



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Gabriela Ferreira Alegre

Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Eficácia e segurança de plantas medicinais no tratamento da endometriose” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação da Dra. Diva Silva, do Dr. André Paiva e do Professor Doutor Artur Figueirinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Gabriela Ferreira Alegre

Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Eficácia e segurança de plantas medicinais no tratamento da endometriose” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação da Dra. Diva Silva, do Dr. André Paiva e do Professor Doutor Artur Figueirinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

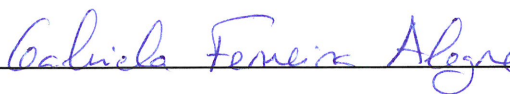
Outubro de 2021

Declaração de autoria

Eu, Gabriela Ferreira Alegre, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016231306, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Eficácia e segurança de plantas medicinais no tratamento da endometriose” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de outubro de 2021.



(Gabriela Ferreira Alegre)

Agradecimentos

À minha mãe, por acreditar incondicionalmente em mim e nunca me deixar desistir de lutar pelos meus sonhos, sem ela nada disto era possível.

Ao meu pai, por me ensinar a ser prática, hábil, criativa e a ser capaz de resolver um problema com a mesma destreza e perfeição de que nem um problema se tratasse.

Aos meus avós. Não há amor como o deles. Por toda a paciência, carinho, e confiança que têm em mim. Por saber que aos olhos deles serei sempre um motivo de orgulho.

A toda a minha família, por todo o amor que me deram, por me fazerem quem sou, um obrigada nunca será suficiente.

Aos meus amigos, aos de sempre, por compreenderem as minhas ausências e estarem sempre lá quando preciso, e aos que Coimbra me trouxe, por todas as histórias, memórias e por tornarem estes 5 anos únicos. A todos vós levo comigo para a vida.

Aos meus afilhados, pela oportunidade de me deixarem entrar nas vossas vidas. Espero ter feito com que Coimbra fosse tanto vossa como é minha.

À Phartuna - Tuna de Farmácia de Coimbra, a quem tanto dei e que tanto me retribuiu. Ficarei eternamente grata por todos os sorrisos, lágrimas, amizades e recordações. Que os seus acordes boémios continuem sempre a ecoar por Coimbra.

À Dra. Diva Silva e restantes colaboradores do Departamento de Garantia de Qualidade da Bluepharma, por todo o profissionalismo e disponibilidade que demonstraram.

Ao Dr. André Paiva e a toda a equipa da Farmácia Estádio, por todos os ensinamentos, confiança e amizade.

Ao Professor Doutor Artur Figueirinha, por toda a disponibilidade, orientação, paciência e simpatia, demonstrados ao longo da escrita desta monografia.

A ti Coimbra, a todos os momentos em ti vividos e a todos os que estão ainda por viver. A todos os sorrisos, memórias, a todas as nossas histórias. A todos os momentos de alegria, que se não fossem em ti, nem o seriam... A ti, cidade onde nasci e cresci e à dúvida de partir, por não saber se sei viver sem ti. À cidade dos amores, dos cantores, dos sonhos realizados. A tudo o que contigo aprendi.

No fundo Coimbra...só a ti.

Índice

CAPÍTULO I - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Abreviaturas	7
1. Introdução	8
2. Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.	9
3. Análise SWOT.....	10
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	11
3.1.1 Receção/Integração	11
3.1.2 Formação interna contínua.....	11
3.1.3 Reuniões <i>Kaizen</i> diárias.....	12
3.1.4 Visão Global sobre o processo de medicamento.....	13
3.1.5 Adaptação do estágio ao contexto pandémico.....	13
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	13
3.2.1 Impossibilidade de assistir a uma auditoria	13
3.2.2 Duração do estágio	14
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	14
3.3.1 Contacto com documentação oficial.....	14
3.3.2 Desenvolvimento de competências	15
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>)	16
3.4.1 Falta do ambiente corporativo e de trabalho.....	16
3.4.2 Competências fora do plano curricular do MIFC.....	16
4. Considerações Finais.....	17
5. Referências Bibliográficas	18

CAPÍTULO II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	20
1. Introdução	21
2. Farmácia Estádio	22
3. Análise SWOT.....	22
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	23
3.1.1 Plano de Estágio	23
3.1.2 Equipa Técnica	24
3.1.3 Contacto com o Sifarma 2000® e Novo Módulo de Atendimento	24
3.1.4 Prestação de Serviços	25
3.1.5 Preparação Individualizada de Medicação (PIM).....	25
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	26
3.2.1 Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) compartilhados.....	26
3.2.2 Preparação de Medicamentos Manipulados	26
3.2.3 Diferenciação dos estagiários.....	27
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	27
3.3.1 Contexto Pandémico atual – COVID-19	27
3.3.2 Heterogeneidade de utentes	28
3.3.3 Duração e Sazonalidade do estágio	28
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>)	28
3.4.1 Receitas Manuais	28

4. Considerações Finais.....	29
5. Bibliografia	30
CAPÍTULO III - MONOGRAFIA	
Resumo.....	32
Abstract.....	33
Abreviaturas	34
1. Introdução	36
2. Endometriose	36
2.1 Definição	36
2.2 Etiopatogenia.....	38
2.2.1 Implantação de tecido endotelial.....	38
2.2.2 Metaplasia celômica.....	39
2.2.3 Teoria Metastática	39
2.2.4 Teoria dos restos embrionários.....	39
2.2.5 Disfunção imunológica.....	39
2.2.6 Fatores Genéticos.....	40
2.3 Prevalência e Fatores de risco.....	40
2.4 Sintomas	41
2.5 Complicações.....	42
2.6 Diagnóstico.....	43
2.7 Classificação.....	44
3. Tratamento convencional da endometriose.....	49
3.1 Tratamento clínico	49
3.1.1 Analgésicos	49
3.1.2 Terapia Hormonal	50
3.2 Tratamento cirúrgico	52
3.3 Lacunas das terapêuticas convencionais.....	54
4. Plantas medicinais no tratamento da endometriose.....	54
4.1 Plantas Medicinais.....	55
4.1.1 <i>Allium sativum</i> L.	55
4.1.2 <i>Viburnum opulus</i> L.	57
4.1.3 <i>Achillea biebersteinii</i> Afan.....	57
4.1.4 <i>Euterpe oleracea</i> Mart.	58
4.1.5 <i>Pinus pinaster</i> Aiton	58
4.1.6 <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	59
4.1.7 <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.....	60
4.1.8 <i>Curcuma longa</i> L.	61
4.1.9 <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze.....	62
4.2 Compostos bioativos derivados de plantas medicinais.....	63
4.2.1 Resveratrol.....	63
4.2.2 Canabinóides.....	64
5. Perspectivas futuras e desafios inerentes	66
6. Bibliografia	68

CAPÍTULO I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A.

Abreviaturas

BLPH – Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A.

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CAPA – *Corrective and Preventive Action*

CC – *Change Controls*

COVID-19 – Doença por Coronavírus (do inglês, *Coronavirus Disease*)

DGS – Direção-Geral da Saúde

EC – Estágio Curricular

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

FC – Farmácia Comunitária

FDA – *Food and Drug Administration*

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GQ – Garantia de Qualidade

IF – Indústria Farmacêutica

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MBR's – *Manufacturing Batch Records*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PQR – *Product Quality Review*

RH – Recursos Humanos

SA – Substâncias Ativas

SOP's – *Standard Operation Procedures*

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

Chegado o quinto e último ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o estudante vê-se na oportunidade de levar para campo, mediante o Estágio Curricular (EC), os conhecimentos adquiridos através do plano de estudos deste curso. Este é um plano extenso e completo, que abrange áreas relacionadas com todo o ciclo do medicamento – desde a sua investigação e desenvolvimento, produção, distribuição e dispensa ao público, seja em meio comunitário ou hospitalar, até à sua retirada do mercado¹.

Todos os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF permitem-nos ir ao encontro do nosso dever como futuros farmacêuticos, salvaguardar a Saúde Pública². Torna-se, portanto, fundamental e preciosa a oportunidade que nos é dada de realizar um segundo estágio para além do obrigatório em Farmácia Comunitária.

Pela sua heterogeneidade e abrangência de matérias, decidi enveredar por um estágio em Indústria Farmacêutica (IF), candidatando-me, através dos protocolos elaborados pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), a um estágio na Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. (BLPH).

A minha preferência pela BLPH assentou no reconhecimento da empresa não só a nível da cidade de Coimbra, onde está sediada e onde moro, mas também a nível nacional, e no *feedback* positivo que obtive de vários antigos estagiários que haviam passado pela empresa.

No seguimento de uma entrevista, fui integrada no departamento de Garantia de Qualidade (GQ), tendo o meu estágio início no dia 11 de janeiro, e término no dia 1 de abril. Durante estes três meses estive sob orientação da Dra. Diva Silva.

O presente relatório, apresentado sob a forma de uma análise SWOT, tem por objetivo uma análise crítica e construtiva daqueles que foram os pontos fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) inerentes ao trabalho desenvolvido e aos conhecimentos adquiridos e assimilados no decorrer do meu estágio curricular na BLPH.

2. Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.

A Bluepharma é uma empresa Farmacêutica sediada em Coimbra. Nasceu da vontade de um grupo de jovens profissionais, ligados ao setor farmacêutico, de não deixar desaparecer desta cidade mais uma indústria, adquirindo, por isso, em 2001, uma das unidades industriais pertencente à multinacional alemã Bayer.

A sua atividade divide-se por três áreas: 1) produção de medicamentos próprios e para terceiros; 2) investigação e desenvolvimento e 3) registo de medicamentos e comercialização de medicamentos genéricos³.

A BLPH tem como principal missão a investigação e desenvolvimento de medicamentos de elevado valor acrescentado e a contínua aposta na qualidade e inovação dos seus processos de fabrico e comercialização, para assim, conseguir fornecer ao mercado farmacêutico produtos a preços competitivos, mas sempre com a máxima qualidade. Esta indústria mostra-se assim empenhada em melhorar não só a qualidade de vida dos Portugueses, permitindo-lhes o acesso a medicação a preços inferiores, mas também a condição financeira do país⁴.

Contando já com 20 anos de história, a experiência adquirida ao longo do tempo, permite a esta empresa farmacêutica prezar por elevados padrões de qualidade dos seus produtos, tal como pelo respeito pelo meio ambiente e salvaguarda das boas condições de trabalho dos seus colaboradores. Desta forma, cumpre com um sistema integrado de Qualidade, Ambiente, Higiene e Segurança⁵.

O departamento de GQ é responsável pela implementação e garantia de cumprimento desse mesmo sistema de gestão integrado, apoiado e sustentado nas Boas Práticas de Fabrico (BPF) e nas normas ISO 9001, ISO 18001 e OHSAS 18001 (sendo estes últimos referenciais/certificações geridos pelo departamento de Sustentabilidade Organizacional) e, por conseguinte, de acordo com as exigências nacionais, europeias e americanas, regulamentadas respetivamente pelo INFARMED, EMA e FDA.





Este departamento divide-se em vários grupos de trabalho, nomeadamente Gestão de Fornecedores e materiais, Produto e Processo, Auditorias e Projetos, com diferentes funções e exigências entre si. Salientam-se ainda atividades de suporte à certificação e libertação de lote (de associação direta à Direção Técnica) e à supervisão do Sistema de Qualidade Farmacêutica.

Algumas das responsabilidades que recaem sobre os colaboradores deste departamento são, por exemplo: preparação de Registos de Fabrico e Embalagem para produtos de desenvolvimento; preparação e elaboração de protocolos e relatórios de Validação de Processo; elaboração de Análises de Risco nas diferentes áreas; revisão da documentação de lote de fabrico e de embalagem; supervisão do processo de fabrico e embalagem; gestão de reclamações; gestão e acompanhamento de investigações laboratoriais; preparação e resposta a auditorias/inspeções; gestão dos fornecedores de matérias-primas, materiais de embalagem e serviços; preparação e realização de auditorias a fornecedores; preparação de relatórios de Revisão da Qualidade do Produto (PQR, *Product Quality Review*); gestão e fecho de desvios, *Change Controls (CC)* e *CAPAs (Corrective and Preventive Actions)*.

3. Análise SWOT

Como referido anteriormente, este relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT, uma ferramenta de planeamento estratégico e gestão que permitirá analisar o meu estágio curricular dividindo-o em duas dimensões, a interna que contempla os pontos fortes e os pontos fracos e a externa que abrange as oportunidades e as ameaças. A Tabela I resume essa mesma análise apresentada, fundamentada e aprofundada posteriormente.

Tabela I – Análise SWOT.

			
<p>Pontos Fortes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Receção/Integração. • Formação interna contínua. • Reuniões <i>Kaizen</i> diárias. • Visão global sobre o processo do medicamento. • Adaptação do estágio ao contexto pandémico. 	<p>Pontos Fracos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impossibilidade de assistir a uma auditoria. • Duração do estágio. 	<p>Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contacto com documentação oficial. • Desenvolvimento de competências. 	<p>Ameaças</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falta do ambiente corporativo e de trabalho. • Competências fora do plano curricular do MICE.

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Receção/Integração

O primeiro contacto efetuado entre a BLPH e os estagiários acontece ainda antes do período do estágio se iniciar. Um *email*, endereçado pela equipa dos Recursos Humanos (RH) é enviado aos futuros estagiários, de forma a fornecer informações pertinentes, tais como a data de início e fim do estágio e o agendamento de uma consulta médica de admissão. Nesse *email*, são também requeridos alguns documentos fundamentais para preparar a chegada de cada estudante à BLPH. Na minha perspetiva, este primeiro contacto torna-se importante na medida que nos introduz à empresa, que será nosso local de trabalho durante três meses, e que demonstra a preocupação e empenho da mesma em preparar um bom estágio para os alunos que irá receber.

No primeiro dia de estágio é, mais uma vez, função da equipa dos RH receber os estagiários com uma sessão de integração. Nessa sessão foi apresentada a história da BLPH, algumas curiosidades acerca da empresa, como funcionam alguns processos internos e as instalações e foi pedido que nos apresentássemos individualmente. Esta sessão permitiu-me ter uma perspetiva geral da empresa e contribuiu para que desde o primeiro momento me sentisse confortável e integrada. Após a apresentação geral, foi fornecido a cada estagiário todo o equipamento necessário, em função do departamento em que estava inserido, sendo no meu caso: cartão de identificação, computador pessoal e respetivos acessórios. É através do computador da empresa que se tem acesso aos documentos e plataformas da empresa, o que se torna relevante na medida em que cria um ambiente corporativo e profissional em que cada colaborador possui todo o material necessário e exclusivo para realizar o seu trabalho.

É também de referir que, aquando da nossa chegada é nos atribuído um tutor que nos acompanha e orienta durante todo o percurso do estágio, criando assim um contacto mais próximo e a quem podemos recorrer para esclarecer dúvidas.

3.1.2 Formação interna contínua

É política da BPLH manter um plano de formação continua para todos os seus colaboradores. Cada plano de formação é adequado à área/departamento onde o mesmo se encontra e inicia-se aquando da entrada do colaborador na empresa, com um conjunto de formações obrigatórias a todos, entre elas, “Sistema Documental – Veeva Vault”, “Boas Práticas de Fabrico”, “Noções de Farmacovigilância: Reações Adversas a Medicamentos”, “Introdução aos Assuntos Regulamentares” e “Melhoria contínua”.

Apesar de existirem determinadas formações lecionadas por pessoas externas à BLPH, a multidisciplinaridade e extensão de matérias inerentes à empresa permite que a maioria delas seja dada pelos próprios colaboradores.

No meu caso, assisti a diversas formações dadas pelos colaboradores do departamento de GQ, que tinham como objetivo partilhar conhecimentos sobre as diferentes funções realizadas no departamento e aprofundar alguns conceitos. Assim tive a oportunidade de adquirir conhecimentos fora do âmbito do meu estágio, contribuindo para uma visão mais global dos processos executados pelo departamento de GQ.

3.1.3 Reuniões *Kaizen* diárias

A metodologia *Kaizen* consiste numa filosofia de melhoria contínua, que pode ser aplicada tanto à vida pessoal e social como à profissional. Quando aplicada a esta última realidade é equivalente a uma política de redução de custos e de desperdício e aumento de produtividade, que deve ser transversal a todos os departamentos e colaboradores de uma empresa. Estes desperdícios podem refletir-se por exemplo em desperdício de espaço, de tempo ou, até mesmo, de recursos.

Estando a BLPH em crescimento exponencial e constante, esta metodologia torna-se importante, na medida em que permite uma otimização de processos e resultados, levando também a uma redução de erros e a um aumento da qualidade dos produtos.

No departamento de GQ a metodologia *Kaizen* é predominantemente observada através das reuniões diárias de departamento. Estas reuniões têm por base uma agenda e um plano de trabalho, baseados nas tarefas realizadas no momento, estando estabelecido que na segunda-feira é apresentado o plano de cada pessoa para a semana que se segue e, na sexta-feira o resumo da semana e nos dias restantes é apresentado o estado dos indicadores de cada um dos grupos de trabalho. Estas reuniões permitem que toda a equipa fique inteirada dos processos e tarefas a serem desenvolvidos naquele momento, que sejam partilhadas informações e esclarecidas dúvidas. Pelas razões apresentadas, as reuniões *Kaizen* apresentaram uma carga muito positiva para o desenrolar do meu estágio curricular, já que, tendo este decorrido, na sua grande maioria, em teletrabalho, permitiram um contacto muito próximo e regular com toda a equipa, incentivando-me também a manter o trabalho para a semana seguinte planeado e organizado.

3.1.4 Visão Global sobre o processo de medicamento

O departamento de GQ encontra-se, como referido anteriormente, dividido em vários grupos de trabalho. Ao longo do meu estágio curricular tive a oportunidade de desempenhar funções em três destes grupos. Iniciei o meu percurso na Gestão de Fornecedores, onde realizei relatórios de avaliação de risco de excipientes a ser propostos a *Reduced Testing*, depois passei para o grupo dedicado ao Produto e Processo, onde atualizei um *Form* de gestão de *Holding Times* e terminei o meu percurso na BLPH no grupo das Auditorias, onde preenchi diversos *Forms* de avaliação e aprovação de relatórios de auditorias a fornecedores de Substâncias Ativas (SA). Este percurso permitiu-me, ao contactar com áreas tão distintas e multidisciplinares, adquirir conhecimentos sobre todo o processo de fabricação, sobre gestão de fornecedores, receção de materiais, boas práticas de fabrico, auditorias e por essa mesma razão, sobre o encadeamento dos diversos processos de garantia de qualidade.

3.1.5 Adaptação do estágio ao contexto pandémico

A pandemia aliada à COVID-19 veio provocar mudanças drásticas na vida tal como a conhecíamos, incluindo a nível profissional. Em concordância com o Plano Nacional e as recomendações da Direção-Geral da Saúde (DGS), a BLPH adotou medidas de contingência, incluindo colocar em teletrabalho todos os profissionais cujas funções se adaptassem a esse mesmo contexto. Foi nestes moldes que decorreu a generalidade do meu estágio. Ainda assim, não considero que a nível de conteúdo e trabalho realizado este tenha sido negativamente afetado, já que ao longo de todo o período de estágio tive um acompanhamento remoto muito atento e estreito, tendo sempre uma formação antes de cada nova tarefa e orientação aquando da sua realização.

Não obstante do plano de contingência, foi-me dada a oportunidade de visitar os laboratórios, zona de produção e embalagem, o que considero ter sido um fator muito importante e enriquecedor. A meu ver, esta experiência é indispensável pois permite ao aluno estagiário visualizar como se procedem na prática os vários conceitos e conhecimentos que adquire ao longo de todo o seu estágio.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Impossibilidade de assistir a uma auditoria

Como referi anteriormente, durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar várias tarefas relacionadas com diferentes áreas da garantia de qualidade, tendo tido, na minha opinião um estágio bastante completo e interdisciplinar. Posto isto, e tendo tido a

oportunidade de desempenhar funções no grupo dedicado às auditorias, penso que a observação de uma auditoria teria sido uma mais-valia para a minha formação. Infelizmente, devido ao curto período de tempo que desempenhei funções relacionadas ao tópico, não existiu essa possibilidade. O que me leva ao ponto seguinte.

3.2.2 Duração do estágio

A FFUC permite aos seus estudantes realizar, mesmo não estando discriminada esta área na formação do farmacêutico em termos legais^{6,7}, um estágio em IF. Estágio este que considero muito valioso em termos educativos e para a formação de bons profissionais. Para que seja possível conciliar este segundo estágio com o obrigatório em Farmácia Comunitária (FC), este pode ter no máximo uma duração de três meses. No entanto, sendo a IF a área profissional mais extensa e multidisciplinar das que temos oportunidade de experienciar no estágio curricular, três meses tornam-se fugazes e até curtos para a quantidade de conhecimentos e matérias que temos oportunidade de adquirir.

