

UTILIZAÇÃO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*Hypericum perforatum* L.) NO TRATAMENTO DE DEPRESSÃO

USING THE MEDICINAL PLANT ST. JOHN'S WORT (*Hypericum perforatum* L.) IN DEPRESSION TREATMENT

Aline NUNES¹

1 – Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC/CAV, Lages, SC, Brasil.
Autor para correspondência: alinenunes_bio@hotmail.com

RESUMO:

O Brasil possui a maior taxa de pessoas com depressão na América Latina e a tendência para os próximos anos é um crescente aumento. Para o tratamento dessa doença existem inúmeros tratamentos farmacológicos, no entanto, a utilização errônea de medicamentos pode acarretar em graves problemas à saúde. Assim, existe necessidade de incluir terapias menos agressivas no tratamento de pacientes. Desta forma, surge a possibilidade de utilizar a planta medicinal *Hypericum perforatum* por possuir compostos biologicamente ativos que atuam como Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina (ISRS). O objetivo deste estudo foi elencar pesquisas que reportem os efeitos positivos do *Hypericum perforatum* sobre o tratamento de depressão, dispondo os compostos biologicamente ativos responsáveis por esta ação. Como metodologia adotou-se levantamento bibliográfico em bases de dados eletrônicos, livros científicos e legislação brasileira. Os resultados apontam que a utilização de *H. perforatum* pode suprir necessidades visíveis na saúde pública do país. A atuação dos compostos hipericina, pseudo-hipericina e hiperforina têm demonstrado ação positiva no tratamento de depressão leve, moderada e até mesmo em casos graves. A vantagem de utilizar compostos de plantas medicinais está em possuir menores efeitos nocivos ao organismo.

Palavras-chave: hipericina, hiperforina, compostos bioativos.

ABSTRACT:

Brazil has the highest rate of people with depression in Latin America and the trend for the next few years is increasing. There are numerous pharmacological treatments for the treatment of this disease; however, misuse of medicines can lead to serious health problems. Thus, there is a need to include less aggressive therapies in the treatment of patients. Thus, the possibility of using the medicinal plant *Hypericum perforatum* arises because it possesses biologically active compounds that act as Selective Inhibitors of Serotonin Recapture (SSRI). The objective of this study was to list studies that report the positive effects of *Hypericum perforatum* on the treatment of depression, with the biologically active compounds responsible for this action. As a methodology, a bibliographic survey was used in electronic databases, scientific books and Brazilian legislation. The results indicate that the use of *H. perforatum* can meet the public health needs of the country. The performance of the compounds hypericin, pseudohypericine and hyperforin have shown a positive action in the treatment of mild, moderate depression and even in severe cases. The advantage of using herbal compounds is to have lower harmful effects on the body.

Keywords: hypericin, hyperforin, bioactive compounds.

1. INTRODUÇÃO

A utilização das plantas para fins medicinais esteve presente desde o início da história da humanidade, tendo como intuito o tratamento de diferentes patologias. No Brasil, a cultura empírica de utilizar estas plantas para fins terapêuticos tornou-se meio para criar medicamentos farmacêuticos (VEIGA JUNIOR et al., 2005; SANTOS e ROSITO, 2012). De acordo com Calixto (2005) estima-se que atualmente cerca de 25% a 30% das drogas farmacêuticas são obtidas a partir dos compostos biologicamente ativos das plantas.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para que a planta seja considerada medicinal, é necessário que esta apresente substância ou classes de substâncias responsáveis por ação terapêutica, podendo ser em toda planta ou partes desta (BRASIL, 2010).

A importância em utilizar as plantas para fins medicinais está no baixo custo, eficácia e por ser um produto natural e saudável (MARINHO et al., 2007). A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que 80% da população dos países em desenvolvimento fazem uso de práticas tradicionais para manutenção da saúde, onde 85% utiliza plantas medicinais ou preparações destas. A valorização na utilização destas plantas é extremamente necessária, tanto para uso de âmbito sanitário como no cuidado da própria saúde (ROSA et al., 2011).

