

## Planta tratada no livro “Plantas na Terapêutica – Farmacologia e Ensaios Clínicos

### HIPERICÃO

#### Parte utilizada

São usadas as sumidades floridas secas, inteiras ou fragmentadas, de *Hypericum perforatum* L., colhidas durante a floração. A Farmacopeia Portuguesa 8 refere que devem possuir no mínimo 0,08 por cento de hipericinas totais.

#### Sinónimia

Erva-de-são-joão, hipérico, milfurada, pericão. No Brasil, ainda, hepericão.



Parte aérea florida de hipericão.

#### Principais constituintes

- Naftodiantronas: hipericina, pseudo-hipericina, ciclopseudo-hipericina, iso-hipericina e emodina-antrona, num total entre 0,05 a 0,3 por

cento (Hölzl e col., 1987). As naftoquinonas são as responsáveis pela cor vermelha dos extractos oleosos de hipericão.

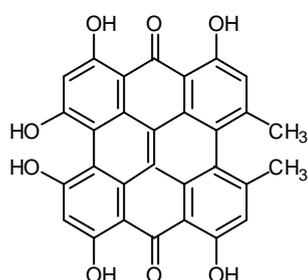
- Derivado da floroglucina: hiperforina (2,0 a 4,5%) e ad-hiperforina (0,2 a 0,9%).

- Derivados de flavonóides: principalmente hiperósido (0,7 a 1,1%) (Hänsel e col., 1993) e rutina, para além de quercitrina, biapigeninas [amentoflavona (3'-8''-biapigenina)] em menor quantidade.

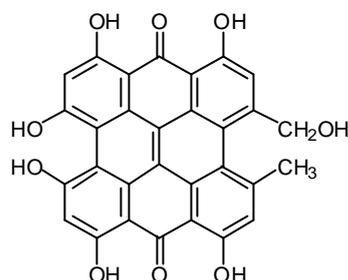
- Derivados de xantonas.

- Procianidinas: dímeros, trímeros, tetrâmeros e outros polímeros da catequina e da epicatequina.

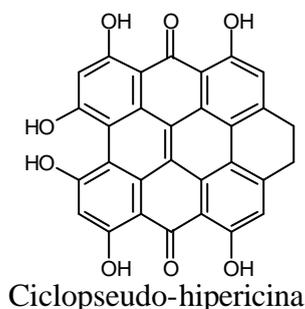
- Óleo essencial (0,06 a 0,35%): monoterpenos (2-metiloctano, pinenos, etc.) e sesquiterpenos (cariofileno, humuleno, etc.).



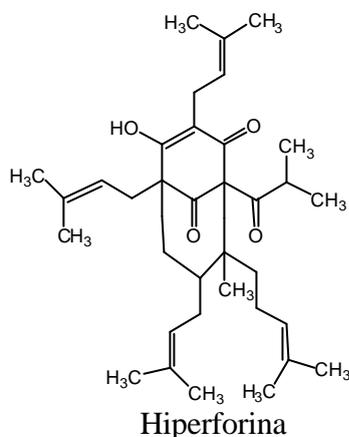
Hipericina



Pseudo-hipericina



Ciclopseudo-hipericina



Hiperforina

### Uso tradicional

O oleato, obtido com óleos vegetais das sumidades floridas do hipericão, sempre foi usado tradicionalmente como anti-inflamatório e antimicrobiano no tratamento de feridas e queimaduras.

Mais recentemente, o hipericão tem sido empregue na depressão leve a moderada, em sintomas psíquicos da menopausa e como antiviral.

A “Comissão E Alemã” (Blumenthal e col., 1998), na monografia sobre a sumidade florida de hipericão, inscreve para uso interno as seguintes indicações: transtornos psicoactivos, mau humor de carácter depressivo, ansiedade e/ou agitação nervosa. Externamente, as preparações

de hipericão são indicadas no tratamento de feridas abertas, mialgias e queimaduras do primeiro grau.

### **Emprego do hipericão na ansiedade e depressão**

O seu uso está particularmente indicado, quando os doentes toleram mal os medicamentos antidepressivos clássicos e no tratamento de sintomas psíquicos da menopausa. O hipericão tem mesmo sido considerado como medicamento de primeira-linha no tratamento da depressão leve a moderada (Di Carlo e col., 2001).

