

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Plantas medicinais com ação na hiperplasia benigna da próstata

Viacheslav Demchenko

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença Trindade
dos Santos Serrano, Categoria Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Plantas medicinais com ação na hiperplasia benigna da próstata

Viacheslav Demchenko

**Trabalho final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença Trindade
dos Santos Serrano, Categoria Professora Auxiliar

2021

Resumo

A hiperplasia benigna da próstata é uma condição patológica que hoje em dia leva uma grande preocupação a nível mundial pela sua elevada incidência e complicações associadas que tendem a aumentar com o avanço da idade do homem. Esta patologia é caracterizada por alta morbidade e baixa taxa de mortalidade, sendo considerada um problema de saúde pública por condicionar significativamente a qualidade de vida do homem e do seu bem-estar.

A terapêutica atual da doença mostra um grande impacto na melhoria dos sintomas e aumento da qualidade de vida do doente, mas por outro lado, com o uso de medicamentos por um período prolongado pode provocar efeitos adversos graves e comorbidades. A terapêutica não invasiva ou invasiva (cirúrgica) só é recomendada nos casos graves ou pela preferência do doente, mas essa também pode levar alguns riscos e complicações.

Em alternativa a pesquisa mostra que as plantas medicinais podem contribuir para o desenvolvimento de métodos da cura e da prevenção das várias patologias. O uso de plantas para curar diversos tipos de doenças humanas tem uma longa história. A consciência de uso de plantas medicinais é o resultado de muitos anos de lutas contra doenças devido às quais o homem aprendeu como encontrar cura utilizando cascas, sementes, frutos, raízes e outras partes das plantas.

Os agentes fitoterápicos têm vindo a ganhar popularidade, principalmente devido a menores efeitos secundários e melhores estratégias de formulação. Segundo dados da OMS, cerca de 80% da população mundial faz uso de algum tipo de planta medicinal na busca de alívio para alguma sintomatologia dolorosa ou desagradável.

O presente trabalho tem por finalidade abordar as características de algumas plantas medicinais, sua origem, aplicações, ensaios pré-clínicos e clínicos, toxicidade, efeitos secundários e indicações terapêuticas no tratamento de hiperplasia benigna da próstata. Com o intuito de se obter um profundo entendimento do tema, neste trabalho foram pesquisados os aspetos anatómicos e fisiopatológicos da doença. Além disso, foram investigados os fatores de risco, as manifestações clínicas, as complicações, os meios de diagnósticos e atual terapêutica medicamentosa e cirúrgica bem como a vigilância ativa do paciente.

Palavras-chave: Doenças da próstata; Hiperplasia benigna da próstata; Obstrução do fluxo urinário; Plantas medicinais; Fitoterapia.

Abstract

Benign prostatic hyperplasia is a pathological condition that today is of great concern worldwide due to its high incidence and associated complications that tend to increase with advancing age in men. This pathology is characterized by high morbidity and low mortality rate, being considered a public health problem as it significantly affects the quality of life of men and their well-being.

Current therapy for the disease shows a great impact on improving symptoms and increasing the patient's quality of life, but on the other hand, the use of medication for a long period can cause serious adverse effects and comorbidities. Non-invasive or invasive (surgical) therapy is only recommended in severe cases or due to the patient's preference, but this can also lead to some risks and complications.

Alternatively, research shows that medicinal plants can contribute to the development of methods for the cure and prevention of various pathologies. The use of plants to cure many types of human ailments has a long history. The awareness of the use of medicinal plants is the result of many years of struggles against diseases, in which man has learned how to find a cure using bark, seeds, fruits, roots and other parts of plants.

Herbal agents have been gaining in popularity, mainly due to fewer side effects and better formulation strategies. According to WHO data, around 80% of the world population uses some type of medicinal plant to seek relief from any painful or unpleasant symptoms.

