

O emprego de ferramentas *in silico* para avaliação da atividade biológica com potencial antidepressivo presentes na *Hypericum perforatum*

The use of *in silico* tools to assess biological activity with antidepressant potential presents in *Hypericum perforatum*

Ana Beatriz Ferro de Melo¹

Eduardo Chaves Ferreira Coelho¹

Pedro Gabriel de Lima Carneiro Borges¹

Renot Alves Irineu Neto¹

Gustavo Modesto Espíndola¹

Leonardo Luiz Borges²

Resumo

A depressão é uma doença emocional e afetiva que causa sintomas como tristeza intensa, pessimismo, isolamento social e insônia. Sua origem é multifatorial, envolvendo fatores biológicos, psicológicos e sociais, e está prevista para se tornar a doença mais comum no mundo até 2030. Após a pandemia de COVID-19, a prevalência global de depressão aumentou em 25%. No Brasil, cerca de 15,5% da população tem depressão ao longo da vida, sendo mais frequente em mulheres e pode ocorrer de diferentes formas. A adesão ao tratamento do referido quadro clínico é um desafio, devido à complexidade da doença, aos efeitos adversos dos medicamentos antidepressivos e ao custo elevado para adquiri-los. Devido a esse motivo, as pesquisas têm se voltado para alternativas terapêuticas de modo a aumentar a adesão medicamentosa de pacientes depressivos. Um exemplo das alternativas citadas é a planta *Hypericum perforatum*, conhecida popularmente como Erva de São João, originária da Europa, Ásia e norte da África. A espécie possui potenciais farmacológicos bem diversos e estima-se que 20% de cada extrato da planta contempla efeitos biológicos. Seus compostos ativos, como a hipericina, demonstraram efeitos antidepressivos ao inibir a enzima monoamina oxidase, responsável pela degradação de neurotransmissores, ou seja, permitindo com que haja concentrações adequadas de neurotransmissores no sistema nervoso central dos pacientes. Este estudo visa investigar, por meio de ferramentas *in silico* e revisão de literatura, o potencial antidepressivo dessa planta, visando contribuir para novas abordagens terapêuticas no tratamento da depressão.

Palavras-Chave: Plantas Medicinais; *Hypericum Perforatum*; *In Silico*.

¹ Graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás).

² Doutor Ciências Farmacêuticas, Professor da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) e da Universidade Estadual de Goiás (UEG).



Abstract

Depression is an emotional and affective illness that causes symptoms such as intense sadness, pessimism, social isolation and insomnia. Its origin is multifactorial, involving biological, psychological and social factors, and is predicted to become the most common disease in the world by 2030. Following the COVID-19 pandemic, the global prevalence of depression increased by 25%. In Brazil, around 15.5% of the population suffers from depression throughout their lives, which is more common in women and can occur in different ways. Adherence to treatment for this clinical condition is a challenge, due to the complexity of the disease, the adverse effects of antidepressant medications and the high cost of acquiring them. Due to this reason, research has beneficial effects on therapeutic alternatives to increase medication adherence in depressive patients. An example of the alternatives mentioned is the *Hypericum perforatum* plant, popularly known as St. John's Wort, native to Europe, Asia and North Africa. The species has truly diverse pharmacological potentials and it is estimated that 20% of each plant extract contains biological effects. Its active compounds, such as hypericin, have demonstrated antidepressant effects by inhibiting the enzyme monoamine oxidase, responsible for manipulating neurotransmitters, that is, allowing specific concentrations of neurotransmitters to exist in the central nervous system of patients. This study aims to investigate, through *in silico* tools and literature review, the antidepressant potential of this plant, contributing to new therapeutic approaches in the treatment of depression.

Keywords: Medicinal Plants; *Hypericum Perforatum*; *In Silico*.

INTRODUÇÃO

O termo depressão refere-se a uma doença caracterizada por um distúrbio emocional e afetivo, acompanhado de sinais clínicos como a tristeza intensa, o pessimismo, o isolamento, a falta de interesse, a insônia e até a irritabilidade¹. A depressão tem correlação causal multifatorial com etiologias biopsicossociais, que inclui alterações neuroquímicas, hormonais e genéticas influenciadas e até determinadas pelo meio social². Dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que nos próximos 20 anos, isto é, em 2030, a depressão será a doença mais comum no mundo, afetando mais pessoas do que qualquer outro problema de saúde.