### **Estudos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* e mecanismo de acção**

Considera-se que a actividade antidepressiva do hipericão será devida principalmente à presença das hipericinas e da hiperforina, embora outros constituintes (derivados de flavonóides, derivados da xantona e procianidinas) influenciem a actividade final das sumidades floridas. Dois artigos de revisão sobre os constituintes e suas propriedades biológicas do hipericão foram publicados por A. Nahrstedt e col. (1997) e por Barnes e col. (2001), sendo clássica a revisão sobre estudos farmacológicos publicada por P. J. Nathan em 1999.

Numerosos estudos, com extractos administrados a ratos, mostraram antagonismo em relação a substâncias depressivas (reserpina, apomorfina e quetamina) (Porsolt e col., 1991). Outros testes realizados em vários modelos animais, com extractos padronizados em hipericina e com a própria hipericina, mostraram haver encurtamento na duração da anestesia e redução do tempo de imobilidade no teste da piscina forçada, segundo Porsolt (Butterweck e col., 1997, 1998; Winterhoff e col., 1993). Estudos sobre fracções isoladas incluindo hipericinas contribuem sinergicamente para a actividade antidepressiva do extracto total (Butterweck e col., 1997, 1998).

Para extractos com concentrações entre 5 a 100 mg/kg de rato observou-se indução significativa da mobilidade no teste “*Elevated plus maze*” e no do arame horizontal (Coleta e col., 2001).

Um dos trabalhos iniciais sobre o mecanismo de acção apontava para uma inibição da MAO pelas hipericinas (Suzuki e col., 1984), hipótese não confirmada em estudos posteriores *in vivo* (Demisch e col., 1989; Bladt e col., 1993; Sparenberg e col., 1993; Cott, 1995). Contudo, verificou-se que fracções de hipericão isentas de hipericina, isoladas das sumidades floridas, inibem a MAO-A *in vitro* (Hölzl e col. 1989; Demisch e col., 1989). Os trabalhos de Müller e col., 1994 e os de Perovic e col., 1995, indicam ter a hipericina capacidade de inibir a recaptação da serotonina. Trabalhos posteriores incluem igualmente a inibição da recaptação do GABA (Müller,

1996). Também o trabalho efectuado com um extracto patenteado (LI 160) sugere uma redução na recaptção sináptica da noradrenalina e da serotonina, isto é, um mecanismo semelhante ao descrito para os antidepressivos tricíclicos (Müller e col., 1997). Um outro possível mecanismo fundamenta-se na inibição que fracções alcoólicas de hipericão exercem sobre a catecol-O-metiltransferase (COMT), uma das enzimas que inactiva as catecolaminas (Thiede e col., 1994).

Outros estudos realizados *in vitro* (Müller e col. 1998, 1998a) referem ter a hiperforina, um derivado da floroglucina, actividade antidepressiva, por inibir a recaptção de monoaminas biogénicas. Na publicação de Müller e col. de 2001, refere-se ser a hiperforina o mais importante antidepressivo do hipericão, explicando a sua acção por um novo mecanismo: aumento da concentração do Na<sup>+</sup> intracelular. É proposto também haver interferência com o armazenamento das monoaminas nas vesículas (Roz e col., 2004), sendo a hiperforina possivelmente responsável pelas acções inibidoras da recaptção da serotonina, da noradrenalina e da dopamina, agindo ainda na recaptção do GABA e do L-glutamato (Zanoli, P., 2004). Em publicação recente é referido que a hiperforina modifica as propriedades da membrana neuronal, sendo hoje considerada como o constituinte com maior acção antidepressiva (Eckert e col., 2004). De notar que por ser a hiperforina bastante instável, devem ser usados antioxidantes no extracto que a contém (Ang e col., 2004).

A ad-hiperforina, embora encontrando-se no hipericão numa concentração que pode ser cerca de dez vezes menor que a da hiperforina, tem um mecanismo antidepressivo semelhante (Jensen e col., 2001).

Também as xantonas, flavonas e flavonóis mostraram ser potentes inibidores selectivos, *in vitro*, da MAO-B (Demisch e col., 1989).

Recentemente, investigadores chineses concluíram que os flavonóides totais do hipericão têm efeito significativo sobre a depressão ao diminuírem a actividade da MAO (Xu e col., 2005).

