










Aplicações terapêuticas do *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão) no tratamento da ansiedade e depressão: revisão integrativa

Therapeutic applications of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) in the treatment of anxiety and depression: integrative review



Alany Lima Soares Chagas¹  Heloise Gabriella Queiroz Moura¹ 
Klyvia Renaly Brayner de Sá¹  Laila Caroline Duarte Nascimento¹ 
Larissa Cândida Pereira Guedes¹  Priscyla Gonçalves Pinheiro Moura¹ 
Tharcia Kiara da Cruz¹ 

¹ Faculdade de Medicina de Olinda. Olinda, Pernambuco, Brasil.

Resumo

O *Hypericum Perforatum*, também conhecido como erva de São João é uma planta medicinal popular recomendada pelos praticantes da medicina tradicional chinesa e amplamente prescrita para a depressão em muitos países europeus. No entanto, existem dados conflitantes sobre seus benefícios e riscos. O objetivo deste estudo foi avaliar os benefícios e riscos dos fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum*. no tratamento da ansiedade e depressão. Realizou-se uma revisão integrativa a partir de artigos publicados em nas bases científicas Literatura Latino-americana e do Caribe em Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Publisher Medline* (PubMed) entre os anos de 2017 a 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol. Evidências de ensaios clínicos randomizados confirmaram a eficácia dos extratos de *Hypericum Perforatu*. em relação ao placebo no tratamento da depressão leve a moderadamente grave. Outros estudos randomizados controlados forneceram algumas evidências de que os extratos da planta são tão eficazes quanto alguns antidepressivos convencionais na ansiedade e depressão leve a moderada. Conclui-se que há a necessidade de mais estudos para avaliar a eficácia dos extratos de *Hypericum Perforatum*, principalmente no que se refere aos eventos adversos, possíveis riscos e interações com outros medicamentos.

Palavras-chave: Ansiedade; Depressão; Medicamento fitoterápico; *Hypericum perforatum*.

Como citar: Chagas ALS, Moura HGQ, Sá KRB, Nascimento LCD, Guedes LCP, Moura PGP et al. Aplicações terapêuticas do *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão) no tratamento da ansiedade e depressão: revisão integrativa An Fac Med Olinda 2023; 1(9):55. <https://doi.org/10.56102/afmo.2023.252>

Autor correspondente:

Tharcia Kiara da Cruz
E-mail:
tharcia.kiara@fmo.edu.br

Fonte de financiamento:
não se aplica

Parecer CEP: não se aplica

Recebido em 23/11/2022
Aprovado em 05/04/2023

Abstract

Hypericum perforatum, known as St. John's wort, is a popular medicinal plant recommended in traditional Chinese medicine and prescribed for depression in European countries. However, conflicting data were observed regarding its benefits and risks. This study aimed to evaluate phytopharmaceuticals containing *Hypericum perforatum* extracts for anxiety and depression treatment. An integrative review was performed by searching Literatura Latino-Americana e do Caribe em Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), and Publisher Medline (PubMed) databases and included studies in Portuguese, English, and Spanish from 2017 to 2022. Randomized clinical trials confirmed the efficacy of the *Hypericum perforatum* extracts compared with placebo on mild and moderately severe depression. Further randomized controlled studies demonstrated similar efficacy to conventional antidepressants for anxiety and mild to moderate depression. The study concludes the need for more studies to evaluate the efficacy of *Hypericum perforatum* extracts, especially concerning adverse effects, risks, and drug interactions.

Keywords: Anxiety; Depression; Phytopharmaceuticals; *Hypericum perforatum*.

