

Fluoxetina ou *Hypericum perforatum* no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado? Uma revisão

Fluoxetine or *Hypericum perforatum* to treat mild to moderated major depressive disorder patients? A review

Renato Davino Chiovatto¹, Ellen Yukie Fukuda¹, David Feder¹, Cristina de Zotti Nassis¹

Resumo

Conhecidos há mais de 2.500 anos, os transtornos afetivos continuam a dominar os interesses da saúde pública, com destaque ao transtorno depressivo maior (TDM). Diversos antidepressivos foram desenvolvidos destacando-se os Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina (ISRS), entre eles, a fluoxetina medicamento de primeira escolha no manejo do TDM. Em contrapartida, os extratos do *Hypericum perforatum* (HP) vêm tomando destaque, representando os antidepressivos mais prescritos em vários países europeus. Essa revisão teve por objetivo analisar a eficácia e a aceitação das formas mais prevalentes de terapias medicamentosas do TDM leve a moderado: fluoxetina e HP, por meio de estudos avaliados, a partir de 2005, identificados nas bases de dados MEDLINE, Ovid, ScienceDirect, além de referências bibliográficas. Dentre os estudos avaliados, três consideraram o HP mais eficaz que fluoxetina, um o considerou menos eficaz e um não demonstrou diferença. Os trabalhos que avaliaram a aceitação foram unânimes quanto à superioridade do HP. Os trabalhos analisados são controversos quanto à eficácia do HP no manejo do TDM. Todos os estudos utilizaram doses de 900 mg de HP administrados uma a três vezes ao dia, contra 20 mg de fluoxetina uma vez ao dia. O tempo de tratamento realizado variou de 4 a 12 semanas, analisando o tratamento em depressão leve a moderada e apenas um estudo avaliou depressão com parâmetros vegetativos invertidos. Há, portanto, necessidade de mais estudos com tratamento em longo prazo, variando as doses das medicações a fim de avaliar se o HP consiste em mais uma arma contra o TDM leve a moderado.

Palavras-chave: transtorno depressivo maior; medicamentos sob prescrição; *Hypericum perforatum*; erva-de-são-joão; fluoxetina; terapêutica.

Abstract

Know over 2.500 years, affective disorders still present major interest in the public health studies, particularly the major depressive disorder (MDD). Several antidepressant drugs have been developed, including the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) fluoxetine, the first choice for the MDD drug-therapy. Besides that, *Hypericum perforatum* (HP) extracts have been more and more prescribed, and are the most used antidepressants in several European countries. This review had, as its objective, to evaluate efficiency and compliance to the treatment of mild to moderated MDD patients: fluoxetine and HP extracts, through studies published from 2005, identified in MEDLINE, Ovid, ScienceDirect databases as well as textbooks. Among these studies, three papers considered HP as more efficient than fluoxetine, one paper had the opposite conclusion and one did not demonstrate any significant difference. The studies that evaluated the tolerance were unanimous about the superiority of HP. HP efficiency in MDD treatment was controversial. All papers revised used one to three doses of HP 900 mg/day and a single fluoxetine 20 mg/day dose. The treatment was carried out for 4-12 weeks, and the patients were diagnosed with mild to moderated MDD. Further studies, including other dosage regimens and long-term treatments, must be carried out in order to provide consistent data on mild or moderated MDD drug-therapy for health professionals involved with the treatment of patients in this clinical condition.

Keywords: major depressive disorder; Prescription drugs; *Hypericum perforatum*; St John's wort; fluoxetine; therapeutics

Recebido em: 28/05/2010

Revisado em: 14/04/2011

Aprovado em: 09/08/2011

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

¹ Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André, (SP) Brasil

Endereço para correspondência: Renato Davino Chiovatto – Rua Tuiuti, 2.739 – Tatuapé – CEP: 03307-005 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: renato_chiovatto@yahoo.com.br.

Fonte de Financiamento: nenhuma.

Conflito de interesse: nada a declarar.

Introdução

Conhecidos há mais de 2.500 anos, os transtornos afetivos continuam a dominar os interesses da saúde pública, principalmente as formas depressivas, com destaque do transtorno depressivo maior (TDM), que afeta 7 a 12% dos homens e 20 a 25% das mulheres durante suas vidas. Até 15 a 20% dos pacientes com transtorno do humor inadequadamente tratados cometem suicídio. O TDM, também chamado de depressão unipolar, é o transtorno do humor mais comum e pode manifestar-se em episódio único ou recorrente¹. De acordo com o Manual de Doenças Mentais, quarta edição (DSM-IV), o TDM pode subdividir-se em graus de gravidade, sendo os de interesse para o presente estudo os graus leve e moderado². Muitos indivíduos que procuram tratamento pela primeira vez tiveram história de um ou mais episódios da doença que não foram identificados, inclusive na adolescência¹.

