



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

ELIVANI SOARES SANTANA

**ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DO
MEDICAMENTO FITOTERÁPICO *Hypericum*
perforatum L.**

ARIQUEMES – RO

2011

Elivani Soares Santana

**ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DO
MEDICAMENTO FITOTERÁPICO *Hypericum*
perforatum L.**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Ms. Fábila Maria Pereira de Sá

ARIQUEMES – RO

2011

Elivani Soares Santana

**ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DO
MEDICAMENTO FITOTERÁPICO *Hypericum
perforatum* L.**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientadora Profa. Ms. Fábiana Maria Pereira de Sá
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Profa. Ms. Nathália Vieira Barbosa
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Profa. Esp. Vera Lúcia Matias Gomes Geron
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 07 de dezembro de 2011

Dedico à minha família que tanto me ajudou, incentivou e encorajou nos momentos difíceis e, também permaneceu junto a mim, nos momentos de alegria. À minha mãe, Zilda, pelo exemplo de vida, de luta, de trabalho e de determinação. À minha irmã, Rosângila, pelo companheirismo e por estar sempre ao meu lado nesta que foi a “nossa luta”. Dedico principalmente à minha filha, Ana Clara, pelo carinho e pela compreensão diante de minha ausência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me proporcionar concluir mais esta etapa da minha vida, divido este momento tão especial com minha filha Ana clara, minha mãe Zilda Soares Santana, minha família que muitas vezes estive ausente mesmo assim souberam compreender e me incentivaram mesmo nas horas de tribulações foram vocês que me deram força, por isso muito obrigada.

Agradeço a todos os discentes, principalmente a Maria Aparecida Lemos, Junielle Rodrigues Miranda Nascimento de Oliveira, Priscila Rodrigues Barreto Ribeiro, e principalmente minha amiga e irmã Rosângila Soares Santana pela amizade verdadeira e por estar comigo nos momentos difíceis que vivemos juntas.

É difícil agradecer todas as pessoas que de algum modo, nos momentos serenos e ou apreensivos, colaboraram para a construção deste trabalho, por isso agradeço à todos de coração. Principalmente às minhas amigas advogada Laura Marinho Zarranz, administradora Ana Cristina, minha sobrinha, a odontóloga Silara Sayane Colla, meu sobrinho, farmacêutico Jean Carlos Soares, Maria Aparecida Lemos. Por ter me ajudando em mais essa batalha, pois sem vocês não seria possível, vocês já fazem parte da minha formação profissional.

Agradeço aos Professores, Esp. Vera Lucia Matias Gomes Geron, Prof^o. Esp. Jonas da Silva Canuto Prof^a. Esp. Lilian Cristina Macedo, e todos os professores que contribuí direta ou indiretamente para conclusão deste trabalho.

Agradeço minha orientadora Prof^a. MS. Fábila Maria Pereira de Sá.

Divido esta vitória com todos que tornaram minha vida mais afetuosa nesta caminhada.

*“O medicamento não pode ser tido
como uma mercadoria qualquer.”*

Maria Dulce F. Cotrim.

RESUMO

Apesar do surgimento e advento da indústria farmacêutica, os medicamentos fitoterápicos continuam sendo utilizados em grande escala, dentre eles, destaca-se o extrato de *Hypericum perforatum* L, por apresentar atividade contra depressão leve e moderada. Assim, o objetivo do trabalho foi discorrer sobre os aspectos químicos e farmacológicos do medicamento fitoterápico *Hypericum perforatum* L. Tratou-se de um estudo de revisão de literatura. O extrato de *H. perforatum* L apresenta efeitos significativos sobre o Sistema Nervoso Central, o que pode explicar sua ação sobre a depressão. Tal efeito tem despertado interesse e dado causa a vários estudos, uma vez que a referida planta é tão efetiva quanto os antidepressivos sintéticos. Trata-se de uma planta herbácea pertencente à família Hipericaceae que contém pelo menos nove grupos de compostos que podem contribuir para seu efeito farmacológico, mas o seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado. No Brasil, o seu uso tem sido regulamentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Entretanto, seu uso deve ser cauteloso, pois os fitoterápicos podem apresentar efeitos adversos e interações medicamentosas como qualquer medicamento.

Palavras-chave: Medicamentos fitoterápicos, *Hypericum perforatum*, Depressão.

ABSTRACT

Despite the rise and advent of the pharmacy industry, herbal medicines are still used on a large scale, among them, there is the extract of *Hypericum perforatum* L., due to its activity against mild and moderate depression. The objective of this study was to discuss the chemical and pharmacological aspects of herbal medicine *H. perforatum* L. It was a literature review. The extract of *H. perforatum* L. has significant effects that have aroused interest and given rise to several studies, because the referred plant is as effective as synthetic antidepressants. It is a herbaceous plant belonging to the Hypericaceae family that contains at least nine groups of compounds that may contribute to its pharmacological effect, but its mechanism of action has not been fully elucidated. In Brazil, its use is regulated by the National Agency of Sanitary Surveillance. Which have adverse effects and drug interactions with any medication.

Keywords: Phytotherapeutics medicines, *Hypericum perforatum* L, Depression.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Flor do <i>Hypericum perforatum L</i>	17
Figura 2	Folha do <i>Hypericum perforatum L</i>	17
Figura 3	Estrutura química da Hipericina	19
Figura 4	Estrutura química da Pseudo-hipericina	19
Figura 5	Estrutura química da Ciclopseudo-hipericina	19
Figura 6	Estrutura química da Hiperforina	20
Figura 7	Estrutura química do Flavonóide (quercetina)	20
Figura 8	Estrutura química da xantona	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
COMT	catecolaminas
DNA	ácido desoxirribonucleico
DA	Dopamina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido Gama-Aminobulírico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
5 HT	5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
MAO	Monoamina Oxidase
MS	Ministerio da Saúde
NCBI	National Center for Biotechnology Infotmation Taxonomy
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NMDA	N-Metil-DAaspartato
NA	Noradrenalina
OMS	Organização Mundial de Saúde
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RE	Resoluções Específicas
Scielo	Scientific Electronic Library Online
SNC	Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 METODOLOGIA.....	14
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DO USO DE PLANTAS COMO RECURSO TERAPÊUTICO.....	15
4.2 CARACTERÍSTICAS BOTÂNICAS E QUÍMICAS DO <i>Hypericum perforatum</i> LINNAEUS, 1758.....	16
4.3 <i>Hypericum perforatum</i> L E DEPRESSÃO.....	23
4.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DO <i>Hypericum perforatum</i> L.....	25
4.5 LEGISLAÇÃO DOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL.....	27
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

INTRODUÇÃO

Quaisquer plantas que tenham alguma ação farmacológica são consideradas plantas medicinais. Essas plantas possuem diversas aplicações, podendo ser utilizadas em vários tipos de tratamentos contra as mais variadas enfermidades (FOGLIO et al., 2006).

A utilização de plantas medicinais, com fins terapêuticos, faz parte da civilização humana desde a antiguidade, quando, o seu uso era baseado em rituais e a manipulação feita por curandeiros (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006). Entretanto, com o surgimento da indústria farmacêutica, os medicamentos industrializados foram ganhando espaço no mercado, apesar da ampla utilização dos medicamentos fitoterápicos ainda nos dias de hoje.