Dados fornecidos pelo Ministério da Saúde apontam que a procura por plantas medicinais tem sido cada vez mais intensa. Os medicamentos fitoterápicos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apresentou crescimento na procura em 161% entre os anos de 2013 a 2015 (BRASIL, 2016).

Os fitoterápicos destacam-se de forma significativa no mercado de medicamento. Globalmente o setor movimenta cerca de US\$ 21,7 bilhões ao ano. Mesmo não havendo dados oficiais no Brasil sobre o setor, estima-se que em média US\$ 160 milhões são movimentados por ano (CARVALHO et al., 2008).

A grande importância dada as plantas para uso na medicina, está relacionada com os princípios ativos que a planta sintetiza e armazena durante seu crescimento. Geralmente, em uma mesma planta pode-se encontrar diferentes componentes ativos, e cada grupo de ativos determina uma ação principal ao organismo (ANDERSON et., 1998). De acordo com Carlini et al. (2006), 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.

Um dos gêneros que vem despertado interesse por conta do potencial fitoterápico é o *Hypericum*. Tal gênero comporta aproximadamente 500 espécies no mundo, sendo estas distribuídas nas regiões temperadas e subtropicais (ROBSON, 2012). Dentro do gênero, a planta que detém maiores números em pesquisas acerca de seus compostos ativos é a *Hypericum perforatum*, conhecido popularmente como erva-de-São-João, hipérico (LORENZI e MATTOS, 2002; CORDEIRO et al., 2005)

O *Hypericum perforatum* apresenta capacidade de atuar como antiviral (KUBIN et al., 2005); antimicrobiana (SADDIQUÉ et al., 2010); antitumoral (MISKOVKY, 2002); citoprotetora, neutrófica e anti-inflamatória (BONATERRA et al., 2017). De acordo com Uzbay et al. (2006), a planta tem sido utilizada principalmente no tratamento de depressão unipolar leve e moderada. Estudos de Szegedi et al. (2005), tem se mostrado promissores até mesmo para casos de depressão grave.

A importância do estudo da planta como antidepressivo deve-se ao fato de que o Brasil possui a maior taxa de pessoas com depressão na América Latina, correspondendo à 5,8% da população (WHO, 2017). Nesta questão, surge o abuso de prescrições dos antidepressivos químicos sintéticos, apontados como problema grave na saúde pública do país por apresentar efeitos colaterais indesejáveis, causados tanto pela inespecificidade farmacológica como pela superdosagem. Sendo que alguns dos antidepressivos receitados acabam sendo proibidos por conta dos efeitos colaterais (MORENO, 1999; WAGNER, 2015).

De acordo com o relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020 a depressão poderá ser a segunda causa principal em problemas de saúde do mundo, podendo afetar ambos os sexos, de qualquer faixa etária, de diferentes etnias e condições sociais (WHO, 2001).

Dessa maneira, surge a necessidade de utilizar compostos naturais que atuem tanto quanto drogas farmacêuticas, no entanto, com pouco ou nenhum efeito secundário nocivo ao organismo. Assim, o objetivo desse estudo é descrever o potencial dos compostos biologicamente ativos da espécie *Hypericum perforatum* para tratamento de depressão.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para desenvolvimento do estudo adotou-se levantamento bibliográfico em bases de dados eletrônicos, livros científicos e legislação brasileira. As bases utilizadas foram: Scientific Electronic Library On-line (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

A fim de expandir os resultados utilizou-se palavras em português e inglês, sendo: *Hypericum perforatum*, St. John's Wort, compostos biologicamente ativos, hipericina, bioactive compounds, depressão, depression, extracts, metabólitos secundários, secondary metabolites, óleos essenciais e potential bioactive.

Para estruturação definiu-se apresentar os aspectos botânicos do *H. perforatum* e posteriormente os compostos biologicamente ativos responsável pelo poder fitoterápico da planta.