O caso que referi no ponto anterior é só um dos exemplos que justificam o porquê de considerar três meses, um período curto para a duração deste estágio. A IF e em particular a qualidade são compostas por processos contínuos, em que a maioria das tarefas são parte integrante de processos complexos e extensos, com indicadores trimestrais, semestrais ou até anuais. Tudo isto colabora para que os três meses de estágio sejam insuficientes para assimilar todos os conceitos com que contactamos e torna praticamente impossível que os estagiários tenham oportunidade de ver o término efetivo dos processos que integram.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Contacto com documentação oficial

A execução das várias tarefas que me foram atribuídas exigiram uma análise e um contacto constante com documentos e diretrizes oficiais. A BLPH elabora documentos internos designados por *Standard Operation Procedures* (SOP's), onde estão descritos diferentes tipos de procedimentos e explicitados diversos conceitos. Tanto no início do estágio como antes de iniciar cada nova tarefa, e sempre que necessário, consultava a SOP referente ao tema. Destaco a oportunidade de ter participado na revisão da SOP relativa aos *Holding Times*, permitindo-me assim compreender como se desenvolve este tipo de procedimento interno.

Em relação à documentação interna, contactei também com Especificações de materiais e produtos, com Protocolos de Validação, *Manufacturing Batch Records* (MBR's) e diversos

tipos de relatórios. Tive também um contacto próximo com a legislação da União Europeia (*Eudralex*), em especial aquando do desempenho de funções ligadas às auditorias a fornecedores de SA, já que exigiu um conhecimento abrangente da Parte II do Volume 4 deste documento.

Considero uma oportunidade ter contactado com este tipo de documentação, já que me permitiu adquirir novos conhecimentos e familiarizar-me com esses mesmos documentos e as suas estruturas, o que considero uma excelente valência caso venha a ingressar numa área de trabalho que exija um entendimento deste tipo de sistema documental tão profundo como a GQ.

3.3.2 Desenvolvimento de competências

A oportunidade de desenvolver tarefas em diferentes áreas da GQ trouxe consigo o benefício de desenvolver também diversas competências, tanto técnicas (*hard skills*) como comportamentais (*soft skills*).

A nível de competências técnicas destaco o contacto com diversos sistemas informáticos, como é o caso do Sistema Documental *Veeva Vault* e do *Software* de Gestão SAP, que contactei pela primeira vez, e do *Excel*, um programa que já me era familiar, mas que tive oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos acerca das suas funções, já que foi ferramenta de uso diário.

As competências comportamentais são aquelas complementares aos conhecimentos técnico-científicos e têm um peso muito elevado para formar um bom profissional. Durante o meu percurso na BLPH apercebi-me efetivamente da importância deste tipo de competências, já que são vitais para o bom funcionamento das várias equipas, departamentos e consequentemente para a empresa em si. Algumas das que pude desenvolver no decorrer do meu estágio foram: colaboração ou trabalho de equipa, a capacidade de trabalhar sob pressão, a adaptabilidade e sobretudo a capacidade de comunicação.

É relevante referir que, como conclusão do estágio, foi-me pedido para elaborar uma apresentação, para todos os colaboradores do departamento da GQ, onde expusesse o trabalho realizado e os conceitos adquiridos ao longo do meu estágio. Esta pequena apresentação foi, na minha opinião, importantíssima no sentido que me permitiu não só consolidar todos os conhecimentos que adquiri, mas também aprimorar as minhas capacidades de comunicação e apresentação, duas competências muito importantes especialmente no departamento onde decorreu o meu estágio.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Falta do ambiente corporativo e de trabalho

Tal como referi anteriormente, a pandemia aliada à COVID-19 em muito veio alterar o percurso dos estágios curriculares, um estágio que previamente era em regime presencial passou, quase na totalidade, para regime de teletrabalho. Como já tinha mencionado, não considero que a nível de competências adquiridas e acompanhamento, o meu estágio tivesse sido negativamente afetado, considerando até um ponto forte a capacidade de adaptação e flexibilidade da BLPH para, ainda que, em teletrabalho apresente aos alunos o melhor estágio curricular possível. Ainda assim, acredito que, a nível de relações interpessoais e do próprio enquadramento no ambiente de trabalho e rotinas diárias corporativas, muito se perdeu. No entanto, compreendo e concordo com todas as medidas tomadas face ao Plano de Contingência.

3.4.2 Competências fora do plano curricular do MICF

Apesar de considerar o plano de estudos do MICF bastante completo, plano esse que nos prepara não só para uma saída profissional, mas para várias, sou também da opinião que nem sempre os conteúdos lecionados nos dão a visão de como se desenvolvem determinados processos práticos. Um exemplo que se tornou muito próximo na realização deste estágio foi a unidade curricular de Gestão e Garantia de Qualidade. Uma disciplina que em tanto deveria estar relacionada com o conteúdo programático do meu estágio curricular no departamento de GQ, mas que francamente pouco me preparou para a realidade profissional da área em questão. Considero esta discrepância uma ameaça para o meu estágio já que, na minha opinião, uma abordagem mais prática à unidade seria suficiente para dar aos alunos uma noção mais real do dia-a-dia dos profissionais que exercem esta área e assim preparar melhor os alunos que por ela decidam também enveredar.

4. Considerações Finais

A IF é, inquestionavelmente, uma das principais saídas profissionais dos formados no MICF. Por essa mesma razão, considero o meu estágio curricular realizado na Bluepharma uma mais-valia para a minha formação, já que me permitiu experienciar este setor e adquirir conhecimentos acerca de todo o processo de fabrico do medicamento.

A realização deste estágio, especificamente no departamento de GQ, demonstrou-se pela sua transversalidade de matérias, como uma oportunidade muito enriquecedora, permitindo-me, através da execução de várias tarefas em diferentes grupos de trabalho, ter uma visão muito abrangente de todos os processos deste setor farmacêutico, desde o contacto com fornecedores, à receção de matérias-primas, ao fabrico de medicamentos e seu embalamento primário e secundário, até aos processos de controlo e garantia de qualidade que acompanham o medicamento desde o seu desenvolvimento até à sua saída do mercado.

Seguramente que esta experiência na BLPH me permitiu apreender um extenso conjunto de conhecimentos e competências que considero de extrema importância para o meu futuro profissional, passe ele pela indústria farmacêutica, por farmácia comunitária ou mesmo por outra saída profissional ligada ao setor.

É por esta mesma razão que considero o estágio curricular, e esta oportunidade que a FFUC proporciona aos seus alunos de poderem selecionar a IF como opção de estágio, tão fundamental à formação de bons profissionais na área farmacêutica.

Em tom de conclusão, acredito que são este tipo de experiências que diferenciam e criam bons farmacêuticos, com conhecimento geral acerca do medicamento e preparados para enfrentar os diversos desafios que o setor farmacêutico lhes apresenta. Gostaria também de deixar um agradecimento à Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. e em particular aos colaboradores do departamento de Garantia de Qualidade pelo excelente estágio que me proporcionaram e por toda a disponibilidade e profissionalismo demonstrado, esperando ter deixado um contributo positivo para a empresa com o trabalho que desenvolvi ao longo dos três meses de estágio.

5. Referências Bibliográficas

1. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Plano de Estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**. [Acedido a 14 de março de 2021]. Disponível em: https://apps.uc.pt/courses/PT/programme/1172/2021-2022?id_branch=20001
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 14 de março de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
3. BLUEPHARMA - **Quem Somos**. [Acedido a 14 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
4. BLUEPHARMA - **Missão, Visão e Valores**. [Acedido a 14 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-mvv.php>
5. BLUEPHARMA - **Cultura de Qualidade**. [Acedido a 14 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-quality.php>
6. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Diretiva 2005/36/CE do parlamento europeu e do conselho de 7 de Setembro de 2005 relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais**. [Acedido a 16 de março de 2021]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02005L0036-20160524&from=EN>
7. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013**. [Acedido a 16 de março de 2021]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA>

CAPÍTULO II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Estádio

Abreviaturas

FC – Farmácia Comunitária

FE – Farmácia Estádio

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de venda exclusiva em farmácia

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada de Medicação

PVF – Preço de venda à farmácia

PVP – Preço de venda ao público

SGQ – Sistema de Gestão da Qualidade

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TRAg – Testes Rápidos de Antígeno

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) possui um plano de estudos extenso e completo, de maneira a formar bons profissionais nesta área da saúde. Como culminar deste longo plano apresenta-se a unidade de Estágio Curricular que compreende uma componente obrigatória de estágio em Farmácia Comunitária (FC)^{1,2}. Não obstante a sua obrigatoriedade, considero esta componente prática importantíssima para que os alunos finalistas possam aplicar e consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de quatro anos e meio de curso e apreender diversas competências pessoais que só a vertente prática faculta e possibilita.

O papel do farmacêutico na FC vai muito além da cedência de medicamentos. Hoje em dia, o farmacêutico assume um papel fulcral como agente de saúde pública e prestador de cuidados primários de saúde. Algumas das suas responsabilidades e funções passam pelo aconselhamento e acompanhamento farmacoterapêutico, revisão da medicação e reconciliação da terapêutica, dispensa e aconselhamento sobre o uso correto de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), de forma a tratar transtornos de saúde menores e assim evitar e prevenir deslocações desnecessárias a outros serviços de saúde, encaminhamento do doente para diversos programas de adesão à terapêutica, entre outras³.

A realização deste estágio contribui, de forma preponderante, para habilitar e prover os estudantes de ferramentas, conhecimentos e capacidades que serão diferenciadores no seu percurso profissional e que serão fator chave para a sua entrada no mercado de trabalho.

Foi na Farmácia Estádio (FE) que escolhi realizar o meu estágio curricular em FC, tendo data de início a 12 de abril e de término a 31 de julho e orientação do Dr. André Paiva.

Posto isto, serve o presente relatório para apresentar, descrever e justificar aqueles que considere os pontos determinantes do meu estágio e as funções que desempenhei ao longo destes quatro meses.

2. Farmácia Estádio

Localizada na Rua D. João III n.º11, e integrada no edifício do Estádio Cidade de Coimbra, a FE tem como proprietária e Diretora Técnica a Dra. Ana Isabel Costa Rebelo desde o ano de 2001. Esta farmácia conta já com mais de meio século de história, sendo que se localizava inicialmente na Rua do Brasil e foi transferida para as novas instalações em 2006. Inicialmente a FE era considerada uma pequena farmácia por dispor de pouco espaço e serviços, mas após a sua transferência, rapidamente esta situação mudou existindo uma evolução exponencial da mesma.

Na última década foram e continuam a ser tomadas medidas para tornar a FE uma farmácia de excelência, que cumpre com o dever de promover a saúde e bem-estar do utente e a saúde pública, havendo uma constante aposta na melhoria do seu espaço e equipamentos, numa maior oferta de produtos de farmácia e parafarmácia e também de serviços, no envolvimento em diversos projetos e programas para a saúde e sobretudo na aposta numa equipa jovem e dinâmica com predominância de farmacêuticos. Mais uma vez, empenhada em prestar os melhores serviços possíveis, a FE rege-se por um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) de acordo com a norma NP EN ISO 9001:2015, suportado por documentação de apoio à sua implementação, manutenção e melhoria e que pode ser evidenciado através dos registos da Qualidade.

A FE faz parte do grupo *maisfarmácia* e insere-se nas Farmácias Portuguesas da Associação Nacional de Farmácias (ANF), contando com o cartão saúde.





O seu horário de funcionamento estende-se das 8h30 até às 21h nos dias úteis e das 9h às 19h aos sábados, sendo um horário bastante alargado e cumprindo as necessidades dos utentes que a frequentam, conferindo uma flexibilidade de deslocação à farmácia. Realiza, também, o serviço permanente definido pela Administração Regional de Saúde do Centro, I.P. (ARSC).

3. Análise SWOT

De modo a explicar, de forma simples, concreta e concisa, aquele que foi o meu estágio curricular em farmácia comunitária, vou proceder a uma análise SWOT, onde serão identificados e devidamente fundamentados os critérios internos – Pontos fortes (*Strengths*) e Pontos fracos (*Weaknesses*) – e os critérios externos – Oportunidades (*Opportunities*) e

Ameaças (*Threats*). Esta mesma análise, posteriormente desenvolvida e aprofundada encontra-se resumida na Tabela I.

Tabela I – Análise SWOT.

			
<p>Pontos Fortes</p> <ul style="list-style-type: none">• Plano de estágio.• Equipa técnica.• Contacto com o Sifarma 2000® e Novo Módulo de Atendimento.• Prestação de Serviços.• Preparação Individualizada de Medicação.	<p>Pontos Fracos</p> <ul style="list-style-type: none">• Testes Rápidos de Antigénio comparticipados.• Preparação de Manipulados.• Diferenciação dos estagiários.	<p>Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none">• Contexto pandémico atual.• Heterogeneidade de utentes.• Duração e Sazonalidade do estágio.	<p>Ameaças</p> <ul style="list-style-type: none">• Receitas Manuais.

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Plano de Estágio

O plano de estágio está considerado como um ponto positivo pela sua excelente organização e estruturação. Aquando do início do estágio curricular na FE é apresentado este mesmo plano, pelo que desde o princípio que o estagiário tem em mente quais as etapas e funções que tem a realizar em cada momento. Este plano pressupõe um faseamento de tarefas consoante o seu nível de responsabilidade. Numa fase inicial os estagiários ficam apenas responsáveis pelas tarefas do *backoffice*, onde estão incluídas a receção de encomendas, a gestão de produtos, aprovisionamento de medicamentos e produtos de saúde e verificar prazos de validade. Este tipo de tarefas é importante na medida que o estagiário tem as ferramentas para se familiarizar com os medicamentos e produtos que dispensará mais tarde no balcão e com os locais onde se encontram. É aqui que há o primeiro contacto com o Sifarma 2000® e com alguns conceitos como o preço de venda à farmácia (PVF) e o preço de venda ao público (PVP). Seguidamente começamos a realizar medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos vinculados ao gabinete de utente, a estar mais envolvidos na Preparação Individualizada de Medicação principalmente para instituições, a preparar entregas ao domicílio, gestão de entradas e saídas de psicotrópicos, entre outras funções de *backoffice* e de carácter organizacional.

Com o avançar do tempo e com a integração dos estagiários, estes começam também a aproximar-se do balcão, primeiramente apenas observando atendimentos prestados por colegas, passando seguidamente para atendimentos com auxílio e orientação da equipa da FE e terminando com atendimento autónomo por parte do estagiário. Esta sequência mostrou-se determinante para me sentir confortável e preparada para o atendimento ao balcão, tanto em relação aos conhecimentos adquiridos como ao comportamento com o utente, já que a transição gradual me permitiu consolidar informação acerca dos medicamentos e produtos de saúde e dessa forma sentir-me mais confiante com os atendimentos que realizava. A fase de atendimento pressupõe a realização de algumas tarefas de *backoffice* em simultâneo.

3.1.2 Equipa Técnica

A equipa técnica é o pilar basilar de qualquer farmácia, a principal responsável pelo seu bom funcionamento e pela fidelização de utentes. A FE é dotada de uma equipa técnica extremamente competente e qualificada, que conta com profissionais jovens e dinâmicos, mas também com elementos mais experientes, com bastantes anos de casa. Este equilíbrio entre juventude e maturidade acaba por ser um fator importantíssimo para o sucesso desta equipa. Outro fator que considero muito benéfico é que cada elemento tem a si atribuído um conjunto de funções, bem delineadas, o que contribui para uma excelente organização de tarefas e da própria farmácia. O facto de me deparar com um ambiente profissional, mas ao mesmo tempo familiar e de interajuda, contribuiu para que em todo o decorrer do estágio tentasse manter um elevado nível de exigência, mas que me sentisse sempre à vontade para questionar qualquer dúvida que surgisse ou esclarecer as questões que achasse necessário.

3.1.3 Contacto com o Sifarma 2000® e Novo Módulo de Atendimento

O Sifarma 2000® e o Novo módulo de atendimento foram ferramentas de uso diário em toda a duração do meu estágio. Todos os atendimentos que realizei foram no Novo Módulo de Atendimento que, por sua vez, é muito mais apelativo e intuitivo, mas a equipa da FE teve o cuidado de ensinar os estagiários a trabalhar também com o Sifarma 2000® na vertente de atendimento. Por essa mesma razão, este acabou por se tornar uma ferramenta de auxílio, principalmente na consulta do histórico de compras dos utentes, mesmo estando a realizar o atendimento no novo módulo. Ao ter a oportunidade de trabalhar com estas duas ferramentas distintas, considero ter saído do meu estágio mais preparada para um futuro em farmácia comunitária onde me poderei deparar com qualquer uma das mesmas no local de trabalho.

3.1.4 Prestação de Serviços

O Gabinete do utente é sem dúvida uma mais-valia, tanto para os utentes como para as farmácias. Consiste num espaço destinado a comunicar com o utente de forma mais privada. No gabinete são realizados diversos tipos de serviços, desde a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como à administração de injetáveis. Nas primeiras semanas de estágio, um dos elementos da equipa da FE realizou uma formação para os novos estagiários, onde explicou e demonstrou todos os serviços disponíveis, nomeadamente medição da tensão arterial, glicémia, colesterol e triglicéridos. Desde logo os estagiários passaram a assumir a responsabilidade de fazer este tipo de medições, o que permitiu um contacto muito próximo com o utente.

3.1.5 Preparação Individualizada de Medicação (PIM)

A FE dispõe do serviço de PIM tanto para utentes, em nome individual, como para instituições, com que estabelece protocolos. Este serviço consiste na preparação da medicação de cada utente, dividindo a medicação por *blisters* consoante o dia e o momento da toma. Os momentos dividem-se normalmente em jejum, pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar e deitar. No final da preparação, cada utente fica com um rolo de *blisters* correspondente a uma semana de medicação, que vai destacando à medida das tomas. Estes mesmos rolos são obtidos através de uma máquina de preparação da medicação.

Desde cedo no estágio que fui envolvida na PIM, o que me trouxe diversas vantagens. As tarefas realizadas permitiram-me ter contacto com os mais diversos medicamentos, especialmente medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), permitindo associar a substância ativa à marca comercial e aos respetivos genéricos, reconhecer as diversas embalagens, formas e cores dos medicamentos e também ter perceção de quais as medicações mais prescritas consoante a faixa etária e condições específicas, tais como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, obstipação e depressão.

Sem dúvida que este serviço assentou num dos grandes pontos fortes do meu estágio curricular, sendo um fator que diferencia a FE, por oferecer aos seus estagiários a oportunidade de conhecer esta área de intervenção farmacêutica, que em tanto contribuiu para a minha boa formação.

3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)

3.2.1 Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) compartilhados

Com a disponibilização do regime excepcional de participação de TRAg de uso profissional realizados a utentes do Serviço Nacional de Saúde (SNS)⁴ e a exigência deste tipo de teste para acesso a eventos, alojamentos e restauração levaram a que a procura por este serviço aumentasse consideravelmente. Com o aumento do número de testes realizados diariamente na farmácia, aumentou também o trabalho associado a este serviço. Aos estagiários foram atribuídas duas tarefas distintas, o preenchimento de todos os documentos necessários para a realização do teste e para obtenção da respetiva participação e a emissão do resultado do teste, que nos era fornecido pelo farmacêutico que o realizava. Para além disso a farmácia recebia, de forma quase constante, chamadas de utentes que pretendiam esclarecer dúvidas acerca do regime de participação e/ou fazer a respetiva marcação, e, portanto, a tarefa de atender esses mesmos telefonemas acabava também por ser assegurada pelos estagiários. O elevado volume de trabalho que acarretou a realização dos testes acabou por se tornar impeditivo para a realização de outras tarefas por parte dos estagiários, reduzindo o tempo passado a realizar atendimentos e consecutiva experiência de aconselhamento. No entanto, esta experiência acabou por trazer outros aspetos positivos explorados mais à frente neste relatório (ponto 3.3.1).

Não obstante, considero que a disponibilização deste serviço nas farmácias foi uma conquista a nível do setor farmacêutico, já que se tornou no primeiro serviço compartilhado pelo SNS realizado nas farmácias portuguesas.

3.2.2 Preparação de Medicamentos Manipulados

Um dos serviços disponibilizados aos utentes pela FE é a Preparação de Medicamentos Manipulados. A farmácia dispõe de um laboratório, equipado e preparado para esse fim, sendo a FE uma farmácia de referência, à qual tanto os utentes como outras farmácias recorrem caso não possuam os equipamentos ou matérias-primas necessárias para realização dos mesmos.

