



**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA**

**RAUL SÁ ROCHA
PAULIANE MIRANDA DOS SANTOS**

**PRODUTOS NATURAIS EFICAZES NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO – UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**PARNAÍBA-PI
2019**

RAUL SÁ ROCHA
PAULIANE MIRANDA DOS SANTOS

**PRODUTOS NATURAIS EFICAZES NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO – UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto de pesquisa apresentado ao Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso III como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Mário Abel Lima Barros

PARNAÍBA-PI

2019

RAUL SÁ ROCHA
PAULIANE MIRANDA DOS SANTOS

**PRODUTOS NATURAIS EFICAZES NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO – UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e
da Saúde do Piauí como requisito parcial para
obtenção do Grau de Bacharel em Medicina.

Aprovado em de de

BANCA EXAMINADORA

Prof. Mário Abel Lima Barros
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí
Orientador

Prof. Francisco das Chagas Candeira Mendes Júnior
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí

Prof. Adriana Lima Barros
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí

Esse trabalho é dedicado às pessoas que estudam alternativas para melhorar a
qualidade de vida de seus pacientes.

AGRADECIMENTO

A gratidão é o sentimento mais nobre que conhecemos. Dessa forma, gostaríamos de agradecer à Deus por todo amor e sabedoria que nos fornece diariamente. À nossa família por todo apoio e dedicação. Ao Professor Mario Abel Lima Barros que contribuiu ativamente para que este trabalho fosse possível.

RESUMO

A depressão é um distúrbio mental presente em 322 milhões de pessoas no mundo, sendo considerada uma das doenças mais incapacitantes do século 21. O objetivo desta pesquisa foi revisar sistematicamente a literatura sobre os produtos naturais que possam auxiliar no tratamento deste transtorno. Utilizou-se como critério de inclusão ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, comparando produtos naturais com placebo e/ou drogas utilizadas no tratamento da depressão. Analisou-se 20 artigos, os quais foram realizados entre 1998-2016, a amostra foi de 3114 pacientes, ambos os sexos, com idade entre 18-82 anos. 80% dos artigos apresentaram resultados satisfatórios em que o produto testado (*Hypericum perforatum*, *Crocus Sativus*, Curcumina) é equivalente ou supera o placebo e/ou o antidepressivo. Foi evidenciado também que os eventos adversos foram melhores tolerados para a maioria dos estudos. Os produtos *Hypericum perforatum* e *Crocus sativus* possuem evidência científica favorável para auxiliar no tratamento do transtorno depressivo maior leve a moderado.

Palavras-chave: Produtos Biológicos; Antidepressivos; Eficácia; Depressão

ABSTRACT

Depression is a mental disorder present in 322 million people worldwide and is considered one of the most disabling diseases of the 21st century. The objective of this research was to systematically review the literature on natural products that may aid in the treatment of this disorder. Randomized, double-blind clinical trials comparing natural products with placebo and / or drugs used to treat depression were used as inclusion criteria. Twenty articles were analyzed, which were performed between 1998-2016, the sample was 3114 patients, both sexes, aged 18-82 years. 80% of the articles presented satisfactory results in which the tested product (Hypericum perforatum, Crocus Sativus, Curcumin) is equivalent to or exceeds placebo and / or antidepressant. It was also shown that adverse events were better tolerated for most studies. The products Hypericum perforatum and Crocus sativus have favorable scientific evidence to aid in the treatment of mild to moderate major depressive disorder.

KEY WORDS: Biological Products; Antidepressive Agents; Efficacy; Depression.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 Justificativa	8
1.2 Problemática	9
1.3 Hipótese	9
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
3 OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo geral	12
3.2 Objetivos específicos	12
4 MATERIAIS E MÉTODOS	13
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	14
6 CONCLUSO	27
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICE I – ERVA DE SÃO JOÃO APRESENTAÇÕES E EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA	30
APÊNDICE II – ERVA DE SÃO JOÃO ESTUDOS AMOSTRAS NÃO EFICAZES..	31
APÊNDICE III – AÇAFRÃO APRESENTAÇÕES E EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA	32
ANEXO I – NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA	33

1 INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença caracterizada por sentimentos de culpa e baixa autoestima, dificuldade de concentração e sono, bem como em pensamentos e sentimentos recorrentes de desânimo e falta de interesse em realizar qualquer tipo de atividade. Esse transtorno depressivo pode ser esporádico ou duradouro e pode prejudicar o indivíduo no âmbito profissional e pessoal. Em sua forma mais grave pode levar ao suicídio, por isso é considerada uma das doenças mais incapacitantes do século 21, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2015).

Os transtornos depressivos podem ser divididos em duas principais subcategorias: transtorno depressivo maior/episódio depressivo, que envolve humor deprimido, perda de interesse, diminuição de energia. Esses sintomas podem ser classificados como leve, moderado e grave; distímia, que se caracteriza por uma depressão leve, porém duradoura que se assemelha ao episódio depressivo, mas tende a ser menos intensa e durar mais tempo, de acordo com a OMS (2015).

A incidência e a prevalência da depressão têm aumentado em todo o mundo. Sendo classificada como uma importante doença incapacitante, gerando ônus para saúde física e mental de seus pacientes, bem como para o desenvolvimento econômico de diversos países. Em 2017, a OMS (2015) lança a Estimativa de Saúde Global sobre Depressão e outros transtornos mentais comuns, esse documento aponta dados estatísticos alarmantes sobre a quantidade de pessoas afetadas no globo com transtorno depressivo. Segundo a OMS (2015), o número total de pessoas que vivem com depressão no mundo é de 322 milhões. A estimativa aumentou 18,4 % entre 2005 e 2015. As taxas de prevalência variam de acordo com idade, com pico na idade adulta e mais velha (acima de 7,5% entre as mulheres com idades entre 55-74 anos e acima de 5,5% entre os homens 55-74). A depressão também ocorre em crianças e adolescentes com idade inferior a 15 anos, mas a um nível inferior do que os grupos etários mais velhos.

1.1 Justificativa

O aumento da incidência e da prevalência da depressão no mundo gera preocupação. O uso de medicações para o seu tratamento por vezes não são eficazes e promovem efeitos adversos bastante prejudiciais à saúde do usuário. Acredita-se que é necessário investigar novas terapias naturais para fornecer alternativas seguras e comprovadamente eficazes para o tratamento dessa patologia.

1.2 Problemática

Muito se conhece sobre terapias medicamentosas comprovadamente eficazes para seu tratamento, entretanto encontra-se um importante problemática, a pouca quantidade de pesquisa que buscam alternativas terapêuticas baseadas em produtos naturais. A.L. Lopresti, P.D. Drummond (2017) afirmam que a pesquisa de alta qualidade em muitas terapias à base de plantas nutracêuticas para a depressão é limitada, reforçando a necessidade de investigação em andamento.

Segundo Cipriani, Andrea et al (2018) os fármacos antidepressivos são usados em todo o mundo para o tratamento e prevenção de transtornos depressivos. Refere ainda, a existência de um debate na comunidade científica sobre a eficácia desses fármacos de acordo com suas individualidades bem como de seus efeitos adversos. Cipriani, Andrea et al (2018) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise evidenciando uma lista de 21 fármacos antidepressivos e sua eficácia, que foi divulgada na The Lancet em fevereiro de 2018, dentre eles nenhum advinha de produtos naturais. Essa é uma problemática relevante a ser estudada, já que segundo Faustino TT et al (2010) as plantas medicinais são frequentemente apresentadas como um grande potencial para a origem de novos fármacos, sendo inegável como fonte de novas substâncias bioativas.

