

Plantas medicinais com potencial uso na fitoterapia antidepressiva: uma revisão

Medicinal plants with potential use in herbal antidepressant: a review

Plantas medicinales con potencial uso en fitoterapia antidepresivo: una revisión

Recebido: 04/11/2021 | Revisado: 11/11/2021 | Aceito: 17/11/2021 | Publicado: 18/11/2021

Daniel Saboia Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2398-0710>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: danielsaboia123@hotmail.com

Pablo Rafael Serêjo do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8246-0769>

Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade Industrial, Brasil

E-mail: serejo352@gmail.com

Raimundo Nonato Cardoso Miranda Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-6143>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: jrfarmaceuticop@hotmail.com

Resumo

As plantas medicinais têm sido amplamente empregadas em formulações para diversas indicações terapêuticas. Algumas espécies têm sido estudadas para o tratamento de transtornos psíquicos como a depressão, dentre elas estão *Rhodiola rosea L.*, *Crocus sativus L.* e *Hypericum perforatum L.* A procura de terapias à base de plantas medicinais tem aumentado, o que denota o crescente aumento da relevância desta área. Este artigo possui objetivo de identificar a atividade das espécies em destaque como alternativas naturais no tratamento da depressão através de uma revisão de literatura envolvendo artigos entre 2010 e 2020 retirados da plataforma Pubmed, Scielo e Lilacs. Das espécies em estudo utilizadas para o tratamento alternativo da depressão, três estão em maior evidência, destas sendo: o *Hypericum perforatum L.*, também conhecida como Erva de São João; *Rhodiola rosea L.*, para estados de depressão em adultos, há alguns estudos em animais e humanos que sugerem uma putativa ação antidepressiva; e o *Crocus sativus L.*, sendo uma das especiarias mais caras do mundo, devido ao seu cultivo e forma como é colhido. Conclui-se que as espécies estudadas possuem extensa possibilidade de inserção no tratamento da depressão, seja em adolescente, adultos, idosos e até mesmo mulheres amamentando ou em depressão pós-menopausa. Assim, espera-se que tais resultados contribuam com o direcionamento de novos estudos sobre as espécies em questão, orientando pesquisas em outras áreas que possam ainda não terem sido exploradas bem como outros compostos extraídos que possam se mostrar promissores para a comunidade científica como alternativa terapêutica.

Palavras-chave: *Rhodiola rosea L.*; *Hypericum perforatum L.*; *Crocus sativus L.*; Açafrão; Depressão; Erva de São João; Raiz de ouro.

Abstract

Medicinal plants have been widely used in formulations for several therapeutic indications. Some species have been studied for the treatment of psychic disorders such as depression, among them are *Rhodiola rosea L.*, *Crocus sativus L.* and *Hypericum perforatum L.* The demand for herbal therapies has increased, which denotes the increasing relevance of this area. This article aims to identify the activity of the species highlighted as natural alternatives in the treatment of depression through a literature review involving articles between 2010 and 2020 taken from the Pubmed, Scielo and Lilacs platform. Of the species under study used for the alternative treatment of depression, three are in greater evidence, including: *Hypericum perforatum L.* also known as Herb of Saint John; *Rhodiola rosea L.*, for states of depression in adults, there are some studies in animals and humans that suggest a putative antidepressant action; and *Crocus sativus L.*, being one of the most expensive spices in the world, due to its cultivation and the way it is harvested. It is concluded that the species studied have extensive possibility of insertion in the treatment of depression, whether in adolescents, adults, elderly and even women breastfeeding or in depression after menopause. It is therefore expected that such results will contribute to the direction of further studies on the species concerned, guiding research in other areas that may not yet have been explored as well as other extracted compounds that may prove promising to the scientific community as an a therapeutic alternative.

Keywords: *Rhodiola rosea L.*; *Hypericum perforatum L.*; *Crocus sativus L.*; Saffron; Depression; Herb of Saint John; Golden root.

Resumen

Las plantas medicinales han sido ampliamente empleadas en formulaciones para diversas indicaciones terapéuticas. Algunas especies han sido estudiadas para el tratamiento de trastornos psíquicos como la depresión,

entre ellas están *Rhodiola rosea L.*, *Crocus sativus L.* e *Hypericum perforatum L.* La demanda de terapias a base de plantas medicinales ha aumentado, lo que denota el creciente aumento de la relevancia de esta área. Este artículo tiene como objetivo identificar la actividad de las especies destacadas como alternativas naturales en el tratamiento de la depresión a través de una revisión de literatura involucrando artículos entre 2010 y 2020 retirados de la plataforma Pubmed, Scielo y Lilacs. De las especies de ensayo utilizadas para el tratamiento alternativo de la depresión, tres son más evidentes, siendo *Hypericum perforatum L.*, también conocida como Hierba de San Juan; *Rhodiola rosea L.*, para estados de depresión en adultos, hay algunos estudios en animales y humanos que sugieren una putativa acción antidepressiva; y el *Crocus sativus L.*, siendo una de las especias más caras del mundo, debido a su cultivo y la forma en que se cosecha. Se concluye que las especies estudiadas poseen extensa posibilidad de inserción en el tratamiento de la depresión, sea en adolescentes, adultos, ancianos e incluso mujeres amamantando o en depresión posmenopausia. Así, se espera que estos resultados contribuyan a orientar nuevos estudios sobre las especies en cuestión, orientando investigaciones en otras áreas que aún no hayan sido exploradas así como otros compuestos extraídos que puedan resultar prometedores para la comunidad científica como alternativa terapéutica.

Palabras clave: *Rhodiola rosea L.*; *Hypericum perforatum L.*; *Crocus sativus L.*; Azafrán; Depresión; Hierba de San Juan; Raíz de oro.

1. Introdução

O uso de plantas para tratamento de problemas de saúde é um método que existe desde a antiguidade, como afirmam Firmo et al. (2011) e Carvalhos (2012). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 65-80% da população dos países em desenvolvimento dependem das plantas medicinais como única forma de acesso aos cuidados básicos de saúde (Veiga-Junior, 2008). Veiga-Junior (2008) afirma que as observações populares sobre a eficácia e uso de plantas medicinais de todo mundo, fortalece a prática do consumo de fitoterápicos, tornando válidas as informações terapêuticas que foram sendo acumuladas durante séculos.

No Brasil, país responsável por possuir a maior parte da biodiversidade no mundo, as plantas medicinais, tanto as nativas como as exóticas, se constituem como matéria prima para a produção de fitoterápicos e demais medicamentos (Torres, 2015). Dentre as plantas presentes na flora, algumas espécies tem sido estudadas para o tratamento de transtornos psíquicos como a depressão, dentre elas estão *Rhodiola rosea L.*, *Crocus sativus L.* e *Hypericum perforatum L.* Na literatura estão referenciadas diversas plantas medicinais que possuem possibilidade de serem utilizadas na terapia da depressão, com base nos ensaios clínicos efetuados, evidenciando efeitos farmacológicos de acordo com os diferentes mecanismos de ação, tais como, inibição da recaptação de monoaminas, modulação da neurogênese ou do eixo HPA, como expõe Liu et al. (2015).

A depressão é definida como um transtorno mental comum, caracterizado por tristeza, perda de interesse, ausência de prazer, oscilações entre sentimentos de culpa e baixa autoestima, além de distúrbios do sono ou do apetite, com a sensação de cansaço e falta de concentração, sendo o 4º problema médico mais diagnosticado no ocidente, e a neurobiológicos associados à doença (Noorafshan e Ashkani-Esfahani, 2013; Kaufmann et al., 2016). De acordo com os dados observados por Tóth et al. (2019); Martins et al. (2018); e Khan et al. (2017) em relação à Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão afeta aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo, o que representa cerca de 4,4% da população mundial. Segundo Velehorschí et al. (2014), esta doença está associada a um aumento da morbidade e mortalidade e é considerada uma das principais causas de incapacitação na população. Além disso, Ross et al. (2014) estimou em 2014 que essa fosse a segunda maior doença no mundo no ano de 2020 e a responsável pelo segundo maior aumento na morbidade, logo após a doença cardiovascular, apresentando uma carga socioeconômica significativa.