Infelizmente, e possivelmente relacionado com a situação desenvolvida no ponto anterior, não me foi possível presenciar ou participar no processo de planeamento e execução de nenhum manipulado. A meu ver, este acaba por se tornar um dos pontos fracos do meu estágio curricular na FE, já que não tive oportunidade de adquirir conhecimentos e competências neste âmbito.

3.2.3 Diferenciação dos estagiários

Na FE os estagiários utilizam uma bata de cor verde, distinta das de cor branca utilizadas pelos farmacêuticos e técnicos. Esta diferenciação tem como objetivo promover por parte dos utentes um maior nível de compreensão e tolerância, contextualizando o utente da natureza profissional de quem o está a atender e permitindo assim uma maior abertura para esclarecer dúvidas, pedir auxílio e estender, se necessário, o tempo que demora o atendimento. Apesar de ter sentido esta transigência com determinados utentes, senti também que certas pessoas acabavam por duvidar do atendimento prestado pelos estagiários, pretendendo sempre uma confirmação por parte de alguém mais experiente, ou mesmo recusando ser atendido por um. Considero por esta razão que a diferenciação do estagiário através da cor da bata tem apenas benefícios a curto prazo, tornando-se um entrave quando o estagiário já sente autonomia e confiança para realizar a grande maioria dos atendimentos.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Contexto Pandémico atual – COVID-19

O contexto pandémico atual em muito veio alterar a vida tal como a conhecíamos, todos foram obrigados a adaptar a vida pessoal e profissional a esta nova realidade. As farmácias não foram exceção e não só se adaptaram como se tornaram peça chave de combate à pandemia e auxílio à população.

Desde a primeira instância que a FE se mostrou determinada a estar presente e ser preponderante no combate a esta pandemia, impulsionando o serviço de entregas ao domicílio, responsabilizando-se pela dispensa de medicamentos hospitalares na farmácia e sendo a primeira farmácia na cidade de Coimbra a realizar Testes Rápidos de Antígeno (TRAg). O mote “fazer o melhor possível para os nossos utentes” esteve sempre presente durante o meu estágio, apesar das dificuldades, do *stress* e do elevado ritmo de trabalho, os profissionais que aqui exercem mantiveram sempre o utente como foco, mantendo o paralelismo e equilíbrio entre a lide comum da farmácia e os novos serviços implementados. Considero este ponto como uma oportunidade, não só por ver nesta equipa um exemplo que levarei para o meu futuro profissional, mas também por eu própria estar exposta e incluída neste ritmo de trabalho acelerado e que em muito moldou a minha preparação para o meu futuro como farmacêutica.

3.3.2 Heterogeneidade de utentes

A heterogeneidade dos utentes que se deslocam à FE foi sem dúvida um aspeto muito positivo do meu estágio. Pela sua localização privilegiada na zona habitacional da Solum, perto de centros comerciais, escolas, escritórios, clínicas médicas e ginásios, a FE é frequentada por uma diversidade muito grande de utentes, permitindo-me contactar com realidades, necessidades, situações e casos clínicos muito distintos, que em muito enriqueceram a minha experiência de estágio. Cada utente tem as suas características específicas desde a faixa etária, à nacionalidade, às possibilidades económicas, à cultura, ao nível de literacia e todos estes aspetos influenciam a forma como o atendimento decorre, sendo dever do farmacêutico saber adaptar o seu discurso e postura à necessidade de cada utente, aspeto que considero ter apreendido muito bem e que decerto me tornará uma melhor profissional.

3.3.3 Duração e Sazonalidade do estágio

O meu estágio decorreu do início do mês de abril até ao final do mês de julho. Ao longo destes quatro meses tive a possibilidade de me deparar com situações e necessidades que advêm da sazonalidade, e, portanto, do clima e das características específicas da época. As duas necessidades mais marcantes foram a procura por anti-histamínicos, associados às alergias provocadas pelo pólen na altura da Primavera e situações características do período de Verão, com especial referência para a procura de produtos de proteção solar e picadas de insetos. Este ponto está considerado nas oportunidades porque na minha opinião foi uma mais-valia para a minha aprendizagem e preparação, já que me deparei inúmeras vezes com questões e problemas sobre essas temáticas específicas.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Receitas Manuais

As receitas manuais, apesar do seu uso ser menos recorrente, surgiram com alguma frequência durante o meu período de estágio. Considero este tipo de receita uma ameaça para o meu estágio por duas razões distintas, a primeira, a interpretação da caligrafia do prescriptor, que nem sempre se demonstrou fácil de compreender, o que levava a que o atendimento levasse mais tempo, mas também a que fossem suscetíveis erros na dispensa do medicamento. Este obstáculo tornou-se fácil de resolver pela prontidão da equipa técnica da FE, sempre disposta a esclarecer as minhas dúvidas. A segunda razão para considerar este ponto uma ameaça são os lapsos passíveis de acontecer no momento de prescrição. Para a receita manual estar válida, e assim ser comparticipada ao utente, esta necessita de cumprir

determinados requisitos, inclusive: identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, vinheta identificativa do prescritor, identificação da exceção que justifica a utilização da receita manual, nome e número nacional de saúde do utente, identificação do medicamento, data da prescrição, assinatura do prescritor e, sempre que aplicável, o número de beneficiário, entidade financeira responsável e regime especial de comparticipação de medicamentos. Caso algum dos elementos referidos anteriormente esteja em falta, errado ou rasurado a receita perde a sua validade e não pode ser comparticipada⁵. Durante o meu estágio acontecerem situações em que alguma das informações não estava presente ou estava errada e o utente não pode levantar o medicamento prescrito com acesso à respetiva comparticipação, o que se torna uma situação desconfortável e desagradável por nem todos os utentes terem o mesmo nível de compreensão.

4. Considerações Finais

O Estágio Curricular é, no sentido da palavra, local de consolidação dos conhecimentos apreendidos durante todas as unidades teóricas que constituem o MICF. Para além disso, é aqui que os estudantes adquirem outros conhecimentos e sobretudo competências pessoais que só na prática podem ser adquiridas, como por exemplo, o saber adequar o discurso e a postura ao utente que tem à sua frente, de forma a obter uma comunicação eficaz; a capacidade de realizar múltiplas tarefas em simultâneo e trabalhar sob pressão, demonstrando flexibilidade e organização; a responsabilidade de trabalhar numa equipa, entre outras. Estas são valências que se transportam para a futura profissão e que moldam o tipo de profissional que o estudante se tornará. Para além disso este estágio torna-se fundamental para este compreender o papel do farmacêutico como agente de saúde pública.

Considero que o meu percurso na FE foi isso mesmo, um momento de importantes aprendizagens que levarei comigo, independentemente do futuro profissional que me reserva. Estou segura de que uma boa formação é a chave para o sucesso e é por isso que valorizo imenso a oportunidade que tive de realizar o meu estágio curricular na FE. Por último só me resta deixar um agradecimento especial a toda a equipa pelos ensinamentos, pela paciência, pela confiança e por toda a ajuda ao longo dos quatro meses de estágio. Foi um privilégio poder integrar esta equipa, e espero também ter deixado o meu contributo no excelente caminho já percorrido pela Farmácia Estádio.

5. Bibliografia

1. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Plano de Estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**. [Acedido a 5 de agosto de 2021]. Disponível em: https://apps.uc.pt/courses/PT/programme/1172/2021-2022?id_branch=20001
2. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013**. [Acedido a 5 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 5 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
4. DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Portaria n.º 138-B/2021 de 30 de junho**. [Acedido a 10 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/port/138-B/2021/06/30/p/dre>
5. INFARMED I.P. - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**. [Acedido a 12 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872

CAPÍTULO III

MONOGRAFIA

“Eficácia e segurança de plantas medicinais no tratamento da
endometriose”

Resumo

A endometriose é uma doença crônica, de caráter inflamatório e estrogênio dependente que se caracteriza pela presença de endométrio funcional fora da cavidade uterina. Esta doença afeta milhões de mulheres em todo o mundo, tendo maior impacto nas mulheres em idade fértil. A sua principal sintomatologia consiste em dor pélvica intensa e infertilidade. Apesar dos visíveis avanços na medicina, existe ainda um atraso significativo do diagnóstico preciso desta condição e falta de consenso no que diz respeito à etiopatogenia desta doença. Existem, de momento, diferentes estratégias terapêuticas para aliviar os sintomas da endometriose, inclusive terapia hormonal, recurso a analgésicos, especialmente anti-inflamatórios não esteroides e cirurgia. No entanto, a eficácia destes tratamentos é limitada, devido principalmente aos efeitos colaterais a eles associados e à elevada taxa de reincidência dos sintomas após cirurgia. Por esta mesma razão, muitas mulheres frequentemente procuram outras opções de tratamento, adicionais ou alternativas, estando aqui incluídas as plantas medicinais. Têm surgido algumas evidências científicas do efeito benéfico das plantas medicinais e seus derivados no tratamento da sintomatologia associada à endometriose, este efeito tem sido relacionado sobretudo aos compostos fenólicos que têm demonstrado função anti-inflamatória, pró-apoptótica, antioxidante e imunomoduladora. Embora promissoras, as evidências disponíveis são baseadas em modelos *in vitro* e *in vivo* de endometriose, existindo ainda um número muito limitado de estudos clínicos. Este trabalho tem por objetivo fazer um resumo e uma análise daquelas que considere as plantas medicinais e derivados mais promissores, já estudados na endometriose, reunindo um conjunto desses mesmos estudos, seus respectivos resultados e quais as conclusões passíveis de retirar dos estudos já existentes.

Palavras-chave: endometriose, plantas medicinais, compostos bioativos, fitoterapia.

Abstract

Endometriosis is a chronic inflammatory and oestrogen dependent disease characterized by the presence of functional endometrium outside the uterine cavity. This disease affects millions of women around the world, having the greatest impact on women of reproductive age. The main symptoms are severe pelvic pain and infertility. Despite visible advances in medicine, there is still a significant delay in the accurate diagnosis of this condition and a lack of consensus regarding the etiopathogenesis of this disease. There are currently different therapeutic strategies to reduce the symptoms of endometriosis, including hormonal therapy, the use of analgesics, especially non-steroidal anti-inflammatory drugs, and surgery. However, the effectiveness of these treatments is limited, mainly due to the side effects associated with them and the high rate of recurrence of symptoms after surgery. For this reason, many women look for other treatment options, additional or alternative, including medicinal plants. There has been some scientific evidence of the beneficial effect of medicinal plants and their derivatives in the treatment of symptoms associated with endometriosis, this effect has been mainly related to phenolic compounds that have demonstrated an anti-inflammatory, pro-apoptotic, antioxidant and immunomodulatory function. Although promising, the available evidence is based on in vitro and in vivo models of endometriosis, and there are still a very limited number of clinical studies. This work aims to summarize and analyse those that I considered the most promising medicinal plants and derivatives, already studied in endometriosis, bringing together a set of these same studies, their respective results and what conclusions can be drawn from existing studies.

Keywords: endometriosis, medicinal herbs, bioactive compounds, phytotherapy.

Abreviaturas

2-AG – 2-araquidonoilglicerol

AEA – N-araquidonoil-etanolamina

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

AKT – Proteínas serina-treonina quinases

ASRM – *American Society for Reproductive Medicine*

CB1 – Recetor canabinóide 1

CB2 – Recetor canabinóide 2

CBD – Canabidiol

COC – Contraceção oral combinada

COX-2 – *Cyclooxygenase-2*

DES – Dietilestilbestrol

DIE – *Deep infiltrating endometriosis*

E₂ – Estradiol

EFI – *Endometriosis Fertility Index*

EGCG – Epigallocatequina-3-galato

EGF – Fator de crescimento epidérmico

ERK1/2 – *Extracellular regulator kinase*

ETV – Ecografia transvaginal

ICAM-1 – *Intercellular Adhesion Molecule 1*

IFN- γ – Interferão-gama

IL-6 – Interleucina-6

MCP-1 – *Monocyte Chemoattractant Protein-1*

MDA – Metilendioxianfetamina

miRNA – *Micro ribonucleic acid*

MMP – *Matrix metalloproteínases*

MRI ou **RM** – *Magnetic resonance imaging*

NF-κB – Factor nuclear kappa B

NGF – *Nerve growth factor*

NK – *Natural killer*

NO – Oxido nítrico

PGE₂ – Prostaglandina E₂

rASRM – Sistema de Classificação revisado pela *American Society for Reproductive Medicine*

THC – Tetrahydrocannabinol

TNF-α – Fatores de Necrose Tumoral alpha

VCAM-1 – *Vascular cell adhesion molecule 1*

VEGF – *Vascular endothelial growth factor*

WES – *World Endometriosis Society*

I. Introdução

A endometriose é uma doença ginecológica crônica, estrogênio dependente, que se caracteriza como a presença de tecido endometriótico fora da cavidade uterina. Está associada a inflamação, dor pélvica intensa e infertilidade¹. Não existe, de momento, uma cura para esta, sendo apenas possível aliviar a sua sintomatologia². A tipologia dos sintomas não se encontra diretamente relacionado com o grau de gravidade da doença.

As opções de tratamento são várias e devem ser adaptadas ao quadro clínico de cada doente. As terapias dividem-se por três tipos: terapia analgésica, hormonal e cirúrgica e o plano terapêutico pode consistir numa das terapias isoladas ou na combinação de várias. A abordagem terapêutica é a preferencial, de forma a tentar evitar múltiplos tratamentos cirúrgicos³.

As abordagens terapêuticas à base de analgésicos e hormonas são boas opções, mas apenas a curto prazo já que para além de oferecerem um alívio dos sintomas limitado, apresentam diversos efeitos secundários que muitas vezes obrigam ao abandono da terapêutica¹.

Estas limitações do tratamento farmacológico convencional, leva a que muitas mulheres procurem terapias alternativas ou complementares. O interesse pelas plantas medicinais tem sido crescente nos últimos anos, pelo que começaram a aparecer evidências experimentais que as plantas medicinais e os seus derivados têm um efeito benéfico na endometriose.

2. Endometriose

2.1 Definição

A endometriose é uma patologia ginecológica crônica que se define como a presença de endométrio funcional fora da cavidade uterina, predominantemente, mas não exclusivamente, na região pélvica^{4,5}. Afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva, o que se traduz, sensivelmente, em 190 milhões de mulheres a nível mundial⁶.

Apesar da endometriose poder ser assintomática, a sua sintomatologia principal consiste em dor pélvica e infertilidade. Assim, esta patologia pode-se tornar extremamente debilitante para as mulheres que dela sofrem, tendo um impacto negativo na qualidade de vida das mesmas. Este impacto repercute-se frequentemente nas atividades diárias, vida sexual e relações interpessoais, o que associa esta doença à depressão e cansaço, e consequentemente

à perda de produtividade^{7,8}. Foi estimado, por um estudo que abrangeu 10 países, que a perda de produtividade, aliada aos custos em cuidados de saúde que a doença acarreta, tem um impacto financeiro anual de cerca de 10.000€ por doente. Ainda assim, comparativamente com outras doenças crónicas cujo peso económico é equiparável (ex. diabetes *mellitus*, doença de Crohn e artrite reumatoide)⁹, a endometriose é ainda largamente desconhecida, tanto para as pessoas em geral como para os profissionais de saúde¹⁰.

Esta patologia tem carácter inflamatório e estrogénio-dependente e caracteriza-se, como referido anteriormente, pela presença de endométrio em localização ectópica⁷ – mais comumente no peritoneu pélvico, ligamentos e ovários mas também na bexiga, intestinos, região umbilical, septo retovaginal, pericárdio, pleura e até no cérebro^{4,11}.

Estas porções deslocadas de endométrio, também designadas por lesões ou implantes, são constituídas por glândulas e estroma. Por essa mesma razão, são influenciadas pelo ciclo menstrual podendo sangrar, causando inflamação e fibrose, que ao afetar fibras nervosas provoca dor¹².

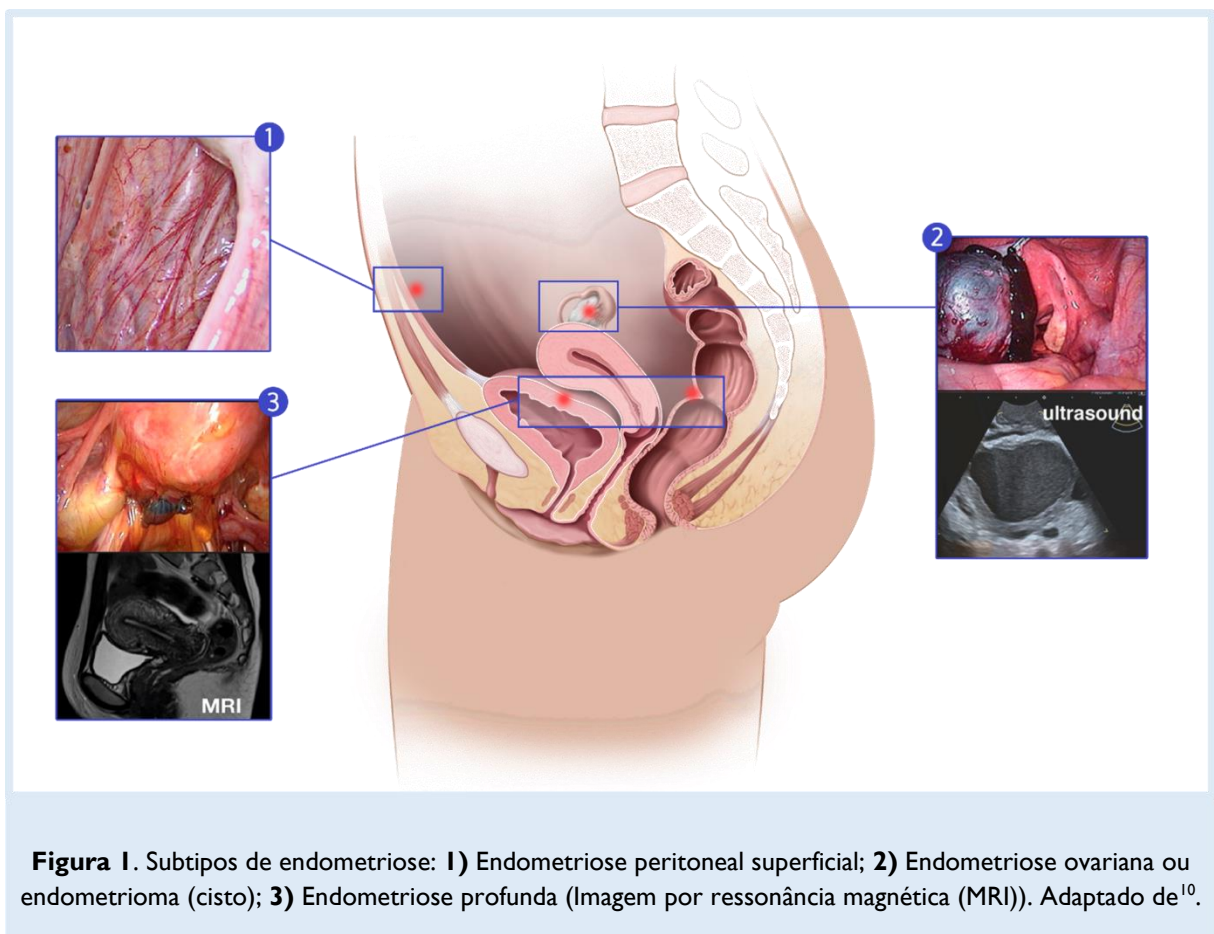


Figura 1. Subtipos de endometriose: **1)** Endometriose peritoneal superficial; **2)** Endometriose ovariana ou endometrioma (cisto); **3)** Endometriose profunda (Imagem por ressonância magnética (MRI)). Adaptado de¹⁰.

São atualmente reconhecidos três subtipos de endometriose: peritoneal superficial, ovariana e profunda (Figura 1). A peritoneal superficial é o tipo de endometriose menos severo, em que as lesões ocorrem na membrana que reveste a cavidade pélvica (peritôneo). Segue-se a ovariana, que se caracteriza pelo desenvolvimento de cistos no interior dos ovários, que contêm tecido endométrico e sangue e se designam geralmente por endometriomas. E a forma mais severa é a endometriose profunda, em que as lesões penetram, pelo menos, 5 milímetros sob a superfície peritoneal afetando também espaços e órgãos subjacentes^{7,8}.

2.2 Etiopatogenia

Existem várias teorias que tentam explicar qual o mecanismo biológico que desencadeia a endometriose¹³. A existência destas várias teorias revela o insuficiente conhecimento que existe em relação à natureza desta patologia. É de salientar que todas devem ser tomadas em consideração, já que os vários mecanismos são capazes de explicar diferentes situações anatomo-clínicas da doença¹⁴.

