

HYPERICUM PERFORATUM L. (ERVA-DE-SÃO-JOÃO) NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

HYPERICUM PERFORATUM L. (ST JOHN'S WORT) IN THE TREATMENT OF DEPRESSION: A LITERATURE REVIEW

Jessica Miranda Mascarenhas¹
Juliana Lima Gomes Rodrigues²

RESUMO: A depressão é uma patologia que atinge pessoas em esfera global, crescendo a cada ano. Seus sintomas incluem esgotamento físico e emocional, afetando a interação do indivíduo com a comunidade. Diante dos crescentes casos da doença, o objetivo deste estudo é apresentar uma revisão de literatura narrativa, com a finalidade de investigar o uso da *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão. Foram usados como base de dados, SciElo, PubMed e google Acadêmico, artigos publicados nos anos de 2006 a 2021. Os resultados foram obtidos através de 7 estudos, que demonstraram possível eficácia da *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão. Esta espécie é, uma planta medicinal, capaz de provocar inibição da recaptção de serotonina, noradrenalina e dopamina, provocando a sensação de tranquilidade, modulando o humor, e a redução progressiva da depressão, decorrente da ação de seus principais compostos hipericina e hiperforina. Os estudos analisados, mostraram que a espécie *Hypericum perforatum*, demonstrou eficácia considerável no tratamento em pacientes com depressão leve a moderada, independentemente da idade ou gênero, todavia, o tratamento deve ser acompanhado sob supervisão médica, pois as possíveis interações com outros fármacos podem comprometer o efeito farmacológico.

Palavras-chave: Planta. Ansiedade. Depressão. Hypericum Perforatum. Erva de São João.

ABSTRACT: Depression is a pathology that affects people globally, growing every year. Its symptoms include physical and emotional exhaustion, affecting the individual's interaction with the community. Faced with cases of disease, the objective of this study is to present a review of the narrative literature, with the purpose of investigating the use of *Hypericum perforatum* in the treatment of depression. SciElo, PubMed and Academic google, articles published in the years 2006 to 2021, were used as a basis. This species is capable of causing the reduction and reuptake of serotonin, the reduction of mood and the progressive reduction of serotonin, the reduction of the mood sensation of depression, the correction of the action of its main hiperic compounds for progressive reduction of depression. The studies studied can be considered as adequate treatment for the methods studied, as they cannot be studied with light measure, the treatment must be suitable for medical treatments, as they can be studied with other methods. the pharmacological effect.

Keywords: Plant. Anxiety. Depression. hypericum perforatum. St. John's Wort.

¹Discente do curso de farmácia pela Universidade Salvador- UNIFACS. e-mail: jessicamiranda407@gmail.com.

²Docente de Farmácia pela Universidade Salvador-UNIFACS. E-mail: juliana.rodrigues@unifacs.br.

INTRODUÇÃO

Pacientes acometidos com distúrbios psicológicos vem crescendo a cada ano, acredita-se que cerca de 121 milhões de pessoas no mundo possuem depressão, causando desordem mental e psíquica (ALVES et al 2014). De acordo com a OMS (2011), em nível global, ela está em quarto lugar entre as dez doenças mais tratadas no mundo. Estima-se que nos próximos vinte anos, o índice tenderá a crescer ainda mais.

Segundo WOH (2017) a depressão possui três estágios, leve, moderado ou grave, podendo perdurar por limites diferentes de tempo: semanas, meses ou anos. O agravamento da doença pode afetar a visão real que o sujeito tem da vida, podendo prejudicar a sua tomada de decisões, afastando-o em diferentes esferas da sua vida, tanto em seu intelecto, como no emocional e social

A doença não ocorre unicamente pelo desequilíbrio psicológico do indivíduo, fatores como a genética e aspectos biológicos, podem alterar o modo como o mesmo se comporta na sociedade, levando a aderir ou aflorar a doença. Portanto, a depender da gravidade do caso clínico, o paciente poderá ser tratado com medicamentos convencionais ou à base de fitoterápicos. No entanto, os medicamentos convencionais possuem maiores efeitos colaterais, comparados aos fitoterápicos, com isso, a procura por medicamentos naturais a base de extratos de plantas teve aumento nos últimos anos (NEVES, 2015).

