



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Patrícia Santos Dias

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia no tratamento da Infertilidade: *Asparagus racemosus* e *Tribulus terrestris*” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Marta Costa, da Dra. Cláudia Gama 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

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Patrícia Santos Dias

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia no tratamento da Infertilidade: *Asparagus racemosus* e *Tribulus terrestris*” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Marta Costa, da Dra. Cláudia Gama 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.

Setembro 2022

Eu, Joana Patrícia Santos Dias, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017247414 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia no tratamento da Infertilidade: *Asparagus racemosus* e *Tribulus terrestris*” 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, 9 de setembro de 2022

Joana Patrícia Santos Dias

(Joana Patrícia Santos Dias)

Agradecimentos

Aproximando-se o final desta maravilhosa jornada, torna-se imprescindível agradecer a todos aqueles que participaram e contribuíram para o sucesso do meu percurso académico. Assim, desde já, deixo os meus mais sinceros e profundos agradecimentos a todos aqueles que me acompanharam nesta trajetória.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional em todos os momentos mais difíceis, pelo incentivo, pelo carinho e, especialmente, pelo amor infinito. Sem eles, este percurso não teria sido possível.

À minha prima Diana, por toda a sua sapiência, pelo apoio sem medida e pela amizade e amor em todos os momentos.

Ao meu orientador, o Professor Doutor Artur Figueirinha, pela disponibilidade, pelo apoio e palavras de força, e pela sua orientação e ajuda na elaboração da monografia.

A todos os elementos do departamento de Controlo de Qualidade – Transferência de Tecnologia Analítica da Bluepharma[®], pelos ensinamentos que me transmitiram, por me terem acolhido tão bem e me fazerem sentir parte integrante da equipa, pelo carinho e simpatia, e pelo apoio que me deram ao longo de todo o estágio.

A todos os elementos da Farmácia São Martinho, pelas aprendizagens fundamentais que me transmitiram, por me terem feito sentir parte integrante da equipa e pelo carinho que sempre tiveram comigo. Em especial, à Dra. Marta Costa pelo amor, pela força e por todo o apoio.

A todos, um obrigado do fundo do coração.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas.....	8
1. Introdução.....	9
2. Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.....	10
3. Análise SWOT.....	10
3.1. Pontos Fortes.....	11
3.1.1. Equipa Técnica.....	11
3.1.2. Atribuição inicial de uma Tutora.....	11
3.1.3. Atribuição de um plano semanal.....	12
3.1.4. Reuniões de acompanhamento diárias, seguindo a metodologia <i>Kaizen</i> TM	12
3.1.5. Desempenho efetivo de funções de estagiário.....	12
3.2. Pontos Fracos.....	13
3.2.1. Duração do Estágio.....	13
3.3. Oportunidades.....	13
3.3.1. Contacto com inúmeras técnicas analíticas.....	13
3.3.2. Sessões de Formação.....	14
3.4. Ameaças.....	14
3.4.1. Realização de Teletrabalho no contexto da pandemia COVID-19.....	14
4. Considerações Finais.....	15
Referências Bibliográficas.....	16

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	18
1. Introdução.....	19
2. Farmácia São Martinho.....	20
2.1. Localização.....	20
2.2. Caracterização das Instalações da Farmácia.....	20
2.3. Serviços disponibilizados ao utente.....	20
2.4. Recursos Humanos.....	21
3. Análise SWOT.....	21
3.1. Pontos Fortes.....	22
3.1.1. Equipa Técnica.....	22
3.1.2. Trabalho Autónomo.....	22
3.1.3. Início de estágio em <i>backoffice</i>	23
3.1.4. Medição de Parâmetros Analíticos.....	23
3.1.5. Preparação de Medicamentos Manipulados.....	23
3.1.6. Atendimento ao Público e Aconselhamento Farmacêutico.....	24
3.2. Pontos Fracos.....	24
3.2.1. Falta de Experiência.....	24
3.2.2. Associação dos nomes comerciais aos respetivos princípios ativos.....	25

3.2.3. Pandemia COVID-19	25
3.3. Oportunidades	26
3.3.1. Sifarma®	26
3.3.2. Formações	26
3.4. Ameaças	26
3.4.1. Falta de confiança dos utentes	26
3.4.2. Medicamentos esgotados	27
3.4.3. Existência de farmácias envolventes e espaços de venda de MNSRM	27
4. Casos Práticos	28
Caso Prático I: Infecção por Sars-Cov-2.....	28
Caso Prático II: Diarreia.....	29
Caso Prático III: Crise Hemorroidária	29
Caso Prático IV: Candidíase vaginal.....	30
Caso Prático V: Picada de inseto	30
5. Considerações Finais	31
Referências Bibliográficas	32
Parte III – "Fitoterapia no tratamento da Infertilidade: <i>Asparagus racemosus</i> e <i>Tribulus terrestris</i>"	
Lista de Abreviaturas.....	34
Resumo.....	35
Abstract.....	36
1. Introdução.....	37
2. Aspectos Básicos da Fisiologia da Gravidez Humana.....	37
3. Infertilidade.....	38
4. Causas de Infertilidade	38
4.1. Causas de Infertilidade Feminina.....	39
4.1.1. Idade.....	39
4.1.2. Síndrome do Ovário Poliquístico.....	40
4.1.3. Endometriose.....	40
4.1.4. Falência Ovárica Primária.....	41
4.1.5. Miomas Uterinos.....	41
4.1.6. Pólipos no Endométrio.....	41
4.2. Causas de Infertilidade Masculina	42
4.2.1. Qualidade do Sêmen	42
4.2.2. Disfunção Testicular.....	43
4.2.3. Comprometimento Pós-Testicular.....	43
4.3. Causas afetas a ambos os sexos.....	43
4.3.1. Hipogonadismo Hipogonadotrófico	44
4.3.2. Hiperprolactinemia.....	44
4.3.3. Distúrbios da Função Ciliar	44
4.3.4. Fibrose Cística	45
4.3.5. Infecções	45
4.3.6. Doenças Sistémicas	46

4.3.7. Fatores relacionados com o estilo de vida	46
5. Terapêuticas Convencionais para o tratamento da Infertilidade	46
5.1. Farmacoterapia.....	47
5.1.1. Citrato de Clomifeno.....	47
5.1.2. Menotropina.....	48
5.1.3. Hormona Folículo Estimulante	48
5.1.4. Gonadotropina Coriônica Humana.....	49
5.1.5. Análogos da GnRH.....	49
5.1.6. Inibidores da Aromatase	50
5.1.7. Metformina	50
5.2. Inseminação Intrauterina.....	51
5.3. Fertilização <i>In Vitro</i>	51
5.4. Transferência Intra Falópica de Gâmetas (GIFT) e Transferência Intra Falópica de Zigoto (ZIFT)	52
5.5. Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides.....	52
6. Estratégias Fitoterapêuticas para o tratamento da Infertilidade.....	52
7. Eficácia de <i>Asparagus racemosus</i> Willd. no tratamento da Infertilidade Feminina.....	53
7.1. Caracterização botânica	53
7.2. Etnofarmacologia.....	54
7.3. Composição Química	54
7.4. Constituintes ativos e seus mecanismos de ação	56
7.5. Evidência Científica.....	57
7.5.1 Estudos <i>in vitro</i>	57
7.5.2. Estudos <i>in vivo</i>	57
7.5.3. Estudos Clínicos	58
7.6. Produtos à base de <i>Asparagus racemosus</i> existentes no mercado.....	59
8. Eficácia de <i>Tribulus terrestris</i> L. no tratamento da Infertilidade Masculina.....	60
8.1. Caracterização botânica.....	60
8.2. Etnofarmacologia.....	61
8.3. Composição Química	61
8.4. Constituintes ativos e seus mecanismos de ação	63
8.5. Evidência Científica.....	65
8.5.1. Estudos <i>in vitro</i>	65
8.5.2. Estudos <i>in vivo</i>	66
8.5.3. Estudos Clínicos	67
8.6. Produtos à base de <i>Tribulus terrestris</i> existentes no mercado	68
9. Eficácia de <i>Tribulus terrestris</i> no tratamento da Infertilidade Feminina	70
10. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	71
Referências Bibliográficas	73

Parte I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.



Estágio sob orientação da Dra. Cláudia Gama

Lista de Abreviaturas

ATT – Transferência de Tecnologia Analítica

BLPH – Bluepharma®

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

CQ-ATT – Controlo de Qualidade - Transferência de Tecnologia Analítica

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GC – Cromatografia Gasosa

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PSD – Distribuição de Tamanho de Partícula

SOP's – Procedimentos Operacionais Normalizados

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UC – Universidade de Coimbra

I. Introdução

A Ciência Farmacêutica é uma área extremamente abrangente e vasta de conhecimentos, os quais ultrapassam a própria área da Saúde. Neste sentido, “*a profissão farmacêutica possui múltiplos ramos e valências e um vasto leque de saídas profissionais*”.¹

Assim, e com o objetivo de formar profissionais competentes, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é dos cursos mais polivalentes e completos da Universidade de Coimbra (UC). O seu conteúdo programático, amplo e diversificado, permite aos estudantes a aquisição dos mais variados conhecimentos e uma formação completa e enriquecedora em inúmeras vertentes da profissão farmacêutica, como são: farmácia comunitária, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, análises clínicas, investigação e tantas outras áreas técnico-científicas.

Integrado no plano de estudos de MICF e como último passo antes da conclusão do mestrado, destaca-se o Estágio Curricular. Neste âmbito, o objetivo passa por enfrentar o mundo real do trabalho e, simultaneamente, desenvolver os conhecimentos adquiridos, bem como aplicar os conceitos teóricos à prática laboral.

Deste modo, e cumprindo o estabelecido pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) no que concerne ao plano de Estágio Curricular, realizei, de 10 de janeiro a 31 de março, estágio na Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. (BLPH), sob orientação da Dra. Cláudia Gama.

À semelhança de outras áreas acima referidas, a Indústria Farmacêutica é palco importante para a atuação do profissional farmacêutico. Graças à sua formação completa e multivariada, pode desempenhar funções em praticamente todas as áreas que compõem uma Indústria Farmacêutica, nomeadamente, Controlo de Qualidade, Desenvolvimento Analítico e Galénico, Investigação e Inovação, Garantia da Qualidade, Gestão de Projetos, *Compliance*, Assuntos Regulamentares, Fabricação, Planeamento e Gestão da Produção e *Scale-Up*.

Considerando tudo acima mencionado e associando o interesse que a Indústria Farmacêutica, enquanto profissão, sempre me despertou, decidi, uma vez que me foi dada essa oportunidade pela FFUC, candidatar-me a estágio na BLPH. Após realização de entrevista e seleção pela equipa de Recursos Humanos, integrei a equipa de “Transferência de Tecnologia Analítica” (ATT), pertencente ao departamento de Controlo de Qualidade.

O presente relatório consiste numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) referente ao estágio curricular realizado, que desempenhou um papel crucial no meu desenvolvimento enquanto pessoa, mas também e, principalmente, como profissional.

2. Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.

A Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. é uma empresa portuguesa, sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra. O grupo Bluepharma[®] é atualmente constituído por 20 empresas inovadoras que abrangem todas as fases da cadeia de valor da indústria farmacêutica. ¹

A Bluepharma[®] apresenta uma abordagem integrada, oferecendo apoio em todas as fases do desenvolvimento do produto, desde a investigação e desenvolvimento, até à sua entrada no mercado. ² Efetivamente, a Bluepharma[®] é empresa líder no desenvolvimento, apresentando projetos de desenvolvimento em larga escala com lançamentos internacionais. Apresenta uma taxa de exportação internacional de 88% e foca a sua produção, essencialmente, em formas farmacêuticas sólidas orais.

Esta empresa constitui um grupo empreendedor e inovador que pauta o seu exercício profissional pelo empenho, dedicação, profissionalismo e rigor.

3. Análise SWOT

A Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) é uma ferramenta de planeamento estratégico utilizada com o intuito de fazer uma avaliação subjetiva de uma determinada situação específica. Nesse sentido, faz identificação de Pontos Fortes (*Strengths*) e Pontos Fracos (*Weaknesses*), por meio de um ponto de vista interno e identifica Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) em função da envolvente externa.

Desta forma, utilizou-se esta estratégia analítica para avaliação do estágio, por mim realizado, na Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. em que serão apresentados os pontos fortes e fracos do mesmo, bem como oportunidades e ameaças associadas. A Tabela I apresenta, esquematizada, a análise SWOT respeitante ao estágio realizado.

Tabela I. Representação esquemática da análise SWOT relativa ao Estágio em Indústria Farmacêutica

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Equipa Técnica• Atribuição inicial de uma Tutora• Atribuição de um plano semanal• Reuniões de acompanhamento diárias, seguindo a metodologia <i>Kaizen</i>TM• Desempenho efetivo de funções de estagiário	<ul style="list-style-type: none">• Duração do estágio
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Contacto com inúmeras técnicas analíticas• Sessões de Formação	<ul style="list-style-type: none">• Realização de Teletrabalho no contexto da pandemia COVID-19

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa Técnica

A equipa do departamento de Controlo de Qualidade - Transferência de Tecnologia Analítica (CQ-ATT) é constituída por profissionais altamente qualificados, multidisciplinares e extremamente dedicados ao seu exercício. Para além disso, são uma equipa bastante jovem e com um espírito de entajuda fortemente vincado, o que permite um trabalho coeso e direcionado tendo em conta o objetivo final.

Consequentemente, uma equipa técnica de excelência como esta só pode constituir um ponto forte do meu estágio. Além da sua total disponibilidade, foi, efetivamente, preponderante para a minha rápida e fácil integração na equipa.

3.1.2. Atribuição inicial de uma Tutora

No primeiro dia de estágio, após apresentação inicial da empresa por parte da equipa de Recursos Humanos, e seguindo a política da Bluepharma[®], foi-me atribuída uma tutora, cuja principal função era proporcionar um acompanhamento próximo no decorrer de todo o estágio. A Dra. Catarina Jesus fez um trabalho exímio, além do seu carinho e simpatia, mostrando-se sempre disponível para qualquer dúvida por mim apresentada.

Desta forma, a sua presença foi fundamental para que facilmente me sentisse integrada na equipa e confortável na realização das tarefas propostas e, principalmente, na adaptação a um novo meio profissional que, até então, me era totalmente desconhecido.

3.1.3. Atribuição de um plano semanal

Um dos pontos fortes deste estágio está essencialmente focado na organização e fluxo do trabalho. Nesse sentido, todas as semanas (no final da semana anterior, ou no início da própria) era-nos atribuído um plano de trabalho que englobava o(s) projeto(s) que iríamos executar ao longo da semana, bem como o equipamento respeitante a cada projeto.

Este fator torna-se importantíssimo porque permite a cada colaborador organizar a sua semana de trabalho e saber que projeto tem em mãos e quais as análises/funções que tem que executar. No entanto, mais importante, é a atribuição dos equipamentos aos respetivos projetos porque, desta forma, garante-se a sistematização dos laboratórios, evitando a utilização indevida ou desnecessária dos poucos equipamentos disponíveis.

3.1.4. Reuniões de acompanhamento diárias, seguindo a metodologia Kaizen™

Um dos pressupostos adotados pela Bluepharma® é o princípio de Melhoria Contínua. Englobado neste, encontra-se a Metodologia Kaizen™ que, de forma resumida, consiste no próprio processo de melhoria contínua envolvendo todos os funcionários da empresa (administração e colaboradores).³ O seu principal objetivo é reforçar a comunicação entre colaboradores e equipas, de forma a garantir uma boa organização de trabalho.

Neste sentido, o departamento CQ-ATT implementa esta metodologia através da realização de reuniões diárias, no início de cada turno, com a duração programada de 15 minutos. O objetivo destas reuniões é pôr todos os colaboradores a par dos resultados obtidos no dia anterior, bem como expor eventuais problemas que tenham surgido no decorrer das análises. Os problemas são então discutidos, em âmbito de reunião, e soluções são propostas no sentido de colmatar as adversidades encontradas para prosseguir com o plano de trabalho.

Esta metodologia foi uma ferramenta fundamental para a minha integração a nível profissional, porque me permitiu um primeiro contacto com os projetos desenvolvidos pelo departamento, bem como com as técnicas analíticas utilizadas.

3.1.5. Desempenho efetivo de funções de estagiário

Desde o início do estágio que vi depositada em mim confiança na aptidão para a realização das atividades inerentes à profissão. Nesse sentido, desde muito cedo, comecei a ter participação ativa na execução de tarefas laboratoriais, como, pesagens e preparação de soluções.

Para além disso, durante o estágio, fui também acompanhando diversas técnicas analíticas tais como dissoluções, potenciometria, cromatografia gasosa (GC), cromatografia líquida (HPLC) e distribuição de tamanho de partícula (PSD).

Esta vertente mais prática tornou-se um ponto fulcral para o sucesso do estágio porque me permitiu aprender muito mais facilmente os procedimentos de análise laboratorial, bem como compreender melhor as técnicas analíticas utilizadas e o tipo de análise subjacente a cada técnica. Desta forma, considero que a substituição de um estágio observacional por um estágio mais prático foi essencial para o meu desenvolvimento enquanto analista.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Duração do Estágio

O estágio curricular em indústria farmacêutica tem a duração programada de 420h, aproximadamente 3 meses. No entanto, tendo em conta a vastidão e complexidade da indústria farmacêutica, este período torna-se insuficiente para que o estudante consiga ter uma perspetiva detalhada do que é ser profissional de indústria.

No caso da Bluepharma[®], em específico, 3 meses é o período mínimo de formação para que um profissional esteja apto a começar a desempenhar funções autonomamente. Portanto, considero a duração do estágio um ponto fraco, uma vez que, aquando do seu término, é que eu estava a começar a ganhar autonomia na execução das tarefas e, conseqüentemente, a evoluir enquanto profissional.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Contacto com inúmeras técnicas analíticas

Uma das principais oportunidades conferida por este estágio foi o contacto com inúmeras técnicas analíticas que, até então, me eram conhecidas apenas numa vertente teórica. Inclusivamente, o meu plano de estágio permitiu-me acompanhar um pouco de todas as técnicas analíticas desempenhadas no CQ-ATT, nomeadamente, HPLC, potenciometria, Karl-Fisher, GC, PSD e dissoluções.

Apesar de ter tido uma visão geral de todas as técnicas analíticas, o especial enfoque do meu estágio foi o HPLC. Esta é a metodologia analítica mais utilizada em controlo de qualidade e, com o decorrer do estágio, fiquei a conhecer muito melhor esta técnica, nomeadamente, o equipamento a ela associado e todo o processo de análise subjacente, como: parâmetros a avaliar, preparação de amostras, programação da sequência de análise e

processamento dos resultados no *software* Empower®, tal como avaliação dos resultados em folhas de cálculo oficiais.

Assim, o estágio desempenhado na Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. demonstrou-se extremamente enriquecedor na minha formação.

3.3.2. Sessões de Formação

Dada a complexidade e exigência do exercício em indústria farmacêutica, é preponderante assegurar a formação inicial e contínua dos colaboradores e garantir que todos dispõem dos conhecimentos necessários à execução das suas funções.