2.2.1 Implantação de tecido endotelial

A teoria de Sampson, proposta em 1927, defende que, os fragmentos de endométrio viável migram, pelas trompas de Falópio, até a cavidade peritoneal através de um fluxo menstrual retrógrado, aí têm a capacidade de se implantar e proliferar para os tecidos adjacentes¹⁵. Apesar desta ser a teoria que reúne um maior consenso, não explica a ocorrência de endometriose fora da região pélvica. Para além disso, este tipo de implantes já foi observado em homens, medicados com estrogénios para o tratamento do cancro da próstata, o que também não pode ser explicado pela teoria da implantação¹³.

Como a menstruação retrógrada é comum, foi necessário definir que outros fatores determinam a habilidade das células endometriais para aderir às superfícies peritoneais, proliferar e desenvolver lesões endometrióticas. A capacidade adesiva do tecido endometriótico é resultante de perfis alterados de integrinas e uma resposta inflamatória a esses implantes favorece a sua adesão⁶. A resposta inflamatória dá-se da seguinte maneira, os implantes secretam estradiol (E_2) e prostaglandina E_2 (PGE_2), que atraem macrófagos, levando a um aumento da secreção de prostaglandinas, citocinas, fatores de crescimento e substâncias pró-angiogénicas, como fator de necrose tumoral α ($TNF-\alpha$), interleucina-1 ($IL-1$) fator de crescimento endotelial (VEGF do inglês *Vascular endothelial growth factor*) e interleucina-8. As lesões secretam também haptoglobina, que diminui a adesão dos macrófagos e a sua função

fagocítica. Tanto as lesões como os macrófagos ativados secretam citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 β , interleucina-8, interleucina-6 e TNF- α).

2.2.2 Metaplasia celómica

A teoria da metaplasia celómica propõe que as células do mesotélio (peritoneal, pleural, pericárdico e túnica albugínea do ovário), são capazes de se diferenciar em endométrio funcional. O processo pelo qual esta transformação ocorre permanece pouco claro, no entanto, pode-se admitir que está relacionado com hormonas esteroides, inclusivamente estrogénio. Esta teoria, tem a vantagem de conseguir explicar o porquê da existência de implantes endométricos em locais extra pélvicos¹³.

2.2.3 Teoria Metastática

Outro mecanismo capaz de explicar o aparecimento de endometriose fora da cavidade pélvica, passa pela possibilidade de existir migração do endométrio funcional através do sistema circulatório ou linfático, que se fixa noutros locais criando metástases¹³.

Estas três primeiras teorias apresentadas consistem nas origens postuladas da endometriose. A teoria da implantação ou menstruação retrógrada para explicar o aparecimento de lesões endometrióticas, a teoria da metaplasia celómica para explicar lesões peritoneais e a teoria metastática para explicar a endometriose extra pélvica⁶.

2.2.4 Teoria dos restos embrionários

Aquando da descoberta de implantes endométricos em fetos femininos, foi proposto que a endometriose pode resultar de um defeito na embriogénese. Assim esta teoria defende que células embrionárias residuais dos ductos de Wolff ou Müller são capazes de se manterem funcionais, ao longo dos anos, desenvolvendo as lesões endometriais que são responsivas ao estrogénio¹⁶. Esta teoria é assim capaz de explicar a endometriose pré-menarcal⁶.

2.2.5 Disfunção imunológica

O facto de doenças autoimunes serem mais comuns em mulheres com endometriose, apoia a teoria que esta patologia se pode desenvolver face a uma resposta imunológica defeituosa. As mulheres que sofrem de endometriose, apresentam valores elevados de macrófagos ativados, imunidade celular diminuída e também função reprimida das células *natural killer* (NK). A presença de células endometriais no peritoneu desencadeia uma resposta inflamatória, recrutando macrófagos e leucócitos, o que explica a concentração elevada destas células. No entanto esta resposta inflamatória incorre no risco de causar uma imunovigilância defeituosa, já que estes resíduos podem ser mascarados, não sofrendo o processo de lise

mediada. Assim esta resposta imunológica acaba por impedir a eliminação destes resíduos menstruais e promove a sua implantação ectópica^{16;17}.

2.2.6 Fatores Genéticos

Esta teoria sugere que existe uma predisposição genética para a endometriose, assente num modelo de transmissão tipo mendeliano. O facto desta doença se manifestar, de um modo preferencial, em membros de um mesmo agregado familiar, sendo que existe um risco seis a nove vezes superior de contrair esta doença caso exista um parente de 1º grau com a mesma, é uma das constatações que apoia a veracidade desta teoria. Para além disso, foi também observado o aparecimento simultâneo desta patologia em gêmeas monozigóticas. A predisposição genética para a endometriose é também capaz de explicar o aparecimento desta doença em certas mulheres em detrimento de outras, aspeto que não é abordado pela maioria das teorias¹⁴.

2.3 Prevalência e Fatores de risco

Apesar de se estimar que a endometriose afeta cerca de 10% da população mundial feminina em idade reprodutiva, é impossível saber a verdadeira prevalência desta doença, já que para que o diagnóstico seja definitivo é necessária confirmação cirúrgica.

Apesar de terem sido realizados vários estudos para determinar a sua prevalência, em determinadas populações, as diferentes abordagens diagnósticas e amostras populacionais provocam uma variação muito ampla nas estimativas existentes⁶.

A prevalência em mulheres^{6;18;19}:

- Assintomáticas é de 2 a 11%;
- Com dismenorreia severa/dor pélvica crónica de 40 a 60%;
- Hospitalizadas por dor pélvica de 5 a 21%;
- Adolescentes assintomáticas com queixas de dor pélvica 49% e 75% cujo a dor não responde ao tratamento médico;
- Inférteis de 20% a 50%.

Alguns estudos sugerem que a etnia tem influência sobre a prevalência desta doença, sendo que mulheres de etnia africana e hispânica têm uma menor predisposição para um diagnóstico positivo para endometriose comparativamente com mulheres caucasianas. Pelo contrário, mulheres asiáticas têm uma maior probabilidade de obterem um diagnóstico

positivo. Apesar das evidências, devem ser realizados mais estudos para comprovar com certeza esta associação entre etnia e prevalência^{20;21}.

Também a identificação dos fatores de risco se encontra limitada pela necessidade de confirmação cirúrgica do diagnóstico, sendo por isso estes dados influenciados pela amostra populacional analisada. Posteriormente serão apresentados fatores de risco identificados como prováveis, com vários estudos científicos que corroboram a sua veracidade, e fatores de risco identificados como possíveis, que apesar de existirem alguns estudos estes podem ser inconsistentes ou ainda não existir informação suficiente para atestar a sua veracidade (Tabela I).

Tabela I – Fatores de risco prováveis e possíveis de desencadear endometriose^{6;20;22;23}.

Fatores de risco prováveis	Fatores de risco possíveis
<ul style="list-style-type: none">- Defeitos nos ductos müllerianos.- Baixo peso da bebé ao nascer.- Menarca precoce (com idade inferior a 12 anos).- Baixo índice de massa corporal (na infância, adolescência e idade adulta).- Ciclos menstruais curtos (com tempo inferior a 26 dias).- Nuliparidade.- Fluxo menstrual abundante.- História familiar (parentes de 1º grau com endometriose).	<ul style="list-style-type: none">- Exposição pré-natal a dietilestilbestrol (DES).- Baixa proporção cintura-quadril.- Ausência ou curta duração de lactação.- Consumo de carne vermelha e gorduras trans.- Químicos desreguladores endócrinos.

2.4 Sintomas

O sintoma mais comum da endometriose é a dor pélvica, esta é normalmente descrita como crónica, cíclica, persistente ou progressiva. Inicialmente, a dor é tipicamente menstrual (dismenorreia) mas pode progredir aparecendo também em fases não menstruais^{24;25}.

A dispareunia é também outro sintoma que consiste em dor, mas especificamente durante ou após a relação sexual, a dor pode ser superficial ou profunda sendo que esta segunda é a que tem maior associação com a endometriose²⁴.

Também a dificuldade e/ou dor ao defecar e urinar são sintomas bastante comuns, e são clinicamente conhecidos como disquesia e disúria, respetivamente⁶. Aos sintomas intestinais podem estar associados outros, tais como perda de sangue nas fezes, náuseas e vômitos, alterações do trânsito intestinal tais como diarreias ou obstipação e distensão abdominal³. Em relação aos sintomas urinários, para além da disúria, pode existir irritação da bexiga, vontade de urinar frequente, dor quando a bexiga está cheia e perda de sangue na urina durante a menstruação²⁶.

Para além dos locais referidos anteriormente, a dor pode surgir noutros locais tais como dor umbilical, abdominal e torácica estando estas relacionadas com o aparecimento de endometriose nesses mesmos locais^{27;28}.

A infertilidade é também considerada um dos sintomas clássicos da endometriose, no entanto nem sempre é possível estabelecer uma relação causa-efeito, sendo que um diagnóstico de endometriose não é sinónimo de infertilidade. A doença afeta a fecundidade através de diversos mecanismos, por exemplo, anormalidade da função ovariana e da fisiologia do endométrio, aderências pélvicas e diminuição da frequência de relações sexuais devido à dor durante a relação sexual⁸.

Outros sintomas podem ser: menorragias (sangramento menstrual volumoso) ou hemorragias fora do período menstrual, fadiga e amplificação somatossensorial^{6;12;27}.

2.5 Complicações

Uma das complicações da endometriose são aderências pélvicas, este fenómeno em que diferentes órgãos da cavidade pélvica ficam ligados entre si, ocorre devido à cicatrização do tecido inflamado, que posteriormente origina tecido fibroso. Esta ligação entre os órgãos pode provocar distorção da anatomia pélvica e conseqüentemente diminuição da mobilidade e da função dos órgãos em questão. As aderências observadas entre o reto a parede e o fundo de saco de Douglas são aquelas consideradas de maior gravidade, já que, no caso de ser necessária intervenção cirúrgica existe grande probabilidade de ocorrer trauma intestinal²⁹. Outros locais onde estes tipos de adesões podem ocorrer são a região ovariana e a as trompas de Falópio, podendo nestes casos provocar infertilidade.

Apesar de menos comuns, há evidências que tumores malignos ovarianos são também complicações da endometriose. Foram propostos dois mecanismos para descrever a associação entre cancro do ovário e endometriose: o primeiro sugere que ambas as doenças

são coexistentes e resultado dos fatores de risco compartilhados, o segundo, define a endometriose atípica como uma etapa intermediária da transição de doença benigna para a doença maligna, sendo que as células endometrióticas se transformam gradualmente em células tumorais. Há também alguns estudos que sugerem que pacientes com endometriose têm um risco superior de desenvolver cancro hematológico, podendo este, tal como o ovariano ser considerado uma complicação possível da própria endometriose³⁰.

2.6 Diagnóstico

A endometriose continua, até aos dias de hoje, difícil de diagnosticar. Do ponto de vista clínico a endometriose apresenta uma definição tipo histológica, o que significa que para obter um diagnóstico fiável e irrefutável é necessária a realização de uma laparoscopia com inspeção da cavidade abdominal e confirmação histológica de lesões suspeitas. Esta forma de diagnóstico acarreta elevados custos e potenciais complicações pós-cirúrgicas. É uma técnica que pode apresentar alguma imprecisão, já que depende da identificação visual das lesões, uma prática que é desafiada pela aparência heterogénea das lesões ou da sua localização inacessível²⁴.

Por essas mesmas razões, outros tipos de diagnóstico têm sido avaliados, tais como, diagnóstico por imagem, biomarcadores e miRNAs³¹.

Em relação ao diagnóstico por imagem, apesar de ter pouca utilidade para identificação de endometriose peritoneal superficial é possível identificar de forma fiável endometriomas e endometriose profunda por RM e ecografia transvaginal (ETV)⁶. Estes dois exames ganham importância a nível da avaliação da localização e extensão da endometriose, sendo essenciais para um bom planeamento do tratamento cirúrgico, no caso deste ser necessário. A ETV é o exame de primeira linha e pode ser complementado com outros tais como ecografia suprapúbica, ETV 3D, ETV retal com contraste, ecografia transretal, sonovaginografia, sonoretovaginografia, ecografia transperineal 3D/4D²⁷.

Os biomarcadores podem ser ferramentas valiosas para complemento ao diagnóstico, escolha de tratamento, avaliação da eficácia da terapêutica, marcadores de recorrência e estratificação de pacientes, no entanto não são capazes de revelar a localização das lesões. Ainda não existe nenhum biomarcador fiável para a endometriose. De momento o único biomarcador considerado na endometriose é o Ca-125 e é utilizado no acompanhamento pós-operatório, os seus valores decrescem após operação e aumentam com o reaparecimento ou progressão da doença³¹.

Os microRNA ou miRNA consistem em RNA não codificantes com um tamanho de 18-22 nucleotídeos e são moduladores da expressão genética. Contribuem para a patogénese da endometriose e infertilidade, pois têm um papel na angiogénese, inflamação, na diferenciação e invasão celular anormal. Diferentes miRNAs apresentam uma regulação crescente ou decrescente em pacientes com endometriose em comparação com pacientes controlo sem endometriose e daí advém a possibilidade de serem utilizados no diagnóstico da doença. Existe o senão dos miRNAs poderem ser influenciados por outras doenças e condições, por exemplo doença cardiovascular, cancro e *stress*³¹.


Desde o início dos sintomas até ao diagnóstico correto passam em média 7 anos, isto deve-se a vários fatores tais como a normalização e estigmatização dos sintomas, conhecimento insuficiente da doença por parte do público em geral e dos profissionais de saúde, falta de biomarcadores clinicamente relevantes e diagnósticos incorretos, que surgem, na grande maioria das vezes, devido aos sintomas desta doença serem também provocados por inúmeras outras condições^{6;24}.

2.7 Classificação

A classificação da endometriose é controversa e desafiadora devido às distintas manifestações da doença. O foco das classificações utilizadas presentemente passa pela anatomia histológica e pelo estadiamento cirúrgico, o que se traduz em sistemas de classificação insuficientes, já que existe uma fraca correlação entre os estádios e os sintomas. Este fator acaba por tornar a classificação pouco útil para o gerenciamento dos sintomas e para o prognóstico de resposta a terapias, recorrência, associação com outros distúrbios, qualidade de vida, entre outros³².

O sistema de classificação com maior reconhecimento na endometriose é o desenvolvido e revisado pela *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)*. A data da sua revisão e última versão é 1996. Esta classificação foca-se no papel da endometriose na infertilidade¹⁴.

A classificação revisada da ASRM baseia-se num sistema de somatório de pontos que são atribuídos consoante as lesões observadas na laparoscopia, estando definidos quatro estádios: doença mínima (estádio I), ligeira (estádio II), moderada (estádio III) ou grave/severa (estádio IV) e apresenta-se a sua estratificação na Figura 2^{14;27;33}.



**AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____ Prognosis _____

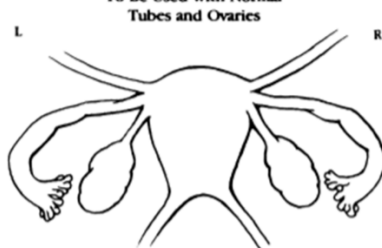
PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial	4		40
	Complete			
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	TUBE	R Filmy	1	2
Dense		4*	8*	16
L Filmy		1	2	4
Dense		4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
 Denote appearance of superficial implant types as red (R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white (W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R___%, W___% and B___%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal
Tubes and Ovaries



To Be Used with Abnormal
Tubes and/or Ovaries

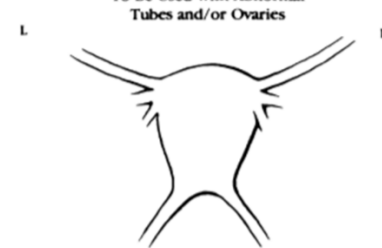
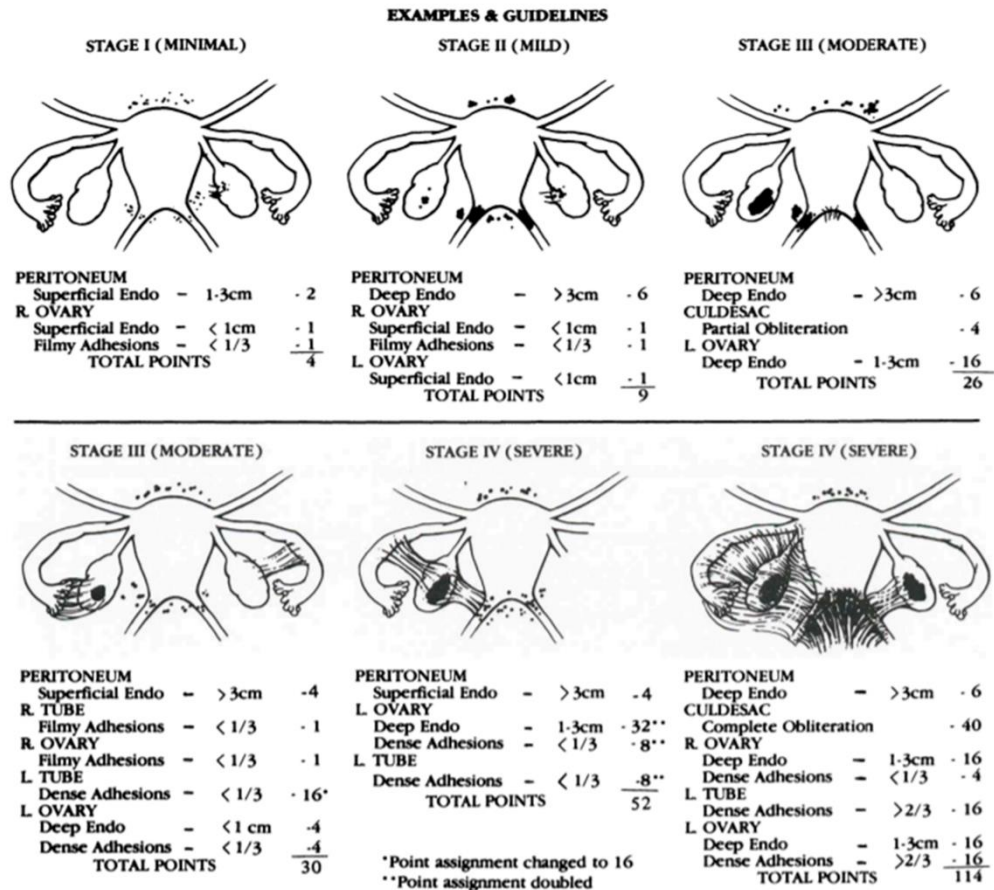


Figura 2. Classificação revisada da American Society for Reproductive Medicine. Retirado de³⁴.



Determination of the stage or degree of endometrial involvement is based on a weighted point system. Distribution of points has been arbitrarily determined and may require further revision or refinement as knowledge of the disease increases.

To ensure complete evaluation, inspection of the pelvis in a clockwise or counterclockwise fashion is encouraged. Number, size and location of endometrial implants, plaques, endometriomas and/or adhesions are noted. For example, five separate 0.5cm superficial implants on the peritoneum (2.5 cm total) would be assigned 2 points. (The surface of the uterus should be considered peritoneum.) The severity of the endometriosis or adhesions should be assigned the highest score only for peritoneum, ovary, tube or culdesac. For example, a 4cm superficial and a 2cm deep implant of the peritoneum should be given a score of 6 (not 8). A 4cm

deep endometrioma of the ovary associated with more than 3cm of superficial disease should be scored 20 (not 24).

In those patients with only one adenexa, points applied to disease of the remaining tube and ovary should be multiplied by two. **Points assigned may be circled and totaled. Aggregation of points indicates stage of disease (minimal, mild, moderate, or severe).

The presence of endometriosis of the bowel, urinary tract, fallopian tube, vagina, cervix, skin etc., should be documented under "additional endometriosis." Other pathology such as tubal occlusion, leiomyomata, uterine anomaly, etc., should be documented under "associated pathology." All pathology should be depicted as specifically as possible on the sketch of pelvic organs, and means of observation (laparoscopy or laparotomy) should be noted.

Property of the American Society for Reproductive Medicine 1996

For additional supply write to: American Society for Reproductive Medicine,
1209 Montgomery Highway, Birmingham, Alabama 35216

Figura 2. Classificação revisada da American Society for Reproductive Medicine. Retirado de³⁴. (Cont.)

Para completar esta lacuna, Kecktein em 2003 e Haas em 2013 propuseram a classificação *Enzian* (Figura 3), que se direciona especificamente para a endometriose profunda abordando questões do compartimento posterior, bexiga e compartimento ureteral. Consiste numa classificação figurada de forma a auxiliar os cirurgiões a identificar melhor o estadiamento da doença³³.