A procura de terapias à base de plantas medicinais tem vindo a aumentar, o que reflete o crescente aumento da importância desta área. Para Marinho et al. (2007) a utilização de plantas para fins medicinais está no baixo custo, eficácia e por ser um produto natural e saudável. Muitos indivíduos que sofrem de depressão não se sentem confortáveis com os tratamentos antidepressivos de primeira linha, além disso, os eventos adversos iniciam-se do tratamento com antidepressivos convencionais são mais prováveis de ocorrer em pacientes menos gravemente enfermos (Mao et al. 2015).

Os fármacos antidepressivos convencionais possuem diversas desvantagens, sendo algumas destas, efeitos secundários anticolinérgicos e interações medicamentosas fármaco-fármaco. Tudo isto corrobora a importância da pesquisa de novas formas de tratamento para a depressão, como é o caso das terapias complementares e alternativas que possuem um menor custo e menos efeitos secundários como afirma Farahani et al. (2015). Além disso, muitos indivíduos com mais sintomas depressivos avaliam as preocupações sobre os efeitos colaterais, juntamente com os benefícios e custos limitados da terapia antidepressiva convencional como relata Mao et al., (2015) e Zimmermann et al., (2013). Para Perviz et al. (2016), a depressão é considerada uma patologia heterogênea e, por esse motivo, pode ter diversas formas de tratamento.

Das espécies em estudo utilizadas para o tratamento alternativo da depressão, três estão em maior evidência, destas sendo: o *Hypericum perforatum L.*, também conhecida como Erva de S. João, é uma planta herbácea perene, pertencente à família Hypericaceae, que se pode encontrar em zonas temperadas como afirma Velehorsch et al. (2014). Esta planta é largamente utilizada no tratamento da depressão leve a moderada em alguns países da União Europeia (UE), as propriedades medicinais que lhe são atribuídas devem-se aos metabólitos secundários presentes nos extratos; *Rhodiola rosea L.*, também conhecida como raiz de ouro ou roseroot, pertence à família Crassulaceae, como discute Amsterdam e Panossian (2016) e é uma planta nativa de regiões frias como, parte do Ártico, Alpes e outras zonas da Europa e Ásia (Marcolina, 2014). Extratos desta planta podem aumentar os níveis de 5-HT no hipocampo em modelos animais de depressão. As provas científicas que suportam a efetividade da *Rhodiola rosea L.* para estados de depressão em adultos são limitadas, mas há alguns estudos em animais e humanos que sugerem uma putativa ação antidepressiva; e o *Crocus sativus L.*, pertencente à família Iridaceae, é uma das especiarias mais caras do mundo, devido ao seu cultivo e forma como é colhido, como afirma Dwyer et al. (2011) e Hausenblas et al. (2015), as propriedades antidepressivas remetidas ao *Crocus sativus L.* possivelmente devem-se aos seus efeitos serotoninérgicos, antioxidantes, anti-inflamatórios, neuroendócrinos e neuroprotetores.

Como dito por Badke et al. (2011), é o saber baseado no senso comum que estimula a percepção empírica do homem sobre a natureza, ressaltando, desde as formas mais simples até as mais sofisticadas de tratamento, como o emprego de plantas medicinais para a manutenção e a recuperação da saúde tem ocorrido. Para Rosa et al. (2011), a valorização na utilização destas plantas é extremamente necessária, tanto para uso de âmbito sanitário como no cuidado da própria saúde.

Desta forma, este artigo possui objetivo de identificar a atividade das espécies em destaque como alternativas naturais no tratamento da depressão de forma a auxiliar e promover mais estudos e possíveis usos das espécies em destaque como e terapia complementar ou alternativa de forma a observar os efeitos das plantas em estudo no organismo em relação ao *Hypericum perforatum L.* e seus metabólitos, *Rhodiola rosea L.* e sua capacidade de aumentar e provocar efeitos através da 5-HT e *Crocus sativus L.* e seus efeitos catecolaminérgicos

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura onde, de acordo com Pereira et al. (2018), para esta, é importante a interpretação por parte do pesquisador com suas opiniões sobre o fenômeno em estudo. Para isto, foram realizadas buscas de artigos nas bases de dados Scielo, Lilacs e Pubmed onde para escolha final foram analisados critérios de exclusão, sendo eles: ano de publicação de 2010-2020, aplicações farmacológicas mais relevantes, repetição nas bases de dados, língua de escrita e semelhança de temas, dando prioridade para artigos redigidos na língua portuguesa, inglesa e espanhola e uso de testes duplo-cegos ou randomizados para realizar a pesquisa. A opção por tais bases de dados se deu em virtude de apresentarem conteúdo de importantes revistas de circulação nacional e internacional como pode ser visto na Tabela 2 a quantidade de artigos encontrados nas plataformas escolhidas. Obteve-se um total de 800 artigos selecionados de acordo com os critérios de exclusão ano de publicação, onde destes, 170 foram escolhidos de acordo com as aplicações farmacológicas mais relevantes e língua de escrita. Seguindo o critério de exclusão quanto à repetição de artigos e

semelhança de temas selecionaram-se 39 artigos conforme especificado na tabela 1. Por fim foram analisados os artigos aos quais seus estudos foram realizados algum tipo de teste, sendo no fim selecionados 23 artigos para compor a revisão, como evidenciado na tabela 3. Os descritores escolhidos para a pesquisa foram: *Rhodiola rosea L*; *Hypericum perforatum L*; *Crocus sativus L*; açafraão; depressão; Erva de São João; Raiz dourada.

Tabela 1 – Artigos selecionados segundo os critérios de exclusão.

Plataformas	Ano de publicação 2010-2020	Aplicações Farmacológicas e Língua de escrita	Repetição de artigos e Semelhança de temas
Scielo	360	72	13
Lilacs	200	44	16
Pubmed	240	54	10
Total	800	170	39

Fonte: Autores.

Tabela 2 – Quantidade de artigos referentes à depressão encontrados de acordo com as bases de dados.

Plataformas	<i>Hypericum perforatum L</i>	<i>Rhodiola rósea L</i>	<i>Crocus sativum L</i>
Scielo	34	8	8
Lilacs	50	2	7
Pubmed	3.049	994	1.247

Fonte: Autores.

Tabela 3 – Quantidade de artigos selecionados para a composição final do artigo.

Espécies	Pubmed	Scielo	Lilacs
<i>Hypericum perforatum L</i>	5	0	3
<i>Rhodiola rósea L</i>	6	0	0
<i>Crocus sativus L</i>	9	0	0

Fonte: Autores.

