

UNIVERSIDADE SAGRADO CORAÇÃO

ÉRIKA AGOSTINI

**PRINCIPAIS PLANTAS MEDICINAIS USADAS NO
TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: REVISÃO DE
LITERATURA**

BAURU
2010

ÉRIKA AGOSTINI

**PRINCIPAIS PLANTAS MEDICINAIS USADAS NO
TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde como parte dos requisitos para obtenção do título de Farmacêutica sob orientação da Profa Ms. Márcia Clélia Leite Marcelino

BAURU
2010

ÉRIKA AGOSTINI

**PRINCIPAIS PLANTAS MEDICINAIS USADAS NO TRATAMENTO
DA DEPRESSÃO: REVISÃO DE LITERATURA**

Dissertação apresentada à Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação como parte dos requisitos para obtenção do título de Graduada em Farmácia, área de concentração: sob orientação da Profa Ms. Márcia Clélia Leite Marcelino.

Banca examinadora:

Profa. Ms. Valéria Romero
Universidade do Sagrado Coração

Prof. Especialista Fernando Tozze Alves Neves
Universidade do Sagrado Coração

Profa Ms. Márcia Clélia Leite Marcelino
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 14 de Dezembro de 2010.

*Dedico a meu padrasto por ter
dado oportunidade para meu
aprendizado.*

*A minha mãe que é a essência
da minha vida!*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa Márcia Clélia Marcelino por sua conduta profissional, por ter dado a oportunidade para estudar a relação das plantas medicinais com a depressão, dando um imenso apoio diário e passando ensinamentos indispensáveis para meu aprendizado. Admiro muito seu caráter e sua seriedade.

Muito Obrigada!

*“A maior recompensa do nosso
trabalho não é o que nos pagam
por ele,
mas aquilo em que ele nos
transforma.”
(John Ruskin)*

RESUMO

A depressão é um distúrbio afetivo que compromete a integridade emocional e física do portador. Seu tratamento farmacológico pode promover o surgimento de inúmeros efeitos colaterais ou tóxicos, entretanto, a utilização de plantas medicinais tem sido uma alternativa terapêutica na atualidade. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre as principais plantas com suposta ação antidepressiva e apresentar seus respectivos mecanismos de ação. Foi realizada consulta a livros e periódicos presentes na Biblioteca da Universidade Sagrado Coração - USC e foram consultados artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados do Scielo e da Bireme, a partir das fontes Medline e Lilacs. Os resultados obtidos na pesquisa realizada, relata informações sobre inúmeras plantas medicinais, com eventuais ações antidepressiva, sendo que, sete delas apresentam interferência no sistema monoaminérgico e uma mostrou eventual ação fitoestrogênica associada a regulação da função neuronal. Durante o desenvolvimento do estudo constatou-se a escassez de informações quanto aos riscos associados ao consumo da plantas selecionadas, portanto, o presente estudo sugere a realização de outros estudos, de âmbito prático e clínico, a fim de esclarecer as dúvidas aqui expostas.

Palavras-Chave: Depressão. Plantas medicinais. Antidepressivos. Aminas biogênicas. Sistema nervoso central.

ABSTRACT

Depression is an affective disorder that affects the emotional and physical integrity of the carrier. Its pharmacological treatment can promote the emergence of numerous side effects or toxic effects, however, the use of medicinal plants has been a therapeutic option at present. The aim of this study was a literature review of the major plants with purported antidepressant action and present their mechanisms of action. Was done to books and journals present in the Sacred Heart University Library - USC and referred scientific articles selected by searching the database and Scielo Bireme from Medline and Lilacs. The results obtained in the survey, reporting information about many medicinal plants with possible antidepressant actions, with seven of them have interference in the system showed a monoaminergic system and possible actions associated with phytoestrogens regulation of neuronal function. During the development of the study noted the scarcity of information about the risks associated with consumption of selected plants, therefore, this study suggests that other studies of clinical and practical framework in order to clarify the doubts expressed here.

Keywords: Depression. Medicinal plants. Antidepressants. Biogenic amines. Central nervous system.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Quadro de Vincente V. Gogh.....	13
Figura 2 -Representação do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal.....	16
Figura 3 - Locais e mecanismo de ação dos fármacos antidepressivos.....	23
Figura 4 - Planta <i>Hypéricun perforatun L.</i>	24
Figura 5 - Planta <i>Cecropia glazioui</i> Sneth.....	26
Figura 6 - Planta <i>Hedyosmu brasiliense</i> Miq.....	27
Figura 7 - Planta <i>Schinus molle L.</i>	29
Figura 8 - Planta <i>Curcuma longa L.</i>	30
Figura 9 - Planta <i>Salvia officinalis L.</i>	31
Figura 10 - Planta <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	33
Figura 11 - Planta <i>Yang Yang.</i>	34

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 DESENVOLVIMENTO.....	13
2.1 CONCEITO DE DEPRESSÃO	13
2.1.1 Fisiopatologia da Depressão.....	14
2.1.1.1 Hipótese da Amina Biogênica	14
2.1.1.2 Hipótese da Dessensibilização dos Receptores Neurais (Down Regulation)	15
2.1.1.3 Hiperatividade do eixo hipotálamo- pituitária- adrenal (HPA)	15
2.1.1.4 Polimorfismo específico na região promotora do gene do transportador de serotonina (SLC6A4).....	17
2.1.1.5 Stress Citotóxico.....	17
2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DEPRESSÃO	18
2.2.1 Sintomas emocionais.....	18
2.2.2 Sintomas físicos.....	18
2.3 TRATAMENTOS TRADICIONAIS PARA DEPRESSÃO.....	19
2.3.1 Antidepressivos Tricíclicos e Tetracíclicos.....	19
2.3.2 Inibidores da Monoaminaoxidase (MAO)	20
2.3.3 Bloqueadores da recaptção das aminas biogênicas (seletivos e não seletivos)	21
2.3.4 Uso de Fitoterápicos no Tratamento da Depressão.....	23
2.3.4.1 Hipérico (<i>Hypéricum perforatum</i> L.)	23
2.3.4.2 Embaúba (<i>Cecropia glazioui</i> Sneth).....	25
2.3.4.3 Chá de Bugre (<i>Hedyosmum brasiliense</i> Miq).....	27
2.3.4.4 Aroreira (<i>Schinus molle</i> L.)	28
2.3.4.5 Açafrão (<i>Curcuma longa</i> L.)	30
2.3.4.6 Salvia (<i>Salvia officinalis</i> L.)	31
2.3.4.7 Alecrim (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.).....	32

2.3.4.8 Ylang-ylang (<i>Cananga odorata</i>)	34
3 OBJETIVOS	36
3.1 OBJETIVO GERAL	36
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4 MATERIAIS MÉTODO	37
5 RESULTADO E DISCUSÕES	Erro! Indicador não definido.
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) diz que a depressão em 2020 será a segunda maior doença global ficando somente atrás de doenças isquêmicas do coração. A prevalência de depressão em mulheres é quase o dobro, comparadas aos homens (HEGADOREN et al., 2009).

A depressão, ao apresentar um curso crônico e recorrente, provoca prejuízos em diversas áreas da vida dos sujeitos. No entanto, a melhora dos sintomas pode não significar diretamente uma recuperação do funcionamento prévio do indivíduo. Portanto, para que se possa estabelecer o real impacto da depressão é fundamental a avaliação de desfechos multidimensionais e mais amplos que aquele centrado apenas na diminuição de sintomas.

Inúmeras classes farmacológicas são empregadas na atualidade no tratamento da depressão, entretanto, o uso de psicotrópicos propicia o surgimento de inúmeros efeitos colaterais, tóxicos, além do risco de dependência química desencadeado por algumas drogas.

As plantas medicinais representam a principal matéria médica utilizada pelas chamadas medicinas tradicionais, ou não ocidentais, em suas práticas terapêuticas, sendo a medicina popular a que utiliza o maior número de espécies diferentes (HAMILTON, 2003). Em geral, o conhecimento popular é desenvolvido por grupamentos culturais que ainda convivem intimamente com a natureza, observando-a de perto no seu dia-a-dia, e explorando suas potencialidades, mantendo vivo e crescente esse patrimônio pela experimentação sistemática e constante (ELISABETSKY, 1997).

O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão de literatura selecionando as principais plantas medicinais utilizadas no tratamento da depressão e descrever seus eventuais mecanismos de ação.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 CONCEITO DE DEPRESSÃO

A depressão é o mais comum dos distúrbios afetivos (definido como distúrbio do humor e não do pensamento ou da cognição) que pode variar de uma afecção muito leve, beirando a normalidade, à depressão grave (psicótica), acompanhada por alucinações e delírios. No mundo inteiro, a depressão é uma grande causa de incapacidade e de morte prematura, onde além do suicídio, os portadores apresentam também grandes chances de apresentarem complicações cardíacas e câncer (RANG; DALE, 2008).

Ao longo dos séculos e que desde Hipócrates, no século IV a.C., até os atuais manuais classificatórios, fala-se em mania, melancolia e depressão. Diz o autor que, na Antiguidade o termo “melancolia” se referia à quebra de harmonia entre os humores do organismo e diz que Hipócrates a definia tanto como doença, como tipo de temperamento (STOPE et al., 1999).