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são espécies vegetais utilizadas culturalmente na alimentação e principalmente na medicina para fins terapêuticos.¹ Apresentam importância significativa em diversas sociedades do mundo que acumularam, ao longo da história, experiências e conhecimentos a respeito de seu uso, princípios e ação no organismo para o tratamento dos mais diversos tipos de enfermidades físicas ou psicoemocionais.^{2,3}

Há evidências de seu uso em todos os períodos da história, iniciando pelo período Paleolítico onde eram utilizadas pelo homem Neandertal, que dependia da natureza para obter os recursos para sua sobrevivência.^{4,5} Também existem registros de plantas medicinais usadas pela civilização babilônica, que possuía uma coleção de drogas de origem vegetal e animal na forma de soluções, enemas, supositórios, unguentos e comprimidos. A Índia mantém a tradição do uso destes compostos há mais de 5.000 anos, conhecimento hoje denominado *Ayurveda*.⁶

O conhecimento sobre as propriedades dessas plantas vem sendo utilizado ao longo dos anos na produção de fitoterápicos que consistem em medicamentos naturais ou sintéticos, obtidos exclusivamente de matérias-primas vegetais ativas.⁷ A eficácia, segurança, riscos e qualidade destes fármacos são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, utilização de documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas.⁸ Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.⁹

Vale salientar que a acessibilidade às plantas medicinais utilizadas na produção de

fitoterápicos, em diversas comunidades, faz destes medicamentos um importante recurso na atualidade para o tratamento de diversas patologias, apresentando, em muitos casos, menores custos e maiores benefícios em relação aos alopáticos (medicamentos tradicionais da medicina moderna de combate aos sintomas das doenças).¹⁰

Dentre as plantas com alto potencial medicinal, destaca-se *Hypericum perforatum*, conhecida popularmente como erva-de-São-João ou hipérico.^{11,12} Esta espécie pertence à família *Hipericaceae*, apresenta extratos orgânicos e aquosos amplamente utilizados no tratamento da depressão unipolar nas formas leve, moderada e grave.¹³ As indicações desta planta surgiram por meio de estudos empíricos,¹⁴ seguidos por testes clínicos e etapas de avaliação ansiolítica e antidepressiva que confirmaram que os extratos aquosos são tão efetivos quanto os antidepressivos convencionais e ainda apresentam a vantagem de causar menos efeitos colaterais.¹⁵

O fitoterápico produzido com *Hypericum perforatum* é um dos poucos antidepressivos naturais capazes de influenciar os níveis de dopamina e norepinefrina do cérebro, sendo considerada uma alternativa eficaz quando comparado a outros agentes terapêuticos que tratam a depressão.¹⁶ No Brasil, *Hypericum perforatum* é comercializado em feiras livres e nos últimos anos tem sido um componente de produtos industrializados indicados para o tratamento da ansiedade e da depressão.¹⁷

A motivação para esta pesquisa se deu em razão do crescente interesse pelas plantas medicinais na atualidade e pelo elevado consumo de alguns fitoterápicos, incluindo o *Hypericum perforatum*. Esse estudo pode contribuir com o conhecimento acerca dos benefícios e riscos da planta, em especial como indicação terapêutica para a ansiedade e a depressão. Diante do exposto, o presente estudo trouxe como objetivo avaliar os benefícios e riscos dos fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum* no tratamento da ansiedade e depressão.