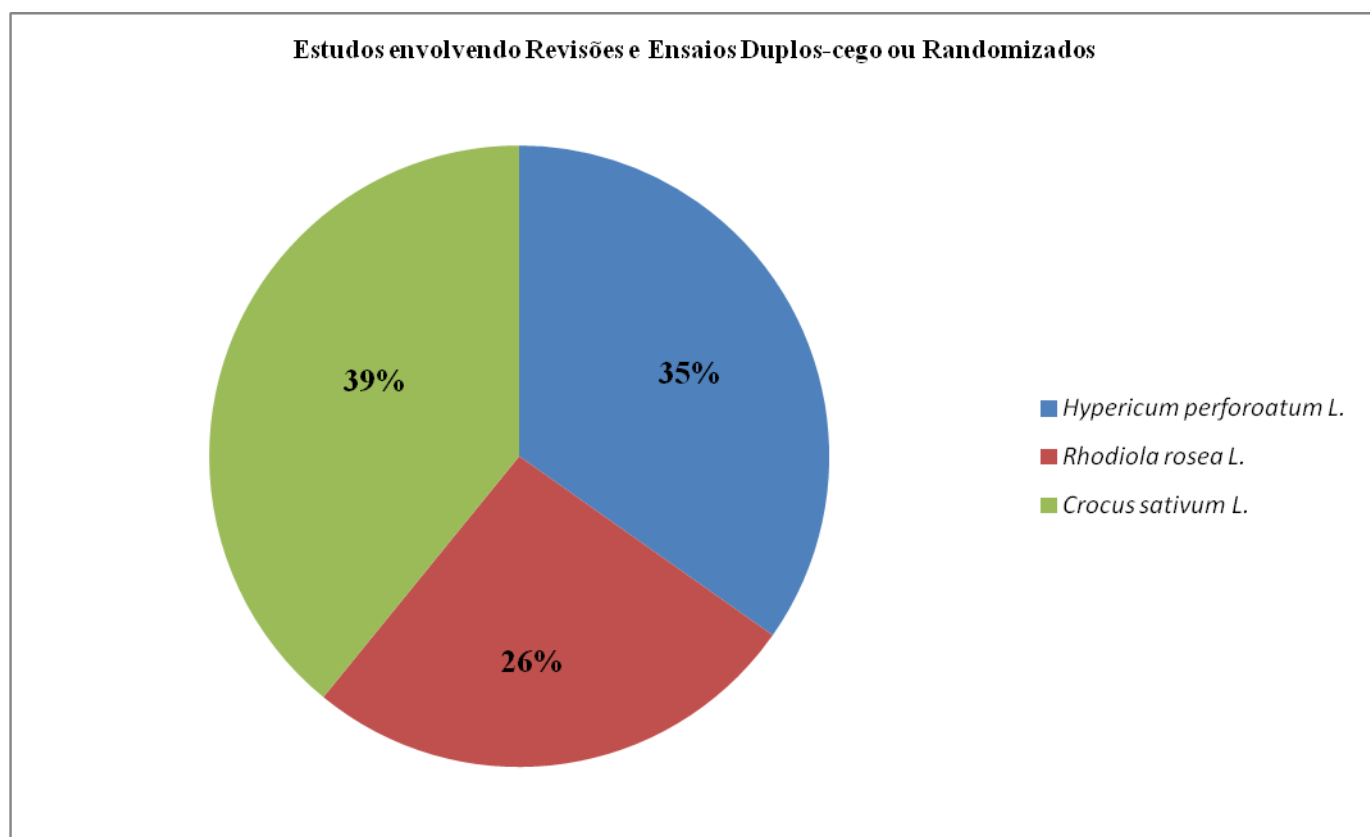
3. Resultados

Dos empregos farmacológicos analisados nos artigos selecionados foram vistas várias aplicações farmacológicas dando visibilidade aos potenciais de crescimento em pesquisa. Apesar de plataformas como o Pubmed oferecer números

exorbitantes de artigos, grande parte eram artigos antigos, com datas anteriores a 2010 e artigos que não se encaixavam no foco proposto pelo artigo, em contra partida plataformas como Scielo e Lilacs, ofereceram números nada atrativos para o campo que estava sendo pesquisado, como é possível observar na Tabela 2. A Tabela 3 apresenta a quantidade de artigos selecionados para compor esta revisão levando em consideração todos os critérios de exclusão e como pode ser visto mais a frente no gráfico 1 os estudos que em sua composição foram realizados testes duplos-cego ou randomizados.

Por o foco ser o uso medicinal das espécies escolhidas para compor o artigo como uso fitoterápico no tratamento da depressão, deu-se atenção maior principalmente aos estudos mais atuais dentro dos critérios de exclusão nos quais para sua composição também foram realizados testes randomizados ou duplo-cegos como forma de maior segurança e prova de eficácia de tratamento. Os dados quantitativos desses estudos estão demonstrados no Gráfico 1 a seguir.

Gráfico 1 – Estudos aos quais trataram o assunto com ensaios randomizados ou duplo-cegos.



Fonte: Autores (2021).

Através da leitura do gráfico é possível perceber que os estudos envolvendo a espécie *Crocus sativus L.* foi a com maior numero de estudos aos quais os buscam compreender o emprego farmacológico da mesma no tratamento da depressão. O *Hypericum perforatum L.* aparece em segundo lugar com estudos duplos-cegos ou randomizados em relação a sua atuação no tratamento da depressão, finalizando-se com a espécie *Rhodiola rosea L.* em terceiro lugar.

Ambos de grande importância para o desenvolvimento e continuação do tratamento de forma segura e eficaz, como pode ser visto mais a frente na discussão, ambos os estudos das diferentes espécies envolveram testes aos quais indivíduos que sofriam de algum tipo de depressão foram testados com doses das plantas em questão e acompanhados por um determinado período de tempo.

4. Discussão

De acordo com o estudo de Eric et al. (2016) ao fazer uma revisão sistemática sobre o *Hypericum perforatum* L. foi evidenciado que os extratos da planta em questão são eficazes no tratamento de pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) leve e moderado em comparação com o placebo e comparáveis aos antidepressivos. Os eventos adversos observados foram menos que em comparação aos antidepressivos convencionais, no entanto, as avaliações de eventos adversos foram limitadas. Apesar disso, esta planta apresenta-se como uma alternativa à base de plantas para medicamentos antidepressivos com menos eventos adversos sem comprometer a eficácia na melhora dos sintomas na depressão leve e moderada. Melhorias nos sintomas de depressão foram mostradas para as taxas de resposta ao tratamento e em escalas clínicas padrão. De acordo com Hoban et al. (2015), a vigilância pós-comercialização de reações adversas espontâneas a medicamentos indicou que a Erva de São João produziu um perfil de eventos adversos semelhante à fluoxetina, com eventos adversos leves e graves mais comuns, enquanto eventos com risco de vida foram mais comuns com fluoxetina, mas ainda ocorreram.

Em outro estudo, este relacionado com as terapias de medicina complementar e alternativa para depressão perinatal, Kristina et al. (2013) trouxe os estudos de Linde et al. (2005) e Roder et al. (2003), onde as meta-análises realizadas pelos autores compararam a eficácia do *Hypericum perforatum* L. com placebo ou antidepressivos padrão no tratamento de sintomas depressivos ou TDM mostrando que em uma dosagem diária de 300 - 1200 mg teve uma vantagem sobre o placebo e eficácia próxima a antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina tricíclicos ou seletivos, apresentando-se mais eficaz do que o antidepressivo padrão em um subgrupo de pessoas com depressão leve a moderada. Segundo os dados levantados por Kristina et al. (2013), a planta em estudo contém altas concentrações do componente bioativo hiperforina, que induz o sistema do citocromo P450 (CYP3A4) e inibe um transportador ligado à membrana que facilita o transporte através do lúmen intestinal e do sangue - barreira cerebral. O *Hypericum perforatum* L. pode interagir com medicamentos incluindo anticoncepcionais orais, reduzindo a concentração de estrogênio no plasma e sua eficácia. Dados limitados em 54 gestações humanas indicaram nenhum risco aumentado de formações normais ou taxa de prematuridade para bebês nascidos de mulheres tomando Erva de São João durante a gravidez e controles correspondentes, como explana Moretti et al. (2009).

Ainda sobre o uso da erva durante a gestação e amamentação, o estudo Klier et al. (2006) relata que metabólitos do extrato da planta parece ser excretado no leite materno em níveis baixos a indetectáveis, em comparação com outros antidepressivos e seus componentes bioativos abaixo do limite quantificado no plasma infantil. Mostrando-se assim como um potencial terapêutico eficaz e seguro para o tratamento da depressão durante e após a gravidez.