No mundo, pode-se calcular mais de 450 milhões de pessoas com transtornos mentais³. Após a pandemia de COVID-19, a OMS relatou que a prevalência global da depressão aumentou em 25% e que cerca de 90% dos países pesquisados já incluíram saúde mental e apoio psicossocial em seus planos de resposta a COVID-19. No Brasil, a prevalência de depressão ao longo da vida em 2021 estava em torno de 15,5%. A terceira década da vida é tida como a época mais comum do seu aparecimento, no entanto, pode aparecer a qualquer momento ao longo da vida, sendo mais frequente em mulheres (20%) do que nos homens (12%)⁴.

Clinicamente, a depressão pode ser subdividida em subtipos, a distímia tem como característica ser um quadro mais leve e crônico com frequentes reclamações de cansaço e desânimo; a endógena tem sintomas como a perda de interesse e esquecimento predominante pela manhã; a atípica tem correlação com a inversão dos sintomas, sendo caracterizada por ganho de peso e a dificuldade para conciliar o sono; a sazonal tem um início no outono e inverno, sendo menos frequente no verão; a psicótica consiste em um quadro grave com a presença de delírios e



alucinações; a secundária tem correlação com outros fatores médico-sistêmicos; já a bipolar possui uma alternância com episódios depressivos, principalmente, no início⁵.

Uma das dificuldades terapêuticas da depressão inclui a não adesão ao tratamento, logo, é importante condicionar essa adesão à fatores biopsicossociais interligados, como fatores ligados à doença, ao paciente, a terapêutica ambiental e social e a dinâmica da relação médico paciente, envolvendo uma abordagem farmacológica e psicoterapêutica. É um processo que necessita de acompanhamento médico adequado e paciência, já que envolve períodos de latência (duas semanas) e efeitos adversos, como trouxe o estudo feito pelo Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde em 2012⁶.

Os antidepressivos são classificados com base no neurotransmissor e receptor envolvido em seu mecanismo de ação⁷. Nesse sentido, este projeto tem como objetivo elucidar a atividade biológica como potencial antidepressivo do *Hypericum perforatum* (HP), também conhecido como Erva de São João, pertencente ao gênero *Hypericum* Linn e à família Hypericaceae⁸.

A espécie *Hypericum perforatum* é originária da Europa, Ásia e norte da África, se adaptando bem às regiões temperadas. A planta tem potenciais farmacológicos bem diversos e estima-se que 20% de cada extrato possui efeitos biológicos⁹. Com relação ao potencial antidepressivo, há evidências de que o grupo das antraquinonas e floroglucinol são os principais compostos biologicamente ativos que respondem a essa atividade, dando ênfase para a hipericina e a pseudo-hipericina. Estudos comprovam que a hipericina tem um efeito de inibição da enzima monoamino oxidase, a qual é responsável pela degradação de neurotransmissores possibilitando sua ação antidepressiva¹⁰.

Em conjunto ao potencial antidepressivo da erva de São João, a Organização Mundial de Saúde reportou o aumento de 25% dos casos de depressão no mundo, no primeiro ano após a pandemia³. Além disso, vale ressaltar também, a dificuldade terapêutica devido aos múltiplos fatores que influenciam na etiologia e na ampla possibilidade de efeitos adversos durante o curso e tratamento dessa doença.

Ressaltando, por fim, a importância de elucidar a atividade biológica de novas possibilidades terapêuticas, como a da *Hypericum perforatum*, como potencial antidepressivo por meio da ação da hipericina nos receptores. Logo, este estudo teve o objetivo de pesquisar o espectro de bioatividade dos compostos da *Hypericum perforatum*, empregando ferramentas *in silico* e uma revisão de literatura, a fim de elucidar o potencial efeito central para depressão.

MÉTODOS

A seleção por compostos químicos da espécie *Hypericum perforatum* foi realizada através de uma revisão bibliográfica a partir de artigos científicos publicados na base de dados do PubMed,



SciELO e ScienceDirect por meio dos termos *Hypericum perforatum*, *in silico*, medicine, depression e o operador booleano: AND. A pré utilização da planta medicinal erva-de-são-joão em estudos recentes teve grande importância no estudo, já que foi feita análise estrutural da espécie, contendo várias estruturas químicas elucidadas e nos possibilitando avaliar a predição biológica dos seus compostos.