The present work aims to address the characteristics of some medicinal plants, their origin, applications, pre-clinical and clinical trials, toxicity, side effects and therapeutic indications in the treatment of benign prostatic hyperplasia. In order to obtain a deep understanding of the subject, in this work the anatomical and pathophysiological aspects of the disease were researched. In addition, risk factors, clinical manifestations, complications, means of diagnosis and current drug and surgical therapy, as well as active patient surveillance, were investigated.

Keywords: Prostate Diseases; Benign Prostatic Hyperplasia; Obstruction of the urinary flow; Medicinal plants; Phytotherapy.

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, respetivos professores agradeço pela excelente formação, por toda a transmissão de conhecimentos e sabedoria ao longo da minha aprendizagem académica e pela oportunidade de realizar o objetivo da minha vida.

À Doutora Rita Maria Olivença Trindade dos Santos Serrano, orientadora deste trabalho, agradeço pela sua ajuda, disponibilidade e simpatia transmitidas ao longo da realização deste trabalho.

Devo lembrar todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo. Em particular a todas as pessoas especiais na minha vida, em primeiro lugar à minha família, aos meus amigos e colegas, por me terem acompanhado sempre durante o meu percurso nestes últimos 5 anos na faculdade.

Lista de abreviaturas

AR	Recetor de Androgénio
5-ARIs	Inibidores da 5-alfa-redutase
AUR	Retenção Urinária Aguda
BOO	Obstrução da Saída da Bexiga
CaP	Cancro da Próstata
DHT	Di-hidrotestosterona
DRE	Exame Toque Retal
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ESCOF	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
HBP	Hiperplasia Benigna da Próstata
IPSS	Índice Internacional de Sintomas Prostáticos
ITU	Infeção do Trato Urinário
LD50	Dose Letal Mediana
LSESR	Extrato Lipidosterólico de <i>Serenoa repens</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Prostatite Crônica
PSA	Antigénio Prostático Específico
PVR	Volume de Urina Residual Pós-vazio
Qmax	Taxa de Fluxo Urinário Máxima
QV	Qualidade de Vida
SHBG	Globulina de Ligação de Hormonas Sexuais
SPE	Extrato de <i>Serenoa repens</i> (Saw Palmetto)
STUI	Sintomas do Trato Urinário Inferior

Índice

1. Introdução	11
2. Anatomia da próstata	12
3. Hiperplasia benigna da próstata	13
4. Prevalência da doença	14
5. Fisiopatologia	15
6. Manifestações clínicas	16
7. Diagnostico	17
8. Tratamento, vigilância ativa do doente e medidas higiene dietética	18
9. Terapêutica farmacológica	19
10. Terapêutica cirúrgica	21
11. Fitoterápicos com potencial na HBP	21
12. Objetivos, materiais e métodos	22
13. Resultados e discussão	23
13.1 <i>Urtica dioica</i> L.....	23
13.1.1. Identificação	23
13.1.2. Distribuição geográfica e habitat.....	23
13.1.3. Descrição botânica da planta.....	23
13.1.4. História de uso da planta	24
13.1.5. Características organolépticas	24
13.1.6. Composição química	25
13.1.7. Uso medicinal.....	25
13.1.8. Formas de uso.....	26
13.1.9. Posologia e modo de administração	26
13.1.10. Estudos pré-clínicos	26
13.1.11. Estudos clínicos.....	27
13.1.12. Toxicidade	29
13.1.13. Reações adversas.....	29
13.1.14. Interações	29
13.1.15. Contraindicações e precauções.....	29
13.2. <i>Cucurbita pepo</i> L.....	30
13.2.1. Identificação	30
13.2.2. Distribuição geográfica e habitat.....	30
13.2.3. Descrição botânica da planta.....	30
13.2.4. História de uso da planta	31