Eatemadnia et al. (2019) ao estudar sobre os efeitos do *Hypericum perforatum* L. sobre os sintomas da pós-menopausa e depressão e ao utilizar 70 mulheres para a realização do estudo constatou que o calor da menopausa tratado com extrato da planta em questão a partir da segunda semana de intervenção começou a decair a frequência do calor progressivamente nos grupos sob tratamento com *H. perforatum* em comparação com o grupo controle. Em relação à depressão pós-menopausa com o mesmo grupo, foi verificado que, após a intervenção, 80% das mulheres no *H. perforatum* não tinha depressão e 20% experimentou depressão leve em comparação com 5,7% e 80% (sem depressão e depressão leve) no grupo de controle.

Ao observar o uso clínico de *Hypericum perforatum* L. na depressão fazendo uma meta-análise do tema, Xiang et al. (2017) constatou que a atividade antidepressiva da erva é devido uma concentração de hipericina de 0,3% padronizada e 2 - 5% de hiperforina. Embora tenha sido inicialmente pensado que o componente de hipericina é responsável pela atividade antidepressiva de erva de São João, entrou-se em consenso geral que o componente hiperforina é a chave como relatado por Barnes et al. (2001) e Singer et al. (1999), sendo assim proposto que o componente hiperforina exerce sua atividade antidepressiva inibindo a recaptação dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina. Estudos experimentais também ilustraram que ele inibe a recaptação do transportador de serotonina de uma maneira dependente da dose. Desta forma

o *H. perforoatum* pode ser uma alternativa viável aos ISRSs para depressão leve a moderada, especialmente porque tem eficácia, menos efeitos colaterais e menor risco de descontinuação e/ou abandono.

Na meta-análise de Xiang et al. (2017) é relatado ainda que baseado no estudo de Ernest (2002) e Markowitz et al. (2003) o perigo mais preocupante da erva de São João reside em sua interação farmacocinética com o uso concomitante de drogas. Foi observado que o componente hipericina é um indutor da enzima metabólica hepática CYP1A2, enquanto o componente de hiperforina é um indutor de CYP3A4. Além disso, tomar a erva de São João junto com outras drogas serotoninérgicas, por exemplo, ISRSs, pode levar à síndrome serotoninérgica devido ao excesso de serotonina central.

Chiovatto et al. (2011) ao comparar o uso do *Hypericum perforoatum L.* e da Fluoxetina no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado relatou que de acordo com Müller e Kasper (1997), o tratamento crônico com *Hypericum* promove down-regulation dos receptores β_1 adrenérgico e faz up-regulation nos receptores pós-sinápticos 5-HT1A e 5-HT2. Bjerkenstedt et al. (2005), observaram a eficácia e a aceitação do *Hypericum LI 160* comparadas à fluoxetina e ao placebo em indivíduos com depressão leve a moderada (de acordo com o DSM-IV) durante quatro semanas. A proporção dos pacientes que responderam ao tratamento foi similar em todos os grupos (38% para o *Hypericum*; 37% para fluoxetina e 41% do placebo), nenhum resultado significativamente diferente foi observado na mensuração da eficácia, exceto pelo índice de remissão (*Hypericum* 24%; fluoxetina 28% e placebo 7%). O *Hypericum perforoatum L.* obteve uma aceitação significativamente melhor que a fluoxetina apesar de se mostrarem igualmente efetivos no tratamento em curto prazo e superiores ao placebo.

Ainda de acordo com o estudo de Chiovatto et al. (2011), Murck et al. (2005) realizaram um estudo que buscou avaliar se o extrato da erva de São João é efetivo em pacientes com TDM. Neste estudo concluiu-se que em um grupo de pacientes com TDM, o *Hypericum perforoatum L.* mostrou tendência para maior eficácia em comparação à fluoxetina e placebo usando ANCOVA (Análise de covariância). Todos os estudos analisados utilizaram doses de 900 mg de *Hypericum*, administrados de uma a três vezes ao dia, contra 20 mg de fluoxetina uma vez ao dia dose essa estabelecida como efetiva num primeiro momento na abordagem dos sintomas de TDM, mas passível de aumento em até 80 mg ao dia.

Outra espécie vegetal escolhida para compor a revisão foi a *Rhodiola rosea L.* Em um estudo realizado por Amsterdam e Panossian (2016) ao tratar da *Rhodiola rosea L.* como um suposto antidepressivo botânico foi observado que ao reverem o anterior estudo de Panossian et al., (2008b), constataram que 20mg/kg do extrato de *Rhodiola rosea L.* exibiu um maior efeito do tipo antidepressivo quando comparado a imipramina 30mg / kg ou *H. perforoatum* 20mg / kg. A *Rhodiola rosea L.* possui constituintes ativos como Rodiolosídeo (salidroside) e tirosol. Os efeitos antidepressivos do salidroside também foram encontrados no modelo de depressão olfatória bulbectomizada em ratos. O tratamento crônico por 2 semanas com salidroside reduziu significativamente o TNF- α e IL-1 β e aumento da expressão do receptor de glicocorticoide e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo, além de reduzir a produção do hormônio liberador de corticotropina hipotalâmico (CRH) e corticosterona sérica como sugere Yang et al. (2014).

O estudo de Mannucci et al. (2012) reforçou também que o extrato de 1500mg / kg de *Rhodiola rosea L.* também pareceu crescer os níveis de serotonina e promover a proliferação e diferenciação de células-tronco neurais no hipocampo do modelo de depressão induzida por estresse em ratos, um processo que provavelmente desempenha um papel possível na reparação de neurônios hipocámpais lesados, como já visto antes no estudo de Chen et al. (2009). Enquanto a maioria das drogas antidepressivas convencionais para a depressão modula a atividade da monoamina e da indolamina no cérebro, dados atuais sugerem que o efeito antidepressivo de *R. rosea* pode estar associado a mediadores-chave da resposta ao estresse, regulação da homeostase da atividade do eixo HPA, modulação das vias de sinalização do receptor acoplado à proteína G (GPCR) e outras redes moleculares envolvidas na depressão como colocado ainda por Panossian et al. em seus estudos realizados em 2012, 2013 e 2014.

Mao et al. (2014, 2015) realizaram um aleatório ensaio duplo-cego de 12 semanas de prova de efeito de *Rhodiola rosea L.* versus sertralina (um antidepressivo convencional) versus placebo. O estudo buscou obter dados preliminares de segurança e eficácia sobre a ação antidepressiva relativa do extrato da planta em questão versus sertralina em pacientes ambulatoriais com transtorno depressivo maior leve a moderado. O estudo foi iniciado com uma cápsula por dia durante as primeiras duas semanas. Continuando por mais duas semanas até uma dose máxima de quatro cápsulas por dia nas 6 a 12 semanas de estudo de terapia. Segundo o estudo em questão, não houve diferença estatisticamente significativa na mudança ao longo do tempo para as pontuações HRSD (Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão) entre os grupos de tratamento e o declínio nas pontuações HRSD na semana 12 foi ligeiramente maior para a sertralina, sendo assim *Rodiola rosea L.* teve 1,4 vezes a chance de melhora, e os indivíduos que tomaram sertralina tiveram 1,9 vezes a chance de melhora, na semana 12 de tratamento versus placebo. Em contrapartida, mais indivíduos relataram eventos adversos relacionados ao estudo usando sertralina (63,2%) versus *R. rosea* (30,0%) ou placebo (16,7%) ($p = 0,012$). Dois indivíduos interromperam antecipadamente o tratamento com sertralina, enquanto nenhum indivíduo descontinuou prematuramente o tratamento com *Rhodiola rosea L.* ou placebo.