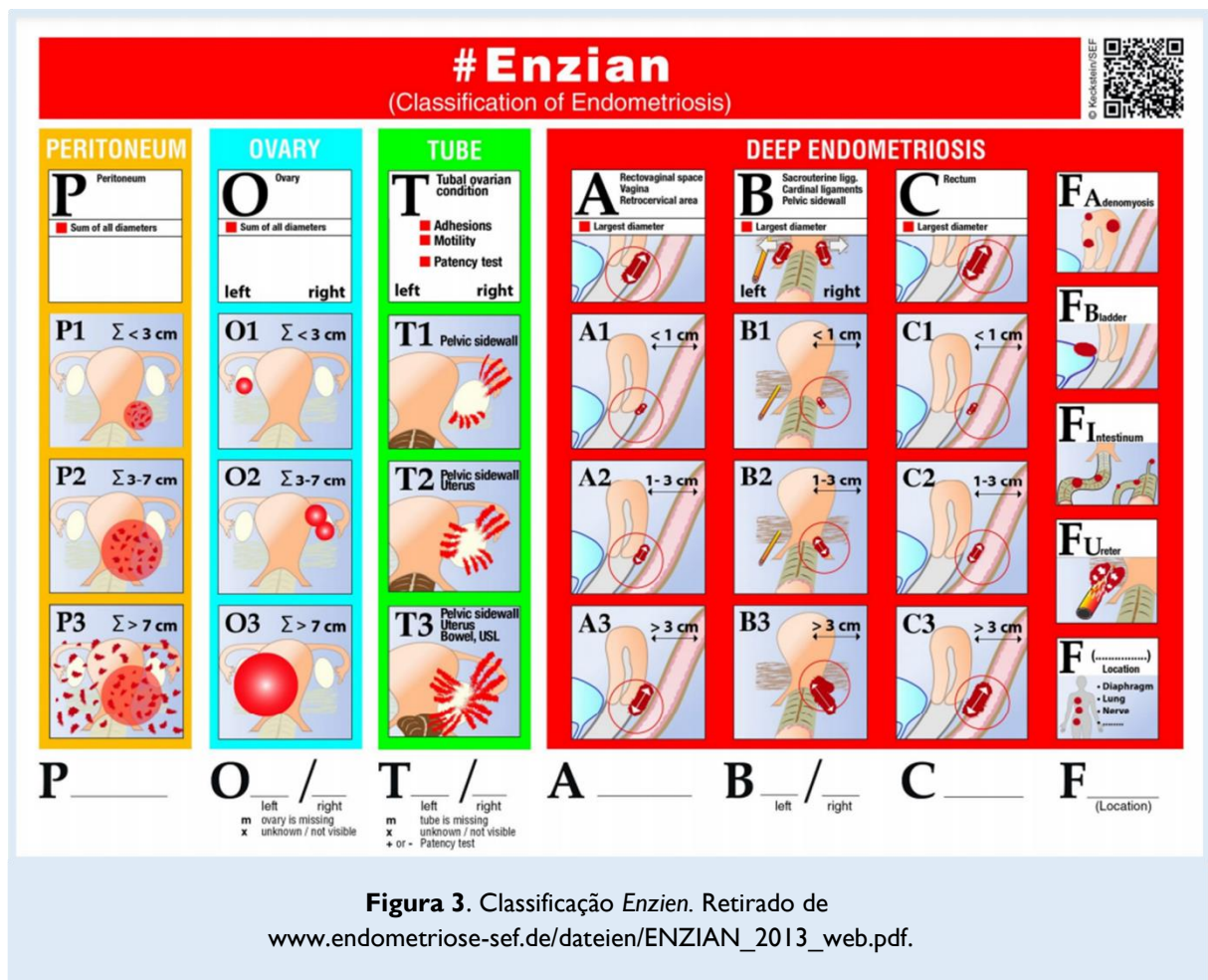


Figura 3. Classificação Enzian. Retirado de www.endometriose-sef.de/dateien/ENZIAN_2013_web.pdf.

Em 2010, Adamson desenvolveu uma nova classificação por considerar que o uso exclusivo da classificação modificada da ASRM conferia um mau prognóstico em relação à fertilidade. Propôs, assim, o Índice de Fertilidade da Endometriose (em inglês *Endometriosis Fertility Index* ou EFI), representado na Figura 4. O EFI só é uma ferramenta útil em pacientes com infertilidade que já tenham realizado tratamento cirúrgico e tal como os sistemas anteriores não se destina a prever aspetos associados à sintomatologia que não a infertilidade tais como dor pélvica^{33;35}.

No XII Congresso Mundial da Endometriose realizou-se o Consenso da *World Endometriosis Society* (WES), que surgiu na tentativa de tornar universal um método de classificação da endometriose. A sua recomendação é que até que surjam melhores opções de classificação devem ser usados o rASRM, o *Enzian* e o EFI como ferramentas complementares entre si³².

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right
4	= Normal	Fallopian Tube	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
1	= Severe Dysfunction			
0	= Absent or Nonfunctional			

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	=	<input style="width: 60px; height: 20px; border: 1px dashed black;" type="text"/>
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		

EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:

<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>	=	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>
Historical		Surgical		EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

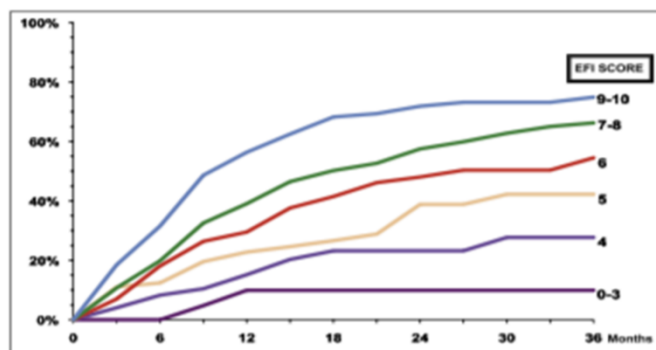


Figura 4. Índice de fertilidade da endometriose para mulheres com endometriose para as quais a fertilidade futura é uma consideração. Retirado de ³⁶.

3. Tratamento convencional da endometriose

Nem todas as formas de endometriose justificam a recorrência à terapêutica médica ou cirúrgica. Os casos que geralmente as impõem são aqueles associados à infertilidade e dor pélvica/dismenorreia incontrolável ou recorrente¹⁴. O tratamento selecionado deve ter em conta não só a gravidade dos sintomas e o desejo de gravidez mas também os efeitos colaterais e o custo da terapêutica³.

3.1 Tratamento clínico

A terapia farmacológica, para além de ser usada no tratamento sintomatológico, deve ser utilizada como tratamento profilático, de forma a prevenir o surgimento de novos implantes endometrióticos e consequentemente evitar sintomas e preservar a fertilidade^{27:37}. O tratamento médico apresenta também elevada relevância no período pós cirúrgico, de forma a prevenir recorrências⁴.

Estes tratamentos são apenas supressivos não existindo ainda nenhum tratamento curativo. É de acrescentar que a terapêutica farmacológica da endometriose deve ser vista como qualquer outra utilizada em doenças inflamatórias crónicas, um tratamento de longa duração, pois a sua descontinuação pode levar ao aparecimento de recorrências.

3.1.1 Analgésicos

Os analgésicos são geralmente utilizados no tratamento da dor, tanto em monoterapia como associados a um tratamento hormonal.

a) Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Os AINEs são utilizados como primeira linha de tratamento na sintomatologia da dor associada à endometriose, no entanto existem poucas evidências científicas que comprovem a sua eficácia no alívio dos sintomas³⁸. Teoricamente estes medicamentos atuam por redução da produção de prostaglandinas nos implantes endometrióticos, diminuindo a inflamação e consequentemente a dor. É importante referir que os AINEs apresentam diversos efeitos indesejados, tais como úlceras gastrointestinais, eventos cardiovasculares, hipertensão e insuficiência renal aguda, que devem ser apresentados e discutidos com a paciente^{39:40}.

b) Opióides

No caso dos opióides, apesar de aparentarem ser uteis no tratamento da dor também a sua eficácia não está fiavelmente compreendida. São normalmente utilizados no tratamento da dor crónica ou associados a uma intervenção cirúrgica. Tornam-se uma opção de

tratamento indesejável na medida que o seu uso indevido, abuso e ganho de tolerância são um problema crescente na população que sofre de dor crónica⁴¹.

A principal razão para os analgésicos continuarem a ser utilizados, para além de ser prática comum, passa por serem medicamentos de baixo custo, que permitem um plano de tratamento não invasivo. Ainda assim é de notar que carecem de eficácia, havendo por isso melhores opções de tratamento⁴¹.

3.1.2 Terapia Hormonal

a) Estroprogestativos

Os contraceptivos orais combinados (COC) são habitualmente utilizados como primeira linha de tratamento da dor associada à endometriose. Podem ser administrados de forma cíclica ou contínua, em monoterapia ou associados a AINEs¹¹.

Apresentam um efeito anti-gonadotrófico, reduzindo a produção de estradiol e consequentemente suprimem o crescimento folicular induzindo amenorreia. Ao evitar a menstruação suprime-se o desenvolvimento das lesões endometrióticas e elimina-se a possibilidade de ocorrer menstruação retrógrada, um dos mecanismos fisiopatológicos indutor e perpetuador da doença. Aumentam também a decidualização, por via do componente gestagénico, condicionando a atrofia das lesões endometrióticas²⁷.

O resultado da sua utilização é o desaparecimento da dismenorreia. Quanto à sua eficácia no tratamento da infertilidade esta é limitada, por exemplo no caso de um endometrioma ovárico, o efeito desta medicação será previsivelmente uma redução da componente líquida do seu conteúdo e por isso do seu volume, mas não o seu desaparecimento¹⁴.

Esta opção terapêutica tem se mostrado bastante efetiva no tratamento sintomático da dor, são fármacos geralmente bem tolerados, com poucos efeitos adversos e com uma boa relação custo-benefício^{3;42}.

O anel vaginal contraceptivo hormonal combinado (15 µg de etinilestradiol e 120 µg etonogestrel) e o sistema transdérmico em adesivo (60 µg de etinilestradiol e 6 mg de 17-deacetilnorgestimato) já foram sujeitos a estudos de eficácia, no tratamento da dor associada à endometriose, apresentado bons resultados. São alternativas atraentes para os contraceptivos orais pois evitam o metabolismo hepático de primeira passagem permitindo alcançar uma concentração sérica estável hormonal e também pela praticidade do seu uso contínuo, com troca de 3 em 3 semanas, em relação ao comprimido que deve ser tomado diariamente^{39;43}.

b) Progestativos

Os progestativos atuam sobre os implantes endometrióticos exercendo efeito sistêmico e local, induzem anovulação e hipoestrogenismo causando decidualização e aciclicidade do endométrio normal e ectópico, assim há uma atrofia das lesões e consequente redução do seu tamanho, diminuição da dor associada e das recorrências pós cirúrgicas⁴⁴.

Os efeitos secundários mais comuns passam por aumento ponderal, acne e hemorragias uterinas anómalas, sendo esta última a principal causa da descontinuação deste tipo de terapêutica. Este tipo de pílula está indicada em mulheres com contraindicação para o uso de estroprogestativos, como hipertensas, diabéticas, dislipidemias, fumadoras ou com alto risco vascular trombótico e também em mulheres no período de amamentação^{33,45}.

Tanto o acetato de medroxiprogesterona como o dinogeste mostraram ser eficazes no alívio da dor. O sistema intrauterino com levonogestrel apresenta-se como uma boa alternativa ao tratamento com formas orais, mas este pode provocar hemorragias irregulares que levam muitas vezes ao abandono desta opção terapêutica²⁷.

c) Agonistas da *Gonadotrophin-releasing hormone* (GnRH)

Os agonistas da GnRH são tratamento de segunda linha, devem ser considerados quando os estroprogestativos ou progestativos em monoterapia estão contraindicados, não são bem tolerados ou são ineficazes.

O eixo hipotálamo-hipófise opera através de um estímulo pulsátil da GnRH, havendo uma estimulação inicial da secreção de gonadotrofinas seguida de uma depressão profunda dessa mesma secreção. Os agonistas da GnRH tornam este estímulo contínuo, ao invés de pulsátil, provocando uma dessensibilização hipofisária e por consequência a interrupção do eixo hipófise – ovário. É atingido um estado hormonal de hipogonadismo hipogonadotrófico que condiciona atrofia do endométrio eutópico e ectópico o que leva a amenorreia secundária e controlo das lesões endometrióticas^{27,39}.

O hipoestrogenismo simula a menopausa pelo que os efeitos secundários desta terapêutica são similares aos nela que acontecem, perda de densidade mineral óssea, atrofia urogenital, perda de libido, sintomatologia vasomotora, alteração do lipidograma e depressão. Alguns destes sintomas podem ser reduzidos com reposição de estrogénio em baixas doses (terapêutica hormonal *add-back*). Este tipo de terapêutica tem uma recomendação de duração de 6 meses, no máximo 1 ano em situações de dor recorrente e em associação com terapia hormonal *add-back*^{6,27}.

d) Inibidores da aromatase

A aromatase é a enzima responsável por catalisar a conversão de androgénios em estrogénios e encontra-se sobre-expressa em mulheres com endometriose. Sendo a endometriose uma doença estrogénio dependente, ao recorrer aos inibidores da aromatase é induzido um estado de hipoestrogenismo e assim existe um controlo dos sintomas e regressão dos implantes endometrióticos^{39,46}.

Existem inibidores da aromatase de 1ª, 2ª e 3ª geração, ordenados relativamente ao seu aparecimento, no entanto aqueles com maior relevância clínica são os de 3ª geração (anastrozol, letrozol, examestano e varozelo). Estes para além de serem os mais potentes, são também reversíveis e seletivos, por essa razão são aqueles cujos efeitos adversos são menos marcados⁴⁷.

Os efeitos secundários dos inibidores da aromatase consistem em perda de densidade óssea, artralgias, mialgias, cefaleias, efeitos colaterais vasomotores reguladores e aumento das taxas de gravidez múltipla. Por estes motivos o seu uso a longo prazo é desaconselhado^{6,48}.

Esta opção de terapêutica só deve ser considerada em casos refratários, em pacientes que apresentam benefício intermitente ou limitado com progestinas, estroprogestinas e análogos de GnRH, ou em casos específicos como na endometriose do septo retovaginal^{27,49}.

Devem ser prescritos em associação com estroprogestativos, progestativos ou agonistas de GnRH, de forma a bloquear a produção ovárica ou extra ovárica de estrogénios que pode ocorrer devido ao aumento da secreção de gonadotrofinas, por *feedback* negativo do hipoestrogenismo induzido pelos inibidores da aromatase ao nível do hipotálamo e da hipófise²⁷.

Existem outras terapêuticas a ser estudadas e desenvolvidas para o tratamento da endometriose, tais como antagonistas da progesterona e moduladores seletivos dos recetores de progesterona (mifepristona, acetato de ulipristal), no entanto são terapias licenciadas apenas para uso clínico que carecem ainda de dados de eficácia e segurança²⁷.

3.2 Tratamento cirúrgico

O recurso ao tratamento cirúrgico na endometriose deve ser ponderado com cuidado e deve ter em conta diversos fatores: os sintomas, a avaliação e diagnóstico pré-cirúrgico, o tipo de cirurgia a ser realizada, as possíveis complicações durante e pós-cirurgia e a experiência do cirurgião^{6,27}.

Posto isto, o tratamento cirúrgico é recomendado nos casos de doentes com dor pélvica que não respondam ou tenham contraindicações ao tratamento médico; que estejam diagnosticadas com doença infiltrativa grave que afete outros órgãos, tal como bexiga, ureteres, intestino ou nervos pélvicos e que tenham infertilidade associada e pretendam engravidar^{6:27}.

O objetivo da cirurgia é a excisão ou destruição da totalidade do tecido endometriótico ectópico, sendo que quanto mais completa a remoção ou excisão das lesões menor é a probabilidade de recorrência. Em relação à eficácia das técnicas, ambas se apresentam igualmente eficazes relativamente ao controlo da dor associada a endometriose peritoneal, mas no caso da endometriose ovárica ou profunda a cirurgia recorrendo a técnicas de excisão demonstrou melhores resultados a nível do controlo e recorrência da dor^{6:27}.

Para mulheres que não desejem preservar a sua fertilidade, e cujos tratamento anteriores tenham falhado, a histerectomia é um dos tratamentos cirúrgicos que pode ser considerado. A terapêutica mais eficaz no tratamento da dor é histerectomia total com anexectomia bilateral (remoção da totalidade do útero, trompas e ovários) e excisão de todas as lesões de endometriose, ainda assim esta não é 100% eficaz existindo cerca de 15% de casos em que a dor persiste ou piora após cirurgia^{6:27}.

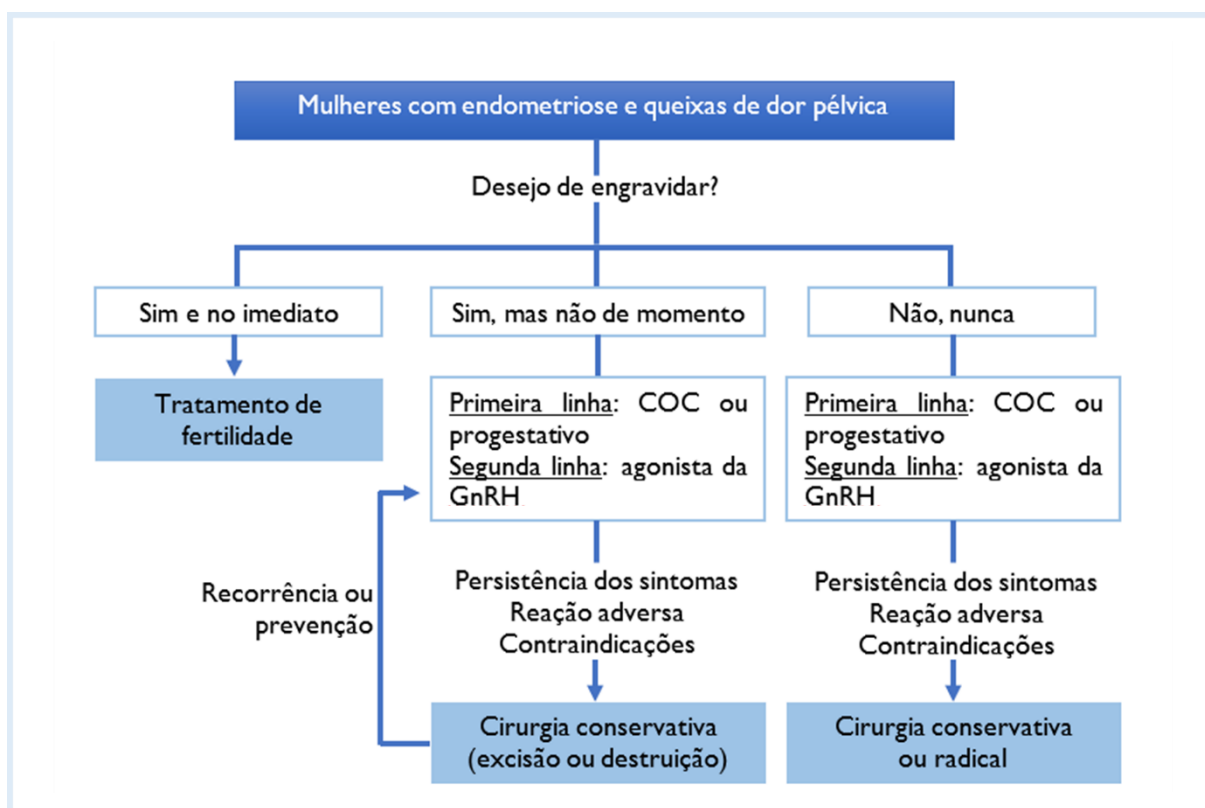


Figura 5. Algoritmo para tratamento da dor associada à endometriose. Adaptado de⁴.

Aquando da tomada de decisão em relação a esta terapia, a mulher deve ser informada dos riscos e benefícios tanto da cirurgia conservadora como da cirurgia radical (histerectomia total com anexectomia bilateral). Um dos efeitos secundários deste tipo de cirurgias é a menopausa precoce e todos os fatores e sintomas que dela advêm. É desaconselhada a ooforectomia bilateral em mulheres com idade inferior a 40 anos já que acresce os riscos de morbimortalidade^{11:27}.

3.3 Lacunas das terapêuticas convencionais

Embora estejam disponíveis diferentes estratégias para o tratamento da endometriose, estas apresentam eficácia limitada ou intermitente.

Em relação à terapia farmacológica, cerca de 5% a 59% relataram dor persistente reduzida ou inalterada e 11% a 19% das mulheres não experimentam qualquer redução da dor no fim do tratamento. A recorrência dos sintomas após cessação do tratamento afeta de 17% a 34% das doentes. Para além da falta de eficácia, também os efeitos adversos levam muitas vezes ao abandono da terapêutica afetando de 5% a 16% dos indivíduos⁵⁰.

