

**UNIVERSIDADE GRANDE RIO
FARMÁCIA**

**LOUISE MÜLLER RAMOS LAGO
MAIK MARQUES IVANTES**

**PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DA
DEPRESSÃO**

**DUQUE DE CAXIAS
2020**

LOUISE MÜLLER RAMOS LAGO
MAIK MARQUES IVANTES

**PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DA
DEPRESSÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia, Escola de saúde, Universidade
Grande Rio.

Orientador: Prof. Veruska Caetano
Co-orientador: Prof. Simône Herdy

DUQUE DE CAXIAS

2020

TERMO DE APROVAÇÃO

Plantas medicinais utilizadas no tratamento da depressão

por

LOUISE MÜLLER RAMOS LAGO

MAIK MARQUES IVANTES

Esta dissertação foi apresentada em 03 de dezembro de 2020 como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Os candidatos foram arguidos pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a Banca Examinadora considerou o trabalho aprovado.

Prof.(a) Orientador(a)

Membro titular

Membro titular

- O Termo de Aprovação assinado encontra-se na Coordenação do Curso

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecemos a Deus por tudo que Ele nos concedeu durante a nossa trajetória acadêmica. Ele nos guardou durante as nossas idas e vindas para casa, estágio e faculdade. Ele nos deu sabedoria e força para enfrentarmos os desafios que surgiram ao longo do caminho. Ele nos concedeu saúde para que até mesmo, em meio à pandemia, pudéssemos concluir nosso tão almejado curso de farmácia.

Agradecemos aos nossos pais Moacyr e Adriana (pais da Louise) e Claudinéia e Sérgio (pais do Maik) pelo apoio emocional, financeiro e por cada incentivo que serviram de alicerce para alcançarmos o nosso sonho. E, também, a nossa família que de alguma forma nos ajudou a chegar até aqui.

As nossas professoras Simône Herdy e Veruska Caetano. Elas foram as nossas guias durante toda essa jornada. Deram-nos elogios, puxões de orelha, conselhos e, além disso, nos ensinaram o valor da nossa profissão.

Somos gratos a todos os nossos amigos que nos apoiaram, mas principalmente a Jessica, Mayara e Vitória que estiveram presente durante quase todas as manhãs de segunda a sexta nos dias difíceis e alegres. As companheiras de intervalo e trabalhos em grupo.

Nós amamos vocês e seremos eternamente gratos!

RESUMO

O presente trabalho objetiva apresentar através de estudo de comparação a planta que tem maior eficácia no tratamento da depressão. A pesquisa iniciou no site do google com a seguinte frase “Quais as plantas mais utilizadas para o tratamento da depressão?”. Para análise dos dados coletados acessamos alguns sites e as plantas que apareciam com mais frequência e que tinham maior número de artigos científicos publicados, eram escolhidas. São elas: *Crocus sativus*, *Hypericum perforatum* e *Lavandula angustifolia*. O perfil de cada planta medicinal será exposto juntamente com os estudos selecionados para analisar o efeito farmacológico e eficácia no tratamento. Na planta *Crocus sativus*, cinco estudos foram realizados com base na fluoxetina, safranal, crocina e kaempfero. Essas substâncias estão presentes, em sua maioria, na pétala do açafrão do que no estigma, levando a pétala ao destaque por ser economicamente viável para o tratamento. Na *Hypericum perforatum* o primeiro estudo testado em camundongos apresentou extrato com o ativo hiperforina com ação farmacológica superior a fluoxetina e imipramina, enquanto no segundo estudo, o óleo essencial em cápsula e a aromaterapia atuaram como coadjuvantes no tratamento. Na *Lavandula angustifolia* três estudos foram apresentados. No primeiro, foi utilizado imipramina, Lavandula tintura 60 gotas e placebo de maneiras diferentes no grupo A, B e C, sendo o grupo C de maior destaque, em que a combinação de imipramina e tintura Lavandula foi mais eficaz do que nos demais grupos. No segundo, estudo o uso de óleo essencial de lavanda, em comparação com outros óleos essenciais, obteve uma expressiva redução no nível de depressão e ansiedade dentro de 12 semanas. Já no terceiro e último estudo cápsulas que continham 80 mg de óleo essencial de lavanda, combinados com a medicação tradicional, reduziram os sintomas da ansiedade em comparação aos que utilizavam uma mistura de óleos essenciais. Obtendo destaque para o *Crocus sativus* que mostrou ter um grande potencial terapêutico em relação as demais plantas.

Palavras-chaves: depressão, planta medicinal, eficácia, *Crocus sativus*, *Hypericum perforatum* e *Lavandula angustifolia*,

ABSTRACT

The present work aims to present, through a comparison study, the plant that is most effective in the treatment of depression. The research started on the google website with the following phrase "What are the most used plants for the treatment of depression?". To analyze the collected data, we accessed some sites and the plants that appeared most frequently and had the largest number of published scientific articles were chosen. They are: *Crocus sativus*, *Hypericum perforatum* and *Lavandula angustifolia*. The profile of each medicinal plant will be exposed along with the selected studies to analyze the pharmacological effect and effectiveness in the treatment. In the *Crocus sativus* plant, five studies were carried out based on fluoxetine, safranal, crocina and kaempfero. These substances are mostly present in the saffron petal than in the stigma, making the petal stand out for being economically viable for treatment. In *Hypericum perforatum* the first study tested in mice showed an extract with the active hyperforin with a pharmacological action superior to fluoxetine and imipramine, while in the second study, the essential oil in capsule and aromatherapy acted as adjuvants in the treatment. In *Lavandula angustifolia* three studies were presented. In the first, imipramine, Lavandula tincture 60 drops and placebo were used in different ways in group A, B and C, with group C being the most prominent, in which the combination of imipramine and Lavandula tincture was more effective than in the other groups. In the second study, the use of lavender essential oil in comparison with other essential oils achieved a significant reduction in the level of depression and anxiety within 12 weeks. In the third and last study, capsules containing 80 mg of lavender essential oil combined with traditional medication reduced anxiety symptoms compared to those using a mixture of essential oils. Highlighting the *Crocus sativus*, which showed to have a great therapeutic potential in relation to the other plants.

Keywords: depression, medicinal plant, efficacy, *Crocus sativus*, *Hypericum perforatum* and *Lavandula angustifolia*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - <i>Crocus sativus</i>	16
Figura 2 - Estrutura química do safranal.....	19
Figura 3 - Estrutura química da crocina.....	19
Figura 4 - Estrutura química da fluoxetina.....	20
Figura 5 - Estrutura química da kaempferol.....	21
Figura 6 - <i>Hypericum perforatum</i>	23
Figura 7 - Principais representantes das naftodiantronas de HP.....	24
Figura 8 - Estrutura química da hiperforina e seu homólogo ad-hiperforina	24
Figura 9 - Rota proposta para a biossíntese da hipericina.....	25
Figura 10 - Comparação imipramina, fluoxetina e extra <i>Hypericum</i> (Ze 117).....	26
Figura 11 - Flores de lavanda de arbustos, encontrados no município de Bichinhos, Tiradentes MG, Brasil.....	27
Figura 12 - Estrutura molecular do linalol e do acetato de lavandulia.....	29
Figura 13 - Comparação de <i>Lavandula angustifolia</i> Moinho. tintura e imipramina.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Os efeitos farmacológicos da pétala de <i>C. sativus</i> em estudos in vitro, in vivo e clínicos (tabela.....	22
Tabela 2 - Visão geral dos estudos de aroma terapia usando óleo essencial de <i>Lavandula angustifolia</i> (tabela adaptada).....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CS - *Crocus sativus*