### **Indicações clínicas na ansiedade e depressão**

Até ao ano de 1999 são conhecidos cerca de 30 estudos com hipericão, envolvendo aproximadamente 2000 doentes: uns, comparam com antidepressivos sintéticos (imipramina e fluoxetina); outros, são realizados contra placebo, tendo a maior parte mostrado efeitos antidepressivos significativos. Pormenores destes trabalhos podem ser consultados em revisões sobre o hipericão (Harrer e col., 1994; Linde e col. 1996; Volz 1997; Hippus 1998; Volz e col. 2000; Kasper 2001). De notar que, entre esses estudos, o primeiro a utilizar a escala de medição da depressão de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale) (HAMD) é o

de U. Schmidt (1989), com 40 doentes, comparando a resposta de um extracto alcoólico de hipericão com placebo.

No ano 2000, dois estudos contra placebo, com dupla ocultação, comparam a eficácia e a toxicidade do extracto patenteado ZE 117 com antidepressivos de síntese. O realizado por E. Schrader, compara com a fluoxetina (20 mg/dia), enquanto o de H. Woelk, usa a imipramina (150 mg/dia). No primeiro estudo são usados 240 doentes com depressão moderada, tendo sido obtido em relação ao HAMD, o valor médio de 11,54 para o grupo do hipericão e 2,20 para a fluoxetina (Schrader, 2000). No outro estudo, em 324 doentes com depressão fraca a moderada, os valores de HAMD basais e finais foram respectivamente de 22,40 a 12,00 para o grupo do extracto de hipericão (157 participantes) e de 22,10 a 12,75 para o grupo da imipramina (167 participantes), tendo concluído que o extracto é terapêuticamente equivalente à imipramina no tratamento da depressão moderada, tendo os doentes tolerado melhor o extracto de hipericão (Woelk, 2000).

Um estudo clínico obtido com extracto de hipericão em presença de placebo e de antidepressivos clássicos, num total de 2291 doentes, conclui ser o extracto mais activo que o placebo e tão activo como os antidepressivos e com menores efeitos secundários (Linde e col., 2000).

Mais recentemente, esses e outros investigadores vieram confirmar o interesse do hipericão no tratamento da depressão (Linde e col., 2005; Szegedi e col., 2005).

Num estudo clínico aleatório, com dupla ocultação, comparando os efeitos do extracto de hipericão LI 160 com fluoxetina ou placebo, concluem ser o extracto significativamente mais eficaz que a fluotexina e superior aos resultados com o placebo (Fava e col., 2005). Esse mesmo extracto mostrou também ser mais eficaz do que o placebo num estudo clínico em dupla ocultação realizado em doentes com depressão obsessiva-compulsiva (Kobak e col., 2005).

No tratamento da depressão em idosos, com 60 ou mais anos, verificou-se que o hipericão reduzia significativamente os sintomas depressivos (Frazer e col., 2005).

Na depressão menor, um estudo clínico com o extracto de hipericão PM 235 mostrou ser significativamente eficaz (Randlov e col., 2006).

Também o extracto de hipericão STW3-VI, ao ser comparado com o citalopram, mostrou eficácia superior ao antidepressivo, sendo, segundo os autores uma boa alternativa aos antidepressivos de síntese no tratamento da depressão moderada (Gastpar e col., 2006).

### **Outras acções farmacológicas do hipericão**

*Actividade antiviral e anti-retroviral*

Estudos farmacológicos, realizados com hipericão e com hipericina, revelaram terem estas substâncias actividade antiviral (Bombardelli col., 1995). Ensaio clínico em doentes com SIDA, aos quais foram administrados extracto lipófilo de hipericão, hipericina e pseudohepericina, mostraram ter, os dois constituintes do hipericão, actividade antiviral (Meruelo e col., 1988; Lavie e col., 1989; Lopez-Bazzocchi e col., 1991; Steinbeck e col., 1993; Weber e col., 1994). Verificou-se, também, que as hipericinas são activas em relação a outros vírus encapsulados, como é o caso do herpes simplex tipos 1 e 2 (Wood e col., 1990; Weber e col., 1994). Vários autores referem poderem as hipericinas inibir a fusão viral por um mecanismo de fotoactivação ao se formarem “singletos” de oxigénio (Hudson e col., 1991; Thomas e col., 1992; Lenard e col., 1993; Yip e col. 1996).