1.3 Hipótese

Isso leva a hipótese de que produtos naturais possam ter efeitos comprovados no tratamento da depressão, podendo ser uma alternativa importante para tratar essa doença de forma efetiva e possivelmente com uma menor taxa de efeitos adversos para o paciente.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

De acordo com Yeung et al. (2018) a depressão é caracterizada por anedonia, a capacidade reduzida de sentir prazer, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga, sentimentos de inutilidade ou culpa, dificuldade de concentração e pensamentos repetitivos de suicídio ou morte.

A depressão é um transtorno mental presente em 322 milhões de pessoas no mundo, de acordo com a OMS (2015). Sendo ainda, considerada uma das doenças mais incapacitantes do mundo. Segundo Y. Panahi et al. (2015), a depressão é um transtorno mental debilitante com um grave comprometimento da qualidade de vida, e foi previsto para ser a segunda principal causa de incapacidade mundial até 2020.

A gravidade e a prevalência dessa doença promovem um debate importante acerca de seu tratamento, no que concerne a eficácia dos já existentes e a busca por alternativas também eficazes. Nemeroff CB (2007) revela que embora diferentes tipos de agentes antidepressivos estejam disponíveis para o tratamento da depressão e distúrbios relacionados, ainda uma considerável parte dos pacientes não possuem um tratamento responsivo, o que exige opções adicionais para controlar os seus sintomas.

Além da necessidade de tratamento adicional para o controle desse transtorno, observa-se que segundo Khawan EA, et al (2006) os antidepressivos, tais como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoamina oxidase têm diferentes efeitos colaterais e interações fármaco-fármaco / droga-alimento.

Assim, observa-se a importância e a necessidade de promover uma melhor qualidade de vida aos pacientes que sofrem de transtorno depressivo, por meio da busca de novas alternativas eficazes no tratamento da depressão. Acredita-se que os produtos naturais possuam efeitos significativos para tratar este transtorno, e ainda que eles possam ter menos efeitos colaterais que os fármacos já existentes.

Anghelescu I-G et al. (2006) mostraram que preparações de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) foram reconhecidas por seu perfil de tolerabilidade favorável e são em grande parte desprovida de efeitos secundários específicos. A sua eficácia

na depressão leve a moderada foi superior ao placebo e comparável a vários antidepressivos tricíclicos, e também com a fluoxetina.

Já N. Shahmansouri et al. (2013) evidenciaram que a curto prazo a administração de preparações de açafrão tem sido visto por serem tão eficazes como alguns medicamentos antidepressivos convencionais incluindo fluoxetina e imipramina.

Yeung et al. (2018) afirmam que as últimas décadas viram um aumento significativo no uso de recursos naturais para tratar várias doenças, incluindo depressão e ansiedade. Esses produtos são percebidos como alternativas mais seguras para farmacoterapia, com menor risco de efeitos adversos ou retirada.

Entretanto, ainda se observa, infelizmente, pouca quantidade de estudos científicos que realizam busca de alternativas naturais comparadas a placebo ou medicações já existentes que possam avaliar que essas possuam efeitos comprovados no tratamento da depressão. O fomento e o incentivo a essa vertente de pesquisa serão de grande valia para aumentar as opções eficazes e possivelmente melhores quanto à tolerabilidade de seus efeitos adversos para tratar esse transtorno. Além de promover melhora da qualidade de vida através tratamento responsivo aos pacientes que sofrem de depressão.

Portanto, foi realizada uma revisão sistemática sobre os estudos existentes na literatura que promovam a comparação entre produtos naturais ao placebo e/ou a fármacos comprovadamente eficazes. A fim de evidenciar cientificamente quais destes produtos são eficazes no tratamento do transtorno depressivo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Demonstrar evidências científicas que comprovem a eficácia do uso de produtos naturais no tratamento do transtorno depressivo em relação aos antidepressivos existentes.
- Compreender a importância de fornecer um tratamento alternativo ao uso de drogas antidepressivas disponíveis.

3.2 Objetivos específicos

- Coletar novos agentes terapêuticos que possam auxiliar o tratamento da depressão.
- Caracterizar benefícios como, redução de efeitos adversos e terapia menos agressiva ao corpo.
- Listar agentes terapêuticos eficazes no tratamento do transtorno depressivo.
- Identificar agentes terapêuticos e seus efeitos para depressão maior e menor.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Para realizar essa revisão sistemática, buscou-se na base de dados PUB MED, Google Scholar, LILACS, com os seguintes termos “Biological Products” AND “Depression” AND “Antidepressive Agents” AND “Efficacy” no período de 26 de fevereiro de 2018 a 14 de março de 2018. Os termos utilizados para a busca foram pesquisados nos descritores em ciência da saúde, DeCS. Utilizamos como critério de inclusão ensaios clínicos randomizados, duplo cego, comparando antidepressivos com placebo e produtos naturais. Ademais, utilizamos o critério de restrição de linguagem para artigos que não estivessem disponíveis na língua inglesa, devido aos outros artigos encontrados estarem escritos em mandarim, de modo que não foi possível realizar tradução. O motivo de utilizar ensaio clínico randomizado duplo-cego por ser um estudo de alto valor de evidência científica.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

PRODUTOS NATURAIS EFICAZES NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFECTIVE NATURAL PRODUCTS IN DEPRESSION TREATMENT - A SYSTEMATIC REVIEW

PAULIANE MIRANDA DOS SANTOS ¹

RAUL SÁ ROCHA ¹

MÁRIO ABEL LIMA BARROS ¹

¹Filiação (Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba)

RESUMO

A depressão é um distúrbio mental presente em 322 milhões de pessoas no mundo, sendo considerada uma das doenças mais incapacitantes do século 21. O objetivo desta pesquisa foi revisar sistematicamente a literatura sobre os produtos naturais que possam auxiliar no tratamento deste transtorno. Utilizou-se como critério de inclusão ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, comparando produtos naturais com placebo e/ou drogas utilizadas no tratamento da depressão. Analisou-se 20 artigos, os quais foram realizados entre 1998-2016, a amostra foi de 3114 pacientes, ambos os sexos, com idade entre 18-82 anos. 80% dos artigos apresentaram resultados satisfatórios em que o produto testado (*Hypericum perforatum*, *Crocus Sativus*, Curcumina) é equivalente ou supera o placebo e/ou o antidepressivo. Foi evidenciado também que os eventos adversos foram melhores tolerados para a maioria dos estudos. Os produtos *Hypericum perforatum* e *Crocus sativus* possuem evidência científica favorável para auxiliar no tratamento do transtorno depressivo maior leve a moderado.