3. RESULTADOS

3.1 Aspectos botânicos

O gênero *Hypericum* está incluso na família das Hypericaceae, e comporta aproximadamente 500 espécies no mundo (ROBSON, 2012), distribuídas nas regiões temperadas e subtropicais (CRONQUIST, 1981). No Brasil são encontradas 22 espécies, sendo que 19 destas são recorrentes no Rio Grande do Sul (BITTRICH, 2013).

O gênero *Hypericum* apresenta características bastante semelhante entre as espécies. As flores são actinomorfas, hermafroditas, apresentando cálice de 4 a 5 sépalas desiguais, imbricados ou valvados. Corola hipógina de 4 a 5 pétalas assimétricas, amarelas, vermelhas ou alaranjadas. As pétalas e sépalas apresentam glândulas amarelas ou pretas. O gênero chama atenção por exibir estames bastante proeminentes e em grande quantidade (LINNAEUS, 1753; CHOISY, 1821; JIMÉNEZ, 1973).

Dentro do gênero *Hypericum* encontra-se a espécie *Hypericum perforatum*. Esta é uma planta herbácea perene, que está distribuída na Europa, Ásia e norte da África e Estados Unidos (MUHLENBERG, 1793; PENG et al., 2005).

O tamanho médio do *H. perforatum* é de 60 cm, podendo atingir até 1 m de altura. Apresenta sementes bastante pequenas, alongadas e com extremidades arredondas (ARNCKEN, 2000; BILIA et al., 2002). O caule é arredondado e apresenta duas linhas longitudinais salientes, ereto e ramificado no topo. As folhas podem ser ovadas e lineares, com cerca de 7 a 40 mm de comprimento, subcordatas, planas ou moderadamente revolutas. Apresentam numerosas glândulas transparentes que secretam óleo. Possuem pontuações glandulares que variam de pretas a castanhas (BOMBARDELLI e MORAZZONI, 1995; ARNCKEN, 2000; BILIA et al., 2002).

As flores aparecem de forma bastante numerosa, com coloração amarelo-alaranjada, brilhante e dispostas em cimeiras numa espécie de inflorescência paniculada composta. O

cálice e a corola são marcados por pequenos pontos pretos, conhecido como hipericina. As pétalas se apresentam em número de cinco, sendo oblongas e elípticas, assimétricas e também possuem hipericina (BILIA et al., 2002; ALVES et al., 2014). O período de floração na Europa, acontece entre maio e outubro, tendo seu maior pico em junho (BOMBARDELLI e MORAZZONI, 1995).

A raiz do *H. perforatum* apresenta consistência lenhosa e resistente. A cor é amarelo-acastanhada, sendo que sua superfície é coberta de anéis com escamas. São várias ramificações, e durante todo o crescimento a raiz muda de direção inúmeras vezes (ARNCKEN, 2000).

3.2 Compostos biologicamente ativos

O *Hypericum perforatum* contém cerca de dez classes de compostos biologicamente ativos, entre estes encontram-se antraquinonas/naftodiantronas, derivados de floroglucinol, flavonoides, biflavonas, xantonas, aminoácidos, óleos voláteis, vitamina C, taninos, carotenoides e cumarinas (HUSSAIN et al., 2009).

Os estudos relacionados a ação antidepressiva apontam que o grupo antraquinonas/naftodiantronas e floroglucinol são os principais compostos biologicamente ativos que respondem a esta forma de ação (GREESON et al., 2001; RUSSO et al., 2013).

Dentro do grupo dos naftodiantronas os principais compostos relatados são a hipericina e pseudo-hipericina (Figura 1). Os relatos demonstram que a hipericina é o mais poderoso fotossensibilizante natural já descrito, apresentando propriedades bastante específicas, tais como toxicidade mínima, certa seletividade tumoral e taxa de depuração muito maior quando em contato com o corpo hospedeiro (MISKOVSKY, 2002; MARTINEZ-POVEDA et al., 2005; KARIOTI e BILIA, 2010).