A instituição de tratamento para depressão é imperativa, sobretudo, com o auxílio dos antidepressivos, em razão do enorme prejuízo que esse estado patológico promove física e psicologicamente³. Diversos antidepressivos foram desenvolvidos a partir da segunda metade do século XX, destacando-se os tricíclicos (ADT), inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) e, atualmente, os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS), sendo estes considerados medicamentos de primeira escolha no manejo da depressão por produzirem menos efeitos colaterais e maior controle dos sintomas depressivos⁴. Entre os ISRS destaca-se a fluoxetina, atualmente o agente psiquiátrico mais amplamente prescrito nos Estados Unidos^{1,3,4}.

Dentre os avanços no tratamento do TDM, há destaque também aos chamados novos antidepressivos², estudados a partir do final do século XX, em especial, os extratos do *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão), que representam os antidepressivos mais prescritos em vários países da Europa como Alemanha, Holanda, França, Suíça, Rússia e Polônia^{5,6}.

Os grandes avanços feitos no tratamento do TDM ao longo da última década exigem do médico a observação cuidadosa das vantagens e desvantagens das várias opções no desenvolvimento de um plano terapêutico⁷. Dessa forma, o presente trabalho teve por objetivo abordar os estudos comparativos entre as duas formas mais prevalentes no mundo de terapia medicamentosa do TDM leve a moderado: fluoxetina e os extratos de *Hypericum perforatum*.

Métodos

Foram avaliados 14 estudos a partir de 2005, identificados nas bases de dados MEDLINE, Ovid e ScienceDirect, cruzando os termos: “*Hypericum perforatum* and fluoxetine”, “St John’s wort and fluoxetine”, “*Hypericum perforatum* and SSRI” e “St John’s wort and SSRI”, dentre os quais foram selecionados aqueles que realizaram estudos originais, randomizados, duplo cego, mostrando os efeitos da abordagem terapêutica do TDM leve a moderado, utilizando o *Hypericum pefora-*

tum comparado à fluoxetina. Dessa forma, apenas cinco artigos foram selecionados, além de referências bibliográficas consagradas no tema depressão.

Depressão

A depressão é uma experiência que pode ser vivenciada por qualquer pessoa, sem ultrapassar os limites da normalidade. Os transtornos depressivos podem ser motivados por frustrações emocionais, perdas afetivas ou profissionais e são caracterizados, entre outros, por desmotivação, sentimento de tristeza, além de alterações da atenção e do sono. No entanto, a persistência desses sintomas configura uma doença, classificada entre os transtornos do humor, passível de tratamento e acompanhamento profissional. É importante ressaltar que a depressão é uma doença e não uma disfunção de caráter, capaz de ser eliminada por força de vontade. A depressão é mais debilitante que o *Diabetes mellitus* e a artrose, apresenta morbidade comparada à angina e à doença coronariana avançada, além de apresentar mortalidade elevada por meio de suicídio quando não tratada³.

Nos Estados Unidos, são afetados mais de 17 milhões de adultos anualmente, custando cerca de 44 bilhões de dólares em tratamento, debilitando e provocando perda de produtividade⁸.

Fluoxetina

A fluoxetina foi o primeiro ISRS aprovado para o tratamento da depressão nos Estados Unidos. Evidências mostram que a fluoxetina tem um vasto espectro de indicações clínicas. Seu sucesso se deve ao vantajoso perfil de segurança que apresenta, o que levou os ISRSs ao domínio do mercado de antidepressivos. A fluoxetina, sob o nome comercial de Prozac®, se tornou um ícone cultural, um símbolo da prescrição de antidepressivos e do reconhecimento da depressão. Consequentemente, também se tornou foco de controvérsias sobre eventos raros atribuídos aos seus efeitos colaterais, como atos violentos e suicídio, é um símbolo da medicalização dos problemas de saúde mental⁹.

Mecanismos de ação da fluoxetina

A hipótese monoaminérgica postula que, na depressão, a serotonina pode estar deficiente, tanto nas áreas somatodendríticas pré-sinápticas próximas ao corpo celular quanto na própria sinapse próxima ao terminal axônico. A hipótese dos receptores de neurotransmissores também postula que pode haver *up-regulation* dos receptores pré e pós sinápticos, devido a diminuição das taxas de descarga neural³.

Quando a fluoxetina é administrada, a serotonina se eleva devido ao bloqueio de sua bomba de transporte. Surpreendentemente, foi descoberto também que o bloqueio da bomba de recaptura pré-sináptica não conduz imediatamente à grande quantidade de serotonina na sinapse. A região somatodendrítica do neurônio serotoninérgico, que

possui receptores 5-HT_{1A}, é o local onde a serotonina se eleva em primeiro lugar³.

O aumento da serotonina nos receptores autorreceptores 5-HT_{1A} somatodendríticos provoca *down-regulation* e a sua dessensibilização. Quando o aumento da serotonina é reconhecido por eles, o genoma apresenta como resposta o envio de instruções que dessensibilizam progressivamente esses mesmos receptores. O tempo de evolução dessa dessensibilização coincide com o início das ações terapêuticas da fluoxetina³.