13.2.5. Características organoléticas	31
13.2.6. Composição química	31
13.2.7. Uso medicinal.....	32
13.2.8. Formas de uso.....	32
13.2.9. Posologia e modo de administração	33
13.2.10. Estudos pré-clínicos	33
13.2.11. Estudos clínicos.....	34
13.2.12. Toxicidade	35
13.2.13. Reações adversas.....	35
13.2.14. Interações	35
13.2.15. Contraindicações e precauções.....	35
13.3. <i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small	36
13.3.1. Identificação	36
13.3.2. Distribuição geográfica e habitat.....	36
13.3.3. Descrição botânica da planta.....	36
13.3.4. História de uso da planta	37
13.3.5. Características organoléticas	37
13.3.6. Composição química	37
13.3.7. Uso medicinal.....	38
13.3.8. Formas de uso.....	38
13.3.9. Posologia e modo de administração	39
13.3.10. Estudos pré-clínicos	39
13.3.11. Estudos clínicos.....	40
13.3.12. Toxicidade	41
13.3.13. Reações adversas.....	42
13.3.14. Interações	42
13.3.15. Contraindicações e precauções.....	42
14. Conclusões.....	43
15. Referências Bibliográficas	44

Índice de figuras

Figura 1: Localização anatômica da próstata.	12
Figura 2: Representação das várias zonas anatômicas da próstata.	13
Figura 3: Comparação entre a próstata normal e próstata com evidente hiperplasia benigna.	14
Figura 4: <i>Urtica dioica</i> L., parte aérea da planta, flores e raízes.	24
Figura 5: Estruturas químicas dos constituintes representativos de <i>Urtica dioica</i> L.	25
Figura 6: <i>Cucurbita pepo</i> L., flores, frutos e sementes.	31
Figura 7: Estruturas químicas de alguns dos constituintes de <i>Cucurbita pepo</i> L.	32
Figura 8: <i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small, parte aérea, flores e frutos.	37
Figura 9: Estruturas químicas dos principais constituintes de <i>Serenoa repens</i> (ácido láurico, linoléico, linolénico e β -sitosterol)	38
Figura 10: Mecanismos possíveis de ação farmacológica do extrato de <i>Serenoa repens</i>	39

Índice de tabelas

Tabela 1. Classificação dos sintomas do trato urinário inferior.....	16
Tabela 2. Fármacos mais utilizados no tratamento da HBP.....	21
Tabela 3. Origem dos extratos usados no tratamento da HBP.....	22

1. Introdução

As doenças da próstata são doenças comuns em urologia. A hiperplasia benigna da próstata (HBP), o cancro da próstata (CaP) e a prostatite crônica (PC) são as mais frequentes. Embora essas doenças tenham causas diferentes, elas apresentam sintomas semelhantes. A HBP necessita de um longo período para sua evolução, desde uma simples hiperplasia micronodular até aumento de volume macroscópico e, posteriormente, apresentação clínica (7).

A hiperplasia benigna da próstata é uma das doenças urológicas mais comuns em homens idosos. Normalmente se desenvolve após os 40 anos e sua prevalência varia de mais de 50% aos 60 anos até 90% aos 85 anos de idade. Esta patologia é caracterizada por alta morbidade e baixa taxa de mortalidade, sendo considerada um problema de saúde pública (8). Quase todos os homens desenvolverão HBP histológica por volta dos 80 anos, mas o grau de aumento prostático resultante da hiperplasia é altamente variável (1).

Esta doença é descrita principalmente pela convergência de três situações que incluem a obstrução da saída da bexiga (BOO), sintomas do trato urinário inferior (STUI) e aumento benigno da próstata (10).

Os sintomas mais frequentes associados a STUI incluem urgência, frequência, noctúria, micção incompleta e fluxo urinário fraco. Se não forem tratados podem provocar complicações como retenção urinária, infecção do trato urinário (ITU), hematúria, insuficiência renal e cálculo vesical, exigindo intervenção cirúrgica. A HBP também foi associada a outras morbidades médicas, como aumento do risco de quedas, redução da qualidade de vida, bem como aumento do custo anual em saúde. Como tal, uma compreensão da epidemiologia da HBP é essencial no planejamento dos serviços de saúde, bem como na epidemiologia dos fatores de risco (6).

