

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS FITOTERÁPICOS *Hypericum perforatum* Lineaus E *Piper methysticum* Georg Forst NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DEPRESSIVOS E ANSIEDADE

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PHYTOTERAPICS *Hypericum perforatum* Lineaus AND *Piper methysticum* Georg Forst IN THE TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS AND ANXIETY

NAYARA BELTRÃO BORGES¹, JEFERSON DE OLIVEIRA SALVI², FRANCISCO CARLOS DA SILVA^{3*}

1. Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná; 2. Mestre em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, docente do curso de Farmácia da Faculdade Panamericana de Ji-Paraná (UNIJIPA), Ji-Paraná, Rondônia – Brasil; 3. Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, docente dos cursos de Ciências Biológicas e Farmácia no Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, Ji-Paraná, Rondônia - Brasil.

* Avenida Eng. Manfredo Barata Almeida da Fonseca, 542, Bairro Jardim Aurélio Bernardi, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. CEP: 76907-524. fcsbiologicalscience@gmail.com

Recebido em 21/05/2019. Aceito para publicação em 24/06/2019

RESUMO

Transtornos depressivos e de ansiedade são as desordens afetivas mais comuns. Estas desordens podem ser tratadas com o uso de plantas medicinais, exemplos destas são o *Hypericum perforatum* (depressão) e o *Piper methysticum* (ansiedade). Em virtude do aumento no uso de fitoterápicos para o tratamento de diversas doenças, é fundamental que os profissionais de saúde conheçam as características farmacológicas dos fitoterápicos e a importância do uso racional. Portanto, o objetivo do presente estudo foi apresentar as características farmacológicas e terapêuticas dos fitoterápicos *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum* no tratamento dos transtornos depressivos e de ansiedade por meio de uma revisão de literatura. Para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em artigos publicados nas principais bases de dados e em livros de farmacologia. Os resultados obtidos mostram que estudos clínicos vêm demonstrando a eficácia terapêutica do *H. perforatum* e do *P. methysticum*, além de inferir que essas plantas medicinais apresentam farmacodinâmica variada em razão da diversidade de compostos ativos e que ambas apresentam interação com enzimas do CYP450, ocasionando interação com vários fármacos. Concluiu-se que estes fitoterápicos podem ser eficazes, entretanto, assim como outros medicamentos, não são totalmente seguros, por isso há necessidade de orientação dos pacientes quanto ao uso.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão, ansiedade; medicamentos fitoterápicos, Erva de São João, Kava-kava.

ABSTRACT

Depressive and anxiety disorders are the most common affective disorders affecting a large portion of the world's population. These disorders can be treated with the use of medicinal plants, examples of which are *Hypericum perforatum* (depression) and *Piper methysticum* (anxiety). Due to the increase in the use of herbal medicines, it is important that health professionals are aware of the pharmacological characteristics in order to prevent indiscriminate use. Therefore, the objective of the present study

was to present the pharmacological and therapeutic characteristics of the herbal remedies *Hypericum perforatum* and *Piper methysticum* in the treatment of depressive and anxiety disorders. For this, a bibliographic research was carried out in articles published in the main databases and pharmacology books. The results obtained show that clinical studies have demonstrated the therapeutic efficacy of *H. perforatum* and *P. methysticum*. In addition, it is inferred that these medicinal plants present varying pharmacodynamics due to the diversity of active compounds and that both interact with the enzymes of CYP450, causing interaction with several drugs. It was concluded that these phytotherapies are effective, however, as with other medicinal plants, they are not totally safe, so there is a need for patient guidance on their use.

KEYWORDS: Depression; Anxiety, herbal medicines, Saint John's wort; Kava.

1. INTRODUÇÃO

Transtornos depressivos e de ansiedade são as desordens afetivas mais comuns, juntas afetam aproximadamente meio bilhão da população mundial¹. Na prevalência de casos destes transtornos, destaca-se o Brasil, no qual a depressão se manifesta em 6% da população, aproximadamente, comparado com outros países da América Latina², e a ansiedade acomete 10% das pessoas, possuindo o maior número de casos de transtorno de ansiedade no mundo³. Além de, estes transtornos apresentam uma forte associação entre si, e tal evidência se deve à sobreposição dos sinais e sintomas clínicos, bem como dos processos fisiopatológicos que diferem apenas em alguns aspectos causais^{4,5}.