Dentre os fitoterápicos, merece destaque o extrato de *Hypericum perforatum* L., utilizado para o tratamento de depressão leve a moderada. Trata-se de uma planta herbácea pertencente à família Hipericaceae, com aproximadamente 370 espécies arbustivas e semi-arbustivas, perenes e semi-perenes. Pode ser encontrada em regiões de clima temperado, como Europa, Ásia e norte da África, tendo sido adaptada ao clima dos Estados Unidos. É conhecida popularmente como Erva-de-São-João ou Hipérico (ALVES, 2001; BALLONE, 2005).

Os extratos etanólicos, preparados com as flores da planta, possuem em sua composição química alguns grupos de substâncias como diantronas, hipericina e pseudohipericina, acilfloroglucinóis, hiperforina, adiperforina e furohiperforina, glicosídeos flavanóidicos, biflavonóides, protoantociandinas e xantonas, entre outras (ALVES, 2001).

A composição química do *H. perforatum* L vem sendo alvo de muitos estudos, principalmente por seus efeitos antidepressivo, antiviral e antibacteriano. Barnes, Anderson e Philipson (2001) e Bilia, Gallori e Vincieri (2002) afirmaram que o efeito antidepressivo dessa planta é o que tem despertado maior interesse e dado causa a vários estudos clínicos, tendo em vista ser tão efetivo quanto dos antidepressivos sintéticos.

A maior preocupação com o crescimento da utilização deste fitoterápico está associada às reações adversas quando utilizado com outros medicamentos, levando em consideração que o seu uso inadequado, desrespeitando as orientações

médicas, pode causar sérios riscos à saúde (CORDEIRO; CHAUNG; SAGRAMENTO, 2005; COSTA; FERNANDES, 2009).

Por outro lado, a tendência é que a utilização desse fitoterápico cresça ainda mais. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) nas duas próximas décadas, haverá aumento no número de deprimidos. Ainda conforme a OMS, no ano de 2020, a depressão representará a segunda doença que mais acompanhará os anos de vida útil da população mundial (MONTEIRO; VIEIRA, 2007; BARROS et al., 2011).

Assim, o conhecimento dos efeitos terapêuticos e adversos de fitoterápicos, neste caso do Hipérico, é importante, para uma melhor orientação aos pacientes, com o intuito, principalmente, de minimizar efeitos adversos e interações medicamentosas decorrentes do uso indiscriminado de medicamentos à base de plantas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre aspectos químicos e farmacológicos do medicamento fitoterápico *Hypericum perforatum* L.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Compilar informações sobre a evolução do uso de plantas com fins medicinais;

Relacionar os compostos ativos do medicamento *H. perforatum* L. em concordância à sua atividade farmacológica;

Destacar a legislação que regulamenta a produção e comercialização de medicamentos fitoterápicos no Brasil, especificamente aqueles destinados ao tratamento da depressão.

3 METODOLOGIA

Este estudo é do tipo de revisão de literatura, desenvolvido com base em material previamente elaborado por outros autores no período de 1997 a 2011, e sua busca foi realizada utilizando-se as plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e os portais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Ministério da Saúde (MS), além de livros que abordam o assunto. A estratégia de busca inclui artigos, manuais normativos, dissertações, teses, publicações e documentos oficiais, como portarias e resoluções, e a pesquisa se realizou entre os meses de fevereiro a novembro de 2011.

A análise dos dados encontrados na literatura foi realizada através da seleção do material pertinente, o que foi possível através do estabelecimento de palavras-chave para a procura do material, a saber: Medicamentos fitoterápicos, *Hypericum perforatum* L, Depressão. Na estruturação do trabalho selecionou-se material referente aos principais aspectos químicos e farmacológicos do medicamento fitoterápico *Hypericum perforatum* L. bem como à legislação aplicada à produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DO USO DE PLANTAS COMO RECURSO TERAPÊUTICO

O uso de plantas medicinais no alívio de sintomas de doenças é uma prática antiga. Os primeiros registros dessa prática foram encontrados no Papiro de Ebers há 1500 a.C., e nele foram descritas centenas de plantas medicinais. Os discípulos de Aristóteles, em 384-322 a.C, já haviam catalogado cerca de 500 espécies de vegetais (VASCONCELOS et al., 2005; VIEGAS-JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

As plantas medicinais são usadas como recurso terapêutico na saúde humana, noção esta que foi sendo construída entre as pessoas que articulavam cultura e saúde, uma vez que tais aspectos não ocorrem isoladamente. Na época primitiva, a humanidade utilizava as plantas para tratar diferentes tipos de enfermidades, sejam espirituais ou físicas. (ALEXANDE et al., 2005; ALVIM et al., 2006)

Tomazzoni, Negrelle e Centa (2006), relataram que na antiguidade, a utilização de plantas como medicamento era baseada em rituais e sua manipulação era realizada por curandeiros. Relatam ainda que o uso de plantas medicinais data de 2000 a.C., o que confirma a teoria de que esta prática vem sendo passada de geração para geração.

O pai da medicina, como era conhecido Hipócrates, que viveu por volta de 460-361 a.C., usava plantas medicinais na cura de seus pacientes. Os seus estudos foram muito importantes para o conhecimento de diversas plantas medicinais, tendo escrito a obra intitulada *Corpus Hippocraticum*, considerada a mais clara e completa da antiguidade (PINTO et al., 2002; DUTRA, 2009).

São consideradas medicinais quaisquer plantas que tenham alguma ação farmacológica. Suas aplicações são vastas e podem ser utilizadas em vários tipos de tratamentos e enfermidades. Além da utilização na medicina popular com finalidade terapêutica, vêm contribuindo para obtenção de vários fármacos (RODRIGUES; CARLINI, 2002).

Novas moléculas são descritas, constantemente na literatura, sendo algumas de relevante ação farmacológica. Cerca de 50% dos medicamentos utilizados no mundo são de origem sintética e 25% de origem vegetal, isolados ou semi-sintéticos.

Dos medicamentos prescritos nos países industrializados, 25% são originados de plantas. Nos últimos 20 anos, os fármacos de origem natural encontrados nos mercados são de pesquisa científica de países como China, Coréia e Japão (FOGLIO et al., 2006).

Ainda hoje, no Brasil, as plantas medicinais são facilmente encontradas, tanto nas pequenas cidades, quanto nas de grande porte, em feiras livres, mercados populares e até mesmo nos quintais residenciais. Somente na Amazônia, em duas comunidades que vivem nas margens da Baía de Marajó, estado do Pará, foram catalogadas 260 espécies entre nativas e cultivadas (MARCIEL et al., 2001).

4.2 CARACTERÍSTICAS BOTÂNICAS E QUÍMICAS *Hypericum perforatum* Linnaeus, 1758

De acordo com o *National Center for Biotechnology Information Taxonomy* (NCBI), o *H. perforatum L* apresenta a classificação taxonômica descrita no Quadro 1.

Reino	Família	Tribo	Gênero	Espécie
Viridiplantae	Hypericaceae	Hypericeae	<i>Hypericum</i>	<i>Hypericum perforatum</i>

Fonte: NCBI *Taxonomy* (2011).

