutico desempenha um papel importante no tratamento de transtornos depressivos. Isso deveria receber mais atenção científica, pois representa grande responsabilidade para os farmacêuticos, que devem substituir o médico e aconselhar os pacientes, embora não tenham muito tempo para avaliar a possível depressão. O aconselhamento profissional para automedicação também é necessário por razões de segurança, pois, na opinião pública, os tratamentos alternativos são geralmente vistos como inofensivos e seguros em contraste com os antidepressivos convencionais embora também possam ter efeitos colaterais relevantes (9).

À medida que o uso global de MBPs continua a crescer e muitos outros produtos novos são introduzidos no mercado, as questões de saúde pública e as preocupações em torno de sua segurança também são cada vez mais reconhecidas. Embora alguns MBPs tenham potencial promissor e sejam amplamente utilizados, muitos deles ainda não foram testados e seu uso também não é monitorizado. Isto torna muito limitado o conhecimento dos seus potenciais efeitos adversos e a identificação das terapêuticas mais seguras e eficazes, bem como a promoção da sua utilização racional. Também é de conhecimento comum que a segurança da maioria dos MBPs é ainda mais comprometida pela falta de controlo de qualidade adequado, rotulagem inadequada e ausência de informações apropriadas ao paciente. Tornou-se essencial, portanto, fornecer ao público em geral, incluindo os profissionais de saúde, informação que permita tomar conhecimento sobre os riscos associados ao uso de MBPs e garantir que todos

os medicamentos sejam seguros e de qualidade adequada (120). E também fundamental que os profissionais de saúde saibam se os pacientes usam concomitantemente combinações de medicamentos e medicamentos à base de plantas para prevenir e reduzir as reações adversas medicamentosas.

## 6. Conclusão

O uso da erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) no tratamento da depressão foi extensivamente examinado nesta tese por meio de uma revisão bibliográfica. As descobertas da avaliação abrangente de estudos pré-clínicos e clínicos fornecem informações importantes sobre a eficácia e segurança da erva-de-São-João como uma opção alternativa de tratamento para a depressão.

Embora o *Hypericum perforatum* tenha sido usada como medicamento à base de plantas para depressão por muitos anos, especialmente na Alemanha e em outros países europeus, a sua eficácia ainda é controversa. Alguns estudos mostraram boas evidências sugerindo que a erva-de-são-joão é mais eficaz que o placebo e com menores taxas de efeitos colaterais do que os antidepressivos convencionais, outros não mostraram diferença significativa em comparação com placebo ou medicamentos antidepressivos padrão. A heterogeneidade dos desenhos de estudo, tamanhos de amostra e medidas de resultados nos ensaios incluídos podem ter contribuído para a variação dos resultados.

Considerações de segurança e efeitos adversos também foram explorados, indicando que o *H. perforatum* geralmente exibe um perfil de segurança favorável. No entanto, deve ser usado com cuidado devido a potenciais interações medicamentosas, particularmente com medicamentos metabolizados pelo sistema do citocromo P450. A monitorização e a seleção adequada de pacientes são essenciais para garantir o uso seguro da erva-de-são-joão.

Análises comparativas com tratamentos padrões indicaram que o *H. perforatum* pode ser tão eficaz quanto os antidepressivos convencionais no tratamento da depressão leve a moderada, com potencialmente menos efeitos colaterais. Essas descobertas sugerem que a o *H. perforatum* pode ser uma alternativa viável para indivíduos que preferem tratamentos naturais ou à base de plantas ou que experimentam efeitos adversos intoleráveis com medicamentos tradicionais.

Vários fatores podem influenciar a resposta ao tratamento com o *H. perforatum*, incluindo idade, gravidade da depressão e comorbilidades. No entanto, mais pesquisas são

necessárias para entender melhor os preditores de eficácia e identificar subgrupos de pacientes que podem se beneficiar mais do tratamento com *H. perforatum*.

