

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA
CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

JULIA COZER MARTINELLI
EDUARDO ANTUNES PANCIERE

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DO HYPERICUM PERFORATUM NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Revisão integrativa

VITÓRIA

2023

JULIA COZER MARTINELLI
EDUARDO ANTUNES PANCIERE

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DO HYPERICUM PERFORATUM NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Revisão integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Henriqueta Tereza do Sacramento

VITÓRIA

2023

JULIA COZER MARTINELLI
EDUARDO ANTUNES PANCIERE

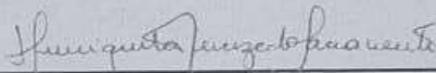
**POTENCIAL TERAPÊUTICO DO HYPERICUM PERFORATUM NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Revisão integrativa

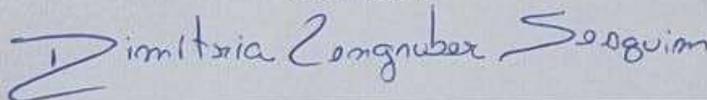
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Aprovado em 12 de Junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof^ª Henriqueta Tereza do Sacramento
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Orientadora



Prof^ª Dimitria Lengruher Sesquim
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Banca Interna

GERUZA RIOS PESSANHA
TAVARES:84677333734

Assinado de forma digital por GERUZA RIOS
PESSANHA TAVARES:84677333734
Dados: 2023.06.23 09:59:20 -03'00'

Prof^ª Geruza Rios Pessanha Tavares
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Banca Interna

Dedicamos este trabalho aos que nos dedicaram a vida. Pai e mãe, escrevemos hoje por vocês. Quando tudo se fazia incompreendido, vocês nos guiaram e nos mostraram sentido. Escrevemos, hoje, porque lemos, no início de tudo, seus sorrisos, afagos, chamegos e colo. Em vocês encontramos estabilidade, suporte e a possibilidade de não apenas sobreviver, mas viver, ler e dissertar.

Aos nossos professores, por todo o exemplo e orientação. Por enxergarmos em vocês o futuro. Pela educação, de todo o país. Temos em nós muito de vocês.

“Renda-se, como eu me rendi. Mergulhe no que você não conhece como eu mergulhei. Não se preocupe em entender, viver ultrapassa qualquer entendimento.”
Clarice Lispector¹

RESUMO

Introdução: O *Hypericum perforatum* é uma planta utilizada como inibidor da recaptação da serotonina e tem sido utilizada em diversos países europeus no tratamento de depressão unipolar, um dos transtornos mentais mais prevalentes no mundo. **Objetivos:** Identificar o potencial terapêutico e a efetividade do uso do *H. perforatum* no tratamento do Transtorno Depressivo Maior. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de busca realizada na base de dados Portal Periódicos da CAPES. Incluiu-se artigos originais de ensaios clínicos randomizados, publicados nos anos de 2000 a 2023, revisados por pares, de acesso aberto, nos idiomas inglês, português e espanhol. Excluiu-se artigos duplicados e não realizados em humanos. Na busca identificaram-se 118 artigos e após os critérios de seleção, elegibilidade e inclusão foram analisados 9 artigos. **Resultados:** Os estudos revisados compararam o efeito do *H. perforatum* com outros antidepressivos como Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina e Imipramina e com ele próprio em diferentes doses. Sua dose de 500 a 1.800 mg/dia e a duração da intervenção variou de 6 a 84 semanas. A maioria dos estudos revisados demonstrou resultados significativos na: diminuição dos Escores de Depressão com o tratamento com *H. perforatum*; superioridade dos grupos que receberam o fitoterápico em relação ao grupo placebo; eficácia na profilaxia contra remissão e recaída. **Conclusão:** Pode-se apontar para a eficácia do *H. perforatum* no tratamento do Transtorno Depressivo Maior, modulando, então, os neurotransmissores cerebrais responsáveis pela regulação do humor. Além disso, demonstrou um bom perfil de segurança e pouca incidência de efeitos colaterais.

Palavras-chave: 1. Erva-de-São-João. 2. Hypericum. 3. Depressão. 4. Ensaios Clínicos Randomizados.