HP - *Hypericum perforatum*

LA - *Lavandula angustifolia*

OE - Óleo essencial

OMS - Organização Mundial da Saúde

ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação da Seretonina

TCA - Antidepressivos Tricíclicos

RMN - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

HR-MAS - High Resolution-Magic Angle Spinning (Alta resolução com Giro no ângulo Mágico)

cAMP - co-regulate activator protein (co-regulador de proteína ativada)

CREB – cAMP response elemento-binding protein (proteína de ligação ao elemento de resposta)

BDNF - Brain-derived neurotrophic (fator neurotrófico derivado do cérebro)

GABA – Ácido gama-aminobutírico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVO.....	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	13
3. METODOLOGIA.....	14
4. JUSTIFICATIVA.....	15
5. DESENVOLVIMENTO.....	16
5.1 <i>Crocus sativus</i>	16
5.1.1 Primeiro estudo.....	18
5.1.2 Segundo estudo.....	18
5.1.3 Terceiro estudo.....	19
5.1.4 Quarto estudo.....	20
5.1.5 Quinto estudo.....	20
5.1.6 Discussão dos estudos.....	21
5.2 <i>Hypericum perforatum</i>	22
5.2.1 Primeiro estudo.....	25
5.2.2 Segundo estudo.....	26
5.2.3 Discussão do estudo.....	26
5.3 <i>Lavandula angustifolia</i>	27
5.3.1 Primeiro estudo.....	29
5.3.2 Segundo estudo.....	30
5.3.3 Terceiro estudo.....	30
5.3.4 Discussão dos estudos.....	31
5.4. Entrelaçando os estudos das três plantas.....	31
6. CONCLUSÃO.....	33
7. REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

No século V, antes de Cristo, a depressão era chamada de melancolia e Hipócrates a definia como¹:

“uma afecção sem febre, na qual o espírito triste permanece sem razão fixado em uma mesma ideia, constantemente abatido [...]”²

Com os avanços dos estudos científicos, no século XIX, Wilhelm Griesinger, relembra o que Hipócrates havia dito e afirma que o cérebro é o causador das doenças mentais. As autópsias cerebrais tornaram-se comuns e os medicamentos para tratar a doença começam a surgir. (Solomon A. O demônio do meio-dia. Rio de Janeiro: Objetiva;2002)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão ocupa o quarto lugar dentre todas as doenças, podendo em 2020 chegar ao segundo lugar. (Organização Mundial de Saúde. Relatório sobre a saúde no mundo 2001: saúde mental: nova concepção, nova esperança: Geneva (CH): MS;2001).

A depressão é uma importante causa de desordem psíquica em todo o mundo, acometendo cerca de 121 milhões de pessoas. (Hussain et al., 2009).

Existem fatores que desencadeiam o estresse e leva a depressão como um término de um relacionamento, um acidente, morte de alguém importante, ou seja, situações que deixam o indivíduo vulnerável sem uma causa. (Margis, R. 2003. Vol 25)

Sabendo dessa informação e observando o crescente avanço da doença próximo a pessoas que amamos. Iniciamos a pesquisa com intuito de descobrir, das plantas selecionadas, qual seria a mais eficaz para o tratamento.

Os extratos de plantas são ótimas alternativas e tem mostrado grande eficácia para o tratamento da depressão (Ernst, 1995; De Smet e Nolen, 1996).

Existem muitos medicamentos utilizados e de classes diferentes para o tratamento da depressão, sendo elas os inibidores da monoamina oxidase (IMAO), os antidepressivos tricíclicos (TCA), e os inibidores seletivos da

recaptação da serotonina (ISRS). (Associação Britânica de Psychopharmacology, 1993; Donoghue e Tylee, 1996; Demyttenaere, 1997; MacDonald, 1997).

A utilização de produtos naturais com propriedades terapêuticas é tão antiga quanto à civilização humana e, ao longo do tempo, os produtos de origem mineral, animal e vegetal foram as principais fontes do arsenal terapêutico. Nos últimos anos, tem crescido o interesse nas terapias alternativas e no uso terapêutico de produtos naturais, principalmente aqueles derivados de plantas. (Cragg & Newman, 2013; Tabassum, et al. 2014; Lall & Kishore, 2014).

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar o potencial terapêutico das plantas medicinais, *Crocus sativus*, *Hypericum perforatum* e *Lavandula angustifolia*.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Comparar as plantas medicinais *Crocus sativus*, *Hypericum perforatum* e *Lavandula angustifolia* no tratamento da depressão.

3 METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado por meio de pesquisas em artigos científicos referente à temática do assunto e encontrados em bases de dados como: Pubmed, Scielo, google acadêmico e outros, no período de 2004 até os dias atuais. Os critérios de inclusão foram depressão, plantas medicinais, estrutura molecular das plantas, imipramina, fluoxetina, comparação de dados, potencial terapêutico e os de exclusão foram ansiedade, dose terapêutica, farmacocinética.

4 JUSTIFICATIVA

Depressão não é uma doença nova, mas hoje o assunto é bem difundido. Na indústria farmacêutica existem diversos medicamentos para o tratamento da depressão. No entanto, observamos que existem vários tipos de graus de depressão e formas de tratamento diferentes. Com isso, a proposta do trabalho é, com base em artigos científicos, comparar três tipos de plantas quanto a sua estrutura química, efeito farmacológico e eficácia no tratamento tendo em vista o alto potencial terapêutico das plantas e seus menores efeitos adversos, fazendo com que seja uma alternativa para o paciente e que tenha uma melhor adesão ao tratamento.

As plantas escolhidas para o estudo foram *Crocus sativus*, *Hypericum perforatum* e *Lavandula angustifolia* que, de acordo com os artigos, são as mais utilizadas nos tratamentos.

5 DESENVOLVIMENTO

A depressão apresenta três fases de tratamento: a fase aguda, de continuação e de manutenção. O principal alvo é fazer com que o paciente utilize um medicamento de alta eficiência e com baixos efeitos adversos. Proporcionando ao paciente uma melhor qualidade de vida e diminuindo as taxas de suicídio, nos casos mais graves. (Mendlewich, 2001)

Nos últimos anos, o interesse nas terapias derivadas de plantas tem crescido (Lall & Kishore 2014). Com isso, tivemos a iniciativa de fazer uma breve pesquisa no site do google com o seguinte questionamento: “Quais as plantas mais utilizadas para o tratamento da depressão?”. Os sites que entramos não tinham nenhum valor científico. No entanto, para que houvesse, uma lista foi criada contendo os nomes das plantas que repetiam com frequência nas páginas da web. Com isso, as que apresentavam mais de três artigos científicos eram selecionadas. Por fim, foram escolhidas as plantas: *Crocus sativus*, *Hypericum perforatum* e *Lavandula angustifolia*.

5.1 *Crocus sativus*

O *Crocus sativus* (Figura1) pertence à Família Iridáceas e sua estrutura é composta por caule, pétalas e estigmas. Essa espécie de planta é muito usada para fins culinários pelo povo da Europa, África e Ásia e também em preparações cosméticas e para tratamento de doenças como a depressão. (HOSSEINI A, 2017).