Bangratz et al. (2018) em sua avaliação sobre uma combinação de *Rhodiola rosea L.* e açafraão no tratamento da depressão leve a moderada utilizou em seu estudo pacientes adultos com idades entre 18-85 anos de ambos os sexos recrutados por clínicos gerais acostumados a recomendar suplementos dietéticos para pacientes que sofrem de depressão leve e moderada. O estudo foi finalizado com 41 (Quarenta e um) participantes e, de acordo com os resultados dos grupos clínicos, considerou-se que a depressão melhorou muito em 78,1% (32 de 41) dos pacientes após a suplementação de acordo com a CGI-I (Clinical Global Impression – severity), além disso, os pacientes declararam sentir-se melhor após 2 semanas de suplementação, 62,5% (25 de 41) após 4 semanas e 74,4% (29 de 41) após 6 semanas. Demonstrando assim que após 6 semanas de suplementação, com uma combinação de *Rhodiola* e açafraão, os escores de ansiedade HADS foram reduzidos significativamente em 0,30% no grupo estudado.

Em relação ao açafraão, espécie com efeitos a serem estudados mais a frente, foi notado ainda por Bangratz et al. (2018) que a eficácia do açafraão para o tratamento da depressão leve a moderada foi demonstrada em vários ensaios clínicos duplo-cegos randomizados. Nestes estudos, um extrato de *Crocus sativus L.* estimados na dose de 30 mg por dia durante 6 semanas e 100 mg por dia durante 12 semanas foi mais eficaz do que o placebo. Este extrato (30 mg / dia por 6 semanas) teve efeitos semelhantes aos da fluoxetina (20 mg / dia) e imipramina (100 mg / dia). Além disso, como estudado por Mao et al. (2015) um extrato de raiz de *Rhodiola rosea L.* foi associado a menos eventos adversos e melhor tolerado do que um antidepressivo convencional em pacientes com depressão, sendo tal fato confirmado também anteriormente por Darbinyan et al. (2007).

Em outro estudo sobre o uso da raiz de ouro na depressão, este realizado por El-Alfy et al. (2012), foi visto que um estudo realizado por Olsson et al. (2009) examinou a eficácia e segurança da planta em questão em pacientes que sofrem de fadiga relacionada ao estresse. O estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou o efeito da administração de quatro comprimidos diários de 576 mg de extrato na qualidade de vida, sintomas de fadiga, depressão, atenção, bem como a resposta do cortisol salivar ao despertar. Após 28 dias de tratamento, o extrato mostrou melhora significativa em relação a um grupo de controle com placebo no que diz respeito aos sintomas de fadiga, desempenho mental e resposta do cortisol ao estresse do despertar. Nenhum efeito colateral significativo foi relatado no estudo.

Mais recentemente Gao et al. (2020) em seu estudo sobre os feitos antidepressivos da cápsula de *Rhodiola* combinada com sertralina para transtorno depressivo maior, ao fazer uma avaliação duplo-cego conseguiu concluir que seus resultados mostraram que a cápsula da *Rhodiola rosea L.* possui uma atividade antidepressiva clara e significativa em pacientes que sofrem de depressão leve a moderada. Quando administrado na dosagem de um comprimido contendo 0,3 g de *Rhodiola rosea*

L., diariamente, durante um período de 12 semanas, foi possível demonstrar redução estatisticamente significativa no nível dos sintomas de depressão, bem como em sintomas específicos de depressão, como insônia, instabilidade emocional e somatização. Em doses mais elevadas, dois comprimido por dia durante um período de 12 semanas pôde ser demonstrado um efeito positivo adicional. Sem efeitos colaterais resultantes do tratamento a serem detectada em qualquer grupo dos dois grupos, especialmente na alta dose de *Rhodiola*. O mecanismo fisiológico pelo qual *Rhodiola rosea L.* exerce seu efeito permanece vago, porém um estudo recente demonstrou que a espécie tem uma forte atividade inibitória na MAO-A e MAO-B, superior a 80% a uma concentração de 100 µg / ml (Van Diermen et al., 2009).

Segundo afirma Ross (2014), *Rhodiola rosea L.* demonstrou ter poucos efeitos adversos. No entanto, é caracterizado por ter um efeito antidepressivo ativador e é contraindicado em pacientes com transtorno bipolar porque tem o potencial de induzir mania nesses indivíduos. Em alguns indivíduos que tendem a serem ansiosos, eles podem experimentar níveis aumentados de ativação ou agitação, sendo necessária uma redução na dosagem.

Ao tratar-se do *Crocus sativus L.*, Ahmadpanah et al. (2019) em seu estudo comparando o efeito da espécie *Crocus sativus L.* com o da sertralina em sintomas de depressão entre pessoas idosas com transtorno depressivo maior, fazendo um estudo duplo-cego utilizando 50 pessoas de idade igual ou superior a 60 anos onde, um grupo de indivíduos receberam 60 mg de açafração em cápsulas por dia durante seis semanas consecutivas e outro grupo receberam 100 mg de cápsula de sertralina industrializada. As principais conclusões do estudo foram que entre pessoas diagnosticadas com transtornos depressivos maiores (TDM) tanto *Crocus Sativus L.* (açafração) e sertralina no tratamento terapêutico as dosagens diminuíram os sintomas de depressão em um lapso de tempo de seis semanas, conforme avaliado por especialistas. Ao final, notou-se que o tratamento com açafração ou com sertralina não apresentou vantagens ou desvantagens quanto à eficácia.

Ghajar et al. (2016) por sua vez estudou a comparação do *Crocus sativus L.* versus citalopram no tratamento de transtorno depressivo maior com angústia ansiosa em um ensaio duplo-cego. Em seu estudo foram utilizados pacientes entre 18 e 65 anos com diagnóstico de depressão leve a moderada com angústia ansiosa durante seis semanas utilizando 20 mg de citalopram e 15 mg de açafração. Ao final do estudo chegou-se a conclusão que o açafração obteve resultados satisfatórios no tratamento de TDM leve a moderado com angústia ansiosa (15 mg, 2 cápsulas por dia). Neste estudo clínico duplo-cego e randomizado de *Crocus sativus L.* versus citalopram no tratamento da depressão leve a moderada com ansiedade concomitante, o açafração demonstrou ser tão seguro e eficaz como citalopram por até 6 semanas após o início do tratamento.

Outro estudo ao qual tratava do açafração como antidepressor foi o de Dai et al. (2020), onde trazia a questão da segurança e eficácia do *Crocus sativus L.* para tratamento da depressão leve a moderada. Concluiu-se que além do açafração, outras alternativas também são sugeridas como tratamento eficaz para pacientes com depressão. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é recomendada por estudiosos como Ravindran et al. (2016). No entanto, uma investigação anterior indicou que a eficácia da TCC no tratamento da depressão leve a moderada foi inferior à do açafração (Yang et al., 2018). Enquanto isso, o sucesso da TCC depende muito da habilidade profissional dos terapeutas e da coordenação dos pacientes. Com o uso do açafração, essas limitações podem ser evitadas. Assim, o açafração pode ser a melhor alternativa de tratamento para a depressão (Akhondzadeh et al., 2007). Mazidi et al. (2016) demonstraram que as pétalas de *Crocus sativus L.* são capazes de produzir um resultado significativamente melhor nos sintomas depressivos do que o placebo. Segundo ainda relatado por Dai et al. (2020), o efeito antidepressivo do açafração pode ser atribuído ao aumento dos níveis de serotonina e à inibição da recaptção da serotonina, dopamina e norepinefrina nas sinapses (Baghban Taraghdari et al., 2015; Wang et al., 2010).

Lopresti et al. (2018) ao estudar a utilidade do *Crocus sativus L.* para o tratamento da ansiedade juvenil e dos sintomas depressivos com auxílio de ensaios duplo-cego utilizando 14mg de comprimido contendo extrato de açafração durante 8 semanas, constatou que o açafração é eficaz na redução sintomas gerais de internalização e exibiram maiores benefícios sobre os sintomas associados com ansiedade de separação, depressão e fobia social. Entretanto, essas melhorias foram relatadas

principalmente pelos jovens diretamente, uma vez que benefícios inconsistentes foram observados pelos pais. Em geral, levando em consideração a perspectiva dos adolescentes, o tratamento com açafração foi associado a uma média de 33% redução no total de sintomas de internalização, em comparação com uma melhora de 17% no placebo. Trinta e sete por cento dos jovens também tiveram uma resposta ao tratamento com açafração (definido como uma redução de pelo menos 50% nos sintomas de internalização), em comparação com apenas 11% dos jovens com placebo. Do ponto de vista dos pais, houve uma diferença estatisticamente significativa em sintomas gerais de internalização entre as condições de açafração e placebo ao longo do tempo (melhoria média de 40% e 26%, respectivamente); no entanto, nenhuma diferença na porcentagem de tratamento respondentes e pontuações de subescala foram encontrados.