Esta actividade, contudo, não tem sido explorada em terapêutica por existirem outros antivirais mais específicos e eficazes.

#### *Actividade anti-inflamatória e antibacteriana*

Sempre o oleato de hipericina se usou externamente no tratamento de feridas, tendo as preparações de hipericão mostrado actividade anti-inflamatória e antibacteriana (Hölzl, 1989; Hölzl, 1993). Estudos *in vitro* revelam que a hiperforina tem uma acção antioxidante e inibidora da ciclooxigenase 1 (Zanoli, 2004).

A actividade antimicrobiana da planta é devida ao óleo essencial, aos flavonóides e aos floroglucínóis actuando, em particular, contra microrganismos de Gram positivo (Gaind e col., 1959). Outros constituintes têm sido responsabilizados pela actividade antimicrobiana do hipericão, caso da hiperforina e da ad-hiperforina (Aizenman, 1969), bem como os taninos e os flavonóides (Shakirova e col., 1970; Khosa e col., 1982).

#### *Actividade anticancerígena*

A hipericina é considerada como tendo elevada actividade antitumoral *in vitro*, não mostrando qualquer efeito tóxico sobre células normais mesmo em elevada concentração. O seu mecanismo de acção estará relacionado com a inibição da proteína cinase C (Couldwell e col., 1994).

Um trabalho recente de investigadores gregos refere ter o extracto lipófilo de hipericão actividade citotóxica para linhas celulares T24 e NBT-II de cancro da bexiga (Skalkos e col., 2005).

#### **Efeitos secundários e toxicidade**

O principal efeito secundário do hipericão é o aparecimento de dermatites por acção da luz após administração de doses elevadas. Os constituintes responsáveis por este tipo de fotossensibilidade serão as hipericinas, ao serem administradas doses superiores a 2,7 mg por dia com a pele exposta à luz solar por longos períodos ou a radiação ultravioleta (Brockmüller e col., 1997). Estas dermatites também podem ocorrer em doentes infectados com SIDA tomando doses 30 a 50 vezes superiores às recomendadas para combater a depressão (Gulik e col., 1999).

Num estudo aberto, com 3250 doentes, verificaram-se, como efeitos secundários problemas gastrintestinais (0,6 %), reacções alérgicas (0,5 %) e fadiga (0,4 %), não sendo por isso motivo para que o hipericão deixe de ser usado em dosagens terapêuticas (Wölk e col., 1994). E. Ernst, em publicação de 1999, atribuiu alguns destes efeitos a um excesso de serotonina sistémica. Igualmente, numa revisão sobre os efeitos adversos de extractos de hipericão, conclui-se serem estes bem tolerados e seguros quando tomados sob controlo médico (Knuppel e col., 2004).

### **Interacções**

Publicações anteriores a 2001 faziam já referência a diversas interacções com medicamentos tomados conjuntamente com o hipericão, como é o caso de anticoagulantes cumarínicos (Bon e col., 1999; Ernst, 1999; Yue e col., 2000) e da ciclosporina (Ruschitzka e col., 2000). Numa revisão bibliográfica feita em 2004 é indicado que o hipericão diminui a concentração sanguínea dos contraceptivos orais, amitriptilina, ciclosporina, digoxina, indinavir, metadona, midazolam, nevirapina, simvastatina, teofilina e varfarina, pois é um potente indutor do citocromo 450 e de P-glicoproteínas (PgP) (Zhou e col., 2004).

Vários trabalhos referem ser a hiperforina o principal constituinte do hipericão responsável pela activação de enzimas metabolizantes do citocromo 450, em particular do CYP 3A4 (Izzo 2005; Gurley e col., 2005; Singh, 2005; Mueller e col., 2006; Pal e col., 2006; Madabushi e col., 2006).