MÉTODOS

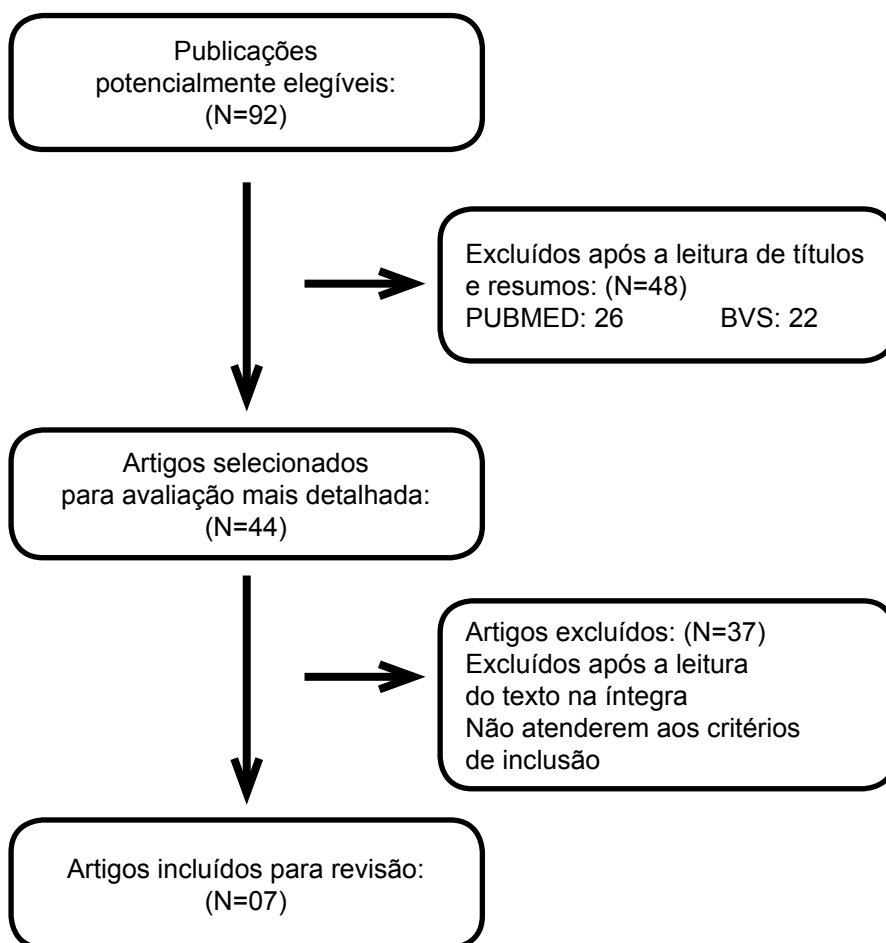
Este estudo consistiu de uma revisão integrativa realizada por meio de um levantamento de dados de artigos indexados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Publisher Mediline* (PubMed). Como critérios de inclusão foram utilizados estudos publicados entre os anos de 2017 e 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol (Figura 1). Para proceder à busca nas bases de dados utilizaram-se os descritores em ciências da saúde (DeCS): Ansiedade; Depressão, Fitoterápico e *Hypericum*. Estes termos foram usados de forma isolada e combinada objetivando melhor localização dos manuscritos. Excluíram-se deste estudo capítulos de livro, monografias, dissertações, teses, editoriais e publicações que não abordaram os objetivos propostos.

RESULTADOS

Diante dos resultados encontrados após os critérios de exclusão e inclusão, desenvolveu-

se um quadro com as características dos principais artigos selecionados, como descrito a seguir no Quadro 1:

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção esquemático utilizadas no estudo.



Fonte:Autores (2022).

Quadro 1. Caracterização dos artigos em análise

Autor/ Ano	Título	Objetivo	Principais resultados
Apaydin et al. 2017.	A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder.	Avaliar a erva de São João para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM)	A monoterapia com erva de São João para depressão leve e moderada é superior ao placebo na melhora dos sintomas de depressão e não é significativamente diferente da medicação antidepressiva. ¹⁸