Quadro 1: Classificação taxonômica do *Hypericum perforatum L*

O *H. perforatum L* é uma planta herbácea pertencente à família Hipericaceae, com aproximadamente 370 espécies arbustivas e semi-arbustivas, perenes e semi-perenes. É encontrada em regiões de clima temperado, como Europa, Ásia e norte da África e foi adaptada ao clima dos Estados Unidos, sendo conhecida popularmente como Erva-de-São-João ou Hipérico (Figuras 1 e 2). Na Europa pode ser encontrada nas estradas, vales e bosques (ALVES, 2001; BALLONE, 2005).



Fonte: Pereira, Ferro (2008)

Figura 1: Flor do *Hypericum perforatum* L



Fonte: Pereira, Ferro (2008)

Figura 2: Folha do *Hypericum perforatum* L

O período de floração ocorre entre os meses de maio e outubro, as flores são numerosas, dispostas em cimeiras numa espécie de inflorescência paniculada composta. As pétalas são oblongas a elípticas, com lados desiguais e numerosas pontuações negras (RAMOS; CRUZ; MARTINHO, 2010).

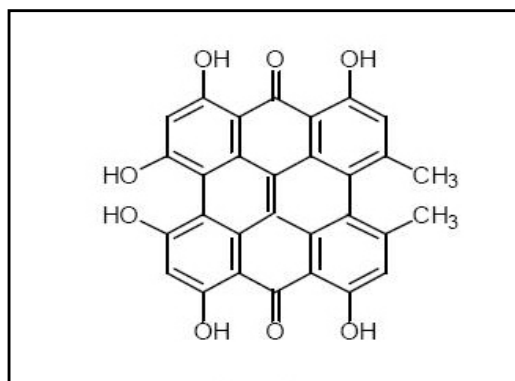
Costa e Fernandes (2009) caracterizaram o *H. perforatum* L. como sendo uma planta cuja altura pode chegar a cerca de 40 a 90 cm, com folhas opostas, alongadas, obtusas, de bordos inteiros e com numerosos pontos translúcidos e algumas pontuações glandulares pretas ou castanhas. As partes utilizadas no preparo do medicamento são as flores, que formam um ramallete terminal, uma película de cor amarelo-ouro e são próprias de lugar sombrio. Apresentam sabor aromático e a coleta ocorre quando a planta está em plena floração, cortando-se as flores.

No Brasil, a família Hipericaceae é representada por 21 gêneros e 183 espécies, sendo a espécie *Hypericum brasiliense* a mais estudada. O *H. perforatum* L. é comumente encontrado nas regiões sul e sudeste do Brasil, caracteriza-se pela forma de arbusto e é constituída quimicamente de flavonóide, xantonas e floroglucinóis (RODRIGUES; CARLINI, 2002; FRANÇA et al., 2009).

A partir das flores são preparados extratos etanólicos que possuem em sua composição química alguns grupos de substâncias, como diantronas, hipericina e pseudohipericina, acilfloroglucinóis, hiperforina, adiperforina e furohiperforina, glicosídeos flavanoídicos, biflavonóides, protoantociandinas e xantonas, entre outras (ALVES, 2001).

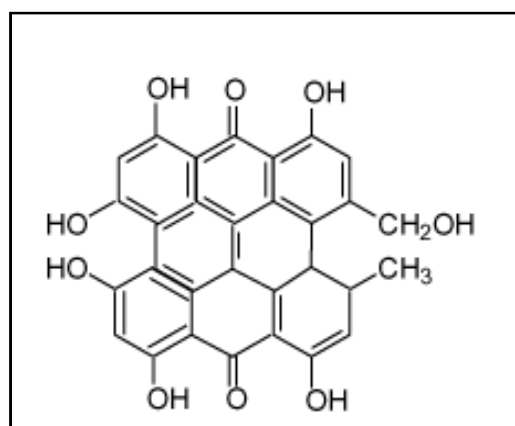
O *H. perforatum* L. contém pelo menos nove grupos de compostos que podem contribuir para seu efeito farmacológico, mas o mecanismo de ação de muitos compostos constituintes ainda não foi totalmente elucidado. No entanto, esta planta é conhecida por ter efeitos significativos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), o que pode explicar sua ação sobre a depressão (HENDERSON et al., 2002).

A composição química do *H. perforatum* L. vem sendo estudada, devido principalmente aos seus efeitos antidepressivo, antiviral e antibacteriano (BARNES; ANDERSON; PHILIPSON, 2001). Os compostos ativos foram identificados em várias partes das plantas como flor, folha e caule: flavonóides com atividade antiviral e antiinflamatória como campferol, luterolina, miricetina e isoquercitrina. A hipericina (Figura 3), pseudo-hipericina (Figura 4), ciclopseudo-hipericina (Figura 5), hiperforina (Figura 6), isohipericina, a emodina-antrone, as xantonas e os óleos essenciais ricos em hidrocarbonetos terpênicos. Este grupo de compostos é responsável pelos efeitos farmacológicos do *H. perforatum* L (DINIZ; ASTARITA; SANTARÉM, 2007).



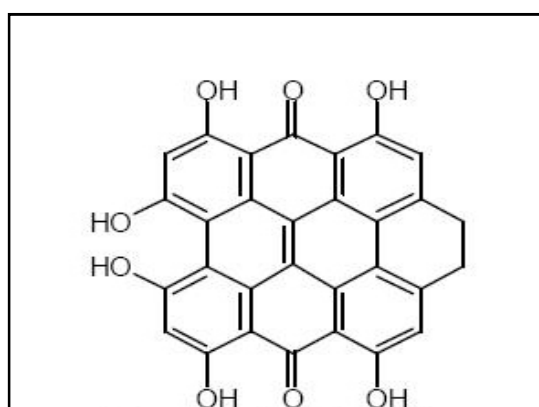
Fonte: Veigas, Jr. (2006)

Figura 3: Estrutura química da hipericina



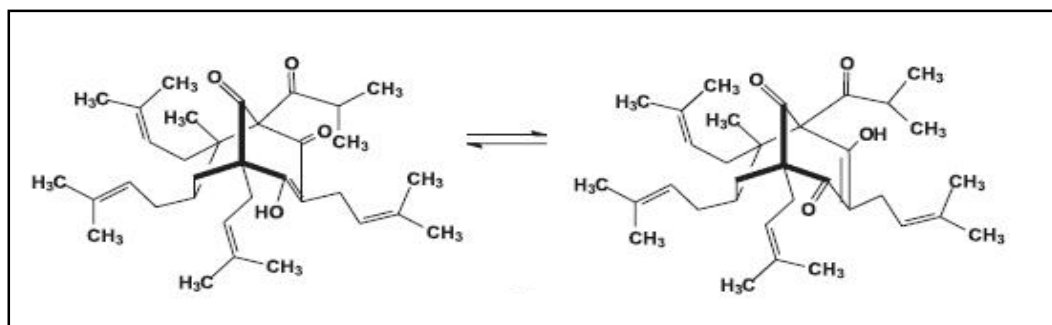
Fonte: Veigas, Jr. (2006)

Figura 4: Estrutura química da pseudo-hipericina



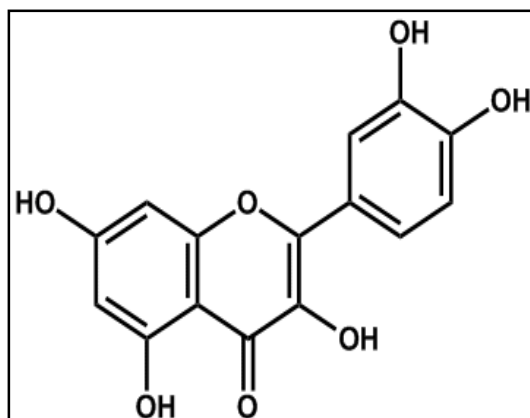
Fonte: Alves (2001)