### **Posologia e duração do tratamento**

A administração usualmente proposta situa-se entre 2 a 4 g de sumidades floridas em infusão [monografia da Comissão E Alemã (Blumenthal e col., 1998)]. Para os extractos hidroalcoólicos secos com relação planta/extracto de 4-8:1, a dose recomendada é de 300 mg por dia. Normalmente, os extractos são titulados a 0,1 a 0,3 por cento de hipericinas e a 1 a 6 por cento de hiperforina. Como acontece com outros

antidepressivos, o efeito só se manifesta geralmente depois de 4 a 10 dias de tratamento.

Normalmente a duração do tratamento não deve exceder os 4 meses, sendo usual propor o emprego de uma dose inicial 500 a 1000 mg com uma dose de manutenção diária de 300 a 600 mg.

### Referências bibliográficas

- Aizenman, B. E., (1969) Antibiotic preparation from *Hypericum perforatum*, *Mikrobiol. Zh.* 31: 128-133.
- Ang, C. Y., Hu, L., Heinze, T. M., Cui, Y., Freeman, J. P., Kozak, K. et al., (2004) Instability of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and degradation of hyperforin in aqueous solutions and functional beverage, *J. Agric. Food Chem.* 52(20): 6 156-164.
- Barnes, J., Anderson, L. A., Phillipson, J. D., (2001) St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties, *J. Pharm. Pharmacol.* 53: 583-600.
- Bladt, S. H., Wagner, H., (1994) Inhibition of MAO by fractions and constituents of *Hypericum* extract, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 7 (Suppl. 1) 57-59.
- Blumenthal, M., Busse, W. R., Goldberg, A., Grünwald, J., Hall, T., et al., (1998) German Federal Institute for Drugs and Medical Devices. Commission E. The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicine, Ed. American Botanical Council, Austin, Texas, pag. 201.
- Bon, S., Hartmann, K., Kuhn, M., (1999) Johanniskraut: Ein Enziminduktor?, *Schweiz Apotheker Z.* 16: 535-536.
- Butterweck, V., Petereit, F., Winthrhoff, H., Nahrstedt, A., (1998) Solubilized Hypericin and Pseudohypericin from *Hypericum perforatum* exert antidepressant activity in the forced swimming test, *Planta Med.* 64: 1121-1122.
- Butterweck, V., Wall, A., Lieflander-Wulf, U., Winterhoff, H., Nahrstedt, A., (1997) Effects of the Total Extract and Fractions of *Hypericum perforatum* in Animal Assays for Antidepressant Activity, *Pharmacopsychiat.* 30 (Suppl): 117-124.
- Coleta, M. Campos, M. G., Cotrim, M. D., Proença da Cunha, A., (2001) Comparative evaluation of *Melissa officinalis* L., *Tilia europaea* L., *Passiflora edulis* Sims. and *Hypericum perforatum* L. in the elevated plus maze anxiety test, *Pharmacopsychiatry* 34 (Suppl 1):20-21.
- Cott, J., (1995) Medical plants and dietary supplements: Sources for innovative treatments or adjust?, *Psychopharmacol. Bull.* 31: 131-137.
- Couldwell, W. T., Gopalaskrishna, R., Hinton, D. R. et al., (1994) Hypericin: a potential antiglioma therapy, *Neurosurgery* 35: 705-710.
- Demisch, L., Hölzl, J., Golnik, B., Kaczmarzyk, P. (1989) Identification of selective MAO-Type-A inhibitors in *Hypericum perforatum* L. (*Hyperforat\**) *Pharmacopsychiat.* 22:194.
- Di Carlo, G., Borrelli, F., Ernst, E., Izzo, A. A., (2001) St. John's wort: Prozac from the plant kingdom, *Trends Pharmacol. Sci.* Jun; 22(6): 202-207.
- Eckert, G. P., Keller, J. H., Jourdan, C., Karas, M., Volmer, D. A., et al. (2004) Hyperforin modifies neuronal membrane properties in vivo, *Neurosci. Lett.* 367(2): 139-143.
- Ernst, E., (1999) Second thoughts about safety of St. John's wort, *Lancet* 354: 2014-2015.
- Fava, M., Alpert, J., Nierenberg, A. A., Mischoulon, D., Otto, M. W. et al., A Double-blind, randomized trial of St. John's wort, fluoxetine and placebo in major depressive disorder, *J. Clin. Psychopharmacol.* 25(5): 441-447.
- Frazer, C. J., Christensen, H., Griffiths, K. M., Effectiveness of treatments for depression in older people, *Med. J.* 182(12): 627-632.
- Gaiand, K. N., Ganjoo, T. N., (1959) Antibacterial principle of *Hypericum perforatum* Linn. *Indian J. Pharm.* 21: 172-175.
- Gastpar, M., Singer, A., Zeller, K., (2006) Comparative Efficacy and Safety of a Once-Daily Dosage of *Hypericum* Extract STW3-VI and Citalopram in Patients with Moderate Depression: A Double-Blind, Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled Study, *Pharmacopsychiat.* 39(2): 66-75.
- Gulick, R., Lui, H., Anderson, R., Kollis, N., Hussey, S., Crumpacker, C., (1992) Human hypericic acid: a photosensitivity reaction to hypericin (St. John's wort), *International Conference on Aids.* Netherlands.
- Gurley, B. J., Gardner, S. F., Hubbard, M. A., Williams, D. K., Gentry, W. B. et al., (2005) Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St. John's wort, garlic oil, *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba*, *Drugs aging* 22(6): 525-539.