Existem outras patologias além da HBP que podem apresentar os mesmos sintomas como, por exemplo, cancro da próstata, prostatite, cancro da bexiga, bexiga hiperativa, cistite intersticial, uretrite, diabetes, doença de Parkinson e esclerose múltipla. Frequentemente, a HBP clínica é um diagnóstico de exclusão, uma vez que essas outras patologias clínicas tenham sido descartadas (2). Apesar de fato de que o CaP e a HBP podem compartilhar características, como crescimento dependente de hormonas e resposta ao tratamento com terapia antiandrogênica, a HBP geralmente não é considerada uma lesão pré-maligna (4).

Tradicionalmente, o objetivo principal do tratamento tem sido aliviar os incômodos STUI que resultam no aumento da próstata. Mais recentemente, o tratamento também se tem concentrado na alteração da progressão da doença e na prevenção de complicações. A vigilância ativa, a terapia farmacológica e a cirurgia são úteis, dependendo da gravidade da doença. Uma variedade de classes farmacológicas que são utilizadas, incluindo antagonistas alfa-adrenérgicos (alfa-bloqueadores), inibidores da 5-alfa-redutase (5-ARIs), anticolinérgicos e também cirurgia (prostatectomia, ressecção transuretral, etc.) parecem ser mais eficazes para

pacientes com HBP moderada a grave. Escolher o tratamento médico correto para HBP é realmente complexo e em constante mudança (3, 8, 9).

Os fitoterápicos estão se tornando mais populares em todo o mundo. A incidência de doenças da próstata está aumentando continuamente e os efeitos das plantas medicinais já testados proporcionam alívio, são bem comparáveis com formas tradicionais de tratamento. A fitoterapia consiste na terapêutica com extratos de várias plantas e pode ser útil em doentes com sintomas ligeiros ou moderados (5). Ensaio clínicos randomizados indicam eficácia significativa na melhoria dos sintomas urinários e efeitos adversos leves para muitos agentes fitoterápicos (8).

As plantas medicinais desempenham um papel importante no desenvolvimento de potentes agentes terapêuticos. Medicamentos fitoterápicos estão atualmente em demanda e a sua popularidade está aumentando dia a dia. A Organização Mundial da Saúde estabeleceu diretrizes precisas para a avaliação da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos fitoterápicos. De acordo com a OMS cerca de 25% dos medicamentos modernos são descendentes de plantas usadas tradicionalmente pela primeira vez (11).

2. Anatomia da próstata

A próstata (Figura 1) é a maior glândula genital acessória masculina com forma de pirâmide, pesando aproximadamente 15-20 g. Ela está localizada na base da bexiga e envolve a porção proximal da uretra. A próstata é composta por células epiteliais e estromais. As células epiteliais fornecem função secretora, enquanto as células do estroma constituem as células do tecido conjuntivo dentro da próstata. A glândula recebe dois ductos ejaculatórios que se abrem na uretra, na superfície posterior da próstata (12).