Figura 5: Estrutura química da ciclopseudo-hipericina



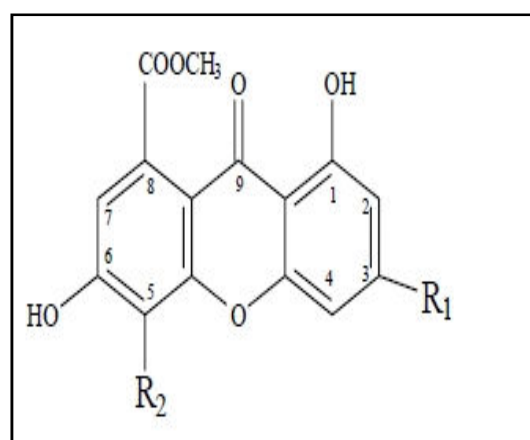
Fonte: Veigas, Jr. (2001)

Figura 6: Estrutura química da hiperforina



Fonte: Veigas, Jr. (2001)

Figura 7: Estrutura química do Flavonóide (quercetina)



Fonte: Veigas, Jr. (2001)

Figura 8: Estrutura química da Xantona

A hipericina é encontrada nas pequenas pontuações pretas em todas as partes aéreas da planta, havendo acúmulo nas folhas, desde o início do crescimento e durante o período de floração. Por alguns anos, a hipericina foi considerada o principal constituinte ativo do *H. perforatum L* (BORGES et al., 2005). Hoje em dia, essa hipótese é algo simplista, que foi afastada, porém, pensa-se que, de alguma forma, este constituinte seja importante na atividade farmacológica dos extratos do *H. perforatum L* (SOELBERG; JORGENSEN; JÄGER, 2007).

Originalmente, a hipericina foi isolada por meio da extração do material vegetal com metanol e tratada com ácido clorídrico. O precipitado formado com piridina é redissolvido e, acidificando a solução, formam-se cristais de hipericina. Hoje, vários outros métodos de extração são utilizados (SOUZA et al., 2006).

A estrutura química da hipericina é constituída por um extenso sistema de anéis aromáticos e sua cor vermelha intensa é resultado da absorção de luz. É derivada do metabolismo antraquinônico. Os primeiros compostos isoláveis das plantas são os proto-derivados, tais como proto-hipericina e protopseudo-hipericina, sendo que a diferença entre eles está na ausência de ligação 4,4'. Através da ação da luz, estes compostos como proto-hipericina e protopseudo-hipericina são facilmente convertíveis nos produtos estáveis hipericina e pseudo-hipericina. A principal naftodiantrona presente no *H. perforatum L* é a pseudo-hipericina, encontrada geralmente em quantidade bastante superior que a hipericina. Destaca-se também a presença da ciclopseudo-hipericina, que supostamente é um produto da oxidação da pseudo-hipericina (MALE et al., 2006).

A concentração da hipericina e a pseudohipericina na planta pode variar entre 0,03 e 0,3%, percentual que depende do estado de desenvolvimento da planta, devendo ser cauteloso o seu uso, por causa de sua fototoxicidade (D'JPPOLITO; ROCHA; SILVA, 2005).

A hiperforina, por sua vez, é um acifloroglucinol poliprenilado considerado um constituinte fundamental para atividade antidepressiva do *H. perforatum L*. Por este motivo, atualmente, é o composto mais estudado, tendo sido isolado e caracterizado pela primeira vez, por sua propriedade antibiótica. A estrutura da hiperforina foi determinada inicialmente por degradação química. Trata-se de um constituinte facilmente oxidável, fotossensível, como os demais floroglucinóis presentes nesta espécie. É um composto lipofílico podendo ser extraído do material vegetal através

der n-heptano ou por pressão de gás carbônico (CO₂) e também com álcool e outros solventes orgânicos (SOELBEG; JORGENSEN; Bolt JAGER, 2007; FIGUEIRÓI et al.,2010).

A hiperforina é, em termos de quantidade, o principal constituinte do extrato de *H. perforatum* L, alcançando aproximadamente 5% do peso seco das flores da planta (DORDEVIR et al., 2010).

Ainda conforme o mesmo autor, as maiores concentrações da hiperforina são encontradas nas partes reprodutivas da planta, acumulando-se primeiramente no pistilo, mas ao contrário do que se supunha, a hiperforina pode ser encontrada nas folhas onde o seu teor pode chegar a 1,5%. Os teores de floroglucínóis como hiperforina /adhiperforina variam entre 0,2% é 2%, nas flores no extrato bruto o teor pode ser de 4,5%. Mais a concentração não depende só da quantidade de flores e frutos, mas também do processamento a que o material vegetal é sujeito durante a colheita, secagem e extração.

Outro fator considerado importante em relação ao grupo de constituintes encontrados no *H. perforatum* L é que os flavonóides presentes estão envolvidos na sua atividade antidepressiva e que, por esta razão, também estão sendo muito estudados. A maioria dos flavonóides identificados nesta planta são derivados glicosados da quercetina, variando o seu teor entre 2 e 4% (NOR, 2006).

Os biflavonóides, derivados da apigenina, são os flavonóides que se pensa serem relevantes para a atividade antidepressiva da planta, destacando-se nesta espécie a I3, II8 – biapigenina, com concentração entre 0,1 e 0,5% (PATOCKA, 2003).

No *H. perforatum* L. foram identificadas algumas xantonas como a 1-hidroxi-3,5-dimetoxixantona, 1,3-dihidroxi-5-metoxi xantona, 1-hidroxi-3,5,6-trimetoxixantona, 1-hidroxi-3,6,7-trimetoxi xantona, e a 2-C-glucosil-1,3,6,7-tetraoxixantona, e a quielcorina C e 1,3,6,7 – tetrahidroxixantona em quantidades vestigiais nas folhas e caule (DOURADO,2006).

Além dos compostos citados anteriormente, o *H. perforatum* L possui ainda óleos essenciais, com concentração entre 0,31 e 0,35%, ricos em hidrocarbonetos terpênicos como alfa-pineno, beta-pineno, cadineno, aromadendreno, mirceno, cineol, geraniol, limoneno, cariofileno humuleno, metil-2-octano, álcoois alifáticos,

n-nonano, *n*-undecano, porém, pouco se estudou sobre o óleo essencial (DORDEVIR et al., 2010).

Existem ainda no *H. perforatum L.* os ácidos fenólicos, compostos que não estão envolvidos na atividade farmacológica dos extratos dessa planta. Mais a sua propriedade antioxidante podem contribuir para a estabilidade de outras moléculas envolvidas na atividade antidepressiva, especialmente a hiperforina, ou para a solubilização de outros compostos como a hipericina (D`JPROLITO; ROCHA; SILVA, 2005).