Moreno et al. 2017	<i>Hypericum perforatum</i> versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized double-blind trial in a Brazilian sample	Avaliar a eficácia e segurança do <i>Hypericum perforatum</i> em comparação com a fluoxetina	<i>Hypericum perforatum</i> foi menos eficaz do que fluoxetina e placebo. Ambas as drogas foram seguras e bem toleradas. ¹⁹
Ng; Venkatanarayanan, 2017	Clinical use of <i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort) in depression: A meta-analysis.	Revisar ensaios clínicos comparando o uso de erva de São João e inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) em pacientes com depressão	Para pacientes com depressão leve a moderada, a erva de São João tem eficácia e segurança comparáveis quando comparada aos ISRS. ²⁰
Soleymani et al. 2017	Clinical risks of St John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>) co-administration.	Avaliar alterações farmacocinéticas de medicamentos convencionais em uso concomitante com diferentes preparações da erva de São João	As preparações de erva de São João demonstraram interações clinicamente importantes com várias classes de medicamentos convencionais. ²¹
Eatemadnia et al. 2019	The effect of <i>Hypericum perforatum</i> on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial.	Testar o efeito de <i>Hypericum perforatum</i> em ondas de calor, sintomas da menopausa e depressão em mulheres na pós-menopausa.	O tratamento com <i>Hypericum perforatum</i> é uma maneira eficiente de reduzir as ondas de calor, os sintomas da menopausa e a depressão em mulheres na pós-menopausa. ²²
Zirak et al. 2019	<i>Hypericum perforatum</i> in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action.	Revisar as evidências disponíveis <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> e clínicas sobre a eficácia, segurança e mecanismos de ação da erva de São João e seus constituintes ativos no tratamento de distúrbios psiquiátricos e neurodegenerativos.	A erva de São João pode exercer potentes efeitos antidepressivos e representa um tratamento eficaz e seguro. ²³
Adibelli et al. 2022	St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)-Related Acute Kidney Injury	Relatar o caso de uma lesão renal aguda (LRA) em um paciente que utilizou o chá de <i>Hypericum perforatum</i> como remédio para distúrbios do sono.	A paciente desenvolveu insuficiência renal aguda (IRA) após ingestão de chá preparado com <i>Hypericum perforatum</i> . ²⁴

Fonte: Autores (2022).

Diversos estudos mostram a eficácia terapêutica do *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão. Ng e Venkatanarayanan analisaram 27 ensaios clínicos com um total de 3.808 pacientes, comparando o uso de erva-de-são-joão e os ISRS.²⁰ Em pacientes com depressão, a erva-de-são-joão demonstrou uma resposta comparável, taxa de remissão dos sintomas e de descontinuação/abandono significativamente menor em comparação com os tratamentos feitos com ISRS padrão. Os autores concluíram que as evidências sobre a eficácia e segurança a longo prazo da erva do *Hypericum* são limitadas, uma vez que a duração de todos os estudos disponíveis variou de 4 a 12 semanas.²⁰

A pesquisa de Apaydin et al. obteve os mesmos resultados ao avaliar a erva-de-São-João em adultos com depressão.¹⁸ Maior eficácia e segurança em comparação com placebo e outras drogas antidepressivas padrão. Estes resultados também são válidos mesmo quando os efeitos variam de acordo com a gravidade do transtorno depressivo. Os resultados indicaram que a monoterapia com erva-de-São-João para depressão leve e moderada é superior ao placebo com melhorias significativas do paciente.¹⁸

Diferentes resultados foram encontrados no estudo de Moreno et al. avaliaram a eficácia e segurança da erva de São João em comparação com a fluoxetina, em um estudo duplo-cego de 8 semanas em pacientes com depressão leve a moderada.¹⁹ Setenta e dois pacientes ambulatoriais foram aleatoriamente designados para receber o fitoterápico contendo erva de São João 900 mg/dia, fluoxetina 20 mg/dia ou placebo. A análise não mostrou diferenças entre os escores médios dos três grupos. Nas análises dos casos observados, os pacientes que receberam o fitoterápico tiveram as taxas de remissão mais baixas (12%) em comparação com a fluoxetina (34,6%) e o placebo (45%). O estudo concluiu que a erva de São João foi menos eficaz do que fluoxetina e placebo. Ambas as drogas eram seguras e bem toleradas.¹⁹

Eatemadnia et al. testaram o efeito de *Hypericum perforatum* em depressão em 80 mulheres pós-menopáusicas em estudo randomizado, controlado mulheres com idades entre 45-60 anos.²² Dois grupos receberam 270–330 µg de *H. perforatum* (n = 40) ou placebo (n = 40) comprimidos três vezes ao dia durante dois meses. Os dados foram coletados por meio de questionários 2, 4, 6 e 8 semanas após a intervenção. Setenta mulheres completaram o estudo e os resultados mostraram que o tratamento com *Hypericum perforatum* é uma forma eficiente de reduzir os sintomas da menopausa e a depressão em mulheres na pós-menopausa.²²

