
ATUAÇÃO DO *HYPERICUM PERFORATUM* NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

**THE *HYPERICUM PERFORATUM* PERFORMANCE IN THE DEPRESSION
TREATMENT**

Milene Maria Rodrigues de Souza¹
Loriane Rodrigues de Lima Costa Godinho²

RESUMO

Os objetivos do estudo foi avaliar a eficácia da Erva-de-São-João quando usada para o tratamento da depressão e verificar como o composto atua para amenizar os sintomas causados em pacientes com depressão. A metodologia envolve a realização de uma revisão bibliográfica por meio de livros, Associações e Conselhos governamentais, e artigos científicos em inglês e português pesquisados na base de dados do PubMed, SciElo, Bireme e Lilacs, publicados entre 2001 e julho de 2018. A ação da Erva-de-São-João provém da sinergia entre os vários constituintes da planta. A efetividade é principalmente ocorrente na depressão leve a moderada. Conclui-se que a Erva-de-São-João pode gerar efeitos sobre a depressão ao aumentar as monoaminas na fenda sináptica, porém depende de sua composição, a intensidade da doença e outros complementos como a atuação psicológica.

51

Palavras-chave: Transtornamental. Erva-de-São-João. Medicina alternative. Fitoterápico.

ABSTRACT

The objectives of the study were to evaluate the efficacy of St. John's Wort when used for the treatment of depression and to verify how the compound works to ameliorate the symptoms caused in patients with depression. The methodology involves carrying out a bibliographic review through books, Associations and Governmental Councils, and scientific articles in English and Portuguese searched in the PubMed, SciElo, Bireme and Lilacs database, published between 2001 and July 2018. The action of Erva-de-São-João comes from the synergy between the various constituents of the plant. The effectiveness is mainly occurring in mild to moderate depression. It is concluded that St. John's Wort can generate effects on depression by increasing the monoamines in the synaptic cleft, but it depends on its composition, the intensity of the disease and other complements such as psychological performance

Keywords: Mental disorder. St. John's Wort. Alternative medicine. Herbal remedy.

¹Graduada do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia – UniFil (e-mail: milenem.rodrigues@hotmail.com)

² Docente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia – UniFil (e-mail: lorianelima@yahoo.com.br)

INTRODUÇÃO

A depressão é definida como uma síndrome, transtorno mental ou sintoma, causada por diversos fatores. É um quadro clínico crítico, com sintomas de humor patológico e alterações no comportamento (MIGUEL; GENTIL; GATTAZ, 2011).

O desenvolvimento da doença envolve fatores genéticos, ambientais, biológicos e psicológicos. A progressão implica em mudanças abruptas, traumas, estresse, histórico familiar/pessoal de depressão e uso de medicamentos, devido aos efeitos colaterais (NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, 2016).

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (PAHO, 2017), entre 2005 e 2015, aumentou mais de 18% os indivíduos com depressão, ou seja, mais de 300 milhões de pessoas afetadas por essa doença.

Os fitoterápicos derivam das plantas medicinais e são usados na medicina tradicional, alternativa ou complementar. Possuem características que podem atuar no alívio ou cura de diversas doenças (ANVISA, 2017).

Um dos fitoterápicos com ação antidepressiva é a Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*). No passado era usada para queimaduras, lesões e inflamações da pele, cicatrização e redução das dores menstruais (HOWLAND, 2010). Hoje também se conhece seus efeitos antivirais e antibactericidas, além de sua ação antidepressiva, estudada nos últimos anos (MONTI; NEWBERG, 2018).

O uso de fitoterápicos se demonstra um bom meio de tratar diferentes doenças, com maior aceitação pelo indivíduo e com grande efetividade. Usado em doses medicamentosas, possui riscos como as drogas farmacológicas, mas pode gerar menores efeitos colaterais e ter a mesma eficácia.