4.3 *Hypericum perforatum L.* E DEPRESSÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) afirma que a depressão é uma doença que vem ocupando uma posição de destaque no conjunto dos problemas de saúde pública, (COUTINHO; RAMOS, 2008). A depressão é uma doença associada a um sofrimento psíquico e à dor moral, caracteriza-se como um transtorno de humor, porém, abrange fatores cognitivos, comportamentais, fisiológicos, sociais, econômicos e religiosos, entre outros, estando presente em diversos distúrbios emocionais. Comumente aparece como um sintoma de determinada doença ou coexiste, junto com outros estados emocionais, e outras vezes aparecem como causa desses sofrimentos (RIBEIRO et al., 2007).

A sintomatologia da depressão pode variar de pessoa para pessoa, fato evidenciado ao se fazer uma analogia entre a depressão e o consumo de drogas: cada personalidade reage de uma maneira própria, o que terão em comum será a utilização da substância (RIBEIRO et al., 2007). Os principais sintomas das pessoas com depressão são a falta de interesse pela vida e prazer nas atividades diárias, perda de peso ou ganho significativo, insônia ou sono excessivo, falta de energia incapacidade de concentração, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio. Assim, a depressão é mais que apenas tristeza (TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005).

De acordo com dados da OMS, nas duas próximas décadas haverá um aumento vertiginoso no número de deprimidos e, no ano de 2020, a depressão representará a segunda afecção que mais perpassará os anos de vida útil da

população mundial, podendo até mesmo ultrapassar o número de afetados por doenças cardiovasculares (MONTEIRO; VIEIRA, 2007; BARROS et al., 2011).

Há uma série de evidências que mostram alterações químicas no cérebro do indivíduo deprimido, principalmente com relação aos neurotransmissores cerebrais como a serotonina, a noradrenalina e, em menor proporção, a dopamina e também substâncias que transmitem impulsos nervosos entre as células. (AFONSO et al., 1997; BAHL, 1999).

Tavares (1999) destacou que o extrato do *H. perforatum* L. vem sendo utilizado desde a Idade Média como medicamento para as mais diversas doenças, inclusive em quadros de depressão leve e moderada, ansiedade e como antiinflamatório. Na Alemanha, nos últimos anos, é considerado o antidepressivo mais utilizado, sendo que em 1997, dos 3,7 milhões de prescrições de fitoterápicos, 25% foram deste medicamento (BHALS, 2005; RODRIGUES; MENDONÇA; PAULA, 2006).

Muller, Wonnemann e Singer (1999) afirmaram que, inicialmente, acreditava-se que a ação antidepressiva do *H. perforatum* L. era devido a inibição da monoamina oxidase (MAO) pelos componentes flavonóides. No entanto, atualmente sabe-se que tal explicação é insuficiente tendo em vista a baixa concentração dos flavonóides no *H. perforatum* L. Os autores afirmaram ainda que, por algum tempo, foi atribuída somente à hipericina o efeito antidepressivo por suas altas concentrações, porém, hoje, é sabido que tal efeito deve-se também à hiperforina, antes desconsiderada por ser instável à luz e ao calor, além disso. Enfatizaram que a hipericina e a hiperforina inibem a recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina, além de promoverem auto-regulação de receptores β -adrenérgicos e de receptores 5-hidoxitriptamina (5-HT₂) no córtex frontal.

No mesmo sentido, Yunes, Pedrosa e Cechinel Filho (2005) relataram que através de estudo clínico realizado em pacientes com depressão leve e moderada, verificou-se o efeito antidepressivo do extrato *H. perforatum* L., tendo-se constatado que este efeito era devido não só à hipericina e à pseudohipericina, mas também, em parte, à hiperforina.

A afinidade do *H. perforatum* L. com o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), resulta na abertura de um canal iônico permitindo a entrada de sódio e cálcio para dentro da célula, desempenhado um papel importante no processo de formação da memória e aprendizagem (GOODMAN; GILMAN, 2005).

A afinidade do *H. perforatum L.* pelo ácido gama-aminobulirico (GABA) é devido ao aumento da condutância da membrana celular ao cloreto, que habitualmente, existe em maior concentração no exterior do que no interior da célula, explicando os efeitos ansiolíticos do *H. perforatum L.* bruto (THIEME; STUTTGART, 1997; RANG; DALE; RITTER, 2003).

O *H. perforatum L.* bruto atua bloqueando a recaptação de neurotransmissores, isso acontece porque ele bloqueia a enzima responsável pela degradação das catecolaminas, isso provoca um maior tempo de ação dessas catecolaminas (CT (dopamina, noradrenalina, serotonina), que são responsáveis pelos efeitos antidepressivos (KATZUNG; BERTRAM, 2006).

Bahl (2005) observou, através de estudos monitorados, a evidência clara da eficácia do extrato do *H. perforatum L.* no tratamento de depressão unipolar, com grau leve a moderada. Em casos como o de depressão leve e moderada, o referido autor recomenda o uso do *H. perforatum L.*, baseado em estudo aberto com 3.250 pacientes ambulatoriais com o mesmo quadro e que tiveram uma melhora de 80% no período de quatro semanas. No caso de depressão severa esse resultado não foi satisfatório.

4.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DO *H. perforatum L.*

Interação medicamentosa refere-se à interferência de um medicamento na ação de outros e de alguns alimentos e nutrientes. A interação medicamentosa pode ser benéfica ou desejável para tratar doenças, reduzir efeitos adversos, prolongar a duração do efeito, impedir ou retardar o surgimento de resistência bacteriana. No entanto, existem também as interações medicamentosas indesejáveis, que são aquelas que podem alterar o efeito esperado dos medicamentos (FRANCO et al., 2006).

A maior preocupação na utilização do *H. perforatum L.* está associada às reações adversas quando utilizado com outros medicamentos, por induzir as enzimas hepáticas do sistema citocromo P 450. Além disso, o uso inadequado do fitoterápico pode ocasionar sangramentos e interferência diminui a eficácia do contraceptivos orais. Por isso, é importante seguir as orientações médicas ao fazer uso deste medicamento. Há evidências que o uso indiscriminado pode causar sérios

riscos à saúde (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005; COSTA; FERNANDES, 2009).

Existe ainda a possibilidade de o *H. perforatum* L. causar o aumento da fotossensibilidade em pacientes pré-dispostos, devendo-se evitar a administração de medicamentos fitoterápicos à base de hiperforina, e outros medicamentos que potencializam a fotossensibilidade (ALEXANDRE; GARCIA; SIMÕES, 2005).

Cordeiro, Chung e Sacramento (2005) relataram que o *Food and Drug Administration* (FDA) advertiu sobre as interações medicamentosas provocadas pelo uso simultâneo do *H. perforatum* L. com medicamentos anti-retrovirais. Informaram também que o fitoterápico estaria sendo utilizado com o intuito de melhorar a imunidade de pacientes portadores do vírus da Imunodeficiência Humano (HIV) e que, em estudos realizados pelo *National Institutes of Health* (NIH) dos EUA foi comprovado que o seu uso estaria interferindo na ação dos medicamentos ritonavir e saquinavir, diminuindo a concentração plasmática desses inibidores de protease, resultando num tratamento inadequado contra o vírus.

Jiang et al. (2004), em estudos sobre o efeito do *H. perforatum* L. sobre a farmacodinâmica e farmacocinética da varfarina, concluiu que o fitoterápico induz a depuração aparente tanto da S-varfina quanto da R-varfina, que por sua vez, resultou em uma redução significativa no efeito farmacológico da mesma.