O tratamento cirúrgico, apesar de mais satisfatório no tratamento da dor, está associado a uma elevada taxa de recorrência, cerca de 50% até 5 anos após a cirurgia⁵¹.

Devido a estas lacunas, a mulher com endometriose frequentemente procura diferentes opções, adicionais ou alternativas, de forma a tentar melhorar os seus sintomas e o seu bem-estar psicológico^{51:52}.

4. Plantas medicinais no tratamento da endometriose

As Plantas Medicinais apresentam-se como uma alternativa, mas sobretudo como um complemento ao tratamento convencional, para que sejam preenchidas as lacunas dos mesmos e dessa forma alcançado um tratamento mais eficaz e satisfatório.

Daí advêm um crescente número de estudos que têm em foco as plantas medicinais e os seus compostos bioativos⁵³. A maioria destes compostos apresentam simultaneamente diversas propriedades tais como anti proliferativas, antioxidantes, analgésicas e anti-inflamatórias. Assim apresentam o benefício potencial de tratar sincronamente diferentes sintomas ou de se obter efeitos sinérgicos com a sua utilização, o que torna as plantas

medicinais e os seus derivados muito atraentes para o tratamento de uma doença tão heterogénea como a endometriose^{54;55}.

Seguidamente serão abordados, de forma distinta, as plantas medicinais e os fitoquímicos bioativos que estão sob investigação clínica ou pré-clínica.

4.1 Plantas Medicinais

4.1.1 *Allium sativum* L.

O *Allium sativum* (*A. Sativum*) ou, como é vulgarmente conhecido, o alho, é uma espécie herbácea aromática, mundialmente conhecida e utilizada como alimento ou tempero. Apresenta propriedades farmacológicas e o seu uso na medicina tradicional data de mais de 4000 anos. É uma das plantas medicinais mais pesquisadas da atualidade e os seus derivados apresentam atividade antitrombótica, antimicrobiana, anti-inflamatória, anti-hiperglicémica, anti-hiperlipidémica, anti-hipertensiva, antitumoral e potencializam o sistema imunológico^{53;56}.

Existem vários tipos de preparações ou fórmulas já estudadas e desenvolvidas, uma das mais úteis e com mais interesse na endometriose é o extrato de alho preto envelhecido, que é produzido submetendo o *A. Sativum* inteiro a condições de elevadas temperatura e humidade⁵⁷.

Os efeitos biológicos do extrato de hexano de alho seco, já estudados, na endometriose são a redução da proliferação celular e indução da apoptose. O extrato de alho fresco possui atividade anti-angiogénica. O modelo experimental utilizado nestes estudos consistiu em células estromais endometrióticas humanas ativadas⁵⁵.

O extrato de hexano de alho reduz a proliferação celular por meio da redução da expressão de VCAM-1 e ICAM-1, estas duas moléculas de adesão celular desempenham papéis críticos a nível inflamatório e imunológico, encontrando-se fortemente expressas em mulheres com endometriose. Em particular, a expressão de ICAM-1 pode estar associada a defeitos nas funções das células NK, interferindo na função citotóxica das mesmas e, conseqüentemente, impedindo-as de eliminar as células endometriais ectópicas da cavidade peritoneal. A indução da apoptose foi confirmada por meio do aumento da atividade da caspase-3 (importante na cascata das caspases que medeia a apoptose), e pela razão de Bax:Bcl-2 aumentada, normalmente esta razão encontra-se diminuída no endométrio de mulheres com endometriose, apontando que apoptose deficiente é precisamente um dos mecanismos patológicos da doença^{55;57}. A capacidade de inibir a angiogénese prende-se com um constituinte

do alho, o trissulfeto de dialilo, este componente é responsável por suprimir a formação de novos capilares sanguíneos diminuindo a secreção do VEGF, regulando negativamente o recetor 2 do VEGF e inativando as proteínas serina-treonina quinases (AKT)⁵⁸. O potencial angiogénico do endométrio e do ambiente peritoneal é importante para o estabelecimento das lesões, tal como para a sua proliferação, já estas necessitam de um adequado suprimento de sangue para se manterem nos locais ectópicos onde aderem⁵⁹.

O extrato de *A. Sativum* fresco mostrou ser capaz de suprimir a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ e aumentou a secreção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória⁶⁰. Sendo a inflamação local a principal via de início e progressão da doença, este efeito do alho torna-se benéfico por contrariar essa via patológica. Além disso, diminuiu o stress oxidativo por meio da ativação da via AKT / PI3K / Nrf2-Keap1⁶¹. Também se verificou que o extrato de alho inibiu os processos de peroxidação por meio da redução dos níveis plasmáticos de metilendioxianfetamina (MDA) e do aumento de várias enzimas antioxidantes⁶². As espécies reativas de oxigénio são intermediários produzidos pelo metabolismo normal do oxigénio e são mediadores inflamatórios conhecidos por modular a proliferação celular e ter efeitos deletérios. O stress oxidativo, definido como um desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio e antioxidantes, pode causar uma resposta inflamatória geral na cavidade peritoneal contribuindo assim para o desenvolvimento e agravamento da endometriose. Ao atuar como um agente antioxidante, o alho, contribui positivamente para o tratamento da endometriose.

Recentemente foi realizado um ensaio clínico, randomizado e triplo-cego controlado por placebo, que investigou o efeito de comprimidos de alho, contendo 400 mg de pó de alho seco, em 120 mulheres com queixas de dor relacionada com endometriose. Os resultados demonstraram que a toma diária desta dosagem de alho, por 12 semanas (duração do ensaio clínico), pode reduzir significativamente as dores pélvicas e lombares, a dispareunia e a dismenorreia, sendo que a redução da dor pode ser um indicador de diminuição das lesões ou declínio de fatores que afetam os mecanismos de produção da dor⁶³. Este é de momento o único ensaio clínico disponível acerca dos efeitos de *A. Sativum* na endometriose.

O uso de alho é geralmente seguro, este apresenta alguns efeitos secundários já relatados inclusive mau hálito, mau odor corporal e sintomas gastrointestinais leves, tais como náuseas, flatulência e distensão abdominal. A maioria dos efeitos adversos foi relatada no uso de alho fresco ou em pó (incluindo alho em pó padronizado em forma de comprimido revestido) em doses superiores a 900 mg/dia⁶⁴. Em relação a interações medicamentosas, o alho não deve ser tomado concomitantemente com fármacos anti-hipertensivos, fármacos

antiplaquetários ou varfarina. Para além disso interage com o Saquinavir, podendo reduzir a concentração sanguínea deste fármaco^{64;65}.

4.1.2 *Viburnum opulus* L.

Viburnum opulus, comumente designado de rosa-de-guedres é uma espécie nativa do continente europeu, de algumas regiões do norte de África e do norte da Ásia e também na zona central da Rússia⁶⁶. A sua utilização passa pela decoração e também pela culinária, já que os seus frutos, apesar de terem um sabor amargo, são utilizados em geleias, licores e chás⁶⁷.

Na medicina tradicional é usada para regulação da pressão arterial, diabetes, problemas digestivos, tratamento de cólicas e resfriados, sendo que o seu fruto contém quantidades elevadas de antocianina que lhe atribui propriedades antioxidantes e possuindo também propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antivirais e analgésicas⁶⁸.

Em modelos de ratos com endometriose induzida cirurgicamente, o extrato de frutos secos de *V. opulus* diminuiu significativamente o volume das lesões endometrióticas e baixou os níveis séricos de interleucina (IL)-6, VEGF e TNF- α ⁶⁹. A atividade antioxidante das proantocianidinas de *V. opulus* foi demonstrada por meio da supressão da peroxidação lipídica, aumento dos níveis de óxido nítrico, catálase e superóxido dismutase e decréscimo de MDA⁷⁰. Não encontrei, na literatura, nenhum estudo clínico que avalie os efeitos de *Viburnum opulus* na endometriose, sendo que a evidencia dos seus efeitos advém da sua longa história de uso na dismenorrea⁷¹.

De momento não é conhecida nenhuma contra-indicação nem interação medicamentosa e não foram realizados estudos onde se averigüe a existência de efeitos colaterais⁷¹.

4.1.3 *Achillea biebersteinii* Afan.

Achillea biebersteinii é uma erva aromática perene que cresce na região do Mediterrâneo. É utilizada na culinária pelo seu sabor amargo e na medicina tradicional no tratamento de dores de estômago e abdominais⁷². As partes aéreas das plantas medicinais do gênero *Achillea* contêm compostos biológicos ativos, como flavonoides, monoterpenos e sesquiterpenos, que apresentam atividade anti-inflamatória, analgésica e antisséptica^{73;74}.

Num estudo realizado em modelos de ratos com endometriose cirurgicamente induzida, *A. biebersteinii* reduziu o volume das áreas de tecido endometriótico ectópico e inibiu o desenvolvimento de aderências pélvicas. Para além disso os níveis séricos de IL-6, VEGF e TNF- α diminuíram significativamente⁷⁴. Esta planta apresenta também atividade antioxidante⁷⁵

e efeito antinocicetivo. Este último, foi demonstrado em modelos de dor em camundongos num estudo que associou os recetores colinérgicos a essa mesma ação antinociceptiva⁷². Não existe ainda nenhum estudo clínico que comprove os efeitos de *A. biebersteinii* na endometriose.

Dados etnofarmacológicos mostraram que as flores de *A. biebersteinii* Afan. foram consideradas plantas medicinais seguras no tratamento da dismenorreia⁷⁵, no entanto, não encontrei, no decorrer da minha pesquisa, informação acerca dos seus possíveis efeitos secundários e interações medicamentosas.

4.1.4 *Euterpe oleracea* Mart.

Euterpe olerácea é uma espécie de palmeira nativa da América do Sul, mais especificamente da região da Amazônia, vulgarmente conhecida como Açaí⁷⁶. As suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antitumorais têm atraído a atenção da ciência e do público em geral para esta planta⁷⁷, que é já consumida como alimento ou ingrediente funcional⁷⁸.

As suas propriedades na endometriose foram estudadas em modelos de ratos com endometriose cirurgicamente induzida. Após o tratamento com extrato de açaí, observou-se um decréscimo significativo da área das lesões endometrióticas, juntamente com uma redução dos níveis séricos de VEGF, PGE₂, MMP-9 e COX-2, o que comprova as características anti-inflamatórias do mesmo⁷⁹. Noutro estudo, observou-se que *E. olerácea* induziu a apoptose e diminuiu a proliferação celular, através da ativação da caspase-3⁸⁰. Ainda não estão disponíveis estudos clínicos do efeito de *Euterpe olerácea* na endometriose.

Em indivíduos saudáveis não foram reportados efeitos secundários do uso de açaí. No entanto deve ser usado com precaução em pacientes a tomar antidiabéticos, antidiabéticos, pois pode ter efeitos aditivos, em pacientes com doenças autoimunes ou a tomar imunossuppressores, pois demonstrou efeito imunoestimulante e em grávidas ou mulheres a amamentar, por falta de estudos de segurança⁷⁷.

4.1.5 *Pinus pinaster* Aiton

O extrato da casca do *Pinus pinaster*, ou Pinheiro bravo, encontra-se já padronizado e registado como Pycnogenol[®]. Este tem sido usado como suplemento alimentar e também como medicamento à base de plantas. Contém um vasto conjunto de compostos fenólicos, tais como taxifolina, catequina e procianidinas⁸¹.

Num estudo, com modelo experimental de linha de células humanas de carcinoma mucoepidermóide, demonstrou-se que o Pycnogenol[®] reduziu significativamente a viabilidade celular e induziu apoptose independente da caspase⁸².

Aquando da minha pesquisa, encontrei quatro estudos clínicos que avaliam a eficácia do Pycnogenol[®] na endometriose ou na dismenorreia. Um estudo clínico, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, indicou que o Pycnogenol[®] reduziu significativamente a dor menstrual e a quantidade de analgésicos necessários para aliviar a dismenorreia⁸³. Noutro estudo, com o tratamento, as queixas de dor reduziram significativamente e comprovou-se que o extrato não influencia o padrão dos ciclos menstruais nem os níveis de estrogénio de pacientes com endometriose, para além disso observou-se também uma diminuição dos níveis séricos de CA-125⁸⁴. Noutro ensaio clínico, o Pycnogenol[®] demonstrou ser capaz de aumentar a eficiência dos anticoncepcionais orais no tratamento da dor pélvica crónica associada à endometriose, através da inibição da atividade da COX-2 e da supressão da expressão de NF-kB, apresentando um efeito anti-inflamatório⁸⁵.

Não são de momento conhecidas interações nem contraindicações do Pycnogenol[®], no entanto, por precaução não deve ser tomado nos três primeiros meses de gravidez. Os efeitos secundários possíveis são: desconforto gastrointestinal, tonturas, dor de cabeça e náuseas. Em mulheres com síndrome pré-menstrual ou dismenorreia os efeitos adversos possíveis são acne, diarreia e sangramento uterino anormal⁸⁶.

4.1.6 *Zingiber officinale* Roscoe

Zingiber officinale, também conhecido como gengibre, é utilizado como alimento, especiaria, suplemento, aromatizante e também como medicamento tradicional por ter atividade farmacológica. Os extratos de gengibre têm inúmeros efeitos biológicos, inclusive na diabetes e síndrome metabólica, nos níveis de colesterol e metabolismo lipídico e na inflamação. Estas características farmacológicas devem-se aos seus constituintes, monoterpenos, sesquiterpenos, compostos fenólicos e diarilheptanóides⁸⁷.

O composto do gengibre que apresenta maior interesse na endometriose é o 6-Shogaol. Um estudo, realizado em ratos com endometriose induzida cirurgicamente, avaliou o efeito de 6-shogaol via oral. Os resultados demonstraram uma redução do volume das lesões endometrióticas, tal como uma diminuição na expressão e VEGF, indicando inibição da angiogénese. Para além disso, os níveis séricos de NF-kB também se observaram substancialmente diminuídos, tais como os de citocinas, PGE₂, COX-2 e NO, o que demonstra os efeitos anti-inflamatórios do shogaol⁸⁸.

Não existe nenhum ensaio clínico direcionado para o uso de *Zingiber officinale* na endometriose, no entanto existem diversos direcionados para o alívio da dismenorreia, que poderão conter informações pertinentes para futuras pesquisas.

O gengibre não apresenta efeitos adversos graves, no entanto, pode causar desconforto abdominal, irritação gástrica, diarreia, azia e sonolência quando administrado em doses superiores a 500 mg. Em relação a interações medicamentosas, existem alguns estudos clínicos, sobretudo para avaliar a toma concomitante com anticoagulantes, mas até ao momento não se observou interação significativa⁸⁹.

4.1.7 *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Silybum marianum, de nome comum cardo-mariano ou cardo-leiteiro, é uma planta medicinal nativa do sul da Europa, Austrália, América do Norte e do Sul, norte da África e algumas partes da Ásia. Na medicina tradicional tem sido usada para tratar distúrbios hepáticos, renais, gastrointestinais, reumatismo, tratamento de feridas e febre e para aumentar a produção de leite em mães lactantes^{90;91}. A principal substância ativa desta planta é a silimarina. O extrato de *S. marianum* é rico em compostos polifenólicos, flavonolignanos e flavonoides, conhecidos pelos seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anti proliferativos e pró-apoptóticos⁹².

Dois estudos demonstraram que a silimarina induz a regressão de lesões endometrióticas em modelos de rato com endometriose cirurgicamente induzida. A atividade antioxidante sérica total foi significativamente maior nos animais tratados com silimarina⁹³ e as análises moleculares e histopatológicas revelaram uma regulação positiva da expressão de *extracellular regulator kinase* (ERK1/2) e consequente amplificação da via de apoptose⁹⁴.

Apesar de não existirem estudos clínicos acerca dos efeitos de *S. marianum* na endometriose, foram relatados resultados promissores acerca dos seus efeitos anticancerígenos e no alívio dos sintomas da menopausa.

S. marianum é geralmente atóxico e não provoca efeitos colaterais quando administrado em doses de 200-900 mg/dia. Doses superiores a 1500 mg/dia podem produzir distúrbios gastrointestinais menores, como distensão abdominal, dispepsia, dor gástrica, flatulência, náuseas, fezes irregulares, laxação, dor de cabeça e sintomas dermatológicos. A silimarina em concentrações mais altas tem um efeito inibitório no sistema enzimático do citocromo, responsável pela metabolização hepática de fármacos. No entanto, as concentrações plasmáticas em doses terapêuticas são muito menores do que as necessárias

para que esta inibição ocorra, assim não se verificam interações medicamentosas aquando da toma de uma terapêutica em doses controladas⁹⁵.

4.1.8 *Curcuma longa* L.

Curcuma longa também conhecida por açafrão-da-índia ou apenas curcuma, é uma planta medicinal também utilizada como especiaria e pigmento alimentar. O principal composto ativo desta planta é a curcumina, esta é um composto polifenólico e deriva dos rizomas. Os efeitos farmacológicos deste composto incluem anti-inflamatórios, antioxidantes e antitumorais⁹⁶.

Vários estudos *in vitro* demonstraram as propriedades da curcumina na endometriose. O seu efeito anti-inflamatório foi confirmado usando células endometrióticas estromais obtidas de endometrioma ovariano, observou-se que este composto suprime a expressão dos genes e proteínas ICAM-1 e VCAM-1, bem como a secreção de IL-6, IL-8 e MCP-1 por inibição do TNF- α e de NF- κ B,⁹⁷. Foi também demonstrado que a curcumina é capaz de inibir a proliferação de células endometriais, reduzindo os níveis de E₂⁹⁸. Outro estudo indicou que a curcumina reduziu a proliferação celular e induziu a apoptose em células endometrióticas estromais humanas⁹⁹. Para além disso, um estudo recente, demonstrou que a curcumina é um potente inibidor da secreção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias e pró-angiogénicas e, em contraste, promotora de IL-10 e a IL-12, que por sua vez têm propriedades anti-inflamatórias¹⁰⁰. Esta possui também atividade anti-angiogénica, reduzindo a expressão de VEGF e antioxidante, ao aumentar os níveis de superóxido dismutase e glutathione peroxidase. A *Curcuma longa* atua, assim, em múltiplos fatores da endometriose, reduzindo a inflamação e a proliferação celular, o *stress* oxidativo e a angiogénese, e desta forma não só é responsável pela redução do tamanho das lesões como pela consequente redução dos sintomas como a dor.

Apesar destes resultados promissores não foram ainda realizados estudos clínicos acerca dos efeitos de *Curcuma longa* na endometriose.

A *Curcuma longa* e a curcumina são seguras para uso humano, mesmo em doses elevadas, por exemplo 6 g/dia. Os seus efeitos adversos passam por distúrbios gastrointestinais, tais como, obstipação, diarreia, náuseas, refluxo gastroesofágico, vómitos e dor de estômago e foram observados a partir de doses diárias de 1 g. Em relação a interações medicamentosas, o extrato de *Curcuma longa* influencia a farmacocinética de alguns medicamentos convencionais diferentes, como anticoagulantes, antibióticos, medicamentos cardiovasculares, medicamentos antitumorais e antidepressivos¹⁰¹.

4.1.9 *Camellia sinensis* (L.) Kuntze

Camellia sinensis, também conhecida como chá, é uma espécie originária da Ásia Oriental. São obtidos, a partir desta planta diversos tipos de chá, com diferentes formas de preparação e conseqüentemente diferentes propriedades. Os compostos fenólicos do chá verde, como as catequinas, atuam como antioxidantes naturais¹⁰².

O epigallocatequina-3-galato (EGCG) é o componente mais abundante encontrado no extrato de *Camellia sinensis*. É conhecido pelas suas propriedades antioxidantes e antitumorais. O seu potencial anticancerígeno advém de uma série de mecanismos moleculares já identificados incluindo a inibição da ligação aos recetores do fator de crescimento epidérmico (EGF), inibição das atividades da uroquinase, proteína quinase C, lipoxigenase e COX, apoptose e necrose de células tumorais e causar estagnação do ciclo celular tumoral¹⁰³.

Os sete estudos *in vivo* que encontrei no decorrer da minha pesquisa são todos direcionados e focados no efeito do EGCG na endometriose. O seu papel na endometriose torna-se evidente por ter atividade antioxidante e antiangiogénica. O EGCG experimentalmente aumentou a apoptose e inibiu a função dos microvasos nas lesões, reduzindo assim o seu tamanho e o peso¹⁰⁴ e suprimiu seletivamente a expressão do VEGF-C e do recetor 2 do VEGF e reduz a ativação da quinase em células endoteliais¹⁰⁵. Outro estudo, em modelos de camundongos com endometriose cirurgicamente induzida, demonstrou que o tratamento com EGCG, iniciado 15 dias depois da cirurgia, reduziu o tamanho das lesões, através da inibição da proliferação celular e da promoção da apoptose¹⁰⁶.