Diante dos crescentes casos, diversos estudos têm sido realizados a fim de validar o uso de plantas medicinais no tratamento da depressão de modo a tratar a doença com menos efeitos colaterais (OMS, 2011). Segundo Alves et al (2014) a utilização de plantas para fins medicinais é uma prática antiga, realizada para curar diversas enfermidades. Nos tempos atuais, essa prática é denominada no grupo das práticas integrativas e complementares, que tem por finalidade assegurar o uso de plantas que possuam finalidade terapêutica, sem comprometer o tratamento e trazendo em sua maioria menores efeitos colaterais.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2018), plantas medicinais são todas aquelas que contêm uma ou mais substâncias que possuam propósitos terapêuticos, ou seja, que em sua composição a planta proporciona aos usuários, ação medicamentosa, a fim de auxiliar ou tratar diversas doenças.

Visando regulamentar o uso, de maneira padronizada, no ano de 2008 foi criada a

Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) por meio do decreto Nº5.813, com a finalidade de garantir à população o uso seguro e racional das plantas medicinais e fitoterápicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2015).

Neste contexto, pode-se destacar os estudos que abordam o uso da *Hypericum perforatum* como tratamento antidepressivo, sendo uma alternativa eficaz, capaz de auxiliar como inibidor seletivo de recaptura da serotonina, noradrenalina e dopamina, através dos seus principais metabólitos hipericina e hiperforina, que tem efeito na regulação do humor (ZHAI, 2015).

Considerando a complexidade da depressão, surge a necessidade de compreender a atuação de compostos naturais que oferecem uma opção de tratamento com efeitos colaterais reduzidos, baixo custo, menor dependência e baixa reincidência da doença.

O objetivo deste estudo, foi realizar uma revisão de literatura acerca da utilização da espécie *Hypericum perforatum*, também conhecida como erva-de-são-joão, como alternativa para o tratamento de pacientes com depressão leve a moderada

MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho tratou-se de uma revisão de bibliográfica. O artigo foi desenvolvido visando descrever a espécie vegetal *Hypericum perforatum* em função do seu uso no tratamento da depressão, sob uma abordagem qualitativa. Foram selecionados livros e artigos científicos utilizando para a busca bases de dados como, Scielo, PubMed, ANVISA e Google acadêmico.

Para realização da busca, foram usadas as palavras-chaves: *Hypericum perforatum*, depressão, fitoterápico e Erva-de-são-João. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 14 anos (2006 a 2021). Os critérios de exclusão utilizados foram assuntos que não estejam relacionados ao tema, artigos em outros idiomas que não sejam portugueses e ingleses e fora do período estabelecido.

RESULTADOS

Foram obtidos 7 estudos que abordaram o tratamento da depressão leve, moderada e aguda, utilizando a espécie *Hypericum perforatum*. As principais características dos estudos selecionados estão descritas no **quadro 1**.

Quadro 1: Efeito da *Hypericum Perforatum* no tratamento da depressão

Autor / Ano	Design Do Estudo	Amostra	Intervenção/ Dosagem (mg)	Duração / Semanas	Resultados
Chiovatto, R, D., Fukuda, E, Y., Feder, D et al. (2011)	Meta-análise	5 estudos clínicos, pacientes com depressão leve - moderada, Idade não informada	Grupo 1: <i>Hypericum</i> 900 mg/dia Grupo 2: Fluoxetina 20 mg/dia	4 a 12	Dos 5 estudos, 4 apresentaram eficácia em pacientes que usaram a <i>Hypericum perforatum</i> , em comparação com a Fluoxetina, apresentando baixo efeito colateral.
Kasper, S., Anghel escu, I, G., Szegedi, A et al. (2006)	Ensaio clínico Randomizado Duplo-cego	293 Pacientes com depressão leve e moderada, idades entre 18 a 65 anos.	Grupo 1: <i>Hypericum</i> 600mg/dia Grupo 2: <i>Hypericum</i> 600*2 mg/dia	6	As amostras de <i>Hypericum perforatum</i> , divididas em dois grupos, com posologias diferentes, obtiveram respostas favoráveis em ambos os grupos, no entanto, o grupo 1 teve melhor retorno terapêutico.
Manne l, M., Kuhn, U., Schmidt, U., et al. (2010)	Ensaio clínico Duplo-cego Randomizado	201 Pacientes tratados com Depressão leve ou moderada, idade entre 18 a 70 anos	<i>Hypericum</i> 600 mg/dia	8	Nesse estudo foram usados placebo e <i>Hypericum</i> , grupo de pacientes com depressão sem causa definida. Ao final do estudo, observou-se melhora de 7,28% a mais nos pacientes que fizeram uso do fitoterápico.
Rapaport, M.H., Nierenberg, A, A., Howland, R.,	Ensaio Clínico Randomizado	169 Pacientes, tratados com Depressão leve, idade não informada	Grupo 1: <i>Hypericum</i> 810 mg/dia Grupo 2: Citalopram 20 mg/dia	12	O grupo que usou <i>Hypericum</i> , apresentou maior eficácia e menor efeito colateral, em comparação ao Citalopram, que obteve 60% de reação adversa