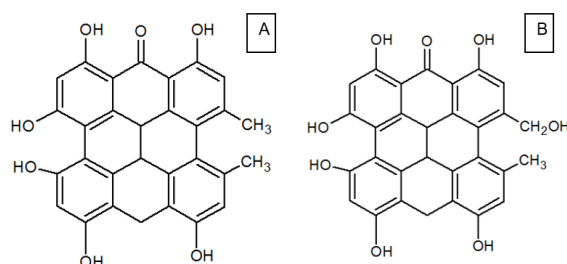


Figura 1 - Fórmula química do composto naftodiantronas A) Hipericina; B) Pseudo-hipericina. Fonte: adaptado de Karppinen, 2010.

A hipericina e pseudo-hipericina são encontradas nas glândulas escuras, que são pequenas pontuações pretas que se estendem em todas as partes aéreas da planta, ocorrendo nas folhas desde as primeiras fases do crescimento (Figura 2). Durante o período de floração, as glândulas escuras expandem-se a quase todas as partes da flor (FORNASIERO et al., 1998; KOSUTH et al., 2003).



Figura 2 - Glândulas escuras presentes na face dorsal do primeiro par de folhas em *Hypericum perforatum*. Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

Estudo realizado por Zhai et al. (2015), mostra que a administração do composto hipericina para tratamento de depressão tem atuação mais rápida do que drogas farmacêuticas testadas. A ação dos medicamentos farmacêuticos induz a redução nos receptores de serotonina, Müller e Rossol (1994) afirmam que a ação de extratos de *Hypericum* tem atuado como Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina (ISRS), da mesma maneira que drogas sintéticas, como por exemplo a fluoxetina.

Para a classe do floroglucinol encontra-se a hiperforina e este destaca-se por ser um dos constituintes fundamentais na atividade antidepressiva do *H. perforatum*, atuando em conjunto com a hipericina e pseudo-hipericina (ZANOLI, 2004). Este composto ativo foi isolado e caracterizado pela primeira vez por apresentar propriedade antibióticas, no entanto, estudos demonstram a capacidade da ação antidepressiva, que anteriormente estava associada somente a hipericina (GUREVICH et al., 1971; BEERHUES, 2006) (Figura 3).

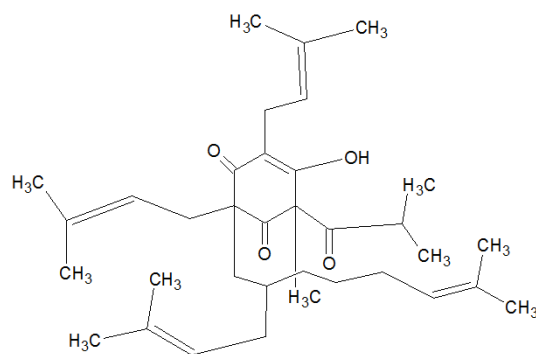


Figura 3 – Componente bioativo Hiperforina, presente na classe floroglucinol. Fonte: adaptado de Karppinen, 2010.

Os estudos mostram que a hiperforina é capaz de agir como inibidor na recaptação da serotonina, dopamina, noradrenalina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e L-glutamato (CHATTERJEE et al., 1998; CAPASSO et al., 2003). Schempp et al. (2002) e Hostanska et al. (2003), mostram a ação da hiperforina também como agente anticancerígeno, onde doses ministradas em ratos e seres humanos, apresentaram inibição nas linhagens de células tumorais.

A administração oral de 1,25 mg/kg/dia com duração de 7 dias dos extratos de hiperforina em ratos, mostrou aumentar a capacidade de aprendizagem destes. Os resultados foram visíveis desde o segundo dia de administração, e as respostas se mantiveram positivas após 9 dias sem tratamento (KLUSA et al., 2001).

Os antidepressivos ISRS acometem numerosos efeitos colaterais ao indivíduo que faz uso destes, entre os efeitos mais frequentes encontram-se os problemas gastrintestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia; psiquiátricos, que incluem agitação, grande ansiedade, insônia, nervosismo, alterações de sono, fadiga; neurológicos como tremores; problemas físicos, perda ou ganho excessivo de peso, reações dermatológicas e disfunções sexuais (GOLDSTEIN e GOODNICK, 1998).