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia da Erva-de-São-João quando usada para o tratamento da depressão e verificar como o composto atua para amenizar os sintomas causados em pacientes com depressão.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica por meio de livros, Associações e Conselhos governamentais, e artigos científicos em inglês e português pesquisados na base de dados do PubMed, SciELO, Bireme e Lilacs, publicados entre 2001 e

julho de 2018. A seleção dos artigos de intervenção ocorreu por meio de estudos que englobassem as palavras-chaves “St John’s Wort”, “*Hypericum perforatum*” e “depression”, totalizando 826 artigos, os quais foram filtrados de forma a visualizar conteúdos até 10 anos, provenientes de ensaios clínicos com humanos, finalizando a pesquisa com 31 artigos. Dentre esse número, apenas 8 foram selecionados, englobando ensaios clínicos controlados randomizados, ensaios clínicos controlados randomizados aberto, ensaios clínicos controlado duplo cego randomizado, ensaios clínicos controlados randomizados prospectivo não interventivo, ensaios clínicos de comparação e exclusão de revisões. Os quais proporcionam conhecimentos sobre depressão e o fitoterápico Erva-de-São-João e sua possível ação no tratamento ou redução dos sintomas presentes na depressão. Os termos de pesquisa utilizados foram: fitoterápico, depressão, Erva-de-São-João, medicina alternativa.

DEPRESSÃO E SUA FISIOPATOLOGIA

A concepções obre a depressão foi sofrendo atualização. No passado, era representada pelo termo melancolia, com significado de “doença da bile negra”, oriundo de uma teoria de Hipócrates, relacionada ao humor normal e sentimentos depressivos com seu excesso no corpo (HORWITZ; WAKEFIEL, 2010).

Transtorno Depressivo Maior pode ser outra nomeação da depressão, sendo composto por um ou mais episódios depressivos maiores, onde não há presença de episódios maníacos, mistos ou hipomaníacos (QUINTELA, 2010).

A depressão pode ocorrer por dias ou chegar a meses, em qualquer faixa etária, com prevalência na fase adulta. A sintomatologia pode ser individual com perda do interesse em atividades antes apreciadas, irritabilidade, choro sem motivo aparente, sentimentos negativos como inutilidade, culpa e até mesmo o desejo pelo suicídio (VIGUERAS, 2014).

O período depressivo pode ser leve, moderado ou grave, dependendo da quantidade e intensidade dos sintomas. Também difere da depressão com ou sem histórico de episódios maníacos, ambos podem apresentar cronicidade e volta dos sintomas se não houver tratamento adequado (WHO, 2017).

O diagnóstico da doença pode suceder pelo CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde) e pelo DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Na DSM-V é necessário que cinco dos nove critérios de diagnóstico ocorram por no mínimo duas semanas junto com temperamento deprimido ou

desinteresse ou desânimo. Já a CID-10 apresenta definições dos transtornos ou episódios, sem critérios, a pessoa deve possuir as características que são descritas (UFRGS, 2017).

Os eventos neurológicos que resultam na depressão não são totalmente elucidados. A ocorrência dos transtornos do humor pode ser resultante de uma instabilidade duradoura no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), com sintomas do estresse ou de sensações pessimistas (FAVARELLI *et al.*, 2010).

A primeira teoria conhecida é a monoaminérgica. Os neurotransmissores diminuem na fenda sináptica, reduzindo a receptação dos hormônios serotonina, dopamina e noradrenalina (principais constituintes das monoaminas), e resultando nos sintomas depressivos. Essa teoria se baseia nas drogas antidepressivas, que aumentam esses hormônios na fenda sináptica e melhoram as atividades psicomotoras, fome, sono e humor (FIGUEIREDO, 2009; HASLER, 2010).

A teoria envolvendo o glutamato prediz que o afinamento dos neurônios no hipocampo decorrente da depressão, aumenta por antagonistas do glutamato. Esse composto é captado quando há necessidade de finalizar a transmissão neural e usado para produzir glutamina (usada na síntese de glutamato e GABA (ácido gama-aminobutírico)). A alteração na transmissão glutaminérgica compromete os neurônios, além da neuro transmissão da noradrenérgica, serotoninérgica e dopaminérgica, sendo esses regulados pelo glutamato e o GABA (RAKOFSKY; HOLTZHEIMER; NEMEROFF, 2009; HASHIMOTO, 2009).

Há hipóteses que relacionam fatores internos ao organismo com disfunções da imunidade e do sistema endócrino, junto a ações negativas do ambiente, como o estresse (FIGUEIREDO, 2009). A queda na imunidade pode auxiliar algumas citocinas que estimulam aminoácidos a competir com o triptofano para serem recaptados no cérebro, assim reduzindo a síntese de serotonina. Diversas citocinas inflamatórias podem estimular o aumento da liberação de glicocorticoides no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, agindo negativamente sobre a imunidade. A teoria neuro inflamatória também envolve o sistema imune, o qual sofre aumento e prolongamento anormal das suas atividades, causando efeitos nocivos ao Sistema Nervoso Central (SNC) (VISMARI; ALVES; NETO, 2008).