et al. (2011)					nos participantes
Sarris, J., Fava, M., Schweitzer, I. et al. (2012)	Ensaio clínico Pesquisa - participante	124 Pacientes tratados com Depressão moderada e Aguda, idade não informada	Grupo 1: Hypericum 900 mg/dia Grupo 2: Setralina 50 mg/dia	8- 26	O uso prolongado da sertralina proporcionou maiores efeitos colaterais. O uso da Hypericum obteve resultados melhores, no entanto esses resultados foram melhores na fase moderada
Seifritz, E., Hatzinger, M., Trachler, E. (2016)	Ensaio Clínico Duplo-cego Randomizado	121 pacientes tratada com Depressão moderada, idade 18 a 70 anos	Grupo 1: Hypericum 3 cap. de 300 mg/dia Grupo 2: Paroxetina 20 mg/dia	6	O uso do Hypericum, proporcionou baixo efeito colateral, maior resposta como antidepressivo, com melhores resultados, já a paroxetina, adquiriu reação adversa maior, acarretando um distúrbio gastrointestinais
Singer, A., Schmidt, M., Hauke, W. (2011).	Ensaio clínico Randomizado	154 pacientes tratado com Depressão moderada, idade 18 a 74 anos	Grupo 1: Hypericum 900 mg/dia Grupo 2: Citalopram 20 mg/dia	6	O grupo de pacientes que usaram <i>Hypericum</i> , desenvolveu melhora considerável da depressão, com baixa recaída e menor efeito colateral. O Citalopram também obteve bons resultados, porém com maiores reações adversas.

Chiovatto et al. (2011) realizaram uma meta-análise com 5 estudos em comparação com a fluoxetina e *Hypericum perforatum*, a fim de investigar a eficácia da erva em pacientes depressivos, em estágio leve e moderado. Dos 5 estudos selecionados, 4 apresentaram uma melhora considerável da doença com o uso do extrato da planta e

menos efeito adverso e um estudo observou nenhuma diferença entre a erva e o medicamento convencional. Os autores propõem que a *Hypericum perforatum* usada a 900 mg de 1 a 3 vezes ao dia possui uma queda inicial na recaptura da serotonina, noradrenalina e dopamina, além de que a mesma possui uma inibição na MAO (monoaminoxidase), igualmente aos efeitos da fluoxetina com 20 mg uma vez ao dia, porém a erva contém menos efeitos colaterais e dependência ao uso.

Kasper et al. (2006) compararam o uso da *Hypericum perforatum* em duas dosagens, a fim de identificar qual seria mais apropriada para o tratamento, no período de 6 meses. Os pacientes foram divididos em 2 grupos aleatórios, com dosagens diferentes da erva, em forma farmacêutica de comprimidos. O primeiro grupo administrado com 600 mg/d (noite) e o segundo grupo duas vezes ao dia 600 mg (antes do almoço e a noite), a fim de descobrir qual dosagem determinaria melhor eficácia. Ao final do estudo clínico, seguindo a análise de Hamilton (HAMD-17) para validar o experimento, notou-se em ambos os grupos, poucos efeitos colaterais e boas respostas ao tratamento, no entanto, os pacientes do grupo 1, que fizeram uso apenas uma vez a noite, obtiveram melhores respostas ao tratamento.