Uma vez que os autorreceptores 5-HT_{1A} somatodendríticos tenham sido dessensibilizados, a serotonina não pode mais inibir efetivamente sua própria liberação e o neurônio serotoninérgico desinibe-se. Isso resulta em descarga de liberação de serotonina a partir dos axônios devido ao aumento do impulso neuronal. A serotonina passa a mediar as diversas ações terapêuticas da fluoxetina³.

Enquanto os autorreceptores 5-HT_{1A} somatodendríticos estão sendo dessensibilizados, a serotonina passa a aumentar nas sinapses, fazendo com que seus receptores pós-sinápticos também se dessensibilizem. Isso ocorre porque o aumento da serotonina sináptica é reconhecido pelos receptores pós-sinápticos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃, que por sua vez, enviam a informação para o núcleo da célula do neurônio pós-sináptico, alvo da serotonina. A reação do genoma do neurônio pós-sináptico é de instruções para que ocorra *down-regulation* ou dessensibilização desses receptores. O tempo para que ocorra essa dessensibilização correlaciona-se com o início da aceitação aos efeitos da fluoxetina³.

Assim, um mecanismo de cascata farmacológica é sugerido, por meio do qual a fluoxetina exerce potente desinibição da liberação de serotonina em todo o cérebro. Além disso, os efeitos colaterais são ocasionados pelas ações agudas da serotonina sobre receptores indesejáveis, em vias igualmente indesejáveis. Finalmente, os efeitos colaterais podem ser atenuados com o tempo, mediante a dessensibilização dos próprios receptores que os medeiam³.

Hypericum perforatum

O *Hypericum perforatum*, também conhecido como erva-de-são-joão, é uma erva de flores amarelas, pequenas e pentâmeras, de origem euro-asiática que cresce em áreas ensolaradas, secas e até arenosas. É comumente vista crescendo em acostamentos e é considerada por muitos uma erva daninha. Suas folhas contêm glândulas pequenas e translúcidas, que lembram “perfurações” (daí o nome latino *perforatum*) que podem ser facilmente vistas quando segurada contra o sol. Nas flores, pequenos pontos escuros contêm um pigmento marrom-avermelhado, identificado como hipericina. O gênero *Hypericum* contém mais de 370 espécies, no entanto, *H. perforatum* é única na aparência e propriedades químicas¹⁰.

O nome “erva-de-são-joão” vem do fato de florescer em torno do dia de São João (24 de junho). Também dizem que seu pigmento

vermelho simboliza o sangue de São João. *Hypericum* é derivado do grego “*hyper*” (acima) e “*eikon*” (icone ou imagem). Os gregos e romanos antigos colocavam ramos do *Hypericum* sobre imagens ou estátuas em suas casas, acreditando que a planta tinha poderes mágicos que os protegeriam de espíritos malignos¹⁰.

O *Hypericum* era usado principalmente para “afastar” a depressão. Em tempos antigos, “espíritos malignos” poderiam representar essa doença, visto que depressão pode aparecer silenciosamente e sem nenhuma razão aparente⁸.

Contudo, a erva-de-são-joão não se restringia somente à depressão, tanto tópicamente como oralmente, o *Hypericum* era usado como anti-inflamatório, sedativo, analgésico, diurético e até para combater malária. Entre as indicações tradicionais, vale ressaltar, ainda, traumas, queimaduras, reumatismo, hemorroidas, mordida de cobra, diarreia, histeria e depressão¹⁰.

Mesmo assim, a maioria dos estudos clínicos que envolvem a erva-de-são-joão procura avaliar o seu efeito na depressão, sendo que a repercussão desses estudos, em sua maioria europeus, fez com que o extrato dessa planta fosse o antidepressivo mais usado na Alemanha¹¹.

O *Hypericum* contém numerosos componentes biologicamente ativos (Quadro 1). Não se sabe, até o presente momento, se é um ou a combinação de vários componentes químicos que produz o efeito antidepressivo. Entre os diversos extratos de *Hypericum*, no presente estudo, foi analisado o LI 160, rico em hiperforina e hipericina¹². (Quadro 1)

Foram observados distúrbios gastrointestinais e lesões na pele, eventos mais comuns relacionados ao tratamento com o *Hypericum perforatum*. Nenhuma relação com a idade foi constatada com o uso do medicamento com relação à sua segurança no tratamento. O tratamento de mais de um ano com o *Hypericum perforatum* não resultou em mudanças no perfil bioquímico nem eletrocardiográfico dos pacientes, tão pouco