ABSTRACT

Introduction: Hypericum perforatum is a plant used as an inhibitor of serotonin reuptake and has been used in several European countries in the treatment of unipolar depression, one of the most prevalent mental disorders in the world. **Objectives:** To identify the therapeutic potential and effectiveness of the use of *H. perforatum* in the treatment of Major Depressive Disorder. **Methods:** This is an integrative review of a search conducted in the CAPES Portal Periódicos database. We included original articles from randomized controlled trials, published in the years 2000 to 2023, peer-reviewed, open access, in English, Portuguese and Spanish. Duplicate and non-human articles were excluded. In the search, 118 articles were identified and after the selection, eligibility and inclusion criteria, 9 articles were analyzed. **Results:** The reviewed studies compared the effect of *H. perforatum* with other antidepressants such as fluoxetine, paroxetine, sertraline and imipramine and with itself at different doses. Its dose of 500 to 1,800 mg/day and the duration of the intervention ranged from 6 to 84 weeks. Most of the studies reviewed have shown significant results in: decreased Depression scores with treatment with *H. perforatum*; superiority of the groups that received the herbal medicine in relation to the placebo group; efficacy in prophylaxis against remission and relapse. **Conclusion:** One can point to the effectiveness of *H. perforatum* in the treatment of Major Depressive Disorder, modulating, then, the brain neurotransmitters responsible for mood regulation. In addition, it has demonstrated a good safety profile and low incidence of side effects.

Keywords: 1. St John's wort. 2. Hypericum. 3. Depression. 4. Randomized Controlled Trials.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 A INTRODUÇÃO DA FITOTERAPIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO	9
1.2 ASPECTOS BOTÂNICAS DO H. PERFORATUM.....	10
1.3 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	11
1.4 OBJETIVOS	12
1.5 JUSTIFICATIVA	12
2 MÉTODOS.....	13
2.1 PRISMA	14
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
4 CONCLUSÃO.....	21
5 REFERÊNCIAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

A utilização de produtos naturais com propriedades terapêuticas é tão antiga quanto a civilização humana, disponibilizando-se apenas de produtos de origem mineral, animal e vegetal como fonte do arsenal terapêutico. No Brasil há a cultura empírica de utilizar estas plantas para fins terapêuticos tornou-se meio para criar medicamentos farmacêuticos. Muitas plantas que foram ou estão sendo estudadas mostram capacidade de atuar não somente no sistema de maneira física, mas também de outras maneiras, tais como no comportamento, humor, pensamento e sensações.^{2,3}

O *Hypericum perforatum*, também conhecido como Erva-de-São-João, é uma planta nativa da Europa e Ásia. Tem na sua composição cinco estruturas diferentes de hipericina e outros flavonóides. Um dos principais mecanismos utilizados na área da saúde é de que a erva-de-são-joão atua como um inibidor da recaptação da serotonina.⁴

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para uma planta ter potencial terapêutico e ser considerada planta medicinal, é fundamental que esta apresente substância ou classes de substâncias responsáveis por ação terapêutica, podendo ser em toda a planta ou em partes desta. Dentro do gênero, a planta que detém maiores números em pesquisas acerca de seus compostos ativos é a *H. perforatum*. Esta planta pode atuar como antiviral, antimicrobiana, citoprotetora, antitumoral, neurotrófica e anti-inflamatória. Ela tem sido utilizada no tratamento de depressão unipolar leve, moderada e grave.⁵

1.1 A INTRODUÇÃO DA FITOTERAPIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO

No Brasil, a fitoterapia foi institucionalizada no SUS (Sistema Único de Saúde) em 2006 por meio da Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, aprovada por meio do Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Essa política teve como objetivo garantir a segurança, eficácia e qualidade dos fitoterápicos utilizados no SUS, além de promover o uso racional das plantas medicinais. Para isso, foram criados critérios para registro e comercialização dos fitoterápicos e estabelecidos padrões de qualidade para a produção e uso desses produtos. Uma vez aprovado pelo processo de cadastro, o medicamento fitoterápico é incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do SUS, que é uma lista de medicamentos considerados indispensáveis para o atendimento de saúde básica no país. Dessa forma, o produto é

disponibilizado gratuitamente à população em postos de saúde e hospitais públicos. O cadastro dos medicamentos fitoterápicos no SUS é uma iniciativa importante para a promoção do acesso aos cuidados em saúde de forma mais natural e menos invasiva, além de incentivar a preservação da biodiversidade brasileira e a produção sustentável de plantas medicinais.

Atualmente, a fitoterapia é oferecida em diversas unidades de saúde do SUS, como parte da atenção primária à saúde. Os profissionais de saúde são capacitados para prescrever e orientar o uso de plantas medicinais de forma segura e eficaz, e os pacientes são orientados sobre a forma correta de utilizar esses produtos⁶

1.2 ASPECTOS BOTÂNICOS DO *H. PERFORATUM*

O *Hypericum perforatum* pertence à família Hypericaceae, do gênero *Hypericum* Linn., compreendendo mais de 450 espécies, sendo o *H. perforatum* a mais representativa. É uma herbácea perene, distribuída pela Europa, Ásia, norte da África e EUA, chamada por diversas nomenclaturas, dentre elas: hipérico, milfurada, orelha-de-gato, arruda-de-São-Paulo, alecrim-bravo, arruda-do-campo, Erva de São João e St. John`s Wort. Em grande parte das preparações farmacêuticas são utilizados os componentes aéreos da planta.