Embora as evidências da eficácia do *H. perforatum* no tratamento da depressão sejam promissoras, as limitações devem ser reconhecidas. A qualidade e a metodologia dos estudos incluídos variaram e o número geral de estudos de alta qualidade é limitado. No entanto, é importante destacar que ainda são necessários mais estudos rigorosos, incluindo estudos de longo prazo, para avaliar completamente a segurança e eficácia do hipericão como tratamento para a depressão. Além disso, é importante lembrar que o hipericão deve ser usado como complemento ao tratamento convencional e não como substituto, especialmente em casos graves de depressão.

Em conclusão, o *H. perforatum* mostra-se promissora como um tratamento alternativo para a depressão, com eficácia potencial e perfil de segurança favorável. No entanto, a decisão de usar o *H. perforatum* deve ser tomada em consulta com os profissionais de saúde, levando em consideração as características individuais do paciente, preferências e possíveis interações medicamentosas.

Em última análise, a integração do *Hypericum perforatum* na prática clínica convencional para a depressão exigiria diretrizes e recomendações abrangentes baseadas em evidências de alta qualidade. Esforços contínuos de pesquisa, em colaboração com profissionais de saúde e órgãos reguladores, contribuirão para uma melhor compreensão do papel do *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão e facilitarão a tomada de decisões informadas para médicos e pacientes que buscam abordagens alternativas para lidar com essa condição debilitante.

## 7. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level: report by the Secretariat. **2012**. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78898> (Acesso em março de 2023)
2. Rost N, Binder EB, Brückl TM. Predicting treatment outcome in depression: an introduction into current concepts and challenges. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. **2022**;273(1):113-27.
3. Diário da República (2003). Decreto-Lei n.º 45/2003 de 22 de agosto - Capítulo I - artigo 3º. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/45-2003-656122> (Acesso em abril de 2023).
4. Bellanger RA, Ramsinghani S, Franklin C, Seeger C. Safety of Complementary and Alternative Medicine (CAM) Treatments and Practices. *Effects of Drugs Annual*. Sidhartha D. Ray, editor. *Elsevier*. **2016**; Cap.46:(38):513–22.
5. Ng JY, Nazir Z, Nault H. Complementary and alternative medicine recommendations for depression: A systematic review and assessment of clinical practice guidelines. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. **2020**; 20:299.
6. Phutrakool P, Pongpirul K. Acceptance and use of complementary and alternative medicine among medical specialists: a 15-year systematic review and data synthesis. *Syst Rev*. **2022**;11:10.
7. Souza CMP, Brandão D, Palmeira A, Silva P, Simões M, Medeiros A. Utilização de Plantas Mediciniais com Atividade Antimicrobiana por Usuários do Serviço Público de Saúde em Campina Grande-Paraíba. **2013**. Disponível em: [doi:10.1590/s1516-05722013000200004](https://doi.org/10.1590/s1516-05722013000200004) (Acesso em abril de 2023)
8. Nahas R, Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *Can Fam Physician*. **2011**;57(6):659–63.
9. Linden M, Wurzenhof K, Ploch M, Schaefer M. Self medication with St. John's wort in depressive disorders: An observational study in community pharmacies. *J Affect Disord*. **2008**;107(1–3):205–10.
10. Cassano P FM. Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res*. **2002**;53(4):849–57.

11. Mason BL, Sherwood BE, Croarkin PE. Historical underpinnings of bipolar disorder diagnostic criteria. *Behav Sci.* **2016**;6(3).
12. Psychiatric Association A. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. **2014**; 5(1):155–188.
13. World Health Organization. Depression and other common mental health disorders. Global Health Estimates. **2017**. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610> (acesso em abril 2023).
14. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry.* **2022**;9:137–50.
15. Major Depression. National Institute of Mental Health. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression> (Acesso em maio de 2023).
16. World Health Organization. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. **2022**. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide> (acesso em maio de 2023)
17. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet.* **2021**;398(10312):1700–12.
18. Eurostat. 7.2% of people in the EU suffer from chronic depression. **2021**. Disponível em: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/edn-20210910-1> (Acesso em maio de 2023)
19. Mendes F; Duarte-Ramos F; Barros H; Lopes Ferreira P; & Sá Gaspar R. Saúde um Direito Humano. Relatório de Primavera 2019. Lisboa: OPSS. **2019**.
20. Bains N, Abdijadid S, Miller JL. Major Depressive Disorder (Nursing). *StatPearls Publishing.* **2023**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570554/> (Aceso em junho de 2023)
21. Sadkowski M, Dennis B, Clayden RC, ElSheikh W, Rangarajan S, DeJesus J, et al. The role of the serotonergic system in suicidal behavior. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* Dove Medical Press Ltd. **2013**;9(1):1699–716.