Quadro 1: Substâncias químicas identificadas no *Hypericum perforatum*

Classe	Substância
Naftodiantronas	Hipericina; Pseudohipericina Ciclopseudohipericina; Isohipericina Protohipericina
Flavonoides	Hiperosida; Rutina; Quercetina Quercetrina; Isoquercetrina Canferol; Luteolina Mangiferina
Proantocianidinas	Catecina; Epicatecina; Procianidina B2
Biflavonas	I3,I18-biapiogenina amentoflavona
Xantinas	1,3,6,7-tetrahidroxi-xantona
Floroglucinois	Hiperforina; Adiperforina
Óleos essenciais	
Derivados de aminoácidos	GABA; Melatonina
Fenilpropanos	Ácido clorogênico

Fonte: Miller A. St John's Wort (*Hypericum perforatum*): clinical effects on depression and other conditions. *Altern Med Rev* 1998;3(1):18-26¹²

o índice de massa corporal (IMC). O *score* HAM-D (escala de Hamilton para depressão), parâmetro mais utilizado para avaliar a evolução do tratamento da depressão, diminuiu bruscamente de 20.58, no início do tratamento, para 12.07 na 26ª semana e para 11.18 após um ano. Já, de acordo com o *score* Clinical Global Impressions (CGI), houve um decréscimo de 3.99 para 2.20 na 26ª semana e para 2.19 na 52ª semana. Portanto, o extrato LI 160 do *Hypericum perforatum* é um meio seguro e efetivo para o tratamento da depressão leve a moderada para longos períodos de tratamento, além disso, parece ser uma droga especialmente indicada para a prevenção de recidivas¹³.

Mecanismo de Ação

Na tentativa de elucidar os efeitos do *Hypericum perforatum* em receptores de serotonina, células de neuroblastoma de ratos foram incubadas em soluções de *Hypericum*, observou-se queda na expressão dos receptores de serotonina comparado ao grupo controle, sem o extrato. Os pesquisadores então afirmaram que a redução nos receptores de serotonina resulta de recaptura de serotonina diminuída, um efeito similar à ação dos ISRS, como a fluoxetina¹⁴.

O tratamento crônico com *Hypericum* promove *down-regulation* dos receptores β_1 adrenérgico e faz *up-regulation* nos receptores pós-sinápticos 5-HT_{1A} e 5-HT₂. Apesar de pensarem que o maior constituinte responsável pela ação antidepressiva é a hyperforina, outros constituintes, como hypericina, pseudohypericina, flavonoides e proantocianidinas oligoméricas podem exercer papel direto ou indireto¹⁵.

Foi demonstrada queda na recaptura de serotonina dose-dependente nas sinapses de ratos tratados com *Hypericum*¹⁶, concluindo que a atividade da droga se dá pela inibição da recaptura de serotonina pelo receptor na fibra pós-sináptica¹². Observou-se queda na recaptura de serotonina, dopamina e noradrenalina, bem como fraca inibição das MAOs A e B *in vitro*¹¹. Visto isso, e embasado em outras pesquisas, concluiu-se que o fato do *Hypericum* mostrar afinidade por três diferentes sistemas de recaptura de neurotransmissores, pode indicar um único e ainda desconhecido mecanismo de inibição da recaptura de neurotransmissores¹⁶.

Reportou-se pela primeira vez o efeito do *Hypericum* no transporte de 5-HT e noradrenalina e células neuronais intactas¹⁷, demonstrando que o *Hypericum* inibia em 50% o transporte de 5-HT, sendo que esse índice chegou próximo dos 70% sob efeito de paroxetina e de fluoxetina¹².

A hyperforina é um potente inibidor da recaptura das três monoaminas em concentrações entre 80-200 nmol/l, outros componentes, como proantocianidinas oligoméricas (OPC), são também fracos a moderados inibidores da recaptura de 5-HT, noradrenalina e dopamina. Esse pode ser um importante mecanismo de ação para certos extratos do *Hypericum* que não contém a hyperforina em sua formulação¹⁸. Foi demonstrado que o extrato Zel17 inibe a recaptura tanto da noradrenalina como da 5-HT¹⁹, demonstrando clinicamente efeitos antidepressivos. Tomados juntos, sugere-se que a hyperforina é o principal agente

ativo constituinte do *Hypericum* responsável pela inibição da recaptura das monoaminas em um índice moderado, enquanto a OPC representa outro constituinte responsável pela inibição leve a moderada de recaptura das monoaminas que, provavelmente, possui um importante papel no efeito antidepressivo do *Hypericum perforatum*¹⁵.

A administração crônica do extrato comercializado do *Hypericum* faz *up-regulation* nos receptores pós-sinápticos 5-HT_{1A} sem nenhuma alteração na sua afinidade²⁰. Entretanto, em contraste com a maioria dos antidepressivos que fazem *down-regulation* nos receptores 5-HT₂, após administração crônica, o *Hypericum* tem mostrado *up-regulation* desses receptores^{11,20}. Curiosamente, o extrato rico em hyperforina não faz *up-regulation* dos receptores 5-HT₂¹¹. Porém, evidências de *down-regulation* com a hyperforina já haviam sido constatadas. Isso sugere que diferentes constituintes do *Hypericum* podem ser responsáveis por vários efeitos no receptor 5-HT₂²¹.