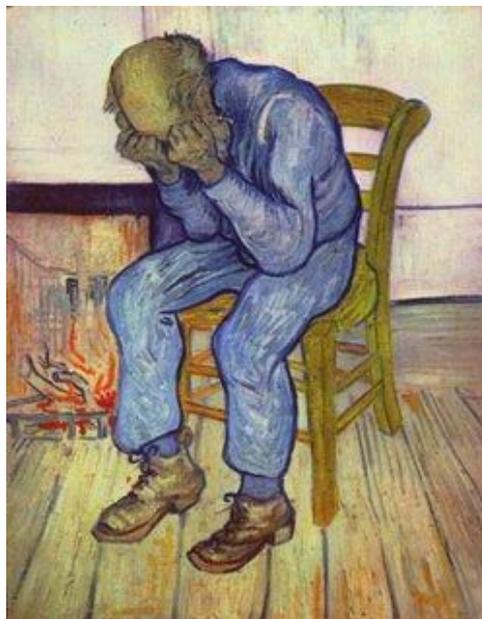


Figura 1 - Vincent Van Gogh, que sofria de depressão e cometeu suicídio, pintou o quadro em 1890 de um homem que emblematiza o desespero e falta de esperança sentida na depressão

Fonte: Disponível em: <proavirtualg15.pbworks.com/f/box_depressao.jpg>. Acesso em: 15 fev. 2010.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) diz que a depressão em 2020 será a segunda maior doença global ficando somente atrás de doenças isquêmicas do coração. A prevalência

de depressão em mulheres é quase o dobro, comparadas aos homens (HEGADOREN et al., 2009).

2.1.1 Fisiopatologia da Depressão

2.1.1.1 Hipótese da Amina Biogênica

Para Wells et al., (2007), a depressão pode ser causada por níveis cerebrais diminuídos dos neurotransmissores noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) e dopamina (DA).

Serotonina (5-HT), tem a função de modular várias atividades neurais e consequentemente regula diversas funções fisiológicas e comportamentais. Devido a isso, a diminuição da liberação de 5-HT e da sua atividade pode estar ligada as várias anormalidades comportamentais. Em 1970, Prange et al., sugeriu uma hipótese permissiva sobre a 5-HT no transtorno bipolar, na qual um déficit na neurotransmissão serotoninérgica central permitiria a expressão de ambos os estados maníacos e depressivos. No entanto os níveis das catecolaminas (noradrenalina e dopamina) seriam diferentes, sendo elevado em um estado maníaco e diminuído em um estado depressivo (ZANNATTO, 2004).

Segundo Ackenheil, (2001 apud ZANNATTO, 2004), diz que uma redução na atividade dopaminérgica estaria associada com a depressão.

Há estudos em que mostra um déficit do sistema noradrenérgico nos estados depressivos, havendo a redução de noradrenalina e uma menor sensibilidade dos receptores.

Com a mesma lógica citada acima, Baumann et al (1999 apud ZANNATTO, 2004), observaram que indivíduos com transtorno bipolar apresentam maior número de células pigmentadas no *locus coeruleus* do que pacientes unipolares. Shiah et al, 2000, diz que é concomitante a diminuição da função central 5-HT (serotonina) com função a noradrenérgica aumentada e estas variações podem estar envolvidos na gênese da mania.

Segundo Petty e Rush, (1995 apud ZANNATTO, 2004), existe dados clínicos indicando que a diminuição da função GABAérgica acompanha estados maníacos e depressivos e que ambos os agonistas do GABA possuem propriedades antidepressivas e antimaníacas. Há estudos que relatam baixos níveis de GABA foram encontrados no plasma de pacientes bipolares, durante a depressão e também durante a mania.

A monoaminaoxidase (MAO) é uma enzima oxidativa que inativa as aminas biogênicas, tais como a noradrenalina, a dopamina, a serotonina, triptamina e a tiramina, convertendo-as aos aldeídos correspondentes. Ela existe em duas isoformas: MAO-A e MAO-

B, ambas encontradas no tecido neural, em diferentes regiões do cérebro e em proporções distintas, onde a MAO-A tem a preferência por serotonina (5HT) e noradrenalina (NA), como substratos. Por sua vez a MAO- B tem como preferência por dopamina (DA) como substrato (ROMEIRO et al, 2003).

Já o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, onde uma exposição a eventos estressores promove um aumento na liberação desse neurotransmissor no hipocampo. Fatores como neurogênese, remodelação dendrítica e potencialização de longa duração no hipocampo parecem estar envolvidos na mediação de conseqüências comportamentais do estresse. O sistema glutamatérgico no hipocampo apresenta papel fundamental nestes processos, atuando possivelmente de forma sinérgicas com os glicocorticóides (JOCA, 2003).

2.1.1.2 Hipótese da Dessensibilização dos Receptores Neurais (Down Regulation)

Há também a hipótese da dessensibilização de receptores, em que ocorre alterações da função dos sistemas neurotransmissores podendo gerar assim essa dessensibilização tanto nos receptores pré sinápticos quanto nos pós sinápticos, sem estar gerando alguma modificação na quantidade do próprio neurotransmissor (LAFER; 1999).

2.1.1.3 Hiperatividade do eixo hipotálamo- pituitária- adrenal (HPA)

A hiperatividade do eixo HPA na depressão maior é um dos achados mais consistentes na psiquiatria. Em geral, as alterações do eixo HPA parecem ser dependentes do estado, tendendo a melhorar com a resolução da síndrome depressiva. Estudos tem descrito um feedback negativo prejudicado do eixo HPA levando a uma hipercortisolemia, como ocorre na depressão melancólica. Várias doenças ou condições, podem estar associada a esse aumento e ativação prolongados do eixo HPA como: anorexia nervosa com ou sem desnutrição, pânico, ansiedade, alcoolismo ativo crônico, abstinência de álcool e narcóticos, Diabetes mellitus, entre outros (JURUENA, 2007).

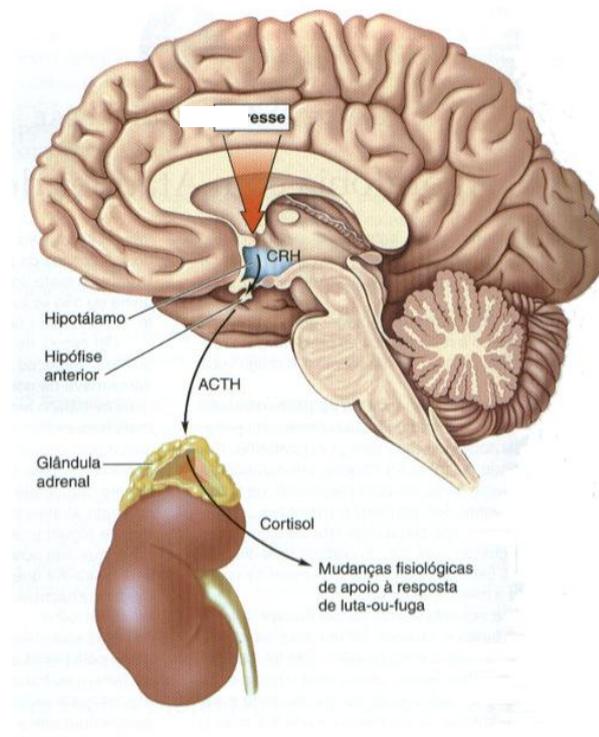


Figura 2- Representação do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal relacionado aos efeitos físicos desencadeados pela depressão

Fonte: TRANSTORNOS mentais, **Psiquiatria Geral**, 2003.

Em um estudo realizado por Holsboer e colaboradores, foi desenvolvido um teste de função neuroendócrina sensível para detectar esse desequilíbrio do eixo HPA. Este teste tem a combinação do teste de supressão de dexametasona (TSD) com o teste de estimulação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) sendo chamado de teste de desafio DEX/CRH (MELLO et al., 2007).

Muitos estudos neuro-endócrino de transtornos mentais mencionam alterações tanto no volume como na função da hipófise. Estudos de imagem descrevem um aumento no volume da pituitária em pacientes gravemente deprimidos, coincidindo com outros resultados de estudos funcionais, mostrando hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Verificou-se também um alargamento reversível da glândula adrenal, em que desaparece com a remissão dos sintomas juntamente em uma associação entre a falta de suprimir a secreção de cortisol após administração dexametasona (MIRANDA-SCIPPA, 2008).

Há também o grupo que é caracterizado pela hipoativação do sistema do estresse, em vez de ativação contínua, na qual há secreção cronicamente reduzida do fator libertador de corticotrofia (FRF) podendo resultar em hipoativação patológica juntamente com o feedback negativo ampliado do eixo HPA. Alguns pacientes que apresentam transtorno pós-traumático,

depressão atípica ou sazonal e síndrome de fadiga crônica recaem nessa categoria (JURUENA, 2007).

2.1.1.4 Polimorfismo específico na região promotora do gene do transportador de serotonina (SLC6A4)

Há conflitos em evidências no que diz respeito à relação entre o risco da depressão e um polimorfismo específico na região promotora do gene do transportador de serotonina (SLC6A4) (MELLO et al., 2007).

CASPI et al. (2003, apud MELLO et al., 2007), encontrou que maus tratos na infância predisseram depressão na vida adulta em indivíduos que tinham pelo menos um alelo curto. Esse polimorfismo do gene 5-HTTLPR (gene do transportador de serotonina), consiste em uma sequência do par de *primers* 20-23 que esta repetida tanto 14 vezes no alelo curto como 16 vezes no longo. O maior risco para desenvolver a depressão seria supostamente a presença do alelo(s) curto(s), principalmente em indivíduos que passaram recentemente por estresse do que indivíduos homozigóticos para alelo longo.

2.1.1.5 Stress Citotóxico

A via mais importante para o estudo da depressão é a via do stress citotóxico, onde estímulos como a lesão de DNA ou falha no fornecimento metabólico, associados a agentes do stress oxidativo (citocinas), desencadeiam a morte celular. A regulação de todo o processo apoptótico depende de proteínas que são a família Bcl- 2, na qual podemos encontrar membros pró-apoptóticos (Bax, Bid) ou anti- apoptóticos (Bcl- 2, Bcl- X1) (GONSALVES, 2006).