Marx et al. (2019) e Hausenblas et al. (2013) realizaram meta-análises afim de identificar estudos que comprovassem o uso do açafração no tratamento da depressão. Em seus estudos foi constatado por Marx et al. (2019) que os resultados de sua meta-análise foi coincidente com duas outras já realizadas anteriormente, sendo estas de Dubyak et al. (2013) e Yang et al. (2018), onde o açafração teve um grande efeito positivo quando comparado com o placebo para depressão ($g = 0,99$, $P < 0,001$) e ansiedade ($g = 0,95$, $P < 0,006$). Para resultados depressivos, o açafração também teve um grande efeito positivo quando utilizado como um tratamento adjuvante para antidepressivos ($g = 1,23$, $P = 0,028$) e quando comparado com medicamentos antidepressivos, não houve diferença significativa entre os grupos ($g = 0,17$, $P = 0,33$). Os estudos incluídos demonstram que a suplementação de açafração parece ser bem tolerada com poucos eventos adversos relatados.

Em relação à Hausenblas et al. (2013), em seu estudo, este conseguiu observar que os efeitos da suplementação de açafração versus grupos de controle com placebo, foi bastante a favor da suplementação de açafração. Em comprovação a esses efeitos, estudos de Akhondzadeh et al. (2007); Noorbala et al. (2005) e Akhondzadeh et al. (2004) serviram de base. Chegou-se a conclusão que os efeitos da suplementação de açafração em comparação com grupos de antidepressivos (seja fluoxetina ou imipramina), apresentou melhorias significativas nos sintomas depressivos sendo observadas entre os participantes em ambas as condições. Não foram observadas diferenças significativas na redução dos sintomas depressivos entre os participantes nas condições de açafração e antidepressiva. Nestes estudos, houve um maior número de efeitos adversos associados ao uso do medicamento antidepressivo imipramina em comparação com o açafração. Tomados em conjunto, os resultados dos ensaios incluídos nesta meta-análise indicam que o açafração é uma estratégia eficaz para o tratamento de TDM no uso de curto prazo. Em todos os estudos revisados, eventos adversos, incluindo dores de cabeça e náuseas, foram relatados com frequência. Nos dois estudos que compararam o açafração a um placebo, não houve diferenças significativas nos eventos adversos. Dada a curta duração dos ensaios clínicos até o momento (ou seja, 6 a 8 semanas), os efeitos a longo prazo são atualmente desconhecidos. Resta determinar o quão seguro este suplemento nutricional é para uso em longo prazo.

Mazidi et al. (2016) realizou um estudo duplo-cego para observar a atividade do açafração no tratamento de ansiedade e depressão. Seu ensaio utilizou 60 pacientes que receberam uma cápsula de 50 mg de açafração duas vezes ao dia como o grupo de estudo ou a mesma dosagem de uma cápsula de placebo do grupo de controle por 12 semanas. A randomização foi realizada usando um código gerado por computador. Os pacientes foram examinados por um único psiquiatra no início do estudo em 3, 6 e 12 semanas. Concluiu-se que o estudo mostrou que o açafração iniciou uma melhora de humor em pacientes com depressão leve a moderada e nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois tipos de ansiedade associados ao grupo de placebo após 12 semanas de grupos no início do estudo para a pontuação do BDI (Beck Depression Inventory) que trata-se de um questionário utilizado para averiguar o nível de depressão, para o tratamento da depressão e BAI (Beck Anxiety Inventory) que trata-se de um questionário utilizado para averiguar o nível de ansiedade, para o tratamento da ansiedade. Esta descoberta mostrou melhorias nas pontuações dos questionários BDI e BAI comparando os dois grupos.

Mazidi et al. (2016) mostra ainda que o uso do açafração e sua atividade antidepressiva é confirmada nos estudos de Georgiadou et al. (2012) e Wang et al. (2010) onde estes afirmam que o açafração pode exercer seu efeito antidepressivo

moderando os níveis de certos neurotransmissores, compreendendo serotonina (um neurotransmissor que melhora o humor). Embora tenha sido sugerido que o açafão aumenta os níveis de serotonina no cérebro, o mecanismo de ação preciso para isso não foi identificado. Mais especificamente, o extrato de açafão pode inibir a recaptação da serotonina nas sinapses. A inibição da recaptação sináptica da serotonina mantém os níveis de serotonina no cérebro. Este mecanismo sugerido é apoiado por estudos em animais, que suportam as propriedades antidepressivas em extratos provenientes de várias partes da planta açafão.

Por fim, Tabeshpour et al. (2017) tratou sobre o uso do *Crocus sativus L.* em mães que sofrem de depressão pós-parto leve a moderada também fazendo uso de estudo de forma duplo-cego. Em seu estudo foram utilizadas 60 mães que amamentam com depressão leve a moderada que tiveram uma pontuação máxima de 29 no Inventário de Depressão de Beck aos quais utilizaram 30 mg de açafão ou placebo durante um período de 8 semanas. O desfecho primário foi uma mudança nas pontuações do BDI-II oito semanas após o tratamento em comparação com a linha de base. As taxas de resposta e remissão foram consideradas medidas de desfecho secundárias. Resultados: O açafão teve um impacto mais significativo nas pontuações do BDI-II do que o placebo. Os escores médios do BDI-II diminuíram de $20,3 \pm 5,7$ para $8,4 \pm 3,7$ para o grupo de açafão, no final da avaliação o grupo açafão estava com 43% de remissão em relação ao grupo placebo além de as taxas de resposta para o tratamento com açafão ter sido de 66% em comparação a 6% para o grupo que usava o placebo. A dose máxima segura de açafão durante o período de amamentação é 750 mg / kg com afirma Bahmani et al., (2014), portanto, 30 mg / dia de açafão (5 mg de crocina) podem ser usados com segurança pela amamentação mães.

5. Conclusão

Conclui-se que as espécies de plantas estudadas possuem extensa possibilidade de inserção no tratamento da depressão, seja em adolescente, adultos, idosos e até mesmo mulheres grávidas, amamentando ou em depressão pós-menopausa, sendo estes quatro últimos grupos ainda mais sensíveis a experimentarem quaisquer efeitos adversos aos componentes das plantas que foram estudadas. Sabendo-se que as plantas possuem elevado número de substâncias químicas e que muitas já foram estudadas, explorar produtos naturais pode vir a mostrar a cura o melhora dos sintomas de muitas doenças. Das espécies escolhidas para compor esta revisão observou-se baixos efeitos adversos e tóxicos nos diferentes grupos que foram utilizados nos estudos. Assim, espera-se que tais resultados contribuam com o direcionamento de novos estudos sobre as espécies em questão, orientando pesquisas em outras áreas que possam ainda não ter sido explorada bem como outros compostos extraídos que possam se mostrar promissores para a comunidade científica como alternativa terapêutica. Como visto durante o artigo muitos pacientes não se adequam aos tratamentos convencionais e desta forma, surge a oportunidade em investir em terapias alternativas ou complementares.