Assim, e seguindo o plano de formação inicial implementado pela Bluepharma®, tive a oportunidade de assistir a inúmeras formações, nas mais diversas áreas do conhecimento, como: Melhoria Contínua; Farmacovigilância; Assuntos Regulamentares; Ambiente, Segurança e Saúde no trabalho; Boas Práticas Laboratoriais; Qualidade e Boas Práticas de Fabrico; entre outras. Estas formações foram ministradas por via remota e tinham como principal objetivo fornecer aos colaboradores da empresa toda a formação necessária ao exercício de funções. Para além disso, durante todo o estágio foram sendo disponibilizadas formações complementares específicas, de acordo com o departamento integrado.

Estas sessões de formação foram essenciais para o meu desenvolvimento enquanto profissional, uma vez que me transmitiram muitos dos conhecimentos indispensáveis à realização das tarefas subjacentes ao exercício como profissional de indústria farmacêutica.

3.4. Ameaças

3.4.1. Realização de Teletrabalho no contexto da pandemia COVID-19

Atendendo a que o meu estágio foi efetuado ainda num período de pandemia COVID-19 ativa, algumas das horas de estágio foram realizadas em âmbito de teletrabalho, mais especificamente 1h30 de teletrabalho diário.

Este regime constituiu uma ameaça porque, tratando-se o controlo de qualidade de uma área extremamente prática, me impediu de ter um contacto mais prolongado com o trabalho laboratorial. Para além disso, poucas eram as tarefas que podia realizar em regime de teletrabalho, uma vez que não tinha ainda autonomia completa na realização de funções. Assim, este período era essencialmente utilizado para leitura de procedimentos operacionais normalizados (SOP's) e outros documentos oficiais importantes para a minha formação.

Não obstante, considero que um estágio inteiramente em regime presencial teria sido mais proveitoso, visto que, a área integrante assim o exigia e o sucesso e rapidez de aprendizagem são muito maiores quando se tem o contacto físico e a experiência direta com as atividades.

4. Considerações Finais

A realização de estágio curricular em indústria farmacêutica foi extremamente enriquecedora para o meu percurso académico. A oportunidade de experienciar uma outra vertente da profissão farmacêutica foi excepcional para o meu desenvolvimento enquanto profissional, pois permitiu-me explorar outras áreas científicas e desenvolver atividades no âmbito do trabalho laboratorial.

De uma forma geral, e tendo em conta tudo o que foi exposto no presente relatório, posso concluir que o balanço final do estágio realizado no departamento de CQ-ATT, na Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A., foi extremamente positivo. Na realidade, este estágio permitiu-me aplicar muitos dos conhecimentos adquiridos durante o curso e, simultaneamente, adquirir novas aprendizagens importantíssimas para o meu futuro enquanto profissional farmacêutica.

Em suma, esta experiência, em contexto simulado de trabalho, fez-me perceber que o farmacêutico pode atuar em muitas outras áreas que não a farmácia comunitária e, inclusivamente, que o exercício em indústria farmacêutica é extremamente completo e muito enriquecedor a nível profissional.

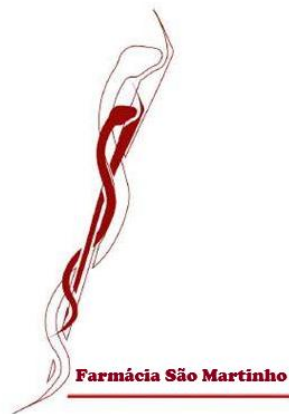
Referências Bibliográficas

1. **A Bluepharma – Empresa** – (2022). [Consult. 22 de ago. 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/sobre-nos/empresa>
2. **Bluepharma – Desenvolvimento de Negócio** – (2022). [Consult. 22 de ago. 2022] Disponível em: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/desenvolvimento-do-negocio/cdmo>
3. **O que é o Kaizen™** – (2022). [Consult. 24 de ago. 2022] Disponível em: https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen#core_kaizen

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia São Martinho



Estágio sob orientação da Dra. Marta Costa

Lista de Abreviaturas

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TRAg – Testes Rápidos de Antígeno

I. Introdução

O Farmacêutico é um profissional dinâmico e extremamente completo. Quando se pensa na profissão farmacêutica, a grande maioria das pessoas associa única e exclusivamente ao exercício profissional em farmácia. No entanto, esta é uma área muitíssimo mais abrangente, englobando diversas áreas da saúde como a própria farmácia comunitária, mas também, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, análises clínicas, entre outras.

Assim, e com o objetivo de formar os profissionais mais competentes para desempenhar o serviço farmacêutico, a Universidade de Coimbra desenvolveu o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, um curso polivalente e, simultaneamente, completo. Neste sentido, e incluído no seu plano de estudos, encontra-se o Estágio Curricular que corresponde à transição do ensino preparatório (teórico) para o ensino prático, ou seja, os estudantes enfrentam o mundo profissional na sua globalidade, deparando-se com as mais diversas realidades da profissão farmacêutica. Esta transição permite aos estudantes a aplicação dos conceitos adquiridos durante o percurso académico na prática profissional, simulando o verdadeiro exercício farmacêutico.

Apesar de, como vimos acima, a profissão farmacêutica incluir variadíssimas áreas de saúde, a Farmácia Comunitária é aquela mais comumente exercida pelos farmacêuticos. Consequentemente, e com o intuito de fornecer a formação mais completa possível, no âmbito do Estágio Curricular de MICF, é obrigatória a realização de estágio em Farmácia Comunitária.

Deste modo, cumprindo o plano de estudos do MICF e, integrado na unidade Estágio Curricular, realizei, de 1 de abril a 14 de julho, estágio na Farmácia São Martinho, sob orientação da Dra. Marta Costa.

O presente relatório consiste numa análise crítica do estágio curricular por mim realizado, recorrendo ao método de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) em que são expostos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças do respetivo estágio. Em associação ao relatório são, também, apresentados e discutidos 5 casos práticos com os quais me deparei no decorrer do estágio.

2. Farmácia São Martinho

2.1. Localização

A Farmácia São Martinho pertence à União de Freguesias de São Martinho do Bispo e Ribeira de Frades, distrito de Coimbra, e está localizada na Rua da Escola Agrícola, n.º9. Esta farmácia encontra-se inserida na empresa Salrifarma - Produtos Farmacêuticos, Lda. e a sua direção técnica está a cargo da Dra. Marta Sofia Correia Costa.

Em termos geográficos, a Farmácia São Martinho encontra-se localizada no centro da freguesia e dada a sua ampla localização, recebe uma população heterogénea em faixa etária, mas também, no que toca às classes profissionais e sociais. Sem embargo, a população alvo são os residentes da região e, principalmente, os pertencentes a uma faixa etária mais avançada.

2.2. Caracterização das Instalações da Farmácia

Seguindo as Boas Práticas de Farmácia Comunitária, e tratando-se a farmácia de um espaço de prestação de serviços de saúde à população, é extremamente importante garantir que as instalações da farmácia possuam a estrutura adequada ao cumprimento das suas funções. ¹ Nesse sentido, a farmácia deve assegurar a acessibilidade a todos os utentes, incluindo crianças, idosos e portadores de deficiência, bem como segurança, profissionalismo e privacidade a todos os utentes.

No que concerne às instalações da Farmácia São Martinho, esta encontra-se localizada em piso térreo e é constituída por uma zona de atendimento ao público, uma área de receção e armazenamento de medicamentos, um gabinete de atendimento personalizado, um laboratório de preparação de manipulados, instalações sanitárias e um gabinete administrativo.

2.3. Serviços disponibilizados ao utente

A Farmácia São Martinho distingue-se pela prestação de um serviço de atendimento ao público de excelência, privilegiando o aconselhamento farmacêutico personalizado. No entanto, além da prestação dos cuidados farmacêuticos propriamente ditos, a Farmácia São Martinho fornece uma enorme panóplia de serviços diferenciados ao utente, de entre os quais destacamos: determinação de parâmetros analíticos (tensão arterial, glicémia capilar e colesterol total), preparação de medicamentos manipulados, consultas de osteopatia e fisioterapia, consultas de nutrição, administração de vacinas e injetáveis, sessões de podologia, rastreios auditivos, realização de Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) para a COVID-19 e recolha de Valormed (medicamentos fora do prazo de validade).

Para além disso, e por servir uma população na sua grande maioria mais idosa, a Farmácia São Martinho dispõe ainda de um serviço de entrega de medicamentos ao domicílio e preparação individualizada da medicação.

2.4. Recursos Humanos

No que diz respeito aos recursos humanos da Farmácia São Martinho, estes asseguram o funcionamento excepcional do estabelecimento, no horário das 8h30 às 20h, de segunda a sábado, e das 8h30 às 13h, ao domingo. Para além do horário fixo, a Farmácia faz serviço permanente 24h nos dias que se encontra escalada de acordo com o processo de rotatividade estabelecido entre as farmácias pertencentes ao distrito de Coimbra.

Assim, detalhando os recursos humanos em laboração no estabelecimento, destacam-se 5 farmacêuticas, 1 técnica de farmácia e 1 auxiliar de limpeza. Começando pelas profissionais farmacêuticas, temos a Dra. Marta Costa que, além de Farmacêutica, desempenha também o cargo de Diretora Técnica, a Dra. Márcia Neves, com o cargo de Farmacêutica Adjunta Substituta, a Dra. Sara Almeida, a Dra. Paula Correia e a Dra. Maria Inês Costa. Como Técnica de Farmácia encontramos a D. Fátima Rodrigues, e a D. Graça enquanto Auxiliar de Limpeza.

3. Análise SWOT

A Análise *SWOT* é uma ferramenta de planeamento estratégico normalmente utilizada em contexto empresarial com o intuito de avaliar a própria empresa e a sua competitividade de mercado. No entanto, esta estratégia pode também ser utilizada para fins individuais e, neste caso, consiste numa avaliação subjetiva, baseada em fatores internos e externos, de uma determinada situação pessoal.

Neste âmbito, utilizou-se a análise *SWOT* para fazer a avaliação do estágio realizado na Farmácia São Martinho através da apresentação e discussão dos Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças. Os Pontos Fortes e Fracos estão diretamente relacionados com uma análise interna, enquanto que Ameaças e Oportunidades são avaliadas externamente. Por conseguinte, a Tabela I apresenta esquematizada toda a análise *SWOT* relativa ao estágio realizado.

Tabela I. Representação esquemática da análise SWOT relativa ao Estágio em Farmácia Comunitária

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Equipa Técnica• Trabalho Autónomo• Início de estágio em <i>backoffice</i>• Medição de parâmetros analíticos• Preparação de medicamentos manipulados• Atendimento ao Público e Aconselhamento Farmacêutico	<ul style="list-style-type: none">• Falta de experiência• Associação dos nomes comerciais aos respetivos princípios ativos• Pandemia COVID-19
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Sifarma®• Formações	<ul style="list-style-type: none">• Falta de confiança dos utentes• Medicamentos esgotados• Existência de farmácias envolventes e espaços de venda de MNSRM

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa Técnica

A Equipa Técnica da Farmácia São Martinho, acima apresentada, caracteriza-se pelo seu profissionalismo, credibilidade e jovialidade. Trata-se de uma equipa diversa constituída por funcionários com muitos anos de casa, que carregam consigo a experiência e, mais importante, a confiança dos utentes. Privilégiam, desta forma, o atendimento personalizado ao utente com especial enfoque no aconselhamento farmacêutico.

Para além disso, é notório o espírito de equipa e entereza que vigora na instituição garantindo um trabalho coeso e unidirecional, no sentido de fornecer ao utente os melhores cuidados farmacêuticos possíveis. Neste âmbito, uma equipa focada e, simultaneamente, feliz, como é o caso da equipa técnica da Farmácia São Martinho, constitui um ponto forte do estágio, uma vez que, permite a qualquer estagiário uma fácil e rápida integração na equipa, bem como confiança e conforto na execução do seu trabalho.

3.1.2. Trabalho Autónomo

No decorrer de todo o estágio, sempre me foi conferida autonomia na realização das tarefas que me eram solicitadas. A confiança em mim depositada, e a realização do trabalho de

forma independente, contribuiu em larga escala para a minha evolução enquanto profissional e, concomitantemente, para a minha maior integração na equipa e na dinâmica de trabalho por eles adotada. No entanto, a minha capacidade para a realização das tarefas autonomamente só foi possível graças à disponibilidade e ajuda na resposta a todas as dúvidas que me iam surgindo ao longo do estágio.

3.1.3. Início de estágio em *backoffice*

Como em qualquer começo de carreira, um estagiário apresenta grande falta de experiência no que diz respeito à realização da sua profissão. Neste sentido, constituiu um ponto forte do meu estágio o início de funções exclusivamente em trabalho de *backoffice*. No que diz respeito a trabalho de *backoffice*, incluem-se atividades como receção de encomendas, aprovisionamento de medicamentos, gestão de reservas, controlo de prazos de validade, gestão de *stocks*, entre outras.

Este método organizacional do plano de estágio foi extremamente importante para o ganho de experiência profissional porque permitiu uma maior familiarização com os medicamentos, no que toca a nomes comerciais, aspeto das embalagens e, principalmente, local de arrumação. Desta forma, aquando da realização de atendimentos ao público, o meu há vontade com os medicamentos era muito maior, o que permitia um atendimento mais fluído e uma maior capacidade de aconselhamento farmacêutico.

3.1.4. Medição de Parâmetros Analíticos

Tal como apresentado supra, a Farmácia São Martinho presta aos seus utentes serviços como medição da tensão arterial, determinação da glicémia capilar e do colesterol total. Neste âmbito, desde muito cedo, me foi permitida a realização destas tarefas que me auxiliaram bastante no desenvolvimento da minha capacidade comunicativa, assim como, na familiaridade com os utentes.

3.1.5. Preparação de Medicamentos Manipulados

A preparação de medicamentos manipulados constituiu um ponto forte do meu estágio, uma vez que me permitiu desenvolver outras capacidades não tão exploradas em trabalho de *backoffice* e atendimento ao público, bem como, aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Farmácia Galénica.

O Infarmed define medicamento manipulado como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.² A sua

preparação exige o preenchimento da respetiva folha de produção, o cálculo do preço de venda ao público (PVP) e a emissão do rótulo. Neste sentido, e durante o meu estágio, tive a oportunidade de preparar um medicamento manipulado, mais propriamente, uma pomada de enxofre a 6% para o tratamento da sarna.

Em termos de legislação envolvida na preparação de medicamentos manipulados, destaca-se a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho que aprova as boas práticas na preparação de manipulados e também, a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho que determina o cálculo do PVP em função do valor dos honorários da preparação, do preço das matérias-primas e dos materiais de embalagem.³

3.1.6. Atendimento ao Público e Aconselhamento Farmacêutico

Sem dúvida que o atendimento ao público e, em associação, a prestação de aconselhamento farmacêutico, foi o ponto mais forte do meu estágio. Na fase mais inicial do estágio, adotei uma postura mais passiva, observando atentamente os atendimentos realizados pelas profissionais integrantes da equipa técnica da farmácia. Esta fase contribuiu bastante para a consolidação de conhecimentos adquiridos ao longo de todo o meu percurso académico, mas principalmente, para a aquisição de novos conhecimentos e de estratégias que permitissem cativar o utente e assegurar a sua confiança.

Posteriormente, foi-me permitida a adoção de uma posição mais ativa e, rapidamente, autónoma na realização de atendimentos ao público. Este período foi o auge do meu desenvolvimento enquanto profissional porque me permitiu pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos e, simultaneamente, enfrentar as diversas situações que o mundo do trabalho implica.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Falta de Experiência

Assim como qualquer indivíduo em início de carreira, a minha falta de experiência enquanto estagiário foi talvez o ponto mais fraco do estágio.

A Farmácia São Martinho conta com mais de 40 anos de existência e, ao longo deste período de tempo, estabeleceu e ganhou a confiança de inúmeros utentes. Neste sentido, e por me tratar de alguém desconhecido para os utentes que vinham à farmácia, cresceu sobre mim um sentimento de insegurança e receio na prática de atendimentos ao balcão. Para além disso, por ser um curso de componente fortemente teórico, o MICF não prepara os seus alunos para um contexto de atendimento ao público, o que exacerba ainda mais o sentimento de

incapacidade. No entanto, com o auxílio da equipa técnica da Farmácia São Martinho fui aprendendo a lidar com o público em contexto de atendimento e, com o decorrer do estágio, fui ganhando cada vez mais à vontade na realização de atendimentos ao balcão.

3.2.2. Associação dos nomes comerciais aos respetivos princípios ativos

Numa fase mais inicial do estágio, uma das minhas maiores dificuldades era associar os princípios ativos dos medicamentos aos seus respetivos nomes comerciais. Até porque o principal enfoque do curso é o estudo dos princípios ativos e das suas indicações terapêuticas, não se fazendo qualquer referência a nomes comerciais de medicamentos. Esta dificuldade representou um ponto fraco do meu estágio porque, na grande maioria das vezes, os utentes solicitavam a medicação precisamente através do nome comercial, que me era desconhecido.

No entanto, o início do meu estágio em trabalho de *backoffice*, nomeadamente na receção e aprovisionamento de medicamentos, permitiu superar, em parte, este desafio. Além disso, com a contínua realização de atendimentos ao balcão, o meu domínio no que respeita aos nomes comerciais dos medicamentos foi aumentando cada vez mais, permitindo-me superar na globalidade este entrave inicial.

3.2.3. Pandemia COVID-19

Para a grande maioria, a pandemia COVID-19 foi encarada como uma ameaça e não como um ponto fraco. No entanto, e de acordo com o meu ponto de vista, a COVID-19 representou um ponto fraco no meu estágio não por todo o impacto que causou a nível de vendas e movimento na farmácia, mas sim, pelo facto de ter sido priorizada a realização de tarefas relacionadas à infeção por Sars-Cov-2 e não aos serviços farmacêuticos propriamente ditos.

De uma forma geral, a pandemia representou sim uma ameaça à profissão farmacêutica numa fase mais inicial do seu surgimento. Porém, aquando da realização do meu estágio, a pandemia já se encontrava numa fase de maior controlo, o que permitiu o abrandamento da “corrida às farmácias” e com ela o desgaste dos funcionários. No meu caso em concreto, a pandemia representou um ponto fraco do estágio pelo simples facto de haver um grande enfoque na realização de Testes Rápidos de Antígeno (TRAg). A participação dos testes e a necessidade da sua apresentação para realização de determinadas atividades do quotidiano ditou a existência de uma enorme afluência na requisição desses serviços. Este fator tornou-se impeditivo, para mim, no que toca à realização de outras tarefas mais relacionadas com a atividade farmacêutica propriamente dita. No entanto, no período final do meu estágio “a febre

dos testes” já havia sido ultrapassada, o que permitiu focar-me na totalidade da prática da profissão farmacêutica.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Sifarma®

O Sifarma® é um sistema informático desenvolvido pela Glintt® que constitui uma ferramenta de gestão e atendimento das farmácias comunitárias. ⁴ A Farmácia São Martinho apresenta este sistema implementado em todos os seus computadores, o que se revela importantíssimo no bom funcionamento da farmácia. Graças à sua multidisciplinaridade no que toca a funções de gestão, monitorização e atendimento, esta ferramenta permite uma maior organização e fluidez do trabalho.