Conhecendo os componentes químicos do *Hypericum perforatum* e ações deste sobre o organismo, Meleiro (2000), testando pacientes que apresentavam depressão leve a moderada, utilizou um extrato de *H. perforatum*, comprovou a eficácia deste após o uso por oito semanas.

A atuação dos compostos hipericina, pseudo-hipericina e hiperforina sobre o tratamento de depressão deve ser considerado como opção para pacientes que sofrem de depressão, pois a atuação deste é comprovada por numerosos estudos, tendo ainda como

benefício menores efeitos nocivos ao organismo.

4. CONCLUSÃO

A espécie *Hypericum perforatum* pode ser utilizada no tratamento de depressão leve a moderada. Os efeitos dos compostos biologicamente ativos da planta sobre o organismo são conhecidos e a administração deste pode sanar problemas de saúde pública, tais como diminuição de prescrições de antidepressivos químicos sintéticos e redução de índices sobre a superdosagem desses medicamentos.

5. AGRADECIMENTO

Ao Fundo de Apoio à Manutenção e ao Desenvolvimento da Educação Superior (**FUMDES**) pelo fomento da bolsa de pesquisa.

6. REFERÊNCIAS

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

ANDERSON, J.E.; CHANG, C.J.; MCLAUGHLIN, J.L. Bioactive components of *Allamanda schottii*. Journal of Natural Products, v. 51, n. 2, p.307-308, 1988.

ARNCKEN, T. Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) als lebendige Imagination der Depression. Elemente der Naturwissenschaft, n.73, p.43-74, 2000.

BEERHUES, L. Hyperforin. Phytochemistry, v. 67, n. 20, p. 2201-2207, 2006.

BILIA, A.R.; GALLORI, S.; VINCIERI, F.F. St. John`s wort and depression: efficacy, safety and tolerability-an update. Life Sciences, v. 70, n. 26, p. 3077-3096, 2002.

BITTRICH, V. Hypericaceae. In. Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2013.

BOMBARDELLI, E.; MORAZZONI, P. *Hypericum perforatum*. Fitoterapia, v. 66, n. 1, p. 43-60, 1995.

BONATERRA, G.A.; SCHWENDLER, A.; HÜTHER, J.; SCHWARZBACH, H.; SCHWARZ, A.; KOLB, C.; ABDEL-AZIZ, H.; KINSCHERF, R. Neurotrophic, Cytoprotective, and Anti-inflammatory Effects of St. John's Wort Extract on Differentiated Mouse Hippocampal HT-22 Neurons. *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, n. 955, p. 1-13, 2017.

BRASIL. Resolução – RDC nº 10, de 09 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde: Uso de fitoterápicos e plantas medicinais cresce no SUS. 2016. Disponível em <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/24205-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais-cresce-no-sus>>. Acesso em 11 de mar. 2018.

CALIXTO, J.B. Twenty-fi ve years of research on medicinal plants in Latin America: a personal review. *Journal of Ethnofarmacology*, v. 100, n. 1-2, p. 131-134, 2005.

CAPASSO, F.; GAGINELLA, T.S.; GRANDOLINI, G.; IZZO, A.A. *Phytotherapy: A Quick Reference to Herbal Medicine*. Springer, 2003.

CARLINI, E.A.; RODRIGUES, E.; MENDES, F.R.; TABACH, R.; GIANFRATTI, B. Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 16, p. 690-695, 2006.

CARVALHO, A.C.B.; BALBINO, E.E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J.P.S. Situação do Registro de Medicamentos Fitoterápicos no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.

CHATTERJEE, S.S., BHATTACHARYA, S.K., WONNEMANN, M., SINGER, A., MULLER, W.E. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sciences*, v. 63, n. 6, p. 499–510, 1998.

CHOISY, J.D. Prodomus d'une monographie de la famille des Hypericinés. Paschoud: Genève, 70p., 1821.