Figura 1 - *Crocus sativus*



Fonte: https://images-na.ssl-images-amazon.com/images/I/71cHbliwSzL._AC_SL1024_.jpg

Seu cultivo ocorre em climas secos e por isso é frequentemente encontrada em países como o Irã, Índia, Itália, Espanha ou Grécia. O CS apresenta floração outonal, sendo colhido por volta do mês de outubro, momento esse em que os estigmas são recolhidos das flores e reduzidos a pó, obtendo-se assim, o açafrão propriamente dito. (HOSSEINI A, 2017).

Para obter 1 kg de açafrão é necessário plantar de 100 a 200 mil flores, de acordo com a revista jardins, e na maioria dos casos as pétalas não são aproveitadas para o uso farmacológico. Porém, durante a nossa pesquisa, encontramos as substâncias e a porcentagem presentes nelas que são:

- Proteína (10,20%);
- gordura (5,3%);
- cinza (7,00%);
- fibra (8,80%);
- sódio (25,75 mg / 100 g);
- potássio (542,13 mg / 100 g);
- cálcio (486,25 mg / 100 g);
- cobre (0,87 mg / 100 g);
- ferro (17,99 mg / 100 g);
- magnésio (2,93 mg / 100 g);
- zinco (1,80 mg / 100 g);
- fósforo (209,90 mg / 100 g);
- flavonóis (kaempferol, 12,6% p/ p);
- carotenoides (crocina, 0,6% p / p e crocetina);
- Antocianinas;
- compostos fenólicos;
- terpenóides e
- alcalóides. (HOSSEINI, A., RAZAVI, B. M., HOSSEINZADEH, H. 2018)

Estudos fotoquímicos mostraram que o CS contém crocetina, crocina, picrocrocina e safranal. Além, de outros componentes como flavonoides,

antocianinas, vitaminas como riboflavina e tiamina, proteínas, amido, aminoácidos, matéria mineral e gomas. (HOSSEINI A, 2017)

Outro estudo realizado com o método de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN) de Alta resolução com Giro no ângulo Mágico (High Resolution-Magic Angle Spinning - HR-MAS) mostrou a presença de kinsenoside, goodyeroside A e 3-hidroxi-γ-butirolactona nas pétalas de açafrão. (HOSSEINZADEH, H. 2018)

A diversidade de classe de substâncias naturais presente no *Crocus sativus* é grande e pesquisas mostraram que essa droga têm efeitos positivos e que a fitoterapia pode ser eficaz no tratamento da depressão. Porém o uso dela em longo prazo pode gerar efeitos colaterais. (HOSSEINZADEH, H. 2018)

Com isso, fomos à busca de pesquisas científicas que comprovassem quais desses componentes são eficazes para tratar a doença. Encontramos cinco estudos que relataram que o açafrão desempenha um papel importante na modulação do humor.

5.1.1 Primeiro estudo

Um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo mostrou consumo de estigma de açafrão (15 mg / oferta para 8 semanas) reduziu os sintomas de depressão pós-parto em mães que amamentam. Além disso, a atividade antidepressiva dos extratos aquosos e etanólico de açafrão, safranal (figura 8) e crocina (figura 9) foram avaliadas em camundongos pelo teste de natação forçada. O tempo de imobilidade foi reduzido pelo estigma do açafrão (0,0,8 g / kg), safranal (0,15-0,5 ml / kg) e crocina (50-600 mg / kg). O safranal e ambos os extratos do estigma aumentaram o tempo de natação. (HOSSEINI, A., RAZAVI, B. M., HOSSEINZADEH, H. 2018)

5.1.2 Segundo estudo

Ratos machos receberam crocina nas doses de 12,5, 25 e 50 mg / kg por 21 dias. O tempo de imobilidade no teste de natação com força reduzida pelo crocina. Também a crocina em doses de 25 e 50 mg / kg, aumentou a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (Brain-derived neutrophic - BDNF) e da proteína de ligação ao elemento de resposta do co-regulador de proteína ativada (co-regulate activator protein - cAMP) (cAMP response

5.1.3 Terceiro estudo

Figura 2 – Estrutura química do safranal

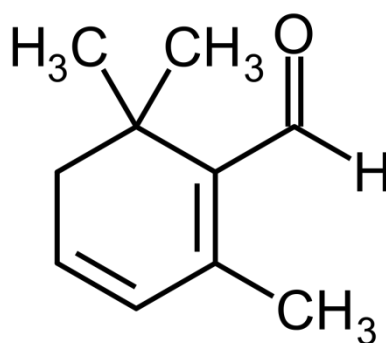
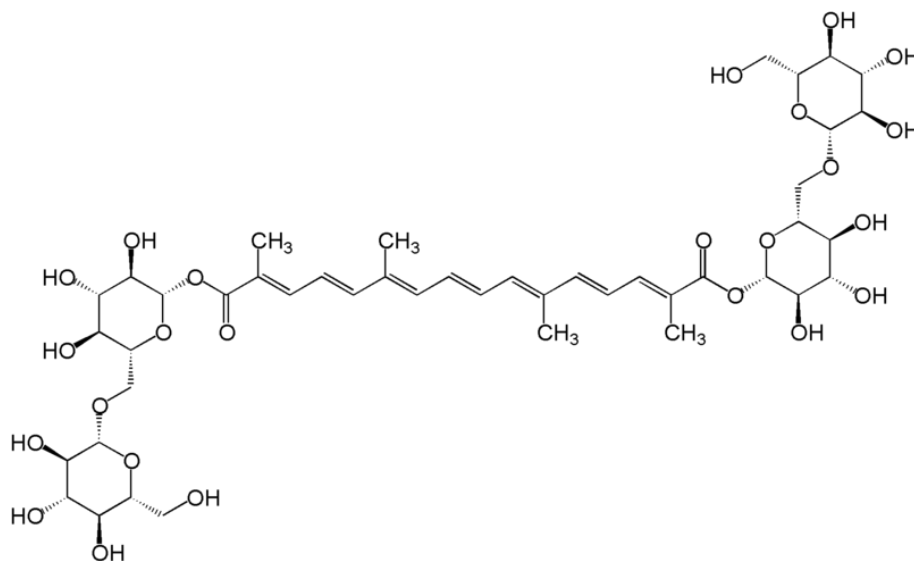


Figura 3 - Estrutura química da crocina



19

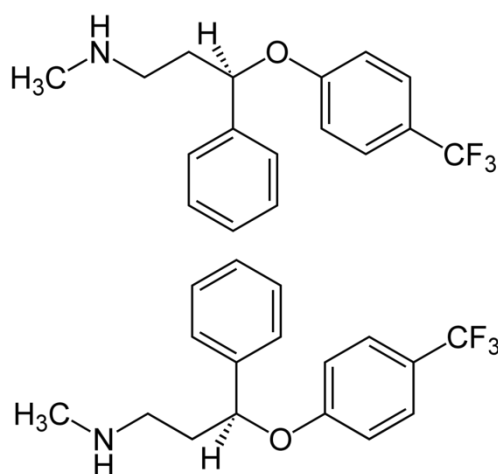
5.1.4 Quarto estudo

Um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo mostrou a eficácia da pétala de *C. sativus* no tratamento da depressão leve a moderada por 6 semanas. Neste estudo, os pacientes receberam pétala de *C. sativus* como cápsula na dose de 30 mg / dia por 6 semanas. Enquanto o grupo controle recebeu cápsula de placebo pelo tempo mencionado. Após 6 semanas, de acordo com a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, *C. sativus* pétala mostrou melhor efeito antidepressivo do que o placebo. Em outro estudo clínico, o efeito antidepressivo da pétala de açafrão foi semelhante ao da fluoxetina (fugira 10). Os efeitos adversos não foram observados em ambos os grupos. No entanto, o extrato de pétalas desempenha um papel eficaz no tratamento da depressão leve a moderada. (HOSSEINI, A., RAZAVI, B. M., HOSSEINZADEH, H. 2018)