Os compostos majoritários da espécie, por sua vez, foram estudados com auxílio de métodos e ferramentas *in silico*. Após a identificação das estruturas, a codificação das moléculas foi obtida por meio do site PubChem¹¹. Em primeira análise das moléculas, utilizou-se o servidor PASS Prediction usado para avaliar quais moléculas teriam potencial atividade antidepressiva. A triagem farmacocinética foi realizada com o programa SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Em seguida, foi avaliado a predição da toxicidade através do Protox II¹².

Com essa análise é possível utilizar o programa GOLD Suite 5.7.0 (Mark Thompson and Planaria Software LLC) para avaliar possíveis relevâncias de interações dos compostos da planta com o ligante alvo possível para a avaliar o uso terapêutico futuramente, fazendo com que seja possível também testes *in vivo* e *in vitro* a fim de ser empregados em protocolos clínicos para tratar a depressão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, vale ressaltar a importância da revisão bibliográfica para identificar os compostos já elucidados da planta *Hypericum perforatum*. Por meio dessa análise inicial, foi selecionado dois compostos, a hipericina e hiperforina, com ênfase nesta segunda⁹.

Em segunda análise, foi feito a predição, por meio do servidor PassPrediction (referência pass) dessas duas moléculas para avaliar suas principais ações, para assim fazer a triagem dos marcadores mais promissores para serem objetos de estudos em outros modelos, como *in vivo* e *in vitro*.

Os resultados gerados na Tabela 1 indicam a probabilidade da molécula ser semelhante a estruturas que tenham a função estimada (Pa) e a probabilidade de ter algum erro na predição da atividade biológica (PI). Com isso, foi possível avaliar os melhores compostos a serem observados em conjunto ao objetivo do estudo. Com relação a variável Pa é importante salientar que para que haja maior significância é necessário que seu valor seja maior que 0,700, devido a isso foi possível notar melhor atividade antidepressiva na molécula da hiperforina, como já demonstrado nos estudos.



Tabela 1. Análise de Pa e Pi conforme as funções atribuídas aos compostos presentes na molécula pelo servidor PASS Prediction.

Compostos	Atividade Biológica	Pa	Pi
Hiperforina	Antidepressivo	0,964	0,004
	Tratamento de transtornos de humor	0,962	0,004
	Tratamento neurodegenerativo	0,938	0,004
	Tratamento de Alzheimer	0,930	0,003
	Agonista de apoptose	0,924	0,004
	Estimulante de alfa secretase	0,860	0,000
	Estimulante secretase	0,860	0,000
	Antialcoólico	0,831	0,002
	CYP2C12 substrato	0,898	0,012
	Agonista de integridade de membrana	0,889	0,014
Hipericina	Inibidor Ubiquinol citocromo redutase	0,877	0,010
	Inibidor alceno-1-monoxigenase	0,870	0,003
	Intensificador de expressão TP53	0,846	0,008
	Inibidor flor-de-coral redutase	0,844	0,013
	Inibidor HIF1A	0,839	0,009
	Antineoplásico	0,836	0,008
	Indutor CYP1A	0,828	0,003

Legenda: Pa= Probabilidade do composto apresentar a atividade predita; Pi= probabilidade do composto não apresentar a atividade predita.

Posteriormente, por meio do servidor do *SwissTarget Prediction*, que considera fatores como a absorção no trato gastrointestinal, permeabilidade a barreira hematoencefálica e critérios Lipinski, avaliou-se que a hiperforina tem parâmetros aceitáveis já que, mesmo que não seja permeável a barreira hematoencefálica há indícios, por meio da revisão bibliográfica de que ela promova ação no sistema nervoso central, já que, segundo, estudos clínicos apontam que em depressões leves e moderadas a eficácia curativa equivale à de medicamentos sintéticos e também a hiperforina demonstrou ser capaz de inibir e regular mecanismos envolvidos na neurotransmissão em estudos *in vivo* e *in vitro*^{13,14}.