CIRAK, C.; RADUSIËNË J.; KARABÜK, B.S.; JANULIS V., IVANAUSKAS L. Variation of Bioactive Compounds in *Hypericum perforatum* Growing in Turkey During Its Phenological Cycle. *Journal of Integrative Plant Biology*, v. 49, n. 5, p. 615–620, 2007.

CORDEIRO, C.H.G.; CHUNG, M.C.; SACRAMENTO, L.V.S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 15, n. 3, p. 272-278, 2005.

CRONQUIST, A. An integrated system of classification of flowering plants. Columbia University Press: New York, 1262p., 1981.

FORNASIERO, R.B.; BIANCHI, A.; PINETTI, A. Anatomical and ultrastructural observations in *Hypericum perforatum* L. leaves. *Journal Herbs Spices Medical Plants*, v. 5, n. 4, p. 21-33, 1998.

GOLDSTEIN, B.J, GOODNICK, P.J. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders – III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *Journal of Psychopharmacology*, v. 12, p. 55-87, 1998.

GREESON, J.M.; SANFORD, B.; MONTI, D.A. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology*, v. 153, n. 4, p. 402-414, 2001.

GUREVICH, A.I.; DOBRYNIN, V.N.; KOLOSOV, M.N.; POPRAVKO, S.A.; RIABOVA, I.D. Antibiotic hyperforin from *Hypericum perforatum*. *Antibiotiki*, v. 16, n. 6, p. 510-513, 1971.

HOSTANSKA, K.; BOMMER, S.; WEBER, M.; KRASNIQI, B.; SALLER, R. Comparison of the growth-inhibitory effect of *Hypericum perforatum* L. extracts, differing in the concentration of phloroglucinols and flavonoids, on leukaemia cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 55, n. 7, p. 973-980, 2003.

HUSSAIN, S.; ANSARI, Z.H.; ARIF, M. Hyperforin: a lead for antidepressants. *International Journal of Health Research*, v.2, n.1, p.15-22, 2009.

JIMÉNES, C. R. Distribution géographique du Genre *Hypericum* L. section Brathys (Mutis ex L. f.) Choisy, sous-section *Spachim* Keller. *Compte R. Seances Soc. Biogeogr.*, v. 425-433, p. 87-96, 1973.

KARIOTI, A.; BILIA, A.R. Hypericins as potential leads for new therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 11, n. 2, p. 562-594, 2010.

KLUSA, V.; GERMANE, S.; NOLDNER, M.; CHATERJEE, S.S. Hypericum extract and hyperforin: memory – enhancing properties in rodents. *Pharmacopsychiatry*, v. 34, p. 61-69, 2001.

KOSUTH, J.; KOPERDAKOVA, A.T.; HOHTOLA, A.; CELLAROVÁ, E. The content of hypericins and phloroglucinols in *Hypericum perforatum* L. seedlings at early stage of development. *Plant Science*, v. 165, n. 3, p. 515-521, 2003.

KUBIN, A., WIERRANI, F., BURNER, U., ALTH, G., GRUNBERGER, W. Hypericin-the facts about a controversial agent. *Current Pharmaceutical Design*, v. 11, n. 2, p. 233–253, 2005.

LINNAEUS, C. *Species Plantarum*. Laurentius Salvius: Stockholm, 1200p., 1753.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. Ed: Nova Odessa, São Paulo. Instituto Plantarum, 512p, 2002.

MARINHO, M.L.; ALVES, M.S.; RODRIGUES, M.L.C.; ROTONDANO, T.E.F.; VIDAL, I.F.; SILVA, W.W.; ATHAYDE, A.C.R. A utilização de plantas medicinais em medicina veterinária: um resgate do saber popular. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v.9, n.3, p.64-69, 2007.

MARTINEZ-POVEDA, B.; QUESADA, A.R.; MEDINA, M.A. Hypericin in the dark inhibits key steps of angiogenesis in vitro. *European Journal of Pharmacology*, v. 516, n. 2, p. 97-103, 2005.