A pesquisa de Zirak et al. revisou as evidências disponíveis *in vitro*, *in vivo* e clínicas sobre a eficácia, segurança e mecanismos de ação da erva de São João e seus constituintes ativos no tratamento de distúrbios psiquiátricos e neurodegenerativos.²³ Em particular, vários ensaios controlados por antidepressivos demonstraram que o *Hypericum perforatum* e seus ingredientes ativos, hipericina e hiperforina, possuem propriedades antidepressivas semelhantes às dos antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, mas com menores e mais leves efeitos colaterais. No entanto, as evidências clínicas atuais sobre a eficácia

do *Hypericum perforatum* em outros distúrbios psiquiátricos e neurodegenerativos não são suficientes para tirar uma conclusão robusta.²³

Soleymani et al. avaliaram as alterações farmacocinéticas de medicamentos convencionais em uso concomitante com diferentes preparações da erva de São João.²¹ De acordo com os autores, preparações de erva de São João demonstraram interações clinicamente importantes com várias classes de medicamentos convencionais, como imunossupressores, agentes anticancerígenos, medicamentos cardiovasculares, contraceptivos orais e agentes redutores de lipídios que causaram eventos com risco de vida em vários casos. A etiqueta de informações do paciente nos produtos contendo a planta deve fornecer informações suficientes sobre o possível risco de interação. A hiperforina parece ser o principal ingrediente responsável pela atividade indutora de CYP e P-gp de erva de São João; assim, produtos sem hiperforina podem ser futuros candidatos para diminuir as interações medicamentosas da erva de São João.²¹

Alguns produtos fitoterápicos foram relatados como causadores de nefrotoxicidade por meio de diferentes mecanismos. Adibelli et al. relata o caso de uma lesão renal aguda (LRA) em paciente que utilizou o chá de *Hypericum perforatum* como medicamento para distúrbios do sono.²⁴ A paciente desenvolveu insuficiência renal aguda (IRA) após ingestão de chá preparado com a planta e foi submetida à hemodiálise. Após uma semana, o rim foi estabelecido e o paciente recebeu alta com função renal normal.²⁴

Diretrizes clínicas para o tratamento da ansiedade e depressão em diversos países omitem *Hypericum Perforatum* ou desaconselham seu uso por desconhecer seus efeitos terapêuticos.^{18,19} A ausência de conhecimentos de pacientes e profissionais acerca do uso da planta é motivo de preocupação, principalmente por causa do potencial de interações importantes entre esta e certos medicamentos convencionais.^{23, 24}

Atualmente, apesar das evidências para a eficácia de certos padrões de extratos de *Hypericum Perforatum*, produtos autorizados com a planta normalmente carregam indicações de 'nível baixo', como 'para sintomas de humor ligeiramente baixos e ansiedade leve'.^{20, 21} Isso ocorre, em parte, porque estruturas regulatórias "leves" para fitoterápicos geralmente autorizam apenas produtos adequados para o autotratamento de condições menores e autolimitadas (não é o caso da depressão).^{22,23,24}

CONCLUSÕES

A composição química do *Hypericum perforatum* tem sido bem estudada e atividades farmacológicas documentadas sobre a planta incluem efeitos antidepressivos, antivirais e antibacterianos, fornecendo evidências de apoio para vários dos usos tradicionais declarados para a planta. Muitas atividades farmacológicas são atribuídas à hipericina e a hiperforina, principais constituintes responsáveis pelas atividades ansiolítica e antidepressiva.

Estudos de segurança e tolerabilidade revelaram que as preparações de *Hypericum perforatum* têm melhores perfis de segurança e tolerabilidade do que antidepressivos sintéticos, com indicações para ansiedade e depressão leve ou moderada. Ressalta-se a necessidade de mais estudos para avaliar a eficácia dos extratos de *Hypericum Perforatum*, principalmente no que se refere aos eventos adversos, possíveis riscos e interações com outros medicamentos.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ALSC, HGQM, KRBS, LCDN, LCPG e PGPM: elaboração da pesquisa, redação do artigo e aprovação da versão final; **MLCP TKC:** orientador, correção da redação do artigo e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