Tendo em consideração que este é o sistema informático mais utilizado pelas farmácias comunitárias em Portugal, creio que o contacto próximo que tive com este sistema durante todo o meu estágio constituiu uma oportunidade e uma mais-valia para o meu futuro enquanto farmacêutica.

3.3.2. Formações

Uma extraordinária oportunidade fornecida por este estágio foi a realização de formações em inúmeras áreas da saúde, que representam um enorme contributo para a minha formação e desempenho de funções na farmácia. Como é óbvio, a profissão farmacêutica não é estática. Pelo contrário, encontra-se em constante desenvolvimento e inovação. Consequentemente, é concedida aos profissionais farmacêuticos a possibilidade de realizar formações nas mais diversas áreas, de forma a que estes estejam constantemente atualizados sobre os produtos existentes no mercado e possam prestar o melhor aconselhamento farmacêutico possível.

Neste sentido, durante o meu estágio tive a possibilidade de assistir a inúmeras formações de variadas empresas farmacêuticas, tais como: Bayer, Tilman, Exeltis, Caudalie, Mylan, entre outras.

3.4. Ameaças

3.4.1. Falta de confiança dos utentes

Como referido acima, durante o decorrer do meu estágio e por me tratar de um elemento novo na equipa e ser estagiária, deparei-me, inúmeras vezes, com utentes que não se sentiam à vontade, nem confiantes, para serem atendidos por mim. Este fator constituiu

uma ameaça ao meu estágio, pois a falta de confiança em mim, demonstrada pelos utentes, tinham um impacto negativo no meu desenvolvimento quer a nível comunicativo, quer a nível profissional.

No entanto, a equipa da Farmácia São Martinho desempenhou um papel crucial neste aspeto porque sempre que notavam algum desconforto ou adversidade da minha parte, ou da parte do utente, auxiliavam na tentativa de combater qualquer problema existente, e assegurando mais confiança nos e para os utentes.

3.4.2. Medicamentos esgotados

No atendimento ao público, a coisa mais desagradável que pode acontecer é não ter os medicamentos solicitados pelos utentes. Medicamentos esgotados foram uma realidade observada durante praticamente todo o estágio e que causavam constrangimento e desagrado na hora do atendimento.

Esta problemática é incómoda na totalidade dos seus casos mas, principalmente, quando se trata de uma medicação crónica em que não existe alternativa ou, quando o utente que estamos a atender não quer de maneira nenhuma alterar o laboratório da medicação. Nestes casos, entra-se num impasse muito grande uma vez que os medicamentos se encontram esgotados em todos os armazenistas e não conseguimos ter previsão de quando vão voltar a estar disponíveis.

Para além dos medicamentos esgotados, existem também os medicamentos sujeitos a rateio, isto é, que não são enviados quando nós queremos e na quantidade que queremos. Estes casos são referentes a produtos de disponibilidade reduzida no mercado e que, portanto, a sua entrega tem que ser controlada para que esteja, de certa forma, disponível para todas as farmácias. No entanto, esta situação torna-se bastante desagradável quando temos um utente a fazer terapêutica crónica com o medicamento e não o temos disponível para venda sempre que necessário. Tendo tudo isto em conta, a ausência de medicação disponível para venda é, sem dúvida, uma das ameaças a apontar neste estágio.

3.4.3. Existência de farmácias envolventes e espaços de venda de MNSRM

A Farmácia São Martinho apresenta na sua área envolvente outras farmácias com as quais compete em preço de venda ao público de determinados MNSRM e, a poucos quilómetros de distância, o centro comercial Fórum Coimbra que contém, também, uma farmácia e um espaço de venda de MNSRM. Estes espaços surgiram no seguimento da

liberalização da venda de MNSRM fora das farmácias e, conseqüentemente, vieram abalar a estabilidade económica das farmácias.

Além disso, a população portuguesa apresenta, na sua grande maioria, um pensamento avarento, ou seja, tem a constante preocupação de economizar e, para isso, tem muitas vezes a tendência de comparar preços entre farmácias e espaços de venda de MNSRM. Desta forma, as farmácias viram-se obrigadas a alterar os preços de venda aplicados, na tentativa de adotar preços mais competitivos e não perder utentes. Conseqüentemente, a alteração de preços e, em muitos dos casos, a sua baixa, constitui uma ameaça para a estabilidade da farmácia.

4. Casos Práticos

No seguimento do estágio curricular desempenhado, e após realização de vários atendimentos ao público, apresento, em seguida, 5 casos práticos com os quais me deparei e que foram preponderantes para o meu desenvolvimento e confiança no préstimo de aconselhamento farmacêutico.

Caso Prático I: Infecção por Sars-Cov-2

Uma senhora, de 36 anos de idade, dirigiu-se à farmácia para realização de um teste TRAg à COVID-19, manifestando sintomatologia como dor de cabeça, tosse, congestão nasal, dor de garganta e febre. No seguimento de um resultado positivo para a COVID-19, solicita aconselhamento para tratamento e alívio da sintomatologia.

Aconselhamento Farmacêutico: Tendo em consideração a sintomatologia apresentada e sendo a terapêutica de primeira linha estabelecida a toma de Paracetamol, comecei por aconselhar a toma de Paracetamol 500mg na dosagem de 1 comprimido 8h/8h, porém, caso a febre persistisse, poderia aumentar para 2 comprimidos. Além disso, para alívio da congestão nasal aconselhei Nasomar[®] hipertónica que ia desempenhar uma função descongestionante e, simultaneamente, fazer limpeza das fossas nasais e impedir que o vírus continuasse a proliferar. Para a tosse aconselhei Grintuss Adult[®] Xarope que, pela sua composição rica em mel e no complexo molecular Poliresin[®] (extrato de Grindélia, Tanchagem e Helicriso), ia atuar em todos os tipos de tosse proporcionando um alívio rápido e duradouro, na posologia de 2 colheres de medida até 4x/dia. ⁵ Propus, ainda, a toma de Strepfen[®] Mel e Limão para a dor de garganta, na posologia de 1 pastilha a cada 3-6h, se necessário, não ultrapassando o máximo de 4 pastilhas diárias. ⁶ Por fim, sugeri ainda a toma de um suplemento imunoestimulante, que ia fortalecer o sistema imunitário e, simultaneamente, ajudar na recuperação da COVID-19. O suplemento sugerido foi o Imunavit[®] efervescente, com uma composição à base de

echinácia, vitamina C, propólis e zinco, na posologia de 1 comprimido por dia, dissolvido em água, durante 3 meses.

Caso Prático II: Diarreia

Um senhor, com cerca de 60 anos, foi à farmácia solicitar Imodium Rapid[®]. Perante este pedido, questionei há quanto tempo durava a sintomatologia, ao que o utente respondeu que apresentava diarreia há 3 dias consecutivos, com cerca de 5/6 dejeções por dia. Para além disso, negava saber a causa e referiu não ter quaisquer outros problemas de saúde, nem fazer uso de medicação crónica.

Aconselhamento Farmacêutico: Com base no quadro apresentado comecei por aconselhar medidas não farmacológicas como consumo de, pelo menos, 1,5L de água por dia e realização de refeições leves, pobres em fibras e pouco condimentadas. Para o tratamento da diarreia aconselhei, sim, o Imodium Rapid[®] nos primeiros dois dias de tratamento para travar de forma rápida a diarreia, na posologia de 1 comprimido após cada dejeção líquida, num máximo de 8 comprimidos por dia.⁷ No entanto, ressalvei ser importante não fazer o uso contínuo deste medicamento pois com o uso prolongado pode criar-se um rolhão no intestino que originará problemas secundários à diarreia. Para além disso, o Imodium Rapid[®] em termos de mecanismo só trava a diarreia, não tratando a sua causa, pelo que aconselhei, simultaneamente, o suplemento Advancis Bacilpro Intestinal[®], constituído por 9 estirpes de probióticos, que ia atuar como repositores da flora intestinal, na posologia de 1 cápsula 3x/dia.⁸ Como complemento, sugeri ainda Dioralyte[®] sabor a limão para fazer uma reposição eletrolítica, uma vez que a diarreia já apresentava uma duração considerável e, portanto, era importante evitar a desidratação e a falta de sais. Em termos posológicos, aconselhei a toma de 1 saqueta dissolvida em 200 mL de água, após cada dejeção líquida.⁹

Caso Prático III: Crise Hemorroidária

Uma senhora com 54 anos dirigiu-se à farmácia no sentido de obter aconselhamento farmacêutico. Queixava-se de hemorróidas e solicitava algo que pudesse utilizar para tratamento. Quando questionada sobre a existência de patologias e se fazia alguma medicação crónica, referiu apenas Hipertensão Arterial, controlada com Perindopril 4mg.

Aconselhamento Farmacêutico: Tratando-se de uma crise hemorroidária é importante aconselhar uma pomada para tratamento e, também, um gel de lavagem íntima adequado à situação. Nesse sentido, aconselhei Neofitoroid[®] pomada para tratamento das hemorróidas, devido à ação mucoadesiva, lubrificante e antioxidante do Helydol[®]. Em termos de aplicação,

pode ser utilizada várias vezes ao dia, externa e internamente, sendo neste último caso aplicada com o auxílio de uma cânula própria.¹⁰ No entanto, antes da aplicação da pomada é preponderante fazer uma lavagem cuidadosa da zona. Para isso, sugeri a utilização de Neofitoroid® creme lavante que, ao apresentar composição semelhante à pomada ia coadjuvar no tratamento. Em termos de utilização, seria de aplicar o produto nas partes a lavar e deixar atuar por alguns segundos, posteriormente, enxaguar cuidadosamente e secar sem esfregar a pele.¹¹ É aconselhável a sua utilização após cada evacuação, concomitantemente com a pomada.

Caso Prático IV: Candidíase vaginal

Uma jovem de 28 anos de idade, deslocou-se à farmácia com queixas de prurido vaginal intenso. Além disso, referia presença de um corrimento esbranquiçado, porém inodoro, e desconforto vaginal. Solicitava aconselhamento farmacêutico com o intuito de resolver a situação.

Aconselhamento Farmacêutico: No seguimento do caso apresentado, concluí que se tratava, muito provavelmente, de uma candidíase vaginal, isto é, uma infeção fúngica vaginal provocada por *Candida albicans*. Neste sentido, aconselhei o tratamento com Gino-Canesten® creme vaginal, cujo princípio ativo é o clotrimazol, um antifúngico de largo espectro. Quanto ao modo de administração, o creme deve ser aplicado no interior da vagina com o auxílio do aplicador, à noite, ao deitar, durante 6 dias consecutivos.¹² Se sentisse prurido na zona exterior da vagina, poderia, também, fazer a aplicação externamente. Adicionalmente, referi a importância de utilizar roupa interior de algodão e fazer a lavagem da zona íntima com um gel adequado ao pH vaginal. Assim, sugeri a utilização de Aveeno® Daily Moisturising Cuidado Íntimo que, pela sua composição rica em Aveia Coloidal, limpa suavemente a zona íntima mantendo o equilíbrio natural do pH e, simultaneamente, ajuda no alívio do desconforto.¹³

Caso Prático V: Picada de inseto

Um senhor, de 40 anos de idade, foi à farmácia em busca de aconselhamento farmacêutico para o seu filho de 7 anos que havia sido picado por uma vespa no braço e apresentava edema, rubor e prurido intenso.

Aconselhamento Farmacêutico: Inicialmente, observei a área da picada e verifiquei que estava muito quente e ruborizada. Assim, aconselhei a realização de gelo durante 15 minutos, pelo menos 2x/dia, para alívio da inflamação. Além disso, e tendo em conta, que a criança alegava prurido intenso, aconselhei a toma de Fenistil® 1 mg/mL gotas, um anti-histamínico, na

posologia de 15-20 gotas, 3x/dia. ¹⁴ Sugerir ainda a aplicação de Calmiderm[®], um creme à base de camomila, calêndula, urtiga e menta, com propriedades anti inflamatórias, que tem um efeito calmante, hidratante e protetor. A aplicação deve ser feita várias vezes ao dia, na zona afetada.¹⁵

5. Considerações Finais

A realização de estágio curricular em Farmácia Comunitária foi o auge do meu percurso académico enquanto estudante de Ciências Farmacêuticas. Este estágio foi importantíssimo para o meu desenvolvimento enquanto profissional, uma vez que me permitiu aplicar todos os conhecimentos adquiridos durante a minha formação e consolidá-los na prática de atendimento ao público e aconselhamento farmacêutico, enquanto especialista do medicamento e agente de saúde pública.

De uma forma geral, e tendo em conta tudo o que foi exposto no presente relatório, posso concluir que o balanço final do estágio realizado na Farmácia São Martinho é bastante positivo. Inclusivamente, com este estágio, percebi a importância que o farmacêutico desempenha na população e a responsabilidade inerente à profissão. A verdade é que a farmácia comunitária desempenha o papel principal no acesso de toda a população aos medicamentos, bem como, na prestação de aconselhamento de qualidade e instrução para a correta utilização dos medicamentos.

Em suma, esta experiência, em contexto simulado de trabalho, foi extremamente enriquecedora e fez de mim uma profissional mais completa e uma pessoa mais responsável, apta a, num futuro próximo, exercer com rigor a profissão farmacêutica.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos**. Boas Práticas de Farmácia Comunitária (2015).
2. INFARMED – **Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados**. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.
3. INFARMED – **Regime jurídico a que devem obedecer a preparação e dispensa de medicamentos manipulados**. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho.
4. **Sifarma**® – (2022). [Consult. 3 de ago. 2022]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
5. **Grintuss Adult**® **Xarope** – (2022). [Consult. 11 de ago. 2022]. Disponível em: <https://www.grintuss.pt/grintuss/grintuss-adult-xarope/>
6. INFARMED – **Folheto Informativo Strepfen**® **Mel e Limão 8,75mg pastilhas**. (2021).
7. **Imodium**® **Rapid** – (2022). [Consult. 11 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.diarreia.pt/produtos/tratamentos-para-a-diarreia/imodium-rapid>
8. **Advancis**® **Bacilpro Intestinal** – (2022). [Consult. 11 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.advancispharma.com/pt/sistema-digestivo/bacilpro-intestinal/>
9. **Dioralyte**® **Limão** – (2022). [Consult. 11 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.korangi-dioralyte.eu/dioralyte-limao>
10. **Neofitoroid**® **Biopomada** – (2022). [Consult. 11 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/neofitoroid-biopomada-2/>
11. **Neofitoroid**® **Creme Lavante** – (2022). [Consult. 11 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/neofitoroid-creme-lavante-protetor-e-lenitivo/>
12. **Gino-Canesten**® **creme vaginal** – (2022). [Consult. 11 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.antifungicos.bayer.pt/produtos/saude-intima-feminina/gino-canesten-creme-vaginal>
13. **Aveeno**® **Daily Moisturising Cuidado Íntimo** – (2022). [Consult. 11 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.aveeno.pt/produtos-corporais/gel-intimo>
14. **Fenistil**® **Gotas** – (2022). [Consult. 11 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.fenistil.pt/produtos/fenistil-gotas.html>
15. **Calmiderm**® – (2022). [Consult. 11 ago. 2022]. Disponível em: <https://tilmanportugal.com.pt/calmiderm/>

Parte III

Monografia

“Fitoterapia no tratamento da Infertilidade: *Asparagus racemosus* e *Tribulus terrestris*”

Orientada pelo Professor Doutor Artur Figueirinha

Lista de Abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

cAMP – Monofosfato Cíclico de Adenosina

cGMP – Monofosfato Cíclico de Guanosina

cp – comprimido

DCP – Discinésia Ciliar Primária

DHT – Dihidrotestosterona

eNOS – Óxido Nítrico Sintetase Endotelial

FIV – Fertilização *In Vitro*

FOP – Falência Ovárica Primária

FSH – Hormona Folículo Estimulante

GIFT – Transferência Intra Falópica de Gâmetas

GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

HCG – Gonadotrofina Coriônica Humana

HSD17B3 – 17 β Hidroxiesteroide Desidrogenase do tipo 3

ICSI – Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides

IUI – Inseminação Intra Uterina

LH – Hormona Luteinizante

NADPH – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma reduzida

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS – Organização Mundial de Saúde

RCM – Resumo das Características do Medicamento

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

SOPQ – Síndrome do Ovário Poliquístico

VCL – Velocidade Curvilínea

VSL – Velocidade em Linha Reta

ZIFT – Transferência Intra Falópica de Zigoto

γ -GT – γ -Glutamil transferase

Resumo

A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal engravidar após um ano de relações sexuais regulares e desprotegidas.

Tratando-se de uma condição muito prevalente na sociedade e, tendo em conta as implicações que tem especialmente a nível psicológico, é preponderante a existência de terapêuticas que permitam o seu tratamento. Efetivamente, existem já inúmeras estratégias terapêuticas para o tratamento da infertilidade que variam entre medicação oral e técnicas de reprodução assistida. No entanto, os tratamentos até então disponíveis caracterizam-se pela negativa no que toca a efeitos secundários e, principalmente, custos associados. Desta forma, é extremamente importante a pesquisa de novas terapêuticas que permitam colmatar ou, pelo menos, atenuar as adversidades das já existentes.

Neste contexto, os avanços científicos e tecnológicos, assim como ao uso tradicional de certas plantas sugerem algumas abordagens baseadas em fitoterapia, com potencial indicação terapêutica coadjuvante aos tratamentos já existentes no mercado. Neste âmbito, têm sido estudadas algumas plantas medicinais, destacando-se, as espécies *Asparagus racemosus* Willd. e *Tribulus terrestris* L. no tratamento da infertilidade feminina e masculina, respetivamente. Neste contexto, existem já alguns estudos de eficácia e segurança nomeadamente, *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos que constituem alguma evidência para a utilização destas plantas; no entanto, são necessários estudos adicionais que assegurem a efetividade a longo prazo.

Palavras-chave: infertilidade, fitoterapia, *Asparagus racemosus*, *Tribulus terrestris*.

Abstract

Infertility is defined as the failure of a couple to become pregnant after 1 year of regular, unprotected intercourse.

As it is a very prevalent condition in society and, taking into account the implications it has, especially at a psychological level, the existence of therapies that allow its treatment is extremely important. In fact, there are already numerous therapeutic strategies for the treatment of infertility, ranging from oral medication to assisted reproduction techniques. However, the treatments available so far are negatively characterized by their side effects and, mainly, associated costs. In this way, it is extremely important to research new therapies that make it possible to overcome or, at least, mitigate the adversities of the existing ones.

In this context, the scientific and technological advances, as well as the traditional use of certain plants, appear some approaches based on phytotherapy with potential therapeutic indication supporting the treatments already on the market. Consequently, some medicinal plants have been studied especially the species *Asparagus racemosus* Wild. and *Tribulus terrestris* L. in the treatment of female and male infertility, respectively. In this context, there are already some efficacy and safety studies, namely, *in vitro*, *in vivo* and clinical trials that provide some evidence for the use of these plants; however, further studies are needed to ensure long-term effectiveness.