Está a decorrer atualmente um ensaio clínico na Universidade Chinesa de Hong Kong, o objetivo é avaliar a eficácia e segurança do extrato de chá verde na endometriose. O estudo será randomizado duplo-cego e controlado por placebo, tem número estimado de 185 mulheres com endometrioma confirmado por ultrassom. As participantes receberão 400 mg de EGCG de alta pureza (SUNPHENON EGCgVR) duas vezes por dia ou um placebo, durante 3 meses antes de uma cirurgia planejada. A mudança no tamanho da lesão endometriótica (determinada por ressonância magnética) é considerada o resultado primário, enquanto os escores de dor, qualidade de vida, mudança no crescimento da lesão (determinado por biópsia), mudança na neovascularização e monitoramento de efeitos adversos são listados como resultados secundários. Neste momento o estudo encontra-se em fase de recrutamento e tem data estimada de conclusão em dezembro de 2022¹⁰⁷. Não existem, de momento, ensaios clínicos já concluídos que comprovem os efeitos de EGCG na endometriose.

Os efeitos secundários reportados da toma de extrato de *Camellia sinensis* são: sintomas digestivos, como diarreia e náusea, reações a nível da pele como erupção cutânea ou alergia¹⁰⁸ e devido ao seu conteúdo em cafeína insónia, irritabilidade e ansiedade. Os suplementos de EGCG têm sido associados a alguns efeitos colaterais como falência hepática e renal, tonturas, baixo teor de açúcar no sangue e anemia, no entanto ainda não está descartada a possibilidade destes efeitos se deverem a contaminação tóxica e não ao composto¹⁰⁹. De acordo com estudos de segurança, a dose máxima recomendada é de 704 mg EGCG por dia, o que corresponde a aproximadamente 880 mL de chá verde¹⁰². Em relação a possíveis interações medicamentosas, em elevadas quantidades o consumo de chá de *Camellia sinensis* pode interagir com antiagregantes plaquetários, codeína, atropina e bortezomib¹¹⁰.

4.2 Compostos bioativos derivados de plantas medicinais

Os seguintes compostos são abordados de forma isolada por se encontrarem presentes em mais do que uma espécie de planta e existirem já evidências acerca do seu efeito benéfico no tratamento da endometriose.

4.2.1 Resveratrol

O resveratrol é um polifenol de origem natural, este é também uma fitoalexina, sintetizada quando a planta necessita de proteção contra uma infeção fúngica ou na presença de radiações ultravioleta. Este composto foi identificado em uvas, no vinho, em frutos vermelhos, em nozes e no amendoim¹¹¹. Este composto tornou-se popular pelo seu potencial anticancerígeno, mas rapidamente se identificou que tem também um papel promissor na mediação da inflamação, angiogénese e como antioxidante e cardioprotetor¹¹².

O seu efeito anti-inflamatório advém da regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias e da inibição da expressão de COX-2 e prostaglandinas. Para além disso, este tem a capacidade de reduzir a expressão de ICAMI, MCP-I e inibir a cascata de sinalização de NF-kB¹¹³.

Vários estudos *in vitro* analisaram o efeito do resveratrol em células endometriais humanas, demonstraram que o resveratrol suprime, de forma dose-dependente, a capacidade invasora destas células¹¹⁴; inibe a proliferação celular¹⁰⁶; suprime a expressão de survivina e aumenta a apoptose induzida por ligante indutor de apoptose relacionada ao fator de necrose tumoral (TNF)¹¹⁵; quando combinado com E₂, atua como agonista ou antagonista do estrogénio, em baixas e altas concentrações, respetivamente¹¹⁶ e reduz a expressão de fator

de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I) e fator de crescimento de hepatócitos (HGF), ambos envolvidos no crescimento, proliferação e angiogênese de lesões endometrióticas¹¹⁷.

Em consonância com esses resultados *in vitro*, vários estudos *in vivo* confirmaram o papel anti-invasivo e pró-apoptótico, bem como um impacto inibitório na angiogênese, ligado a uma redução na expressão de fatores pró-inflamatórios, pró-angiogênicos e pró-invasivos. Estes estudos foram realizados sobretudo em camundongos e ratos com endometriose cirurgicamente induzida^{106;118}. O decréscimo do tamanho das lesões é associado à diminuição dos níveis de VEGF, MCP-I, MMPs, citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8 e TNF- α no fluido peritoneal dos animais^{119;120;121}.

Em relação a ensaios clínicos, foram realizados dois estudos, ambos com o objetivo de avaliar as vantagens de associar o resveratrol aos contraceptivos no tratamento sintomático da dor. Maia *et al.* (2012) conduziram um estudo clínico com 42 mulheres com endometriose, com a duração de 2 meses. Destas, 16 pacientes receberam anticoncepcionais orais sozinhos, enquanto 26 pacientes foram tratadas com uma combinação de anticoncepcionais orais e resveratrol. Verificou-se que a expressão de aromatase e COX-2 foram reduzidas no endométrio eutópico das pacientes tratadas com a terapia combinada em comparação ao grupo controle tal como redução significativa do nível da escala de dor¹²². Mais recentemente, Mendes da Silva *et al.* (2017) conduziram um ensaio clínico, randomizado e duplo-cego, envolvendo 44 mulheres com diagnóstico laparoscópico de endometriose. No entanto, em relação ao alívio da dor, não observaram diferença significativa entre o grupo tratado com o anticoncepcional e resveratrol (40 mg/d) e o tratado com anticoncepcional e placebo. Este estudo teve a duração de 42 dias¹²³. Estes são, de momento, os dois únicos estudos clínicos do efeito do resveratrol na endometriose.

Em indivíduos saudáveis não foram reportados efeitos colaterais do uso de resveratrol, em doses superiores a 2,5 g podem ocorrer distúrbios gastrointestinais leves¹²⁴. O resveratrol, em doses elevadas, é capaz de inibir enzimas do citocromo P450, como a CYP3A4, desta forma podem acontecer interações medicamentosas clinicamente relevantes, especialmente com medicamentos com elevado efeito de primeira passagem, tal como certos bloqueadores dos canais de cálcio, sildenafil, midazolam, nefazodona¹²⁵.

4.2.2 Canabinóides

Particularmente nas patologias associadas à dor, há um interesse crescente no uso de medicamentos à base de *Cannabis*. Os compostos bioativos de maior interesse são o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), um componente não psicoativo¹²⁶. Os

endocanabinóides (canabinóides endógenos) são derivados de ácidos graxos insaturados e estão amplamente distribuídos no corpo humano. Os dois endocanabinóides mais estudados são a N-araquidonoil-etanolamina (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). AEA e 2-AG ligam-se e ativam dois recetores diferentes acoplados à proteína G (GPCR): recetor canabinóide 1 (CB1) e 2 (CB2). Os recetores CB1 encontram-se altamente expressos no útero, bem como no baço, coração, glândula adrenal, ovários e testículos, entre outros tecidos e os recetores CB2 encontram-se expressos no sistema imunológico e no intestino¹²⁷. Foi relatado que mulheres com endometriose têm níveis mais baixos de recetores CB1 no tecido endometriótico, posto isto, foi proposto que o sistema endocanabinóide pode ser importante para o estabelecimento da dor associada à endometriose, pois a função sua reduzida tem sido associada a uma experiência de dor mais intensa¹²⁸.

Um estudo *in vivo* avaliou o efeito da exposição repetida ao THC num modelo de camundongo com endometriose induzida cirurgicamente. Este demonstrou que a administração crónica de uma dose moderada de THC alivia a hipersensibilidade mecânica da região abdominal caudal, o desconforto doloroso e o prejuízo cognitivo associados à presença de cistos endometriais ectópicos. Essas manifestações comportamentais relacionam-se diretamente com uma diminuição no tamanho do endométrio ectópico nos camundongos expostos ao THC¹²⁹.

Há um estudo clínico piloto em fase de recrutamento, para estudar o efeito do CBD no alívio da dor relacionada com a endometriose. Este tem previsto um total de 36 participantes, será randomizado e duplo-cego e tem data prevista de conclusão em junho de 2022. Este ensaio avaliará os resultados entre três grupos, um primeiro receberá o tratamento diário de 5 mg de acetato de noretisterona juntamente com 10 mg de CBD sublingual, um segundo o contraceptivo juntamente com uma dose de 20 mg de CBD e um terceiro será o grupo controlo que para além do acetato de noretisterona receberá um placebo. O estudo decorrerá durante 12 semanas¹³⁰.

O CBD é geralmente bem tolerado, sendo que os efeitos adversos que pode provocar são leves ou moderados e melhoram com a manutenção do tratamento ou a redução da dose. Os efeitos mais frequentes são sonolência, diminuição do apetite e diarreia e ocorrem geralmente com a toma de doses superiores a 20 mg/kg/dia¹³¹. Em relação ao THC os efeitos colaterais podem ser visão turva, tonturas, taquicardia, sedação e ansiedade¹³².

5. Perspetivas futuras e desafios inerentes

Ao contrário dos fármacos convencionalmente utilizados no tratamento da endometriose, as plantas medicinais e seus derivados não inibem seletivamente um alvo molecular, exibindo um perfil de ação pleiotrópico. Ao afetar diferentes vias de sinalização um tratamento à base destes compostos pode, na teoria, ser mais eficaz no tratamento da doença. No entanto, poderão dificultar o controlo dos efeitos secundários e de possíveis interações medicamentosas.

É necessário abordar de forma cuidadosa a farmacocinética e farmacodinâmica destes compostos e realizar ensaios multicêntricos controlados e randomizados que estudem interações com medicamentos utilizados no tratamento convencional desta doença e comparem a eficácia desta abordagem a esses mesmos tratamentos convencionais. No entanto, para este propósito, é necessário estabelecer protocolos padronizados para a geração de extratos vegetais bem definidos e em conformidade com Boas Práticas de Fabricação. Neste contexto, deve-se também considerar que muitas plantas medicinais ou compostos fitoterápicos podem não ser patenteáveis ou suas patentes podem já ter expirado, o que leva a uma falta de incentivo para a indústria farmacêutica impulsionar o desenvolvimento neste campo ou mesmo conduzir testes clínicos dispendiosos.

Para além disso, alguns destes compostos apresentam também o fator negativo de terem baixa estabilidade e biodisponibilidade *in vivo*. Para superar este problema, será necessário identificar análogos ou desenvolver novos derivados ou pró-fármacos com propriedades farmacocinéticas melhoradas. Além disso, são necessários sistemas transportadores sofisticados para existir acumulação e ação seletiva destes compostos no tecido endometriótico, levando a altas concentrações locais de compostos sem induzir efeitos colaterais sistémicos.

Apesar de alguns dos produtos descritos anteriormente já terem entrado na tão importante fase de ensaios clínicos, como é o caso de *Allium sativum*, do Pycnogenol® e do Resveratrol, que têm ensaios clínicos concluídos e do EGCG e CBD que possuem estudos clínicos já em fase de recrutamento, os dados disponíveis de momento são insuficientes para assegurar a eficácia e a segurança das plantas medicinais e seus derivados no tratamento da endometriose. Portanto, a situação atual do estudo das plantas medicinais nesta condição, está longe de ser suficiente para justificar a inclusão de tais compostos ou produtos nos conceitos modernos de tratamento multimodal para endometriose.

Na minha perspectiva e após a análise de diversos estudos disponíveis acerca das várias plantas medicinais e compostos bioativos derivados, referidos anteriormente, não considero que se possa aferir apenas pelos resultados dos estudos *in vitro* e *in vivo*, a prevalência de uma planta ou composto em relação a outro, deste modo, acredito que, de momento, o composto que apresenta maior evidência de eficácia e segurança no tratamento da endometriose é o *Allium sativum*, devido ao resultado positivo do ensaio clínico já concluído, juntamente com a existência de rigor na elaboração desse mesmo estudo, já que se trata de um estudo randomizado, controlado por placebo e tripo-cego e do seu uso ser já comprovadamente seguro, sem a ocorrência de efeitos adversos graves. A eficácia aferida por este estudo, pode na minha opinião, suscitar interesse nesta planta e levar a que novos estudos se realizem. O Pycnogenol® e o Resveratrol, apesar de terem já ensaios clínicos concluídos, no caso do primeiro estes ensaios são estudos abertos, dotados por isso de pouco rigor ou focados na dismenorrea e não na endometriose em si, e no caso do segundo, existe já um ensaio clínico randomizado e duplo-cego em que os efeitos observados não foram consideráveis, pelo que apresentam, a meu ver, um menor nível de evidência em relação ao *Allium sativum*.

Apesar de considerar improvável a utilização de medicamentos à base de plantas como tratamento exclusivo da endometriose, os estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos já existentes demonstram resultados muitos promissores. Este facto aliado à crescente procura e interesse neste tipo de terapias poderá levar a que um dia os medicamentos à base de plantas ganhem lugar entre aqueles já utilizados no tratamento da endometriose. Para isso é imperativo que surjam novos ensaios clínicos e estudos a longo prazo que comprovem efetivamente a eficácia e segurança da sua utilização nesta doença.

6. Bibliografia

1. CULLEY, LORRAINE *et al.* - **The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: A critical narrative review.** Human Reproduction Update. ISSN 13554786. 19:6 (2013) 625–639.
2. VERCELLINI, PAOLO *et al.* - **The effect of surgery for symptomatic endometriosis: The other side of the story.** Human Reproduction Update. ISSN 13554786. 15:2 (2009) 177–188.
3. DUNSELMAN, G. A. J. *et al.* - **ESHRE guideline: Management of women with endometriosis.** Human Reproduction. ISSN 14602350. 29:3 (2014) 400–412.
4. ZONDERVAN, KRINA T. *et al.* - **Endometriosis.** Nature Reviews Disease Primers. ISSN 2056676X. 4:1 (2018).
5. VERCELLINI, PAOLO *et al.* - **Endometriosis: Pathogenesis and treatment.** Nature Reviews Endocrinology. ISSN 17595037. 10:5 (2014) 261–275.
6. ZONDERVAN, KRINA T. *et al.* - **Endometriosis, Review Article.** N Engl J Med. ISSN 02663554. 382:1244 (2020) 56.
7. HICKEY, MARTHA; BALLARD, KAREN; FARQUHAR, CINDY - **Endometriosis.** BMJ. ISSN 17561833. 348:March (2014) 1–9.
8. CHAPRON, CHARLES *et al.* - **Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis.** Nature Reviews Endocrinology. ISSN 17595037. 15:11 (2019) 666–682.
9. SIMOENS, STEVEN *et al.* - **The burden of endometriosis: Costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres.** Human Reproduction. ISSN 14602350. 27:5 (2012) 1292–1299.
10. HORNE, ANDREW W.; SAUNDERS, Philippa T. K. - **SnapShot: Endometriosis.** Cell. ISSN 10974172. 179:7 (2019) 1677–1677.e1.
11. GIUDICE, LINDA C. - **Endometriosis in Clinical Practice.** The New England Journal of Medicine. (2010).
12. GARCIA-FERNANDEZ, JAIME; GARCÍA-VELASCO, JUAN A. - **Endometriosis and reproduction: What we have learned.** Yale Journal of Biology and Medicine. ISSN 15514056. 93:4 (2020) 571–577.
13. MEHEDINTU, C. *et al.* - **Endometriosis still a challenge.** Journal of medicine and life. ISSN 18443117. 7:3 (2014) 349–357.

14. COELHO, A. P. - **Endometriose. In: C.F. Oliveira (Coord.). Manual de Ginecologia, Vol.I (pp. 277-293).** Lisboa : Permaneyer Portugal, 2009. ISBN 978-972-733-254-0.
15. SAMPSON, JOHN A. - **Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity.** American Journal of Obstetrics and Gynecology. ISSN 00029378. 14:4 (1927) 422–469.
16. SOURIAL, SAMER; TEMPEST, NICOLA; HAPANGAMA, DHARANI K. - **Theories on the Pathogenesis of Endometriosis.** Endometriosis: Science and Practice. 2014) 42–53.
17. PORPORA, M. G. *et al.* - **High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: a case-control study.** Gynecological Endocrinology. ISSN 14730766. 36:4 (2020) 356–359.
18. BOZDAG, GURKAN - **Recurrence of endometriosis: Risk factors, mechanisms and biomarkers.** Women's Health. ISSN 17455065. 11:5 (2015) 693–699.
19. BILOTAS, MARIELA ANDREA *et al.* - **Interplay between endometriosis and pregnancy in a mouse model.** PLoS ONE. ISSN 19326203. 10:4 (2015) 1–15.
20. MCLEOD, BRANDI S.; RETZLOFF, MATTHEW G. - **Epidemiology of endometriosis: An assessment of risk factors.** Clinical Obstetrics and Gynecology. ISSN 00099201. 53:2 (2010) 389–396.
21. BOUGIE, O. *et al.* - **Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis.** BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. ISSN 14710528. 126:9 (2019) 1104–1115.
22. SHAFRIR, A. L. *et al.* - **Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology.** ISSN 15321932. 51:July (2018) 1–15.
23. DEIANA, DANILO *et al.* - **Genetics of endometriosis: a comprehensive review.** Gynecological Endocrinology. ISSN 14730766. 35:7 (2019) 553–558.
24. AGARWAL, SANJAY K. *et al.* - **Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action.** American Journal of Obstetrics and Gynecology. ISSN 10976868. 220:4 (2019) 354.e1-354.e12.
25. GRAAFF, A. A. DE *et al.* - **The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: Results from an international cross-sectional survey.** Human Reproduction. ISSN 14602350. 28:10 (2013) 2677–2685..

26. LEONE ROBERTI MAGGIORE, UMBERTO *et al.* - **Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation.** *European Urology.* ISSN 18737560. 71:5 (2017) 790–807.
27. SOCIEDADE PORTUGUESA DE GINECOLOGIA - **Consenso sobre Endometriose.** (2015).
28. MACHAIRIOTIS, NIKOLAOS *et al.* - **Extrapelvic endometriosis: A rare entity or an under diagnosed condition?** *Diagnostic Pathology.* ISSN 17461596. 8:1 (2013) 1–12.
29. LEE, YOOJUNG *et al.* - **Correlation of preoperative biomarkers with severity of adhesion in endometriosis.** *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* ISSN 24687847. 49:1 (2020) 101637.
30. KRÁLÍČKOVÁ, MILENA *et al.* - **Endometriosis and risk of ovarian cancer : what do we know?** *Archives of Gynecology and Obstetrics.* ISSN 1432-0711. 0123456789 (2019).
31. KIESEL, L.; SOUROUNI, M. - **Diagnosis of endometriosis in the 21st century.** *Climacteric.* ISSN 14730804. 22:3 (2019) 296–302.
32. JOHNSON, NEIL P. *et al.* - **World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis.** *Human Reproduction.* ISSN 14602350. 32:2 (2017) 315–324.
33. ROLLA, EDGARDO - **Endometriosis: Advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment.** *F1000Research.* ISSN 1759796X. 8: (2019).
34. ASRM - **Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996.** ISSN 07351917. (1996).
35. ADAMSON, G. DAVID - Endometriosis classification : an update. (2011).
36. ADAMSON, G. DAVID; PASTA, DAVID J. - **Endometriosis fertility index: The new, validated endometriosis staging system.** *Fertility and Sterility.* ISSN 00150282. 94:5 (2010) 1609–1615..
37. VERCELLINI, PAOLO *et al.* - **Medical treatment of endometriosis related pain.** *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* ISSN 1521-6934. (2018).
38. BROWN, J. *et al.* - **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2017).

39. QUAAS, ALEXANDER M.; WEEDIN, ELIZABETH A.; HANSEN, KARL R. - **On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis**. *Fertility and Sterility*. ISSN 15565653. 103:3 (2015) 612–625.
40. FERRERO, SIMONE; EVANGELISTI, GIULIO; BARRA, FABIO - **Current and emerging treatment options for endometriosis**. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. ISSN 17447666. 19:10 (2018) 1109–1125.
41. MADDERN, JESSICA *et al.* - **Pain in Endometriosis**. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. ISSN 16625102. 14:October (2020) 1–16.
42. STREULI, ISABELLE *et al.* - **An update on the pharmacological management of endometriosis**. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. ISSN 14656566. 14:3 (2013) 291–305.
43. VERCELLINI, PAOLO *et al.* - **Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis**. *Fertility and Sterility*. ISSN 15565653. 93:7 (2010) 2150–2161.
44. BARRA, FABIO; SCALA, CAROLINA; FERRERO, SIMONE - **Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis**. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. ISSN 17447607. 14:4 (2018) 399–415.
45. BROWN, JULIE; KIVES, SARI; AKHTAR, MUHAMMAD - **Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. ISSN 1469-493X. 3 (2012).
46. FERRERO, SIMONE; BARRA, FABIO; LEONE ROBERTI MAGGIORE, UMBERTO - **Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis**. *Drugs*. ISSN 11791950. 78:10 (2018) 995–1012.
47. PAVONE, MARY ELLEN; BULUN, SERDAR E. - **Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis**. *Fertility and Sterility*. ISSN 00150282. 98:6 (2012) 1370–1379.
48. ROCHA, ANA LUIZA L.; REIS, FERNANDO M.; PETRAGLIA, FELICE - **New trends for the medical treatment of endometriosis**. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. ISSN 13543784. 21:7 (2012) 905–919.
49. GARZON, SIMONE *et al.* - **Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis: a systematic review about efficacy, safety and early clinical development**. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. ISSN 17447658. 29:12 (2020) 1377–

1388.