Depressão ou transtornos depressivos (TD) é uma desordem de humor caracterizada por uma alteração fixa do humor que influencia o comportamento e o pensamento, manifestando um conjunto de sinais e

sintomas por um período de semanas a meses, tendendo a recorrência^{6,7}. Dessa forma, os sintomas são expressos tanto emocionalmente: predominando o humor depressivo, a ruminação de pensamentos negativos, a apatia, o pessimismo e anedonia; quanto biologicamente: por meio do retardo do pensamento e da ação, das alterações do apetite, da perda de libido e dos distúrbios do sono⁸.

O TD, muitas das vezes, está associado à natureza psicossocial e, dependendo da faixa etária, os fatores associados podem variar^{9,10}. Em adultos está principalmente relacionada a eventos negativos da vida, tais como: dificuldades financeiras, relações interpessoais e ritmo de vida⁹; em crianças, está relacionada a perda de vínculos afetivos, violência física e psicológica e a problemas de ordem familiar¹¹; enquanto que, na adolescência, já existem as flutuações de humor e as alterações de comportamento naturais da fase, entretanto, as causas também estão relacionadas ao contexto familiar, comorbidades, ausência de suporte e contexto social¹²; já em idosos, os fatores podem associarem-se ao luto, à falta de confidente/relação íntima, apoio sociofamiliar, incapacidade nas atividades diárias, dificuldades cognitivas e histórico de depressão¹⁰. Assim, infere-se que há uma associação da depressão com eventos estressantes, independente da fase da vida, estando acompanhada também de sintomas como ansiedade e agitação.^{13,9}

Segundo Rang e colaboradores (2012)⁸, a principal teoria bioquímica da depressão é déficit funcional dos neurotransmissores monoaminas, que são: norepinefrina (NOR), serotonina (5HT) e dopamina. Segundo Saki et al. (2014)¹⁴ e Sarris et al. (2011)¹⁵, os transtornos depressivos podem ser influenciados também por anormalidades neuroendócrinas, tais como o excesso de cortisol, alterações de citocinas, alterações na transmissão de sinalização do ácido gama-aminobutírico (GABA) e/ou glutamato e ritmo circadiano anormal. Nesse contexto, o tratamento para a depressão é realizado com medicamentos da classe dos antidepressivos, tais como: os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), como a fluoxetina; Antidepressivos Tricíclicos (ADTs), como a amitriptilina; Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (ISRSN), como a venlafaxina; Inibidores Seletivos de Recaptação de Norepinefrina (ISRN), como a bupropiona; Inibidores da Monoamino-oxidase (IMAO), moclobemida. Sendo que, alguns destes fármacos apresentam também efeito ansiolítico, o que permite controlar um dos fatores associados a depressão¹⁶.

A ansiedade, por outro lado, é caracterizada como uma resposta ao medo normal ou à estímulos ameaçadores, sendo que, a partir do momento que esta interfere nas atividades produtivas normais é considerada um transtorno⁸. Desse modo, os transtornos de ansiedade (TA) podem ser caracterizados como agudo e transitório, mas o comum é que seja recidivo ou persistente⁵. Dentre os sinais e

sintomas podem incluir alterações do humor (medo, pânico ou disforia), anormalidades autolimitadas do pensamento (medos irracionais, fobias ou obsessões) ou do humor (rituais ou compulsões, retração social, fixação em sintomas físicos imaginários ou exagerados)⁵. Além disso, está frequentemente associada a sintomas físicos, como inquietação, tensão muscular, sintomas gastrointestinais, distúrbios do sono e dores de cabeça crônicas^{17,18}.

Independente do fator desencadeante da ansiedade, mas principalmente em resposta a eventos estressantes, como a depressão, o TA pode apresentar como causador o desequilíbrio entre os mediadores estimulantes e os depressores do sistema nervoso central, tais como: 5HT, NOR, GABA e cortisol. Dessa forma, o tratamento consiste na utilização de drogas que regulem esses mediadores, os chamados ansiolíticos, sendo assim, fármacos da classe dos benzodiazepínicos (clonazepam), Agonista de Receptor de Serotonina (ARS) (buspirona), alguns medicamentos da classe dos antidepressivos (paroxetina, venlafaxina e imipramina), antiepiléticos, antipsicóticos e antagonistas H1.^{6,8,19,20}