A planta tem tamanho médio de 50 cm, atingindo até 1 metro. O caule é ereto, com duas linhas longitudinais proeminentes e topo ramificado. As folhas são ovadas e lineares com numerosas glândulas transparentes e oleosas, que formam uma camada incolor sobre a folhagem. Sua coloração é verde azulada, opaca e sem brilho

As flores existem em grande número, coloração amarela brilhante, organizadas em cimeiras numa espécie de inflorescência paniculada composta. A corola e o cálice são marcados com pontos pretos, as pétalas e as sépalas são em cinco. As pétalas são assimétricas, oblongas a elípticas. Podendo apresentar muitas pontuações negras.

Sobre a raiz, esta tem consistência lenhosa e é resistente desde o início da plântula. Com o passar do tempo, se torna mais lenhosa. Possui cor amarelo-acastanhada com superfície coberta por anéis com escamas. Existem vários ramos cujo crescimento muda de direção por vezes.²

Figura 1 - planta *H. perforatum*



Fonte: POPAY I, 2022

1.3 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

A Depressão é um dos mais frequentes transtornos mentais, afetando mais de 300 milhões de pessoas no mundo e liderando nas causas de morbidade. O Brasil possui a maior taxa de pessoas com depressão na América Latina, correspondendo a 5,8% da população. De acordo com o relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2030 a depressão poderá se tornar a doença mais comum do mundo. Diversos países, principalmente europeus, têm utilizado extrato de H.P. no tratamento dos quadros depressivos unipolares. Em 1997 foi o medicamento antidepressivo mais empregado na Alemanha com 3,7 milhões de receitas, quatro vezes mais que a quantidade prescrita de fluoxetina.^{2,7,8}

Os transtornos depressivos, de acordo com o Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, DSM-5, incluem transtorno disruptivo de desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado.

O transtorno depressivo maior é caracterizado por episódios que envolvem alterações no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, com duração de pelo menos duas semanas. Este transtorno de humor é marcado por humor deprimido na maior parte do dia, sentimento de desesperança ou vazio, perda do prazer ou interesse nas atividades do dia a dia, perda ou ganho de peso (variação de mais que 5% em 1 mês), insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou desânimo, sentimento de menos-valia ou culpa, dificuldade de concentração ou indecisão constantes, pensamentos recorrentes sobre a morte ou ideação suicida.⁹

1.4 OBJETIVOS

Identificar o potencial terapêutico e a efetividade do uso do *H. perforatum* no tratamento do Transtorno Depressivo Maior na base de dados selecionada, por meio de uma revisão integrativa.

1.5 JUSTIFICATIVA

A incidência de transtornos de humor apresenta um movimento crescente nas últimas décadas. O Brasil é considerado o país com maior taxa de pessoas com Depressão na América Latina. Este motivo torna de extrema importância pesquisas sobre possibilidades terapêuticas nessa população.⁷

Os preconceitos estabelecidos sobre os transtornos mentais é um importante agravante nas práticas de não adesão a terapias medicamentosas alopáticas em pacientes com transtornos mentais. Por esse motivo, ao olharmos o contexto cultural brasileiro, entendemos a importância de pesquisar terapias alternativas e populares, que intensifiquem a adesão.¹⁰

Espera-se que esta pesquisa possa fornecer informações valiosas sobre o uso da erva-de-são-jão e ajudar a orientar pacientes e profissionais de saúde em relação a seus benefícios e riscos.