Keywords: infertility, phytotherapy, *Asparagus racemosus*, *Tribulus terrestris*.

I. Introdução

A infertilidade representa, na sociedade atual, um problema mundial de saúde pública que afeta milhões de pessoas em idade reprodutiva. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a infertilidade é definida como a incapacidade de um casal engravidar após um ano de relações sexuais regulares e desprotegidas. ¹

Devido ao aumento exponencial dos casos de infertilidade a nível mundial, representado em números por uma prevalência de aproximadamente 10% a 15% ², é preponderante desenvolver soluções que travem e combatam esta condição. Assim, e graças aos avanços científicos observados nas últimas décadas, foi possível aprofundar o seu estudo quer a nível etiológico, quer a nível terapêutico.

Nesse sentido, e tendo em conta que algumas das estratégias terapêuticas em vigor são extremamente invasivas e desgastantes para os casais, foi necessário explorar outras vertentes. A fitoterapia surge, assim, como uma potencial alternativa aos tratamentos convencionais até então utilizados.

A fitoterapia consiste na utilização de produtos à base de plantas com finalidade terapêutica, nomeadamente, com o objetivo de prevenir, atenuar ou curar um estado patológico. Sendo a base desta estratégia terapêutica a utilização de produtos de origem vegetal, comumente associados a menos efeitos secundários, pode-se dizer que a fitoterapia é, geralmente, uma “terapêutica mais suave” contrapondo a tratamentos considerados mais agressivos. ³³

Assim sendo, e tendo em mente a urgência em encontrar terapêuticas alternativas para o tratamento da infertilidade, o objetivo desta monografia é precisamente aprofundar estratégias fitoterapêuticas existentes para combate da infertilidade, bem como a sua aplicabilidade na medicina atual.

2. Aspetos Básicos da Fisiologia da Gravidez Humana

A gravidez é um processo complexo que compreende inúmeras fases. A mulher, em período fértil, sofre ovulação aproximadamente 14 dias após o seu período menstrual. Com a ovulação há a libertação de um óvulo maduro na trompa de falópio e, simultaneamente, uma redução da espessura do muco cervical. ³ Por sua vez, o homem é responsável pela produção dos espermatozoides, que se movimentam até à trompa de falópio, local onde vai ocorrer a fecundação.

A fecundação consiste no encontro e penetração do espermatozoide no óvulo e consequente fertilização do mesmo, através de divisões mitóticas, levando à formação do zigoto. Este, posteriormente, vai sofrendo múltiplas divisões e ficando cada vez mais maduro dando origem ao blastocisto que está pronto para o processo de nidação. A nidação é o processo de implantação do blastocisto no endométrio por fusão de membranas.³ Após a nidação, o embrião vai desenvolver-se durante 40 semanas originando um bebé saudável.

3. Infertilidade

A infertilidade é uma condição patológica que afeta um em cada seis casais.⁴ A sua definição ainda não se encontra uniformizada. Enquanto que a OMS considera a infertilidade como doença, outras organizações creem que a doença é o que está subjacente ao surgimento da infertilidade, ou seja, a sua causa.⁵ Não obstante, e tendo por base a designação da OMS, ao longo desta monografia a infertilidade será abordada como doença.

Assim, a OMS define a infertilidade como uma doença do sistema reprodutivo que se traduz na incapacidade de um casal engravidar após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas. Para além disso, pode também ser considerada infertilidade a incapacidade de uma mulher levar uma gravidez até ao seu termo.⁶

Esta patologia apresenta duas designações distintas de acordo com o tipo de ocorrência da doença: infertilidade primária é a incapacidade de engravidar num casal que nunca teve um filho; a infertilidade secundária consiste na incapacidade atual para conceber, mas que já teve sucesso em uma ou mais gravidezes anteriores.¹

Relativamente ao seu impacto enquanto doença, a infertilidade não representa um risco para a vida, isto é, não apresenta uma taxa de mortalidade associada. No entanto, e quando comparada com uma doença mortal ou incapacitante, pode conferir tanto ou mais dano psicológico com incidência principal no setor emocional do indivíduo. Tendo isso em conta, é de extrema importância a existência de terapêuticas que permitam combater a infertilidade e, simultaneamente, promover o aumento da natalidade tão importante para o desenvolvimento e crescimento de um país.

4. Causas de Infertilidade

A infertilidade é uma doença complexa, influenciada por inúmeros fatores biológicos que definem as possíveis causas para a ocorrência desta patologia. Desmistificando um pouco o pensamento de parte da sociedade, sabe-se atualmente que as causas de infertilidade não

são exclusivas do setor feminino, podendo-se inclusivamente dizer que, em alguns dos casos, a infertilidade se deve unicamente a fatores masculinos.

Assim, e tendo em consideração o que foi referido acima, podemos subdividir as causas de infertilidade em quatro grupos distintos: causas de infertilidade feminina, causas de infertilidade masculina, infertilidade causada por fatores de ambos os sexos e infertilidade idiopática (causas desconhecidas). Neste sentido, e com o intuito de conhecer melhor a etiologia da doença, vários estudos foram realizados e concluiu-se que, aproximadamente 35% dos problemas de fertilidade são devidos apenas a fatores femininos, 25% são de origem feminina e masculina e 30% são causados exclusivamente por fatores masculinos. Existem ainda 15% dos casos de infertilidade em que a causa é desconhecida e que são clinicamente designados de infertilidade idiopática. ¹

Posto isto, podemos concluir que a infertilidade pode afetar tanto homens como mulheres e, com uma taxa de ocorrência sensivelmente semelhante.

4.1. Causas de Infertilidade Feminina

Quando o assunto é gravidez e/ou o insucesso da mesma, a mulher é sempre a primeira a ser posta em causa e, muitas vezes, vista como a única culpada. No entanto, e como mencionado anteriormente, apenas 35% dos casos de infertilidade são devidos exclusivamente ao setor feminino. ⁷ De entre as inúmeras causas afetas às mulheres destacam-se:

- Idade;
- Síndrome do ovário poliquístico;
- Endometriose;
- Falência ovárica primária;
- Miomas Uterinos;
- Pólipos no endométrio.

4.1.1. Idade

Atualmente, a idade média da mulher no momento do primeiro parto é 30 anos na maioria dos países da Europa. No entanto, algumas mulheres são mães pela primeira vez aos 35 anos ou ainda mais velhas. Já no que toca à última gravidez, a idade média ronda os 40-41 anos de idade. ⁷ Neste contexto, é de referir que cada vez mais os casais optam por serem pais mais tarde, sobrepondo-se os objetivos profissionais e pessoais.

Este facto prende-se com a evolução da mulher e do que ela representa na sociedade atual, em comparação com algumas décadas atrás. Nesse sentido, foi libertado o paradigma de

que a mulher existia para servir ao homem e, esta passou a adotar um estilo de vida em tudo muito semelhante ao do género masculino.

No entanto, e de acordo com estudos realizados na área da fertilidade, está atualmente descrito que a capacidade fértil da mulher começa a diminuir a partir dos 25-30 anos de idade devido, principalmente, ao decréscimo da quantidade de folículos armazenados nos ovários e, também, à qualidade dos oócitos, a qual vai diminuindo com a idade da mulher.⁷ Juntando estes dados com os atuais pressupostos de vida, é normal que se observe um aumento dos casos de infertilidade visto que as mulheres começam a tentar engravidar mais tarde e, portanto, a sua capacidade fértil já se encontra mais diminuída o que pode implicar maior dificuldade em engravidar ou até mesmo incapacidade total. Assim, o fator idade é um dos mais preponderantes e significativos, tendo um impacto tremendo no surgimento da infertilidade.

4.1.2. Síndrome do Ovário Poliquístico

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOPQ) é a principal causa de infertilidade nas mulheres, e afeta 5-10% da população feminina.⁷ Como o próprio nome indica, esta doença manifesta-se pelo aparecimento de inúmeros quistos nos ovários. No entanto, são as manifestações fisiológicas desencadeadas por esta patologia que traduzem o seu impacto no surgimento da infertilidade. De entre essas manifestações, destacam-se maioritariamente a anovulação ou disfunção ovulatória, isto é, incapacidade total ou parcial da mulher ovular, associada a irregularidades menstruais e o hiperandrogenismo. Para além disso, esta patologia também está associada à obesidade, o que, por si só, tem influência na fertilidade, como será discutido mais à frente.⁷

Assim, e de forma muito resumida, a SOPQ é causa de infertilidade porque muitas mulheres com este diagnóstico se encontram impossibilitadas de ovular, ou então apresentam muita dificuldade e irregularidades menstruais, o que por conseguinte, impede a fecundação e nidadação necessárias para que ocorra a gravidez.

4.1.3. Endometriose

A endometriose é uma doença crónica que afeta muitas mulheres em idade fértil. Esta patologia é um processo inflamatório que culmina com o crescimento anormal de tecido endometrial para outras zonas que não o endométrio (como por exemplo, ovários, trompas de falópio, intestino e bexiga), causando dores, por vezes, insuportáveis.⁷

Esta doença é considerada uma das principais causas de infertilidade nas mulheres, essencialmente devido às alterações anatómicas causadas pelo tecido anormal que ocorrem no sistema reprodutor feminino, o que pode comprometer o normal funcionamento dessas estruturas. Desta forma, progenitoras portadoras de endometriose apresentarão maior dificuldade na formação e libertação dos óvulos até às trompas e, assim, uma menor probabilidade de conseguirem uma gravidez de sucesso.⁷

4.1.4. Falência Ovárica Primária

Na Falência Ovárica Primária há um declínio no normal funcionamento dos ovários em mulheres com idade inferior a 40 anos. Este declínio traduz-se na incapacidade dos ovários libertarem os óvulos para as trompas e, simultaneamente, no défice na produção de estrogénios e progesterónios, apesar de os valores de FSH se encontrarem elevados. Desta forma, e tendo em mente a fisiologia subjacente a uma gravidez, não é difícil perceber o porquê de esta doença estar na base do diagnóstico de alguns casos de infertilidade.

No que toca à prevalência desta patologia, sabe-se que cerca de 1% das mulheres são afetadas pela FOP.⁷

4.1.5. Miomas Uterinos

Os miomas são os tumores benignos mais comuns do trato reprodutor feminino.⁷ A sua influência na fertilidade da mulher ainda não é totalmente conhecida, no entanto, existem evidências de que a sua localização anatómica pode interferir com o sucesso de uma gravidez.⁷

De entre os mecanismos descritos, com interferência na fertilidade, evidenciam-se distorção anatómica da cavidade do endométrio, alterações na contratilidade uterina, redução do suprimento sanguíneo para o endométrio e diminuição da receptividade endometrial. Todos estes fatores representam, assim, possíveis causas de infertilidade com origem na mulher.⁷

4.1.6. Pólipos no Endométrio

Pólipos formam-se no seguimento de um crescimento desordenado de células do tecido de um órgão.⁷ A presença de pólipos no endométrio também pode ser vista como causa de infertilidade, nomeadamente, porque estes podem estar associados a uma maior probabilidade de ocorrerem problemas na nidação e, também, na incidência de abortos espontâneos.⁷

4.2. Causas de Infertilidade Masculina

Para além da mulher, também o homem pode apresentar responsabilidade única pela infertilidade de um casal. Efetivamente, 30% dos casos de infertilidade são causados exclusivamente por fatores dependentes do género masculino.⁷ Assim, destacam-se como causas de infertilidade subjacentes ao setor masculino:

- Qualidade do Sémén;
- Disfunção Testicular;
- Comprometimento Pós-Testicular.

4.2.1. Qualidade do Sémén

Quando o tema é infertilidade no homem, o primeiro aspeto a ser posto em causa é a qualidade do sémén. O sémén é um fluido fisiológico produzido pelos indivíduos do sexo masculino, responsável pelo transporte dos espermatozoides até à trompa de falópio, local onde vai ocorrer a fecundação.⁷

Assim, é preponderante fazer uma análise detalhada do sémén para excluir qualquer problema de fertilidade no homem. Relativamente aos parâmetros a avaliar aquando da análise da qualidade do sémén, destacam-se a contagem de espermatozoides, a sua motilidade e também a sua viabilidade. Neste sentido, pode-se dizer que um homem apresenta um sémén saudável quando não apresenta défice em número de espermatozoides e, quando estes são morfológicamente e funcionalmente normais, isto é, não apresentam problemas de motilidade nem de viabilidade. Nestes casos, os espermatozoides conseguem facilmente deslocar-se no interior do sistema reprodutor feminino e sobreviver de acordo com o seu tempo de vida médio.⁷

De acordo com os resultados da análise ao sémén podemos categorizar a disfunção em três tipos: aspermia, que se traduz na incapacidade total do homem produzir sémén; azoospermia, quando o sémén produzido não apresenta qualquer espermatozoide; e, oligozoospermia, quando a contagem de espermatozoides no sémén é muito diminuta. Para além destas designações, também existem termos que definem os problemas de motilidade e viabilidade dos espermatozoides, mas são menos utilizados na clínica. Destacam-se, por exemplo, asthenozoospermia (menos de 40% dos espermatozoides são móveis), necrospermia (todos os espermatozoides estão mortos/sem viabilidade) e teratozoospermia (menos de 4% dos espermatozoides têm morfologia normal).¹

4.2.2. Disfunção Testicular

A disfunção testicular é a causa mais frequente de problemas na espermatogénese.⁷ Esta patologia pode ser dividida, de acordo com a sua origem, em congénita, adquirida e idiopática.

No que toca à disfunção testicular congénita, enquadram-se a anorquia (distúrbio do desenvolvimento sexual que se traduz na inexistência de testículos), disgenesia testicular e criptorquidismo, bem como, problemas de ordem genética como são microdeleções no cromossoma Y e Síndrome de Klinefelter. A Síndrome de Klinefelter consiste numa deficiência genética no cariótipo 47, em que o homem apresenta dois cromossomas X e um cromossoma Y. Entre outros aspetos, esta patologia caracteriza-se por um hipogonadismo hipergonadotrófico, que se manifesta através de baixos valores de testosterona no sangue e valores elevados de FSH e LH, o que compromete largamente a fertilidade.⁷

Relativamente à disfunção testicular adquirida, vários são os problemas que podem ser enquadrados neste grupo, nomeadamente, varicocele, trauma testicular, torção testicular, infeções urogenitais, problemas obstrutivos, entre outros.⁸ Já no que concerne à disfunção idiopática, como o próprio nome indica, a causa é desconhecida, no entanto, existem alguns fatores de risco externos que podem estar associados ao seu surgimento. De entre estes fatores destacam-se o tabaco, álcool, medicamentos, obesidade, stress e idade.⁸

4.2.3. Comprometimento Pós-Testicular

No que diz respeito ao comprometimento pós-testicular, são de evidenciar essencialmente duas patologias específicas – disfunção ejaculatória e obstrução nos ductos responsáveis pelo transporte do sémen.⁷ A obstrução no epidídimo é a causa mais comum de disfunção pós-testicular, apesar de se poder observar obstrução em outras zonas do sistema reprodutor masculino.

4.3. Causas afetas a ambos os sexos

Apesar de homens e mulheres poderem ter responsabilidades exclusivas no diagnóstico de infertilidade, também existem algumas patologias afetas a ambos os sexos e que estão na origem do mesmo diagnóstico. Neste sentido, são causas de infertilidade:⁷

- Hipogonadismo Hipogonadotrófico;
- Hiperprolactinemia;
- Distúrbios da Função Ciliar;
- Fibrose Cística;

- Infecções;
- Doenças Sistémicas;
- Fatores relacionados com o estilo de vida.

4.3.1. Hipogonadismo Hipogonadotrófico

O hipogonadismo hipogonadotrófico constitui uma deficiência secundária, com origem no eixo hipotálamo-hipófise, que se traduz num decréscimo das hormonas LH e FSH a nível sérico. Ao contrário do hipogonadismo hipergonadotrófico, que é uma deficiência primária, ao nível das gónadas, e que desencadeia um aumento sérica de LH (Hormona Luteinizante) e FSH (Hormona Folículo Estimulante).

O hipogonadismo hipogonadotrófico traduz-se numa estimulação insuficiente das gónadas pelas hormonas LH e FSH. Esta insuficiência pode ser causada quer por uma deficiente ou ausente libertação da hormona GnRH (Hormona Libertadora de Gonadotropinas), estimulante da libertação de LH e FSH, quer por problemas diretos na hipófise que afetem, conseqüentemente, a libertação das hormonas aí produzidas.

Apesar desta patologia poder afetar tanto homens como mulheres, os estudos realizados indicam uma maior prevalência nos indivíduos do sexo masculino.⁷

4.3.2. Hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia consiste na produção excessiva de prolactina pela hipófise. Em situações normais, esta hormona é produzida pelas mulheres durante o período gestacional e na fase pós-parto, de forma a permitir a amamentação. No entanto, quando existem estímulos que perturbem a normal função da hipófise pode observar-se a produção excessiva de prolactina e, nesses casos, estamos perante uma situação patológica.

Apesar de esta hormona ser naturalmente produzida pelas mulheres, a hiperprolactinemia é uma patologia que pode afetar tanto homens como mulheres. No caso das mulheres, o excesso de prolactina pode inibir a ovulação e, conseqüentemente, comprometer o sucesso de uma gravidez. Já nos homens, um excesso de prolactina pode estar associado a uma diminuição dos níveis de testosterona, infertilidade e disfunção sexual.⁷

4.3.3. Distúrbios da Função Ciliar

A função ciliar é preponderante para o sucesso de uma gravidez. Desta forma, é essencial garantir uma correta funcionalidade dos cílios, presentes na trompa de falópio e nos flagelos dos espermatozoides. Nesse sentido, existem algumas doenças que podem estar na

origem de distúrbios da função ciliar. A Discinesia Ciliar Primária (DCP) é uma doença autossômica recessiva que compromete tanto a função como a estrutura dos cílios, e que pode afetar ambos os sexos. A sua presença está associada a um déficit no transporte tubular dos espermatozoides, no caso dos homens, bem como a um aumento da predisposição para gravidezes ectópicas, no caso das mulheres.⁷

De facto, uma adequada função ciliar é indispensável ao processo de fecundação e nidação. Nomeadamente, esta está principalmente relacionada com o transporte dos espermatozoides e dos óvulos para o local de fecundação, a trompa de falópio. Por sua vez, os óvulos são produzidos nos ovários e de lá têm que se deslocar para a trompa de falópio onde vão encontrar os espermatozoides. Este movimento é realizado graças à atividade ciliar das trompas que vai empurrando gradualmente os óvulos até estes sofrerem fecundação pelos espermatozoides. Deste modo, se existir um comprometimento da função ciliar das trompas vai observar-se um transporte deficitário dos óvulos e, conseqüentemente, a ausência de fecundação.⁷

4.3.4. Fibrose Cística

A Fibrose Cística é uma condição de saúde caracterizada pela secreção anormal de muco. Esta patologia pode afetar tanto homens como mulheres, apresentando impacto na fertilidade em qualquer um dos casos.⁷

Esta patologia, quando diagnosticada no sexo feminino, apresenta impacto direto nas células epiteliais do trato reprodutor e, tem também influência na espessura do muco cervical, o que compromete a penetração dos espermatozoides. Por outro lado, nos homens, esta patologia está normalmente associada a uma ausência congénita dos vasos deferentes, o que vai comprometer o transporte dos espermatozoides até ao local de fecundação.⁷

4.3.5. Infeções

Os agentes infecciosos podem comprometer a fertilidade através de diferentes mecanismos. No sexo masculino, estas infeções podem provocar dano nos órgãos e nas células, por meio dos mediadores inflamatórios, criando obstruções.⁷ Por outro lado, os agentes infecciosos podem ligar-se diretamente aos espermatozoides, infetando-os e, por conseguinte, comprometer a sua viabilidade. Nas mulheres os principais danos são doença pélvica inflamatória e obstrução tubular.⁷ Os principais agentes patogénicos responsáveis por infeções que provocam infertilidade são a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoea*.