Atualmente são utilizados também plantas medicinais no tratamento desses transtornos, como a *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita*, *Ginkgo biloba*, *Rhodiola rosea*, *Hypericum perforatum* e o *Piper methysticum*^{2,5,20,21,22,23}. Dentre essas plantas, o *Hypericum perforatum* (*Hypericaceae*), popularmente conhecido como erva de são joão ou hipérico, que é utilizado no tratamento de TD, e o *Piper methysticum* (*Piperaceae*), conhecida como Kava-kava, pimenta kava ou kava, utilizado no tratamento de TA^{2,5,20,21,24}, possuem notório destaque, visto que apresentam vários estudos clínicos alegando a sua eficácia, o que difere das outras plantas medicinais que não possuem conclusão consistente sobre a sua efetividade nesses dois transtornos²⁵.

Quanto ao uso dos fitoterápicos (produtos obtidos a partir da matéria-prima vegetal com extrato padronizado, com eficácia e segurança comprovada²¹), houve um aumento significativo deste ao longo dos anos²⁶, e as plantas medicinais vêm sendo usadas com base no mito de que “se é natural não faz mal”. Ao contrário disto, sabe-se que a ingestão sem o devido conhecimento a respeito da posologia, reações adversas, duração do tratamento, entre outras²⁷, pode causar diversas reações como intoxicações, enjoos, edemas, irritações, agravamento de doenças e até o óbito²⁸. Diante disto, é fundamental que os profissionais de saúde conheçam as características farmacológicas dos fitoterápicos, em especial o *Hypericum perforatum* e o *Piper methysticum*, e a importância do uso racional.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar as características farmacológicas e terapêuticas dos fitoterápicos *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum* no tratamento de transtorno depressivo e de ansiedade por meio de uma revisão de literatura.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo em questão trata-se de uma pesquisa bibliográfica elaborada a partir de artigos publicados nas bases de dados Lilacs, Science Direct, SciELO, PubMed e Google acadêmico e em livros de farmacologia. Para a seleção do material foram utilizados os termos: *Hypericum perforatum*, *Piper methysticum*, erva de São João, Kava-kava, depressão, transtorno depressivo, ansiedade e transtorno de ansiedade. Foram selecionados artigos nos idiomas português e inglês que abrangessem o tema e não foi delimitado período de publicação com intuito de se obter a maior quantidade possível. Nesse sentido, foram encontrados 50 artigos, 4 livros e 2 Resoluções de acordo com esses termos e objetivo de estudo.

3. DESENVOLVIMENTO

Hypericum perforatum Lineaus

Estudos clínicos desde a década de 70 vem demonstrando a eficácia terapêutica do uso de *H. perforatum* no tratamento de depressão^{29,30}. Nestes estudos foram feitas comparações do *H. perforatum* com placebo ou com fármacos antidepressivos de referência, como os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), devido a menor quantidade de efeitos colaterais, e antidepressivos tricíclicos, no intuito de comparar a eficácia do fitoterápico^{16,31}.

Linde e colaboradores (1996)²⁹ fizeram um levantamento dos estudos clínicos realizados no período de 1979 a 1994, no qual constataram que há boas evidências de que o *H. perforatum* é melhor que o placebo e que as preparações podem funcionar tão bem quanto os antidepressivos sintéticos. Enquanto que, Sarris (2018)³² realizou um levantamento de pesquisas nos anos de 2002 a 2012, nas quais havia comparação da eficácia e segurança do *H. perforatum* com ISRS, o que concluiu é que, em alguns dos estudos, o fitoterápico apresenta eficácia igualável ao sintético na remissão da pontuação na Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton, além de apresentar perfil de efeitos colaterais mais favoráveis que o ISRS.

No Brasil, a planta é comercializada sob apresentação fitoterápico, devidamente registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)³³, a qual determinou que a indicação do *H. perforatum* é para o tratamento de estados depressivos de leve a moderado. Monografias de outros países também fixaram essa mesma indicação³⁴. Entretanto, estudos mostram que, esse fitoterápico também pode ser utilizado no tratamento de ansiedade^{14,29,30,34}.