2 MÉTODOS

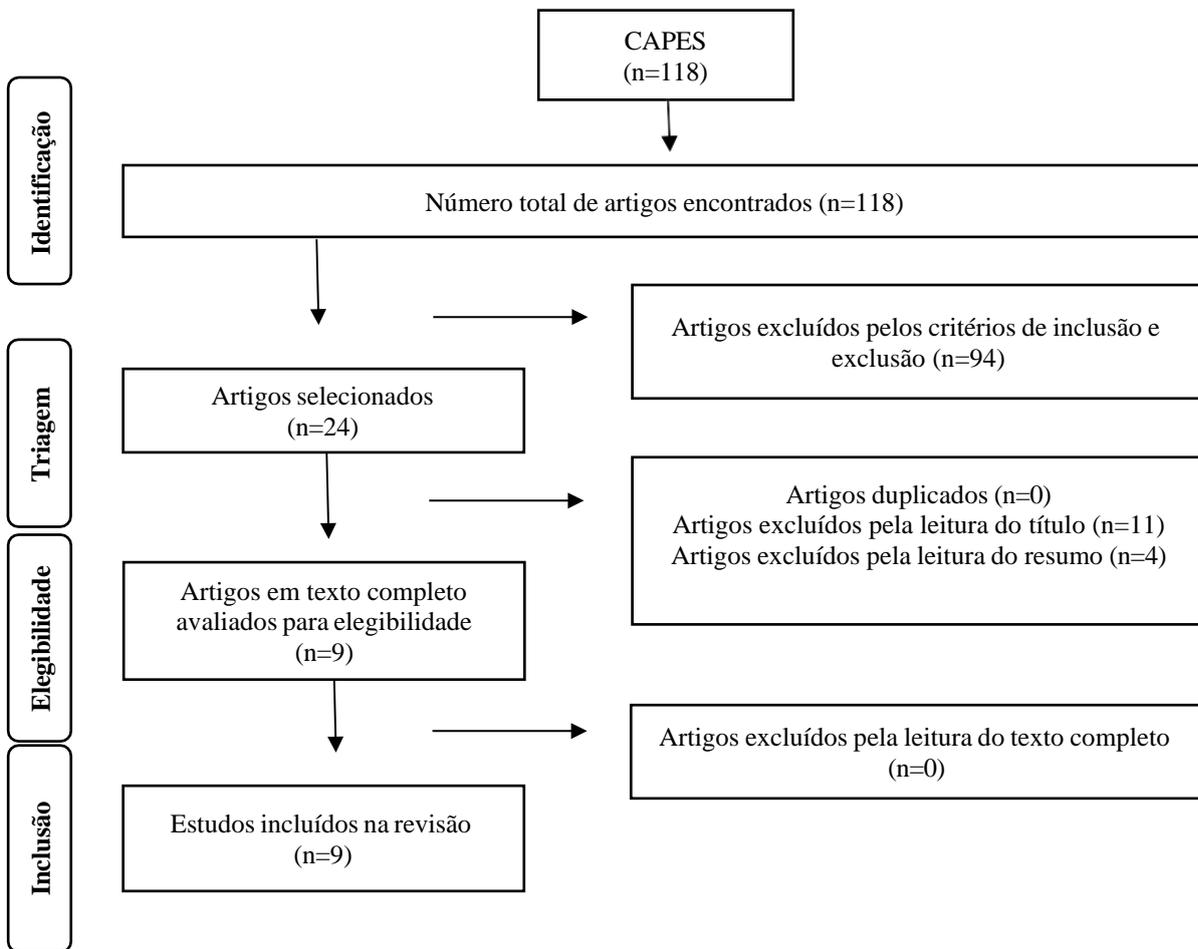
Trata-se de um estudo de revisão integrativa cujo objetivo é reunir e analisar evidências de estudos publicados sobre a pergunta de pesquisa: “qual o potencial terapêutico do *Hypericum perforatum* no tratamento do transtorno depressivo maior?”.

Esta pesquisa foi realizada na base de dados Portal Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), entre os meses de novembro/2022 e maio/2023. As palavras-chave escolhidas pertencem aos Descritores em Ciências e Saúde (DeCS) e foram utilizadas no idioma inglês, sendo elas St John’s wort; Hypericum; Depression; Randomized Controlled Trials; Meta-Analysis e Review. Além disso, serão realizadas buscas manuais nas referências dos estudos incluídos. A chave de pesquisa utilizada na plataforma CAPES foi: (“St John’s wort” OR Hypericum) AND Depression AND “randomized controlled trials” NOT “meta-analysis” NOT review.

Os critérios de inclusão foram artigos originais de ensaios clínicos randomizados, publicados nos anos de 2000 a 2023, revisados por pares, de acesso aberto, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, não realizados em humanos. Também não foram incluídos meta-análise, relato de caso, estudo ecológico, caso-controle, coorte, revisões, estudo de prevalência, nem revisões sistemática, narrativa ou integrativa. Esta pesquisa não dispunha de financiamento, portanto, o critério de inclusão “acesso aberto” se fez necessário e excluindo os artigos de acesso fechado.

2.1 PRISMA

Figura 2: Fluxograma de busca e seleção de artigos.



Fonte: Autoria própria (Adaptado de PRISMA 2022)

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 1 - Resultado dos estudos selecionados