Palavras-chave/ Descritores: Produtos Biológicos; Antidepressivos; Eficácia; Depressão

INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental presente em 322 milhões de pessoas no mundo, sendo considerada uma das doenças mais incapacitantes do século 21. Ela é caracterizada por sentimento de culpa, baixa autoestima, dificuldade de concentração e sono, bem como em pensamentos e sentimentos recorrentes de desânimo e falta de interesse em realizar qualquer tipo de atividade. Esse transtorno pode ser esporádico ou duradouro podendo causar prejuízos ao indivíduo no âmbito profissional e pessoal. Em sua forma mais grave pode levar ao suicídio.¹ Até 2020 estima-se que essa doença será a segunda principal causa de incapacidade mundial.²

A gravidade e a prevalência dessa doença promovem uma reflexão importante acerca de seu tratamento, no que concerne a eficácia das drogas já existentes e a busca por alternativas também eficazes. Embora diferentes tipos de agentes antidepressivos estejam disponíveis para o tratamento da depressão e distúrbios relacionados, ainda uma considerável parte dos pacientes não possuem um tratamento responsivo, o que exige opções adicionais para controlar os seus sintomas.³

Além da necessidade de tratamento adicional para o controle desse transtorno, observa-se que os antidepressivos, tais como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoamina oxidase têm diferentes efeitos colaterais e interações fármaco-fármaco / droga-alimento.⁴

Foi evidenciado em 2006 que preparações de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) foram reconhecidas por seu perfil de tolerabilidade favorável e são em grande parte desprovida de efeitos secundários específicos. A sua eficácia na depressão leve a moderada foi superior ao placebo e comparável a vários antidepressivos tricíclicos, e também com a fluoxetina.⁵

Já em 2014 descobriu-se que, a curto prazo, a administração de preparações de açafraão tem sido visto por serem tão eficazes como alguns medicamentos antidepressivos convencionais incluindo fluoxetina e imipramina.⁶

Assim, observa-se a importância e a necessidade de promover uma melhor qualidade de vida aos pacientes que sofrem de transtorno depressivo, por meio da busca de novas alternativas eficazes no tratamento da depressão. Acredita-se que os produtos naturais possuam efeitos significativos para tratar este transtorno, e ainda que eles possam ter menos efeitos colaterais que os fármacos já existentes.

Esse artigo tem como objetivo revisar sistematicamente a literatura sobre os produtos naturais que possam auxiliar no tratamento da depressão e demonstrar evidências científicas que comprovem sua eficácia. De forma a oferecer alternativas com menos efeitos adversos em relação aos tratamentos com as drogas atuais.

MÉTODOS

Para realizar essa revisão sistemática, buscou-se na base de dados PUB MED, com os seguintes termos “Biological Products” AND “Depression” AND “Antidepressive Agents” AND “Efficacy” no período de 26 de fevereiro de 2018 a 14 de março de 2018. Os termos utilizados para a busca foram pesquisados nos descritores em ciência da saúde, DeCS. Os critérios de inclusão utilizados foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, comparando produtos naturais com placebo e/ou drogas utilizadas no tratamento da depressão. Foi utilizado também, o critério de restrição de linguagem para artigos que não estivessem disponíveis na língua inglesa.

Na base de dados PubMed foram encontrados 52 artigos, dos quais 9 foram excluídos por não estarem na língua inglesa. 43 foram selecionados para análise, dos quais 21 foram excluídos por relacionar o estudo à outras doenças, 1 foi excluído por não realizar ensaio clínico duplo-cego e 1 excluído por comparar doses diferentes do mesmo princípio ativo. Assim, foi realizada análise qualitativa de 20 artigos.

RESULTADOS

Os dados apresentados foram coletados de forma independente por dois autores da revisão. Um total de 20 estudos foram incluídos na análise, os quais foram realizados entre 1998-2016. Nesta revisão, a amostra foi de 3114 pacientes, ambos os sexos, com idade entre 18-82 anos. Os critérios utilizados para diagnosticar a depressão foram Código Internacional de Doenças -10 (CID-10) e/ou Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM IV), bem como foi utilizada a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D), na maioria dos estudos para pontuar o nível de depressão antes e depois do ensaio. Vale ressaltar que todos os artigos foram avaliados pela escala de Jaddad e receberam nota maior ou igual a 4.

Em 1998 foi avaliada a eficácia clínica e a segurança de dois diferentes extratos de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) em 147 pacientes ambulatoriais com quadro de depressão leve a moderada. O período de tratamento foi de 42 dias. Foram randomizados 3 grupos, o primeiro recebeu 3 x 300mg/dia placebo, o segundo recebeu 3 x 300 mg/dia de extrato da Erva de São João com 0,5% de hiperforina e o terceiro recebeu 3 x 300mg/dia de

extrato da Erva de São João com 5% de hiperforina. A extração da Erva de São João foi a mesma para os dois grupos, diferenciando apenas a porcentagem de hiperforina. O desfecho desse estudo evidenciou que o extrato com maior porcentagem de hiperforina reduziu significativamente os sintomas clínicos de depressão leve a moderada em comparação ao placebo e ao segundo extrato. Evidenciando que a hiperforina é a responsável pelos efeitos antidepressivos do *H. perforatum*. O principal efeito adverso relatado foi a dor de cabeça nos pacientes que receberam placebo.⁷

No ano seguinte foi comparada a eficácia de 800mg de Erva de São João LoHyp-57 (extrato seco de erva de São João, relação extrato-droga 5-7: 1, solvente, etanol 60 %) à 20 mg de Fluoxetina em 149 pacientes idosos com depressão leve a moderada durante 6 semanas. Os autores afirmam que para a dose de 20mg/dia de Fluoxetina houve equivalência terapêutica à 800mg/dia da Erva de São João LoHyp-57, bem como uma tendência de melhor efeito deste em pacientes com depressão leve. Foram relatados efeitos adversos severos, como: cólica biliar, taquicardia noturna, vertigem, náusea, ataques de ansiedade, perda de apetite, aumento excessivo da pressão arterial, mal-estar geral e dificuldades para dormir. Apesar destes efeitos, a Erva de São João mostra ser uma boa alternativa de antidepressivo para idosos, visto que não possui interações medicamentosas.⁸

Em 2002 foi realizada uma pesquisa em que foram randomizados 70 pacientes com depressão leve a moderada para receber a preparação de *Hypericum* 150 mg com 0,450-0,495 mg de hipericina (Calmigen®) duas vezes por dia ou Fluoxetina (Prozac®) 20 mg duas vezes por dia durante 6 semanas. Foi comparada a eficácia clínica do *Hypericum perforatum* à eficácia da Fluoxetina, evidenciando que existe equivalência terapêutica entre os dois ativos. Ansiedade e náusea causou a desistência de 2 pacientes no grupo que utilizou *Hypericum*. Os efeitos adversos mais comuns foram dor de cabeça, náusea, nervosismo/ansiedade, boca seca e diarreia.⁹

No ano seguinte, foi realizado um estudo em único centro, onde foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos 45 pacientes com depressão leve a moderada. O primeiro recebeu 60 gotas/dia de tintura de *Lavandula angustifolia* (tintura realizada a partir de 200g de erva seca em 1 litro de álcool à 50%) mais comprimido de placebo. O segundo recebeu 100 mg/dia de Imipramina mais gotas de placebo, e o terceiro recebeu 100mg/dia de Imipramina mais 60 gotas/dia da tintura de *Lavandula angustifolia* durante 4 semanas. Verificou-se que a tintura de *Lavandula* contra Imipramina era menos eficaz. No entanto, a combinação destes dois princípios ativos mostrou ser mais eficaz do que a Imipramina isolada. Os efeitos adversos relatados foram boca seca e retenção urinária no grupo que recebeu Imipramina. Já no grupo que recebeu *Lavandula* a dor de cabeça foi o efeito mais relatado.¹⁰

Em 2004, foram distribuídos aleatoriamente em um único centro 38 pacientes com depressão leve a moderada para receberem 30mg/dia de açafraão ou 20mg/dia de fluoxetina

durante 6 semanas. Foi relatado que o açafrão a essa dose mostrou uma eficácia semelhante a esta dose de fluoxetina. Sobre os efeitos adversos observou-se que o grupo que utilizou fluoxetina apresentou uma quantidade maior de pacientes com ansiedade, náusea, dor de cabeça, perda de apetite. Enquanto o grupo que utilizou açafrão somente o aumento do apetite e a sedação foi relatado de forma superior.¹¹