Há inúmeras alterações morfológicas induzidas pelo stress, como às alterações volumétricas. A redução do volume do córtex orbito-frontal rostral, do volume do córtex pré-frontal subgenuar, encurtamento dos volumes do núcleo *accumbens*, gânglios da base e córtex parahipocampal. Quanto aos achados histológicos, observa-se a diminuição da densidade e tamanho dos neurônios, diminuição da densidade piramidal nas camadas III, IV e V do córtex pré- fronta dorso- lateral, diminuição do tamanho neuronal na camada IV do córtex pré-frontal, diminuição do tamanho e densidade nas camadas II- IV do córtex órbito- frontal, nas camadas IV-V do córtex órbito- frontal caudal e nas camadas supra e infra- granulares do córtex pré- frontal dorsal- lateral, diminuição do tamanho neuronal na camada IV do córtex

cingulado anterior, diminuição de inter- neurônios de algumas camadas específicas do córtex cingulado anterior. Nas alterações dos gânglios, há diminuição do tamanho e densidade destas células nos córtices pré- frontal dorso- lateral e órbito- frontal caudal, diminuição da densidade ao nível da camada V do córtex pré- frontal, diminuição da mesma no córtex cingulado anterior e diminuição da razão glia/neurônios na amígdala. Os dados citados acima são relativos a estudos *post mortem* de cérebros de doentes que morreram com depressão clínica diagnosticada. Um dado muito importante a ser dito é que quanto maior a duração da depressão, maior será a perda hipocampal, conseqüentemente maior será a perturbação da memória verbal, sendo possível que pequenas alterações estruturais também contribuam para o início da depressão e que a redução de volume vá progredindo de acordo com a evolução da doença. Na vida adulta pode ocorrer neurogênese em duas zonas do Sistema Nervoso Central: giro denteado do hipocampo e bolbo ofactário. Sendo assim o stress pode ser importante regulador da neurogênese na zona subgranular, a qual favorece a formação de novos neurônios no giro denteado do hipocampo, mas cerca de metade das depressões cursam com hipercostisolismo (GONSALVES, 2006).

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DEPRESSÃO

2.2.1 Sintomas emocionais

O transtorno depressivo mais bem estudado é a depressão maior, a forma mais grave. De acordo com o DSM-IV (DSM-IV. Manual Diagnóstico e Estatístico de Tratamento de Transtornos Mentais, 1994), a característica essencial de um episódio depressivo maior é o humor deprimido ou perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades, por um período mínimo de duas semanas. O indivíduo também deve experimentar pelo menos quatro dos sintomas a seguir: (1) perda ou ganho de peso significativo; (2) insônia ou hipersonia; (3) agitação ou retardo psicomotor; (4) fadiga ou perda de energia; (5) culpa e autodesvalorização; (6) diminuição da capacidade de pensar e concentrar; (7) pensamentos recorrentes de morte, tentativa ou ideação suicida (DSM-IV, 2000).

2.2.2 Sintomas físicos

Segundo Souza et al. (2003), falam que os distúrbios do sono são manifestações clínicas da depressão e cerca de 50% a 95% de pacientes que apresentam transtornos de humor relatam queixa de sono fragmentado e superficial. No transtorno bipolar, os achados do sono se classificam de acordo com a fase que o paciente se encontra na doença e que durante a fase depressiva o paciente apresenta sonolência diurna excessiva e a duração do sono noturno esta aumentada.

A depressão esta associada a certas cardiopatias, sendo como causa, como fator de risco ou como conseqüência, as evidências de maior prevalência da depressão entre os portadores da doença arterial coronariana. A presença de fatores psicossociais está relacionada com risco aumentado de infarto agudo do miocárdio (IAM), onde esses pacientes demonstram maior prevalência de fatores psicossociais (40%) em relação aos pacientes controles (26,6%). Os fatores de risco considerados tradicionais, como hipercolesterolemia, tabagismo, sedentarismo, hipertensão, não foram encontrados em 35% dos casos de doença arterial coronariana (DAC) documentada (JURKIEWICZ, 2009).

Strike e Steptoe (2002), realizaram uma revisão de estudos epidemiológicos, demonstrando que o risco relativo entre depressivos é o dobro, quando comparado com pacientes não depressivos, isto é, indivíduos depressivos estão mais propensos a desenvolver angina do miocárdio. Segundo eles, tanto a depressão poderia conduzir a um processo de inflamação e conseqüentemente à doença arterial coronariana, como um processo inflamatório desconhecido, provocaria depressão e doença arterial coronariana. Para esses autores, a depressão também pode contribuir para o surgimento da doença arterial coronariana, fazendo com que se interfira em hábitos como tabagismo, alimentação, pouca atividade física e a não adesão ao tratamento (JURKIEWICZ, 2009).

2.3 TRATAMENTOS TRADICIONAIS PARA DEPRESSÃO

2.3.1 Antidepressivos Tricíclicos e Tetracíclicos

A imipramina e outros antidepressivos tricíclicos (ADT), constituem hoje um tratamento farmacológico de referência para a depressão. A amitriptilina, clomipramina, doxepina e imipramina representam as amins terciárias e em geral são potentes inibidores da recaptação de serotonina (5-HT), enquanto que a desipramina, nortriptilina e protriptilina representam as amins secundárias e são mais potentes atuando no bloqueio da recaptação de

noradrenalina (NA). Os antidepressivos tricíclicos são rapidamente absorvidos após sua administração, levando em torno de 4 horas para ter uma absorção completa, tendo uma meia vida de 20 – 30 horas. O bloqueio da captação das aminas é realizado pelo fármaco através de competição nos sítios de ligações das proteínas transportadoras (SILVA, 2006).

A maprotilina é um tetracíclico, cujo efeito antidepressivo se aproxima ao da amitriptilina, apresentando risco de causar convulsões (RANG & DALE, 2001).

Os antidepressivos tricíclicos (ATC) também podem estar atuando como antagonista nos receptores muscarínicos (colinérgicos), histamínicos, adrenérgicos e dopaminérgicos. Os efeitos anticolinérgicos consistem em sintomas típicos de bloqueios dos receptores muscarínicos de acetilcolina (Ach), apresentando náusea, vômitos, anorexia, boca seca, visão turva, confusão, constipação, taquicardia, e retenção urinária. Os sintomas dos antagonistas dos receptores histamínicos incluem sedação, ganho de peso e confusão em idosos. Já os efeitos antiadrenérgicos incluem hipertensão ortostática, taquicardia reflexa, sonolência e tonteira. A hipotensão ortostática apresenta um risco significativo em pacientes idosos, sendo necessário realizar um monitoramento cuidadoso (GOLAN et al., 2009).

Essas drogas não apresentam muitas diferenças farmacológicas e estão muito relacionados com seus efeitos colaterais onde é concentrada a maior preocupação para os laboratórios que lançam novos fármacos no mercado (RANG & DALE, 2001).

2.3.2 Inibidores da Monoaminaoxidase (MAO)

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) são classificados de acordo com sua ação nas isoenzimas MAO-A e MAO-B e também apresentam-se na forma reversível ou irreversível. Os medicamentos mais antigos não são seletivos e a maioria deles, como a iproniazida, a fenelzida e a isocarboxazida, consistem em inibidores irreversíveis. Já os medicamentos mais recentes, como a moclobemida, a befloxatona e a brofaromida, são seletivos para a MAO-A e ligam-se de modo reversível, no qual são chamados de inibidores reversíveis da monoamina oxidase A (IRMA). A selegilina, um inibidor da MAO-B também inibe a MAO-A em doses mais altas (GOLAN et al., 2009).

Essa categoria de antidepressivos tem sido muito estudada, após inibidores específicos para os subtipos de monoaminoxidase (MAO) e também pela reversibilidade de suas ações. Os medicamentos de primeira geração incluem derivados de hidrazina (fenelzina e isocarboxazida) e os derivados não- hidrazínicos (tranilcipromina). Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) são bem absorvidos por via oral e são eliminados rapidamente,

pois apresentam uma meia vida de algumas horas. A inibição da monoaminoxidase (MAO) reduz a desaminação oxidativa (tendo assim, um acúmulo de aminas na célula), como via metabólica e causa diminuição das funções regulatórias celulares feita pela monoaminoxidase (MAO), alterando assim a síntese, acumulação e estocagem das monoaminas. O uso dessa classe de antidepressivos em doses elevadas, pode estar associado a quantidade de efeitos adversos, ligados a inibição irreversível da monoaminoxidase (MAO). Podendo manifestar assim, efeitos tóxicos em poucas horas (SILVA, 2006).

O efeito mais tóxico do uso de inibidores da monoaminoxidase consiste na toxicidade sistêmica da tiramina. Como a MAO (monoaminoxidase) gastrintestinal e hepática metaboliza a tiramina, o consumo de alimentos que a contêm, como carnes processadas, queijo envelhecidos e vinho tinto, pode levar a níveis excessivos deste aminoácido. A tiramina é uma monoamina derivado da tirosina com efeito simpaticomimético indireto, apresentando a capacidade de estimular a liberação de altas concentrações de catecolaminas armazenadas. Essa liberação descontrolada pode induzir uma crise hipertensiva caracterizada por cefaléia, taquicardia, náusea, arritmias cardíacas e acidente vascular cerebral (AVC). Esses antidepressivos mais antigos considerados como terapia de primeira linha, podem ser prescritos apenas para pacientes capazes de comprometer-se a seguir uma dieta desprovida de tiramina (GOLAN et al., 2009).

2.3.3 Bloqueadores da recaptação das aminas biogênicas (seletivos e não seletivos)

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), são representados pela fluoxetina, sertralina, citalopram e fluvoxamina. Esses fármacos apresentam uma vantagem em relação a meia vida mais prolongadas, permitindo assim uso diário único, favorecendo assim o paciente a aderir ao tratamento. Apresentam uma absorção lenta, suas concentrações máximas são atingidas após 3 – 8 horas da administração. Os ISRS possuem uma ação seletiva no bloqueio de recaptação de serotonina nos receptores 5-HT₁, 5-HT₂ e 5-HT₃, fazendo assim, com que aconteça o aumento da concentração de serotonina na fenda sináptica (SILVA, 2006).