50. BECKER, CHRISTIAN M. *et al.* - **Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review.** *Fertility and Sterility*. ISSN 0015-0282. 108:1 (2017) 125–136.
51. GUO, SUN-WEI; MARTIN, DAN C. - **The perioperative period: a critical yet neglected time window for reducing the recurrence risk of endometriosis?** (2019) 1–8.
52. DELLA, LUIGI *et al.* - **Phytotherapy in endometriosis: an up-to-date review.** *Journal of Complementary and Integrative Medicine* (2019) 1–12.
53. MERESMAN, GABRIELA F.; GÖTTE, MARTIN; LASCHKE, MATTHIAS W. - **Plants as source of new therapies for endometriosis: A review of preclinical and clinical studies.** *Human Reproduction Update*. ISSN 14602369. 27:2 (2021) 367–392.
54. MACHAIRIOTIS, NIKOLAOS; VASILAKAKI, SOFIA; KOUROUTOU, PARASKEVI - **Natural products: Potential lead compounds for the treatment of endometriosis.** *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. ISSN 18727654. 245:2020) 7–12.
55. BALAN, ANDREEA *et al.* - **An overview on the conservative management of endometriosis from a naturopathic perspective: Phytochemicals and medicinal plants.** *Plants* ISBN 4002684121 (2021).
56. BESHBIHY, AMANY *et al.* - **Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review.** *Nutrients*. ISSN 20726643. 12:3 (2020) 872.
57. PARK, CHEOL *et al.* - **Induction of apoptosis by a hexane extract of aged black garlic in the human leukemic U937 cells.** *Nutrition Research and Practice*. ISSN 20056168. 8:2 (2014) 132–137.
58. XIAO, DONG *et al.* - **Diallyl trisulfide inhibits angiogenic features of human umbilical vein endothelial cells by causing Akt inactivation and down-regulation of VEGF and VEGF-R2.** *Nutrition and Cancer*. ISSN 01635581. 55:1 (2006) 94–107.
59. ROCHA, ANA LUIZA; REIS, FERNANDO M.; TAYLOR, ROBERT N. - **Angiogenesis and Endometriosis.** *Endometriosis: Science and Practice*. 2013:January (2013) 190–199.
60. HODGE, GREG; HODGE, SANDY; HAN, PING - **Allium sativum (garlic) suppresses leukocyte inflammatory cytokine production in vitro: Potential**

therapeutic use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Cytometry*. ISSN 01964763. 48:4 (2002) 209–215.

61. PADIYA, RAJU *et al.* - **Garlic attenuates cardiac oxidative stress via activation of PI3K/AKT/Nrf2-Keap1 pathway in fructose-fed diabetic rat.** *PLoS ONE*. ISSN 19326203. 9:5 (2014) 3–10.

62. OSTEEN, KEVIN G.; YEAMAN, GRANT R.; BRUNER-TRAN, KAYLON L. - **Matrix metalloproteinases and endometriosis.** *Seminars in Reproductive Medicine*. ISSN 15268004. 21:2 (2003) 155–163.

63. AMIRSALARI, SUDABEH *et al.* - **The Effect of Garlic Tablets on the Endometriosis-Related Pains: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial.** *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. ISSN 1741-427X. 2021:mild (2021) 1–8.

64. BORRELLI, FRANCESCA; CAPASSO, RAFFAELE; IZZO, ANGELO A. - **Garlic (*Allium sativum* L.): Adverse effects and drug interactions in humans.** *Molecular Nutrition and Food Research*. ISSN 16134125. 51:11 (2007) 1386–1397.

65. EFTEKHARI, ZOHRE - **Mini-review article Garlic: A brief overview of its interaction with chemical drugs.** *Plant Biotechnology Persa*. 2:2 (2020) 31–32.

66. KAJSZCZAK, DOMINIKA; ZAKŁOS-SZYDA, MAŁGORZATA; PODSĘDEK, ANNA - ***Viburnum opulus* L. - a review of phytochemistry and biological effects.** *Nutrients*. ISSN 20726643. 12:11 (2020) 1–30.

67. POLKA, DOMINIKA; PODSĘDEK, ANNA; KOZIOŁKIEWICZ, MARIA - **Comparison of Chemical Composition and Antioxidant Capacity of Fruit, Flower and Bark of *Viburnum opulus*.** *Plant Foods for Human Nutrition*. ISSN 15739104. 74:3 (2019) 436–442.

68. MOLDOVAN, BIANCA *et al.* - **In vitro and in vivo anti-inflammatory properties of green synthesized silver nanoparticles using *Viburnum opulus* L. fruits extract.** *Materials Science and Engineering C*. ISSN 09284931. 79: (2017) 720–727.

69. SALTAN, GÜLÇİN *et al.* - ***Viburnum opulus* L.: A remedy for the treatment of endometriosis demonstrated by rat model of surgically-induced endometriosis.** *Journal of Ethnopharmacology*. ISSN 18727573. (2016) 450–455.

70. ZAYACHKIVSKA, O. S. *et al.* - **Influence of *viburnum opulus* proanthocyanidins on stress-induced gastrointestinal mucosal damage.** *Journal of Physiology and Pharmacology*. ISSN 08675910. 57:SUPPL. 5 (2006) 155–167.

71. EDWARDS, SARAH E. *et al.* - **Phytopharmacy: An Evidence-Based Guide to Herbal Medical Products - Cramp Bark (*Viburnum opulus L.*)**. John Wiley & Sons, Ltd, 2015. ISBN 9781118543573. p. 118–119.
72. JAFFAL, SAHAR M.; ABBAS, MANAL A. - **Antinociceptive action of *Achillea biebersteinii* methanolic flower extract is mediated by interaction with cholinergic receptor in mouse pain models**. *Inflammopharmacology*. ISSN 15685608. 27:5 (2019) 961–968.
73. DALL'ACQUA, STEFANO *et al.* - Vasoprotective activity of standardized *Achillea millefolium* extract. **Phytomedicine**. ISSN 09447113. 18:12 (2011) 1031–1036. doi: 10.1016/j
74. DEMIREL, MURSIDE AYSE *et al.* - **Experimental endometriosis remission in rats treated with *Achillea biebersteinii* Afan.: Histopathological evaluation and determination of cytokine levels**. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. ISSN 18727654. 175:1 (2014) 172–177.
75. MAZANDARANI, MASOUMEH; OSIA, NARGESS; GHAFOURIAN, MOHAMMAD - **Antioxidant activity and ethno pharmacological survey of *Achillea biebersteinii* Afan. In the treatment of dysmenorrhoea in traditional medicine of Golestan Province, Iran**. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. ISSN 2330456. 3:2 (2015) 107–110.
76. POZO-INSFRAN, DAVID DEL; BRENES, CARMEN H.; TALCOTT, STEPHEN T. - **Phytochemical Composition and Pigment Stability of Açai (*Euterpe oleracea Mart.*)**. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. ISSN 00218561. 52:6 (2004) 1539–1545.
77. ULBRICHT, CATHERINE *et al.* - **An evidence-based systematic review of acai (*Euterpe oleracea*) by the natural standard research collaboration**. *Journal of Dietary Supplements*. ISSN 19390211. 9:2 (2012) 128–147.
78. KANG, JIE *et al.* - **Anti-oxidant capacities of flavonoid compounds isolated from acai pulp (*Euterpe oleracea Mart.*)**. *Food Chemistry*. ISSN 03088146. 122:3 (2010) 610–617.
79. MACHADO, DANIEL ESCORSIM *et al.* - ***Euterpe oleracea* extract (Açai) is a promising novel pharmacological therapeutic treatment for experimental endometriosis**. *PLoS ONE*. ISSN 19326203. 11:11 (2016) 1–17.
80. POZO-INSFRAN, DAVID DEL; PERCIVAL, SUSAN S.; TALCOTT, STEPHEN T. - **Açai (*Euterpe oleracea Mart.*) polyphenolics in their glycoside and aglycone forms**

induce apoptosis of HL-60 leukemia cells. Journal of Agricultural and Food Chemistry. ISSN 00218561. 54:4 (2006) 1222–1229.

81. IRAVANI, S.; ZOLFAGHARI, B. - **Pharmaceutical and nutraceutical effects of Pinus pinaster bark extract.** Research in pharmaceutical sciences. ISSN 1735-9414. 6:1 (2011) 1–11.

82. YANG, IN-HYOUNG; SHIN, JI-AE; CHO, SUNG-DAE - **Pycnogenol Induces Nuclear Translocation of Apoptosis-inducing Factor and Caspase-independent Apoptosis in MC-3 Human Mucoepidermoid Carcinoma Cell Line.** Journal of Cancer Prevention. ISSN 2288-3649. 19:4 (2014) 265–272.

83. SUZUKI, NOBUTAKA *et al.* - **French maritime pine bark extract significantly lowers the requirement for analgesic medication in dysmenorrhea: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.** Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist. ISSN 00247758. 53:5 (2008) 338–346.

84. KOHAMA, TAKAFUMI; HERAI, KOTARO; INOUE, MASAKI - **Effect of French maritime pine bark extract on endometriosis as compared with leuprorelin acetate.** Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist. ISSN 00247758. 52:8 (2007) 703–708.

85. MAIA, HUGO; HADDAD, CLARICE; CASOY, JULIO - **Combining oral contraceptives with a natural nuclear factor-kappa b inhibitor for the treatment of endometriosis-related pain.** International Journal of Women's Health. ISSN 11791411. 6:1 (2014) 35–39.

86. ABC - **PYCNOGENOL® Consumer/Patient Information Sheet.** [Acedido a 31 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.pycnogenol.com/fileadmin/pdf/ABC_-_Pycnog_PIS.pdf

87. KIYAMA, RYOITI - **Nutritional implications of ginger: chemistry, biological activities and signaling pathways.** Journal of Nutritional Biochemistry. ISSN 18734847. 86:2020) 108486.

88. WANG, DAN *et al.* - **6-Shogaol reduces progression of experimental endometriosis in vivo and in vitro via regulation of VEGF and inhibition of COX-2 and PGE2-mediated inflammatory responses.** Korean Journal of Physiology and Pharmacology. ISSN 20933827. 22:6 (2018) 627–636.

89. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL

PRODUCTS - **Assessment report on Zingiber officinale Roscoe , rhizoma.** [Acedido a 31 de agosto de 2021]. Disponível em: www.ema.europa.eu

90. MARMOUZI, ILIAS *et al.* - **The food plant Silybum marianum (L.) Gaertn.: Phytochemistry, Ethnopharmacology and clinical evidence.** Journal of Ethnopharmacology. ISSN 18727573. 265 (2021).
91. SOLEIMANI, VAHID *et al.* - **Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: An updated review.** Phytotherapy Research. ISSN 10991573. 33:6 (2019) 1627–1638.
92. COSTANZO, ALFONSO DI; ANGELICO, RUGGERO - **Formulation strategies for enhancing the bioavailability of silymarin: The state of the art.** Molecules. ISSN 14203049. 24:11 (2019) 1–29.
93. JOUHARI, SHEYDA *et al.* - **Effects of silymarin, cabergoline and letrozole on rat model of endometriosis.** Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. ISSN 18756263. 57:6 (2018) 830–835.
94. NAHARI, ELAHEH; RAZI, MAZDAK - **Silymarin amplifies apoptosis in ectopic endometrial tissue in rats with endometriosis; implication on growth factor GDNF, ERK1/2 and Bcl-6b expression.** Acta Histochemica. ISSN 16180372. 120:8 (2018) 757–767.
95. BHATTACHARYA, SANJIB - **Milk Thistle (Silybum marianum L: Gaert.) Seeds in Health.** [Acedido a 31 de agosto de 2021]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-375688-6.10090-8>. ISBN 9780123756886.
96. MOHEBBATI, R.; ANAEIGOUDARI, A.; KHAZDAIR, M. R. - **The effects of Curcuma longa and curcumin on reproductive systems.** Endocrine Regulations. ISSN 13360329. 51:4 (2017) 220–228.
97. VALLÉE, ALEXANDRE; LECARPENTIER, YVES - **Curcumin and endometriosis.** International Journal of Molecular Sciences. ISSN 14220067. 21:7 (2020) 1–17.
98. KIM, KI HYUNG *et al.* - **Curcumin attenuates TNF- α -induced expression of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and proinflammatory cytokines in human endometriotic stromal cells.** Phytotherapy Research. ISSN 0951418X. 26:7 (2012) 1037–1047.
99. CAO, HONG *et al.* - **Inhibitory effect of curcumin in human Endometriosis endometrial cells via downregulation of Vascular endothelial growth factor.**

Molecular Medicine Reports. ISSN 17913004. 16:4 (2017) 5611–5617.

100. CHOWDHURY, INDRAJIT *et al.* - **Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF- κ B signaling pathway.** Journal of Cellular Physiology. ISSN 10974652. 234:5 (2019) 6298–6312.

101. SOLEIMANI, VAHID; SAHEBKAR, AMIRHOSSEIN; HOSSEINZADEH, HOSSEIN - **Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review.** Phytotherapy Research. ISSN 10991573. 32:6 (2018) 985–995.

102. KAMAL, DATU AGASI MOHD *et al.* - **Beneficial effects of green tea catechins on female reproductive disorders: A review.** Molecules. ISSN 14203049. 26:9 (2021) 1–15.

103. GUAN, QI HUI *et al.* - **Effect of epigallocatechin-3-gallate on the status of DNA methylation of E-cadherin promoter region on endometriosis mouse.** Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. ISSN 14470756. 46:10 (2020) 2076–2083.

104. WANG, CHI CHIU *et al.* - **Prodrug of green tea epigallocatechin-3-gallate (Pro-EGCG) as a potent anti-angiogenesis agent for endometriosis in mice.** Angiogenesis. ISSN 09696970. 16:1 (2013) 59–69.

105. XU, HUI *et al.* - **Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits angiogenesis and suppresses vascular endothelial growth factor C/vascular endothelial growth factor receptor 2 expression and signaling in experimental endometriosis in vivo.** Fertility and Sterility. ISSN 15565653. 96:4 (2011) 1021-1028.e1.

106. RICCI, A. G. *et al.* - **Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis.** Human Reproduction. ISSN 14602350. 28:1 (2013) 178–188.

107. WANG, RONALD - **Chinese University of Hong Kong. Green Tea for Endometriosis. Bethesda, MD, USA: U.S. National Library of Medicine.** [Acedido a 31 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02832271>

108. DOSTAL, Allison M. *et al.* - **The safety of green tea extract supplementation in postmenopausal women at risk for breast cancer: Results of the Minnesota Green Tea Trial.** Food and Chemical Toxicology. ISSN 18736351. 83:June (2015) 26–35.

109. MERELES, DERLIZ; HUNSTEIN, WERNER - **Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) for clinical trials: More Pitfalls than Promises?** International Journal of Molecular Sciences. ISSN 14220067. 12:9 (2011) 5592–5603.

110. MENDES, EVA; HERDEIRO, MARIA TERESA; PIMENTEL, FRANCISCO - **O uso de terapêuticas à base de plantas por doentes oncológicos.** Acta Medica Portuguesa. ISSN 16460758. 23:5 (2010) 901–908.
111. DULL, ANA MARIA *et al.* - **Therapeutic approaches of resveratrol on endometriosis via anti-inflammatory and anti-angiogenic pathways.** Molecules. ISSN 14203049. 24:4 (2019).
112. FARZAEI, MOHAMMAD HOSEIN *et al.* - **Effect of resveratrol on cognitive and memory performance and mood: A meta-analysis of 225 patients.** Pharmacological Research. ISSN 10961186. 128:2018) 338–344.
113. CHU, HAIRONG *et al.* - **Resveratrol protects late endothelial progenitor cells from TNF- α -induced inflammatory damage by upregulating Krüppel-like factor-2.** Molecular Medicine Reports. ISSN 17913004. 17:4 (2018) 5708–5715.
114. BRUNER-TRAN, Kaylon L. *et al.* - **Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro.** Biology of Reproduction. ISSN 00063363. 84:1 (2011) 106–112.
115. TAGUCHI, AYUMI *et al.* - **Resveratrol Enhances Apoptosis in Endometriotic Stromal Cells.** American Journal of Reproductive Immunology. ISSN 16000897. 75:4 (2016) 486–492.
116. AMAYA, S. C. *et al.* - **Resveratrol and endometrium: A closer look at an active ingredient of red wine using in vivo and in vitro models.** Reproductive Sciences. ISSN 19337205. 21:11 (2014) 1362–1369.
117. ARABLOU, TAHEREH *et al.* - **Resveratrol reduces the expression of insulin-like growth factor-I and hepatocyte growth factor in stromal cells of women with endometriosis compared with nonendometriotic women.** Phytotherapy Research. ISSN 10991573. 33:4 (2019) 1044–1054.
118. RUDZITIS-AUTH, J.; MENGER, M. D.; LASCHKE, M. W. - **Resveratrol is a potent inhibitor of vascularization and cell proliferation in experimental endometriosis.** Human Reproduction. ISSN 14602350. 28:5 (2013) 1339–1347.
119. ERGENOĞLU, AHMET METE *et al.* - **Regression of endometrial implants by resveratrol in an experimentally induced endometriosis model in rats.** Reproductive Sciences. ISSN 19337191. 20:10 (2013) 1230–1236.
120. CENKSOY, PINAR OZCAN *et al.* - **A potential novel treatment strategy:**

Inhibition of angiogenesis and inflammation by resveratrol for regression of endometriosis in an experimental rat model. *Gynecological Endocrinology*. ISSN 14730766. 31:3 (2015) 219–224.

121. BAYOGLU TEKIN, YESIM *et al.* - **Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis?** *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. ISSN 18727654. 184:2015) 1–6

122. MAIA, HUGO *et al.* - **Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain.** *International Journal of Women's Health*. ISSN 11791411. 4:1 (2012) 543–549.

123. MENDES DA SILVA, DANIEL *et al.* - **The use of resveratrol as an adjuvant treatment of pain in endometriosis: A randomized clinical trial.** *Journal of the Endocrine Society*. ISSN 24721972. 1:4 (2017) 359–369.

124. SALEHI, BAHARE *et al.* - **Resveratrol: A double-edged sword in health benefits.** *Biomedicines*. ISSN 22279059. 6:3 (2018) 1–20.

125. DETAMPEL, PASCAL *et al.* - **Drug interaction potential of resveratrol.** *Drug Metabolism Reviews*. ISSN 03602532. 44:3 (2012) 253–265.

126. BOYAJI, SHAFIK *et al.* - **The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence.** *Current Pain and Headache Reports*. ISSN 15343081. 24:2 (2020) 2–7.

127. WALKER, O. LLENECIA S.; HOLLOWAY, ALISON C.; RAHA, SANDEEP - **The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues.** *Journal of Ovarian Research*. ISSN 17572215. 12:1 (2019) 1–10.

128. BOUAZIZ, JEROME *et al.* - **The Clinical Significance of Endocannabinoids in Endometriosis Pain Management.** *Cannabis and Cannabinoid Research*. ISSN 2378-8763. 2:1 (2017) 72–80.

129. ESCUDERO-LARA, ALEJANDRA *et al.* - **Disease-modifying effects of natural Δ^9 -tetrahydrocannabinol in endometriosis-associated pain.** *eLife*. ISSN 2050084X. 9:2020) 1–17.

130. CHU, AMANDA; WATTS, HEIDI N. - **A Randomized Controlled Pilot Study of the Use of Cannabidiol in the Management of Endometriosis Pain** [Acedido a 31 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04527003?id=NCT04527003&draw=2&rank=1&load=cart>

131. ANCIONES, CARLA; GIL-NAGEL, ANTONIO - **Adverse effects of cannabinoids.** Epileptic Disorders. ISSN 19506945. 22:SI (2020) S29–S32.
132. CARLINI, E. A. - **The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) on humans.** Toxicon. ISSN 00410101. 44:4 (2004) 461–467.