5.1.5 Quinto Estudo

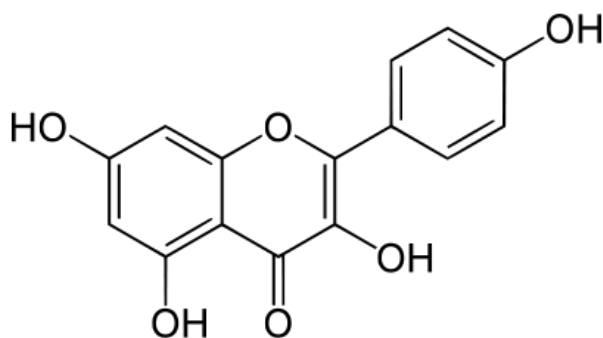
A atividade antidepressiva do kaempferol (figura 11), um composto ativo da pétala de açafrão, foi investigada em camundongos e ratos usando o teste de natação forçada. Kaempferol foi injetado por via intraperitoneal em camundongos (100 e 200 mg / kg) e ratos (500 mg / kg) e comparado com fluoxetina como controle positivo (20 mg / kg). Kaempferol reduziu o tempo de imobilidade em camundongos de forma semelhante à fluoxetina. (HOSSEINI, A., RAZAVI, B. M., HOSSEINZADEH, H. 2018)

Figura 4 – Estrutura química da fluoxetina



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Fluoxetina.png>

Figura 5 – Estrutura química da kaempferol



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Kaempferol.svg>

5.1.6 Discussão dos estudos

Dos cinco estudos dois foram testados em humanos e três em in vivo utilizando ratos e camundongos.

Observando as pesquisas, analisamos que a fluoxetina presente na pétala funciona como um inibidor seletivo de recaptação de serotonina. Com isso, o uso dela durante 6 semanas diminui os sintomas da doença devido ao aumento dos níveis de serotonina. Com relação safranal e crocina, presente no estigma, é provável que o safranal atue como um agonista em GABA (Ácido gama-aminobutírico), regulando a excitabilidade neuronal, enquanto a crocina aja como um protetor neural levando as mulheres pós-parto a uma diminuição dos sintomas depressivos após 8 semanas.

Já nos estudos in vivo, não ficou claro qual parte da planta foi usada, mas devido às substâncias que foram a crocina, kaempferol e fluoxetina, deduzimos que tenha sido a pétala. Durante os testes, o novo componente usado foi kaempferol que provavelmente atuou como antioxidante reduzindo o stress oxidativo, diminuindo o tempo de imobilidade dos camundongos e ratos.

Logo, comparando as substâncias e os efeitos farmacológicos presentes no estigma e na a pétala do açafrão, são visíveis que o uso da pétala como antidepressivo pode ser economicamente adequado em relação ao estigma que também pode ser produzido, mas terá o custo mais elevado.

Abaixo segue a tabela 1 com um breve resumo dos testes e resultados obtidos:

Tabela 1 - Os efeitos farmacológicos da pétala de *C. sativus* em estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos (tabela adaptada)

Tabela 2			
Os efeitos farmacológicos da pétala de <i>C. sativus</i> em estudos <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> e clínicos			
Efeito	Design de estudo	Dose / duração do estudo	Resultados
Antidepressivo	Humano	na dose de 30 mg / dia (bd) por 6 semanas	↓ sinais de depressão talvez devido ao aumento do nível de serotonina
	humano	estigma de açafrão (15mg / oferta por 8 semanas) na depressão pós-parto em mães que amamentam	↓ sintomas
	<i>In vivo</i> (camundongos e ratos)	Kaempferol	↓ Tempo de imobilidade em camundongos e ratos
	<i>In vivo</i> (ratos)	estigma de açafrão (0,0,8g / kg), safranal (0,15-0,5ml / kg) e crocina (50-600mg / kg)	↓ Tempo de imobilidade por estigma de açafrão, safranal e crocina. ↑ o tempo de natação pelo safranal e extratos de estigma pode ser devido à inibição da captação de dopamina, orepinefrina e serotonina
	<i>Na Vivo</i>	crocina (12,5, 25 e 50 mg / kg) por 21 dias em ratos.	↓ tempo de imobilidade ↑ expressão de BDNF e CREB e VGF no hipocampo

5.1 *Hypericum perforatum*

Caracterizada como uma planta lisa com um tamanho entre 50 centímetros e 1 metro. (Bufalo, 2007; Coleta, 2008). Suas sementes são pequenas, compridas e com extremidades convexas. São germinadas em alguns dias em solo com alta temperatura (Arncken, 2000).

As folhas tem formato ovalado, com 7 a 40 mm de comprimento, caule arredondado e ramificado no topo. Exitem várias glândulas transparentes e oleosas que secretam óleo incolor sobre as folhas (Bufalo, 2007; Coleta, 2008).

Apresentam cinco pétalas e sépalas com pontos pretos no cálice e na corola (figura 6) e a coloração das flores é amarelo-alaranjada brilhantes. Cultivada na Europa. (Bufalo, 2007; Coleta, 2008).

É Vulgarmente conhecida como hipérico, orelha-de-gato, alecrim-bravo, arruda-de-São-Paulo, arruda-do-campo, milfurada, Erva de São João e St. John`s Wort. (Bufalo, 2007).

Figura 6 - *Hypericum perforatum*



Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/Erva-de-s%C3%A3o-jo%C3%A3o#/media/Ficheiro:Saint_John's_wort_flowers.jpg.

A presença dos flavonoides faz com que as flores de *Hypericum perforatum* (HP) possuam uma coloração que atraia insetos e proteja a planta da radiação, além de possuir uma atividade antioxidante que aparentemente desempenha um papel importante no extrato de HP na atividade antidepressiva, e evita a degradação oxidativa dos demais componentes presentes na planta (Kopleman et al., 2001; Patočka, 2003).

Extratos orgânicos e aquosos de *Hypericum perforatum* (HP) têm sido usados para o tratamento dos três níveis de depressão (unipolar leve, moderada e grave) e em outras doenças (Szegedi et al., 2005).

Estudos experimentais seguidos de testes clínicos indicaram que o efeito antidepressivo dos extratos aquosos é tão eficaz quanto os antidepressivos, utilizado no tratamento convencional e com uma grande vantagem de causar menos efeitos colaterais (Bach-Rojecky et al., 2004; Schulz, 2002; Kasper et al., 2010; Russo et al., 2013).