Cordeiro, Chung e Sacramento (2005) relataram a possibilidade de o *H. perforatum* L. reduzir consideravelmente os níveis de digoxina, o que poderia alterar o funcionamento cardíaco, devendo, portanto ser evitado ou interrompido o seu uso.

Foi constatado, através de estudos, que o uso do *H. perforatum* L. acarreta a inibição do crescimento de uma variedade de vírus encapsulados, como o vírus do Herpes simplex tipo I e II, vírus da imunodeficiência humana tipo I (HIV-I), citomegalovírus murina e vírus influenza 3. Esta ação antiviral parece estar associada a uma ligação inespecífica entre a membrana viral e a geração de radicais livres. Outra maneira proposta seria a ação inibitória sobre a enzima protéica quinase C que é essencial aos processos de fosforilação celular necessário para o metabolismo dos vírus (YUNES; PEDROSA; CECHINEL FILHO, 2005).

Alguns fármacos como anticoncepcional, nifedipina, digoxina, imipraminataoxifen, administrados em associação com o *H. perforatum* L. pode causar interferência nos tratamentos de algumas patologias, tais como: do coração,

certos tipos de câncer, e nos medicamentos usados nos transplantes para a prevenção da rejeição de órgãos (VEIGA JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

Sobre a toxicidade do *H. perforatum L.*, descobriu-se que ocorre a destruição do ácido desoxirribonucleico (DNA), do espermatozóide, reduzindo assim sua viabilidade, e também que doses não terapêuticas devido à hipericina podem produzir fotossensibilidade após exposição às radiações solares, originando eritemas, queimaduras e ulcerações (BORGES et. al., 2005).

4.5 LEGISLAÇÃO DOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL

Os medicamentos fitoterápicos, de acordo com a legislação sanitária brasileira são medicamentos obtidos de matérias-primas ativas vegetais e são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade (BRASIL, 2004).

O órgão brasileiro responsável pela regulamentação de medicamentos obtidos através de plantas medicinais e seus derivados é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autarquia do Ministério da Saúde que tem como missão: proteger e promover a saúde da população e garantir a segurança sanitária de produtos e serviços participando da construção de seu acesso (BRASIL, 1999).

A ANVISA foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Trata-se de uma agência reguladora caracterizada pela independência administrativa e autonomia financeira. A ANVISA é gerida por uma Diretoria Colegiada, composta por cinco membros, que possuem estabilidade durante o mandato. A Agência está vinculada ao Ministério da Saúde, sendo que este relacionamento é regulado por Contrato de Gestão.

Quanto ao controle relacionado aos medicamentos, é necessário o registro dos mesmos, etapa na qual os mesmos são avaliados quanto à segurança, eficácia e qualidade antes de serem liberado para a venda (BRASIL, 2004).

Carvalho et al. (2008) citou que a regulamentação em vigor para o registro de medicamentos fitoterápicos é a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 48/2004, que determina os aspectos essenciais para a identificação botânica das espécies vegetais utilizando padrão de qualidade, identidade e provas da eficácia e segurança que validem as indicações terapêuticas propostas.

RESOLUÇÃO-RDC Nº. 48, DE 16 DE MARÇO DE 2004 Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de sua atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea b, §1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada 8 de março de 2004, adota a seguinte Resolução e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação: Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico, em anexo, visando atualizar a normatização do registro de medicamentos fitoterápicos.

Há ainda as Resoluções Específicas (RE) 88/2004 e RE 89/2004, que contemplam a lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos; a lista de registro simplificado RE 90/2004, contendo o Guia para realização dos testes de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos; e RE 91/2004, que trata do Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos (BRASIL, 2004).

A Resolução que trata especificamente do *Hypericum perforatum L.* é a RE nº 357, de fevereiro de 2002 (BRASIL, 2002).

Determinar como medida de interesse sanitário, a apreensão, em todo território nacional, de qualquer produto farmacêutico a base de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) que não possuam tarja vermelha contendo os dizeres "Venda sob prescrição médica". Apreender, em todo território nacional, qualquer produto farmacêutico a base de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) que não possuam registro nesta Agência (BRASIL, 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de plantas no alívio de doenças é muito antigo e se confunde com a história da humanidade. E, ainda hoje, mesmo com o advento da indústria farmacêutica, o uso de medicamentos fitoterápicos é alto. Entre eles, merece destaque o *Hypericum perforatum* L, por sua ação no controle da depressão leve e moderada, apresentando eficácia semelhante aos antidepressivos sintéticos. Entretanto, o uso deve ser cauteloso, pois os fitoterápicos podem apresentar efeitos adversos e interações medicamentosas como qualquer medicamento.

REFERÊNCIAS

AFONSO, A et al., A Loucura e o Controle das Emoções. **Revista de psicofisiologia**, v.1, n. 1, p. 2-34. 1997. Laboratório de Psicofisiologia do Departamento de Fisiologia e Biofísico Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Disponível em: <<http://www.icb.ufmg.br/lpf>>. Acesso em: 20 nov. 2011.

ALEXANDRE, R. F.; GARCIA, F. N. e SIMÕES, C. M. O. Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 1. Medicamentos Fitoterápicos Elaborados com Ginkgo, Hipérico, Kava e Valeriana. **Acta Farm. Bonaerense**. v. 24, n. 2, p. 300-309 20 dez. 2005. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/2/LAJOP_24_2_7_1_YS0C_RS9CK3.pdf>. Acesso em: 20 ago 2011.

ALVES, H. de M. Diversidade química das plantas como fonte dos fitofármacos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**. n. 3, mai 2001. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/divers.pdf>>. Acesso em: 05 mai 2011.

ALVIM, N. A. T. et al., The use of medicinal plants as a therapeutical resource: from the influences of the professional formation to the ethical and legal implications of its applicability as an extension of nursing care practice. Ribeirão Preto **Revista Latino-Americana Enfermagem**. v.14, n.3, maio, 2006. Disponível em: <<file:///D:/Documents%20and%20Settings/Administrador/Meus%20documentos/artigo%20tcc%20novo%20ja%20usei.htm>> . Acesso em: 05 set. 2011.

BAHLS, S.-C. ***Hypericum perforatum L* no Tratamento da Depressão: Uma Atualização**. V. 99, n. 4, p. 6, out. 2005. Disponível em: <http://www.aperjrio.org.br/publicacoes/revista/2005/out/00314_Hypericum.pdf> Acesso em: 10 mai. 2011.

BAHLS, S.-Cr. **Depressão: uma breve revisão dos fundamentos biológicos e cognitivos**. v. 3, p. 49-60 Curitiba 1999. Disponível em: <ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/psicologia/article/download/.../5463>. Acesso em: 01 Nov. 2011.

BALLONE GJ. **Fitoterápicos - in**. PsiqWeb. Disponível em: <www.psiqweb.med.br, Internet revisto em 2005>. Acesso em: 05 mai. 2011.

BARNES, J.; ANDERSON, L. A.; PHILIPSON, J.D.. St John's wort *Hypericum perforatum L.*: a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. **Journal of Pharmacy and Pharmacology** .V.53, n.5, p.583 – 600, 2001. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1211/0022357011775910/abstract>>. Acesso em: 17 jun. 2011.

BARROS, B. P. et al., Ansiedade, Depressão e Qualidade de Vida em Pacientes com Glomerulonefrite Familiar ou Doença Renal Policística Autossômica Dominante. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. 33, n. 2, São Paulo, jun. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0101-28002011000200002>>. Acesso em: 10 set. 2011.