Título	N tratamento	N controle	N total	Resultados
<p>Association between physician beliefs regarding assigned treatment and clinical response: Re-analysis of data from the Hypericum Depression Trial Study Group¹¹</p> <p>Ano: 2014 Duração da intervenção: 8 semanas</p>	<p>(108) <i>H. perforatum</i> 900-1500 mg/dia.</p> <p>(76) Sertralina 50-100 mg/dia.</p>	(93)	(277)	<p>As suposições do paciente e do médico concordaram em 53% para sertralina, 68% para Hypericum e 52% para placebo ($\kappa = 0,37$). Os médicos adivinharam corretamente o placebo (38%) mais do que a sertralina (18%) ou Hypericum (19%) ($p = 0,001$). Os escores de eventos adversos foram significativamente maiores entre os indivíduos para o qual os médicos adivinharam Hypericum ($p < 0,001$) ou sertralina ($p = 0,005$) em comparação com placebo. Melhorias significativas na pontuação HDRS-17 foram encontradas ao comparar o Hypericum-palpíte ($p < 0,001$) ou o grupo sertralina-palpíte ($p < 0,001$) contra o placebo-palpíte grupo. As taxas de remissão foram significativamente maiores para indivíduos cujos médicos adivinharam sertralina ($p < 0,001$) ou Hypericum ($p < 0,001$) versus placebo.</p>
<p>Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS® 5570 after successful acute treatment of mild to moderate depression – rationale and study design¹²</p> <p>Ano: 2006 Duração da intervenção: 84 semanas</p>	<p>(425) <i>H. perforatum</i> 900 mg/dia.</p>	(0)	(425)	<p>Foi utilizada uma amostra estimada de 425 adultos com depressão maior recorrente leve a moderada (critérios CID-10 e DSM-IV), ≥ 3 episódios anteriores (últimos 5 anos) e uma pontuação total ≥ 20 pontos na escala de classificação de Hamilton de 17 itens para Depressão (HAM-D). Após uma semana de lavagem terapêutica, os pacientes receberam 3×300 mg/dia de WS® 5570 em simples ocultação por 6 semanas. Os respondedores foram randomizados para 26 semanas de tratamento duplo-cego de continuação com 3×300 mg/dia de WS® 5570 ou placebo. Os pacientes que completaram o tratamento de continuação sem recaída entraram em 52 semanas de tratamento de manutenção duplo-cego, onde os tratados com WS® 5570 são randomizados novamente para 3×300 mg/dia de WS® 5570 ou placebo. A medida de resultado primário é o tempo de recaída durante a continuação do tratamento (HAM-D ≥ 16, diagnóstico clínico de depressão ou término prematuro do tratamento por ineficácia). Concluiu-se que o extrato de Hypericum, com seu perfil de tolerabilidade favorável, pode ser uma opção interessante para profilaxia de longo prazo. Sendo assim, o</p>

Título	N tratamento	N controle	N total	Resultados
				tratamento profilático de longo prazo possui o mesmo medicamento e a mesma dose terapêutica aplicada durante o tratamento agudo.
<p>Hypericum extract in patients with MDD and reversed vegetative signs: re-analysis from data of a double-blind, randomized trial of Hypericum extract, fluoxetine, and placebo.¹³</p> <p>Ano: 2005 Duração da intervenção: 12 semanas</p>	<p>(6) <i>H. perforatum</i> 900 mg/dia.</p> <p>(9) Fluoxetina 20 mg/dia.</p>	(12)	(27)	<p>A análise mostrou uma tendência à superioridade do Hypericum em comparação ao placebo e à Fluoxetina, mas um tamanho de efeito muito grande para ambas as diferenças. A Fluoxetina não foi diferente do placebo. O critério de resposta adaptada mostrou uma diferença global significativa, bem como uma superioridade significativa de Hypericum sobre o placebo e sobre a Fluoxetina.</p>
<p>Hypericum perforatum versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized double-blind trial in a Brazilian sample.¹⁴</p> <p>Ano: 2006 Duração da intervenção: 8 semanas</p>	<p>(123) <i>H. perforatum</i> 600 mg/dia.</p> <p>(127) <i>H. perforatum</i> 1200 mg/dia.</p>	(82)	(332)	<p>Após 6 semanas de tratamento, foram observadas reduções médias \pm desvio padrão nas pontuações totais HAM-D de $11,6 \pm 6,4$, $10,8 \pm 7,3$ e $6,0 \pm 8,1$ pontos para os grupos WS® 5570 600 mg/dia, 1200 mg/dia e placebo, respectivamente (análise de desfecho). Medidas secundárias de eficácia do tratamento também mostraram que ambos os grupos WS® 5570 foram estatisticamente superiores ao placebo. Significativamente mais pacientes nos grupos de tratamento WS® 5570 do que no grupo placebo apresentaram resposta ao tratamento e remissão. WS® 5570 foi consistentemente mais eficaz do que o placebo em pacientes com comprometimento basal menos grave ou mais grave. O número de pacientes que apresentaram remissão foi maior no grupo WS® 5570 1200 mg/dia do que no grupo WS® 5570 600 mg/dia. A incidência de eventos adversos foi baixa em todos os grupos. O perfil de eventos adversos foi consistente com o perfil conhecido para preparações de extrato de Hypericum.</p>