No mesmo ano, foi realizado o primeiro estudo que investigava a eficácia profilática de longo prazo de extrato de hipericão WS5570 (extrato seco estabilizado da erva de São João hidro-alcoólico com um conteúdo de 3–6% de hiperforina, 0,1–0,3% de hipericina), após recuperação de um episódio agudo de depressão maior. Este ensaio multicêntrico foi realizado com 425 pacientes com depressão leve a moderada. O primeiro passo foi tratar com extrato de hipericão WS 5570 3 x 300mg/dia por 6 semanas pacientes com quadro agudo. Os participantes responsivos a esta fase seguiram para a continuação do tratamento, onde foi comparado ao WS 5570 o placebo durante 26 semanas, em uma dose de 3 x 300mg/dia de WS 5570 e a mesma proporção em placebo. 50 pacientes não tiveram recaídas nesta etapa, de modo que puderam seguir para a última etapa, que é fase de manutenção a longo prazo onde os pacientes que receberam WS 5570 foram re-randomizados para receber a mesma dose desta droga ou placebo por 52 semanas. O estudo mostrou que o extrato de *Hypericum*, com seu perfil de tolerabilidade favorável, pode ser uma opção interessante para a profilaxia a longo prazo da depressão leve a moderada.¹²

Ainda em 2004 um estudo de 6 semanas comparou 30mg/dia de açafrão (120 g de estigmas secos e moídos extraído com 1800 ml de etanol (80%) por procedimento de percolação em três etapas) com 100mg/dia de Imipramina. Participaram deste estudo 30 pacientes com depressão maior leve a moderada. Ambos os grupos demonstraram melhoria significativa durante as 6 semanas de tratamento. De modo, que esta dose de açafrão possui eficácia semelhante a Imipramina na dose testada. Ansiedade, redução do apetite, náusea, dor de cabeça e hipomania foram mais relatadas no grupo de açafrão.¹³

Outro estudo em 2004 comparou a eficácia e a tolerabilidade de 900mg/dia *Hypericum* LI 160 (extração por solvente 80% de metanol em água, a relação droga-extrato de 4-7: 1) com 20mg/dia fluoxetina e com placebo em depressão maior leve a moderada. 148 participantes completaram o ensaio de 6 semanas. Ambos os tratamentos ativos não conseguiram demonstrar eficácia superior ao placebo. Em relação a tolerabilidade, placebo e *Hypericum* foram melhores tolerados em relação à fluoxetina.¹⁴

Já em 2005 um estudo de único centro randomizou 40 pacientes com depressão maior leve a moderada realizando a comparação de 30mg/dia de açafrão com 1 cápsula/dia de placebo por 6 semanas. Os resultados deste estudo indicam a eficácia do *Crocus sativus* no

tratamento da depressão leve a moderada. Aumento de apetite, dor de cabeça e ansiedade foram os efeitos mais relatados no grupo que utilizou açafraão.¹⁵

Nesse ano, outro estudo comparou em 135 pacientes com transtorno depressivo maior a Erva LI-160 St Jhon (900 mg/dia), Fluoxetina (20 mg/dia) ou placebo. No geral, a primeira mostrou ser segura e bem tolerada, além de ser significativamente mais eficaz que a fluoxetina e mostrou uma tendência de superioridade sobre o placebo. Não houve interrupção do tratamento relacionados a efeitos adversos com a Erva de São João e pacientes tratados com placebo, ao passo que 2 dos 47 pacientes tratados com fluoxetina desistiram devido a efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns da erva de S. João foram dores de cabeça, boca seca, náusea, desconforto gastrointestinal e sonolência.¹⁶

Ainda em 2005, foi realizado um ensaio com 251 pacientes adultos (125 com Hypericum e 126 com Paroxetina) com depressão maior moderada a grave em fase aguda. Intervenções 900 mg/dia de extrato de hipericão WS 5570 ou 20 mg de Paroxetina uma vez por dia durante 6 semanas. As doses iniciais não responsivas foram aumentadas para 1800mg de Hypericum/dia ou 40 mg/dia de Paroxetina após duas semanas. 69 dos 125 doentes em fase aguda do tratamento randomizado para Hypericum relataram 172 efeitos adversos e 96 dos 126 tratados com Paroxetina relataram 269 eventos adversos. A incidência de efeitos adversos no grupo tratado com Paroxetina foi 1,72 maior da taxa observado no Hypericum. Dois eventos adversos graves ocorreram no grupo do Hypericum: descompensação psíquica atribuível aos problemas sociais e crise hipertensiva. No tratamento de depressão moderada a grave, o extrato de Hypericum WS 5570 mostrou-se tão eficaz quanto a Paroxetina e melhor tolerado.¹⁷

Em 2006 um estudo multicêntrico com 133 pacientes com depressão maior moderada à grave comparou a eficácia e a segurança do extrato de Hypericum WS 5570 (900-1800mg/dia) à Paroxetina (20 ou 40mg/dia). Mostrou-se que são igualmente eficazes na prevenção de recaída a longo prazo em pacientes com depressão moderada à grave. Neste estudo não foram relatados efeitos adversos graves relacionados ao Hypericum, sendo demonstrada sua segurança em duas dosagens diferentes. Este estudo indica que esta droga pode ser considerada como uma opção segura para o tratamento de a longo prazo de depressão maior, no intuito de ser profilático para recaídas e como uma alternativa terapêutica aos inibidores seletivos da recaptção de serotonina no tratamento desta doença.⁵

No mesmo ano foi realizado ensaio comparando cápsula de pétala *Crocus sativus* 30 mg/dia e 1 cápsula de placebo em 36 pacientes. Ao longo de seis semanas foi constatada a eficácia da cápsula de pétala de *Crocus sativus* em relação ao placebo. Ansiedade, diminuição do apetite, náusea, e dor no estomago foram os efeitos adversos mais relatados no grupo do açafraão.¹⁸

Em 2006 foi realizado estudo em 72 pacientes com depressão maior leve a moderada durante 8 semanas para receberem aleatoriamente doses fixas de *Hypericum perforatum* 900 mg/dia, fluoxetina 20 mg/dia ou placebo. O uso de benzodiazepínicos foram permitidos no estudo. *Hypericum perforatum* foi menos eficaz que fluoxetina e placebo. Ambas as drogas foram seguras e bem toleradas. Os efeitos adversos foram mais observados no grupo que recebeu fluoxetina.¹⁹

Ainda em 2006 este estudo demonstrou a eficácia antidepressiva superior de WS® 5570 600 mg / dia (em uma dose) e de WS®5570 1200 mg / dia (em duas doses diárias) comparado com placebo no tratamento de pacientes com um episódio depressivo maior leve ou moderado após 6 semanas de tratamento. Participaram deste estudo 332 pacientes. Eventos adversos potencialmente atribuíveis incluíram distúrbios gastrointestinais, complicações menstruais e fotossensibilidade. Os eventos ocorreram com baixa frequência, e todos os três tipos de eventos foram associados com extrato de *Hypericum* como reações raras e transitórias. A maior dose não mostrou ser superior em relação a menor, entretanto apresenta-se segura e bem tolerada.²⁰