4.3.6. Doenças Sistêmicas

Muitas das doenças sistêmicas existentes podem apresentar impacto negativo na fertilidade humana. Alguns estudos realizados ditam que situações de septicemia ou de doença renal severa podem prejudicar e dificultar a nidação.⁷ Além disso, existem muitas outras doenças que se sabe que comprometem a concepção e fertilidade, nomeadamente, diabetes mellitus descontrolada, doença celíaca descontrolada, déficit de vitamina D, doenças autoimunes e hipotireoidismo.⁷

Exemplificando, um indivíduo com diabetes descontrolada tem maior probabilidade de apresentar alterações na mobilidade e morfologia dos espermatozoides e, conseqüentemente, apresentar problemas de fertilidade.⁷

4.3.7. Fatores relacionados com o estilo de vida

O estilo de vida adotado por cada indivíduo tem imensa influência no surgimento de inúmeras patologias, sendo várias as atividades adotadas no cotidiano que podem afetar a fertilidade humana.

Alguns exemplos de medidas a aplicar para evitar problemas de fertilidade são a adoção de uma prática sexual regular (2-3x/semana), a implementação de uma dieta variada, sem restrições, e uma prática de exercício regular, mas não excessivo, e evitar o stress físico e mental bem como outras doenças do foro psicológico. Para além disso, hábitos como consumo de álcool, drogas e tabaco e também a obesidade têm impacto altamente negativo em qualquer casal que esteja a tentar engravidar.⁷

5. Terapêuticas Convencionais para o tratamento da Infertilidade

A infertilidade é uma patologia cada vez mais presente na sociedade e que acarreta com ela danos psicológicos muitas vezes irremediáveis. Neste sentido, e com a evolução científica que tem vindo a ser observada, vários foram os tratamentos que foram surgindo para a mesma. No entanto, é importante não esquecer que os tratamentos até então disponíveis são extremamente onerosos e não são 100% eficazes, isto é, não garantem que se consiga uma gravidez e, com ela, o nascimento de um bebé saudável.⁹ Efetivamente, estudos realizados demonstram que a taxa de sucesso no tratamento da infertilidade são, aproximadamente, 25-35% de nascimentos vivos por ciclo menstrual.⁹

O tratamento para a infertilidade varia consoante as causas da patologia, a sua duração, a idade de ambos os parceiros e as preferências pessoais do casal.¹⁰ Deste modo, as terapêuticas convencionais atualmente disponíveis para o combate à infertilidade são:

- Farmacoterapia;
- Inseminação Intrauterina (IIU);
- Fertilização *In Vitro* (FIV);
- Transferência Intra Falópica de Gâmetas (GIFT) e Transferência Intra Falópica de Zigoto (ZIFT);
- Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI).

Para além disso, em alguns dos casos, o tratamento da condição responsável pela infertilidade pode ser suficiente como terapêutica.

5.1. Farmacoterapia

Esta estratégia terapêutica consiste na administração de medicamentos por via oral ou injetável, com o intuito de estimular os processos hormonais que estão na base de um sistema reprodutor saudável. De entre os medicamentos disponíveis salientam-se: citrato de clomifeno, menotropina, hormona folículo estimulante (FSH), gonadotropina coriônica humana, análogos da hormona libertadora de gonadotropinas, inibidores da aromatase e metformina.¹¹

Apesar de ser uma estratégia terapêutica eficaz e bastante utilizada, é também a que apresenta mais efeitos secundários associados.

5.1.1. Citrato de Clomifeno

O citrato de clomifeno atua como inibidor dos recetores de estrogénios, tendo como consequência final a indução da ovulação. Esta substância química vai ligar-se aos recetores de estrogénios, presentes no sistema hipotalâmico-hipofisário, impedindo que estes se liguem e, conseqüentemente, o organismo vai “sentir” que houve uma redução dos seus níveis e, assim, estimular a produção de LH e FSH que, por sua vez, vão estimular os folículos presentes nos ovários e induzir a ovulação.¹²

Tendo em conta o mecanismo de ação, este fármaco é indicado para o tratamento da infertilidade feminina associada à anovulação, uma vez que atua ao nível dos estrogénios. Quanto à infertilidade masculina, esta terapêutica pode ser utilizada em casos de oligospermia.¹²

Este medicamento tem como efeitos secundários principais um aumento excessivo dos ovários e a formação de quistos ováricos. Para além destes, pode estar associado a uma sensação de calor, visão turva, diplopia, náuseas e vômitos, entre outros. Este fármaco é

contraindicado em casos de insuficiência hipotálamo-hipofisária, lesão hepática, suspeita de quistos no ovário e gravidez.¹²

5.1.2. Menotropina

A menotropina, também designada de gonadotropina humana da menopausa, é um fármaco hormonal, equivalente às hormonas FSH e LH, extraído da urina das mulheres na menopausa, daí a sua designação. As mulheres com menopausa instalada apresentam níveis mais elevados de FSH e LH que, como já vimos anteriormente, estimulam a ovulação e também a espermatogénese. Este fármaco é administrado por via subcutânea e vai desempenhar as funções estimulantes da LH e FSH no sistema reprodutor masculino e feminino.¹³

De acordo com o seu RCM, este medicamento é indicado no tratamento da infertilidade por anovulação ou em casos em que é necessária a hiperestimulação controlada do ovário para induzir o desenvolvimento de inúmeros folículos, como coadjuvante nas técnicas de reprodução assistida, nomeadamente, FIV, GIFT e ISCI.¹³

Este fármaco é contraindicado em casos de tumores da hipófise e do hipotálamo, dos ovários, útero ou mama, bem como na gravidez e amamentação. As principais reações adversas observadas com este tratamento são dor abdominal, cefaleias, distensão abdominal e dor no local da injeção.¹³

5.1.3. Hormona Folículo Estimulante

A hormona folículo estimulante é produzida na hipófise e, como o próprio nome indica, vai atuar na estimulação dos folículos presentes nos ovários, induzindo a sua maturação e posterior ovulação. Para além disso, a FSH também apresenta uma ação estimulante na produção de espermatozoides.¹⁴ Desta forma, esta hormona pode ser administrada a homens e mulheres com problemas de fertilidade. Consequentemente, este tratamento pode ser utilizado tanto na infertilidade feminina, nomeadamente, em situações de anovulação ou para estimulação multifolicular, como masculina, com principal ênfase na estimulação da espermatogénese.¹⁴

Em termos de reações adversas destacam-se cefaleias, quistos ováricos e reações no local da injeção. Este fármaco é contraindicado em caso de hipersensibilidade à substância, presença de tumores do hipotálamo ou hipófise, hemorragias e carcinomas do útero, ovário ou mama. Quanto a interações medicamentosas destacam-se, essencialmente, outros medicamentos estimulantes da ovulação.¹⁴

5.1.4. Gonadotropina Coriônica Humana

A gonadotropina coriônica humana, vulgarmente conhecida como HCG, é produzida naturalmente pela placenta em caso de gravidez permitindo a manutenção do corpo lúteo durante um período aproximado de 3 meses. Dadas as suas atividades, esta glicoproteína pode ser utilizada no tratamento da infertilidade. No que diz respeito à infertilidade masculina, por apresentar uma estrutura muito semelhante à LH, a HCG vai estimular os recetores de LH presentes nas células de Leydig e, conseqüentemente, aumentar a produção intratesticular de testosterona e restabelecer a espermatogênese. Na infertilidade feminina, a HCG pode ser utilizada acoplada à FIV, desempenhando ações na estimulação do desenvolvimento folicular e indução da ovulação, bem como, na preparação do endométrio para a nidação.¹⁵

Este medicamento apresenta, principalmente, duas indicações terapêuticas: induzir a maturação folicular final e luteinização após superovulação prévia a tratamentos de reprodução assistida, e indução da ovulação em mulheres com problemas ovulatórios.¹⁵ Relativamente aos efeitos secundários observados, evidenciam-se reações no local da injeção, dores de cabeça, vômitos, náuseas, dores e distensão abdominal, entre outros. Este medicamento está contraindicado em doentes com tumor no hipotálamo, hipófise, ovário, útero e mama, bem como em casos de falência ovárica primária.¹⁵

5.1.5. Análogos da GnRH

Os análogos da GnRH são utilizados em associação à fertilização *in vitro*. Estes mediadores são estruturalmente muito semelhantes à hormona precursora de LH e FSH, libertada pelo hipotálamo, podendo deste modo ligar-se aos seus recetores para desempenhar a respetiva função. Estes análogos sintéticos vão funcionar como bloqueadores da ovulação por forma a impedir que a ovulação ocorra antecipadamente ao período de colheita dos óvulos para a FIV. Em termos de mecanismo, os análogos da GnRH vão ligar-se ao recetor desta hormona impedindo a posterior estimulação da hipófise para a produção de LH e FSH e, desta forma, a maturação dos folículos e posterior ovulação.¹⁶

Estes fármacos vão atuar, essencialmente, ao nível da infertilidade feminina na prevenção de uma ovulação prematura, associada a técnicas de reprodução assistida.¹⁶ No que toca aos seus efeitos adversos destacam-se reações locais na zona da injeção e síndrome da hiperestimulação ovárica. Para além disso, este medicamento está contraindicado em situações de hipersensibilidade à substância ativa, durante a gravidez e amamentação e em casos de compromisso renal grave.¹⁶

5.1.6. Inibidores da Aromatase

Pertencente à classe dos inibidores da aromatase destacamos o letrozol. O seu RCM apresenta como indicação terapêutica o tratamento do cancro da mama ¹⁷; no entanto, estudos realizados justificam a sua utilização *off-label* no tratamento da infertilidade. Este fármaco funciona como indutor da ovulação, uma vez que, impede a conversão de androgénios em estrogénios e, conseqüentemente, diminui o feedback negativo desempenhado pelos estrogénios no hipotálamo, que vai estimular a hipófise a produzir mais FSH e LH que, por sua vez, vão induzir a maturação folicular e posterior ovulação. ¹⁷

Assim, em termos funcionais, o letrozol apresenta funções muito semelhantes ao citrato de clomifeno. No entanto, este inibidor da aromatase é altamente seletivo e rapidamente libertado do organismo apresentando, assim, menos efeitos secundários que o clomifeno. ¹⁷ Conseqüentemente, e à semelhança dos fármacos anteriores, o letrozol pode ser utilizado no tratamento da infertilidade feminina por anovulação.

No que respeita aos seus efeitos secundários destacam-se: hipercolesterolemia, alterações do apetite, depressão, cefaleias, tonturas, entre outros. Quanto a contraindicações evidenciam-se, essencialmente, hipersensibilidade à substância ativa, estado endócrino de pré-menopausa, gravidez e amamentação. ¹⁷

5.1.7. Metformina

A metformina é, por excelência, um antidiabético oral. No entanto, na infertilidade associada à síndrome do ovário poliquístico, pode ser utilizada como terapêutica adjuvante. De facto, é muito frequente que mulheres diagnosticadas com SOPQ apresentem um quadro de hiperinsulinémia e sabe-se, também, que níveis elevados de insulina no sangue contribuem para uma maior probabilidade de disfunção sexual. ¹⁸ Neste sentido, ao atuar na diminuição dos níveis de glucose na circulação a metformina vai diminuir a estimulação das células pancreáticas para a produção de insulina e, conseqüentemente, observam-se também níveis mais baixos de insulina no sangue. Desta forma, a metformina pode ser utilizada na terapêutica da infertilidade, uma vez que contraria os efeitos associados ao quadro de hiperinsulinémia, permitindo inclusivamente a ovulação em alguns casos. ¹⁸

No que toca a efeitos secundários associados a este tratamento, destacam-se principalmente manifestações gastrointestinais, como, náuseas, vômitos, diarreia, dores abdominais e perda de apetite. Para além disso, este fármaco é contraindicado em qualquer tipo de acidose metabólica, insuficiência renal e hepática e em casos de hipoxia tecidual. ¹⁸

5.2. Inseminação Intrauterina

A inseminação intrauterina, de uma forma muito simplista, consiste na introdução de espermatozoides na cavidade uterina no momento imediatamente antes da ovulação, por forma a facilitar a fecundação e, desta forma, o surgimento de uma gravidez.

O processo de IUI inicia-se com a colheita de sémen. Posteriormente, é feita uma lavagem ao mesmo, por forma a remover as prostaglandinas e outros fatores presentes e segue-se o processo de concentração de espermatozoides num pequeno volume de meio de cultura, com elevada concentração de proteínas, que permitirão a capacitação dos espermatozoides bem como a reação acrossómica. De seguida, esta suspensão formada é injetada na cavidade uterina superior com auxílio de um cateter introduzido no colo do útero.¹⁹

Esta estratégia terapêutica é utilizada no tratamento da infertilidade idiopática, bem como em casos de mulheres com endometriose mínima e homens com problemas de infertilidade de gravidade intermédia.¹⁰ No entanto, apresenta como efeitos secundários principais náuseas e vômitos, alterações de humor e fadiga, sendo a síndrome de hiperestimulação ovárica menos frequente.¹⁹

5.3. Fertilização *In Vitro*

Atualmente, a fertilização *in vitro* é considerada o tratamento com maior taxa de sucesso na infertilidade. Esta estratégia terapêutica é bastante complexa em termos de procedimento, englobando, não só, o próprio processo de fertilização *in vitro*, como também, tratamentos adicionais que preparem o sistema reprodutivo para a gravidez. Para além disso, trata-se de um tratamento abrangente, apresentando eficácia comprovada na infertilidade idiopática.¹⁰

Como o próprio nome indica, a FIV é uma terapêutica com grande base laboratorial, sendo que alguns passos no processo de fertilização ocorrem *in vitro*, e não no organismo da progenitora como numa gravidez normal. Neste caso, o processo inicia-se com a colheita de vários folículos maduros da mulher e de uma amostra de sémen do homem. De seguida, em laboratório, ambas as amostras são devidamente tratadas e procede-se, então, à fertilização dos óvulos com os espermatozoides em ambiente controlado, que mimetize as condições fisiológicas do sistema reprodutor feminino. Após fertilização, os zigotos são deixados em condições de humidade e temperatura estabelecidas durante 3 a 5 dias para que ocorra a respetiva maturação. Posteriormente, estes são implantados no útero da mãe na tentativa de que ocorra a nidada e uma gravidez de sucesso.¹⁹

Este tratamento apresenta bastantes efeitos adversos, nomeadamente, náuseas e vômitos, alterações de humor, fadiga e síndrome da hiperestimulação ovárica.¹⁹

5.4. Transferência Intra Falópica de Gâmetas (GIFT) e Transferência Intra Falópica de Zigoto (ZIFT)

GIFT e ZIFT são duas outras estratégias terapêuticas possíveis de serem utilizadas no tratamento da infertilidade. O GIFT consiste na injeção de um meio de cultura contendo óvulos e espermatozoides na trompa de falópio, aguardando que naturalmente ocorra a fertilização. Por outro lado, o ZIFT consiste na transferência do zigoto, já pós-fertilização, diretamente na trompa de falópio onde, de seguida, ocorrerá todo o processo de nidação.¹⁰

Estas técnicas apresentam-se como alternativas tanto à IIU como à FIV, sendo, no entanto, mais promissoras que a inseminação intrauterina e menos completas que a fertilização *in vitro*. São utilizadas maioritariamente em casos de infertilidade devida a endometriose e/ou alterações do muco cervical, bem como na infertilidade idiopática.²⁰ Associado a este tratamento podem aparecer reações como dores abdominais e inflamação pélvica.²⁰

5.5. Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides

A injeção intracitoplasmática de espermatozoides é a última terapêutica da lista apresentada. Esta estratégia é mais utilizada nos casos em que a infertilidade se deve a problemas no sexo masculino, nomeadamente, na qualidade do sémen em termos de número de espermatozoides e viabilidade dos mesmos. Assim, a ICSI consiste na introdução de um único espermatozoide saudável diretamente no óvulo e, posteriormente, o zigoto formado é transferido para o útero da mulher.¹⁰

Neste tratamento observam-se os mesmos efeitos secundários apresentados para os anteriores.

6. Estratégias Fitoterapêuticas para o tratamento da Infertilidade

A fitoterapia consiste na utilização de plantas medicinais ou outros produtos de origem vegetal na prevenção, alívio sintomático, ou tratamento de doenças. Por sua vez, uma planta é considerada medicinal quando uma das suas partes, ou a totalidade, apresentam propriedades medicinais.

No que concerne ao tratamento da infertilidade, como referido acima, existem já algumas estratégias que permitem o combate a esta patologia. No entanto, algumas terapêuticas até então disponíveis caracterizam-se por serem invasivas e onerosas. Desta

forma, a fitoterapia vem melhorar o portfólio terapêutico para a infertilidade, incluindo nele novas abordagens baseadas no uso de substâncias naturais, que teoricamente terão efeitos secundários menos marcados no organismo de quem é sujeito a tratamento.

Para pesquisa de estratégias fitoterapêuticas de combate à infertilidade, recorreu-se a plataformas como PubMed, Science Direct e Google Scholar. As palavras-chave utilizadas foram “*Phytotherapy*”, “*Infertility*”, “*Female Infertility*”, “*Male Infertility*”, “*Tribulus terrestris*” e “*Asparagus racemosus*”, tendo sido selecionados artigos com data a partir do ano 2000.

7. Eficácia de *Asparagus racemosus* Willd. no tratamento da Infertilidade Feminina

A infertilidade feminina, como vimos acima, tem etiologia diversa e, conseqüentemente, tratamentos, também, variados. No entanto, a principal causa subjacente à infertilidade feminina é a anovulação, isto é, a incapacidade total em ovular. Assim sendo, e tratando-se de uma patologia muito prevalente na sociedade atual, os avanços tecnológicos permitiram evolução também nesta área e, nomeadamente, no surgimento da fitoterapia como alternativa às terapêuticas convencionais existentes.

Apesar de já existirem informações neste âmbito e, nomeadamente, um conjunto vasto de plantas utilizado com esta finalidade, os estudos disponíveis são ainda muito escassos e, portanto, é preponderante assegurar o desenvolvimento desta área de investigação. Não obstante, de entre o leque de plantas com atividade comprovada no tratamento da infertilidade feminina destacam-se: *Punica granatum*, *Matricaria chamomilla*, *Vitex Agnus-castus*, *Whithania somnifera*, *Trifolium pratense*, *Camelia sinensis*, entre outras.²¹

Esta monografia vai focar-se no uso da espécie *Asparagus racemosus* enquanto terapêutica para a infertilidade feminina. Esta escolha foi realizada com base na evidência científica disponível e, essencialmente, por ser das poucas plantas que apresenta alguns estudos experimentais realizados que justificam a sua atividade terapêutica, embora seja uma área com, ainda, muito pouca investigação.