Quanto à composição química apresenta várias classes de compostos biologicamente ativos, sendo eles: antraquinonas/naftodiantronas, flavonoides, floroglucinol, óleos voláteis, taninos, biflavonas, xantonas, vitamina C, aminoácidos, carotenoides e cumarinas². Dentre esses metabólitos, as classes naftodiantrona, flavonoide e floroglucinol são as

responsáveis pela ação antidepressiva^{35,36}. As principais substâncias dessas classes relatadas para esse efeito são a hipericina, pseudo-hipericina (naftodiantronas) e hiperforina (floroglucinol), e estes compostos são encontrados principalmente nas flores e nos estames da flor^{2,30,37}. Linde (2009)³⁴ e Russo et al. (2013)³⁰ atribuem esse efeito ao grupo das hipericinas. Já Rang et al. (2012)⁸ e Zanolli (2004)³⁸ sugerem que a hiperforina é o principal responsável por esse efeito terapêutico. Entretanto, a dose usual do fitoterápico é padronizada segundo a quantidade de hipericinas totais, sendo assim, a dose diária varia de 0,9 a 2,7g de hipericina²⁷, e conforme posologia, pode ser usado de 2 a 3 vezes ao dia²⁵.

O mecanismo de ação da erva de São João não está completamente elucidado, mas infere-se que essa planta medicinal apresenta farmacodinâmica variada em razão da diversidade de compostos ativos, sendo um dos mecanismos voltado para uma ação inibidora não seletiva da recaptação dos neurotransmissores^{24,35}. O fitoterápico também tem ação inibitória de recaptação sinaptosomal do GABA, que é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, e sobre o glutamato, que é o principal neurotransmissor excitatório, dessa forma, estes ficam mais tempo disponíveis na fenda sináptica^{22,37,39,40}. Além disso, apresenta ação inibidora também sobre a MAO, o que diminui a degradação das substâncias neuroquímicas³⁹, e tem capacidade também de promover uma modulação neuroendócrina, inibindo a produção de cortisol, pois esse em excesso está correlacionado ao transtorno depressivo³⁷. Entretanto, segundo Müller & Rossol (1994)⁴¹ e Rang et al. (2012)⁸, esse fitoterápico atua principalmente como ISRS, da mesma maneira que a fluoxetina, por exemplo.

O *H. perforatum* apresenta alguns eventos adversos já conhecidos, sendo que um dos mais comuns inclui sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômito, dor abdominal e diarreia, semelhantes aos ISRS³⁰. A fotossensibilidade também é uma das reações adversas mais comum relatada³⁴, isso é explicado pelo fato da hipericina ser um dos mais poderosos fotossensibilizantes naturais conhecido³⁷. Essa planta medicinal também pode causar uma variedade de sintomas mentais e nervosos, relato esse presente em vários estudos, que também se assemelha aos antidepressivos ISRS^{34,5}. Entretanto, segundo Madabushi et al. (2005)⁴² a incidência de reações adversas com o uso da erva de São João é muito menor se comparado aos antidepressivos sintéticos.

O *H. perforatum* apresenta várias interações farmacológicas devido à indução do complexo de enzimas do citocromo P450 (CYP450)^{43,44}. Segundo Madabushi et al. (2009)⁴², essas interações da planta medicinal com produtos farmacêuticos se devem principalmente a presença de hiperforina elevada. Essa indução provoca uma interferência na metabolização dos fármacos, fazendo com que se reduza as concentrações plasmáticas ou ocorra o sinergismo, (Tabela 1)^{30,37}.

Tabela 1. Fármacos que interagem com *Hypericum perforatum* e possíveis eventos adversos.

Fármacos/Classe	Eventos adversos
Antiretrovirais	↓Concentração plasmática com resposta subterapêutica
Ciclosporina	↓Concentração plasmática e rejeição de transplante
Atorvastatina e Sinvastatina	↑Níveis sanguíneos de LDL
Contraceptivo	↓Níveis séricos com sangramento menstrual
ADT, ISRS, IMAO	Síndrome serotoninérgica
Anestésico	Prolonga o efeito
Digoxina	↓Níveis plasmáticos entre 1/3 e 1/4, alterando o funcionamento cardíaco
Anticonvulsivante	↓Níveis séricos, podendo gerar ataques convulsivos
Anticoagulante	↓Efeito anticoagulante
Inibidores da bomba de prótons	↑Fotossensibilidade

Fonte: Cordeiro; Chung; Sacramento, 2005²¹; Nicoletti et al., 2007²⁷; Cardoso et al., 2009⁴⁴; Alves et al., 2014³⁷; Carneiro; Comarella, 2016⁴⁵; Dias et al., 2017²⁶.