22. Fox ME, Lobo MK. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. *Mol Psychiatry*. **2019**;24(12):1798–815.
23. Wang, J.Q., Mao, L. The ERK Pathway: Molecular Mechanisms and Treatment of Depression. *Mol Neurobiol*. **2019**; 56: 6197–205.
24. Tian H, Hu Z, Xu J, Wang C. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm*. **2022**;3(3):156.
25. Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol*. **2019**; 10(1):1696.
26. Kim YK. Major depressive disorder: risk factors, characteristics and treatment options. Nova Science Publishers, **2017**; Cap.5 pp.1-20.
27. Penner-Goeke S, Binder EB. Epigenetics and depression. *Dialogues Clin Neurosci*. **2019**;21(4):397–405.
28. Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: Mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. **2015**;11:875–88.
29. Karrouri R, Hammani Z, Otheman Y, Benjelloun R. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World J Clin Cases*. **2021**;9(31):9350–67.
30. Kaya B, Yurttas L, Saglik BN, Levent S, Ozkay Y, Kaplancikli ZA. Novel 1-(2-pyrimidin-2-yl) piperazine derivatives as selective monoamine oxidase (MAO)-A inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. **2017**;32(1):193–202.
31. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*. **2007**;151: 737–48.
32. Vardanyan R, Hruby V. Antidepressants. Synthesis of Best-Seller Drugs. *Elsevier*; **2016**;111–43.
33. Lundbeck institute. Mechanism-action-tricyclic-antidepressants-tcas. Disponível em: <https://institute.progress.im/fr/content/mechanism-action-tricyclic-antidepressants-tcas> (Acesso junho de 2023)
34. Entzeroth M, Ratty AK. Monoamine Oxidase Inhibitors—Revisiting a Therapeutic Principle. *Open Journal of Depression*. **2017**;6(2):31–68.
35. O'Connor AD, Mills KC. Monoamine Oxidase Inhibitors. *Critical Care Toxicology*. Springer International Publishing. Brent, J, Burkhart, K., Dargan, P., Hatten, B., Megarbane, B., Palmer, R, editors. **2016**;1–18.

36. Xu H, Yang F. The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. *Transl Psychiatry* **2022**; 12(1):464.
37. Arias HR, Targowska-Duda KM, García-Colunga J, Ortells MO. Is the antidepressant activity of selective serotonin reuptake inhibitors mediated by nicotinic acetylcholine receptors? *Molecules*. **2021**;26(8);2149.
38. Gobin V, Van Steendam K, Denys D, Deforce D. Selective serotonin reuptake inhibitors as a novel class of immunosuppressants. *International Immunopharmacology*. **2014**;20(1):148–56.
39. Watkins M. Antianxiety Pharmacology. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. Aminoff MJ, Daroff RB, editors. 2th ed. *Academic press*. **2014**;1: 204–6.
40. Mordeniz C. Introductory Chapter: Traditional and Complementary Medicine. *Traditional and Complementary Medicine*. Mordeniz C, editor. IntechOpen. **2019**;Cap.1,pp.1-21.
41. Gu S, Pei J. Innovating Chinese herbal medicine: traditional health practice to scientific drug discovery. *Front Pharmacol*. **2017**;8:381.
42. Alshehri SA, Wahab S, Abullais SS, Das G, Hani U, Ahmad W, et al. Pharmacological efficacy of tamarix aphylla: A Comprehensive Review. *Plants*. **2022**;11(1):118. <https://doi.org/10.3390/plants11010118>.
43. Laishram J, Dey M. Evaluation of Plants Used in Traditional Medicine in Bishnupur District of Manipur, Northeast India. *J Himalayan Ecol Sustain Dev*. **2021**;16(1):170-182.
44. Saki K, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression). *A review. Asian Pac J Trop Med*. **2014**;7(1):34–42.
45. Gonçalves AV. Fitoterapia na Prevenção e Tratamento de Ansiedade e Depressão. [Dissertação]: Covilhã: Universidade da Beira Interior; **2021**.
46. Bauer R. PL03 Recent progress in the research on traditional herbal medicinal products. *Revista de Fitoterapia*. **2006**; 6 (1):31-5.
47. Jornal tribuna regional. Pholiamagra Verdadeira e Pholiamagra Topic são opções fitoterápicas para emagrecer. **2012**. Disponível em: <https://tribunaregionaldalapa.com.br/2012/09/10/pholiamagra-verdadeira-e->