Com o diagnóstico de depressão, se nota alteração na anatomia cerebral, com perda no volume do córtex-frontal, e redução da quantidade de células da glia. Esse fato se associa a hipótese neurotrófica, onde a depressão ocorre junto com a diminuição do fator neurotrófico (BDNF), responsável pela plasticidade sináptica e da sobrevivência das células cerebrais (LEE; KIM, 2010).

HYPERICUM PERFORATUM ATUANTE NA DEPRESSÃO

A Erva-de-São-João (alecrim-bravo, hipericão, hipérico) é uma planta herbácea, integrante da família *Hypericaceae* e se alastra pelo continente europeu, asiático, pela África do Norte e América do Norte (GALEOTTI, 2017).

A planta é formada por derivados de antraquinona (naftodiantronas) como a Hipericina e pseudoipericina, flavonoides (flavonóis, flavonas, glicosídeos, catequinas), floroglucínóis prenilados como a Hiperforina, taninos, carotenoides, entre outros (GREESON; SANFORD; MONTI, 2001). Esses compostos estão presentes principalmente nas flores (GAID, 2017) e possuem instabilidade, sendo sensível ao calor, luz, oxigênio e solventes lipofílicos, dificultando sua extração (CHREA *et al.*, 2014) e tendo perda de seus metabólitos secundários. No período de floração há acúmulo de substâncias na erva e a estação também pode comprometer a concentração desses elementos (NIKOLIC; ZLATKOVIC, 2010).

Essa erva possui ação contra a depressão leve a moderada, por meio da Hiperforina e a Hipericina (NAZIRI *et al.*, 2012). Seu mecanismo de ação não é totalmente elucidado. A hipótese mais conhecida define que esse fitoterápico causa a inibição da recaptação de monoaminas (noradrenalina, serotonina e dopamina), gerando manutenção desses hormônios, para se apresentarem em níveis adequados na fenda sináptica para passarem as informações (KASPER *et al.*, 2010; LINDE; BERNER; KRISTON, 2008). E inibindo a MAO (monoamina oxidase), enzima que age estimulando a desaminação oxidativa das monoaminas, ou seja, degradação dos hormônios citados (MAO *et al.*, 2009).

Os hormônios envolvidos no mecanismo da erva são importantes ao funcionamento fisiológico e emocional adequado (STEHNO-BITTEL, 2008). A serotonina atua como modulador do humor e seu déficit gera os sintomas depressivos (LAM *et al.*, 2008). A dopamina possui ação neural e fisiológica. Transtornos comportamentais ou sociais podem ocorrer de sua disfunção (BEST; NIJHOUT; REED, 2009). A noradrenalina se relaciona com o estresse, pois aciona as reações de luta e fuga. Alterações na mesma acarretam em ansiedade, depressão e déficits de atenção (ALVARENGA, 2010; ASTON-JONES, 2002).

A MAO está presente no cérebro, com ações benéficas ou maléficas a nível neuronal. Metaboliza aminas e neurotransmissores xenobióticos ou neurotóxicos. Divide-se em MAO-A e MAO-B. A MAO-A se associa com situações psiquiátricas e a depressão. A MAO-B está relacionada com doenças neuro degenerativas. Os inibidores da MAO-A são antidepressivos e

podem gerar efeitos adversos. E quem inibe a MAO-B protegem a região neural (YOU DIM; EDMONDSON; TIPTON, 2006; HERRAIZ; GUILLÉN; GALISTEO, 2013).

A oxidação pela MAO resulta em peróxido de hidrogênio (H₂O₂), radicais de oxigênio e aldeídos, podendo acarretarem lesão oxidativa celular. A inibição dessa enzima pode proteger contra o estresse oxidativo e as neurotoxinas (YOU DIM; EDMONDSON; TIPTON, 2006; HERRAIZ; GUILLÉN, 2011).

Outra possível característica do *Hypericum perforatum* envolve uma maior sensibilidade à captação de serotonina, sendo um grande benefício, pois é o composto que mais sofre impacto pela MAO (SARRIS; KAVANAGH, 2009).