Título	N tratamento	N controle	N total	Resultados
<p>Superior efficacy of St John's wort extract WS® 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial.¹⁵</p> <p>Ano: 2006 Duração da intervenção: 6 semanas</p>	<p>(18) <i>H. perforatum</i> 900 mg/dia</p> <p>(16) Fluoxetina 20 mg/dia.</p>	(19)	(53)	<p>A análise por intenção de tratar não demonstrou diferenças entre os três grupos. Na análise por casos observados, os pacientes que receberam <i>Hypericum perforatum</i> tiveram as menores taxas de remissão (12%, $p = 0,016$), em comparação à fluoxetina (34,6%) e ao placebo (45%). <i>Hypericum perforatum</i> foi menos eficaz que fluoxetina e placebo. Ambas as drogas foram seguras e bem toleradas. Estudos conclusivos com uma maior amostra são necessários.</p>
<p>Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine.¹⁶</p> <p>Ano: 2005 Duração da intervenção: 6 semanas</p>	<p>(125) <i>H. perforatum</i> WS 5570 900 mg/dia ou 1.800 mg/dia</p> <p>(126) Paroxetina 20 mg/dia ou 40 mg/dia</p>	(0)	(251)	<p>O escore total de depressão de Hamilton diminuiu em média 14,4 (DP 8,8) pontos, correspondendo a 56,6% (DP 34,3%) do valor basal, no grupo hypericum e em 11,4 (DP 8,6) pontos (44,8% (DP 33,5%) do valor basal) no grupo paroxetina (análise de intenção de tratar; resultados semelhantes foram observados na análise por protocolo). A análise de intenção de tratar (limite de confiança unilateral inferior de 97,5% 1,5 pontos para a diferença de hypericum menos paroxetina) e a análise por protocolo (limite de confiança inferior de 0,7 pontos) mostraram não inferioridade de hypericum e superioridade estatística sobre a paroxetina</p>
<p>Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial.¹⁷</p> <p>Ano: 2000 Duração da intervenção: 6 semanas</p>	<p>(157) <i>H. perforatum</i> ZE 500 mg/dia</p> <p>(167) Imipramina 150 mg/dia</p>	(0)	(324)	<p>Entre os 157 participantes que tomaram hypericum, as pontuações médias na escala de depressão de Hamilton diminuíram de 22,4 na linha de base para 12,00 no ponto final; entre os 167 participantes que tomaram imipramina, eles caíram de 22,1 para 12,75. Os escores médios de impressão clínica global no ponto final foram 2,22 de 7 para o grupo hypericum e 2,42 para o grupo imipramina. Nas autoavaliações de 7 pontos de melhora global concluídas pelos participantes (pontuação de 1 indicando "muito melhor" e 7 indicando "muito piorada"), as pontuações médias foram 2,44 no grupo hypericum e 2,60 no grupo imipramina. Nenhuma das diferenças entre os grupos de tratamento foi significativa. No entanto, a pontuação média na subescala de ansiedade-somatização da escala de Hamilton (3,79 no grupo hypericum e 4,26 no grupo imipramina) indicou uma vantagem significativa para hypericum em relação à</p>

Título	N tratamento	N controle	N total	Resultados
				imipramina. As pontuações médias na escala de 5 pontos usada pelos participantes para avaliar a tolerabilidade (pontuação de 1 indicando tolerabilidade excelente e 5 indicando tolerabilidade muito ruim) foram melhores para o hypericum (1,67) do que para a imipramina (2,35). Eventos adversos ocorreram em 62/157 (39%) participantes que tomaram hypericum e em 105/167 (63%) que tomaram imipramina. 4 (3%) participantes que tomavam hypericum desistiram devido a eventos adversos em comparação com 26 (16%) que tomavam imipramina
Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. ¹⁸ Ano: 1999 Duração da intervenção: 8 semanas	(100) <i>H. perforatum</i> 1.050 mg/dia (105) Imipramina 100 mg/dia	(46)	(251)	O extrato de Hypericum foi mais eficaz na redução dos escores de depressão de Hamilton do que o placebo e tão eficaz quanto a imipramina (média - 15,4 (DP 8,1), - 12,1 (7,4) e -14,2 (7,3) respectivamente). Resultados comparáveis foram encontrados para ansiedade de Hamilton e escalas de impressões clínicas globais e foram mais pronunciados para a escala de autoavaliação de depressão de Zung. A qualidade de vida melhorou mais na escala padronizada do componente mental do SF-36 com ambos os tratamentos ativos do que com placebo, mas na escala do componente físico foi melhorada apenas pelo extrato do <i>H. perforatum</i> em comparação com o placebo. A taxa de eventos adversos com o extrato de <i>H. perforatum</i> estava na faixa do grupo placebo, mas menor do que a do grupo imipramina (0,5, 0,6 e 1,2 eventos por paciente, respectivamente).
St John's wort or sertraline? Randomized controlled trial in primary care. ¹⁹ Ano: 2002 Duração da intervenção: 12 semanas	(44) <i>H. perforatum</i> 900 mg (43) Sertralina 50 mg	(0)	(87)	Não houve diferenças importantes nas mudanças nas pontuações médias de Ham-D e BDI (usando análise de intenção de tratar), com e sem ajuste para características demográficas basais, entre os dois grupos em 12 semanas. Significativamente mais efeitos colaterais foram relatados no grupo da sertralina do que no grupo SJW em 2 e 4 semanas de acompanhamento.