- pholiamagra-topic-sao-opcoes-fitoterapicas-para-emagrecer/ (Acesso em junho de 2023)
48. Ekor M. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol.* **2014**;4:177 Available from: doi:10.3389/fphar.2013.00177
  49. Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnol Adv.* **2015**;33(8): 1582–614.
  50. Wasnik U, Singh V, Ali M. Evaluation of the Antidepressant effects of Bacopa monnieri in Mice. *Int J Pharm Sci Res.* **2015**;6(2):890-94.
  51. Gelfuso E, Rosa D, Fachin A, Mortari M, Cunha A, Belebani R, et al. Anxiety: a systematic review of neurobiology, traditional pharmaceuticals and novel alternatives from medicinal plants. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* **2014**;13(1):150-165.
  52. Ahangar N, Mirfetros S, Ebrahimzadeh MA. Antidepressant activity of polyphenol fraction of Artemisia absinthium L. *Pharmacologyonline.* **2011**;1:825–32.
  53. Moragrega I s., Ríos JL. Medicinal Plants in the Treatment of Depression: Evidence from Preclinical Studies. *Planta Med.* **2021**;87(9):656–85.
  54. Setorki M. Medicinal herbs with anti-depressant effects. *Journal of HerbMed Pharmacology.* **2020**;9(4):309–17.
  55. Ernst E. Herbal remedies for depression and anxiety. *Adv. Psychiatr. Treat.* **2007**;13(4):312–6.
  56. Moragrega I s., Ríos JL. Medicinal Plants in the Treatment of Depression: Evidence from Preclinical Studies. *Planta Med.* **2021**;87(9):656–85.
  57. Galeotti N. Hypericum perforatum (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *Journal of Ethnopharmacolog.* **2017**;200: 136–46.
  58. Silva AR, Taofiq O, Ferreira ICFR, Barros L. Hypericum genus cosmeceutical application – A decade comprehensive review on its multifunctional biological properties. *Industrial Crops and Products.* **2021**;159:113053.
  59. Shelton RC. St John's wort (Hypericum perforatum) in major depression. *Journal of Clinical Psychiatry.* **2009**;70(5):23–7.