- Hänsel, R., Keller, K., Rimpler, H., Schneider, G., (1993) Handbuck der Pharmazeutischen Praxis, vol. 5, Springer-Verlag (Berlin).
- Harrer, G., Schulz, V., (1994) Clinical investigation of the antidepressant effectiveness of hypericum, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 7 (Suppl 1): 5-8.
- Hippus, H., (1998) (*Hypericum perforatum*) – a herbal antidepressant, *Curr. Med. Res. Opin.* 14: 171-184.
- Hölzl J., (1989) Johanniskraut – eine alte Arzneipflanze mit neuer, *Bedeutung. therapeutikon* 3: 540-547.
- Hölzl J., (1993) Inhaltsstoffe und Wirkmechanisme Johanniskrautes, *Z. Phytother.* 14: 255-264.
- Hölzl, J., Demisch, n des L., Golinik, B., (1989) Investigations about antidepressiva and mood changing effects of *Hypericum perforatum*, *Planta Med.* 55: 643.
- Hölzl, J., Ostrowski, E., (1987) Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.): HPLC analyse der WichtigenInhalstoffe und deren Varibilität im einer Population, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 23: 1227-1230.
- Hudson, J. B., Lopez-Bazzocchi, L., Tower, G. H., (1991) Antiviral activities of hypericine, *Antiviral Res.* 15: 191-112.
- Izzo, A. A., (2005) Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence, *Fundam.Clin. Pharmacol.* 191(1): 1-16.
- Jensen, A. G., Hansen, S. H., Nielsen, E. O., (2001) Feb 23; 68(14): 1593-1605.
- Kasper, S., *Hypericum perforatum* – a review of clinical studies, *Pharmacopsychiat.* Jul; 34 (Suppl. 1):51-55.
- Khosa, R. L., Bhatia, N., (1982) Antifungal effect of *Hypericum perforatum* Linn., *J. Sci. Res. Plants Med.* 3: 49-50.
- Knuppel, L., Linde, K., (2004) Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review, *J. Clin. Psychiatry* 65(11): 1470-1471.
- Kobak, K. A., Taylor, L. V., Bystritsky, A., Kohlenberg, C. J., Greist, J. H. et al., (2005) St. John's wort versus placebo in obsessive-compulsive disorder: results from a double-blind study, *Int. Clin. Psychopharmacol.* 20(6): 299-304.
- Lavie, G., Valentine, F., Levin, B. et al., (1989) Studies of the mechanisms of the antiretroviral agents Hypericin and pseudohypericin, *Natl. Acad. Sci. USA*, 86: 5963-5967.
- Lenard, J., Rabson, A., Vanderoef, R., (1993) Photodynamic inactivation of infectivity of human immunodeficiency virus and other enveloped viruses using hypericin and rose Bengal: inhibition of fusion and syncytia formation *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90: 158-162.
- Linde, K., Mulrow, C. D., St John's wort for depression, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2): CD000448.
- Linde, K., Mulrow, C. D., Berner, M., Egger, M., (2005) St. John's wort for depression, *Am. Fam. Physician* 71(7): 1375-1376.
- Linde, K., Ramirez, G., Mulrow, C. D., Pauls, M. et al., (1996) St. John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomized clinical trials, *Br. Med. J.* 313: 253-258.
- Lopez-Bazzocchi, L., Hudson, J. B., Towers, G. H., (1991) *Photochem. Photobiol.* 54: 95-98.
- Madabushi, R., Frank, B., Drewelow, B., Derendorf, H., Butterweck, V., (2006) Hyperforin in St. John's wort drug interactions *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 62(3): 225-233.
- Meruelo, D., Lavie, G., Lavie, D., (1988) Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 5230-5234.
- Mueller, S. C., Majcher-Peszynska, J. Uehleke, B., Klammt, S., et al. (2006) The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varie among products and is linked to Hyperforin dose, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 62(1): 29-36.
- Müller, W. E., Chatterjee, S. S., (1998) Hyperforin and the antidepressive activity of St. John's wort, *Pharmacopsychiat.* 31 (Suppl.): 16-21.
- Müller, W. E., Rolli, M., Schäfer, C., Hafner, U., (1997) Effects of *Hypericum* Extract (LI 160) in Biochemical Models of Antidepressant Activity, *Pharmacopsychiat.* 30 (Suppl.):102-107.
- Müller, W. E., Rossol, R., (1994) Effects of hypericum extract on the expression of the serotonin receptors, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 7 (Suppl. 1) 63-64.
- Müller, W. E., Schäfer, C., Rolli, M., Wonnemann, M., (1996) Effects of *Hypericum* extract LI 160 on neurotransmitter uptake systems and adrenergic receptor density, 2<sup>nd</sup> *International Congress on Phytomedicine*, Munich, September 11-14.
- Müller, W. E., Singer, A., Wonnemann, M., Hafner, U., Rolli, M., Schäfer, C., (1998a) Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract, *Pharmacopsychiat.* 31 (Suppl.): 16-21.
- Müller, W. E., Singer, A., Wonnemann, M., Hyperforin – antidepressant activity by a novel mechanism of action, *Pharmacopsychiat.* 34 (Suppl 1): 98-102.