Referências

- Ahmadpanah. M., Ramezanshams. F., Ghaleiha. A., Akhondzadeh. S., Bahmani. A. S., Brand. S. (2019). *Crocus Sativus L.* (açafão) versus sertralina nos sintomas de depressão entre pessoas idosas com transtornos depressivos maiores - um duplo-cego, estudo de intervenção randomizado, Pesquisa de psiquiatria.
- Akhondzadeh Basti A, Moshiri. E., Noorbala. A. A., Jamshidi. A. H., Abbasi. S. H., Akhondzadeh. S. (2007). Comparação da pétala de *Crocus sativus L.* e fluoxetina no tratamento de pacientes ambulatoriais deprimidos: um ensaio piloto duplo-cego randomizado. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 31: 439 - 442.
- Akhondzadeh. S., Fallah-Pour. H., Afkham. K., Jamshidi. A. H., Khalighi-Cigaroudi. F. (2004). Comparação de *Crocus sativus L.* e imipramina no tratamento da depressão leve a moderada: um ensaio piloto duplo-cego randomizado [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern Med*, 4:12.
- Akhondzadeh. B. A., Moshiri. E., Noorbala. A. A., Jamshidi. A. H., Abbasi. S. H., Akhondzadeh S. (2007). Comparação da pétala de *Crocus sativus L.* e fluoxetina no tratamento de pacientes ambulatoriais deprimidos: um estudo piloto duplo-cego randomizado. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 31 (2): 439-442.
- Apaydin. E. A., Maher. A. R., Shanman. R., Booth. M. S., Miles. J. N. V., Sorbero. M. E., Hempel. S. (2016). A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Apaydin et al. Systematic Reviews* 5:148.
- Amsterdã. J. D., Panossiano. A. G. (2016). *Rhodiola rosea L.* as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine*. Volume 23.

- Baghban-Taraghdari. S, Nematy. M., Mazidi. M., Kamgar. M., Soukhtanloo. M., Hosseini. M., Rakhshandeh. H., Norouzy. A, Esmaily. H. (2015). O efeito do extrato hidroalcoólico de *Artemisia absinthium* no apetite em ratos machos. *Avicenna J Phytomed*. 5: 78 – 83
- Bahmani, M., Rafieian, M., Baradaran, A., Rafieian, S., Rafieian-Kopaei, M. (2014). Avaliação de nefrotoxicidade e hepatotoxicidade de *Crocus sativus* estigmas em recém-nascidos de camundongos amamentando. *J Nephrop*. 3, 81–85.
- Bangratz. M., Abdellah. S. A., Berlin. A., Blondeau. C., Guilbot. A., Dubourdeaux. M., Lemoine. P. (2018). A preliminary assessment of a combination of rhodiola and saffron in the management of mild–moderate depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 14 1821–1829
- Barnes. J., Anderson. L. A., Phillipson. J. D. (2001). Erva de São João (*Hypericum perforatum* L.): uma revisão de suas propriedades químicas, farmacológicas e clínicas. *J. Pharm. Pharmacol*. 53 (5), 583 - 600 .
- Bjerkenstedt. L., Edman. G., Alken. R. (2005). *Hypericum* extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(1):40-7
- Chen. Q, G., Zeng. Y, S., Qu. Z, Q., Tang. J, Y., Qin. Y, J., Chung. P., Wong. R., Hägg. U. (2009). Os efeitos do extrato de *Rhodiola rosea* no nível de 5-HT, proliferação celular e quantidade de neurônios no hipocampo cerebral de ratos depressivos. *Fitomedicina*, 16, 830–838.
- Chiovatto. R, D., Fukuda. E, Y., Feder. D., Zotti Nassis. C. (2011). Fluoxetina ou *Hypericum perforatum* no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado: Uma revisão. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, 36 (3), p. 168-75.
- Darbinyan. V., Aslanyan. G., Amroyan. E., Gabrielyan. E., Malmström. C., Panossian. A. (2007). Ensaio clínico de *Rhodiola rosea* L. extrato SHR-5 no tratamento da depressão leve a moderada. *Nord J Psychiatry*., 61 (5): 343–348.
- Deligiannidis. K, M., Freeman. M, P. (2013). Complementary and alternative medicine therapies for perinatal depression. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*.
- Dubyak. P, J. (20130). Açafraão (*Crocus sativus* L.) e transtorno depressivo maior: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *J Integr Med.*; 11, 377–383.
- Eatemadnia. A., Ansari. S., Abedi. P., Najar. S. (2019). The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled Trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 45, Pages 109-113
- Ernst. E.(2002) O risco de fitoterápicos comumente usados: Ginkgo, Erva de São João, ginseng, Echinacea, Saw Palmetto e Kava. *Ann. Intern. Med*. 136 (1), 42 – 53.
- Gao. L., Wu. C., Liao. Y., Wang. J. (2020). Antidepressants effects of *Rhodiola* capsule combined with sertraline for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled clinical Trial. *Journal of Affective Disorders*. 265 (15), 99-103.
- Georgiadou G, Tarantilis PA, Pitsikas N. (2012). Effects of the active constituents of *Crocus Sativus* L., crocins, em um modelo animal de transtorno obsessivo-compulsivo. *Neurosci Lett*; 528 (1): 27 - 30.
- Ghajar. A., Neishabouri. SM., Velayati. N., Jahangard. L., Matinnia. N., Haghghi. M., Ghaleiha. A., Afarideh. M., Salimi. S., Meysamie. A, Akhondzadeh. S. (2016). *Crocus sativus* L. versus Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder with Anxious Distress: A Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Psychiatric Research Center, Roozbeh Psychiatric Hospital Tehran University of Medical Sciences South Kargar Street 13337, Tehran Iran*.
- Hausenblas. H, A., Saha. D., Dubyak. P, J., Anton. S, D. (2013). Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med*. 11(6): 377-383.
- Hoban. C, L., Byard. R, W., Musgrave. I, F. (2015). Uma comparação de padrões de notificação de reação adversa espontânea a medicamentos com St. John 's mosto e fluoxetina durante o período de 2000-2013. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 42 (7): 747 – 51
- Hosseinzadeh. H., Younesi. H, M. (2002). Efeitos antinociceptivos e antiinflamatórios de *Crocus sativus* L. stigma e extratos de pétalas em camundongos. *BMC Pharmacol*. 2: 7.
- Kaufmann. F, N., Gazal. M., Bastos. C, R., Kaster. M, P., Ghisleni. G. (2016). Curcumin in depressive disorders: a novel view of potential mechanisms, pre-clinical and clinical findings. *Europ J Pharmacol*. 784:192–8.
- Klier. C, M., Schmid-Siegel. B., Schafer. M, R. (2006). São João ' Hiperforina (*Hypericum perforatum*) e amamentação: concentrações plasmáticas e de leite materno de hiperforina para 5 mães e 2 bebês. *J Clin Psychiatry*. 67: 305 - 9.
- Kristina. M., Deligiannidis. M, D., Marlene P. Freeman. (2014). *Gynaecology*. Vol 8, Pages 85-95.
- Lili. D., Chen. L., Wang. W. (2020). Safety and Efficacy of Saffron (*Crocus sativus* L.) for Treating Mild to Moderate Depression A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 208 (4).
- Linde. K., Mulrow. C, D., Berner. M. (2005). St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Lopresti. A, L., Drummond. P, D., Inarejos-García. A, M., Prodanov. M. (2018). Affron®, a standardised extract from saffron (*Crocus sativus* L.) for the treatment of youth anxiety and depressive symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Af ective Disorders*, 0165-0327, (17), 32713-1.
- Mannucci. C., Navarra. M., Calzavara. E., Caputi. A, P., Calapai. G. (2012). Serotonin inenvolvimento em *Rhodiola rosea* atenuação de sinais de abstinência de nicotina em ratos. *Phytomedicine*, 19, 1117–1124.
- Mao. J, J., Xie. S, X., Zee. J., Soeller. I., Li. S, Q., Rockwell. K., Amsterdam. J, D. (2015). *Rhodiola rose* vs. sertralina para transtorno depressivo maior: um ensaio randomizado controlado por placebo. *Phytomedicine* 22, 394–399