Demonstrou-se que a xantona induz *up-regulation* dos receptores 5-HT₂ e *down-regulation* nos receptores D2 após um tratamento crônico²² com *Hypericum*. Também foi sugerido um envolvimento com os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, α -adrenérgico e dopaminérgico D1 do extrato da erva-de-são-joão na inibição da propulsão do estímulo nervoso em ratos, através da hyperforina e não a hypericina, sendo esta um dos componentes ativos responsáveis pela interrupção da condução nervosa induzida²³.

Ainda, o extrato da erva-de-são-joão foi relacionado ao enfraquecimento da ligação entre benzodiazepínicos e receptores GABA *in vitro*¹⁸. Dos constituintes do extrato, amentoflavona teve maior ação no enfraquecimento^{18,24}.

Mais recentemente, foi observado que tanto o *Hypericum* quanto a fluoxetina reduzem significativamente o estresse induzido em ratos e aumentava os níveis de ACTH e corticosteroides plasmáticos. Além disso, a administração de *Hypericum* reduzia o estresse induzido através do aumento dos níveis de TNF- α . Uma nova evidência sugere que o provável mecanismo de ação do *Hypericum perforatum* é mediado pela inter-relação entre o sistema imune, a defesa oxidativa do organismo e o sistema neuroendócrino²⁵.

Outra particular descoberta foram as semelhanças na expressão gênica das drogas estudadas, por meio do estudo de duas diferentes regiões cerebrais. Genes envolvendo o processo patológico inflamatório (Mapk8), genes do estresse oxidativo (Gpx3, Gstm3, Sod3) ou da doença de Alzheimer (Snca, Apbb1ip) estavam alterados tanto na fluoxetina quanto no *Hypericum*. Diversos sinais patológicos foram identificados, o que pode sugerir uma relação entre as várias hipóteses sobre a depressão²⁶.

Estudos controlados comparando o uso de fluoxetina e *Hypericum*

Bjerkenstedt *et al*²⁷, observaram a eficácia e a aceitação do *Hypericum* LI 160 comparadas à fluoxetina e ao placebo em indivíduos com

depressão leve a moderada (de acordo com o DSM-IV) durante quatro semanas. A proporção dos pacientes que responderam ao tratamento foi similar em todos os grupos (38% para o *Hypericum*; 37% para fluoxetina e 41% do placebo), nenhum resultado significativamente diferente foi observado na mensuração da eficácia, exceto pelo índice de remissão (*Hypericum* 24%; fluoxetina 28% e placebo 7%). Após seis semanas, um decréscimo na escala de Hamilton de aproximadamente 48% foi observado tanto no tratamento com *Hypericum* quanto com fluoxetina, porém, esse resultado não foi placebo controlado. O *Hypericum* obteve uma aceitação significativamente melhor que a fluoxetina. Ambos se mostraram igualmente efetivos no tratamento em curto prazo e superiores ao placebo. Não houve diferença significativa nos parâmetros laboratoriais, exame físico, eletrocardiograma (ECG) e sinais vitais. O perfil de segurança da erva-de-são-joão foi similar ao placebo, e ambos foram significativamente mais bem aceitos que o tratamento da fluoxetina. Entretanto, como nenhum dos tratamentos ativos mostrou eficácia melhor que o placebo, a alta aceitação do *Hypericum* LI 160 demonstra grande significância clínica²⁷.

Moreno *et al*²⁸, em um estudo duplo-cego, randomizado, comparando eficácia e aceitação entre *Hypericum perforatum*, fluoxetina e placebo durante oito semanas, observaram que a análise por intenção de tratar não demonstrou diferença entre os três grupos. Os pacientes que receberam *Hypericum* tiveram as menores taxas de remissão (12%, $p=0.016$) em comparação à fluoxetina (34,6%) e placebo (45%). Concluiu-se que o *Hypericum perforatum* foi menos eficaz que fluoxetina e placebo porém, ambas foram seguras e bem aceitas. Os resultados desse estudo falharam ao tentar demonstrar um benefício significativo do *Hypericum* em comparação à fluoxetina ou mesmo ao placebo²⁸.

Papakostas *et al*²⁹ realizaram um estudo cujo objetivo foi verificar se um início mais precoce de melhora clínica estaria associado à resolução dos sintomas de depressão, usando dados de um ensaio clínico de longa duração (12 semanas) e envolvendo também o tratamento com um composto ativo (*Hypericum perforatum* e fluoxetina) além de placebo. O tratamento com *Hypericum* foi associado à significativa queda da pontuação HDRS-17 (escala de Hamilton-17) ($p<0,05$) em com-

paração à fluoxetina em todas as visitas, com exceção da oitava semana. Houve também uma tendência para redução significativamente maior na pontuação HDRS-17 em relação ao placebo ($p<0.1$) nas semanas 1 e 12. Não houve diferença significativa no grau de resolução de sintomas depressivos entre fluoxetina e placebo nos pacientes tratados ($p>0.05$)²⁹.