7.1. Caracterização botânica

A planta medicinal *Asparagus racemosus* Willd. é comumente encontrada na Ásia, Austrália e África, destacando-se, a sua presença principalmente na Índia.²²

No que toca à sua classificação taxonómica, a planta pertence ao reino *Plantae*, à família *Asparagaceae*, ao género *Asparagus* e à espécie *Asparagus racemosus*.²² Esta última designação será utilizada ao longo de toda a monografia para referir a planta em estudo.

Em termos estruturais, a *Asparagus racemosus* é uma trepadeira de estrutura lenhosa que pode atingir até 2 metros de altura. As suas folhas são semelhantes às agulhas de um pinheiro, pequenas e uniformes. Por sua vez, as flores são de coloração branca e apresentam pequenas espigas associadas.²² Na altura do outono, esta planta começa a dar frutos que, anatomicamente, são muito semelhantes a bagas, com coloração avermelhada. Ainda no que diz respeito às suas raízes, estas são extremamente fortes, fibrosas e com aspeto similar ao dos tubérculos.

7.2. Etnofarmacologia

A utilização da *Asparagus racemosus* enquanto planta medicinal já data de alguns séculos atrás, estando associada à medicina *Ayurveda*.²² No entanto, apesar de existir base de uso tradicional, são necessários estudos adicionais que comprovem a sua segurança e eficácia, bem como as respetivas indicações terapêuticas.

Tendo em conta o seu interesse terapêutico, foram desenvolvidos alguns estudos no sentido de obter um mais vasto conhecimento da planta, nomeadamente, quais as partes utilizadas como fitoterápicos e quais os seus principais efeitos terapêuticos. Segundo a base de uso tradicional, utilizam-se principalmente as raízes secas da planta.²² Nesse sentido, a literatura atualmente disponível, refere a utilização principal das raízes de *Asparagus racemosus* para obtenção de extratos bioativos. Não obstante, também as suas folhas e frutos podem ser utilizados apesar de os resultados obtidos são serem tão significativos.

Assim, extratos de raiz de *Asparagus racemosus* apresentam inúmeras atividades terapêuticas descritas, nomeadamente, efeito galactagogo, atividade antitússica, adaptogénica, antibacteriana, anti ulcerativa e protetora gastrointestinal, anti hepatotóxica, antineoplásica, protetora cardiovascular, antioxidante, entre outras.^{22, 23} A sua atividade de maior interesse para efeitos desta monografia centra-se nos seus efeitos fitoestrogénicos, com impacto ao nível das patologias do foro reprodutivo feminino e na infertilidade.

7.3. Composição Química

Os estudos disponíveis evidenciam diferentes perfis químicos dependentes da localização geográfica e nas condições de colheita.²³ No entanto, tendo em consideração que a parte da planta mais utilizada com finalidade terapêutica é a raiz, no âmbito desta monografia será exclusivamente apresentado o perfil fitoquímico da raiz desta parte da planta. Neste sentido, várias foram as classes de compostos identificadas em extratos obtidos da raiz:

saponinas do tipo esteroide, compostos fenólicos, nomeadamente, flavonoides e taninos, alcaloides e terpenos.²⁴

Os principais constituintes são as saponinas do tipo esteroide.²³ Tal como vimos anteriormente, a sua composição é variável consoante o tipo de solo em que se desenvolve e as condições observadas aquando da colheita. Apesar disso, podem ser identificados diversos compostos, sendo que os principais a destacar são as shatavarinas I, II, III, IV, V e VI – X, que apresentam marcada atividade estrogénica. Na Figura 1 encontra-se representada a estrutura química da Shatavarina I. Ainda dentro desta classe de compostos, podem também ser encontrados os racemósidos (A, B e C), o sitosterol e a asparanina A, todos com atividade antioxidante.²³

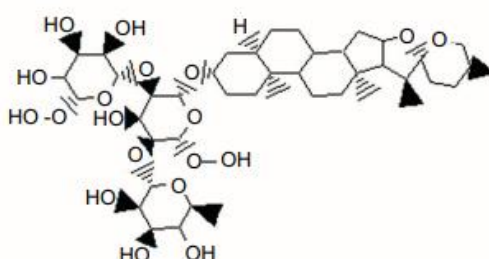


Figura 1. Estrutura Química da Shatavarina I.²⁴

Outro grupo de compostos presente na composição da *Asparagus racemosus* são os compostos fenólicos, destacando-se, contudo, os flavonoides. De entre todos os compostos fenólicos, as isoflavonas, os cumestanos e os flavonoides prenilados são os compostos com atividade estrogénica mais potente. Neste sentido, podem ser identificados como compostos bioativos, o racemofurano, o racemosol (Figura 2), o kaempferol, a quercetina, a rutina, entre outros, destacando-se, no entanto, a sua comum atividade antioxidante.

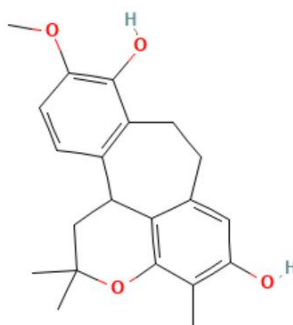


Figura 2. Estrutura Química do Racemosol.²⁵

Para além disso, também os alcaloides fazem parte da constituição desta planta medicinal e são de enaltecer, principalmente, a asparagamina A e alcaloides policíclicos, que desempenham uma atividade imunomoduladora e antiabortiva, respetivamente.

Por fim, podem ainda encontrar-se na sua composição vitaminas e minerais extremamente importantes para a sua atividade biológica. As principais vitaminas presentes são as vitaminas A, B1, B2, C, E e o ácido fólico (vitamina B9). Quanto aos minerais, a composição é muitíssimo mais variada podendo, inclusivamente, identificar-se cálcio, magnésio, potássio, ferro, cobalto, manganês, zinco e cobre. ²⁴

7.4. Constituintes ativos e seus mecanismos de ação

A literatura científica disponível, caracteriza a raiz de *Asparagus racemosus* como um excelente tónico feminino. Esta sua ação é preponderante no tratamento da infertilidade feminina, uma vez que, promove um aumento da libido, lubrifica os tecidos dos órgãos sexuais, aumenta a foliculogénese e promove a ovulação, prepara o útero para a conceção, previne a ocorrência de abortos e, ainda, atua como tónico no pós-parto induzindo a lactação e o equilíbrio hormonal. ²²

No entanto, o seu mecanismo de ação é ainda bastante desconhecido, pelo que, estudos adicionais são necessários para que se possa compreender na totalidade a efetividade desta planta enquanto tratamento para a infertilidade feminina. Não obstante, existem algumas hipóteses de mecanismos, relacionadas principalmente com o fator *stress* como indutor dos problemas de fertilidade, que serão em seguida expostas.

Atualmente, fatores desencadeantes de *stress* podem ser encontrados em qualquer situação do quotidiano, podendo apresentar um impacto devastador na saúde de qualquer indivíduo. Assim, as mulheres em período fértil não são exceção e, efetivamente, o impacto ao nível da fertilidade pode ser muito significativo. Neste contexto, sabe-se que qualquer evento instigante de *stress* vai provocar um aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e, conseqüentemente, induzir uma situação de *stress* oxidativo. Este, por sua vez, vai afetar a funcionalidade dos ovários e a morfologia e viabilidade dos oócitos, e vai induzir a produção e libertação de cortisol, que vai desempenhar um efeito inibitório na biossíntese do 17 β -estradiol, indispensável ao normal funcionamento do sistema reprodutor feminino. ²⁶

Neste âmbito, a *Asparagus racemosus* pode desempenhar atividade terapêutica, estando o seu mecanismo de ação essencialmente relacionado com o efeito antioxidante e a atividade fitoestrogénica.

No que diz respeito ao seu efeito antioxidante, este está diretamente associado à sua composição química, rica em compostos fenólicos (racemosol), substâncias com marcada atividade antioxidante. Neste sentido, os componentes bioativos da planta medicinal em

destaque poderão “sequestrar” as ROS e, conseqüentemente, reduzir os níveis de *stress* oxidativo. Por sua vez, o efeito antioxidante pronunciado ajudará a melhorar a função dos ovários e do endométrio e, desta forma, aumenta a fertilidade feminina.²⁶ Outros compostos responsáveis pela atividade antioxidante da *Asparagus racemosus* são o racemofurano (derivado do furano) e a asparagamina A (alcaloide).

Quanto à sua atividade fitoestrogénica, esta está associada às saponinas do tipo esteroide que a constituem, especificamente, as shatavarinas. Estes compostos são designados de fitoestrogénios porque apresentam estrutura e/ou função semelhante aos estrogénios fisiológicos. Assim, têm capacidade de se ligar aos recetores de estrogénios, embora com menor afinidade do que o estradiol, e, por sua vez, desencadear as vias mecánísticas subjacentes que desempenham uma função moduladora no equilíbrio hormonal, favorecendo a regulação do ciclo ovárico, bem como, a foliculogénese e a ovulação. Para além disso, permitem o desenvolvimento, diferenciação e funcionalidade ativa dos órgãos constituintes do trato reprodutor feminino.²³

Apesar de existirem estas hipóteses sugestivas de mecanismos de ação, não há certezas de que a *Asparagus racemosus*, efetivamente, atue por estas vias. Portanto, não devem ser dispensados estudos adicionais que permitam confirmar ou elucidar os verdadeiros mecanismos de ação da *Asparagus racemosus* como terapêutica na infertilidade feminina.

7.5. Evidência Científica

Como vem sendo referido ao longo desta monografia, têm sido atribuídos à raiz de *Asparagus racemosus* efeitos terapêuticos ao nível da infertilidade feminina. No entanto para demonstrar a eficácia e segurança desta planta no tratamento da infertilidade feminina, é preponderante analisar criteriosamente alguns dos estudos científicos realizados nesta área.

7.5.1 Estudos *in vitro*

Tendo por base a literatura científica disponível em bases de dados, como PubMed, Science Direct, Google Scholar, entre outras, não foram encontrados estudos em modelos *in vitro* que avaliem o potencial terapêutico do *Asparagus racemosus* na infertilidade feminina.

7.5.2. Estudos *in vivo*

Kaaria e os seus colaboradores (2017), desenvolveram um estudo *in vivo* com o objetivo de avaliar os efeitos de um extrato aquoso da raiz de *Asparagus racemosus* nos parâmetros reprodutivos femininos, utilizando um modelo animal.²⁷

Neste estudo foram utilizados ratos Wistar albinos, fêmeas, com 5-6 semanas de idade e foram avaliados os seguintes parâmetros: regulação do estro, sucesso de acasalamento, duração da gestação e tamanho da ninhada. A avaliação foi feita em 4 grupos experimentais aos quais foram administrados, respetivamente, 600 mg/kg de extrato de *Asparagus racemosus*, 300 mg/kg do mesmo extrato, 20 mg/kg de ibuprofeno (controlo positivo) e 0,5 mL de soro fisiológico (controlo negativo).²⁷

Os resultados observados demonstraram uma alteração significativa essencialmente nas fases de pró-estro e metaestro do ciclo estral, enquanto que os restantes parâmetros avaliados não apresentaram melhorias significativas.

No mesmo estudo foi avaliada a contratilidade uterina, em banho de órgãos, sob as mesmas condições apresentadas anteriormente, excetuando a concentração do extrato nos grupos experimentais que foi, respetivamente, 80 mg/mL e 160 mg/mL. Os resultados obtidos evidenciaram um decréscimo significativo tanto na força como na frequência de contração.²⁷

Sendo este o único estudo *in vivo* nesta área, são escassas as evidências acerca da eficácia da *Asparagus racemosus* no tratamento da infertilidade feminina. No entanto, alguns dos resultados observados são promissores e, portanto, este estudo deve ser tido como um ponto de partida para mais investigação, nomeadamente para a realização de estudos clínicos.

7.5.3. Estudos Clínicos

Sana Majeedi, juntamente com os seus colaboradores (2016), desenvolveu um estudo clínico cego, randomizado e controlado, com o objetivo de avaliar a eficácia de *Asparagus racemosus* na estimulação do desenvolvimento folicular e indução da ovulação, em casos de infertilidade por anovulação.²⁸

Este estudo envolveu 40 participantes do sexo feminino, com problemas de fertilidade diagnosticados, que foram divididas em dois grupos, aos quais foram administrados, respetivamente, 50 mg de citrato de clomifeno (controlo), diariamente, e 6 g de raiz de *Asparagus racemosus* em pó, 2x/dia durante os 14 dias de ciclo menstrual.²⁸

Os parâmetros avaliados neste ensaio clínico, foram a irregularidade menstrual, a ovulação propriamente dita e a presença ou ausência de determinados *outcomes*, como sejam, o desenvolvimento folicular e a conceção. Os resultados obtidos demonstraram um aumento substancial na regulação do ciclo menstrual e uma diminuição na duração do mesmo. Para além disso, e no que respeita à ovulação e desenvolvimento folicular, foram observados alguns resultados positivos, no entanto, sem significância estatística.

Tratando-se do único ensaio clínico encontrado, não existe evidência científica suficiente que permita assegurar a segurança e efetividade do uso de *Asparagus racemosus* no tratamento da infertilidade feminina. Inclusivamente, e tendo em conta, os resultados do presente estudo, verificou-se que o citrato de clomifeno tem efeitos mais benéficos ao nível do desenvolvimento folicular. Consequentemente, estudos adicionais são necessários para confirmar a eficácia terapêutica desta planta no tratamento da infertilidade feminina.

7.6. Produtos à base de *Asparagus racemosus* existentes no mercado

O mercado dos suplementos alimentares é vastíssimo em produtos e em finalidades terapêuticas. Por conseguinte, existem também suplementos à base de *Asparagus racemosus* utilizados na infertilidade feminina. Na verdade, os estudos disponíveis ainda são poucos para garantir eficácia da utilização desta planta no tratamento da infertilidade, no entanto, o seu uso tradicional ancestral determina a existência de alguns suplementos alimentares com esta atividade. Neste sentido, e no seguimento do que vem sendo exposto ao longo desta monografia, apresentar-se-ão, em seguida, alguns suplementos alimentares à base de *Asparagus racemosus*.

Os suplementos alimentares a destacar são o Shatavari Bio Organic India TM, o Shatavari Charak Pharma e o M2 Tone Charack Pharma.

O Shatavari Bio Organic India TM foi desenvolvido com o intuito de melhorar a função do sistema reprodutor feminino, auxiliar na infertilidade feminina e exercer atividade tónica uterina. ²⁹ Para além disso, tem ainda descrita atividade no equilíbrio da fisiologia feminina durante todas as fases da menopausa.

Em termos de composição, este suplemento é constituído por 400 mg de *Asparagus racemosus* (rizoma), por cápsula, e hidroxipropilmetilcelulose para o revestimento. ³⁰ Quanto à posologia, aconselha-se a toma de 1 a 2 cápsulas, 2x/dia, às refeições. As recomendações associadas são semelhantes às dos restantes suplementos alimentares, nomeadamente, não exceder a dose diária recomendada, não fazer do suplemento um substituto de uma alimentação variada e equilibrada e, conservar em local seco ao abrigo da luz.

O Shatavari Charak Pharma apoia a função do sistema reprodutor feminino, desempenhando uma atividade auxiliar nos casos de infertilidade feminina. Para além disso, é um tónico uterino e auxilia no equilíbrio da fisiologia feminina durante todas as fases da menopausa. ³¹ Quanto à sua composição, cada comprimido é constituído por 500 mg de *Asparagus racemosus* (rizoma) e aconselha-se a toma de 2 comprimidos, 2-3x/dia. ³¹

No que toca ao M2 Tone Charak Pharma, trata-se de um suplemento composto por inúmeras espécies vegetais, incluindo a *Asparagus racemosus*, com indicação no sangramento uterino disfuncional, irregularidades menstruais, infertilidade feminina idiopática e menopausa.³²

Em termos de composição, cada comprimido tem 10 mg de *Asparagus racemosus* associados a outras plantas, nomeadamente, *Saraca indica*, *Symplocos racemosus* e *Whitania somnifera*. Quanto à posologia, aconselha-se a toma de 2 comprimidos, 2-3x/dia.³²

8. Eficácia de *Tribulus terrestris* L. no tratamento da Infertilidade Masculina

Como foi referido anteriormente, a infertilidade masculina pode dever-se a inúmeras causas. No entanto, problemas na qualidade do sémen são o fator mais preponderante na etiologia da infertilidade masculina. Nesse sentido, e após avanços tecnológicos na área da fitoterapia, verificou-se que existem algumas plantas com atividade substancialmente benéfica nos parâmetros analisados durante a avaliação da qualidade do sémen.

De facto, a fitoterapia na infertilidade masculina é, atualmente, uma área em desenvolvimento, mas que já conta com um vasto leque de plantas em estudo para o respetivo tratamento. Neste contexto, podem destacar-se como plantas medicinais no tratamento da infertilidade masculina: *Lepidium meyenii*, *Rubus coreanus*, *Panax ginseng* Meyer, *Petasites japonicus*, *Eurycoma longifolia*, entre outras.³³

Esta monografia vai focar o seu desenvolvimento na espécie *Tribulus terrestris* enquanto terapêutica para a infertilidade masculina. Esta escolha foi realizada com base na evidência científica disponível, por se tratar de uma das plantas mais estudadas nesta área e por apresentar mais estudos investigacionais que justifiquem a sua utilização terapêutica.

8.1. Caracterização botânica

A espécie vegetal *Tribulus terrestris* L. encontra-se amplamente distribuída pelo mundo, no entanto, apresenta maior desenvolvimento e abundância em áreas geográficas específicas como são África do Sul, Austrália, Índia e Europa. Esta desenvolve-se maioritariamente em climas áridos e solos arenosos.³⁴

Como todos os fitoterápicos, esta planta medicinal pertence ao reino *Plantae*. Relativamente à sua restante classificação taxonómica enquadra-se na família *Zygophyllaceae*, no género *Tribulus* e na espécie *Tribulus terrestris* Linn.³⁵ Nesta monografia será utilizada a designação *Tribulus terrestris*.

Esta planta apresenta-se na forma de arbusto pequeno, com 10-60cm de altura e com folhagem desigual em forma de oblonga, que pode variar entre 5 a 8 pares por folha. No que toca às suas flores, estas são de coloração amarela. Relativamente aos frutos, estes apresentam uma forma muito característica – são de aparência estrelada, ligeiramente arredondada e simultaneamente achatada, apresentam cinco extremidades, cada uma com um par de espinhos afilados, e no corpo do fruto são estriados e de cor amarela muito ténue. No interior do fruto encontram-se as sementes, que são de natureza oleosa. Em termos anatómicos, e na base de toda a planta existe a raiz responsável pela sua nutrição. Neste caso, a raiz do *Tribulus terrestris* é fina, fibrosa e bastante ramificada apresentando, inclusivamente, variadíssimas radículas, de coloração acastanhada. Na sua globalidade trata-se de uma planta aromática e com um sabor adocicado e, simultaneamente, adstringente.³⁵

8.2. Etnofarmacologia

Apesar dos estudos que vêm sendo desenvolvidos na área da fitoterapia para a infertilidade, ainda existe alguma controvérsia no que diz respeito à utilização do *Tribulus terrestris* enquanto planta medicinal. Este debate prende-se essencialmente com a parte da planta utilizada para obtenção do extrato terapêutico, bem como a padronização do mesmo.