Segundo Manneal et al. (2010) nesse estudo clínico, duplo-cego, pacientes sujeitos a sintomas de depressão recorrente a 3 meses, sem finalidade aparente, em grau moderado, foram divididos em dois grupos, fizeram uso do placebo e outro da erva, no período de 8 semanas. Neste estudo clínico, foi usado o extrato seco da erva, administrado a dose de 300 mg/d. Ao final do estudo clínico, notaram eficácia maior nos participantes que fizeram uso da *Hypericum perforatum L*, com baixo efeito colateral, comprovando o efeito positivo da erva em comparação aos integrantes que administraram apenas o placebo, sem fins terapêuticos, ao final do estudos todos os participantes passaram por uma avaliação com escala de Hamilton (HAMD-17) a fim de coprovar a eficácia no tratamento.

Rapaport et al. (2011) utilizaram como parâmetro a escala de avaliação de Hamilton para depressão, na qual os pacientes que ficassem entre 10 a 17 pontos, classificaram-se com depressão leve. Foram usados nesse estudo extrato seco de *Hypericum perforatum* administrado como comprimido 810 mg/d, e citalopram comprimido 20 mg/d. Tanto o *Hypericum perforatum* como o citalopram, demonstraram efeito antidepressivo, sendo que a erva teve pouco efeito adverso, em comparação ao uso do medicamento convencional, que

provocou algum efeito colateral em 60% dos participantes.

Seifritz et al. (2016) seguiram o mesmo parâmetro para avaliar o nível da depressão nos pacientes, escala de Hamilton (HAMD- 17) sendo diagnosticados com distúrbio depressivo moderado. Neste estudo foram comparados os sintomas e efeitos dos integrantes que usaram extrato seco de *Hypericum perforatum* 900 mg/d e paroxetina 20 mg/d. A final do estudo, os autores descreveram potencial de tratamento maior nos participantes que fizeram uso do fitoterápico, contendo menos efeitos colaterais.

Poucos estudos fornecem um período maior no tratamento com o uso da erva, por esse motivo o autor Sarris et al. (2012) forneceu dados de um estudo complementar, já realizado pelo próprio autor, com erva-de-são-joão, sertralina e placebo, na fase moderada e aguda da doença. Notou-se que após um período maior de tratamento, os participantes que usaram a sertralina na dose de 100 mg 3 vezes ao dia, apresentaram maiores efeitos colaterais. O uso do extrato de *Hypericum perforatum* na dose de 500 mg três vezes ao dia, por maior tempo, não provocou grandes complicações, baixa reincidência e melhores respostas ao tratamento, de acordo com a escala de hamilton (HAMD-17), mas sem alteração de melhoras na fase aguda da doença.

O autor Singer et al. (2011), coletou participantes aptos a pesquisa, todos acompanhados por psicólogos e classificados com o CID.10, em estágio de depressão leve e moderada. A maior parte dos participantes do estudo eram do sexo feminino, em uma totalidade de 71,4 %. Após avaliação clínica, notou-se melhora significativa nos participantes que usaram cápsulas contendo a *Hypericum*, administrado 900 mg/ dia.

DISCUSSÃO

A espécie *Hypericum perforatum* possui em sua composição diversos grupos aos quais a ação antidepressiva é atribuída, são metabólitos secundários, classificados por antraquinonas/ naftodiantronas (Hipericina), derivados de floroglucinol (hiperforina), flavonoides, biflavonas, xantonas, óleos voláteis, vitamina C, cumarinas, taninos e carotenóides. No entanto, os principais compostos com ação anti depressivos é a hipericina e hiperforina (NAZIRI et al., 2012).

Segundo Russo et al., (2014) a hipericina atua na inibição da Monoamino oxidase (MAO), enzima que estimula a desaminação oxidativa e o segundo composto hiperforina

age bloqueando recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina, modulando o humor.

Os estudos fisiopatológicos da depressão apontam que indivíduos podem apresentar em seus quadros clínicos alterações em fatores endócrinos e exócrinos. Os fatores exócrinos afetam diretamente o equilíbrio no humor, o sono, capacidade de foco e apetite. Já as manifestações de desequilíbrio em fatores endócrinos podem comprometer distúrbios cardiovasculares, cerebro-vasculares, metabólicos, pulmonares e sintomas como dores crônicas (PERITO, 2012).

Além destas, os pacientes com alterações endócrinas possuem redução da enzima MAO, diminuindo o estímulo dos neurotransmissores na fenda pré e pós sináptica, provocando distúrbios psiquiátricos em geral, sendo um deles a depressão. Os antidepressivos aumentam os estímulos dos neurotransmissores que compõe esse sistema, a noradrenalina, dopamina e serotonina, auxiliando na inibição da recaptura destes pela membrana pós-sináptica, no intuito de modular fatores como humor, sono e ansiedade, trazendo melhora ao paciente (PERITO, 2012).