O uso deve ser por prescrição médica e com monitoramento, pois pode haver interações com medicamentos e outros fitoterápicos. Seu consumo junto com antidepressivos pode gerar a síndrome serotoninérgica, com o aumento abrupto da serotonina ocasionando confusão, coma, convulsões, tontura, rigidez muscular, taquicardia, entre outros (CINTRA; RAMOS, 2008). A erva pode prejudicar o efeito de anticoagulantes, gerando sangramentos e hemorragia, rejeição de órgãos transplantados, redução do efeito de anticoncepcionais podendo haver gravidez indesejada. Comumente ocorrem desconfortos gastrointestinais leves e alterações cutâneas (SOLEYMANI *et al.*, 2017).

56

ESTUDOS DE INTERVENÇÃO

Os artigos selecionados de forma criteriosa para o desenvolvimento da discussão dos benefícios e ação referentes a Erva-de-São-João são expostos na tabela 1 apresentada a seguir com suas respectivas características principais de forma sintetizada:

Tabela 1 - Caracterização dos artigos quanto a metodologia, delineamento dos estudos, dosagem de *Hypericum perforatum* e resultados alcançados.

Estudo	F.I	Sujeitos	Idade (anos)	Duração (semanas)	Intervenção	Dosagem (mg/dia)	Resultados
SEIFRITZ; HATZINGER; HOLSBOER- TRACHSLER (2016)	B1	251	18 – 70	6	SJW Paroxetina	3 cap. 300 20	SJW: ↑ respostas e remissão, ↓ reações adversas e ↓ nos padrões de avaliação da depressão moderada
JACKSON et al. (2014)	A1	17	26 – 49	8	SJW Boceprevir	2 cap. 300 (1x dia) 800 (3x dia)	Não há alteração farmacocinética (metabolização ≠). Droga ↑ Hipericina. Co-administração segura
MUSSELMANN; RYCHLIK; BURKANT (2011)	B2	807	16 – 54	10	SJW	600	Melhora dos sintomas da depressão leve a moderada, efetiva, com boa tolerância
SEACHER et al. (2011)	A1	23	19 – 48	6	SJW Moclobemida	600 (2x dia) 300 (2x dia)	↓ ação sobre a MAO (5%) em comparação a droga (74%). Ação da erva: mínima e insignificante
MELZER et al. (2010)	B2	1778	18 – 97	12	SJW Placebo	255 a 285 (2 a 3x dia) 425 (2 a 3x dia - últimos 4 semanas)	↓ eficaz na depressão mais grave e prolongada. Efeitos benéficos podem ser decorrente do efeito placebo. Efeitos colaterais ↓ e sem gravidade

CONTINUAÇÃO Tabela 1- Caracterização dos artigos quanto a metodologia, delineamento dos estudos, dosagem de *Hypericum perforatum* e resultados alcançados.

Estudo	F.I	Sujeitos	Idade (anos)	Duração (semanas)	Intervenção	Dosagem (mg/dia)	Resultados
MANNEAL et al. (2010)	A1	200	18 – 70	8	SJW	300 (2x dia) ou 600 (1x dia)	SJW: ↑ melhora dos sintomas de depressão leve a moderada ao comparar com o placebo. Satisfação maior dos pacientes pelo uso da erva.
BRATTSTRÖM (2009)	A2	440	60 - ↑	52	SJW	2 cap. 250	Melhor tolerância a SJW com a idade. Escolha preventiva para que não haja recidivas a longo prazo. Não houve ↑ IMC. Uso eficaz e seguro a longo prazo, sem apresentar alterações hematológicas, bioquímicas e cardíacas
KASPER et al. (2008)	A1	426	18 – 65	52	SJW Placebo	3x300	SJW: efeito profilático em doentes com início precoce de depressão e/ou com ↑ grau de cronicidade. Efeito benéfico na prevenção de recidiva após a recuperação da depressão aguda. ↓ reação adversa.

F.I (Fator de Impacto); **SJW** (St John's Wort (Erva-de-São-João)); **MAO** (monoamina oxidase); **cap.** (cápsula); **x** (vezes); ↓(redução); ↑ (aumento); ≠ (diferente).

Com o aumento do uso da Erva-de-São-João, Musselmann, Rychlik, Burkant (2011) avaliaram sua ação através da prescrição médica. Observaram a melhora dos sintomas da depressão e obtiveram dos médicos reconhecimento da efetividade da erva e da boa tolerância dos pacientes que a usaram. Parte da ação do composto pode vir de complementos, como atividade física e acompanhamento psicológico.

Os benefícios recorrentes nos indivíduos podem prover da confiança na ação placebo, ou seja, na crença da melhora da saúde pelo uso de plantas medicinais.