Esta revisão de literatura teve como objetivo examinar os estudos publicados sobre os efeitos do *H. perforatum* em pacientes com depressão. A busca abrangeu os últimos vinte e dois anos e incluiu estudos publicados em revistas científicas indexadas na base de dados do Portal de Periódicos da CAPES. Os critérios de inclusão exigiram que os estudos envolvessem intervenções com uso de *H. perforatum* em pacientes com depressão e que incluíssem medidas objetivas de avaliação dos sintomas depressivos.

Dentre as medidas utilizadas para realização do diagnóstico e mensuração da gravidade do quadro depressivo a mais utilizada foi a Escala de Depressão de Hamilton, também conhecida como Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão (HAM-D ou HDRS, na sigla em inglês) sendo esta uma ferramenta amplamente utilizada. A Escala de Hamilton para a Depressão é composta por 17 itens que abrangem uma variedade de sintomas físicos e psicológicos associados à depressão. Os itens avaliados incluem humor deprimido, sentimento de culpa, insônia, ansiedade, agitação, entre outros. Pontuações mais altas indicam maior gravidade dos sintomas depressivos.²⁰

Um total de 118 estudos foram encontrados e 24 foram selecionados para análise nesta revisão de literatura. Desses, 11 foram excluídos após leitura do título e 4 após leitura do resumo, restando 9 estudos que foram incluídos nesta revisão de literatura. Esses estudos tiveram como amostra adultos com diagnóstico de depressão. A maioria dos estudos revisados comparou o efeito do *H. perforatum* com outros antidepressivos alopáticos, sendo os principais a Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina e Imipramina. Um dos estudos selecionados comparou o potencial terapêutico de diferentes doses de *H. perforatum* e outro estudo comparou os escores de depressão no início e final do tratamento em apenas um grupo, sem controle e sem comparar com outros antidepressivos.

A dose de *H. perforatum* nos estudos variou de 500 a 1.800 mg por dia e a duração da intervenção variou de 6 a 12 semanas. Com exceção do estudo que avaliou a profilaxia de recaída e remissão, cuja duração foi de 84 semanas.

Os resultados da maioria dos estudos revisados demonstraram resultados significativos na diminuição do Escore de Depressão com o tratamento com *H. perforatum*. Nos estudos que apresentaram grupo placebo, os resultados demonstraram superioridade do *H. perforatum* em relação ao placebo.

O estudo que comparou as doses de 600 mg/dia e 1.200 mg/dia de *H. perforatum* demonstrou um melhor resultado para remissão dos sintomas depressivos em pacientes que utilizaram a maior dose.

O estudo que teve por objetivo a continuação e o tratamento de manutenção a longo prazo com extrato de *H. perforatum* após tratamento agudo bem-sucedido de depressão leve a moderada concluiu que o extrato de Hypericum dentro do seu perfil de tolerabilidade favorável pode ser uma opção interessante para profilaxia contra remissão e recaída da depressão ao longo prazo. Indicando também, que neste caso, o tratamento profilático de longo prazo possui o mesmo medicamento e a mesma dose terapêutica aplicada durante o tratamento agudo (900 mg/dia).

4 CONCLUSÃO

Nesta revisão integrativa, buscamos compreender sobre o potencial terapêutico do *Hypericum perforatum*, também conhecido como Erva-de-São-João (St John 's Wort), no tratamento do Transtorno Depressivo maior. Ao longo das últimas décadas, tem havido um crescente interesse nesta planta medicinal devido às suas propriedades antidepressivas e efeitos positivos na regulação humor, além de ser um medicamento incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), podendo, assim, ser utilizado como ferramenta do SUS, principalmente no que se refere à Atenção Primária à Saúde.

Através dessa revisão, que se baseou em ensaios clínicos experimentais nacionais e internacionais, pode-se apontar para a eficácia do *H. perforatum* no alívio dos sintomas depressivos. Os resultados sugerem que os compostos ativos presentes na planta, como a hipericina e a hiperforina, podem modular os neurotransmissores cerebrais, como a serotonina, dopamina e noradrenalina, que são os mesmos neurotransmissores alvo dos antidepressivos alopáticos comparados nos ensaios clínicos revisados. Assim, desempenhando um papel crucial na regulação do humor.