Murck e Fava^{30,31} realizaram um estudo que buscou avaliar se o extrato de *Hypericum* é efetivo em pacientes com TDM com parâmetros vegetativos atípicos ou invertidos (PVI) dessa forma, foi realizada uma análise exploratória de subgrupo por meio de dados a partir de um estudo duplo-cego de TDM em que os pacientes foram randomizados para *Hypericum*, fluoxetina e placebo. A principal conclusão da análise da resposta ao tratamento em subgrupos de pacientes deprimidos foi que, em um grupo de pacientes com TDM PIV, o *Hypericum* mostrou tendência para maior eficácia em comparação à fluoxetina e placebo usando ANCOVA (Análise de covariância). Usando um teste χ^2 , o *Hypericum* também mostrou tendência de superioridade em relação ao placebo e superioridade significativa em relação à fluoxetina, usando o mesmo critério de resposta que dois ensaios publicados (*Hypericum* Depression Trial Study Group³²; Shelton *et al*³³), e significativa superioridade sobre o placebo e fluoxetina com um critério de resposta um pouco mais rigoroso, que parece ser mais adequado, devido às diferenças de critérios de inclusão para os ensaios citados anteriormente. Esses dados preliminares sugerem que o *Hypericum* pode ter eficácia diferenciada em pacientes com PVI. Neste estudo, os pacientes com parâmetros vegetativos atípicos ou invertidos não responderam à fluoxetina^{30,31}. (Tabelas 1 e 2).

Discussão

Diante do exposto, observou-se que apesar do *Hypericum perforatum* ser um dos antidepressivos mais utilizados na Europa, principalmente na Alemanha²¹, os estudos realizados de 2005 em diante são controversos com relação aos reais benefícios do uso do *Hypericum per-*

Tabela 1: Mensuração da eficácia entre *Hypericum*, fluoxetina e placebo

Autor/data	Extrato de <i>Hypericum</i>	Amostra	Tipo de depressão	Doses fluoxetina X <i>Hypericum</i>	Duração do estudo	Mensuração da eficácia <i>Hypericum</i> X Fluoxetina X placebo
Bjerkenstedt <i>et al</i> , 2005 ²⁷	LI 160	174	Leve a Moderada	20 mg X 900 mg	4 semanas	Nenhum resultado significativamente diferente*
Moreno <i>et al</i> , 2005 ²⁸	-	53	Leve a Moderada	20 mg X 900 mg	8 semanas	<i>Hypericum</i> menos eficaz
Papakostas <i>et al</i> , 2007 ²⁹	LI 160	135	TDM	20 mg X 900 mg	12 semanas	<i>Hypericum</i> mais eficaz
Murck <i>et al</i> , 2005 ³⁰	LI 160	135	TDM**	20 mg X 900 mg	12 semanas	<i>Hypericum</i> com tendência a maior eficácia
Fava <i>et al</i> , 2005 ³¹	LI160	135	TDM	20 mg X 900 mg	12 semanas	<i>Hypericum</i> mais eficaz; índice de remissão: <i>Hypericum</i> 38%, Fluoxetina 30% e placebo 21%

*Exceto o índice de remissão: *Hypericum* 24%, Fluoxetina 28%, placebo 7%

**TDM com características atípicas ou características vegetativas invertidas

Tabela 2: Parâmetros de comparação entre os estudos avaliados

Autor/data	Aceitação	Efeitos colaterais	HAMD ^a	MADRS ^b	IGC ^c
Bjerkensted <i>et al</i> , 2005 ²⁷	<i>Hypericum</i> apresentou aceitação significativamente melhor que a fluoxetina	Incidência e manifestações maiores na fluoxetina	Decréscimo de 48% tanto com <i>Hypericum</i> quanto com fluoxetina*	Decréscimo de 48% tanto com <i>Hypericum</i> quanto com fluoxetina	Nenhum dado distinto entre os grupos
Moreno <i>et al</i> , 2005 ²⁸	<i>Hypericum</i> mais bem aceito que fluoxetina	Tensão, náusea, menorragia e perda da libido foram mais frequentes no grupo fluoxetina	Não houve diferença entre os grupos, porém na 8ª semana houve favorecimento para o grupo fluoxetina	Não houve diferença entre os grupos	Não houve diferença entre os grupos
Papakostas <i>et al</i> , 2007 ²⁹	-	-	<i>Hypericum</i> revelou significativa queda em relação à fluoxetina	-	-
Murck <i>et al</i> , 2005 ³⁰	-	-	<i>Hypericum</i> mostrou queda significativa em relação à fluoxetina e ao placebo	-	<i>Hypericum</i> mostrou-se superior
Fava <i>et al</i> , 2005 ³¹	<i>Hypericum</i> demonstrou-se aparentemente bem aceito	Cefaleia (42%), xerostomia (22%), Náuseas (20%), distúrbios gastrintestinais (20%) e insônia (18%)	<i>Hypericum</i> mostrou um decréscimo significativo em comparação à fluoxetina	-	<i>Hypericum</i> mostrou-se superior à fluoxetina