Outros autores conseguiram resultados positivos com a utilização do *Hypericum perforatum*. Manneal *et al.* (2010) ao utilizá-la junto com o placebo, observou melhora dos sintomas depressivos em maior escala com o fitoterápico, demonstrando sua efetividade mesmo sem a crença sobre a medicina alternativa.

Além disso, Brattström (2009) relata em seu estudo que a tolerância a erva eleva com a velhice. Pode ser utilizada para evitar recidiva a longo prazo. Não altera o IMC, exames bioquímicos, hematológicos e cardíacos. Esse estudo foi realizado pelo chefe de pesquisa do fabricante do *Hypericum perforatum*, os resultados podem ser tendenciosos para que houvesse aumento da demanda de compra do produto.

Outro estudo realizado por Kasperet *al.* (2008), com 426 indivíduos em 72 semanas, concluiu existência do efeito profilático em doentes com início precoce de depressão e/ou com elevados graus de cronicidade e positiva ação para prevenção de recidiva após recuperação da depressão aguda ao usar a planta, além de ocorrer menos reações adversas ao comparar com a utilização do placebo. Contudo os sujeitos foram diagnosticados com a doença em maior cronicidade, gerando atuação superior da erva por estarem mais susceptíveis. Avaliar grupos com intensidades diferentes de depressão deve ser feito para comparação de conclusões.

Há diversos conteúdos que predizem alterações do fitoterápico estudado e baixa ação ao comparar com outras drogas farmacológicas. Segundo um estudo realizado por Seifritz, Hatzinger e Holsboer-Trachsler (2016), comparando o uso da erva com Paroxetina (antidepressivo), os indivíduos que foram tratados pela medicina alternativa tiveram maiores taxas de resposta e remissão da depressão moderada e as reações adversas foram menores com seu uso. O artigo foi uma reanálise do estudo original, podendo apresentar resultados errôneos, dependendo se houve maior seleção de indivíduos que foram beneficiados.

Ao comparar a ação da erva com o uso conjunto de uma droga para tratamento da Hepatite C, Jackson *et al.* (2014) não identificou alterações farmacocinéticas e verificou elevação de 32% da Hipericina, um dos compostos que atua como antidepressivos na Erva-de-São-João. A ausência de alterações pode ocorrer pelos compostos serem metabolizados em vias diferentes. O estudo prediz segurança na administração conjunta de ambos. Entretanto os indivíduos analisados não possuíam comprometimentos hepáticos, a concentração dos componentes da planta varia muito de um lote para outro o que influencia na sua ação, além dos sujeitos presentes no estudo serem formados por um número pequeno, reduzindo a confiabilidade dos resultados. A alteração hepática e doses diferenciadas da erva deveriam ser avaliados para verificação de resultados semelhantes a esse estudo.

Em contraposto aos estudos que estabelecem os benefícios do *Hypericum perforatum*, Melzeret *al.* (2010) ao estudar uma amostra de 1778 sujeitos, por 12 semanas com dosagem de 255 a 285 mg e aumento nos últimos quatro meses para 425 mg, observou a ineficácia da erva em intensidades mais graves e prolongadas da depressão. Também relatou que a ação benéfica da erva pode ser proveniente do efeito placebo. No entanto as reações adversas foram mínimas e sem gravidade. A prescrição da erva no trabalho não é bem definida, sendo relatado o uso diário de duas ou três vezes, podendo ter ocorrido alteração nas dosagens durante os dias seguintes ao estudo e conseqüentemente alteração dos resultados finais.

Por fim, Seacheret *al.* (2011) verificou que a ação da planta sobre a MAO era muito baixa (5%) ao comparar com uma droga inibitória dessa enzima (72%), assim sendo, a erva não deveria receber a denominação de um inibidor da MAO *in vivo*. Algumas intercorrências podem ter influência no resultado, como a baixa amostra e pela maior parte dos sujeitos envolvidos na pesquisa terem depressão grave.

Os estudos de intervenção utilizados nesse trabalho se apresentam em revistas com fator de impacto entre A1 a B2, sendo essas de boa qualidade, porém os conteúdos são escassos e os existentes não possuem um bom desenho metodológico, podendo gerar erros na seleção dos indivíduos envolvidos na pesquisa ou maneira que as informações são verificadas ou ter manipulação do pesquisador, ou seja, os resultados finais acabam sendo equivocados.