A dosagem do fitoterápico varia, mas não afeta o índice terapêutico. Notou-se nos estudos a eficácia da *Hypericum perforatum*, mesmo em comparação com medicamentos convencionais, apresentando melhores respostas ao tratamento, baixa reincidência da doença e menores efeitos colaterais. Em média, os estudos, ocorreram em período de 4 a 12 semanas, sendo administrados 1 a 3 vezes ao dia, dependendo da dose orientada aos participantes, entretanto, os integrantes que usaram uma vez ao dia, obtiveram melhor resultado.

De acordo com o Memento Fitoterápico (2016), a forma farmacêutica para o tratamento com a *Hypericum perforatum* compõe cápsulas e comprimidos, contendo o extrato seco e tintura, esse manual disponível como documento oficial brasileiro, alega possíveis cuidados na utilização do extrato da erva, visto o uso inadequado, acarretará em possíveis efeitos adversos, como reações alérgicas, fadiga, agitação, irritações gastrointestinais e sensibilidade fotossensibilizante.

Além dos possíveis desconfortos, a erva interage com diversas classes de fármacos como: Ciclosporina, Anticoagulantes, Anticoncepcionais, Cumarínicos, Digoxina, Inibidores da protease, Transcriptase reversa e Teofilina, essas interações são provenientes de alterações nas isoenzimas do citocromo P450, que tem por finalidade

modular o metabolismo de diversas substâncias, sendo responsável por aumentar as excreções dos fármacos no organismo, diminuindo o efeito ou aumentando o potencial de ação, causando toxicidade (BRASIL, 2020).

Visando o uso adequado, recomenda-se a utilização de *Hypericum perforatum* sob prescrição médica, para que ocorra o tratamento da maneira adequada, evitando possíveis interações medicamentosas ou reações adversas ao tratamento (MEMENTO FITOTERÁPICO P.55 1 EDIÇÃO 2016).

De acordo com a OMS, dados revelam que no ano de 2030, a depressão será uma das doenças que mais acometem a população mundialmente (OMS 2011). Segundo secretaria de vigilância em saúde (2021) a taxa de suicídio no Brasil, entre 2010 a 2019 foi de 112.230, caracterizando uma das principais causas de mortalidade relaciona-se por depressão, Visando essa definição, a revisão de literatura, abordou uma alternativa de tratamento eficaz, com o uso da *Hypericum perforatum*, contendo menores efeitos colaterais e baixa dependência ao tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A depressão é considerada o “mal do século”, pois inibe a capacidade de controlar o humor e as emoções. Diante dos dados demonstrados, foi possível sugerir que a espécie *Hypericum perforatum* possui ação antidepressiva eficaz, contendo menores efeitos colaterais e baixa reincidência da doença o efeito antidepressivo é atribuído principalmente a presença dos compostos hipericina e hiperiforina.

Em contrapartida, os estudos sobre a planta em função da depressão são escassos e pouco atuais, gerando inconsistências, sendo necessário maior aprofundamento. O uso racional do fitoterápico depende de fatores como análise de possíveis interações medicamentosas e efeitos adversos, por esse motivo, haverá necessidade de obter um acompanhamento médico e farmacêutico, para evitar esses problemas e proporcionar tratamento eficaz e seguro.

REFERÊNCIA

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

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bulas Padrão de Medicamentos Fitoterápicos*. 2015. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/anos-antecedentes/agencia-padroniza-bulas-de-fitoterapicos-e-especificos>>. Acesso em: 12 Abril. 2021.

CHIOVATTO, R.D., Fukuda, E.Y., Feder, D., N. et al. *Fluoxetina ou Hypericum perforatum no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado? Uma revisão*. Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde, v.36, n. 3, p. 168-75, 2011.

COUTO, L.S. *Plantas com ação adaptogénica usadas no combate ao stress: Panax ginseng e Rhodiola rósea*. 42 p. Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2013.

KASPER, S.; Anghelescu, I. G.; Szegedi, A. et al. *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*. Biomed ceneter BMC medicine (2006).