Baseada em relatos sobre essas interações a ANVISA decidiu incluir uma tarja vermelha com a frase “venda sob prescrição médica” nos produtos, conforme RE nº 357/02, a fim de alertar que o fitoterápico pode apresentar riscos à saúde.⁴⁷

***Piper methysticum* Georg Foster**

O *Piper methysticum* possui efeito ansiolítico, sedativo, anticonvulsivante, analgésico e anestésico local⁴⁶. Porém, no Brasil, segundo a ANVISA, apresenta indicação estabelecida apenas para o tratamento de estágios leves a moderados de ansiedade e insônia, com uso a curto prazo (1-8 semanas)⁴⁷.

De forma a mostrar a eficácia do *P. methysticum* em estudos com humanos, Sarris (2018)³², realizou um levantamento de dados bibliográficos no qual havia comparação da eficácia do *P. methysticum* com placebo, e, como resultado, o Kava-kava mostrou ter atividade ansiolítica significativa. O pesquisador evidenciou a eficácia a curto prazo do tratamento, além disso, mostrou que é insuficiente a quantidade ensaios comparando a eficácia do fitoterápico com medicamentos sintéticos como os benzodiazepínicos ou antidepressivos. Ooi, Henderson e Pak (2018)⁴⁹, também realizaram uma pesquisa bibliográfica sobre estudos clínicos do Kava-kava, e além de encontrarem comparações com o placebo, encontraram um estudo controlado no qual compararam o extrato de *P. methysticum* com dois fármacos, buspirona (ARS) e opipromol (ADT). Ao final desse estudo apresentaram redução da pontuação na Escala de Ansiedade de Hamilton, não apresentando diferença significativa entre os tratamentos, o que se conclui que o *P. methysticum* apresenta eficácia e segurança igual aos fármacos sintéticos testados.

Pesquisadores apresentaram que esse fitoterápico também tem efeito significativo na redução da

sintomatologia da depressão, assim atuando como coadjuvante no tratamento do transtorno^{21,28,50,51}. Contrapondo a essa afirmação, a bula da ANVISA⁴⁸ afirma que pacientes com depressão não podem fazer uso desse fitoterápico porque este agrava o quadro depressivo, sem trazer benefícios significativos.

Em sua composição, o kava apresenta taninos, ácido benzóico, ácido cinâmico, bornil-cinamato, kavalactonas (kavapirona), estigmasterol, flavocavaiinas, pironas, tetrahidroiangonina, mucilagens, dentre outros²¹. Dentre estes metabólitos, as kavalactonas são as responsáveis pelo efeito terapêutico presente na planta²¹. Esta classe apresenta 18 constituintes químicos, mas dentre esses apenas 6 tem grande interesse farmacológico, que são: kavaiína, diidro kavaiína, metisticina, dihidrometisticina, iangonina, desmetoxiangonina⁵¹. Essas substâncias são encontradas principalmente no rizoma e é na resina que há uma maior quantidade de compostos dessa classe⁵². Quanto a padronização do fitoterápico, as substâncias utilizadas como marcador são as kavalactonas de modo geral, e a dose diária deve ser de 60 a 120mg de kavapironas²⁷, e, conforme posologia, pode ser utilizado de 2 a 3 vezes ao dia²⁵.

Com relação ao mecanismo de ação, não se sabe ao certo como o medicamento funciona. Segundo Justo & Silva (2008)⁵² e Sarris (2018)³², a teoria mais aceita é a de que as kavalactonas, principalmente a diidro kavaiína, kavaiína e a metisticina, promovem modulação dos canais iônicos de cloro acoplados aos receptores GABAérgicos, mais precisamente o GABAA (mesmo dos benzodiazepínicos), inibindo canais de cálcio voltagem-dependente e reduzindo as descargas neuronais através de um efeito alostérico. Pesquisas em animais indicaram que a ação sedativa está relacionada também com ativação da transmissão serotoninérgica e dopaminérgica na região límbica, estando assim associado com a redução das alterações comportamentais e da excitabilidade emocional⁴⁰. Além disso, inibe reversivelmente a isoforma B da MAO.^{51,52,53,54}

O uso prolongado de *P. methysticum*, até 1-2 meses, pode provocar uma alteração nos exames laboratoriais, como os exames de função hepática²¹, nos quais haverá um o aumento das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase, gama-glutamyltranspeptidase e bilirrubina conjugada⁵⁵. Isso é justificado pelo fato de o fármaco ser hepatotóxico, circunstância essa relatada em muitos casos na Europa²¹.