60. Jensen AG, Hansen SH, Nielsen EØ. Adhyperforin as a contributor to the effect of *Hypericum perforatum* L. in biochemical models of antidepressant activity. *Life Sciences*. **2001**;68:1593-1605.
61. Belwal T, Devkota HP, Singh MK, Sharma R, Upadhyay S, Joshi C, et al. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). In: Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements, Nabavi SM, Silva AS, Editors. *Academic Press*. **2019**;Cap.3.40, pp. 415–32.
62. Silva AR, Taofiq O, Ferreira ICFR, Barros L. *Hypericum* genus cosmeceutical application – A decade comprehensive review on its multifunctional biological properties. *Industrial Crops and Products*. **2021**;159:11305.
63. Alves ACS, Moraes DC, De Freitas GBL, Almeida DJ. Botanical, chemical, pharmacological and therapeutic aspects of *Hypericum perforatum* L. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. **2014**;16(3):593–606.
64. Asgarpanah J. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Hypericum perforatum* L. *Afr J Pharm Pharmacol*. **2012**;6(19):1387–94.
65. Jarzębski M, Smulek W, Baranowska HM, Masewicz Ł, Kobus-Cisowska J, Ligaj M, et al. Characterization of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and the impact of filtration process on bioactive extracts incorporated into carbohydrate-based hydrogels. *Food Hydrocoll*. **2020**;104:105748.
66. Mir MY, Hamid S, Kamili AN, Hassan QP. Sneak peek of *Hypericum perforatum* L.: phytochemistry, phytochemical efficacy and biotechnological interventions. *Journal of Plant Biochemistry and Biotechnology*. **2019**;28(4): 357–73.
67. Butterweck V. Mechanism of Action of St John's Wort in Depression What is Known? *CNS Drugs*. **2003**;17(8):539-62
68. Karioti A, Bilia AR. Hypericins as potential leads for new therapeutics. *Int.J.Mol.Sci*. **2010**;11(2):562–94.
69. Shrivastava M, Dwivedi LK. Therapeutic potential of *Hypericum perforatum*: A review. *Int J Pharm Sci Res*. **2015**;6(12):4982–8.
70. Mir MY, Hamid S, Kamili AN, Hassan QP. Sneak peek of *Hypericum perforatum* L.: phytochemistry, phytochemical efficacy and biotechnological interventions. *Journal of Plant Biochemistry and Biotechnology*. **2019**;28(4):357–73.

71. Sytar O, Kotta K, Valasiadis D, Kosyan A, Brestic M, Koidou V, et al. The effects of photosensitizing dyes fagopyrin and hypericin on planktonic growth and multicellular life in budding yeast. *Molecules*. **2021**;26(16):4708.
72. Zanolli P. Role of Hyperforin in the Pharmacological Activities of St. John's Wort. *CNS Drug Reviews*. **2004**;10(3):203-218
73. Sleno L, Daneshfar R, Eckert GP, Müller WE, Volmer DA. Mass spectral characterization of phloroglucinol derivatives hyperforin and adhyperforin. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. **2006**;20(18):2641–48.
74. Pannu A, Sharma PC, Thakur VK, Goyal RK. Emerging Role of Flavonoids as the Treatment of Depression. *Biomolecules*. **2021**;11(12):1825.
75. Coppock RW, Dziwenka M. St. John's Wort. In: Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity. Ramesh C. Gupta, editor. *Academic Press*. **2016**;Cap.45,pp.619–31.
76. Galeotti N. Hypericum perforatum (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *J of Ethnopharmacology*. **2017**;200: 136–46.
77. Istikoglou C, Mavreas V, Geroulanos G. History and therapeutic properties of Hypericum Perforatum from antiquity until today. *Psychiatriki*. **2010**;21(4):332–8.
78. Nobakht SZ, Akaberi M, Mohammadpour AH, Moghadam AT, Emami SA. Hypericum perforatum: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. *J Basic Med Sci*. **2022**;26(9):1045–58.
79. Sakowska J. Testing Pharmaceutical Release of Active Substances from medicinal Products Containing St. John's Wort. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. **2016**;73(2):395–401.
80. Agapouda A, Booker A, Kiss T, Hohmann J, Heinrich M, Csopor D. Quality control of Hypericum perforatum L. analytical challenges and recent progress. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **2019**;71(1):15–37.
81. Tikhomirova LI, Gulikova AA. Stock plant material of St John's Wort (Hypericum perforatum L.) based on biotechnology. In: *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci*. **2021**;624:012101.
82. ESCOP Monographs. Hyperici herba St. John's Wort. United Kingdom: European Scientific Cooperative on Phytotherapy; **2018** Disponível em: chrome-