BILIA, A.R.; Gallori e S. & V., F.F. **St. John's Wort And Depression. Efficacy, Safety And Tolerability – An Update**. *Life Sciences* v. 70, p. 26 -17 de mai de 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12008092>>. Acesso em: 25 ago. 2011.

BORGES, L. V. et al. A Toxicidade do *Hypericum perforatum* L Administrado a ratas prenhes Juiz de Fora, MG 2005 **Revista Associação Médica Brasileira**. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v51n4/a16v51n4.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2011.

BORGES, N. B. do E. S. et al. Desenvolvimento do blastocisto em ratas (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) tratadas com extrato de jarsin (*Hypericum perforatum* L., 1753) Juiz de Fora Dez 2005 **Revista Brasileira. Zociências**. v.7, n. 2, p. 259 – 272,. Disponível em: <<http://www.editoraufjf.com.br/revista/index.php/zociencias/article/view/161/150>>. Acesso em: 20 set. 2011.

BRASIL. Congresso Nacional. *Lei no. 9.782, de 26 de janeiro de 1999*. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, e dá outras providências. DOU. Poder Legislativo, Brasília, DF, 27 jan. 1999. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=40&data=18/03/2004>>. Acesso em: 10 jul. 2011.

BRASIL. Congresso Nacional. Resolução nº357, de 28 de fevereiro de 2002. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, Disponível em: <<http://www.abfit.org.br/legislacao.shtml#004>>. Acesso em: 14 Nov. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução nº 88 de 16 de março de 2004. Dispõe Sobre a Lista de Referências Bibliográficas para Avaliação de Segurança e eficácia de Fitoterápicos. DOU. Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=40&data=18/03/2004>>. Acesso em: 10 jul. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. *Resolução no. 91 de 16 de março de 2004*. Dispõe sobre o Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos. DOU. Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=40&data=18/03/2004>>. Acesso em: 10 jul. 2011.

CARVALHO, A. C. B., et al. Situação do Registro de Medicamentos Fitoterápicos no Brasil. Abr. 2008 **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v18n2/28.pdf>>. Acesso em: 15 mar. 2011.

CORDEIRO, C.H.G.; CHUNG M.C.; SACRAMENTO, L.V.S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum Perforatum* e *Piper Methysticum*. João Pessoa. , jul. 2005. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 3, Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-5X2005000300019>. Acesso em: 15 mar. 2011.

COSTA, R. G.; FERNANDES, R. G. **Possíveis Interações Medicamentosas na Terapia com *Hypericum Perforatum* L.** Bragança Paulista – São Paulo, 2009. Disponível em: <[http://docs.google.com/?a=v&q=cache:hE5aQt3OCcJ:xa.yimg.com/kq/groups/2299115/1818494100/name/TCC%2BII%2BVersao%2BFinal%255B1%255D.doc+Possíveis+](http://docs.google.com/?a=v&q=cache:hE5aQt3OCcJ:xa.yimg.com/kq/groups/2299115/1818494100/name/TCC%2BII%2BVersao%2BFinal%255B1%255D.doc+Possíveis+>)>. Acesso em: 09 mai. 2011.

COUTINHO, M. da P. de L.; RAMOS, N.. **Distúrbios psicoafetivos na infância e adolescência: Um Estudo Transcultural**. v. 39, n.1, p.14-20, jan. 2008. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/revistapsico/article/viewFile/1418/2790>>. Acesso em: 10 ago. 2011.

DINIZ, A. C. B.; ASTARITA, L. V. e SANTARÉM, E. R. Alteração dos Metabólitos Secundários em Plantas de *Hypericum Perforatum* L. (Hypericaceae) submetidas à secagem e ao congelamento. São Paulo Abr, 2007 **Acta Botanica Brasileira**. v. 21, n. 2. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-33062007000200017&script=sci_arttext>. Acesso em: 4 nov. 2011.

D'JPPOLITO J. A. C., ROCHA L. M., SILVA R. F. Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais. Fitoterápico Magistral. **Um guia prática para a manipulação de fitoterápicos**. Publicações ANFARMAG, 2005 .

DORDEVIR, A., et al. Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oil and Crude Extracts of *Hypericum Tetrapterum* Fries (Hypericaceae), **Journal of Medicinal Plants Research**.v.4, n.14, p.1441-1445, 18 jul. 2010. Disponível em: <<http://www.academicjournals.org/jmpr/PDF/pdf2010/18July/%C3%90rdevic%20et%20al.pdf>>. Acesso em: 15 Nov. 2011.

DOURADO, R. Strohmayer. **Isolamento de compostos secundários em extratos de caules e folhas de *Hypericum cordatum* (Vell. Conc.) N. Robson(Clusiaceae)**. São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.biodiversidade.pgibt.ibot.sp.gov.br/Web/teses/2006/Pdf/rodrigo2006.PDF>>. Acesso em: 14 Nov. 2011.

DUTRA, M. da G. Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Saúde Pública: um Diagnóstico Situacional em Anápolis, Goiás. **Centro universitário de Anápolis Mestrado em Sociedade, Tecnologia e Meio Ambiente** Anápolis, 2009. Disponível em: <<http://www.unievangelica.edu.br/gc/imagens/file/mestrados/dissertacaoMariadaGloria.pdf>>. Acessado em: 05 Nov. 2011.

FIGUEIRÓI, A. de A. et al., A manutenção prolongada de culturas *in vitro* afeta o crescimento e o metabolismo secundário de hipérico. **Ciência Rural**, v.40, nº.10, out, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v40n10/a757cr3052.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2011.

FOGLIO, M. A. et al., **Plantas Medicinais Como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar**. 7 de out. de 2006. Disponível em: <http://www.multiciencia.unicamp.br/artigos_07/a_04_7.pdf>. Acesso em: 1 abr. 2011.

FRANÇA, H. S. et al., Atividade Antibacteriana de Floroglucínóis e do Extrato Hexânico de *Hypericum Brasiliense* Choysi. **Química. Nova**, V. 32, N. 5, p. 1103-1106, 2 de abr. de 2009. Rio de Janeiro RJ. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v32n5/v32n5a04.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2011.

FRANCO, G. C. N. et. al., Interações Medicamentosas: Fatores Relacionados ao Paciente (Parte I) **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac., Camaragibe**. v. 7, n.1, p.17-28, jan. 2006. Disponível em: <<http://www.revistacirurgiabmf.com/2007/v7n1/pdf%20v7n1/art2v7n1.pdf>>. Acesso em: 07 out. 2011.

Goodman & Gilman – **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**- 11ª edição - 2005 - Editora Mc Graw Hill.

HENDERSON, L., et. al. 20 St John's wort *Hypericum perforatum*: Drug Interactions and Clinical Outcomes. **British Journal of Clinical Pharmacology**. v. 54, n.4, p.34-356. out. 2002. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2125.2002.01683.x/full>>. Acesso em: 05 set. 2011.

JIANG, X et.al. Effect of St John's Wort and Ginseng on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Healthy Subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**. v.57, n.5, p. 592-599, mai. 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2003.02051.x/full>>. Acesso em: 06 out. 2011.

KATZUNG; BERTRAM G – **Farmacologia Básica e Clínica** - 9ª edição - 2006 - Editora Guanabara Koogan S.A.