Com isso, foi possível avaliar esse composto na classificação *Druglikeness*, o que mostrou que estava de acordo com os critérios, como mostra a Tabela 2. Para esse resultado foi usado a regra dos 5 de Lipinski. Ela é utilizada para determinar características farmacocinéticas de compostos e possui objetivo de avaliar a permeabilidade e solubilidade de fármacos administrados pela via oral. A regra é feita com base no LogP (miLogP) que deve ser maior ou igual a 5, a Massa Molecular (MW) menor ou igual a 500, o número de aceptores de ligação de Hidrogênio (nOHNH) menor ou igual a 10 e os doadores de ligação de Hidrogênio (nON) menor ou igual a 5. Quanto mais critérios a molécula seguir, maior a chance de ser ativada por via oral.

Tabela 2. Características farmacocinéticas preditas das moléculas selecionadas. LogP (miLogP), Massa Molecular (MM), o número de aceptores de ligação de Hidrogênio (nOHNH) menor ou igual a 10 e os doadores de ligação de Hidrogênio (nON).

Compostos	miLogP	MM	nON	nOHNH
Hiperforina	8,99	536,78	1	56
Hipericina	5,76	504,44	6	24

A Tabela 3 apresenta as informações geradas pelo laboratório virtual de toxicidade (ProTox-II) e pelo *Swiss Institute of Bioinformatics* (SwissADME), onde é previsto a classificação relacionada à toxicidade. Também é avaliado, conforme a Tabela 4, se o composto tem permeabilidade na barreira hematoencefálica, a absorção no trato gastrointestinal e a dose letal de 50% que, dessa forma, classificam a classe toxicológica de cada composto.

Tabela 3. Perfil de toxicidade e valores deDL50 das estruturas selecionadas a partir da espécie *Hypericum perforatum*.

Composto	Classe de Toxicidade	DL50
Hiperforina	4	1000mg/kg
Hipericina	4	340mg/kg

Tabela 4. Absorção no trato gastrointestinal (GI) e permeabilidade a barreira hematoencefálica (BHE) das moléculas selecionadas a partir da espécie *Hypericum perforatum*.

Composto	Lipinski	Absorção TGI	Permeável a BHE
Hiperforina	Não, 2 violações	Baixo	Não
Hipericina	Não, 2 violações	Baixo	Não

Nos primeiros estudos percebia-se sucesso terapêutico apenas em altas doses, o que inviabiliza o tratamento, no entanto, segundo⁹, posteriormente foi possível perceber que em menores quantidades o extrato de hiperforina é capaz de inibir a recaptação de serotonina, dopamina e noradrenalina. Também foi estudado a inibição de recaptação de glutamato e ácido gamaaminobutírico. Além do efeito antidepressivo, também há estudos que avaliam o potencial antibiótico, antineoplásico e anti-inflamatório da espécie.

Além da inibição da recaptação de neurotransmissores diretamente na fenda, mecanismos como o aumento de sódio intracelular para indiretamente também inibir a recaptação de serotonina gerando um decréscimo no gradiente de sódio entre o neurônio e a fenda sináptica, a inibição da MAO e a modulação dos receptores de serotonina que quando em conjunto podem potencializar o efeito antidepressivo da planta¹³.

Outro estudo comparou a terapia com a planta com uma terapia com fluoxetina e observou que a diferença foi pouco significativa e os efeitos colaterais, como aumento de sono e náusea, por exemplo, foram menores com a planta¹⁵. Além da melhor eficácia, quando comparado a antidepressivos sintéticos, também foi há melhores perfis de segurança e tolerabilidade com o uso da espécie¹⁶.

A erva de São João também tem um efeito positivo em tratamentos para diferentes transtornos psiquiátricos e de humor, como transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de déficit de atenção e transtornos de ansiedade^{16,17}.

Em um estudo feito com camundongos, houve a conclusão de que a atividade antidepressiva tem relação com os efeitos inibitórios, já que o estudo foi feito na administração do extrato em camundongos estressados. Também se concluiu que pode haver mais compostos envolvidos nesse efeito, além da hiperforina, possibilitando ainda mais possibilidades farmacológicas com a espécie¹⁸.