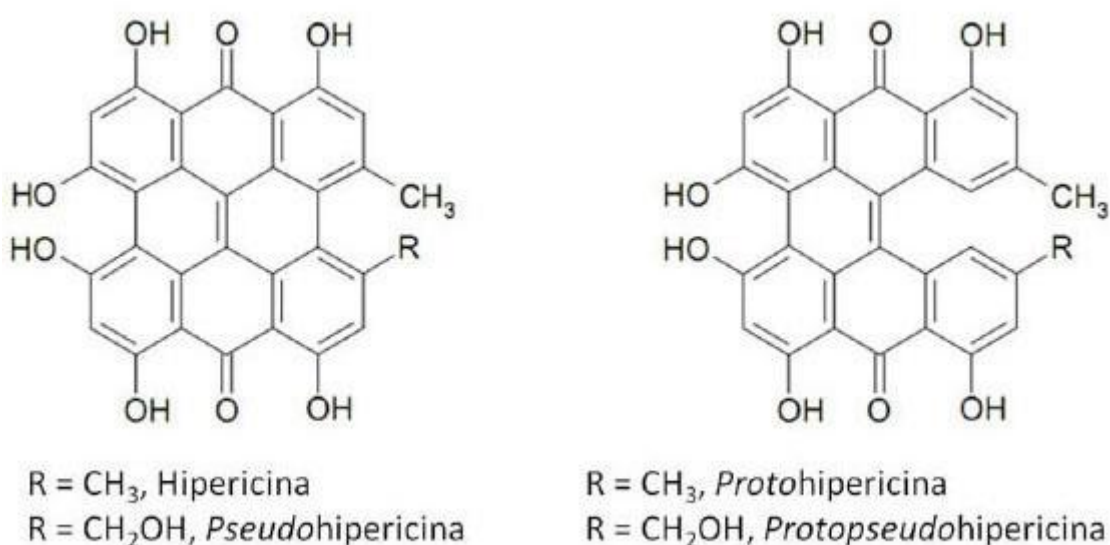
Países como os da Europa tem usado o extrato de HP no tratamento dos quadros de depressão unipolar, chegando a ser, em 1997, o medicamento mais prescrito na Alemanha, com 3,7 milhões de receitas, aproximadamente quatro vezes mais que a fluoxetina (Bahls et al., 2005).

Em estudos realizados foi comprovado a eficácia dos extratos de HP no tratamento da depressão leve a moderada em comparação com os antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), os resultados apontam uma redução na Escala de Hamilton para a depressão

foram semelhantes entre o extrato de HP e inibidores seletivos da serotonina. (Rahimi et al. 2009).

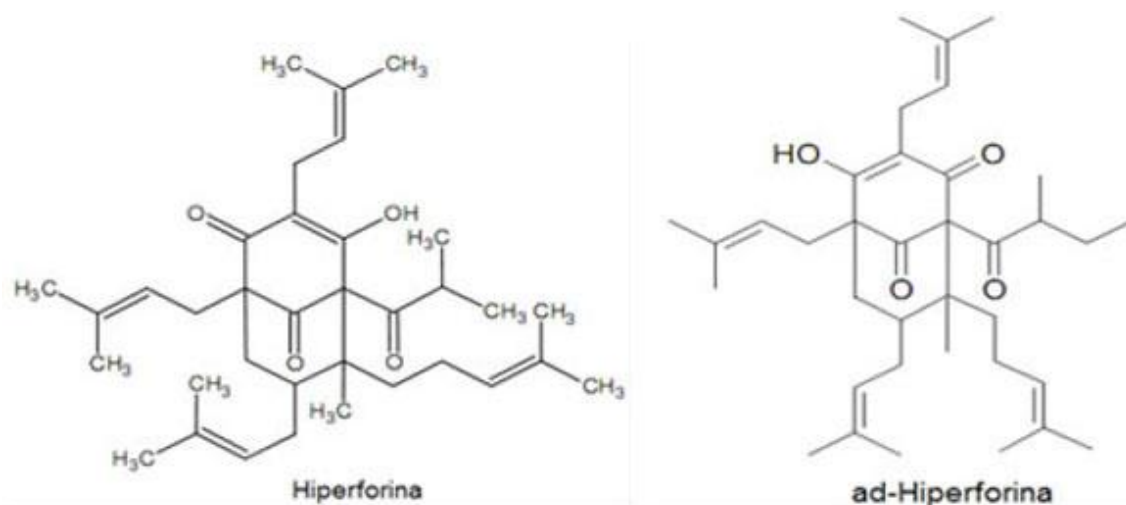
As principais naftodiantronas (figura 7) detectadas no HP são representadas pela hipericina que é responsável pela sua atividade antidepressiva e seu derivado *pseudo*-hipericina, bem como por seus precursores - *proto*-hipericina e *protopseudo*-hipericina juntamente com o a hiperforina e seu homólogo ad-hiperforina (figura 8) (Karpinnen, 2010; Greeson, 2001).

Figura 7 – Principais representantes das naftodiantronas de HP



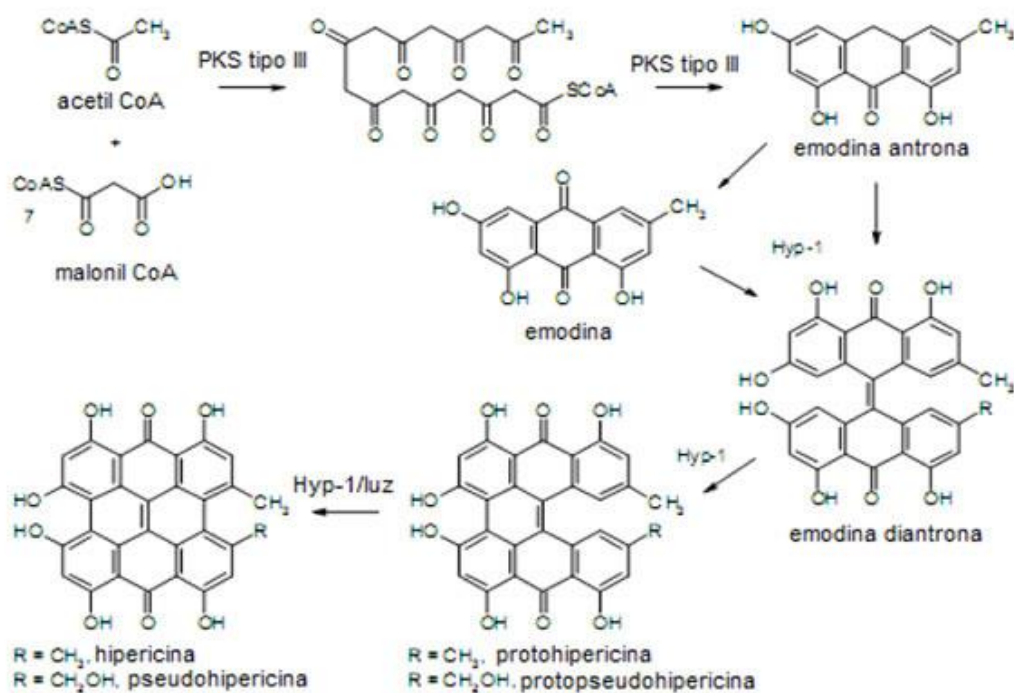
Fonte: adaptado de Karpinnen, 2010

Figura 8 – Estrutura química da hiperforina e seu homólogo ad-hiperforina



Fonte: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722014000300017

Figura 9 – Rota proposta para a biossíntese da hipericina



Fonte: adaptado de Karppinen, 2010

Aproximadamente 5% do peso seco de flores e folhas do HP correspondem à hiperforina, mas devido a sua instabilidade química, a concentração deste composto em produtos secos de maneira inapropriada tende a decrescer drasticamente (Zanoli, 2004). De fato, derivados de floroglucinóis degradam-se facilmente quando expostos à luz, ao calor ou oxigênio (Orth, 1999), o que, dificultava o desenvolvimento de estudos que comprovassem sua atividade biológica, não sendo por essa razão, considerado um constituinte farmacologicamente ativo. Porém, atualmente, sabe-se que a hiperforina é o principal componente responsável pela atividade antidepressiva relatada do HP por meio do mecanismo de inibição da recaptação de neurotransmissores, também atribuído ao seu homólogo, a *ad*-hiperforina (Karppinen, 2010).