Esta classe de fármacos assemelham-se aos antidepressivos tricíclicos (ATC); por conseguinte a escolha da terapia a ser adotada depende de dois fatores: custo e tolerabilidade dos efeitos adversos. Devido à variabilidade das respostas de cada paciente, a cada antidepressivo, pode ser necessário que um paciente utilize mais de um ISRS (inibidores

seletivos da recaptação de serotonina) para encontrar o fármaco mais efetivo (GOLAN et al., 2009).

Como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina são mais seletivos, apresentam um número bem menor de efeitos adversos. São em geral, mais bem tolerados do que os antidepressivos tricíclicos (ATC), porém não são totalmente desprovidos de efeitos adversos. Todos os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), podem provocar certo grau de disfunção sexual. A sertralina frequentemente está associada a diarreia, enquanto que, a paroxetina está associada com constipação. Um efeito mais grave observado com o uso dos (ISRS) é a síndrome da serotonina (elevação rara da serotonina) onde há manifestações de hipertermia, rigidez muscular, mioclonus e flutuações rápidas do estado mental e dos sinais vitais. Esta classe de medicamento também pode causar vasoespasmos (GOLAN et al., 2009).

Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), representado pela vanlafaxina, milnaciprano e duloxetina. A vanlafaxina é um potente inibidor da recaptação de serotonina, noradrenalina e um fraco inibidor da recaptação da dopamina. (PAGE et al.1999).

Os antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (ANADE), são representados pela mirtazapina que é rapidamente absorvida após a administração oral, atuando aumentando a liberação de noradrenalina através do bloqueio dos auto receptores Alfa-2 e aumentando a liberação de serotonina (PAGE et al.1999).

Mirtazapina é um potente sonífero, como também, um estimulante do apetite, tornando-se um antidepressivo particularmente útil para pacientes idosos onde normalmente apresentam insônia e perda de peso (GOLAN et al., 2009).

Inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND) é representado pela bupropiona, tendo ação inibitória da recaptação de noradrenalina e dopamina, produzindo *down-regulation* dos receptores beta- adrenérgicos e dessensibilização da NE adenilciclase (RANG & DALE, 2001).

A bupropiona é o antidepressivo com menores efeitos adversos sexuais, a principal contra-indicação para o uso consiste na presença de distúrbio convulsivo concomitante, visto que o fármaco diminui o limiar convulsivo (GOLAN et al., 2009).

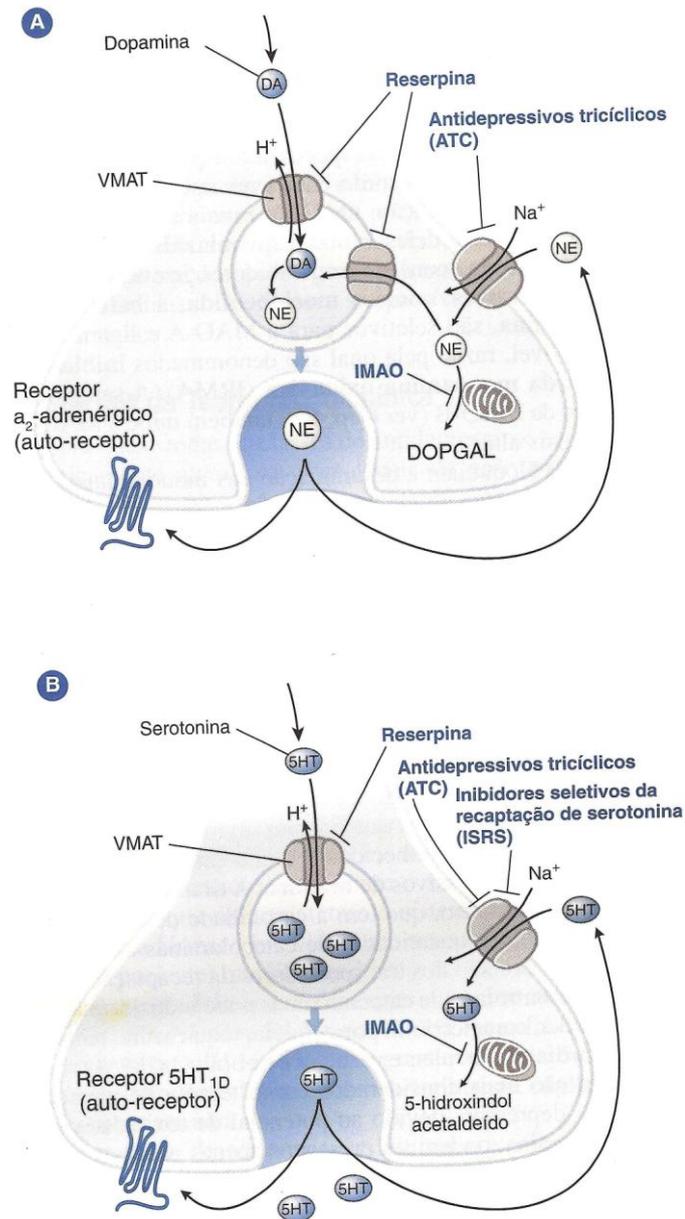


Figura 3- (A e B) Locais e mecanismos de ação dos fármacos antidepressivos
 Fonte: GOLAN, 2009.

2.3.4 Uso de Fitoterápicos no Tratamento da Depressão

2.3.4.1 Hipérico (*Hypéricum perforatum* L.)

A espécie vegetal *Hypéricum perforatum* L, nativa da América do Norte, onde pertence a família Guttiferae sendo conhecida popularmente como Hipérico ou erva-de-são joão (Cordeiro G. H. C. et. al., 2005). Apresenta-se como um subarbusto perene, ramificado dicotomicamente, de hastes avermelhadas com duas listras longitudinais salientes, com altura

entre 30-60 cm de altura. Folhas simples, opostas, sésseis, cartáceas, com muitas glândulas translúcidas. Flores amarelas, dispostas em panículas corimbiformes terminais. Os frutos são cápsulas ovóides estriadas (LORENZI, 2002).



Figura 4- *Hypéricum perforatum* L.

Fonte: http://www.ubcbotanicalgarden.org/potd/hypericum_perforatum2.jpg Acesso em: 20 ago. 2010.

Possui ação farmacológica para o tratamento de depressão leve até mesmo a moderada onde pode interagir com outros medicamentos, como por exemplo, a varfarina, contraceptivos orais e digoxina (BRITO et al., 2007).

Sua composição química apresenta: óleo essencial, taninos, resinas, pectina, naftodiantronas (hipericina, pseudohipericina), floroglucinois (hiperforina), flavonóides (quercetina, quercetrina, isoquercetina, rutina), procianidinas (procianidina, catequina), fitosteróis, vitamina C, carotenos, aminoácidos e saponinas (GREESON et al., 2001).

Segundo, Bahls (2001) e Ratz et al. (2001), citam as hipericinas como as responsáveis pela atividade antidepressiva. Já Kirakosyan et al. (2004) sugerem essa atividade ao grupo das hiperforinas, onde o mecanismo de ação não seja totalmente conhecido.

Estudos bioquímicos demonstraram que a hipericina e hiperforina são os componentes que influenciam diretamente na ação antidepressiva do *Hypericum perforatum*. Acredita-se que seu mecanismo de ação seja a inibição da recaptação dos neurotransmissores como serotonina, noradrenalina, dopamina e GABA (ALONSO, 1998).

A hiperforina é um acilfloroglucinol poliprenilado que tem vindo a ser destacado como um dos constituintes fundamentais para a actividade antidepressiva do *Hypericum perforatum* L. (ZANOLI, 2004). Este composto foi isolado e caracterizado pela primeira vez pelas suas propriedades antibióticas (GUREVICH, 1971) e atualmente será sem dúvida um dos seus constituintes mais estudados (BEERHUES, 2006). Este componente é facilmente oxidável, fotossensível e, tal como os restantes floroglucinóis presentes nesta espécie, é um composto lipofílico que pode ser extraído do material vegetal com *n*-heptano ou por pressão de CO₂ supercrítica, mas também com álcool e outros solvente orgânicos (TOLONEN *et al.*, 2003).

Hypericum perforatum L. é a única espécie conhecida na qual a hiperforina é quantitativamente o principal constituinte, atingindo aproximadamente 5% do peso seco das flores e folhas da planta (UMEK *et al.*, 1999).

Os flavonóides, são outro grupo de constituintes presentes nesta espécie em quantidades significativas cujo potencial envolvimento na atividade antidepressiva dos extratos de *Hypericum perforatum* L., também tem vindo a ser estudado (BUTTERWECK *et al.*, 2000; NÖLDNER, 2002).

A planta é contra indicada para diabéticos. Estudos pré-clínicos realizados mostraram que quando ingerida por animais de pele clara pode provocar fotossensibilização, com aparecimento de inchaço e irritação cutânea generalizada nas áreas não pigmentadas. Precauções devem ser tomadas durante o tratamento como, a quantidade inadequada e evitar a ação direta do sol (TESKE, 2001).

2.3.4.2 Embaúba (*Cecropia glazioui* Sneth)

Entre toda a riqueza da biodiversidade brasileira encontra-se a *Cecropia glazioui* Sneth., espécie vegetal pertencente à família Cecropiaceae, conhecida popularmente com os nomes de embaúba, imbaúba ou embaúba-vermelha (Figura 4). É uma planta nativa típica de matas ciliares úmidas, distribuindo-se particularmente na encosta Atlântica das regiões sul e sudeste do Brasil (LORENZI, 1998; DI STASSI, 2002; LORENZI, 2002).



Figura 5- *Cecropia glazioui* Sneth.
Pentilho, F.C, Criciúma, 2004.

A Embauba pertence à família Cecropiaceae sendo utilizada popularmente como hipotensora, cardiotônica, diurética, anti-diabética, no tratamento da asma e da bronquite (Pio Correa, 1984). As folhas de *C. glazioui* são largamente empregadas na medicina popular como cardiotônica, antihipertensiva, antiasmática e antiinflamatória. É igualmente recomendada para tosses, bronquites e gripes fortes (HEBERLÉ et al., 2000).