MANNEL, M.; KUHN,U.; SCHMIDT,U. et al. *St. John's wort extract LI160 for the treatment of depression with atypical features – A double-blind, randomized, and placebo-controlled trial*. Vol, 44 pag, 160 – 767, 2010.

MEMENTO FITOTERÁPICO- BRASÍLIA. FARMACOPEIA BRASILEIRA 1 EDIÇÃO. Editora Copyright – 2016 pag 55 – 56 . Acesso em : 18 maio de 2021, 2016.

MIRANDA, M. V.; FIRMO, W. C. A.; ALVES, L. P. L. et al. *Depressão infantil: aspectos gerais, diagnóstico e tratamento*. Cadernos de Pesquisa, v. 20, n. 3, p. 101-111, 2013.

MINISTERIO da saúde. *Política nacional de praticas integrativas e complementares no SUS*. Disponível em: [PNPIC.pdf](#). Acessado em: 20 de junho de 2021. 2015.

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

NEVES, A. L. A. *TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO*. Acessado em: <http://hdl.handle.net/10284/5309>. Acessado em: 10 de outubro de 2021.

ORGANIZAÇÃO Mundial de Saúde. *Relatório sobre saúde no mundo. Saúde mental: nova concepção, nova esperança ano*. Disponível em: https://www.who.int/whr/2001/en/whr01_djmessage_po.pdf, 2011.

PERITO, M. E. S; Fortunato. J. J. *Marcadores biológicos da depressão: Uma revisão sobre a expressão de fatores neurotróficos*. Trabalho realizado no Laboratório de Neurociências da Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão-SC, Brasil, 2012.

QUEVADO, J.; Nardi, A. E.; Silva. A. G. *Depressão Teórica E Clínica*. PAG 6. Acesso em: 21 de maio de 2021, 2018.

RAPAPORT, M.H., Nierenberg, A.A., Howland, R. et al. *The treatment of minor depression with St. John's wort or citalopram: failure to show benefit over placebo*. *J. Psychiatr*, 2011.

RUSSO, E.; Scicchitano, F.; Benjamin, J. et al. *Hypericum perforatum: Pharmacokinetic, Mechanism of Action, Tolerability, and Clinical Drug-Drug Interactions*. *Pesquisa em fitoterapia*, v. 28. <https://doi.org/10.1002/ptr.5050>, 2013.

SARRIS, J., Fava, M., Schweitzer, I. et al. *St John's Wort (Hypericum perforatum) versus Sertraline and Placebo in Major Depressive Disorder: Continuation Data from a 26-Week RCT*, 2012.

SECRETARIA de seguranda em saúde - ministério da saúde. *Boletim epidemiológico*. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_33_final.pdf. Acessado: 23 de março de 2022, 2021.

SEIFRITZ. E; HATZINGER.M; HOLSBOER-TRACHSLER. E. (2016) *Efficacy of Hypericum extract WS® 5570 compared with paroxetine in patients with a moderate major depressive episode - a subgroup analysis*. *international Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. Singer, A.; Schmidt, M.; Hauke, W. et al. *Duration of response after treatment of mild to moderate depression with Hypericum extract STW 3-VI, citalopram and placebo: A reanalysis of data from a controlled clinical trial*. *Phytomedicine* 18(8-9), 739-742, 2011.

SOUZA, J. A de M & SILVA, C. de P. *CHÁS E FITOTERÁPICOS INDICADOS PARA DISTÚRBIOS DO SONO, ANSIEDADE E DEPRESSÃO, DISPONIBILIZADOS EM ESTABELECIMENTOS COMERCIAIS DE SÃO CAETANO DO SUL*, 2018.

SOUZA, Milene.; GODINHO, Loriane. *ATUAÇÃO DO HYPERICUM PERFORATUM NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO*. Filadélfia, Rev. Terra & Cult., Londrina, v. 36, n. 71, pág 51 - 65, unifili, jul./dez. 2020.

Zirak, N.; Shafiee, M.; Soltani, G. et al. *Hypericum perforatum in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action*. Mashhad University of Medical Sciences, 2018.

ZIMMERMAN, M, N.; Martinez, J,H.; Young,D. et al. *Severity classification on the Hamilton depression rating scale*, 2013.

ZHAI, X, J.; Chen, F.; Chen, C. et al. *LC-MS/MS based studies on the anti-depressant effect of hypericin in the chronic unpredictable mild stress rat model*. 2015.