5.2.1 Primeiro estudo

Um estudo foi realizado onde todos os animais no teste apresentavam depressão. Eles passaram por um processo de triagem de idade. As fêmeas tinham uma média de 180 e 220g, em quanto os machos tinham entre 350 e

400g. Nos ratos experimentais 'aguda' foram injetados ip com imipramina (3-30 mg / kg), fluoxetina (3-30 mg / kg), Zé 117 (5-40 mg / kg) ou extrato Hypericum (figura 13) (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10625112/)

Figura 10 –: Comparação imipramina, fluoxetina e extra Hypericum (Ze 117)

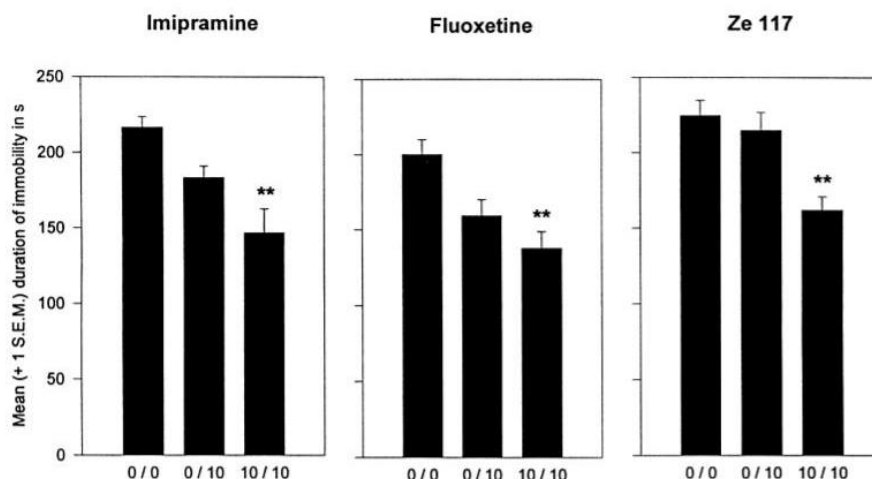


Fig. 2. Efeito da administração subaguda de imipramina, fluoxetina e extrato de Hypericum Ze 117 no modelo de natação forçada de depressão. Método tal como descrito na Fig. 1, com a excepção de que o segundo teste de natação ocorreu 4 dias após o primeiro teste. Os compostos foram administrados ip, duas vezes por dia. 0/0: grupo de controlo do veículo, recebeu nove injeções de veículo, os últimos três aplicações sendo dada 23, 5 e 1 h antes do segundo teste. 0/10: grupo de tratamento, receberam seis injeções de veículo, seguindo-se três injeções de droga (10 mg / kg). 10/10: grupo de tratamento subagudo, recebeu nove tratamentos com drogas (10 mg / kg). n 5 6 por grupo; ** P, 0,01.

Fonte: do artigo comparação de Lavandula angustifolia Moinho. tintura e imipramina.

5.2.2 Segundo estudo

Um outro estudo utilizando extratos aquosos e orgânicos de HP foi realizado com óleo essencial em cápsula e com tratamento de aromaterapia. Durante os testes foi observado que o HP auxiliou tanto na terapia adjuvante quanto na terapia convencional. (Karpinen, 2010).

5.2.3 Discussão do estudo

O primeiro estudo mostrou que o extrato Hypericum que apresenta o ativo hiperforina tem propriedades do tipo antidepressivo que se assemelham aqueles de tricíclicos padrões e ISRS em termos de potência e desenvolvimento de sensibilização. Verificou-se que a administração de extrato de Hypericum Zé 117 (Remotiv) foi superior a fluoxetina e imipramina, administrada em camundongos, devido aos seus múltiplos efeitos bioquímicos. Porém, o tratamento com o extrato da planta só poderá ser realizado em

pacientes que apresentarem sintomas de leve (0/0) a moderado (0/10). Já que durante a pesquisa o grupo 0/0 recebeu nove injeções e o grupo 0/10 recebeu 6 injeções tendo um bom resultado enquanto o grupo 10/10, com sintomas mais graves, recebeu nove injeções e teve uma baixa atividade. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10625112/)

No segundo estudo é possível utilizar o óleo essencial em cápsula e a aromaterapia de HP para auxiliar ao tratamento da depressão e nesse caso não há restrição para o nível de sintomas. Mas é provável que tenha mais efeito em pacientes com depressão de leve a moderada.

5.2 *Lavandula angustifolia*

Nos últimos anos aproximadamente 80% da população faz uso medicamento fitoterápicos, o que levou o Sistema Único de Saúde (SUS) aderir a esse novo tipo de tratamento. Dentre essas plantas está inclusa a *Lavandula angustifolia*. (PNPIC; 2014)

A espécie *Lavandula angustifolia* faz parte da família Lamiaceae e ao gênero Lavandula. (Jianu, C.; 2013)

Possui de 30 a 70 centímetros de altura. Encontrado em regiões de altitude superior a 1500m em clima temperado e úmido. Está presente geralmente na primavera e verão. Oriunda da região mediterrânea, sul do continente europeu, nordeste e sudeste do continente africano (OLIVEIRA, 2016)

As folhas são estreitas e a planta apresenta flores azuis pequenas com 5 a 8 mm de comprimento e 3 a 4 mm de diâmetro. (Nogueira, Portugal. 2007)

No Brasil, as lavouras de lavanda de grande extensão se encontram Cunha, São Paulo e Monte verde, no sul de Minas Gerais (Reportagem, 2018)

O óleo essencial é extraído das flores frescas ou secas da planta. (Costa, A.F.; 2002. Vol 3)

Figura 11 – Flores de lavanda de arbustos, encontrados no município de Bichinhos, Tiradentes
MG, Brasil



Fonte: <https://www.ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/coqui/TCC/Monografia-TCC-Barbara.pdf>

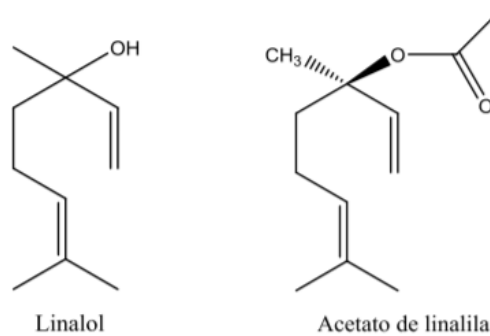
Estudos mostraram que o óleo essencial de lavanda apresenta:

- 7,63 a 10,64% de linalol
- 37,25 a 46,88% de acetato de linalila
- 10,09 a 12,24% de 1,8-Cineol
- 7,63 a 10,64% de Cis-ocimeno
- 6,49 a 6,98% de acetato de lavandulila

Que auxiliam na aromaterapia diminuindo o índice de ansiedade.
(Machado, M.P; 2012)

Há mais de um componente na planta, sendo os mais utilizados o linalol e o acetato de linalila, cujas estruturas estão ilustradas na figura 6. Realizam atividades analgésicas, anti-inflamatória, ansiolíticas, antidepressivas. Alguns estudos estão sendo realizados para que o óleo essencial de lavanda seja utilizado em produtos fitoterápicos. (Goren, A. C.; 2002. Vol 57)

Figura 12 - Estrutura molecular do linalol e do acetato de lavandulia



Fonte: <https://www.ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/coqui/TCC/Monografia-TCC-Barbara.pdf>

A grande maioria dos estudos que foram publicados inclui aromaterapia como tratamento, o óleo essencial de *L. Angustifolia* é diversamente citado sendo um dos mais populares para esse tipo de terapia alternativa. Os meios de administração mais utilizados é a inalação direta do óleo essencial e a massagem utilizando óleos essenciais diluídos em óleos minerais carreadores que tem como objetivo o tratamento do estresse, ansiedade, insônia e depressão (Domingo, T. S).