Segundo o Índice Terapêutico Fitoterápico – ITF (2008), a Embaúba apresenta como componentes químicos taninos, flavonóides, alcalóides (cecropina), glicosídeos (ambaína), triterpenos, polifenóis, lipídios, cumarinas e resinas. Seus principais componentes corresponde a ambaína, ácido araquídico, ácidos cerótico e clorogênico, leucocianidina, ácido lignocérico, polissacarídeos, ácido esteárico e ácido ursolínico. Esta planta é indicada para afecções respiratórias; atua como antiespasmódica; analgésica e antiinflamatória. É ativadora das funções cardíacas e circulatórias; atua como anti-hipertensiva sendo sua ação associada a inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA); é hipoglicemiante; diurética; laxante suave; e apresenta ação depressora do sistema nervoso central.

Durante os testes de atividade farmacológica foi relatado que os ratos tratados repetidamente com o extrato aquoso da *Cecropia glazioui* Sneth tornavam-se mais dóceis ao

manuseio, o que poderia estar relacionado a uma atividade no Sistema Nervoso Central. Em estudos posteriores foram observadas atividades da planta do tipo ansiolítica e do tipo antidepressiva no teste da natação forçada, esta última sendo relacionada ao aumento de monoaminas no hipocampo após tratamento repetido (ROCHA; COL, 2002). O mesmo autor publicou um novo estudo em 2007, atribuindo os efeitos antidepressivos da Embaúba aos compostos majoritários catequinas, procianidinas e flavonóides.

Segundo o Memento Terapêutico – Programa de Fitoterapia (2002), a Embaúba apresenta compostos agonistas dos receptores β adrenérgicos, o que sugere sua possível ação antidepressiva.

2.3.4.3 Chá de Bugre (*Hedyosmum brasiliense* Miq)

Chá de Bugre (*Hedyosmu brasiliense* Miq.) é uma palnta do gênero da família *Chorantaceae*. De acordo com seus aspectos botânicos são plantas arbustivas, herbáceas ou arbóreas, com folhas opostas simples, com margens serreadas e pinadas, pecioladas, com estípulas livres, no ápice, soldadas, na bases, entre si e com o pecíolo, formando uma bainha amplexicaule (OLIVEIRA, 2009).



Figura 6- *Hedyosmum brasiliense* Miq.

Fonte: www6.ufrgs.br/fitoecologia/florars/imagens/20 Acesso em: 10 nov 2010

Um estudo realizado por Oliveira (2009), identificou seis substâncias por cromatografia em coluna, de frações oriundas do extrato etanólico das folhas secas: o

esteróide β sitosterol; as lactonas sesquiterpênicas podoandina e 13 hidroxí-8-9 diidroshizukanolídeo e os fenólicos cafeato de etila, aldeído protocatéquico e a nova lactona sesquiterpênica AE 41.

As folhas do Chá de Bugre são indicadas para diversos fins, como calmante e afrodisíaco, entretanto, só foram comprovadas sua ação analgésica e antimicrobiana (GUEDES,1997).

No mecanismo de ação antidepressivo desta planta, podemos citar a participação do sistema adrenérgico via receptor A1, do sistema dopaminérgico via receptor D2 e também do sistema serotoninérgico via receptores 5-HT1A. Há possibilidade da podoandina ser um dos princípios ativos presente no extrato etanólico da *Hedyosmum brasiliense* Miq sendo assim responsável pelo efeito antidepressivo. Já com relação no efeito ansiolítico, parece ser medida pelo sistema GABAérgico e ter envolvimento do sistema monoaminérgico (TOLARDO, 2008).

Em um estudo realizado no modelo de ansiedade, o labirinto em cruz elevado apresentou o efeito do EEHb (extrato etanólico da *Hedyosmum brasiliense* Miq) na concentração de 100 mg/Kg, administrado por via intraperitoneal (i.p.), mostrou resultado semelhante ao obtido pelo tratamento com o diazepam (0,75 mg/Kg, i.p.) (Tolardo R., 2008).

Já em estudos realizados para o efeito antidepressivo do EEHb (extrato etanólico da *Hedyosmum brasiliense* Miq) foi observado de maneira a ser administrado de forma aguda e sub-crônica. Os resultados obtidos também validam parcialmente a planta como agente terapêutico nos processos de depressão e ansiedade (TOLARDO, 2008).

2.3.4.4 Aroreira (*Schinus molle* L.)

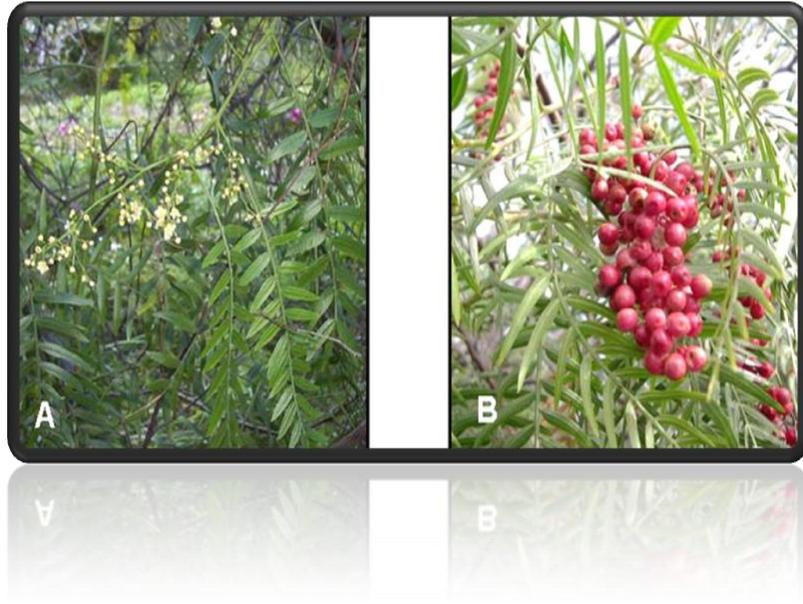


Figura 7- *Schinus molle L.* (A: talos/folhas e flores, B: frutos)
Machado D.G. Florianópolis, 2007

Schinus molle L. é conhecida como aroeira-mansa, aroeira-mole, aroeira-da-praia, aroeira-salsa, aroeira-vermelha, corneíba, fruto-de-sabiá e pimenteiro. Sendo uma árvore de 5-8 m de altura, de copa globosa com ramos flexíveis e pendentes, folhas aromáticas, tronco cilíndrico com 25-35 cm de diâmetro, flores pequenas e frutos esféricos. Pertencendo a família Anacardiaceae foi introduzida a regiões tropicais e subtropicais incluindo a região sul do Brasil (MACHADO, 2007). Suas folhas são utilizadas na medicina popular como anti-reumática, antiinflamatória, anti-hemorrágica, anti-séptica, fungicida, bactericida, cicatrizante, cardiotônica, estimulante digestivo, estimulante, tônica e antidepressiva (MACHADO, 2007).

A Aroeira apresenta como componentes químicos flavonóides; bi-flavonóides como amento-flavona; mono e sesquiterpenos; fenóis (cardanóis, cardóis e cardolenos); ácido gálico; ácido tri-terpênico; ácido masticadienômico; ácidos graxos; leucoantocianidinas e óleos voláteis. Esta planta é indicada para afecções da pele; feridas; tumores; dores reumáticas; tendinite; antiinflamatório; para afecções renais e atua como diurético. Também trata leucorréia e sífilis (ÍNDICE TERAPÊUTICO FITOTERÁPICO, 2008).

Um estudo feito por Machado (2007), evidência que os extratos etanólico e hexânico de *Schinus molle* produz um efeito antidepressivo específico no modelo animal preditivo de atividade antidepressiva, observada no Teste de Suspensão em Cauda (TSC), similar ao resultado produzido pelo antidepressivo clássico fluoxetina. Além disso, o mesmo estudo sugere que este efeito é dependente da interação com os sistemas serotoninérgico (receptores

5HT1A, 5HT2A e 5HT3), noradrenérgico (receptores $\alpha 1$ e $\alpha 2$) e dopaminérgico (receptores D1 e D2).

2.3.4.5 Açafrão (*Curcuma longa* L.)

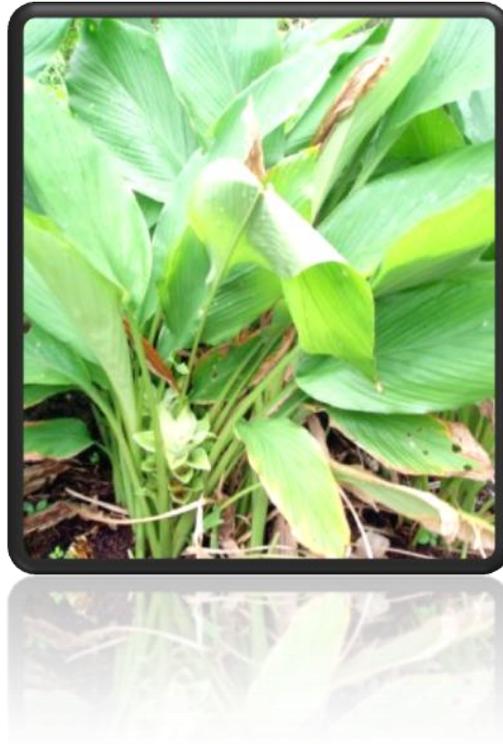


Figura 8- *Curcuma longa* L.

Fonte: http://www.comfsm.fm/~dleeling/angio/curcuma_longa.jpg Acesso em: 10 nov. 2010.

Também conhecida como açafrão, açafrão da Índia, batata-amarela, gengibre – amarelo, mangarataia (LORENZI, 2002).

Morfologicamente, caracteriza-se como uma pequena erva aromática, anual, composta de um rizoma principal com várias ramificações menores, todas marcadas com anéis de brácteas secas. Cada rizoma mede até 10 cm de comprimento e quando cortados mostram uma superfície de cor vermelha alaranjada, proveniente da presença do pigmento curcumina. Possui cheiro forte agradável e sabor aromático e picante. É originária da Índia, mas é muito cultivada nos países tropicais como planta medicinal ou condimentar (MATOS, 2000).