- Mao, J. J., Li, Q. S., Soeller, I., Xie, S. X., Amsterdam, J. D. (2014). Terapia de *Rhodiola rosea* para transtorno depressivo maior: um protocolo de estudo para um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *J. Clin.*
- Markowitz, J. S., Donovan, J. L., DeVane, C. L., Taylor, R. M., Ruan, Y., Wang, J. S., Chavin, K. D. (2003). Efeito da erva de São João no metabolismo do fármaco por indução da enzima 3A4 do citocromo P450. *JAMA*, 290 (11), 1500 - 1504 .
- Marx, W., Lane, M., Rock, T., Ruusunen, A., Loughman, A., Lopresti, A., Marshall, S., Berk, M., Jacka, F., Dean, O. M. (2019). Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* VR ,77(8):557–571.
- Marinho, M.L., Alves, M.S., Rodrigues, M.L.C., Rotondano, T.E.F., Vidal, I.F., Silva, W.W., Athayde, A.C.R. (2007). A utilização de plantas medicinais em medicina veterinária: um resgate do saber popular. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 9 (3), p.64-69.
- Mazidi, M., Shemshian, M., Mousavi, S. H., Norouzy, A., Kermani, T., Moghiman, T., Sadeghi, A., Mokhber, N., Ghayour-Mobarhan, M., Ferns, G. (2016). A double-blind, randomized and placebocontrolled trial of Saffron (*Crocus sativus* L.) in the treatment of anxiety and depression. *J Complement Integr Med.*
- Moshiri, M., Vahabzadeh, M., Hosseinzadeh, H. (2016). Aplicações clínicas do açafrão (*Crocus sativus*) e seus constituintes: Uma revisão. *Drug Res (Stuttg)*. 65: 287 - 295.
- Müller, W. E., Rolli, M. (1997). Effects of *Hypericum* extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*.30(2), 102-7.
- Moretti, M, E. Maxson, A., Hanna, F. (2009). Avaliando a segurança de *St. John ' s Wort* na gravidez humana. *Reprod Toxicol*, 28:96 - 9 .
- Müller, W. E., Kasper, S. (1997). Clinically used antidepressant drugs. *Pharmacopsychiatry*. 30(2):71.
- Murck, H., Fava, M., Alpert, J., Nierenberg, A. A., Mischoulon, D., Otto, M, W. (2005). *Hypericum* extract in patients with MDD and reversed vegetative signs: re-analysis from data of a double-blind, randomized trial of *Hypericum* extract, fluoxetine, and placebo. *Int J Neuropsychopharmacol.* (8): 215-21.
- Noorafshan, A., Ashkani-Esfahani, S. (2016). A review of therapeutic effects of curcumin. *Curr Pharm Design*, 19:2032-46.
- Noorbala, A. A., Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., Jamshidi, A, H. (2005). Extrato hidro-alcoólico de *Crocus sativus* L. versus fluoxetina no tratamento da depressão leve a moderada: um ensaio piloto randomizado duplo-cego. *J Ethnopharmacol*, 97 (2): 281-284.
- Olsson, E, M. von Scheele, B. Panossian, A, G. (2009). Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos do extrato padronizado SHR-5 das raízes de *Rhodiola rosea* no tratamento de sujeitos com fadiga relacionada ao estresse. *Planta Med.*, 75 (2), 105-112.
- Panossian, A., Wikman, G. (2014). Eficácia e eficácia baseadas em evidências de Rhoextrato de diola SHR-5 no tratamento de distúrbios associados ao estresse e à idade. In: Cuerrier, Alain (Ed.), *Rhodiola Rosea. Kwesi Ampong-Nyarko Series: Traditional Herbal Medicines for Modern Times* Capítulo 9, CRC Press, pp. 203–221.
- Panossian, A., Wikman, G., Kaur, P., Asea, A. (2012). Os adaptógenos estimulam neuropepexpressão e liberação de Tide Y e Hsp72 em células da neuroglia. *Frente. Neurosci.*
- Panossian, A., Hamm, R., Wikman, G., Efferth, T. (2013). Synergy and antagonism of constituintes ativos de ADAPT-232 no nível de transcrição da regulação metabólica em células isoladas da neuroglia. *Frente. Neurosci.* 7, 16.
- Panossian, A., Hovhannisyann, A., Abrahamyan, H., Gabrielyan, E., Wikman, G. (2008). Estudo farmacocinético e farmacodinâmico da interação do extrato de *Rhodiola rosea* SHR-5 com varfarina e teofilina em ratos. *Phytother. Res.* 23, 351- 357.
- Qin Xiang, N, G., Venkatanarayanan, N, B., Xian, H, C, Y. (2017). Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* . 210(1), Pages 211-221.
- Roder, C., Schaefer, M., Leucht, S. (2004). Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with *St. John's Wort* [in German]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 72:330–43
- Rosa, C., Câmara, S.G., Béria, J.U. (2011). Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. *Ciências & Saúde Coletiva*, 16 (1), p. 311-318.
- Ross, S. M. (2014). A Standardized Extract of *Rhodiola rosea* Is Shown to Be Effective in the Treatment of Mild to Moderate Depression. *Holist Nurs Pract*, 28(3):217–221.
- Singer, A., Wonnemann, M., Müller, W. E. (1999). Hyperforin, um antidepressivo importante constituinte da erva de São João, inibe a captação de serotonina ao elevar o Na + intracelular livre. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290 (3), 1363 - 1368 .
- Tabeshpour, J., Sobhani, F., Sadjadi, S, A., Hosseinzadeh, A., Mohajeri, S, A., Rajabi, O., Taherzadeh, Z., Eslami, S. (2017). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of saffron stigma (*Crocus sativus* L.) in mothers suffering from mild-to-moderate postpartum depression. *Phytomedicine*.
- Van Diermen, D., Marston, A., Bravo, J., Reist, M., Carrupt, P, A., Hostettmann, K. (2009). Inibição da monoamina oxidase por *Rhodiola rosea* L.roots. *J. Ethnopharmacol.* 122, 397-401 .
- VEIGA-Junior, V, F. (2008). Estudo do consumo 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, n. 2, p. 308-313.
- Wang, Y., Han, T., Zhu, Y., Zheng, C, J., Ming, Q, L., Rahman, K. (2010) Propriedades antidepressivas de frações bioativas do extrato de *Crocus sativus* L. *J Nat Med*; 64 (1): 24 – 30
- Wang, Y., Han, T., Zhu, Y., Zheng, C, J., Ming, Q, L., Rahman, K., Qin, L, P. (2010) Antidepressivas das frações bioativas do extrato de *Crocus sativus* EU. *J Nat Med*, 64:24 – 30

Yang, S. J., Yu, H. Y., Kang, D. Y., Ma, Z. Q., Qu, R., Fu, Q., Ma, S. P. (2014). Antidepressivoefeitos semelhantes do salidroside na produção de citocinas pró-inflamatórias induzidas por bulbectomia olfatória e hiperatividade do eixo HPA em ratos. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124, 451–457.

Yang, X., Chen, X., Fu, Y. (2018). Eficácia comparativa e segurança de *Crocus sativus*. para o tratamento de transtorno depressivo maior leve a moderado em adultos: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14: 1297–1305.

Yang, X., Chen, X., Fu, Y., Luo, Q., Du, L., Qiu, H., Qiu, T., Zhang, L., Meng, H. (2018). Eficácia comparativa e segurança de *Crocus sativus* L. para o tratamento de transtorno depressivo maior leve a moderado em adultos: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 14: 1297 - 1305.

Zimmermann, T. M., Clouth, J., Elosge, M., Heurich, M., Schneider, E., Wilhelm, S., Wolfrath, A., (2013). Preferências do paciente para os resultados do tratamento da depressão na Alemanha: um estudo de análise conjunta baseado em escolha. *J. Affect. Desordem.* 148, 210-219 .