Com grande diversidade de substâncias presentes a *L. Angustifolia* vem sendo utilizada no tratamento desde a depressão, estresse, ansiedade e insônia.

Sendo assim foi feitos estudos que comparam o potencial terapêutico da planta com os medicamentos utilizados no tratamento da depressão como a imipramina e Lavandula tintura 60 gotas.

5.3.1 Primeiro estudo

A proposta foi comparar a eficácia de tintura de *L. angustifolia* com imipramina no tratamento de depressão ligeira a moderada e a avaliar os possíveis efeitos adjuvantes desta tintura em um duplo-cego de 4 semanas, randomizado. O estudo foi conduzido no ambulatório de Roozbeh Psychiatric entre janeiro de 2000 e outubro de 2001. Quarenta e oito adultos ambulatoriais (idade média = 33). Dos participante, uma parte recebeu Lavandula tintura 60 gotas / dia, mais comprimido de placebo (Grupo A), a imipramina comprimido 100 mg / dia, mais gota de placebo (Grupo B) e comprimido imipramina 100 mg

/ dia, mais Lavandula tintura 60 gotas / dia (Grupo C) para um estudo de 4 semanas. (Jianu, C, 2013)

Figura 13 –: Comparação de Lavandula angustifolia Moinho. tintura e imipramina.

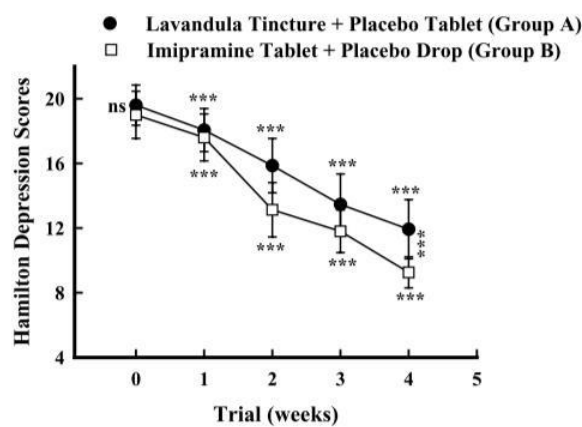


Fig. 1. As pontuações Média $\pm$ SEM de *L. angustifolia* tintura + comprimido de placebo (Grupo A) e gota a imipramina comprimido + placebo (Grupo B) na pontuação HAM-D. Os símbolos horizontais (***) foram utilizados para expressar significância estatística contra o seu respectivo valor da linha de base e os símbolos são verticais para comparação entre sujeitos; ns = não significativo.

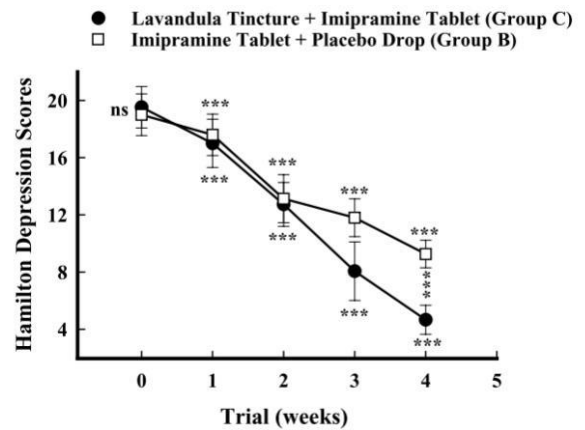


Fig. 2. pontuação média $\pm$ SEM de *L. angustifolia* tintura + comprimido imipramina (Grupo C) e gota a imipramina comprimido + placebo (Grupo B) na pontuação HAM-D. Os símbolos horizontais (***) foram utilizados para expressar significância estatística contra o seu respectivo valor da linha de base e os símbolos são verticais para comparação entre sujeitos; ns = não significativo.

Fonte: do artigo comparação de Lavandula angustifolia Moinho. tintura e imipramina.

5.3.2 Segundo estudo

No Reino Unido, um estudo avaliou o efeito do óleo essencial de *L. angustifolia* na aromaterapia em paciente que apresentavam ansiedade e depressão. Um grupo de paciente recebeu massagem com óleo essencial diluído em óleo mineral e o outro grupo recebeu massagem somente com óleo essencial durante 12 semanas. Foi observado, ao final do tratamento que os pacientes que fizeram uso somente com o óleo essencial de lavanda, reduziram o nível de depressão e ansiedade, confirmando a atividade do OE. (Lemon, K.; 2004. Vol 14)

5.3.3 Terceiro estudo

No ano de 2014, Maria Fibler e Arnim Quante, realizaram um teste em cápsulas, conhecidas como Lasea®, que continham 80 mg de OE de lavanda (linalol e acetato de linalila) descobriram que a combinação das cápsulas com a medicação tradicional diminuía os sintomas de ansiedade, agitação e insônia.

Enquanto os pacientes que utilizaram uma mistura de OE tiveram uma ligeira redução dos sintomas da ansiedade e depressão. (Fibler, M.; 2014)

Tabela 2 - Visão geral dos estudos de aromaterapia usando óleo essencial de *Lavandula angustifolia* (tabela adaptada)

Tabela 1 – Visão geral dos estudos de aromaterapia usando óleo essencial de *lavandula angustifolia*.

Autor principal e ano de publicação	Sujeitos experimentais	Produto usado	Caracterização	Via de administração	Avaliação do nível de ansiedade	Resultados
Fibler & Quante (2014)	Pacientes depressivos	Cápsulas com 80 mg de OE de <i>L. angustifolia</i> (Lasea®)	linalol, acetato de linalila, 1,8-cineol, Terpen-4-ol (Não indica a concentração)	Ingestão	Escala de avaliação de depressão de Hamilton	Efeitos positivos no tratamento da ansiedade e inquietação
Lemon (2004)	Pacientes com depressão e ansiedade	Mistura de OE de lavanda, bergamota e camomila	Não consta	Massagem	Escala breve de ansiedade de Tyrer	Ligeira redução da ansiedade e da depressão

5.3.4 Discussão do estudo

Neste primeiro estudo de preliminar duplo-cego e randomizado de tintura Lavandula e imipramina no tratamento da depressão leve a moderada, a tintura Lavandula nesta concentração verificou-se ser menos eficaz do que a imipramina. Porém, a combinação de imipramina e tintura Lavandula foi mais eficaz do que a imipramina. Como este estudo indica, uma das vantagens desta combinação é uma melhora mais antecipada do paciente. Além disso, no grupo de imipramina, foram observados efeitos anticolinérgicos, tais como boca seca e retenção urinária mais frequentemente que era previsível, enquanto a dor de cabeça foi observada mais na tintura Lavandula.