Dentre as outras reações adversas que o *P. methysticum* pode apresentar estão: cansaço matinal no início do tratamento, diminuição dos reflexos motores, mal-estar gastrointestinal, reações alérgicas cutâneas, movimentos involuntários estereotipados, inquietação, vertigem, tremor, problemas respiratórios, cefaléia⁵².

Como reações adversas raras, pode-se mencionar distúrbios visuais, efeitos extrapiramidais e edema pulmonar⁵¹. Diferente dos benzodiazepínicos, a ação ansiolítica do *P. methysticum* não causa prejuízo das funções cognitivas, sonolência e dependência⁵² e, em

alguns casos, é responsável pelo aumento na memória, concentração e reflexos das pessoas que apresentam transtorno de ansiedade⁵⁰.

Correlacionados ao efeito hepatotóxico, há relatos de hepatite aguda, icterícia, cirrose, insuficiência e necrose hepática, mas esses danos hepáticos podem vir a acontecer quando administrado esse fitoterápico com medicamentos como amiodarona, metotrexato, paracetamol, esteróides anabolizantes e medicamentos antifúngicos administrados por via oral²⁷. Nesse sentido, a Resolução nº 356 de 2002 estabelece que a Kava-kava é um fitoterápico de tarja vermelha, dessa forma é permitido a venda apenas mediante prescrição médica⁵⁵.

Assim como o *H. perforatum*, o *P. methysticum* também apresenta capacidade de inibir as isoformas do CYP450, o que causa inúmeras interações, principalmente farmacocinéticas⁵⁶. Uma destas interações é a potencialização da ação de drogas depressoras do sistema nervoso central como os benzodiazepínicos, anti-histamínicos, barbitúricos, álcool agentes psicoativos, como os anticonvulsivantes^{27,57} e o *H. perforatum* e *Valeriana officinalis*³³.

Outra interação é com o levodopa, fármaco usado no tratamento de Parkinson, que tem sua eficácia reduzida pelo Kava-kava por antagonizar o efeito da dopamina. Além disso, o uso com outros antagonistas dopamínicos gera um bloqueio dopaminérgico e ocasiona distonia, discinesia e parkinsonismo²⁷.

Os fármacos anticoagulantes também sofrem interação com o Kava-kava pelo metabolismo da isoforma do CYP450, mas também apresentam interação a nível de COX-2, com isso, promove uma diminuição do efeito terapêutico⁵⁷.

O *P. methysticum* apresenta também interação com fármacos diuréticos. Nessa interação há um desencadeamento de ação aditiva, visto que, o fitoterápico possui também ação diurética²⁷.

4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, os fitoterápicos *Piper methysticum* e *Hypericum perforatum* apresentam-se eficazes no tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão. Entretanto, assim como outras plantas medicinais, não são totalmente seguros, dessa forma contradizendo o dito popular de que “se é natural não faz mal”.

Nesse sentido, os profissionais da saúde devem atuar no controle da utilização de plantas medicinais e fitoterápicos, em especial os fitoterápicos apresentados, em virtude das inúmeras reações adversas mostradas, principalmente o Kava-kava que apresenta hepatotoxicidade.

REFERÊNCIAS

[1] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates: 2017. [acesso 28 de abril de 2019] Disponível em:

https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/

[2] Nunes A. Utilização da planta medicinal erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum* L.) no tratamento de depressão. *Visão Acadêmica* 2018; 19(3):80-93.

[3] Fernandes MA, Ribeiro HKP, et al. Prevalência dos transtornos de ansiedade como causa de afastamento de trabalhadores. *Rev. Bras. Enferm.* 2018; 71(5):2344-51.

[4] Baldwin DS, Evans DL, Hirschfeld RMA, Kasper S. Can we distinguish anxiety from depression?. *Psychopharmacology Bulletin: Summer.* 2002; 36(2):158-65.