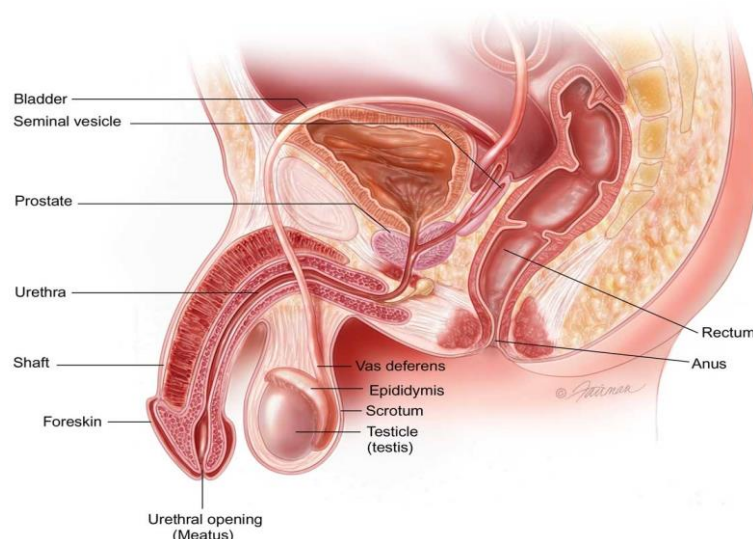


Figura 1: Localização anatômica da próstata, adaptado a partir de (23).

Foram descritas quatro zonas anatômicas básicas (Figura 2) com base em conceitos biológicos e histológicos. Cada zona origina-se da uretra prostática e possui características arquitetônicas específicas. Essas principais regiões glandulares da próstata são designadas como:

Zona periférica constitui cerca de 70%, forma um disco de tecido nas faces pós-laterais, representando os lobos posterior e lateral. Esta parte é mais responsável por desenvolver o cancro da próstata.

Zona central ocupa 25% da próstata, tem forma de cunha. Esta zona é relativamente resistente ao carcinoma e outras doenças.

Zona de transição forma dois lobos independentes de tecido glandular em componentes fibromusculares do esfíncter pré-prostático. É clinicamente importante, pois cresce com a idade e é o local mais comum da hiperplasia benigna da próstata (HBP), podendo também desenvolver o cancro.

Zona periuretral é apenas uma fração do tamanho da zona de transição. Consiste em pequenos ductos e ácinos que não estão completamente desenvolvidos (21, 22).

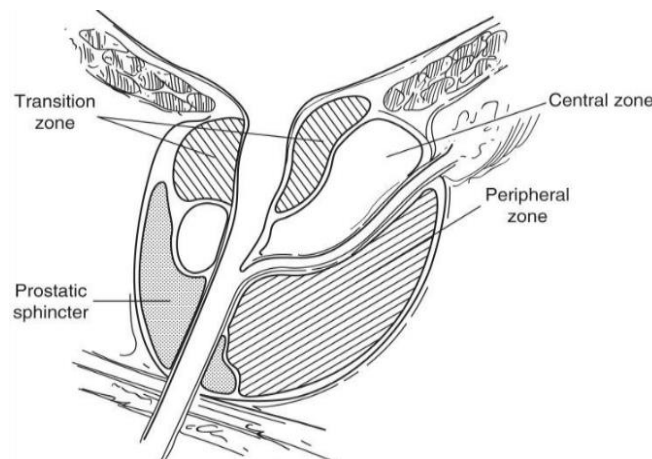


Figura 2: Representação das várias zonas anatômicas da próstata, adaptado a partir de (21).

A principal função da próstata é secretar um líquido alcalino que compreende aproximadamente 70% do volume seminal. As secreções produzem lubrificação e nutrição para o esperma. O fluido alcalino no ejaculado resulta na liquefação do tampão seminal e ajuda a neutralizar o ambiente vaginal ácido (24).

3. Hiperplasia benigna da próstata

A hiperplasia benigna da próstata é uma condição comum em homens idosos. A HBP clínica é um diagnóstico histológico de um aumento progressivo e não maligno da próstata (Figura 3). O desenvolvimento da doença é caracterizado pela proliferação de células estromais e epiteliais na zona de transição da próstata ao redor da uretra, o que leva à compressão da uretra e ao

desenvolvimento de obstrução do fluxo da bexiga (BOO), que pode resultar em manifestações clínicas do sistema do trato urinário, provocando sintomas do trato urinário inferior (STUI), retenção urinária ou infecções devido ao esvaziamento incompleto da bexiga.