Por meio dos estudos é possível verificar que a ação da Erva-de-São-João provém da sinergia entre os vários constituintes da planta. A efetividade é principalmente ocorrente na depressão leve a moderada, não apresentando ação significativa em intensidades maiores. Sua ação antidepressiva pode sofrer redução pela colheita, exposição a luz, extração, alterando as

concentrações dos compostos até mesmo em um mesmo lote da erva (LINDE; BERNER; KRISTON, 2008).

A posologia desse fitoterápico se apresenta inconstante nos estudos, a dose mais utilizada nos artigos é de 300 mg/dia, porém variando de 240 a 1800 mg para realização de ensaios clínicos, geralmente as pesquisas ocorrem entre 5 a 6 semanas. Conforme a prescrição médica a dosagem normalmente usada se encontra entre 100 a 300 mg e sua ingestão pode ser ocorrente de uma a três vezes ao dia. Necessita-se do acompanhamento para averiguar se a prescrição está exercendo o efeito benéfico advindo da planta (MANNEAL *et al.*, 2010; KASPER *et al.*, 2008; LINDE; BERNER; KRISTON, 2008; BRATMAN; GIRMAN, 2003).

A interação medicamentosa da erva com outras drogas farmacológicas pode ser ocorrente, sendo importante o acompanhamento médico ao iniciar seu uso para correção das doses e parada se houver reações adversas graves, porém ressaltando que essas reações são incomuns. Por fim, a Erva-de-São-João pode ser usada de forma profilática, para redução das chances de remissão da doença e de forma prolongada quando prescrita por um profissional habilitado.

61

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos realizados com o *Hypericum perforatum* em sua maioria demonstram suas ações benéficas sobre a depressão, porém são conteúdos escassos, sendo a maior parte antiga e a metodologia muitas vezes não possui um bom desenho, assim facilitando resultados errôneos. Porém, pode-se concluir que a ação da erva depende de diversos fatores para que haja em quantidades adequadas os componentes antidepressivos. Conforme realização do trabalho observou-se que esse efeito é decorrente da sinergia de vários compostos presentes na planta e não apenas da Hipericina e Hiperforina. Além disso, a interação medicamentosa da erva com outros fármacos é dependente da via de metabolização de ambos.

Por fim, a Erva-de-São-João pode gerar efeitos sobre a depressão, dependendo de sua composição, a intensidade da doença e outros complementos como a atuação psicológica. O uso deve ser conforme prescrição médica e com acompanhamento para monitoramento. Além disso, a realização de novos estudos é de grande importância para assegurar o uso do fitoterápico, especificar quais são as dosagens seguras, demonstrar as interações com outros medicamentos e plantas, assim, gerando maior compreensão sobre o modo de uso desta erva.

REFERÊNCIAS

- AGHAJANIAN, G. K.; SANDERS-BUSH, E. S. Serotonin. In: DAVIS, K. L.; CHARNEY, D.; COYLE, J. T.; NEMEROFF, C. (ed.): **Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress**. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p. 15-34
- ALVARENGA, G. Noradrenalina, Dopamina e Serotonina. **Ciênc Cognição**, São Paulo, n.400, p.1-9, fev. 2010.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos Fitoterápicos e Plantas Mediciniais**. Brasília: Anvisa, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/fitoterpicos>. Acesso em: 28 ago. 2017.
- ASTON-JONES, G. N. Norepinephrine. In: DAVIS, K. L.; CHARNEY, D.; COYLE, J. T.; NEMEROFF, C. (ed.): **Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress**. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p. 47-57.
- BEST, J. A.; NIJHOUT, H. F.; REED, M. C. Homeostatic Mechanisms in Dopamine Synthesis and Release: a mathematical model. **Theor Biol Med Model**, Columbus, v.6, p.21, set. 2009.
- BRATMAN, S.; GIRMAN, A. M. **Mosby's: handbook of herbs and supplements and their therapeutic Uses**. St Louis: Mosby, 2003.
- BRATTSTRÖM, A. Long-Term Effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) Treatment: a 1-year safety study in mild to moderate depression. **Phytomedicine**, Switzerland, v.16, n.4, p.277-283, mar. 2009.
- CHREA, B. *et al.* Nature's Antidepressant for Mild to Moderate Depression: isolation and spectral characterization of hyperforin from a standardized extract of st. john's wort (*hypericumperforatum*). **J Chem Educ**, Ireland, v.91, n.3, p. 440-442, jan. 2014.
- CINTRA, P.; RAMOS, A. Síndrome Serotoninérgica: manifestações clínicas, diagnóstico, terapêutica. **Psilogos**, Portugal, v.5, n.1, p.88-96, mar. 2008.
- FAVARELLI, C. *et al.* Childhood Traumata, Dexamethasone Suppression Teste and Psychiatric Symptoms, a Trans-Diagnostic Approach. **Psychol Med**, [S.l.], v.40, n. 12, p.2037-2048, fev, 2010.
- FIGUEIREDO, R. M. S. **Influência do ômega 3 na depressão**. 2009. 53f. Monografia (Especialização em Ciências da Nutrição e Alimentação) – Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, Porto, 2009.
- GAID, M. *et al.* Biotechnological Production of Hyperforin for Pharmaceutical Formulation. **Eur J Pharm Biopharm**. Braunschweig, v.126, p. 10-26, may. 2017.
- GALEOTTI, N. *Hypericum Perforatum* (St John's wort) Beyond Depression: a therapeutic perspective for pain conditions. **J Ethnopharmacol**, Florence, v. 200, p. 136-146, fev. 2017.