Além disso, o *H. perforatum* demonstrou um bom perfil de segurança e pouca incidência de efeitos colaterais. Essa característica é particularmente relevante, considerando a necessidade de tratamentos eficazes e bem tolerados para a depressão. Contudo, é importante ressaltar que a pesquisa sobre o *H. perforatum* ainda apresenta algumas limitações como a variabilidade na dosagem, a falta de padronização dos extratos utilizados nos estudos e a heterogeneidade dos desenhos dos ensaios clínicos podem afetar o que se conclui dos resultados. Além disso, a interação do *H. perforatum* com outros medicamentos também deve ser considerada pois pode interferir no metabolismo de outras substâncias e tal característica não foi sistematicamente avaliada nos estudos desta revisão.

Apesar dessas limitações, os resultados obtidos até o momento indicam que o *H. perforatum* pode ser considerado uma opção terapêutica promissora para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior. No entanto, recomenda-se que seu uso seja empregado sob orientação médica especializada, para que assim, possa ser avaliado adequadamente a condição do paciente, considerar possíveis interações com outros medicamentos e ajustar a dose conforme for necessário.

Pesquisas futuras devem ser realizadas para esclarecer aspectos relacionados à eficácia, dosagem ideal, mecanismos de ação e efeitos a longo prazo do *H. perforatum*. Com um melhor entendimento desses fatores, será possível fornecer recomendações mais embasadas e contribuir para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais abrangentes e personalizadas no tratamento deste transtorno tão prevalente na população mundial.

5 REFERÊNCIAS

1. Lispector C. A paixão segundo G.H. : romance. Rio De Janeiro: Rocco; 2009.
2. Alves ACS, Moraes DC, De Freitas GBL, Almeida DJ. Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L.. Rev bras plantas med [Internet]. 2014 Jul;16(3):593–606. Available from: https://doi.org/10.1590/1983-084X/12_149
3. Peterson B, Nguyen H. St. John's Wort [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557465/>
4. Müller WEG, Rossol R. Effects of *Hypericum* Extract on the Expression of Serotonin Receptors. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. 1994 Jan;7(1):63–4.
5. NUNES A. UTILIZAÇÃO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*Hypericum perforatum* L.) NO TRATAMENTO DE DEPRESSÃO. Visão Acadêmica. 2018 Dec 28;19(3).
6. Ministério D, Saúde. Ministério da Saúde [Internet]. 2006. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapia_no_sus.pdf.
7. World Health Organization (WHO). 2017.
8. Trivedi MH. Major Depressive Disorder in Primary Care. The Journal of Clinical Psychiatry. 2020 Mar 17;81(2).
9. Ciccarelli SK, Noland J. Psychology : DSM 5. 5th ed. Boston: Pearson; 2013.
10. Cândido MR, Oliveira EAR, Monteiro CF de S, Costa JR da, Benício GSR, Costa FLL da. Conceitos e preconceitos sobre transtornos mentais: um debate necessário. SMAD Revista eletrônica saúde mental álcool e drogas [Internet]. 2012 Dec 1;8(3):110–7. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1806-69762012000300002&script=sci_arttext&tlng=pt

11. Kasper S, Anghelescu IG, Szegedi A, Dienel A, Kieser M. Superior efficacy of St John's wort extract WS®5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial [ISRCTN77277298]. *BMC Medicine*. 2006 Jun 23;4(1).
12. Kasper S, Dienel A, Kieser M. Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS® 5570 after successful acute treatment of mild to moderate depression – rationale and study design. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2004 Aug;13(3):176–83.
13. Murck H, Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW, et al. Hypericum extract in patients with MDD and reversed vegetative signs: re-analysis from data of a double-blind, randomized trial of hypericum extract, fluoxetine, and placebo. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2005 Jun;8(2):215–21.
14. Moreno RA, Teng CT, Almeida KM de, Tavares Junior H. Hypericum perforatum versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized double-blind trial in a Brazilian sample. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006 Mar;28(1):29–32.
15. Kasper S, Anghelescu IG, Szegedi A, Dienel A, Kieser M. Superior efficacy of St John's wort extract WS®5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial [ISRCTN77277298]. *BMC Medicine*. 2006 Jun 23;4(1).
16. Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ*. 2005 Feb 11;330(7490):503.
17. Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ [Internet]*. 2000 Sep 2;321(7260):536–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27467/>
18. Philipp M, Kohnen R, Hiller KO, Linde K, Berner M. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks Commentary: Has hypericum found its place in antidepressant treatment? *BMJ*. 1999 Dec 11;319(7224):1534–9.

19. Van Gorp G, Meterissian GB, Haiek LN, McCusker J, Bellavance F. St John's wort or sertraline? Randomized controlled trial in primary care. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien* [Internet]. 2002 May 1;48:905–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12053635/>
20. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al.. Escala Hamilton: estudo das característicaspsicométricas em uma amostra do sul do Brasil. *J bras psiquiatr* [Internet]. 2014Oct;63(4):281–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000036>