De acordo com a literatura existente, podem ser utilizadas todas as partes da planta que se encontrem à superfície do solo, ou seja, podem utilizar-se as hastes (inteiras ou cortadas), as folhas, as flores e os frutos. No entanto, segundo a monografia da OMS, os frutos são a principal fonte utilizada para a obtenção de extratos com propriedades terapêuticas na fertilidade.³⁶

Os extratos à base de *Tribulus terrestris* apresentam variadíssimas atividades terapêuticas, tais como, atividade diurética, afrodisíaca, urolítica, imunomoduladora, antidiabética, cardiotónica, hipolipemiante, hepatoprotetora, anti-inflamatória, analgésica, entre outras.³⁴ No caso desta monografia em específico serão exploradas as atividades com efeito na função sexual, encontrando-se descritos benefícios ao nível da libido, disfunção erétil e, principalmente, nos parâmetros do sémen, como, a concentração, a motilidade e a viabilidade dos espermatozoides.

8.3. Composição Química

No que diz respeito à composição química, pode-se dizer que o *Tribulus terrestris* contém uma ampla variedade de compostos. De facto, para além de apresentar na sua constituição inúmeros compostos de várias classes, pode ainda apresentar composições

diferentes consoante a área geográfica em que se desenvolveu e consoante a fase de desenvolvimento em que se encontrava aquando da colheita. Por exemplo, o *Tribulus terrestris* apresenta determinados compostos na sua constituição quando colhido no período de floração, que não são os mesmos se a planta for colhida já com frutos, verificando-se ainda diferenças na concentração dos respetivos compostos. Assim sendo, é importante conhecer a composição química do *Tribulus terrestris* e qual o impacto das condições de desenvolvimento no possível efeito terapêutico da planta.

Tendo em conta que o fruto é a principal parte da planta utilizada, no que concerne à composição química, esta é a mais amplamente estudada. Assim, em relação à composição química propriamente dita, o fruto de *Tribulus terrestris* pode apresentar na sua constituição compostos pertencentes a diferentes grupos estruturais, destacando-se saponinas, flavonoides, alcaloides, amidas de lignanos e amidas do ácido cinâmico.³⁴

Não obstante a sua composição diversa e variada, os principais constituintes desta parte da planta são as saponinas do tipo esteroide, mais especificamente, as saponinas do tipo furostano e do tipo espirostano. No que diz respeito às saponinas do tipo furostano, várias podem ser identificadas no perfil cromatográfico da planta. No entanto, merecem ênfase a protodioscina (Figura 3) e a prototribestina, por serem aquelas que se encontram em maior concentração e, mais importante, por serem as principais responsáveis pelos efeitos terapêuticos conferidos à planta. Já no que concerne às saponinas do tipo espirostano, o mesmo se observa relativamente à sua variedade, sendo, no entanto, de destacar a dioscina, a tribestina e as sapogeninas diosgenina e tigogenina como principais componentes.³⁴

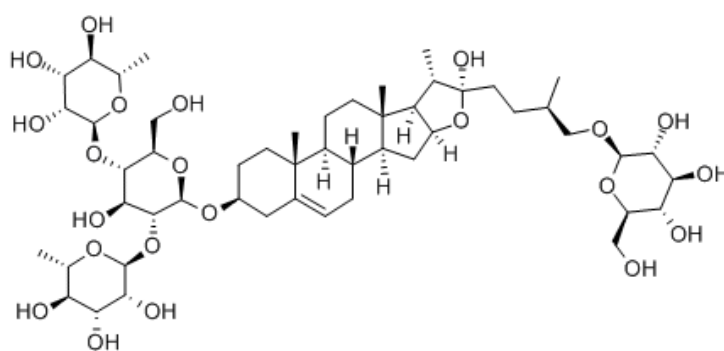


Figura 3. Estrutura Química da Protodioscina.³⁷

Ainda no que respeita a estes compostos, acredita-se que as saponinas do tipo furostano funcionem, também, como precursores genéticos para os análogos espirostano. Neste sentido, e tendo em conta o facto anteriormente referido, torna-se urgente a padronização do processo de extração, maioritariamente aquoso, dos compostos presentes no fruto de *Tribulus terrestris*, uma vez que, dependendo do método de extração utilizado pode

observar-se a conversão dos derivados de furostano em análogos de espirostano e, conseqüentemente, o perfil químico obtido será diferente.³⁴

Relativamente à altura ideal para fazer a colheita, apesar de pouco se encontrar estabelecido na literatura, alguns estudos demonstram que o *Tribulus terrestris* apresenta maiores concentrações de compostos ativos quando colhido no período de floração, ao contrário do período correspondente à maturação dos frutos, em que se observa um decréscimo nas concentrações.

Para além das saponinas, como referido acima, o fruto de *Tribulus terrestris* apresenta outros constituintes na sua composição. Começando pelos flavonoides, estes são derivados polifenólicos que apresentam, essencialmente, propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Os mais encontrados na planta medicinal em estudo são o kaempferol, a astragalina, o tribulosido, o canferol-3-rutinosido, a rutina e a quercetina.³⁴ Em relação aos alcaloides, estes são compostos derivados das aminas e que, frequentemente, têm eficácia antimicrobiana e analgésica, nomeadamente, o harmano e a cafeoiltramina, identificados na planta. Por fim, são ainda de referir as amidas do ácido cinâmico, mais propriamente e encontradas em maior concentração, o ácido ferúlico, a coumaroiltramina e a feruloiloctopamina.³⁴ Estes são apenas os compostos que se encontram mais frequentemente e em maiores concentrações no fruto de *Tribulus terrestris*, não obstante a sua restante complexa composição.

8.4. Constituintes ativos e seus mecanismos de ação

O *Tribulus terrestris* é uma planta medicinal com inúmeras propriedades terapêuticas. No entanto, a grande maioria dos estudos focam a sua atividade nas perturbações da função sexual. Os principais efeitos verificados a este nível prendem-se com melhoras na disfunção sexual, aumento da libido, aumento nos níveis de testosterona e melhoria nos parâmetros de avaliação do sémen, mais especificamente, na motilidade e viabilidade dos espermatozoides.

Apesar de já existir uma vasta literatura acerca de investigações realizadas nesta área, os mecanismos de ação inerentes à sua atividade são, ainda, bastante desconhecidos. Existem, no entanto, algumas hipóteses propostas que merecem ser discutidas no âmbito desta monografia.

Assim, é legítimo dizer-se que o *Tribulus terrestris* pode desempenhar as suas funções atuando em três vertentes diferentes. Todas as atividades terapêuticas desta planta neste contexto são, essencialmente, devidas às saponinas do tipo esteroide presentes na maioria da sua composição, nomeadamente e principalmente, a protodioscina como principal responsável.³⁴

De uma forma simples, até porque ainda não existe muito detalhe e consenso no que respeita aos seus mecanismos de ação, e com base em estudos clínicos, as saponinas do *Tribulus terrestris* vão aumentar os níveis endógenos de testosterona, de forma indireta. Podem, por um lado, desempenhar uma ação mimética à LH, hormona que vai atuar nas células de Leydig, nomeadamente, ao nível da regulação da expressão da enzima 17 β – hidroxisteroide desidrogenase tipo 3 (HSD17B3) responsável pela conversão da androstenodiona em testosterona.³⁴ Desta forma, há um aumento na produção de testosterona intratesticular que, por conseguinte, vai estimular a espermatogénese. Por outro lado, as saponinas do *Tribulus terrestris* podem desempenhar a sua ação através de uma ação agonista androgénica fraca e, neste âmbito, os compostos bioativos desta planta medicinal vão atuar nos recetores androgénicos de forma semelhante aos androgénios propriamente ditos.³⁴ Assim, vão ajudar a estimular efeitos androgénicos no organismo do indivíduo sujeito a tratamento, nomeadamente, o aumento da massa muscular, o crescimento das gónadas e, também, o aumento da libido.

Para além dos mecanismos até então discutidos, investigadores têm proposto, ainda, uma terceira via relacionada com as atividades antioxidantes. Neste sentido, não só as saponinas são responsáveis por esta ação, mas também os flavonoides, que são compostos com grande atividade antioxidante. Segundo estudos *in vivo* realizados em ratos, este mecanismo está relacionado, essencialmente, com o *stress* oxidativo e a presença de ROS que vão influenciar negativamente a disfunção erétil e a produção e qualidade dos espermatozoides.³⁴

Desta forma, e de acordo com estudos *in vitro* e *in vivo*, o *Tribulus terrestris* vai desempenhar a sua função antioxidante contrariando o *stress* oxidativo e promovendo a ativação da eNOS, enzima responsável pela síntese de óxido nítrico, que por sua vez vai funcionar como mediador na produção de cGMP que, ao atingir as células musculares, vai induzir relaxamento e vasodilatação e, por consequência, a ereção e o aumento do aporte sanguíneo aos corpos cavernosos.³⁴

Apesar de já se encontrarem descritos os mecanismos acima apresentados, ainda muito há para investigar nesta área. Relativamente ao tratamento da infertilidade propriamente dita, evidências científicas demonstram a atividade desta planta, no entanto, os mecanismos pelos quais atua ainda não se encontram estabelecidos.³⁴

8.5. Evidência Científica

Como vem sendo referido ao longo de toda esta monografia, o *Tribulus terrestris* tem evidenciado resultados promissores ao nível da terapêutica da infertilidade masculina, sendo atualmente, das plantas medicinais mais estudadas no contexto da presente monografia, devido ao seu grande potencial para a inovação dos tratamentos de combate à infertilidade.³⁶

Assim, de forma a evidenciar a eficácia e segurança do *Tribulus terrestris* no tratamento da infertilidade masculina, é preponderante analisar criteriosamente alguns dos estudos científicos realizados nesta área.

O leque de estudos disponíveis para o *Tribulus terrestris* é vasto, no entanto, esta monografia vai focar apenas alguma da evidência científica disponível. Esta escolha foi feita com base na robustez dos estudos, bem como na sua atualidade. De uma forma geral, os estudos apresentados não especificam a parte da planta utilizada, referindo-se apenas ao extrato de *Tribulus terrestris*.

8.5.1. Estudos in vitro

Khaleghi, juntamente com os seus colaboradores (2017), estudaram o efeito *in vitro* do extrato de *Tribulus terrestris* nos parâmetros analíticos do sémen.³⁸

Neste estudo foram incluídos 40 voluntários saudáveis, do sexo masculino, com fertilidade comprovada. Amostras de sémen de todos os voluntários foram, posteriormente divididas em 4 grupos, aos quais foram administrados, respetivamente, solução de Ham's F-10 (controlo) e extrato aquoso de *Tribulus terrestris* nas concentrações de 20, 40 e 50 µg/mL.³⁸

Os parâmetros avaliados neste estudo foram concentração de espermatozoides, mobilidade, viabilidade e fragmentação do ADN. Os resultados obtidos demonstraram um aumento significativo ($p < 0,05$) na mobilidade total, VCL (velocidade curvilínea), VSL (velocidade em linha reta) e viabilidade dos espermatozoides para concentrações mais elevadas de *Tribulus terrestris* (40 e 50 µg/mL).³⁸

Outro estudo *in vitro*, desenvolvido por Asadmobini e colaboradores (2017), tinha como objetivo avaliar o efeito do *Tribulus terrestris* na mobilidade e viabilidade dos espermatozoides, após criopreservação.³⁹

Os pressupostos do estudo foram muito semelhantes ao anterior, excetuando o tamanho da amostra, que passou a integrar 80 voluntários. Os resultados obtidos revelaram um aumento significativo da mobilidade total, VCL, VSL e viabilidade dos espermatozoides

para concentrações mais elevadas de *Tribulus terrestris*, nas amostras que sofreram criopreservação.³⁹

Kam (2012) desenvolveu um estudo *in vitro* com o intuito de avaliar o efeito dos extratos de *Tribulus terrestris* e *Cornus officinalis* na ereção.⁴⁰

O estudo consistiu na avaliação do relaxamento da musculatura do *corpus cavernosus* de coelho, em banho de órgãos. Os resultados obtidos demonstraram um relaxamento muscular significativo para concentrações mais elevadas de *Tribulus terrestris*.⁴⁰

Tendo por base os estudos *in vitro* apresentados, e na ausência de mais evidência científica neste âmbito, podemos observar que o *Tribulus terrestris* apresenta um efeito dose-dependente. Para além disso, parece ter atividade benéfica na mobilidade e viabilidade dos espermatozoides, bem como na disfunção sexual. Estas conclusões são asseguradas pelos resultados apresentados nos estudos, nomeadamente, no que respeita a parâmetros como mobilidade total, VCL, VSL e viabilidade determinada pela técnica de coloração com Eosina B.

8.5.2. Estudos *in vivo*

O primeiro estudo *in vivo* em análise foi desenvolvido por Aldaddou e colaboradores (2022) e tinha como principal objetivo avaliar o efeito do extrato da totalidade *Tribulus terrestris*, nas doses de 50 e 100 mg/Kg, por via oral, na degeneração da qualidade dos espermatozoides, induzida por nicotina e chumbo, em ratos machos.⁴¹

Neste estudo utilizaram-se 54 ratos albinos machos, maduros e saudáveis, que foram divididos em 9 grupos experimentais sujeitos a diferentes tratamentos em função da dose de *Tribulus terrestris* e da presença ou ausência de nicotina.⁴¹

Foram determinados os seguintes parâmetros: contagem de espermatozoides, mobilidade e morfologia, bem como concentrações hormonais séricas e histopatologia dos órgãos. Os resultados obtidos revelaram um impacto negativo da nicotina e do acetato de chumbo nas características dos espermatozoides, que foram melhoradas com o tratamento concomitante com *Tribulus terrestris* em concentração mais elevada. Para além disso, este tratamento apresentou também melhoria significativa nas concentrações hormonais e na histopatologia dos órgãos reprodutivos masculinos.

Gauthaman (2005), por sua vez, desenvolveu um estudo *in vivo* com o objetivo de avaliar o efeito de *Tribulus terrestris* na atividade da enzima NADPH-diaforase e dos recetores de androgénios no cérebro de ratos.⁴²

Para tal, utilizaram-se 24 ratos machos adultos, que foram divididos em dois grupos. Ao grupo 1 (controlo), foi administrada água destilada e ao grupo 2 foi administrado *Tribulus terrestris* na forma de comprimidos, da empresa Sopharma[®], na posologia de 1 cp/dia, durante 8 semanas.⁴² Os resultados obtidos demonstraram um aumento significativo no n.º. de neurónios positivos para a enzima NADPH-diaforase, bem como na expressão dos recetores de androgénios.

Outro estudo, desenvolvido com o objetivo de avaliar os efeitos sexuais do extrato de *Tribulus terrestris*, através de um modelo animal, permitiu observar uma melhoria significativa no comportamento sexual dos ratos, por determinação de parâmetros como frequência de montagem, de intromissão, latência ejaculatória, entre outros, quando tratados com *Tribulus terrestris*.⁴³

Também um estudo desenvolvido em coelhos, que avaliou a variação da pressão intracavernosa com tratamento à base de *Tribulus terrestris* e *Cornus officinalis*, demonstrou um aumento significativo da pressão numa relação dose-dependente com o tratamento à base de *Tribulus terrestris*.⁴⁰

Apesar de existir mais evidência científica *in vivo*, considerando os estudos apresentados verificou-se que o *Tribulus terrestris* apresentava um efeito positivo ao nível da função sexual, nomeadamente, pela sua ação ao nível dos parâmetros analíticos dos espermatozoides, no comportamento sexual e na melhoria da disfunção. Não obstante, estudos adicionais devem ser realizados para comprovação da eficácia desta planta enquanto terapêutica na infertilidade.

8.5.3. Estudos Clínicos

Salgado, juntamente com os seus colaboradores (2017), desenvolveu um estudo clínico com o intuito de avaliar os efeitos do *Tribulus terrestris* na qualidade do sémen e em determinados parâmetros fisiológicos.⁴⁴

O ensaio clínico envolveu 65 indivíduos do sexo masculino, com um diagnóstico efetivo de infertilidade que foram tratados com Androsten[®] (250 mg de extrato seco de *Tribulus terrestris*, por cápsula), na posologia de 1 cp 8h/8h (3x/dia), durante 12 semanas consecutivas.⁴⁴ Neste sentido, foram avaliados alguns parâmetros fisiológicos, foram determinadas concentrações hormonais e foi realizada uma análise ao sémen. Os resultados obtidos revelaram um decréscimo significativo na % massa gorda e um aumento, com significância estatística, na massa magra. Para além disso, observou-se um aumento significativo na

concentração de DHT e, relativamente à análise do sémen, demonstrou-se um aumento significativo na concentração e mobilidade dos espermatozoides.⁴⁴

Lughmani (2009) desenvolveu um estudo clínico descritivo com o objetivo de avaliar a eficácia da suplementação à base de *Tribulus terrestris* na gestão da oligospermia idiopática em homens inférteis.⁴⁵

Neste estudo, 74 homens inférteis com oligospermia idiopática foram tratados com Vitaboost® na posologia de 1 cp de manhã e 1 cp à noite, durante 3 meses. Os resultados obtidos revelaram um aumento significativo na concentração e mobilidade dos espermatozoides.⁴⁵

Neychev (2005) desenvolveu um estudo clínico com o intuito de avaliar a influência do extrato de *Tribulus terrestris* no mecanismo de produção de androgénios em homens jovens.⁴⁶

De um total de 21 voluntários jovens, saudáveis, sujeitos a tratamento com *Tribulus terrestris* verificou-se que não houve alterações significativas nas concentrações de testosterona, androstenodiona e LH.

Outro estudo, conduzido com o objetivo de determinar o efeito do fruto de *Tribulus terrestris* L. na oligospermia, demonstrou um aumento na concentração, morfologia e mobilidade dos espermatozoides no grupo sujeito a tratamento, comparativamente com o grupo controlo.⁴⁷

Com base nos estudos acima apresentados, apesar de não serem a única evidência científica disponível, podemos observar, na generalidade, o efeito benéfico do *Tribulus terrestris* nos parâmetros característicos dos espermatozoides. Para além destas observações, os dois primeiros estudos apresentam como lacuna a ausência de grupos controlo, o que impede a existência de termo de comparação no interior do estudo.