^aEscala Hamilton de depressão; ^bEscala de depressão de Montgomery-Asberg; ^cÍndice de Confiança Global

*Resultado após seis semanas de tratamento, não placebo controlado

foratum no manejo do TDM leve a moderado quando comparado ao já consagrado antidepressivo mais utilizado no mundo, a fluoxetina⁹.

Dos estudos que buscaram avaliar a eficácia do *Hypericum* comparado à fluoxetina e ao placebo, três observaram superioridade do *Hypericum*²⁹⁻³¹, sendo que os estudos de Murck e Fava foram complementares e consistiram na análise da mesma amostra, diferindo no tipo de depressão estudado. Apesar de Bjerkenstedt *et al*²⁷ não constatar nenhum resultado significativamente diferente quanto à eficácia do *Hypericum* durante o tratamento por quatro semanas, foi observado índice de remissão na escala de Hamilton semelhante entre fluoxetina e *Hypericum* e superior ao placebo. Esse estudo foi prolongado por mais duas semanas, no entanto, esse período não foi placebo controlado em razão das regras estipuladas pelo comitê de ética avaliador do projeto. Observou-se ao final das seis semanas decréscimo na escala de Hamilton de aproximadamente 48%, o que consiste num dado curioso, uma vez que no final da quarta semana foi observado índice de remissão, e no final da sexta semana foi observado apenas decréscimo na escala de Hamilton, próximo do valor considerado como resposta terapêutica.

Todos os estudos analisados utilizaram doses de 900 mg de *Hypericum*, administrados de uma a três vezes ao dia, contra 20 mg de fluoxetina uma vez ao dia, dose essa estabelecida como efetiva num primeiro momento na abordagem dos sintomas de TDM, mas passível de aumento em até 80 mg ao dia^{1,3,30,31}. Esse consiste num ponto amplamente questionado entre os psiquiatras, mas não abordado nos estudos, uma vez que a avaliação individual dos pacientes permite a variação da dose efetiva de fluoxetina, remetendo quase que invariavelmente na melhora dos sintomas de TDM. Associado a essa questão,

outro ponto questionável é o tempo de tratamento realizado nos estudos, que variou de 4 a 12 semanas. Considera-se início de resposta ao tratamento a partir da sexta semana, havendo a necessidade de acompanhamento prolongado, em torno de seis meses de remissão, período mínimo para considerar recuperação. Esse é um ponto importante, uma vez que TDM trata-se de uma doença crônica, passível de recaídas ou mesmo recorrência^{1,3}.

Quanto ao tipo de depressão avaliada, a maioria dos estudos considerou o tratamento em depressão leve a moderada e somente um em depressão com parâmetros vegetativos atípicos ou invertidos. Apesar deste último ter demonstrado resultados favoráveis em relação ao tratamento com *Hypericum*, são necessários mais estudos considerando esse tipo de depressão, uma vez que diversos trabalhos utilizando depressão leve a moderado demonstraram resultados controversos.

Todos os estudos foram unânimes quando avaliaram a aceitação superior do *Hypericum* comparado à fluoxetina²⁷⁻³¹, ou seja, os pacientes que utilizaram *Hypericum* seguiram corretamente o tratamento estipulado. Esses mesmos estudos concordaram quanto à segurança do *Hypericum*, demonstrando efeitos colaterais compatíveis com os do placebo e inferiores aos da fluoxetina, que pode dar sonolência, boca seca, sudorese e náuseas³⁴. O maior risco associado ao uso do *Hypericum* é a possibilidade de interação medicamentosa, sendo necessário informar ao médico quando se faz uso desse medicamento⁶.

Em conclusão, há necessidade de mais estudos de longo período de tratamento, variando as doses de fluoxetina e *Hypericum*, a fim de se avaliar se realmente o *Hypericum* se constitui em mais uma arma contra o TDM.