Em 2008 foi comparado o extrato de hipericão WS® 5570 a 300mg (extrato seco estabilizado da erva de São João, solvente de extração metanol a 80% (v / v), com um conteúdo de 3–6% de hiperforina, 0,1–0,3% de hipericina, não menos de 6% de flavonóides, e não menos de 1,5% de rutina) ao placebo após episódio agudo em pacientes com depressão moderada. O design deste estudo incluiu 3 fases, onde 703 pacientes foram tratados com 300 mg de WS® 5570 em fase aguda por 6 semanas. Após este período foram randomizados 425 pacientes por 6 meses (WS®5570: 285; placebo: 140) para avaliar o efeito desse ativo na prevenção da recidiva após um período agudo de depressão. Por fim, foram novamente randomizados 408 pacientes (WS®5570: 138; placebo: 272) por 12 meses para avaliar o efeito dessa droga no tratamento de manutenção a longo prazo. Foi observado que no tratamento de manutenção a longo prazo houve efeito profilático pronunciado de WS® 5570 em pacientes com início precoce de depressão bem como naqueles com alto grau de cronicidade, além disso mostrou um efeito benéfico na prevenção da recidiva após a recuperação de depressão. A tolerabilidade na continuação e tratamento de manutenção a longo prazo foi no nível do placebo. Este estudo apresenta evidência para a eficácia profilática de WS®5570 na prevenção da recaída durante o tratamento continuação e profilaxia a longo prazo após a recuperação de um episódio agudo na depressão maior moderada. Num total de 703 pacientes expostos, o tratamento com o extrato de hipericão WS® 5570 não foi associada a quaisquer riscos ou problemas de intolerância específica de drogas inesperados, neste caso o efeito adverso relatado foi o prurido.²¹

Em 2011, 81 pacientes com depressão menor foram distribuídos para receber 20 mg/dia Citalopram, 1 cápsula de placebo ou 810mg/dia de Erva de São João durante 12

semanas. Este estudo sugere que nem esta droga, nem o tratamento de Citalopram tem um poder clinicamente ou estatisticamente significativo para o tratamento agudo de transtorno depressivo menor quando comparado com o tratamento com placebo, visto que a maioria dos pacientes possuíram boa resposta ao placebo. Os efeitos adversos significativos para Erva de São João em relação ao placebo foram os efeitos gastrointestinais.²²

Em 2012 foi realizada a continuação de um ensaio por 16 semanas. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber quer Erva de São João (900 mg/dia), Sertralina (50 mg/d), ou placebo, e foram titulados para a resposta (até um máximo de 1 500 mg dessa erva e 100 mg de Sertralina ou placebo correspondente). Os medicamentos foram tomados 3 vezes ao dia. Participaram dessa fase 124 indivíduos com transtorno depressivo maior. A tolerabilidade desse nutracêutico mostrou significativo aumento de micção, anorgasmia e edema em comparação com o placebo, enquanto Sertralina significativamente aumentou as taxas de diarreia, náuseas, suores, e anorgasmia em comparação ao placebo. Os resultados implicam em significativa melhora nas três amostras, demonstrando que a Sertralina e a Erva de São João não foram significativamente superiores ao placebo.²³

Em 2015 foi comparado por 12 semanas 340mg/dia *Rhodiola rosea* com 50mg/dia de Sertralina entre pacientes com depressão maior leve a moderada. Participaram do estudo 44 pacientes. Não foram observados eficácia significativa semelhante ou superior da *R.rosea* à Sertralina, entretanto a primeira não demonstrou eventos adversos aos pacientes.²⁴

O último ensaio data de 2016, onde realizaram um estudo com amostra de 111 pacientes com transtorno depressivo maior durante 12 semanas. Foi comparado placebo, alta dose 500mg/dia de Curcúmina, baixa dose (250mg/dia) de Curcúmina mais (15mg/dia) açafrão e 250mg/dia baixa dose de Curcúmina. Resultado desse estudo implica na comprovação do efeito antidepressivo e ansiolítico em pacientes com transtorno depressivo maior embora não se tenha visto diferença significativa entre a altas e baixas doses de Curcúmina. Ficou evidenciado também que a adição do açafrão à Curcúmina não alterou a eficácia do tratamento. O principal efeito adverso foi a diarreia no grupo que recebeu alta dose de Curcúmina.²⁵

DISCUSSÕES

De acordo com os resultados obtidos nesta revisão, fica comprovada a eficácia terapêutica de alguns produtos naturais no tratamento da depressão maior leve a moderada. Dos 20 artigos, 80% apresentaram resultados satisfatórios em que o produto testado é equivalente ou supera o placebo e/ou o antidepressivo. Foi evidenciado também que os eventos adversos foram melhores tolerados para a maioria dos estudos. Não foi possível

avaliar a existência de interação medicamentosa, visto que esse parâmetro não foi apresentado nos estudos.

Em pacientes com transtorno depressivo grave, a literatura apresenta poucos estudos acerca do tratamento destes pacientes, nesta revisão esse grupo foi avaliado em processo de agudização da doença e na prevenção de recaídas, demonstrando resultado satisfatório. No entanto, sugere-se que mais estudos sejam realizados para que este fato seja melhor elucidado.

Quatro ensaios desta revisão não apresentaram resultados positivos para a eficácia do produto natural testado. Três destes, tanto o produto natural quanto o fármaco comparado não foram superiores em eficácia ao placebo, não sendo demonstrado pelos autores o motivo claro para a ocorrência deste fato. O outro ensaio que demonstrou eficácia inferior não apresentou a preparação da amostra utilizada, bem como permitiu a utilização de benzodiazepínicos no ensaio.

Para o *Hypericum perforatum* foram analisados 5 tipos ou preparações diferentes em 13 estudos. A apresentação WS 5570 foi testada em 5 destes, ficando comprovado sua eficácia em comparação ao placebo e equivalência com o antidepressivo Paroxetina. A dose usual foi de 900 mg por dia, com menores efeitos adversos. Essa preparação mostrou-se eficiente na prevenção para recaídas da depressão se apresentando superior ao placebo para uma dose de 300 mg por dia. Os extratos que demonstraram melhor eficácia ou equivalência terapêutica foram Calmigen (300mg/dia), Lo Hyp 57 (800mg/dia) quando comparados a fluoxetina (20-40mg/dia). Quando comparados os extratos WS 5572 e 5573 em relação ao placebo, a dosagem de hiperforina foi relatado como o princípio ativo que provocava os efeitos antidepressivos do *Hypericum*, os melhores resultados foram observados em sua concentração de 5%. A apresentação LI-160 esteve presente em 2 estudos, apresentando eficácia terapêutica em 1 estudo. Na dose de 900mg/dia para 20mg/dia de fluoxetina. Dois estudos não deixaram claro a preparação utilizada da Erva de São João, destes nenhum apresentou eficácia terapêutica sobre placebo e/ou droga testada (Citalopram e Sertralina). Em 2006, uma revisão sistemática confirma a eficácia positiva da Erva de São João quando comparada ao placebo no tratamento da depressão leve a moderada.²⁶

Para *Crocus sativus* (açafrão) foram analisados 2 tipos de apresentação. Três estudos utilizaram os estigmas de *C.sativus* e 1 estudo usou a pétala de açafrão. Foi observado que os estigmas de açafrão à dose de 30mg/dia possuíram eficácia semelhante à 20mg/dia de fluoxetina e à 100mg/dia de Imipramina. Bem, como demonstrou eficiência quando comparado ao placebo. No caso da pétala de açafrão, a dose de 30mg/dia mostrou-se eficaz no tratamento da depressão leve a moderada quando comparada ao placebo. Em 2014 uma

revisão sistemática confirma que o açafrão demonstra eficácia terapêutica para indivíduos diagnosticados com transtorno depressivo maior. (27) Em 2007, foi revelado que a dose de 5g dia apresenta efeitos tóxicos ao organismo, e que a dose de 20g/dia possuem efeitos letais ao indivíduo.²⁸

A Curcumina foi analisada em 1 estudo, o qual demonstrou que quando comparada ao placebo, possui eficácia antidepressiva superior. As doses de 250 e 500mg/dia foram eficazes, não havendo, entretanto, diferença terapêutica entre elas. Apesar do resultado positivo, é válido que mais estudos sejam realizados a fim de comprovar este fato. Recentemente, em 2017 uma revisão sistemática sobre o poder terapêutico da Curcumina, confirma que apesar dos resultados positivos do efeito antidepressivo desta, há um número limitado de estudos.²⁹