No segundo estudo o tratamento de aromaterapia com óleo essencial de LA foi bem eficaz ocorrendo a redução da depressão e ansiedade através de massagem feitas nos pacientes.

No terceiro estudo o linalol e o acetato de linalila presentes na cápsula tiveram um efeito positivo no tratamento da depressão minimizando a ansiedade e inquietação.

5.4. Entrelaçando os estudos das três plantas

Cada planta apresentada tem características diferentes como estrutura, coloração, odor e função no ecossistema. No entanto apesar dos seus ativos

serem diferentes e atuarem em regiões diversas no nosso organismo, todas cumprem uma ação, tratar os pacientes diagnosticados com depressão.

Algumas drogas atuam com mais intensidade e agilidade em um curto espaço de tempo, enquanto outras juntamente com as demais medicações auxiliam amenizando os sintomas de ansiedade, insônia e inquietação presentes na doença.

Analisando economicamente a Lavanda é mais viável para o cultivo no Brasil, podendo ser plantada na região sul ou nas serras. Já a CS de acordo com a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), já está sendo realizado o plantio em algumas regiões do Brasil para fins farmacológicos e alimentares, sendo um bom custo benefício já que de todas as plantas estudadas é a que mais apresenta ativos para ampliar o tratamento a depressão. Comparando com as demais plantas, a HP por ser nativa da Europa, no Brasil ao ser cultivado não atinge o tamanho adequado para florescer e assim não produz semente, sendo necessário importar o ativo ou medicamento já produzido, aumentando o custo.

Como nos estudos da HP e LA apresentam imipramina e suas respectivas tinturas, o uso concomitante da tintura de lavanda com a imipramina, do grupo C, mostrou-se muito mais eficaz, viável economicamente e onde se viu uma queda relevante em 4 semanas na escala de depressão de Hamilton em comparação com uso de extrato de *Hypericum* que teve seus testes realizados somente em camundongo, além do alto custo de importação do produto.

Dentre as plantas a que mostrou ser mais eficaz, com grande potencial terapêutico, com menos efeito colateral e economicamente viável para o Brasil foi o *Crocus sativus*, em comparação a *Lavandula angustifolia* e *Hypericum perforatum* que apesar de conterem substâncias e terem seu valor para combater a depressão a CS acaba ganhando o seu destaque em relação a todos os estudos citados neste trabalho.

Mas não se descarta o uso das outras como coadjuvantes ao tratamento tradicional com óleos essenciais em cápsula e a aromaterapia que funcionam com outro tipo de mecanismo e podem sim auxiliar na terapia do paciente proporcionando-os um tratamento mais eficaz e antecipado.

6 CONCLUSÃO

A ideia do trabalho surgiu enquanto estávamos conversando sobre como o número de pessoas diagnosticadas com depressão havia crescido e o quanto essa doença afeta as pessoas próximas a nós. Foi então que surgiu o questionamento qual seria melhorar planta para o tratamento da depressão.

Após várias pesquisas selecionamos três a: *Crocus sativus*, *Hypericum perforatum* e *Lavandula angustifolia*. Encontramos vários artigos científico brasileiros e internacionais que abordavam sobre elas.

Realizamos uma filtragem dos estudos que queríamos, já que o nosso foco era o tratamento da depressão. Obtivemos resultado de drogas testadas em humanos e outros em camundongos com formas farmacêuticas diferentes como em cápsula, comprimidos, líquido e até injetáveis.

Chegar a uma conclusão final foi complicado e tivemos que colocar alguns critérios para escolher a melhor. Os critérios foram: a melhor eficácia, menor efeito colateral, maior efeito farmacológica e o melhor custo benefício.

O ganhador foi *Crocus sativus* que se enquadrava em todos os requisitos. Mas não é por isso, que a *Lavandula angustifolia* que ficou em segundo não cumpra o seu papel como a *Hypericum perforatum* que apesar de ser importada tem as suas qualidades.

Logo, esperamos que as análises feitas venham para complementar e auxiliar no tratamento da depressão e nos estudos científicos aqui no Brasil.

REFERÊNCIAS

Cuche H, Gerard A. Não agüento mais: um guia para compreender e combater a depressão. 2a ed. Campinas (SP): Papirus;1994

Servan-Schreiber D. Curar o stress, a ansiedade e a depressão sem medicamento nem psicanálise. São Paulo: Sá Editora;2004.

Margis, R.; Picon, P.; Cosner, A. F.; Silveira, R. O.; Relação entre estressores, estresse e ansiedade. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul. 2003. Vol 25

Machado, M.P.; Ciotta, M. N.; Deschamps, C.; Zanette,F.; Cocco, L. C.; Biasi, L. A.; Propagação in vitro e caracterização química do óleo essencial de Lavandula angustifolia cultivada no Sul do Brasil. Departamento de Fitotecnia e Fitossanitarismo. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, Brasil. 2012.

Política nacional de práticas integrativas e complementares do SUS (PNPIC): atitude de ampliação de acesso. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Jianu, C.; Pop, G.; Gruia, A. T.; Horhat, F. G.; Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oils of Lavender (Lavandula angustifolia) and Lavandin (Lavandula x intermedia) Grown in Western Romania. International journal of agriculture & biology. 2013

OLIVEIRA, Rayssa Camargo de. Germinação e estabelecimento inicial in vitro de Lavandula angustifolia. 2016. 48 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Agonomia, Ciências Agrárias, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2016

Reportagem Globo rural: Produtor de MG está feliz com o sucesso do cultivo da lavanda. 2013. Disponível em: <<http://g1.globo.com/economia/agronegocios/>>. Acesso em: 24 out. 2018

Nogueira, M. T. D.; Lourenço, J. A. A.; Óleos essenciais: A normalização e a sua importância no âmbito do regulamento reach. Instituto Nacional de Engenharia, Tecnologia e Inovação; Lisboa, Portugal. 2007.

Costa, A.F.; Farmacognosia. Fundação Calouste Gullbenkian. 2002. Vol 3

Goren, A. C.; Topçu, G.; Bisel, G.; The chemical constituents and biological activity of *Lavandula stoechas* ssp. *Zeitschrift Naturforschung C*. 2002. Vol 57.

Lemon, K.; An assessment of treating depression and anxiety with aromatherapy. *The International Journal of Aromatherapy*. 2004. Vol 14.

Fibler, M.; Quante, A.; A case series on the use of lavender oil capsules in patients suffering from major depressive disorder and symptoms of psychomotor agitation, insomnia and anxiety. Department of Psychiatry and Psychotherapy. University Medicine Berlin. *Complementary Therapies in Medicine*. 2014

CARVALHO, A. F. Produção comercial de plantas medicinais. Viçosa, MG: CPT, 1999, 78p.

NUNES, Aline. Altas diluições dinamizadas. **Uniedu**, 2019. Disponível em: <<http://www.uniedu.sed.sc.gov.br/index.php/pos-graduacao/trabalhos-de-conclusao-de-bolsistas/trabalhos-de-conclusao-de-bolsistas-a-partir-de-2018/ciencias-agrarias/mestrado-ca/771-altas-diluicoes-dinamizadas-na-germinacao-crescimento-e-producao-de-compostos-fenolicos-de-hypericum-perforatum/file>>. Acesso em: 20 de novembro de 2020.