1. Agapouda A, Booker A, Kiss T, Hohmann J, Heinrich M, Csupor D. Quality control of *Hypericum perforatum* L. analytical challenges and recent progress. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2019; 71(1): 15-37.
2. Amorim MCM, Reis BV, Batista F, Silva LM, Matos M, Souza VJO, Cunha MF. Desenvolvimento de líquido oral para veicular a associação de *Hypericum perforatum* L e *Passiflora Incarnata* L. *Revista Pesquisa e Ação*, 2017; 3(1).
3. Ramos SM, Martín OR, Docando YG, Pérez DD, López JRG, García MÁ. El *Hypericum perforatum* como anestésico local en las extracciones dentarias. *Mediciego*, 2017; 22(1): 31-36.
4. Hasenclever L, Paranhos J, Costa CR, Cunha G, Vieira D. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2017; 22(8): 2559-2569.
5. Prado MAS, Matsuok JT, Giotto AC. Importância das Farmácias Vivas no âmbito da produção dos medicamentos fitoterápicos. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, 2018; 1(1): 32-37.
6. Barnes J, Arnason JT, Roufogalis BD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): botanical, chemical, pharmacological and clinical advances. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2019; 71(1): 1-3.
7. Chrubasik-Hausmann S, Vlachojannis J, McLachlan AJ. Understanding drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): impact of hyperforin content. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2019; 71(1): 129-138.
8. Forsdike K, Pirotta M. St John's wort for depression: scoping review about perceptions and use by general practitioners in clinical practice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2019; 71(1): 117-128.
9. Galeotti N. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *Journal of ethnopharmacology*, 2017; 1(200): 136-146.

10. Nunes A. Utilização da planta medicinal erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum* L.) no tratamento de depressão. *Visão Acadêmica*, 2018; 19(3).
11. Okmen G, Balpınar N. The biological activities of *Hypericum perforatum* L. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 2017; 14(1): 213-218.
12. Bortoluzzi MM, Schmitt V, Mazur CE. Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. *Research, Society and Development*, 2020; 9(2): 47.
13. Silva ELP, Soares JCF, Machado MJ, Reis IMA, Cova SC. Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras. *Brazilian Journal of Development*, 2020; 6(1): 3119-3135.
14. Volz HP. Hypericum and Depression. *NeuroPsychopharmacotherapy*, 2020; 1(1): 1-8.
15. Adibelli Z, Karacay I, Demir M, Duran C. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)-Related Acute Kidney Injury. *Blood Purification*, 2022; 51(6): 520-522.
16. Tomova V, Pavlov I, Ivanova N. Evaluation of the Effectiveness and Mechanism of Action of *Hypericum Perforatum* in the Treatment of Depressive Disorders. *Scripta Scientifica Vox Studentium*, 2017; 1(1): 1-10.
17. Mascarenhas JM, Rodrigues JLG. *Hypericum perforatum* L. (Erva-De-São-João) no tratamento da depressão: uma revisão bibliográfica. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 2022; 8(4): 330-340.
18. Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, Booth MS, Miles JN, Sorbero ME, Hempel SA systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Systematic reviews*, 2017; 5(1): 1-25.
19. Moreno RA, Teng CT, Almeida KMD, Tavares Junior H. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized double-blind trial in a Brazilian sample. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2017; 28(1): 29-32.
20. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 2017; 1(210): 211-221.
21. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M. Clinical risks of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) co-administration. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 2017; 13(10): 1047-1062.
22. Eatemadnia A, Ansari S, Abedi P, Najar S. The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. *Complementary therapies in medicine*, 2019; 2(45): 109-113.
23. Zirak N, Shafiee M, Soltani G, Mirzaei M, Sahebkar A. *Hypericum perforatum* in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *Journal of cellular physiology*, 2019; 234(6): 8496-8508.
24. Adibelli Z, Karacay I, Demir M, Duran C. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)-Related Acute Kidney Injury. *Blood Purification*, 2022; 51(6): 520-522.