Curcuma longa L. é originária da Índia e todo o mundo tropical. É uma planta herbácea anual, aromática, de folhas grandes longamente pecioladas, invaginantes e oblongo-lanceoladas; suas flores são amareladas, pequenas, dispostas em espigas compridas. As raízes terminam em um rizoma elíptico (LORENZI, 2002).

Os principais componentes dos óleos essenciais são turmerona, dehidroturmerona e cetonas aromáticas (zingibereno, alfa-felandreno, sabineno, cineol e borneol) em menores proporções (Mata et al., 2004). Apresenta os três os pigmentos curcuminóides: curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina, presentes no rizoma nas concentrações de 60, 22 e 18%, respectivamente (GOVINDARAJAN, 1980).

É utilizada como um potente antioxidante, antiinflamatório e apresenta ação sedativa. Em estudo utilizando extrato aquoso da *Curcuma longa* L foram realizados teste em ratos da suspensão da cauda e o teste do nado forçado verificando assim o tempo de imobilidade. Foi demonstrado que esse extrato aquoso testado consegue inibir significativamente a MAO-A, sendo que apenas o extrato numa dose até 560mg/Kg apresentam uma ação para a MAO-B (Z.F. Yu, L.D. Kong , Y. Chen, 2002).

2.3.4.6 *Salvia* (*Salvia officinalis* L.)



Figura 9- *Salvia officinalis* L.

Fonte: http://farm3.static.flickr.com/2261/2502749521_d3d0c4b5ba.jpg Acesso em: 02 nov.

2010.

Conhecida popularmente como chá-da-frança, erva- sagrada, chá-da-grécia, sabiá, salva-das-boticas,sálvia, sálvia-comum (Lorenzi e Matos, 2002). É uma planta nativa da região Mediterrânea da Europa, da família das Labiatae, herbácea perene, fortemente aromática, ereta ou decubente, ramificada na base formando aspecto de tesoura, de 30-60 cm de altura, com folhas simples e denso-pubescente com 3 até 6 cm de comprimento. Flores poucos freqüentes de cor violácea, reunidas em espigas terminais longas (LORENZI, 2002).

Apresenta em sua composição óleos essenciais (borneol, cineol, cânfora e tuiona), ácido rosmárinico, flavonóides, substância estrogênica, picrosalvina, ácido clorogênico e labiático, saponinas, resinas, mucilagens e triterpenos (ácido ursólico e oleanólico e seus glicosídeos, alfa e beta amarina, betulina) (TESKE, 2001).

Salvia officinalis L. é indicado como agente carminativo, anti-espasmódico, anti-séptico, adstringente, tônico, hipoglicemiante, diurética, estimulante, antioxidante, favorece a digestão; atua contra ansiedade, depressão e problemas de menopausa (Lorenzi e Matos, 2002; TESKE, 2001).

É conhecida por ter atividade no receptor de acetilcolina no sistema nervoso central com propriedade de ligação em ambos os receptores muscarínicos e nicotínicos (AKHONDZADEH & ABBASI, 2006),

Segundo Elias et al.,(2007), a *Salvia (Salvia officinalis L.)* apresenta fitoestrógenos que podem amenizar os sintoma da menopausa. Os estrogênios apresentam uma propriedade de elevação do humor por meio de um mecanismo complexo, não completamente elucidado, envolvendo neurotransmissores. Portanto, o hipoestrogenismo poderia estar associado a uma depressão do humor, propiciando o surgimento de episódios depressivos e influenciando na incidência de depressão.

É contra indicada para gestantes, lactantes e pela acção estrogênica. Pode causar efeitos colaterais como bradicardia e ser tóxico para o sistema nervoso, além de reduzir a secreção láctica, ocorrendo essas reações deve-se suspender o uso. O uso não deve ser prolongado por muito tempo por apresentar toxicidade (TESKE, 2001).

2.3.4.7 Alecrim (*Rosmarinus officinalis L.*)

Mais conhecida popularmente como alecrim, alecrim-comum, alecrim de casa, alecrim- de- horta, rosmarino. Pertence a família das Lamiaceae. Nativa da região do Mediterrâneo, e cultivada em quase todos os países de clima temperado de Portugal à Austrália. É uma pequena planta de porte subarbusto lenhoso, ereto, pouco ramificado, de até

1,5 m de altura, com folhas lineares, coriáceas e muito aromáticas medindo até 4 cm de comprimento por até 1 a 3 mm de espessura. Flores azulado-claras, pequenas e de aroma forte muito agradável (LORENZI, 2002).

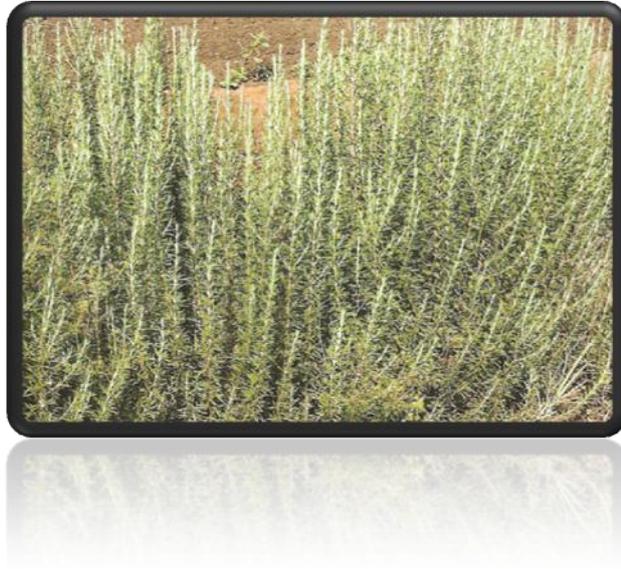


Figura 10- *Rosmarinus officinalis* L.
Fonte: Lorenzi e Matos, 2002.

Apresenta em sua composição óleos essenciais (pineno, canfeno, cineol, borneol, acetato de bornila, cânfora e diterpênos), ácidos orgânicos, saponina, taninos, traços de alcalóides, princípios amargos (TESKE, 2001).

É indicado como tônico do sistema nervoso central em casos de esgotamento cerebral, depressão ligeira, na atonia estomacal, falta de apetite, distúrbios intestinais, colecistite crônica, hepatite, amenorréia, dismenorréia e oligomenorréia (TESKE, 2001).

A essência da planta pode ser irritante para a pele, também podendo causar irritações gastrintestinais e nefrite. Sendo contra indicado para gestantes, pois em altas doses por via oral apresenta ação abortiva. A utilização da planta a noite pode alterar o sono (TESKE, 2001).

Uma interação benéfica do alecrim é que utilizado juntamente com aveia, e verbena nas depressões, com sálvia, gelsemium e valeriana (TESKE, 2001).

Na aromaterapia, o óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* L. mostrou uma melhora significativa no desempenho cognitivo e no humor em pacientes saudáveis (MOSS *et al.*, 2003) e em estudo etnobotânico e etnofarmacológico recente, a espécie é citada para dores de cabeça e epilepsia na região do México; como sedativo, relaxante e para a depressão na Espanha (HEINRICH *et al.*, 2006). Recentemente o efeito antidepressivo do extrato

hidroalcoólico das folhas e caules desta planta foi investigado em dois modelos animais: o Teste do Nado Forçado e o Teste da Suspensão pela Cauda. Os resultados sugerem que a atividade antidepressiva do extrato hidroalcoólico de *Rosmarinus officinalis* L. é mediada por interações do sistema monoaminérgico (MACHADO *et al.*, 2009).

2.3.4.8 Ylang-ylang (*Cananga odorata*)

A *Cananga odorata* é uma espécie de origem asiática, também conhecida pelas expressões “Flor das Flores”, “Flor das Pétalas Douradas”, “Rainha das Flores” ou “Árvore do Perfume” cujo óleo essencial é usado em perfumaria, aromaterapia, indústria farmacêutica (cosméticos) e indústria de alimentos (CRAVEIRO, *et. al.*, 1981).



Figura 11- *Cananga odorata*

Fonte: www.hear.org/.../full/starr-061224-2826.jpg Acesso em: 02 nov. 2010

Como componentes químicos apresenta, os óleos essenciais obtido das flores apresenta benzoato de metila, geraniol, eugenol, linalol, acetato de benzila, pineno, cariofileno, entre outros (LEBOEUF, *et. al.*, 1982).

Na aromaterapia africana, o óleo essencial de ylang-ylang é muito utilizado, não para curar patologias propriamente ditas, mas sim, com o propósito de melhorar a qualidade de vida, atuando mais como um efeito preventivo contra o estresse, ansiedade e depressão, promovendo uma melhora no humor por seu odor doce e agradável (BIRD, 2003).

Óleos essenciais, administrados por via inalatória, já se mostraram efetivos sobre a atividade do sistema nervoso central, trazendo benefícios terapêuticos a pacientes deprimidos

(LEMON, 2004). Num teste de campo aberto realizado por Ferreira (2010), o óleo essencial de ylang-ylang diminuiu de forma significativa o tempo de imobilidade dos animais testados, sendo seu efeito comparado ao da Imipramina (30 mg/kg, administrada por via intraperitoneal) que pertence à classe de antidepressivos tricíclicos, cujo mecanismo de ação refere-se ao bloqueio de recaptção das aminas biogênicas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar uma investigação na literatura sobre as principais plantas medicinais com possíveis ações antidepressivas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demonstrar os eventuais efeitos farmacológicos das plantas selecionadas;
- Relatar os possíveis efeitos colaterais ou tóxicos de acordo com os dados das literaturas.