- extension://efaidnbmnnnibpcajpcglefindmkaj/https://escop.com/wp-content/uploads/edd/2018/02/Hypericum-2018.pdf (Acesso em junho de 2023)
83. Schulz HU, Schürer M, Bässler D, Weiser D, Arzneimittelwerk GmbH S. Investigation of Pharmacokinetic Data of Hypericin, Pseudohypericin, Hyperforin and the Flavonoids Quercetin and Isorhamnetin Revealed from Single and Multiple Oral Dose Studies with a Hypericum Extract Containing Tablet in Healthy Male Volunteers. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* **2005**;55(10):561–8.
  84. Bilia AR, Costa M do C. Medicinal plants and their preparations in the European market: Why has the harmonization failed? The cases of St. John's wort, valerian, ginkgo, ginseng, and green tea. *Phytomedicine.* **2021**;81:153421.
  85. Marques LM. Suplementos Alimentares: Enquadramento Regulamentar. [Dissertação]: Ordem dos Farmacêuticos; **2021**.
  86. Infarmed. Medicamentos à base de plantas. **2016** Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos\\_a\\_base\\_de\\_plantas](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos_a_base_de_plantas) (Acesso em junho de 2023)
  87. Zirak N, Shafiee M, Soltani G, Mirzaei M, Sahebkar A. Hypericum perforatum in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *J Cell Physiol.* **2019**;234(6):8496–508.
  88. Zhao J, Nagle DG, Zhou YD, Zhang W. Network Pharmacology in the Study of TCM Formulae. In: Systems Biology and Its Application in TCM Formulas Research. Zhang W, Editor. *Academic Press.* **2018**. Cap.4, pp. 69–95.
  89. Geleta B. G-Protein Coupled Receptors (Rhodopsin-Like Receptors-Visual Signal). *J J Cell Mol Bio.* **2016**.2(1):012.
  90. Hollenstein K, De Graaf C, Bortolato A, Wang MW, Marshall FH, Stevens RC. Insights into the structure of class B GPCRs. *Trends Pharmacol Sci.* **2014**;35(1): 12–22.
  91. Chun L, Zhang WH, Liu JF. Structure and ligand recognition of class C GPCRs. *Acta Pharmacologica Sinica.* **2012**;33(3):312–23.
  92. Herraiz T, Guillén H. Monoamine Oxidase-A Inhibition and Associated Antioxidant Activity in Plant Extracts with Potential Antidepressant Actions. *Biomed Res Int.* **2018**;2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/4810394> (Acesso em junho de 2023)

93. Cui YH, Zheng Y. A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat.* **2016**;12:1715–23.
94. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S, et al. *Hypericum perforatum*: Pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother. Res.* **2013**;28:643–55.
95. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA.* **2001**;285(15):1978-86.
96. Williams CT. Herbal Supplements: Precautions and Safe Use. *Nursing Clinics of North America.* **2021**;56(1):1–21.
97. Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, Meyer Zu Schwabedissen HE, Meyer HE. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *Br J Pharmacol.* **2020**;177(6):1212–26.
98. L.de Wit, S. Jeurissen, W. Chen. Risk assessment of herbal preparations containing St John's wort. *National Institute for Public Health and the Environment Ministry of Health, Welfare and Sport.* **2021**. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10029/624775> (Acesso em julho de 2023)
99. Boiy A, Roelandts R, Van Den Oord J, De Witte PAM. Photosensitizing activity of hypericin and hypericin acetate after topical application on normal mouse skin. *British Journal of Dermatology.* **2008**;158(2):360–9.
100. Figueiredo AC, Pedro LG, Barroso JG, Trindade H, Sanches J, Oliveira C, et al. *Hypericum perforatum* L. **2014**. Disponível em: <http://www.agronegocios.eu/noticias/hypericum-perforatum-1/> (Acesso em junho de 2023).
101. Cotterill JA. Severe phototoxic reaction to lasertreatment in a patient taking StJohn's Wort. *J Cosmetic & Laser Ther.* **2001**;3:159–60.
102. Australian Government. Department of health and Aged care. St John's Wort: information sheet for health care professionals Interactions of St John's Wort. (*Hypericum perforatum*) preparations. **2000**. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/st-johns-wort-information-sheet-health-care-professionals#table> (acesso em junho de 2023)