- Nahrstedt, A., Butterweck, V., (1997) Biologically Active and Other Chemical Constituents of the Herb of *Hypericum perforatum* L., *Pharmacopsychiatr.* 30 (Suppl): 29-134.
- Nathan P. J., (1999) The experimental and clinical pharmacology of St John's wort, (*Hypericum perforatum* L.), *Molecular Psychiatry* 4: 333-338.
- Pal, D., Mitra, A. K., (2006) MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions *Life Sci.* 78(18): 2131-2145.
- Perovic, S., Müller, W. E., (1995) Pharmacological profile of Hypericum extract: effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors, *Arzneimittelforschung/Drug Res.* 45: 1145-1148.
- Porsolt, R. D., Lenégre, A., McArthur, R. A., (1991) Pharmacological models of depression. In *Animal models in psychopharmacology – advances in pharmacological sciences*, Ed. Birkhäuser Verlag Basel, pag. 137-159.
- Randlov, C., Mehlsen, J., Thomsen, C. F., Hedman, C. et al., (2006) The efficacy of St. John's Wort in patients with minor depressive symptoms or dysthymia – a double-blind placebo-controlled study, *Phytomedicine* 13(4): 215-221.
- Ribeiro, F. C.A., (2000) Justifica-se o uso de extractos de plantas medicinais na terapêutica da ansiedade e da depressão? *Saúde Mental*, Vol. II, nº4: 9-14.
- Roz, N., Rehavi, M., (2004) Hyperforin depletes synaptic vesicles content and induces compartmental redistribution of nerve ending monoamines, *Life Sci.* 75(23): 2641-2850.
- Ruschitzka, F., Meier, P. J., Turina, M., Lüscher, T. F., Noll, G., (2000) Acute heart transplant rejection due to St. John's wort, *Lancet* 355: 546-549.
- Schrader, E. on behalf of the Study Group (2000) Equivalence of St. John's wort extract (ZE 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild to moderate depression, *Int. Clin. Psychopharmacol.* 15: 61-68.
- Shakirova, K. K., Garagulya, A. D., Khazanovich, R. L., (1970) Antimicrobial properties of some species of St. John's wort cultivated in Uzbekistan, *Mikrobiol. Zh.* 32: 494-497.
- Singh, Y. N., (2005) Potential for interaction of Kava and St. John's wort with drugs, *Ethnopharmacol.* 100(1-2): 108-113.
- Skalkos, D., Stavropoulos, N. E., Tsimaris, I., Gioto, E., Stalikas, C. D. et al., (2005) The lipophilic extract of *Hypericum perforatum* exerts significant cytotoxic activity against T24 and NBT-II urinary bladder tumor cells, *Planta Med.* 71(11): 1030-1035.
- Sparenberg, B., Demisch, L., Hölzl, J. (1993) Untersuchungen über antidepressive Wirkstoffe von Johanniskraut, *Pharm. Ztg. Wiss.* 6/138: 50-54.
- Steinbeck, K. A., Wernet, P., (1993) Successful long-term treatment over 40 months of HIV-patients with intravenous hypericin, *International Conference on AIDS*, Germany; Abstract PO-B26-2012.
- Suzuki, O., Katsumata, Y., Oya, M., Bladt, S., Wagner, H., (1984) Inhibition of monoamine oxidase by hypericin, *Planta Med.* 50: 272-274.