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

MISKOVSKY, P. Hypericin - a new antiviral and antitumor photosensitizer: mechanism of action and interaction with biological macromolecules. Current Drug Targets, v. 3, n. 1, p. 55-84, 2002.

MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; SOARES, M.B.M. Psicofarmacologia de antidepressivos. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 21, p. 24-40, 1999.

MUHLENBERG, H. Index florae lancastriensis. Transactions of American Philosophical Society, v. 3, p. 157-184, 1793.

MÜLLER, W.E.G.; ROSSOL, R. Effects of Hypericum extract on expression of serotonin receptors. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, v. 7, n. 1, p. 63-64, 1994.

PENG, Y.; YUAN, J.; YE, J. Determination of active components in St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) by capillary electrophoresis with electrochemical detection. Electroanalysis, v.17, n.12, p.1091-1096, 2005.

ROBSON, N.K.B. Studies in the genus *Hypericum* L. (Hypericaceae) 9. Addenda, corrigenda, keys, lists and general discussion. Phytotaxa, v. 72, p. 1-111, 2012.

ROSA, C.; CÂMARA, S.G.; BÉRIA, J.U. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. Ciências & Saúde Coletiva, v. 16, n. 1, p. 311-318, 2011.

RUSSO, E.; SCICCHITANO, F.; WHALLEY, B.J.; MAZZITELLO, C.; CIRIACO, M.; ESPOSITO, S.; PATANÈ, M.; UPTON, R.; PUGLIESE, M.; CHIMIRRI, S.; MAMMÌ, M.; PALLERIA, C.; DE SARRO, G.B. *Hypericum perforatum*: Pharmacokinetic, Mechanism of Action, Tolerability, and Clinical Drug - Drug Interactions. Phytotherapy Research, v. 28, n. 5, p. 643-655, 2014.

SADDIQA, Z.; NAEEM, I.; MAIMOONA, A. A review of the antibacterial activity of **Hypericum perforatum** L. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 131, n. 3, p. 511–521, 2010.

SANTOS, B.M.M.; ROSITO, J.M. Uso de plantas medicinais como instrumento e conscientização: responsabilidade social e ambiental. *Monografias Ambientais*, v. 7, n. 7, p. 1478-1491, 2012.

SCHEMPP, C.M.; SIMON-HAARHAUS, B.; SIMON, J.C. Phototoxic and apoptosis-inducing capacity of pseudohypericin. *Planta Médica*, v. 68, n. 1, p. 171-173, 2002.

SOUTHWELL, I.A.; BOURKE, C.A. Seasonal variation in hypericin content of *Hypericum perforatum*. L. *Biochemical Systematics and Ecology*, v. 56, n. 5, p. 437-441, 2001.

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. *British Medical Journal*, v. 330, n. 7490, p. 503-508, 2005.

UZBAY, T.; KAYIR, H.; COŞKUN, I.; ÖZTÜRK, N.; ÖZTÜRK, Y. Extract of *Hypericum perforatum* blocks nicotine-induced locomotor activity in mice. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 3, n. 1, p. 31-40, 2006.

VEIGA JUNIOR, V.F.; PINTO, A.C.; MACIEL, M.A.M. Plantas medicinais: cura segura? *Plantas medicinais: cura segura? Química Nova*, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

WAGNER, G.A. Tratamento de depressão no idoso além do cloridrato de fluoxetina. *Rev. Saúde Pública*, v. 49, n. 20, p. 1-5, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The world health report: 2001: mental health: new understanding, new hope. Genebra, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Genebra, 2017.

XUE-JIA, Z.; FEN, C.; CHEN, C.; CHAO-RAN, Z.; YONG-NING, L. LC-MS/MS based studies on the anti-depressant effect of hypericin in the chronic unpredictable mild stress rat model. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 169, p. 363-369, 2015.

ZANOLI, P. Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort. *CNS Drug Reviews*, v. 10, n. 3, p. 203-218, 2004.