Referências

- Kaplan HI, Sadock BJ. Tratado de psiquiatria. 6a ed. Porto Alegre: Artmed; 1999; p.1175.
- Nicolau PFM. Classificação DSM-IV códigos e categorias dos eixos I e II. [cited 2011 June 14]. Available from: http://www.psiquiatriageral.com.br/dsm4/dsm_iv.htm
- Stahl SM. Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas. 2a ed. Rio de Janeiro: MedSi; 2002:130-233.
- Kulkarni SK, Dhir A. Effect of various classes of antidepressants in behavioral paradigms of despair. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31:1248-54.
- Gambarana C, Tolu PL, Masi F, Rinaldi M, Giachetti D, Morazzoni P, et al. A study of the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* on animal models. Pharmacopsychiatry. 2001;34(Suppl 1):S42-4.
- Linde K. St. John's Wort: an Overview. Forsch Komplementmed. 2009;16:146-55.
- Preskorn SH. Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. J Clin Psychiatry. 1995;56(Suppl 6):12-21.
- Miller AL. St. John's wort *Hypericum perforatum*: clinical effects on depression and other conditions. Alt Med Rev. 1998;3(1):18-26.
- Schatzberg A, Nemeroff C. The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology. 3rd ed. Washington, USA: American Psychiatric Publishing. 2004:231.
- Snow JM. *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae). Protocol J Bot Med. 1996;2:16-21.
- Müller WE, Kasper S. Clinically used antidepressant drugs. Pharmacopsychiatry. 1997;30(Suppl 2):71.
- Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, Petzsch M, Majcher-Peszynska J, Hehl EM, et al. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. Clin Pharmacol Ther. 2004;75(6):546-57.
- Brattström A. Long-term effects of St.John'swort *Hypericum perforatum* treatment: A 1- year safety study in mild to moderate depression. Phytomedicine. 2009;16:277-283.
- Müller WEG, Rossol R. Effects of *Hypericum* extract on expression of serotonin receptors. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1994;7:S63-S64.
- Müller WE, Rolli M, Schäfer, et al. Effects of *Hypericum* extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. Pharmacopsychiatry. 1997;30(Suppl 2):S102-7.
- Perovic S, Müller WE. Pharmacological profile of *Hypericum* extract. Arzneimittelforschung. 1995;45(11):1145-48.
- Neary JT, Bu Y. *Hypericum* LI 160 inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes. Behav Brain Res. 1999;816(2):358-63.
- Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, et al. Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. Life Sci. 1998;63(6):499-510.
- Breidenbach T, Kliem V, Burg M, Radermacher J, Hoffmann MW, Klempnauer J. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort *Hypericum perforatum*. Transplantation. 2000;69(10):2229-30.
- Teufel-Mayer R, Gleitz J. Effects of long-term administration of *Hypericum* extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT1 A and 5-HT2 A receptors Pharmacopsychiatry. 1997;(Suppl 2):113-6.
- Nathan PJ. *Hypericum perforatum* St John's Wort: a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology. J Psychopharm. 2001;15:(1)47-54.
- Kumar V, Singh PN, Muruganandam AV, Bhattacharya SK. *Hypericum perforatum*: nature's mood stabilizer. Indian J Exp Biol. 2000;38(11):1077-85.
- Tadros MG, Mohamed MR, Youssef AM, Sabry GM, Sabry NA, Khalifa AE. Involvement of serotonergic 5-HT1A/2A, alpha-adrenergic and dopaminergic D1 receptors in St. John's Wort-induced prepulse inhibition deficit: a possible role of hyperforin. Beh Brain Res. 2008;199:334-9.
- Baureithel KH, Buter KB, Engesser A, et al. Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*. Pharm Acta Helv. 1997;72(3):153-7.
- Grundmann O, Lva Y, Kelber O, et al. Mechanism of St. John's wort extract STW3-VI during chronic restraint stress is mediated by the interrelationship of the immune, oxidative defense, and neuroendocrine system. Neuropharmacology. 2010;58:767-73.
- Jungke P, Ostrow G, Li JL, Norton S, Nieber K, Kelber O, et al. Profiling of hypothalamic and hippocampal gene expression in chronically stressed rats treated with St. John's wort extract (STW 3-VI) and fluoxetine. Psychopharmacology. 2011;213:757-72.
- Bjerkenstedt L, Edman G, Alken R, et al. *Hypericum* extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2005;255(1):40-7.
- Moreno RA, Teng CT, Almeida KM, et al. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized double-blind trial in a Brazilian sample. Rev Bras Psiquiatr. 2006;28(1):29-32.
- PapakostaGI, Crawford CM, Scalia MJ, et al. Timing of clinical improvement and symptom resolution in the treatment of major depressive disorder a replication of findings with the use of a double-blind, placebo-controlled trial of *Hypericum perforatum* versus fluoxetine. Neuropsych. 2007;(56):132-37.
- Murck H, Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW, et al. *Hypericum* extract in patients with MDD and reversed vegetative signs: re-analysis from data of a double-blind, randomized trial of *Hypericum* extract, fluoxetine, and placebo. Int J Neuropsychopharmacol. 2005;(8):215-21.

31. Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW, Zajecka J, *et al.* A double-blind, randomized trial of St. John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(5):441-7.
32. *Hypericum* Depression Trial Study group. Effect of *Hypericum perforatum* of St John's wort in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287(14):1807-14.
33. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, *et al.* Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;18;285(15):1978-86.
34. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa TA, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, *et al.* Fluoxetine *versus* other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 06; 2011.