A *Lavandula angustifolia* foi analisada em 1 estudo, o qual demonstrou que 60 gotas por dia desta não eram eficientes como antidepressivo, no entanto, apresentou sinergismo quando utilizada junto de 100mg/dia de Imipramina. Revelando seu uso como terapia adjuvante.³⁰

A *Rhodiola rosea* também foi analisada em 1 ensaio, 340mg/dia desta não foi eficaz quando comparada a 50mg/dia de ertralina. Mais estudos devem ser realizados a fim de confirmar o papel desta no tratamento do transtorno depressivo.³⁰

Esta revisão apresenta limitações, sendo estas o fato de alguns estudos não demonstrarem a preparação do produto testado, bem como não deixar claro como foi realizado o processo de cegueira, visto que cápsulas diferentes, em sabor, forma e/ou textura podem implicar em viés ao estudo. Além disso, poucos estudos apresentaram mais de 12 semanas de análise, fato que poderia ser analisado para os futuros estudos na área.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática concluiu que os produtos *Hypericum perforatum* e *Crocus sativus* possuem evidência científica favorável para auxiliar no tratamento do transtorno depressivo maior leve a moderado. Este trabalho confirma que os produtos naturais testados possuem menores efeitos adversos quando comparados aos antidepressivos analisados, sendo necessária a realização de mais ensaios clínicos randomizados com maior duração que também avaliem tolerabilidade e interações medicamentosas. A Curcumina e *Lavandula angustifolia* parecem promissoras, sugere-se, portanto, mais estudos na área.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores Pauliane Miranda dos Santos, Raul Sá Rocha e Mário Abel Lima Barros não possuem conflitos de interesses a serem declarados.

Referências

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2017 p. 8-9.
2. Panahi Y, Badeli R, Karami G, Badeli Z, Sahebkar A. A randomized controlled trial of 6-week *Chlorella vulgaris* supplementation in patients with major depressive disorder. *Complementary Therapies in Medicine*. 2015;23(4):598-602.
3. Nemeroff C. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(8):17-25.
4. Khawam E, Laurencic G, Malone D. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2006;73(4):351-353.
5. Anghelescu I, Kohnen R, Szegedi A, Klement S, Kieser M. Comparison of Hypericum Extract WS® 5570 and Paroxetine in Ongoing Treatment after Recovery from an Episode of Moderate to Severe Depression: Results from a Randomized Multicenter Study. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(6):213-219.
6. Shahmansouri N, Farokhnia M, Abbasi S, Kassaian S, Noorbala Tafti A, Gougol A et al. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. *Journal of Affective Disorders*. 2014;155:216-222.
7. Laakmann, G., Schüle, C., Baghai, T. and Kieser, M. (1998). St. John's Wort in Mild to Moderate Depression: The Relevance of Hyperforin for the Clinical Efficacy. *Pharmacopsychiatry*, 31(S 1), pp.54-59.
8. Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, Biller A. Comparison of Equivalence between the St. John's Wort Extract LoHyp-57 and Fluoxetine. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(04):289-296.
9. Behnke K, Jensen G, Graubaum H, Gruenwald J. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. *Advances in Therapy*. 2002;19(1):43-52.
10. Akhondzadeh S, Kashani L, Fotouhi A, Jarvandi S, Mobaseri M, Moin M et al. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003;27(1):123-127.
11. Noorbala A, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi A. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression:

- a double-blind, randomized pilot trial. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004;97(2):281-284.
12. Kasper S, Dienel A, Kieser M. Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS® 5570 after successful acute treatment of mild to moderate depression – rationale and study design. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2004;13(3):176-183. (triagem simples cego)
 13. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi A, Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2004;4(1).
 14. Bjerkenstedt L, Edman G, Alken R, Mannel M. Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2004;255(1):40-47.
 15. Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala A, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi A et al. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*. 2005;19(2):148-151.
 16. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, Mischoulon D, Otto M, Zajecka J et al. A Double-blind, Randomized Trial of St John's Wort, Fluoxetine, and Placebo in Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2005;25(5):441-447.
 17. Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ*. 2005;330(7490):503.
 18. Moshiri E, Basti A, Noorbala A, Jamshidi A, Hesameddin Abbasi S, Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2006;13(9-10):607-611.
 19. Moreno R, Teng C, Almeida K, Tavares Junior H. Hypericum perforatum versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized double-blind trial in a Brazilian sample. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006;28(1):29-32.
 20. Kasper S, Anghelescu I, Szegedi A, Dienel A, Kieser M. Superior efficacy of St John's wort extract WS®5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial [ISRCTN77277298]. *BMC Medicine*. 2006;4(1).
 21. Kasper S, Volz H, Möller H, Dienel A, Kieser M. Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS® 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression — A double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2008;18(11):803-813. (inicia com simples cego)

22. Rapaport M, Nierenberg A, Howland R, Dording C, Schettler P, Mischoulon D. The treatment of minor depression with St. John's Wort or citalopram: Failure to show benefit over placebo. *Journal of Psychiatric Research*. 2011;45(7):931-941.
23. Sarris J, Fava M, Schweitzer I, Mischoulon D. St John's Wort (*Hypericum perforatum*) versus Sertraline and Placebo in Major Depressive Disorder: Continuation Data from a 26-Week RCT. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(07):275-278.
24. Mao J, Xie S, Zee J, Soeller I, Li Q, Rockwell K et al. *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2015;22(3):394-399.
25. Lopresti A, Drummond P. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders*. 2017;207:188-196.
26. Clement K, Covertson C, Johnson M, Dearing K. St. John's Wort and the Treatment of Mild to Moderate Depression. *Holistic Nursing Practice*. 2006;20(4):197-203.
27. Lopresti A, Drummond P. Saffron (*Crocus sativus*) for depression: a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2014;29(6):517-527.
28. Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2007;157(13-14):315-319.
29. Lopresti A. Curcumin for neuropsychiatric disorders: a review of in vitro, animal and human studies. *Journal of Psychopharmacology*. 2017;31(3):287-302.
30. Dwyer A, Whitten D, Hawrelak J. Herbal Medicines, other than St. John's Wort, in the Treatment of Depression: A Systematic Review. *Alternative Medicine Review*. 2011;(16):40-49.

6 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática concluiu que os produtos *Hypericum perforatum* e *Crocus sativus* possuem evidência científica favorável para auxiliar no tratamento do transtorno depressivo maior leve a moderado. Este trabalho confirma que os produtos naturais testados possuem menores efeitos adversos quando comparados aos antidepressivos analisados, sendo necessária a realização de mais ensaios clínicos randomizados com maior duração que também avaliem tolerabilidade e interações medicamentosas. A Curcumina e *Lavandula angustifolia* parecem promissoras, sugere-se, portanto, mais estudos na área.

REFERÊNCIAS

ANGHELESCU, I. G. et al. Comparison of hypericum extract wss 5570 and paroxetine in ongoing treatment after recovery from an episode of moderate to severe depression: results from a randomized multicenter study.

Pharmacopsychiatry, New York, v. 39, n.11, p. 213-219, mar./set. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124643>>. Acesso em: 02 de mar. 2018

CIPRIANI, Andrea et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. **The Lancet** , Volume 388 , Issue 10047 , p.881 – 890, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27289172>>. Acesso em: 10 de mar. 2018.