GREESON, J.; SANFORD, B.; MONTI, D. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. **Psychopharmacology**, Philadelphia, v.153, n.4, p. 402-14, fev. 2001.

HASHIMOTO, K. Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. **Brain Res Rev**, Japão, v.61, n.2, p.105-123, oct. 2009.

HASLER, G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? **World Psychiatry**, Berne, v.9, n.3, p.155-161, oct. 2010.

HERRAIZ, T.; GUILLÉN, H. Inhibition of the Bioactivation of the Neurotoxin MPTP by Antioxidants, Redox Agents and Monoamine Oxidase Inhibitors. **Food Chem Toxicol**, Madrid, v. 49, n.8, p.1773-1781, aug. 2011.

HERRAIZ, T.; GUILLÉN, H.; GALISTEO, J. Metabolite Profile Resulting from the Activation/Inactivation of 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 2-Methyltetrahydro- β -carboline by Oxidative Enzymes. **Bio Med Res Int**, Madrid, jul. 2013.

HORWITZ, A. V.; WAKEFIELD, J. C. **A Tristeza Perdida**: como a psiquiatria transformou a depressão em moda. São Paulo: Summus, 2010.

HOWLAND, R. H. Update on St. John's Wort. **J Psychosoc Nurs Ment Health Serv**, Pennsylvania, v.48, n.11, p. 20-4, nov. 2010.

JACKSON, A. *et al.* Pharmacokinetics of the Co-Administration of Boceprevir and St John's Wort to Male and Female Healthy Volunteers. **J Antimicrob Chemother**, London, v.69, n.7, p.1911-1915, mar. 2014.

KASPER, S. *et al.* Continuation and Long-Term Maintenance Treatment With Hypericum Extract WS 5570 After Recovery from an Acute Episode of Moderate Depression – a double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial. **Eur Neuropsychopharmacol**, Austria, v.18, n.11, p.803-813, aug. 2008.

KASPER, S. *et al.* Efficacy and Tolerability of Hypericum Extract for the Treatment of Mild to Moderate Depression. **Eur Neuropsychopharmacol**, Vienna, v. 20, n.11, p. 747-765, nov. 2010.

LAM, D. D. *et al.* Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Agonist Promotes Hypophagia via Downstream Activation of Melanocortin 4 Receptors. **Endocrinology**, Cambridge, v.149, n.3, p.1323-1328, mar. 2008.

LEE, B. H.; KIM, Y. K. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. **Psychiatry Investig**, Seoul, v.7, n.4, p.231-235, dec. 2010.

LINDE, K.; BERNER, M. M.; KRISTON, L. St John's Wort for Major Depression. **Cochrane Databases Syst Rev**, Germany, v.8, n.4, p.42-47, out. 2008.

MANNEAL, M. et al. St. John's Wort Extract LI160 for the Treatment of Depression with Atypical Features – a Double – Blind, Randomized, and Placebo-Controlled Trial. **J Psychiatr Res**, Berlin, v.44, n.12, p.760-767, feb. 2010.

MAO, Q. Q. *et al.* Peony Glycosides Produce Antidepressant-like Action in Mice Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal function and brain-derived neurotrophic factor. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, Hong Kong, v. 33, p. 1211-1216, oct. 2009.