[5] Brunton LL. In: *Fármacos com ação no sistema nervoso central*. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill/Artmed. 2006.

[6] Silva P. *Farmacologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan. 2010.

[7] Gomes RSM, Alencar CT, Wallau I, Castro UR. Transtornos depressivos em profissionais de saúde. *Rev. Med. Saúde Brasília.* 2015; 4(1):122-8.

[8] Rang HP, Dale JM, et al. *RANG & DALE: Farmacologia*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

[9] Paulino CA, Prezotto AO, Calixto RF. Associação entre estresse, depressão e tontura: uma breve revisão. *Rev. Equil. Corp. Saúde.* 2009; 1(1):33-45.

[10] Smedo DC, Ventura J, et al. Fatores associados a depressão e os cuidados de enfermagem no idoso *Rev. Enferm.* 2016; 12(12):101-113.

[11] Schwan S, Ramires VRR. Depressão em crianças: uma breve revisão de literatura. *Psicol. Argum.* 2011; 29(67):457-68.

[12] Melo AK, Siebra AJ, Moreira V. Depressão em adolescentes: revisão da literatura e o lugar da pesquisa fenomenológica. *Psicol. Ciênc. e Profis.* 2017; 37(1): 18-34.

[13] Peluso ETP, Blay SL. Percepção da depressão pela população da cidade de São Paulo. *Rev. Saúde Pub.* 2008; 42(1):41-8.

[14] Saki K, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression) - a review *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2014; 7(1):34-42

[15] Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(12):841-60.

[16] Gennaro AR. *Remington: a ciência e a prática da farmácia*. 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2014.

[17] Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *American Family Physician.* 2015; 91(9):617-24.

[18] Botega NJ. *Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência*. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

[19] Konkiewitz EC, Magrinelli AB, et al. Tópicos de neurociência clínica. Coleção: Cadernos Acadêmicos da UFGD. Dourados: Editora UFGD. 2010.

[20] Andreatini R, Boengen-Lacerda R, Filho DZ. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2001; 23(4):233-42.

[21] Cordeiro CHG, Chung MC, Sacramento LVS. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos:

- Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. Rev. Bras. de Farmacogn. 2005; 15(3):272-8.
- [22] Faustino TT, Almeida RB, Almeida R. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. Rev. Bras. Psiquiatr. 2010; 32(4):429-436.
- [23] Muszyńska B, Łojewski M, et al. Natural products of relevance in the prevention and supportive treatment of depression. Psychiat. Pol. 2015; 49(3): 435–453.
- [24] Sarris J, Kavanagh DJ, Deed G, Bone KM. St. John's wort and Kava in treating major depressive disorder with comorbid anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled pilot trial. Hum. Psychopharmacol. 2009; 24(1): 41-8.
- [25] Rodrigues MG, Mendonça MM, De Paula JAM. Análise do uso racional de *Hypericum perforatum* a partir do perfil das prescrições aviadas em farmácias de Anápolis – GO. Rev. Eletrônica Farm. 2006; 3(2):42-52.
- [26] Dias ECM, Trevisan DD, et al. Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. Rev. Baiana de Saúde Pub. 2017; 41(2):297-307.
- [27] Nicoletti MA, Oliveira-Júnior MA, et al. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. Infarma. 2007; 19(1/2):32-40.
- [28] Nunes J, Maciel MV. A importância da informação do profissional de enfermagem sobre o cuidado no uso das plantas medicinais: uma revisão de literatura. Rev. Fitos. 2016; 10(4):375-547.
- [29] Linde K, Ramirez G, et al. St John's wort for depression-an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ. 1996; 313(7052):253-8.
- [30] Russo E, Scicchitano F, et al. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug–drug interactions. Phytother. Res. 2013; 28(5): 643-55
- [31] Alexandre RE, Garcia FN, Simões CMO. Fitoterapia baseada em evidências - parte 1: medicamentos fitoterápicos elaborados com ginkgo, hipérico, kava e valeriana. Acta Farm. Bonaerense. 2005; 24(2):300-9.
- [32] Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. Phytotherapy Research. 2018; 32(7):1147-1162.
- [33] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. Instrução Normativa n. 2, de 13 de maio de 2014.
- [34] Linde K. St. John's Wort – an Overview. Forsch Komplementmed. 2009; 16(3):146-55.
- [35] Bach-Rojecky L, Kalodera Z, Samarzija I. The antidepressant activity of *Hypericum perforatum* L. measured by two experimental methods on mice. Acta Pharm. 2004; 54(2):157-62.
- [36] Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2009; 33(1):118-27.
- [37] Alves ACS, Moraes DC, De Freitas GBL, Almeida DJ. Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. Rev. Bras. Pl. Med. 2014; 16(3): 593-606.
- [38] Zanolli P. Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort. CNS Drug Reviews. 2004; 10(3):203-218.
- [39] Butterweck V. Mechanism of action of St John's Wort in depression. CNS Drugs. 2003; 17 (8):539-562
- [40] Moura LC. Fitoterapia aplicada em farmácias comunitárias: estudo dos fitoterápicos ansiolíticos, sedativos e antidepressivos. [tese] Fortaleza: Escola de saúde pública do Ceará; 2006.
- [41] Müller WEG, Rossol R. Effects of *Hypericum extract* on expression of serotonin receptors. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1994; 7(1):63-4.
- [42] Madabushi R, Frank B, et al. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2006; 62(3):225–233.
- [43] Behnke K.; Jensen G.S.; Graubaum H.J.; Gruenwald J. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. Advances in Therapy. 2002; 19(1):43-52.
- [44] Cardoso CMZ, Silva CP, et al. Elaboração de uma cartilha direcionada aos profissionais da área da saúde, contendo informações sobre interações medicamentosas envolvendo fitoterápicos e alopáticos. Rev. Fitos. 2009; 4(1):56-69.
- [45] Carneiro ALC, Comarella L. Principais interações entre plantas medicinais e medicamentos. Rev. Saúde e Desenv. 2016; 9(5):4-19.
- [46] Silva MGP, Silva MMP. Avaliação do uso de fitoterápicos em distúrbios psiquiátricos. Rev. Aten. Saúde. 2017; 16(56):77-82.
- [47] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Determina 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" ou que não possuam registro na Anvisa Resolução Específica – RE n. 357, de 28 de fevereiro de 2002
- [48] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulas padrão de medicamentos fitoterápicos. [acesso 15 mai. 2019] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulas-padrão-de-medicamentos-fitoterapicos>.
- [49] Ooi SL, Henderson P, Pak SC. Kava for generalized anxiety disorder: a review of current evidence. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2018; 24(8):770-80.
- [50] Sarris J, Kavanagh DJ, et al. Kava Anxiety Depression Spectrum Study (KADSS): a mixed methods RCT using an aqueous extract of *Piper methysticum*. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2009; 17(3):176-8.
- [51] Barbosa DR, Lenardon L, Partata AK. Kava-kava (*Piper methysticum*): uma revisão geral. Rev. Cient. do ITPAC. 2013; 6(3):1-19.
- [52] Justo SC, Silva CM. Análises físico-químicas e da pureza do extrato seco de *Piper methysticum* G. Forster (kava-kava). Visão Acadêmica. 2008; 9(1):13-22.
- [53] Davies LP. et al. Kava pyrones and resin: studies on GABA-A, GABA-B and benzodiazepine binding sites in rodent brain. Pharmacol. Toxicol. 1992; 71(2):120-6.
- [54] Peres DM, Pessuto MB, Lopes GC. Valor terapêutico de *Piper methysticum*: considerações gerais e segurança no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Braz. J. Surg. Clin. Res. 2014; 8(2):83-7

- [55] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Determina como medida de interesse sanitário, a apreensão, em todo território nacional, de qualquer produto farmacêutico a base de Kava-Kava (*Piper methysticum* L.) que não possuam tarja vermelha contendo os dizeres "Venda sob prescrição médica" ou que não possuam registro na Anvisa Resolução Específica – RE n. 356, de 28 de fevereiro de 2002
- [56] Santana GS, Silva AM. Uso de plantas medicinais no tratamento da ansiedade. In: III Simpósio De Assistência Farmacêutica. 2015; 23 mai; São Paulo. São Paulo: SAF. 2015.
- [57] Anke J, Ramzana I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with Kava (*Piper methysticum* Forst. f.). Journal of Ethnopharmacology. 2004; 93 (2-3): 153-60.