- Szegedi, A., Kohnen, R., Dienel, A., Kieser, M., (2005) 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, *Br. Med. J.* 330(7) 490-503.
- Thiede, H. M., Walper, A., (1994) Inhibition of MAO and COMT by *Hypericum* extracts and Hypericin, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 7: 554-556.
- Thomas, C., MacGill, Miller, G. C., Pardini, R. S., (1992) Photoactivation of hypericin generates singlet oxygen in mitochondria and inhibits succinoxidase, *Photochem. Photobiol.* 55: 47-53.
- Volz, H. P., (1997) Controlled clinical trial of hypericum extracts in depressed patients – an overview, *Pharmacopsychiat.* 30 (Suppl): 72-76.
- Volz, H. P., Laux, P., (2000) Potential treatment for subthreshold and mild depression: A comparison of St. John's wort extracts and fluoxetine, *Comprehensive Psychiatry* 41: 133-137.
- Weber, N. D., Murray, B. K., North, J. A., Wood, S. G., (1994) The antiviral agent hypericin has in vitro activity against HSV-1 through non-specific association with viral and cellular membranes, *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 5: 83-90.
- Winthrhoff, H., Hambrugge, M., Vahlensieck, W., (1993) Testung von *Hypericum perforatum* L., *Tierexperiment. Nervenheilkunde* 12: 341-345.
- Woelk, H., (2000) Comparison of St. John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial, *B. Med. Journ.* 321(7260): 536-539.
- Wölk, H., Burkard, G., Grünwald, J., (1994) Benefits and risks of the *Hypericum* extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients, *J. Geriatric Psychiatry Neurology* 7: 534-538.
- Wood, S. G., Huffman, J., Weber, N., Andersen, D., North, J. et al., (1990) Antiviral activity of naturally occurring anthraquinones and anthraquinone derivatives, *Planta Med.* 56: 65-652.
- Xu, L., Wei, C. E., Zhao, J. N., Tu, P.F., Liu, J.X., (2005) Experimental study of the total flavonoid in *hypericum perforatum* on depression, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, Aug: 30(15): 1184-1188.

- Yue, Y. Y., Gerden, B., (2000) Letter to the editor, *Lancet* 355: 576-577.
- Zanolli, P., (2004) Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort, *CNS Drug Rev.* 10(3): 203-218.
- Zhou, S., Chan. E., Pan, S. Q., Huang, M., Lee, E. J., (2004) Pharmacokinetic interations of drugs with St. John's wort, *J. Psychopharmacol.* 18(2): 262-276.
- Yip, L., Hudson, J. B., Kowalik, E.G., Zalkow, L. H., Towers, G. H. N., (1996) Antiviral activity of a derivative of the photosensitive compound hypericin, *Phytomedicine*, 3: 185-190.

**IN “Plantas na Terapêutica –Farmacologia e Ensaio Clínicos”, livro editado pela Fundação Calouste Gulbenkian.**

**Autores: A. Proença da Cunha, Frederico Teixeira, Alda Silva e Odete Rodrigues Roque**

Pedidos podem ser feitos pelo correio electrónico: [montra@gulbenkian.pt](mailto:montra@gulbenkian.pt)