4 MATERIAIS E MÉTODO

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada, realizada entre janeiro a novembro de 2010, no qual realizou-se uma consulta a livros e periódicos presentes na Biblioteca da Universidade Sagrado Coração - USC e por artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados do Scielo e da Bireme, a partir das fontes Medline e Lilacs. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando às terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S.National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. As palavras-chave utilizadas na busca foram plantas medicinais antidepressivas; fitoterápicos e depressão; ação das plantas medicinais no tratamento da depressão. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram à abordagem terapêutica do emprego de plantas com ação antidepressiva, as características botânicas da planta selecionada e seus componentes bioativos envolvidos na ação antidepressiva descrita.

5 RESULTADOS E DISCUSÃO

Fleck et al., (2009), diz que a depressão é uma condição relativamente comum, podendo ser de curso crônico até mesmo recorrente, frequentemente está associada com incapacitação funcional e comprometimento da saúde física; esses pacientes deprimidos apresentam limitações para realizar suas atividades e bem estar. Entre 30 a 60% dos casos não são detectados pelo médico clínico em uma atenção primária. A depressão pode ser causada por níveis cerebrais diminuídos dos neurotransmissores noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) e dopamina (DA) (WELLS et al.,2007).

A área do cérebro afetada nesse transtorno é uma região localizada no lado esquerdo do cérebro, ao lado da testa e acima dos olhos. Região chamada córtex pré-frontal dorso lateral, uma região do tamanho de uma moeda de dez centavos associada a memória de curto prazo, ao raciocínio lógico e à avaliação de metas que se deseja atingir. Geralmente essa região está menos ativa nos portadores da depressão independente da origem do problema (ZORZETTO,2007). A área pré-frontal compete a parte anterior e não motora do lobo frontal; as conexões entre o córtex pré-frontal e o sistema límbico poderem ser consideradas as responsáveis pela interface entre cognição e emoção onde estão envolvidas nas funções chamadas executivas (DE PAULA, 2008).

No Brasil, diretrizes do Ministério da Saúde determinaram prioridades na investigação das plantas medicinais e classificam a fitoterapia como prática oficial da medicina, orientando as Comissões Interinstitucionais de Saúde (CIS) a conseguirem sua inclusão no Sistema Único de Saúde (SUS) (VEIGA,2008).

Segundo o presente estudo foram avaliadas diversas plantas medicinais com suposta ação antidepressiva, sendo que, sete delas apresentam um provável mecanismo de ação relacionado a interferência no sistema monoaminérgico.

De acordo com informações citadas por (ALONSO, 1998) o Hipérico (*Hypericum perforatum* L.) apresenta suposta ação no sistema monoaminérgico, agindo como bloqueador de recaptção de amins biogênicas (serotonina, noradrenalina dopamina), desencadeando assim um aumento das mesmas na fenda sinaptica. Porém esta planta é contra indicada para pacientes diabéticos, sendo necessária também certa cautela durante a administração juntamente com a exposição ao sol.

Já a Embaúba (*Cecropia glazioui* Sneth), segundo Memento Terapêutico – Programa de Fitoterapia (2002) apresenta provável ação como agonista da noradrenalina, ou seja, se

ligam nos receptores adrenérgicos, potencializando sua sinalização nos receptores. A vantagem quanto a sua administração é não foi encontrada nenhuma citação relacionada a contra indicação ou toxicidade na literatura.

A Chá de Bugre (*Hedyosmum brasiliense* Miq)apresenta três prováveis mecanismos de ações. O primeiro mecanismo refere-se ao bloqueio dos receptores A1 situados no botão pré-sináptico dos neurônios noradrenérgicos. Provavelmente, a planta apresenta um componente ativo capaz de bloquear estes receptores, impedindo que o neuromodulador adenosina ligue-se a este sítio receptivo e emita sinais que resultam na redução da liberação de noradrenalina. Outra suposta ação refere-se ao bloqueio do receptor pré-sináptico D2, impedindo que o neurotransmissor dopamina sinalize o neurônio para que reduz a liberação de outras moléculas de dopamina da fenda.A ligação da dopamina ao receptor pré-sináptico D2 é tido como um mecanismo de auto- regulação da secreção neuroquímica neuronal, entretanto, na depressão, este efeito tende a potencializar a queda de aminas biogênica. O terceiro mecanismo refere-se a um suposto componente ativo com ação agonista da serotonina, ou seja, este eventual componente teria afinidade pelos receptores 5-HT1A pós-sinápticos, e após se conectar a respectivo receptor, acabaria simulando a sinalização excitatória do neurotransmissor serotonina, que também pode estar reduzido na depressão (TOLARDO, 2008). Durante o estudo não foi constatado nenhum efeito colateral e tóxico referente à planta.

A Aroreira (*Schinus molle* L). segundo a literatura, também parece apresentar três prováveis ações na reversão dos sintomas da depressão. A primeira opção refere-se a ação agonista da serotonina nos receptores 5HT1A e 5HT3, enquanto que no receptor pré-sináptico 5HT2A supostamente atuaria como bloqueador. A segunda ação proposta pelos autores refere-se a ação agonista de algum composto ativo nos receptores noradrenérgicos alfa 1, enquanto que no receptor alfa 2 atuaria como bloqueador da ação moduladora da noradrenalina. Num terceiro mecanismo proposto, compostos ativos atuariam como agonista no receptor D1, promovendo um efeito excitatório na célula pós-sináptica, enquanto que, na célula pré-sináptica atuaria como bloqueador do receptor D2 (MACHADO,2007). Na literatura não há evidencias sobre sua contra indicação e toxicidade.

A Alecrim (*Rosmarinus officinalis* L, apresenta compostos químicos ainda não definidos capazes de interagir com o sistema monoaminérgico, onde foram realizados teste do nado forçado, que avalia a atividade antidepressiva de certas drogas em estudo. Neste teste, o tempo de imobilidade do animal suspenso pela cauda reflete um estado mental similar ao ocorrido na depressão. O teste de suspensão da cauda também avalia o tempo de fuga dos animais, sendo este evento comparado as alterações neuroquímicas típicas da ansiedade (MACHADO *et al.*,

2009). Existem desvantagens na administração dessa planta, pois em alta dosagem pode ser abortiva e apresenta contra indicação por ser irritante para pele e gastrointestinal.

A planta Ylang-ylang (*Cananga odorata*) apresenta suposta ação semelhante aos antidepressivos tricíclicos, ou seja, atuam como bloqueadores de recaptação das aminas biogênicas (noradrenalina, dopamina e serotonina) (FERREIRA, 2010). Na literatura, não foram evidenciadas informações quanto a suas contra indicações e toxicidades.

A Açafrão (*Curcuma longa L.*) apresenta compostos químicos em sua composição que ainda não foram esclarecido, onde foram realizados teste como o nado forçado e o da cauda suspensa para verificação da ação antidepressiva. No estudo realizado o autor apresenta a suposta ação na inibição da MAO-A, fazendo com que a concentração das monoaminas na fenda sináptica aumente (YU, Z.F., 2002). Não foi encontrada nenhuma contra-indicação e toxicidade na literatura.

Segundo Elias et al. (2007) a Salvia (*Salvia officinalis L.*) apresenta em sua composição fitoestrógenos. cuja ação é semelhante às dos estrogênios. Com a diminuição desse hormônio podem aparecer sintomas desagradáveis como suores noturnos, ondas de calor, palpitações, cefaléias podendo também apresentar sintomas psicológicos como, depressão, irritabilidade, fadiga e perda da libido (VIEIRA, 2007). Outra forma de ação da Salvia é atuar no receptor de acetilcolina no sistema nervoso central com propriedade de ligação em ambos os receptores muscarínicos e nicotínicos (AKHONDZADEH & ABBASI, 2003). Durante o estudo foi constatado cuidados que deve ser tomado antes da administração da planta citada, devido a efeitos colaterais como bradicardia e toxicidade no sistema nervoso, além de reduzir a secreção láctica. Lembrando que a Salvia é contra indicada para gestantes e no caso de reações deve-se suspender o uso. A administração não deve ser prolongado por apresentar toxicidade. Apresentando qualquer sintoma descrito, é necessário interromper a administração da mesma. (TESKE, 2002).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o exposto no presente estudo, inúmeras espécies de plantas medicinais mostraram potencial terapêutico contra os sintomas da depressão. Apesar dos possíveis mecanismos envolvidos no restabelecimento da função neuronal, ainda faltam informações seguras quanto aos constituintes químicos envolvidos na suposta ação antidepressiva proposta pelos autores. A escassez de informações quanto aos eventuais riscos relacionados ao uso prolongado destas plantas ressalta o incentivo de novas pesquisas de caráter prático e clínico, que colabore no esclarecimento das dúvidas evidenciadas neste projeto e que tenha como propósito garantir o máximo de segurança aos usuários de produtos fitoterápicos.

REFERÊNCIAS

ALONSO, J.R. **Tratado de fitomedicina**: bases clínicas e farmacológicas. Buenos Aires. Argentina: ISIS Ediciones SRL, 1998.

AKHONDZADEH, S et al. *Mellissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized, placebo controlled trial. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.74, p. 863-866, 2003.

ARANTES-GONÇALVES, F.; COELHO R., Depressão e Tratamento: apoptose, neuroplasticidade e antidepressivos. **Acta Med Port**, v.19, p. 9-20, 2006.

BIRD, S.R. African aromatherapy: past, present and future applications. **The International Journal of Aromatherapy**, v.13, n.4, p.185-195, 2003.

BEERHUES L. Hyperforin. **Phytochemistry**, v.67, n.20, p. 2201-2207, 2006.

BRITTO, V. L. M. Q et al, Plantas medicinais e fitoterápicos no contexto da academia, governo e organização da sociedade civil: exemplo de iniciativas populares no município de Uberlândia- MG. **Revista Educação Popular**, Uberlândia, v.6, p.93-101, 2007.

BUTTERWECK, V. et al. Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. **Planta Méd**, v.66, n.1, p. 3-6, 2000.

CRAVEIRO, A. A. et al. **Óleos essenciais de plantas do nordeste**. [S.l.]: UFC, 1981. 210 p.