FAUSTINO, T.T. et al. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.32, n.4, p.429-436, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v32n4/a17v32n4.pdf>>. Acesso em: 03 de mar. 2018

KHAWAM, E. A, LAURENCIC. G, MALONE, D. A. Side effects of antidepressants: an overview. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 73, n. 4, p. 351-353, 2006. Disponível em: <https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/issues/articles/content_73_351.pdf>. Acesso em: 13 de mar. 2018

LOPRESTI, Adrian L. et al. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Affective Disorders** , Volume 207 ,p.188 – 196, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Efficacy+of+curcumin%2C+and+a+saffron%2Fcurcumin+combination+for+the+treatment+of+major+depression%3A+A+randomised%2C+double-blind%2C+placebo-controlled+study.>>. Acesso em: 03 de mar. 2018

NEMEROFF, CB. **Prevalence and management of treatment-resistant depression**. J Clin Psychiatry. 2007;68:s17–s25.5. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640154>>. Acesso em: 04 de mar. 2018

PANAHI, Y. et al. **A randomized controlled trial of 6-week chlorella vulgaris supplementation in patients with major depressive disorder.** Elsevier, Iran, v. 23, n. 4, p. 598-602, out./jun. 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26275653>>. Acesso em: 05 de mar. 2018

SHAHMANSOURI, Nazila et al. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. **Journal of Affective Disorders**, v. 155, p. 216-222, 2014. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24289892>>. Acesso em: 05 de mar. 2018

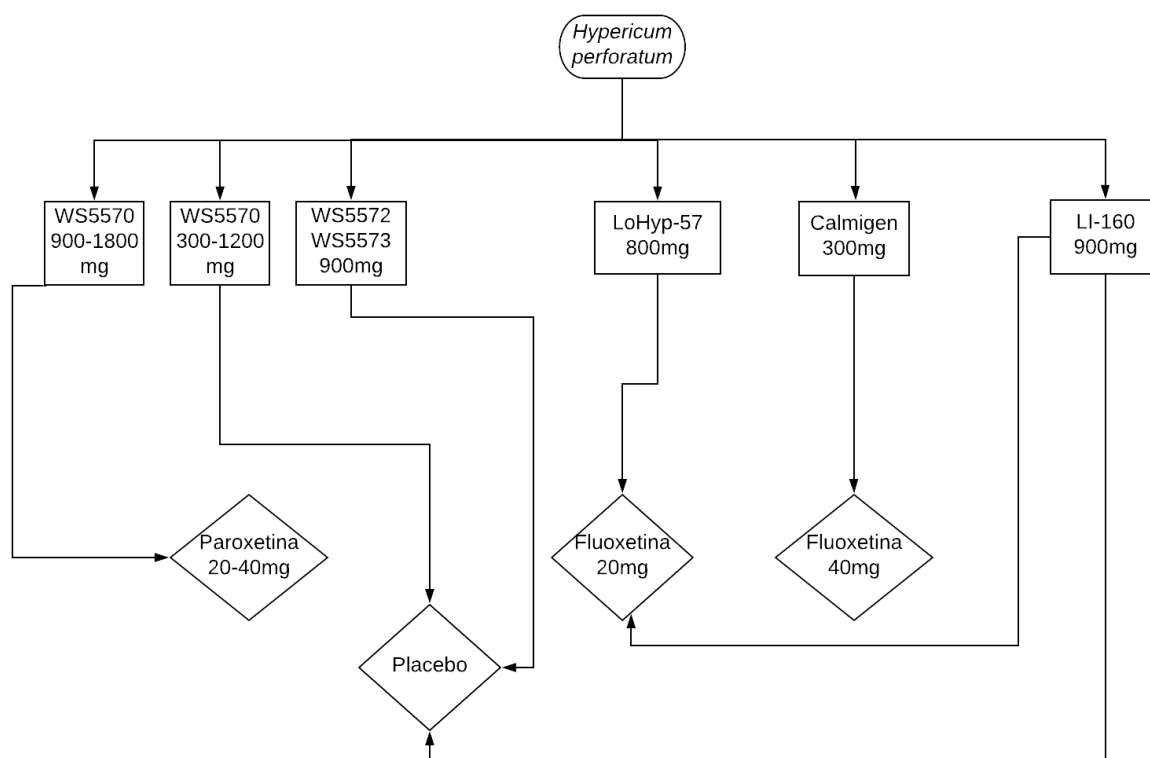
World Health Organization. **Depression and other common mental disorders: global health estimates.** Rep. CC BY-NC-SA 3.0 IGO, World Health Org., Geneva, 2017. Disponível em:

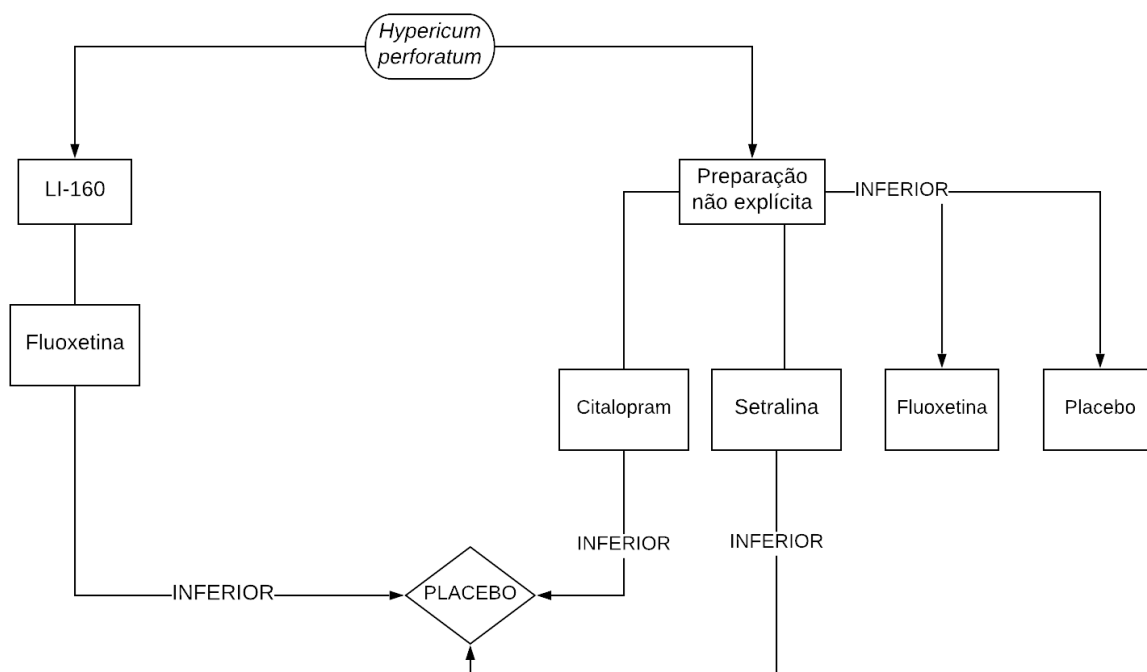
<<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>>. Acesso em: 05 de mar. 2018

YEUNG, K. Simon et al. Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 5, p. 865-891, 2018. Disponível em:

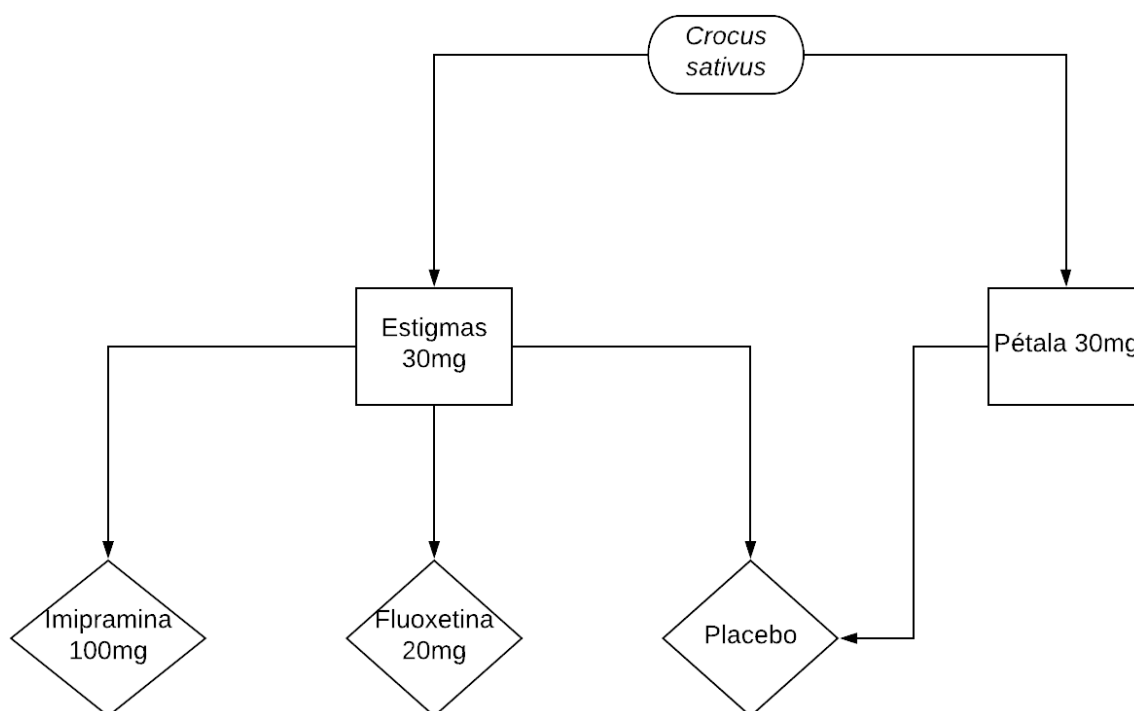
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938102/pdf/nihms932978.pdf>>. Acesso em: 15 de jun. 2018

APÊNDICE I – ERVA DE SÃO JOÃO APRESENTAÇÕES E EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA



APÊNDICE II – ERVA DE SÃO JOÃO ESTUDOS AMOSTRAS NÃO EFICAZES

**APÊNDICE III – AÇAFRÃO APRESENTAÇÕES E EQUIVALÊNCIA
TERAPÊUTICA**



ANEXO I – NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA



Informações aos autores

A revista INOVALE publica artigos originais, comunicações breves, revisões e relatos de casos na área de saúde. São aceitos manuscritos nos idiomas: português, espanhol e inglês.

Categoria de artigos

Artigos originais

O texto de manuscrito de pesquisa original, inédita, deve seguir a estrutura conhecida como IMRD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão (Estrutura do Texto). Manuscritos baseados em pesquisa qualitativa podem ter outros formatos, admitindo-se Resultados e Discussão em uma mesma seção e Considerações Finais/Conclusões. Digitados (Arial 11) em folha A4 (210 x 297 mm), com espaço 1,5 cm na margem superior, esquerda de 3,0 cm e inferior e direita de 2,0 cm, total de no mínimo 10 páginas e máximo 20 páginas (incluindo ilustrações, gráficos, tabelas, fotografias etc.)

Formatação:

Devem conter até 3.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: até 5 no total.

Número de referências: até 30 no total.

Resumos no formato estruturado com até 300 palavras.

Comunicações breves

São relatos curtos de achados que apresentam interesse para a saúde em geral, mas que não comportam uma análise mais abrangente e uma discussão de maior abrangência.

Formatação: Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

Devem conter até 1.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: uma tabela ou figura.

Número de referências: até 5 no total.

Resumos no formato narrativo com até 100 palavras.

Revisões

Revisão sistemática e meta-análise: Avaliação crítica sistematizada da literatura ou reflexão sobre um determinado assunto da saúde, descrevendo o processo de busca do assunto.

Revisão narrativa/crítica: Avaliação crítica de caráter descritivo sobre temas de interesse científico sobre um determinado assunto da saúde.

Formatação:

Devem conter até 4.000 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: até 5 no total.

Número de referências: sem limites.

Resumos no formato estruturado com até 300 palavras, ou narrativo com até 150 palavras.

Relatos de casos

São estudos avaliativos, originais ou notas prévias de pesquisa contendo dados inéditos e relevantes.

Formatação: Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

Devem conter até 1.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: uma tabela ou figura.

Número de referências: até 5 no total.

Resumos no formato narrativo com até 100 palavras.

Dados de identificação do manuscrito

A revista INOVALE recomenda que os trabalhos utilizem o formato Vancouver para as citações e referências.

Dados de identificação dos autores (cadastro)

Nome e sobrenome: O autor deve seguir o formato pelo qual já é indexado nas bases de dados. Máximo de 06 (seis) autores.

Correspondência: Deve constar o nome e endereço eletrônico do autor responsável para troca de correspondência.

Instituição: Podem ser incluídas até três hierarquias institucionais de afiliação (por exemplo: departamento, faculdade, universidade).

Coautores: Identificar os coautores do manuscrito pelo nome, sobrenome e instituição, conforme a ordem de autoria.

Financiamento da pesquisa: Se a pesquisa foi subvencionada, indicar o tipo de auxílio, o nome da agência financiadora e o respectivo número do processo.

Conflito de interesses

Quando baseado em tese ou dissertação, indicar o nome do autor, título, ano, nome do programa de pós-graduação e instituição onde foi apresentada.

Se os autores não tiverem certos do que pode constituir um potencial conflito de interesses, devem contatar a secretaria editorial da Revista.

Forma e preparo do manuscrito

Título no idioma original do manuscrito e em inglês: O limite é de 90 caracteres, incluindo espaços.

Descritores: Devem ser indicados entre 3 a 5, extraídos do vocabulário "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS), nos idiomas português, espanhol e inglês, com base no Medical Subject Headings (MeSH). Caso não exista o descritor nas bases de dados citadas poderá ser substituído por termos livres.

Figuras e Tabelas: Todos os elementos gráficos ou tabulares apresentados serão identificados como figura ou tabela, e numerados sequencialmente a partir de um.

Resumo: São publicados resumos em português, espanhol e inglês. O resumo deverá conter de 100 a 150 palavras em espaço simples, incluindo: objetivo do estudo, principais procedimentos metodológicos (população em estudo, local e ano de realização, métodos observacionais e analíticos), principais resultados e conclusões.

Estrutura do texto

Introdução; Material e Métodos: Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada por comitê de ética e Resultados e Discussão.

Material extra ou suplementar e detalhes técnicos podem ser divulgados na versão eletrônica do artigo.

Referências

Listagem: As referências devem ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver.

Exemplos:

Artigos de periódicos

Giffin K. Pobreza, desigualdade e equidade em saúde: considerações a partir de uma perspectiva de gênero transversal. *Cad Saude Publica*. 2002;18 Supl:S103-12.
<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000700011>

Livros

Wunsch Filho V, Koifman S. Tumores malignos relacionados com o trabalho. In: Mendes R, coordenador. *Patologia do trabalho*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. v.2, p. 990-1040.

Foley KM, Gelband H, editors. *Improving palliative care for cancer* Washington: National Academy Press; 2001[citado 2003 jul 13].

Tabelas

Devem ser apresentadas no final do texto, após as referências bibliográficas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve.

Figuras

Devem conter título e legenda apresentados na parte inferior da figura. Só serão admitidas para publicação figuras suficientemente claras e com qualidade digital, preferentemente no formato vetorial. No formato JPEG, a resolução mínima deve ser de 300 dpi.