8.6. Produtos à base de *Tribulus terrestris* existentes no mercado

O mercado dos suplementos alimentares é vastíssimo em produtos e em finalidades terapêuticas, incluindo também produtos com *Tribulus terrestris* e para infertilidade masculina. Apesar de ainda serem necessários estudos adicionais que garantam a atividade terapêutica desta planta na infertilidade masculina, existem já alguns produtos no mercado com essas finalidades. Neste sentido, e no seguimento do que vem sendo exposto ao longo desta monografia, apresentar-se-ão, em seguida, suplementos alimentares à base de *Tribulus terrestris*.

Os suplementos alimentares a destacar são o Arkocápsulas *Tribulus terrestris* Bio, Gold Nutrition® Tribulus, Naturmil® Tribulus + Maca e Now® Tribulus.

O suplemento Arkocápsulas *Tribulus terrestris* Bio foi desenvolvido pela Arkopharma com o objetivo de melhorar a vida sexual masculina e aumentar a libido.⁴⁸ Em termos de composição, este suplemento é constituído por um extrato obtido a partir das raízes, folhas e frutos do *Tribulus terrestris* e apresenta como excipientes celulose (agente de volume), dióxido de silício (antiaglomerante) e hidroxipropilmetilcelulose para o revestimento das cápsulas.⁴⁸

Em termos posológicos, recomenda-se a toma de 4 a 6 cápsulas diárias, durante as refeições.⁴⁸ Quanto a recomendações, estas não divergem das dos restantes suplementos, no entanto, é importante não exceder a dose máxima recomendada, não fazer do suplemento um substituto de uma alimentação variada e equilibrada e, conservar o produto ao abrigo da luz, do calor e da humidade.

O Gold Nutrition® *Tribulus* é um suplemento alimentar utilizado na infertilidade masculina, uma vez que tem uma ação estimulante sobre o sistema sexual e reprodutor aumentando os níveis séricos de testosterona e LH.⁴⁹

Quanto à sua composição, por cada comprimido, apresenta 550 mg de extrato seco do fruto de *Tribulus terrestris* padronizado em 40% de saponinas e, de excipientes, é composto por agentes antiaglomerantes, nomeadamente, estearato de magnésio, e agentes de revestimento. Em termos posológicos, aconselha-se a toma de 2 comprimidos diários, de manhã e ao deitar.⁴⁹

Relativamente ao Naturmil® *Tribulus* + Maca, trata-se de um suplemento composto não só pela espécie *Tribulus terrestris*, como também por outras plantas, nomeadamente, Maca e *Rhodiola*. Este está indicado no aumento da libido, regulação hormonal, tratamento da disfunção sexual e da infertilidade.⁵⁰

Em termos de constituição, cada comprimido é composto por 700 mg de extrato seco de folhas e raízes de *Tribulus terrestris* e aconselha-se a toma de 2 comprimidos diários, após a refeição.⁵⁰ Este suplemento apresenta interações com agonistas alfa-adrenérgicos, antiadrenérgicos, estimulantes do sistema nervoso central, antidiabéticos orais e insulina e está contraindicado em casos de doença renal ou úlcera péptica.

O Now® *Tribulus* é um suplemento alimentar utilizado para manter a atividade hormonal normal, nomeadamente, através do aumento de testosterona e auxilia também no desenvolvimento da massa muscular e *performance* de atletas.⁵¹ Relativamente à sua composição, cada cápsula é constituída por 500 mg de extrato das partes aéreas e fruto de

Tribulus terrestris, padronizado num mínimo de 45% de saponinas. Em termos posológicos, aconselha-se a toma de 1 cápsula, 1-3x/dia, antes das refeições.⁵¹

9. Eficácia de *Tribulus terrestris* no tratamento da Infertilidade Feminina

Apesar do foco desta monografia ser a utilização do *Tribulus terrestris* no tratamento da infertilidade masculina, existe atualmente alguma evidência da sua utilização também para a infertilidade feminina.

Nesse sentido, e sendo o principal objetivo desta monografia, a avaliação de estratégias fitoterapêuticas para o tratamento da infertilidade, far-se-á uma breve referência às evidências, até então disponíveis, que asseguram a possível utilização do *Tribulus terrestris* como terapêutica para a infertilidade feminina.

Os principais alvos de avaliação serão as estruturas reprodutoras, nomeadamente, útero e ovários, mas também patologias que estejam na etiologia da infertilidade, e fases subjacentes ao próprio processo reprodutivo.

Por conseguinte, a evidência científica existente afirma que, o *Tribulus terrestris* apresenta um efeito tónico uterino, que se encontra associado a um aumento nos níveis séricos de progesterona. Nos ovários, esta planta medicinal provoca um decréscimo nas concentrações de LH, 17 β -estradiol e FSH e, por outro lado, aumenta os níveis de corpo lúteo e induz a maturação folicular.⁵²

Para além disso, alguns investigadores relatam eficácia do *Tribulus terrestris* ao nível da foliculogénese, no entanto, esta atividade ainda não tem evidência suficiente que a comprove e os mecanismos pelos quais atua ainda são muito desconhecidos. E pensa-se, ainda, que tenha efeito benéfico na SOPQ, uma vez que, esta planta medicinal promove a regulação da ovulação e diminui também a quantidade de quistos ováricos em mulheres diagnosticadas com SOPQ.⁵²

Não obstante as atividades terapêuticas apresentadas, não se pode considerar o *Tribulus terrestris* como terapêutica para a infertilidade feminina porque as evidências científicas disponíveis são muito poucas e, portanto, tornam-se insuficientes para decretar efetividade desta planta medicinal. Consequentemente, devem ser realizados estudos adicionais nesta área por forma a confirmar e evoluir o conhecimento, até então disponível, no que respeita ao uso do *Tribulus terrestris* para tratamento da infertilidade feminina.

10. Conclusão e Perspetivas Futuras

A infertilidade é uma patologia cada vez mais prevalente a nível mundial. A sua influência física, o impacto e desgaste causados a nível psicológico são devastadores. Desta forma, é preponderante a existência de tratamentos que permitam aos casais combater os seus problemas de fertilidade e conseguir ter filhos.

Nesse sentido, é cada vez mais vasto o leque de terapêuticas existentes para tratamento da infertilidade; porém, a sua taxa de sucesso e os custos são fatores a ter em conta, sendo que, muitas vezes, determinam a desistência de certos casais na busca pelo tratamento adequado. Desta forma, torna-se importantíssimo aumentar ainda mais o leque de terapêuticas disponíveis para o tratamento da infertilidade, e por forma a garantir que todos tenham acesso a tratamento e a alternativas às terapêuticas já realizadas.

Consequentemente, e tendo em conta o impacto que esta patologia tem na sociedade em geral, a pesquisa científica nessa área foi avançando e alternativas foram surgindo. Uma dessas alternativas, em destaque nesta monografia, foi a fitoterapia, isto é, a utilização de produtos vegetais com finalidade terapêutica na infertilidade.

Com base em tudo o que foi apresentado, pode concluir-se que a utilização da fitoterapia no tratamento da infertilidade é um mundo em desenvolvimento, mas que já apresenta alguma evidência científica que permita o início da sua utilização como terapêutica. A sua aplicação mais frequente, atualmente, é como coadjuvante na técnica de fertilização *in vitro* funcionando como preparador do sistema reprodutivo para a conceção propriamente dita. Neste âmbito, destacam-se, essencialmente, duas plantas medicinais: a *Asparagus racemosus* e o *Tribulus terrestris*.

No que diz respeito à utilização da *Asparagus racemosus* no tratamento da infertilidade feminina, os estudos realizados são insuficientes para comprovar as suas atividades terapêuticas no sistema reprodutor feminino. Desta forma, devem ser realizados estudos adicionais nesta área, que permitam compreender com mais clareza os efeitos da planta no sistema reprodutor feminino e, por que mecanismos ela atua.

Quanto aos efeitos do *Tribulus terrestris* na infertilidade masculina, baseando as conclusões nos estudos apresentados, observa-se a atividade positiva desta planta na melhoria substancial dos parâmetros analíticos do sémen, nomeadamente, na mobilidade e viabilidade dos espermatozoides. Embora exista mais evidência científica para além da apresentada nesta monografia, os estudos são insuficientes para assegurar a efetividade desta planta e, portanto, pesquisa adicional deve ser realizada.

Apesar de já existir alguma evidência científica no sentido da utilização da fitoterapia como tratamento para a infertilidade, é essencial que se continue a pesquisa e investigação nesta área para que, no futuro, a fitoterapia seja a revolução das terapêuticas para a infertilidade, uma vez que constitui uma alternativa natural, potencialmente com menos efeitos secundários, quando comparada com as terapêuticas mais convencionais.

Referências Bibliográficas

1. Rachel Busuttil Leaver. – **Male infertility: an overview of causes and treatment options** (2016). *British Journal of Nursing*, 25(18), 35–40.
2. **Associação Portuguesa de Fertilidade** – (2022). [Consult. 16 de jun. 2022]. Disponível em: <https://apfertilidade.org/>
3. Santos, T. A. **Fisiologia do Ovário e da Fecundação**. (2009). *Manual de Ginecologia - Volume 1*, 1–18. http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_03.pdf
4. Brugo-Olmedo, S., Chillik, C., & Kopelman, S. – **Definition and causes of infertility**. (2001). *Reproductive BioMedicine Online*, 2(1), 173–185. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)62193-1](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)62193-1)
5. Maung, H. H. – **Is infertility a disease and does it matter?** (2019). *Bioethics*, 33(1), 43–53. <https://doi.org/10.1111/bioe.12495>
6. Mallepaly, R., Butler, P. R., Herati, A. S., & Lamb, D. J. – **Genetic Basis of Male and Female Infertility** (2017). *Monographs in Human Genetics*, 21, 1–16. <https://doi.org/10.1159/000477275>
7. Vander Borgh, M., & Wyns, C. – **Fertility and infertility: Definition and epidemiology**. (2018). *Clinical Biochemistry*, 62, 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
8. Agarwal, A., Baskaran, S., Parekh, N., Cho, C. L., Henkel, R., Vij, S., Arafa, M., Panner Selvam, M. K., & Shah, R. – **Male infertility**. (2021). *The Lancet*, 397(10271), 319–333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)
9. Szamatowicz, M., & Szamatowicz, J. – **Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility**. (2020). *Advances in Medical Sciences*, 65(1), 93–96. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.12.008>
10. Article, R., Anwar, S., & Anwar, A. – **Infertility : A Review on Causes , Treatment and Management**. (2016). *Women ’ s Health & Gynecology Scient Open Access* 2(6).
11. Bain, J. – **Male and female infertility**. (1977). *Modern Medicine of New Zealand*, 10(8), 19–30. <https://doi.org/10.9790/0853-1809132732>
12. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento do Clomifeno** – (2022).

13. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento do Menopur®** – (2022).
14. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento do Gonal-F®** – (2022).
15. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento do Ovitrelle®** – (2022).
16. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento do Cetrotide®** – (2022).
17. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento do Letrozol** – (2022).
18. Johnson, N. P. **Metformin use in women with polycystic ovary syndrome.** (2014). 2(2), 1–6. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15>
19. Barbieri, R. L. – **Female Infertility.** (2019). In Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management: Eighth Edition (Eighth Edition). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00022-6>
20. Associação para o Planeamento da Família – **Guia para profissionais e pessoas com problemas de fertilidade.**
21. Akbaribazm, M., Goodarzi, N., & Rahimi, M. – **Female infertility and herbal medicine: An overview of the new findings.** **Food Science and Nutrition**, (2021). 9(10), 5869–5882. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2523>
22. Alok, S., Jain, S. K., Verma, A., Kumar, M., Mahor, A., & Sabharwal, M. – **Plant profile, phytochemistry and pharmacology of Asparagus racemosus (Shatavari): A review.** (2013). *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 3(3), 242–251. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(13\)60049-3](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(13)60049-3)
23. Singh, R., & Geetanjali. – **Asparagus racemosus: a review on its phytochemical and therapeutic potential.** (2016). *Natural Product Research*, 30(17), 1896–1908. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1092148>
24. Singh, A. K., Srivastava, A., Kumar, V., & Singh, K. – **Phytochemicals, Medicinal and Food Applications of Shatavari (Asparagus racemosus): An Updated Review.** (2018). *The Natural Products Journal*, 8(1), 32–44. <https://doi.org/10.2174/2210315507666170922145258>
25. **PubChem® Racemosol** – (2022). [Consult. 8 de set. 2022]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Racemosol#section=2D-Structure>

26. Pandey, A. K., Gupta, A., Tiwari, M., Prasad, S., Pandey, A. N., Yadav, P. K., Sharma, A., Sahu, K., Asrafuzzaman, S., Vengayil, D. T., Shrivastav, T. G., & Chaube, S. K. – **Impact of stress on female reproductive health disorders: Possible beneficial effects of shatavari (*Asparagus racemosus*)**. (2018). *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 103(April), 46–49. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.003>
27. Kaaria, L. M. – **Effect of *Asparagus racemosus* on selected female reproductive parameters using Wistar rat model**. (2019). *Discovery Phytomedicine*, 6(4). <https://doi.org/10.15562/phytomedicine.2019.110>
28. Majeedi, S., Shameem, I., & Roqaiya, M. – **Efficacy of *Asparagus racemosus* (Satavar) in stimulating follicular growth and ovulation in anovulatory infertility: a randomized controlled trial**. (2016). *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, January, 310–316. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20160362>
29. **Shatavari Bio Organic India™ – 90 Cápsulas** – (2022). [Consult. 16 de ago. 2022]. Disponível em: <https://zurcetraud.com/produto/shatavari-bio-90-capsulas/>
30. **Shatavari** – (2022). [Consult. 16 de ago. 2022]. Disponível em: <https://www.ervanarioportuense.pt/loja/suplementos-alimentares/shatavari/>
31. **Shatavari Charak Pharma** – (2022). [Consult. 8 de set. 2022]. Disponível em: <https://nutribio.pt/loja/shatavari-500mg-50-comprimidos-charak/>
32. **M2 Tone Charak Pharma** – (2022). [Consult. 8 de set. 2022]. Disponível em: <https://zurcetraud.com/produto/m2-tone/>
33. Abarikwu, S. O., Onuah, C. L., & Singh, S. K. – **Plants in the management of male infertility**. (2020). *Andrologia*, 52(3), 1–22. <https://doi.org/10.1111/and.13509>
34. Ștefănescu, R., Tero-Vescan, A., Negroiu, A., Aurică, E., & Vari, C. E. – **A comprehensive review of the phytochemical, pharmacological, and toxicological properties of *tribulus terrestris* L.** (2020). *Biomolecules*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/biom10050752>
35. Chhatre, S., Nesari, T., Somani, G., Kanchan, D., & Sathaye, S. – **Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris***. (2014). *Pharmacognosy Reviews*, 8(15), 45–51. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.125530>
36. Semerdjieva, I. B., & Zheljzakov, V. D. – **Chemical Constituents, Biological Properties, and Uses of *Tribulus terrestris*: A Review**. (2019). *Natural Product Communications*, 14(8). <https://doi.org/10.1177/1934578X19868394>

37. **ChemWhat Protodioscina** – (2022). [Consult. 8 de set. 2022]. Disponível em: <https://www.chemwhat.es/protodioscin-cas-55056-80-9/>
38. Khaleghi, S., Bakhtiari, M., Asadmobini, A., & Esmaili, F. – **Tribulus terrestris Extract Improves Human Sperm Parameters In Vitro**. (2017). *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 22(3), 407–412. <https://doi.org/10.1177/2156587216668110>
39. Asadmobini, A., Bakhtiari, M., Khaleghi, S., Esmaili, F., & Mostafaei, A. – **The effect of Tribulus terrestris extract on motility and viability of human sperms after cryopreservation**. (2017). *Cryobiology*, 75, 154–159. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2017.02.005>
40. Kam, S. C., Do, J. M., Choi, J. H., Jeon, B. T., Roh, G. S., & Hyun, J. S. – **In Vivo and in Vitro Animal Investigation of the Effect of a Mixture of Herbal Extracts from Tribulus terrestris and Cornus officinalis**. (2012). <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02889.x>
41. Aldaddou, W. A., Aljohani, A. S. M., Ahmed, I. A., Al-Wabel, N. A., & El-Ashmawy, I. M. – **Ameliorative effect of methanolic extract of Tribulus terrestris L. on nicotine and lead-induced degeneration of sperm quality in male rats**. (2022). *Journal of Ethnopharmacology*, 295(May), 115337. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115337>
42. Gauthaman, K., & Adaikan, P. G. – **Effect of Tribulus terrestris on nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase activity and androgen receptors in rat brain**. (2005). *Journal of Ethnopharmacology*, 96(1–2), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.08.030>
43. Gauthaman, Kalamegam, Ganesan, A. P., & Prasad, R. N. V. – **Sexual Effects of Puncturevine (Tribulus terrestris) Extract (Protodioscin): An Evaluation Using a Rat Model**. (2003). *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 9(2), 257–265.
44. Salgado, R. M., Marques-Silva, M. H., Gonçalves, E., Mathias, A. C., Aguiar, J. G., & Wolff, P. – **Effect of oral administration of Tribulus terrestris extract on semen quality and body fat index of infertile men**. (2017). *Andrologia*, 49(5), 1–6. <https://doi.org/10.1111/and.12655>
45. Lughmani, S. – **P799 The role of a supplement containing mainly Tribulus terrestris (Red Ginseng) in the management of idiopathic oligospermia and astheniospermia in infertile men**. (2009). *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 107, S640–S640. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(09\)62289-x](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(09)62289-x)

46. Neychev, V. K., & Mitev, V. I. – **The aphrodisiac herb *Tribulus terrestris* does not influence the androgen production in young men.** (2005). *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1–3), 319–323. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.017>
47. Sanagoo, S., Sadeghzadeh Oskouei, B., Gassab Abdollahi, N., Salehi-Pourmehr, H., Hazhir, N., & Farshbaf-Khalili, A. – **Effect of *Tribulus terrestris* L. on sperm parameters in men with idiopathic infertility: A systematic review.** (2019). *Complementary Therapies in Medicine*, 42(May 2018), 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.09.015>
48. **Arkocápsulas Tribulus Terrestris Bio 40 Cápsulas** – (2022). [Consult. 9 de ago. 2022]. Disponível em: <https://www.pharmascalabis.com.pt/store/arkocapsulas-tribulus-42-capsulas/>
49. **Gold Nutrition® Tribulus** – (2022). [Consult. 8 de set. 2022]. Disponível em: <https://goldnutrition.pt/produto/tribulus/>
50. **Naturmil® Tribulus + Maca** – (2022). [Consult. 8 de set. 2022]. Disponível em: <https://nutribio.pt/loja/naturmil-tribulus-maca-com-rhodiola-e-zinco-60-comprimidos-dietmed/>
51. **Now® Tribulus** – (2022). [Consult. 8 de set. 2022]. Disponível em: https://nutribio.pt/loja/tribulus-500mg-100-capsulas-now/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=smart-shopping&utm_term=
52. Ghanbari, A., Akhshi, N., Nedaei, S. E., Mollica, A., Aneva, I. Y., Qi, Y., Liao, P., Darakhshan, S., Farzaei, M. H., Xiao, J., & Echeverría, J. – ***Tribulus terrestris* and female reproductive system health: A comprehensive review.** (2021). *Phytomedicine*, 84(August 2020), 153462. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153462>