DE PAULA, M.P.; PINTO, K.O.; DE LÚCIA, M.C.S. Relação entre depressão e disfunção cognitiva em pacientes após acidente vascular cerebral: um estudo teórico. **Psicologia Hospitalar**. v.6, ed.1, São Paulo, 2008.

DEL PORTO, J.A. Conceito e Diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.21, 1999.

DI STASSI, L. C.; HIRUMA-LIMA. C. A. **Plantas Mediciniais na Amazônia e na Mata Atlântica**. ed.2., São Paulo: UNIFESP, 2002.

DSM-IV. Manual Diagnóstico e Estatístico de Tratamento de Transtornos Mentais (1994). 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000.

FERREIRA, F.G. **Avaliação das atividades ansiolítica e antidepressiva dos óleos essenciais da *Mentha piperita* L. e *Cananga odorata* (Lam.) Hook F. & Thomson em camundongos, por via inalatória.** Botucatu. 2010. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências biológicas) – Departamento de Farmacologia. UNESP, Botucatu, 2010.

FLECK M.P. et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2009, v.31, ed.1, 7-17p.

GOLAN, D.E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiológica da farmacoterapia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2009. 187-196p.

GOVINDARAJAN V.S. Turmeric-chemistry, technology and quality. **Crit Rev Food Sci**, n.3, p.199-301, 1980.

GUEDES, A. **Estudo químico e avaliação da atividade analgésica e antimicrobiana de *Hedyosmum brasiliense* Miq.** Florianópolis. Dissertação (Mestrado em Química)-Centro de Ciências Físicas e Matemática. UFSC. 1997. 125 p.

GUREVICH AI, Dobrynin VN, Kolosov MN, Popravko SA, Riabova ID. Antibiotic hyperforin from *Hypericum perforatum*. **Antibiotiki**, v.16, n.6, p.510-3, 1971.

HEBERLÉ, G.; WEHRMANN, L.; PETROVICK, P. R. Caracterização do Produto Seco por Aspersão de *Cecropia glazioui* Sneth. (Cecropiaceae). **Acta Farmacologica Bonaerense**. v. 19. p. 203-210, 2000.

HEINRICH, M.; KUFER, J.; LEONTI, M.; PARDO-DE-SANTAYANA, M. Ethnobotany and ethnopharmacology- Interdisciplinary links with the historical sciences. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 107, p. 157-160, 2006.

ITF. **Índice Terapêutico Fitoterápico.** Petrópolis, RJ: EPUB, 2008.

JOCA, S.R.L.; PADOVAN, C.M.; GUIRAMÃES, F.S. Estresse, depressão e hipocampo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo, v.25, suppl.2, 2003.

JURUENA, M.F.; CLEARE, A.J. Superposição entre depressão atípica, doença afetiva sazonal e síndrome da fadiga crônica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.29, suppl.1, 2007.

JURKIEWCZ, R.; ROMANO, B.W. Doença arterial coronariana e vivência de perdas. **Revista Brasileira de Cardiologia**, São Paulo, vl.93, n.4, 2009.

LAFER, B.; VALLADA FILHO, H.P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, 1999.

LEBOEUF, M. et al. The phytochemistry of the annonaceae. **Phytochemistry**, v.21, p.2783-813, 1982.

LEMON, K. An assessment of treating depression and anxiety with Aromatherapy. **The international journal of aromatherapy**. v.14, p.63-69, 2004.

LIMA, I.V.M.; SOUGEY, E.B.; VALLADA FILHO, H.P. Farmacogenética do tratamento da depressão: busca de marcadores moleculares de boa resposta aos antidepressivos. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.31, ed.1, p. 40-43, 2004.

LORENZI, H. **Árvores Brasileiras**: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. 2a edição. Instituto Plantarum: Nova Odessa-SP,1998.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. de A. **Plantas Medicinais no Brasil**: nativas e exóticas. 2a edição. Nova Odessa-SP: Instituto Plantarum, 2002.228-229, 54-55, 509-510, 263, 261-262, 248p.

MACHADO, D. G.; BETTIO, L. E. B.; CUNHA, M. P.; CAPRA, J. C.; DALMARCO, J. B.; PIZZOLATTI, M. G.; RODRIGUES, A. L. S. Antidepressant-like effect of the extract of *Rosmarinus officinalis* in mice: Involvement of the monoaminergic system. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**. v. 33, p. 642-650, 2009.

MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais**: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil. Fortaleza: Imprensa universitária UFC, 2000.

MATA AR, NELSON DL, AFONSO RJCF, GLÓRIA MBA, Junqueira RG. **Identificação de compostos voláteis da cúrcuma empregando microextração por fase sólida e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas**. *Cienc Tecnol Aliment*, v.1, p.151-157, 2004.

MELLO et al. Depressão e estresse: existe um endofenótipo?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.29, ed.1, 2007.

MEMENTO TERAPÊUTICO PROGRAMA DE FITOTERAPIA. Edição 2002.
Disponível em: http://200.141.78.79/dlstatic/10112/130096/DLFE-2311.pdf/fitoterapia_memento_terapeutico.pdf

MIRANDA-SCIPPA, A.M.A. et al. Volume da pituitária e os efeitos da fototerapia em pacientes com depressão sazonal de inverno: um estudo controlado. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.30, ed.1, 2008.

MOREIRA, R.O. et al. Diabetes miellitus e depressão: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.47, ed.1, 2003.

MOSS, M.; COOK, J.; WESNES, K.; DUCKETT, P. Aromas of Rosemary and Lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults. **International Journal of Neuroscience**. v. 113, p.15- 38, 2003.

NEWALL, C. A.; ANDERSON, L.A.; PHILLIPSON, J.D. **Herbal Medicines: A guide for health-care professionals**. 1 edição. London:The pharmaceutical press, 1996. 229-230p.

NÖLDNER M, SCHÖTZ K. **Rutin is essential for the antidepressant activity of Hypericum perforatum extracts in the forced swimming test.**, v. 68, ed.7, p.577-80,2002.

OLIVEIRA, F.L. **Análise fitoquímica da *Hedyosmum brasiliense* miq.** Vale do Itajaí. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências da Saúde. UNIVALI, 2009. 53 p.

PAGE, C.P et al. **Farmacologia Integrada**. 1a edição. São Paulo: Manole LTDA.,1999. 109-112p.

PETRONILHO, F.C. Avaliação da atividade antioxidante de *Cecrópia glazioui* Seth. Criciúma, 2004. Disponível em: <http://www.bib.unesc.net/biblioteca/sumario/000025/0000259F.pdf> Acesso em: 10 out. 2010.

PIO Correa M. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1984.

RANG, H.P.;DALE, M.M; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogans s.a., 2001. 460- 471p.

ROCHA FF, Lima-Landman MTR, Souccar C, Tanae MM, Lima TCM, Lapa AJ. Antidepressant-like effect of *Cecropia glazioui* Sneth and its constituents - In vivo and in vitro characterization of the underlying mechanism. **Phytomedicine** v.,14, p. 396-402, 2007.

ROCHA FF, LAPA AJ, De Lima TCM. Evaluation of the anxiolytic-like effects of *Cecropia glazioui* Sneth in mice. **Pharmacol Biochem Behav** v. 71, p.183–190, 2002.

ROZENTHAL, M.; LAKS, J.; ENGELHARDT, E. Aspectos neuropsicológicos da depressão. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v.26, ed.2, 2004.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2006. 337-353p.

SOUZA, M.M.; MACIEL, D.R.K.;REIMÃO, R. Avaliação polissonográfica de pacientes ambulatoriais portadores de transtornos do humor. **Revista de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v.61, ed.2B, 2003.

STOPE Jr A, Louzã Neto MR. Depressão. In: Sope Jr A. **Depressão na terceira idade**. 2ª ed. Lemos, 1999.

TRANSTORNOS mentais, **Psiquiatria Geral**, 2003. Disponível em: <http://www.psiquiatriageral.com.br/cerebro/texto13.jpg>. Acesso em: 25 jun. 2010.

TESKE, M.; TRENTINI, A. M. M. **Herbarium**: Compêndio de Fitoterapia. 4ª edição. Curitiba- PR: Herbarium laboratório Botânico LTDA., 2002.180-181, 251-253, 12-14, 182-184p.

TOLONEN A, HOHTOLA A, JALONEN J. Fast HPLC/PDA analysis of naphthodianthrones and phloroglucinols from *Hypericum perforatum* extracts. **Phytochem Anal**, v.14, p.306–309, 2003.

UBC Botanical Garden and Centre for plant Research. Disponível em: http://www.ubcbotanicalgarden.org/potd/hypericum_perforatum2.jpg. Acesso em: 30 set. 2010.

UMEK A, KREFT S, KARTNIG T, HEYDEL B. Quantitative phytochemical analyses of six *Hypericum* species growing in Slovenia. **Planta Med**, v.65, p.388–390, 1999.

VEIGA, V.F.J.. Estudo do consume de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.18, ed.2, p308-313, 2008.

VIEIRA, L.H.L et al. Efeito da isoflavona e dos estrogênios conjugados eqüinos sobre a qualidade de vida na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v.29, ed.5, 2007.

VISMARI, L.; ALVES, G..J.; PALARMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.35, ed.4, p. 196-204, 2008.

YU, Z.F.; KONG, L.D; CHEN, Y. Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v.83, p.161-165, 2002.

ZANNATTO, V.; KAPCZINSKI, F.; FREY, B.N. Fisiopatologia do transtorno bipolar: o que mudou nos últimos 10 anos?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.26, suppl.3, 2004.

ZANOLI P, RIVASI M, ZAVATTI M, Brusiani F & Baraldi M New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. **Journal of Ethnopharmacology** v.102, p.102-106, 2005.

ZANOLI P, RIVASI M, BARALDI C, BARALDI M. **Pharmacological activity of hyperforin acetate in rats. Behav Pharmacol**, v.13, ed.8, p.645-51, 2002.

ZORZETTO, R. Magnetismo contra a depressão. ed. Imprensa 131.