MALE, Z., et. al., Comparative phytochemical and antimicrobial investigations of *Hypericum Perforatum* L. Subsp. *Perforatum* and *H. perforatum* Subsp. *Angustifolium* (DC) Gaudin. **Acta Pharm.** v. 56, p. 359 - 367 de 2006. Disponível em: <AH BRANTNER, K SOVI...-ActaPharm,2006-hrcak.srce.hr>. Acesso em: 15 Nov. 2011.

MARCIEL, M. A. M.; et al., Plantas Medicinais: a Necessidade de Estudos Multidisciplinares. **Química. nova**. v. 25, n. 3 p. 420-438 jul. 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0d/qn/v25n3/9337.pdf>> Acesso em: 05 out. 2011.

MONTEIRO, K. C. C., e VIEIRA, A. M. A Depressão na Adolescência. Maringá ago. 2007 **American psychological association**. v.12, n.2, Disponível em: <<http://www.psiquiatriainfantil.com.br/artigo.asp?codigo=191>>. Acesso em: 05 out. 2011.

MULLER, W. E.; WONNEMNN, M; SINGER, A. Hyperforin, a Major Antidepressant Constituent of St. John's Wort, Inhibits Serotonin Uptake by Elevating Free Intracellular Na¹¹ 1. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**. v.290, n.3. de U.S.A 1999 Disponível em: <<http://jpet.aspetjournal.org/content/290/3/1363.full.pdf>>. Acesso em: 5 nov. 2011.

NCBI Taxonomy Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/>>. Acesso em: 26 nov.2011.

NOR, C.; **Análise Química e Taxonômica de Espécies de Hypericum e Avaliação da Atividade Anliangiogênica**, 2006. Porto Alegre. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/8657/000585179.pdf?sequence=>>> . Acesso em: 15 Nov 2011.

PATOCKA J., The chemistry, pharmacology, and toxicology of the biologically active constituents of the herb *Hypericum perforatum* L. **Journal of Applied Biomedicine**.v.1, p.61 a 70, 2003.Disponível em: <>. Acesso em: 20 out. 2011.

PEREIRA, A. M. S, FERRO, D. **Encontro de estudos avandos em plantas medicinais**. unidade de conservao de plantas medicinais do cerrado.v.2, n.1, p.42-49, jun. 2008. Disponível em: <<http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/lilacs/revbrastoxicol/2009v22n1-2/revbrastoxico2009v22n1-2p42-49.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2011.

PINTO A. c., et al., Produtos Naturais: Atualidade, desafios e perspectivas. **Química.nova**. v.25, São Paulo Maio 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422002000800009&script=sci_arttex>. Acesso em: 18 out. 2011.

RAMOS R., CRUZ P., MARTINHO S. Ciências Farmacêuticas. **Instituto Superior de Ciência da Saúde**. Granado, Maio de 2010. Disponível em: <<http://marianarmendes.files.wordpress.com/2011/01/pdf-catc3a1logo-de-plantas-botc3a2nica.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2011

Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M & M.; P.K - **Farmacologia** - 5ª edição - 2003 - Editora Guanabara Koogan S.A.

RIBEIRO, K. C. S., et al. **Representações Sociais da Depressão no Contexto Escolar**. v.17, n.38, Ribeirão Preto 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-63X2007000300011>. Acesso em: 05 out. 2011.

RODRIGUES, E.; CARLINI, E. L. de A.. A importância dos levantamentos etnofarmacológicos no desenvolvimento de fitomedicamentos. São Paulo. **Revista Racine**, n.70, p.30-35, 2002. Disponível em: <http://www.cee.unifesp.br/levantamentos_etnof_racine.pdf>. Acesso em: 05 Nov. 2011.

RODRIGUES M. G., MENDONÇA M. M., PAULA J. A. M. Análise do Uso Racional de *Hypericum perforatum* A Partir do Perfil das Prescrições Aviadas em Farmácias de Anápolis GO. **Revista Eletrônica de Farmácia**.v.3, nº. 2, p.42 a 52,11, Dez. 2006. Disponível em: <www.revistas.ufg.br/index.php/REF/article/download/2075/2017>. Acesso em: 10 ago. 2011.

SOELBEG, J.; JORGENSEN, L.; Bolt;JA"GER, A. K.Ja. Hyperforin Accumulates in the Translucent Glands of *Hypericum perforatum*. **Oxford Journal**. 2007. Disponível em: <<http://aob.oxfordjournals.org/content/99/6/1097.full.pdf>>. Acesso em: 14 nov. 2011.

SOUZA, A. G., et al., Calagem e Adubação Fosfatada Promovem Crescimento Inicial e Produção de Hipericina em Erva-de-São-João...**Horticultura Brasileira**. v.24, n.4, p.421-425, Dez 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/hb/v24n4/05.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2011.

TAVARES JÚNIOR, H.. Erva-de-São-João: **Um Novo Antidepressivo?** v.26, n3 Mai. 1999. Disponível em: <<http://urutu.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol26/n3/artigo%2854%29.htm>>. Acesso em: 09 maio 2011.

TENG,C .T ;HUMES E. DE C. DEMETRIO Depressão e comorbidades clínicas. 2005 **Revista. Psiquiatria. Clínica**. v. 32 , nº.3, p. 149 -159. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32n3/a07v32n3.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2011

THIEME, G.; STUTTGART, V..In vitro receptor binding and enzyme inhibition by hypericum perforatum extract. **PHARMACOPSYCHIATRY 30**. p. 108-112 do ano de 1997New York. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/pharmaco/doi/10.1055/s-2007-979529>>. Acesso em: 13 jul. 2011.

TOMAZZON, M. I.; NEGRELLE, R. R. B. e CENTA, M. de .: **Fitoterapia Popular: a Busca Instrumental Enquanto Prática Terapêutica**. Pag.115-121 Cascavel PR. 23 de fevereiro de 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v15n1/a14v15n1.pdf>>. Acesso em: 15 jun. 2011.

VASCONCELOS C. et al. Validação de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica. Botucatu 2005. **Revista.brasileira.plantas.medicinais**.,v.7, n. 3, p. 97-10, 2005. Disponível em: <http://www.ibb.unesp.br/servicos/publicacoes/rbpm/pdf_v7_n3_2005/artigo_revisao2.pdf>. .Acesso: em 20 ago. 2011.

VEIGA JUNIOR, V. F., PINTO A. C. MACIEL M. A. Plantas Medicinais: Cura Segura? Rio de Janeiro RJ **Quím. Nova**. V. 28, n.3, p. 519 a 528, 2005 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v28n3/24145.pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2011.

VIEGAS JUNIOR, C.; BOLZANI V. da S., BARREIRO E. J. OS Produtos Naturais e a Química Medicinal Moderna. Jan. 2006 **Quim. Nova**, v. 29, n.º2, p. 326-337, 2006. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n2/28453.pdf> >. Acesso em: 5 jun. 2011.

WOELK, H. Comparison of St. John's Wort and Imipramine for Treating Depression: Randomised Controlled Trial. **British Medical Journal**. p. 536-539 2007. Disponível em: <http://www.uppitysciencechick.com/woelk_sjw.pdf>. Acesso em: 08 out. 2011.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C. e GECHINEL FILHO, V.. **Fármacos e fitoterápicos**: A necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. v.24, n.1 p 147 -152 Junh. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v24n1/4464.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2011.