Um fator importante é o fato de que a depressão em gestantes aumenta cada dia mais, apresentando atualmente cerca de uma prevalência de 20% no Brasil. No entanto, por outro lado, a grande maioria das terapias são contraindicadas na gestação, sendo necessário estudar novas terapêuticas, como poderia ser com a erva de São João¹⁹.

O Uso da planta em adultos com depressão teve maior eficácia e segurança em comparação ao placebo e outras drogas antidepressivos padrão, variando apenas com a gravidade do quadro

clínico. Os resultados indicaram que a monoterapia é superior ao placebo em casos leves e moderados.

A única contraindicação encontrada em estudos foi com relação a função renal, já que um artigo evidenciou uma piora renal em um paciente, uma provável insuficiência renal aguda, após o uso do chá, mas que obteve melhora após uma semana com o uso de hemodiálise. Sendo necessário maiores estudos para elucidar o caso¹⁶.

CONCLUSÃO

A substância hiperforina, presente na espécie *Hypericum perforatum*, apresentou os maiores scores nos estudos *in silico*. Foi possível perceber que fatores como a inibição de recaptação de neurotransmissores, o aumento do sódio intracelular e a inibição das MAO são os possíveis mecanismos que podem contribuir para o efeito antidepressivo causado pela planta. No entanto, o efeito relacionado à inibição das enzimas MAO só era vista em grandes concentrações, logo, foi esclarecido nos estudos que, em pequenas quantidades, inibem, principalmente, a recaptação de serotonina com alta potência, explicando seu efeito antidepressivo conhecido popularmente.

Logo, já é possível observar benefícios terapêuticos com o uso dos compostos da *Hypericum perforatum*. Possibilitando, assim, a espécie ser objeto de estudo *in vitro* e *in vivo*, a fim de ser empregado nos protocolos clínicos para tratar a depressão futuramente, com estudos que elucidem melhor seus mecanismos de ação antidepressivos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2005: uma análise da situação de saúde no Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
2. Lafer B, Vallada Filho HP. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 1999;21:12-7.
3. World Health Organization (WHO). Mental health atlas 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.
4. Barnhill JW. Visão geral dos transtornos de ansiedade. In: Manual MSD versão para profissionais de saúde. 2020.
5. Del Porto JA. Conceito e diagnóstico. *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21(1):6–11.
6. Cunha MF. Adesão e não adesão ao tratamento psiquiátrico para depressão. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Universidade Federal de Uberlândia. 2006.
7. Souza FGM. Tratamento da depressão. *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21(1):18-23.



8. Alves ACS, Moraes D, Freitas GBL, Almeida DJ. Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum*. Rev Bras Plantas Med. 2017;16(3):593-606.
9. Souza M, Godinho LC. Atuação do *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão. Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa. 2020;36(71):51-65.
10. Mennini T, Gobbi M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. Life Sci. 2004;75(9):1021-7.
11. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. Nucleic Acids Res. 2021;49(1):1388–95
12. Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. Nucleic Acids Res. 2018;46(1):257-63.
13. Peña AV. Fronteiras das ciências da saúde: tópicos atuais e perspectivas - Volume I. Pantanal Editora; 2023.
14. Patrícia J. Plantas medicinais com ação no sistema nervoso central. Handlenet. 2022; 27.
15. Behnke K, Jensen GS, Graubaum H-J, Gruenwald J. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. Adv Ther. 2002;19(1):43-52.
16. Chagas ALS, Moura HGQ, Sá KRB, Nascimento LCD, Guedes LCP, Moura PGP, et al. Aplicações terapêuticas do *Hypericum perforatum* (erva-de-são-jão) no tratamento da ansiedade e depressão. An da Fac Med Olinda. 2023;1(9):55-63.
17. Kholghi G, Arjmandi-Rad S, Zarrindast M-R, Vaseghi S. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) and depression: what happens to the neurotransmitter systems? Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2022;395(6):629-42.
18. Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, Meyer zu Schwabedissen HE. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. Br J Pharmacol. 2020;177(6):1212-26.
19. Pereira PK, Lovisi GM. Prevalência da depressão gestacional e fatores associados. Arch Clin Psychiatry (São Paulo). 2008;35(4):144-53.

Contato para correspondência:

Eduardo Chaves Ferreira Coelho

E-mail:

eduardoccoe@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos Próprios