MELZER, J. *et al.* A Hypericum Extract in the Treatment of Depressive Symptoms in Outpatients: an open study. **Forsch Komplementmed**, Zurich, v.17, n.1, p.7-14, feb. 2010.

MIGUEL, E. C.; GENTIL, V.; GATTAZ, W. F. **Clínica Psiquiátrica**. São Paulo: Manole, 2011.

MONTI, D. A.; NEWBERG, A. B. Botanicals of Interest to Psychiatrists. In: MONTI, D. A.; NEWBERG, A. B. **Integrative Psychiatry and Brain Health**. 2. ed. Oxford: OUP USA, 2018. Cap. 7, p. 177-204.

MUSSELMANN, B.; RYCHLIK, R.; BURKART, M. The Use of St. John's Wort for Treating Depression in Primary Care: a non-interventional study. **MMW Fortschr Med**, German, v. 15, n. 153, p. 119-127, dec. 2011.

64

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. **Depression**. Bethesda: NIMH, 2016. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>. Acesso em: 24 ago. 2017.

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

NIKOLIC, G.S.; ZLATKOVIC, S. Z. Assaying the Variation in Secondary Metabolites of St. John's Wort for its Better Use as Antibiotic. **J Med Plant Res**, Serbia, v. 4, n.3, p. 211-224, feb. 2010.

PAHO. Pan American Health Organization. **Com Depressão no Topo da Lista de Causas de Problemas de Saúde, OMS Lança a Campanha “Vamos Conversar”**. Brasília: PAHO, 2017. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5385:com-depressao-no-topo-da-lista-de-causas-de-problemas-de-saude-oms-lanca-a-campanha-vamos-conversar&Itemid=839. Acesso em: 24 ago. 2017.

QUINTELA, R. R. Questões Acerca do Diagnóstico da Depressão e sua Relação com o Campo Médico e Científico. **Psicol Argum**, Curitiba, v. 28, n. 60, p. 83-95, jan./mar. 2010.

RAKOFSKY, J. J.; HOLTZHEIMER, P. E.; NEMEROFF, C. B. Emerging Targets for Antidepressant Therapies. **Curr Opin Chem Biol**, Atlanta, v. 13, n. 3, p. 291-302, jun. 2009.

SARRIS, J.; KAVANAGH, D. J. Kava and St. John's Wort: current evidence for use in mood and anxiety disorders. **J Altern Complement Med**, Brisbane, v. 15, n. 8, p. 827-836, aug. 2009.

SEACHER, J. et al. Monoamine Oxidase A Inhibitor Occupancy During Treatment of Major Depressive Episodes with Moclobemide or St. John's Wort: an [11C]-harmine PET study. **J Psychiatry Neurosci**, Toronto, v. 36, n. 6, p. 375-382, nov. 2011.

SEIFRITZ, E.; HATZINGER, M.; HOLSBOER-TRACHSLER, E. Efficacy of Hypericum Extract WS (®) 5570 Compared with Paroxetine in Patients with a Moderate Major Depressive Episode – a subgroup analysis. **Int J Psychiatry ClinPract**, Swizerland, v. 20, n. 3, p. 126-132, may. 2016.

SOLEYMANI, S. et al. Clinical Risks of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) Co-Administration. **Expert Opin Drug Metabol Toxicol**, Iran, v. 13, n. 10, p. 1047-1062, oct. 2017.

STEHNO-BITTEL, L. Sinapses e Transmissões Sinápticas. In: LUNDY-EKMAN, L. **Neurociência fundamentos para reabilitação**, 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. Capítulo 3, p. 45-59.

UFRGS. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. **Tele Condutas: depressão**. Porto Alegre: UFRGS, 2017. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/Telecondutas_Depressao_20170428.pdf. Acesso em: 04 mar. 2018.

VIGUERAS, E. **Psicologia da Saúde**. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2014.

VISMARI, L.; ALVES, G. J.; PALERMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: Um novo olhar sobre um velho problema. **Rev Psiq Clin**, São Paulo, v. 35, n. 5, p. 196-204, maio 2008.

WHO. World Health Organization. **Depressin**. Genebra: WHO, 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Acesso em: 31 jan. 2018.

YOUDIM, M. B. H.; EDMONDSON, D.; TIPTON, K. F. The Therapeutic Potential of Monoamine Oxidase Inhibitors. **Nat Rev Neurosci**, Israel, v.7, n.4, p.295-309, apr. 2006.