103. Dobrek L, Głowacka K. Depression and Its Phytopharmacotherapy—A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* **2023**;24(5):4772.
104. Wong C. The Health Benefits of St.John’s Wort. verywell Mind. **2023**. Disponível em: <https://www.verywellmind.com/st-johns-wort-a2-89959> (Acesso em maio de 2023)
105. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M. Clinical risks of St John’s Wort (*Hypericum perforatum*) co-administration. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology.* **2017**;13(10):1047–62.
106. Wong A, Townley SA. Herbal medicines and anaesthesia. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain.* **2011**;11(1):14–7.
107. Kapalka, George M. Depression. In: Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents. Kapalka, George M, editor. *Academic Press.* **2010**.Cap.6,pp.141–8.
108. Infarmed. Autoridade Nacional dos medicamento e outros Produtos de saúde. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (Acesso em maio de 2023)
109. Petroczi A, Taylor G, Naughton DP. Mission impossible? Regulatory and enforcement issues to ensure safety of dietary supplements. *Food and Chemical Toxicology.* **2011**;49(2):393–402.
110. Alam Khan S, Younis Duraz A. Oman Medical Specialty Board Brief Communication Knowledge, Attitudes and Awareness of Community Pharmacists Towards the Use of Herbal Medicines in Muscat Region. *Medical Journal.* **2011**;26(6):451-53.
111. Yolanda Smith BP. Community Pharmacy. **2023**. Disponível em: <https://www.news-medical.net/health/Community-Pharmacy.aspx> (Acesso em junho de 2023)
112. Tahir M, Upadhyay D, Iqbal M, Rajan S, Iqbal M, Albassam A. Knowledge of the use of herbal medicines among community pharmacists and reporting their adverse drug reactions. *J Pharm Bioallied Sci.* **2020**;12(4):436-43.
113. Bragazzi N, Mansour M, Bonsignore A, Ciliberti R. The Role of Hospital and Community Pharmacists in the Management of COVID-19: Towards an Expanded Definition of the Roles, Responsibilities, and Duties of the Pharmacist. *Pharmacy (Basel).* **2020**;8(3):140.

114. Kamusheva M, Ignatova D, Golda A, Skowron A. The Potential Role of the Pharmacist in Supporting Patients with Depression – A Literature-Based Point of View. *Integr Pharm Res Pract.* **2020**;2020(9):49-63.
115. Terrie YC, BPRp. The Pharmacist’s Role in Educating Patients About Depression *US Pharm.* **2022**;47(5):29-33. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/the-pharmacists-role-in-educating-patients-about-depression> (Acesso em junho de 2023)
116. Royal pharmaceutical society. The role of pharmacy in mental health and wellbeing. **2022**. Disponível em: <https://www.rpharms.com/recognition/all-our-campaigns/policy-a-z/the-role-of-pharmacy-in-mental-health-and-wellbeing> (Acesso em junho de 2023)
117. Agarwal T, Agarwal V, Agarwal P, Sharma D. Use of internet for practice of self-medication: We are heading toward an era of internet pharmacy. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth.* **2021**;14(1):36-39.
118. Santanello C, Carr A. Pharmacists’ Knowledge, Perceptions, and Practices Regarding Herbal Medicine. *Innov Pharm.* **2019**;10(3):15.
119. Khdour M, Khdour M, Kurdi M, Hallak H, Dweib M, Al-Shahed Q. Pharmacists’ knowledge, attitudes, and practices towards herbal remedies in the West Bank: a cross-sectional study. *the Lancet* **2018**. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30342-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30342-8) (Acesso em junho de 2023)
120. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol.* **2014**;4:177.