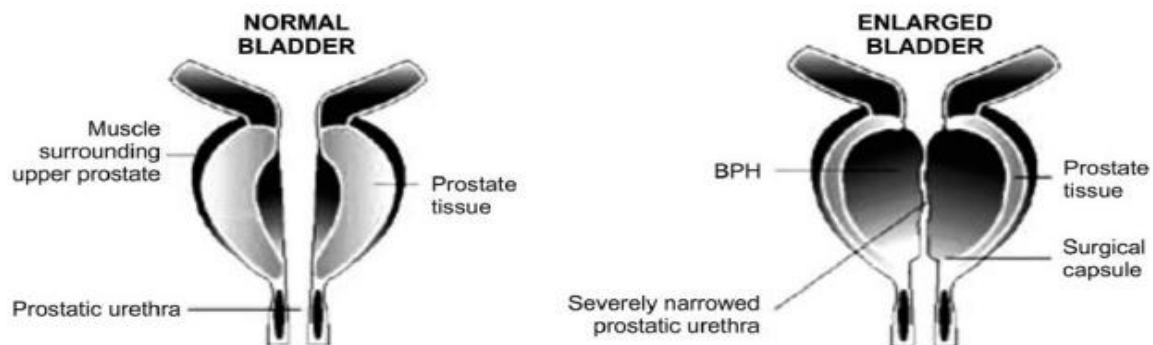


Figura 3: Comparação entre a próstata normal e próstata com evidente hiperplasia benigna, adaptado a partir de (35).

A incapacidade crônica de esvaziar completamente a bexiga pode causar distensão da bexiga com hipertrofia e instabilidade do músculo detrusor. Alguns pacientes com HBP apresentam hematuria (27, 34, 35, 36). Homens com HBP clínica geralmente têm volumes da próstata de pelo menos 20 ml (30).

4. Prevalência da doença

A epidemiologia da hiperplasia benigna da próstata (HBP) e dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) evoluiu consideravelmente nos últimos anos. A incidência e prevalência de HBP e STUI estão aumentando rapidamente à medida que a população envelhece. Estas estão associadas a graves morbidades médicas, aumento do risco de quedas, depressão, diminuição da qualidade de vida relacionada à saúde e bilhões de euros em custos anuais com a saúde (41).

Embora muitos estudos clínicos epidemiológicos tenham sido realizados em todo o mundo nos últimos 20 anos, a prevalência de HBP clínica permanece difícil de determinar. Falta uma definição clínica padronizada desta, o que torna intrinsecamente difícil a realização de estudos epidemiológicos adequados. Entre os estudos epidemiológicos publicados, alguns incluem amostras probabilísticas de um país inteiro, enquanto outros representam amostras aleatórias estratificadas ou inscrevem participantes de clínica geral, populações de hospitais ou respondentes a programas de triagem seletiva. Também há falta de homogeneidade entre esses estudos na forma como a HBP é avaliada com diferentes questionários e métodos de administração (29).

A hiperplasia benigna da próstata se desenvolve como um fenômeno estritamente relacionado à idade em quase todos os homens, começando aproximadamente aos 40 anos de idade. Na verdade, a prevalência histológica da HBP, que foi observada em vários estudos de autópsia em todo o mundo, é de aproximadamente 10% para homens na faixa dos 30 anos, 20% para os homens na faixa dos 40 anos, chega a 50 - 60% para os homens na faixa dos 60 anos, e é de

80% a 90% para homens na faixa dos 70 e 80 anos. Sem dúvida, ao viver o suficiente, a maioria dos homens desenvolverá algumas características histológicas consistentes com HBP (13).

5. Fisiopatologia

A fisiopatologia da obstrução da saída da bexiga em homens com HBP foi atribuída a fatores estáticos e dinâmicos. A obstrução estática se deve ao aumento do volume da próstata invadindo a uretra prostática e a saída da bexiga, enquanto a obstrução dinâmica está relacionada à tensão do músculo liso da próstata (38). A etiologia da HBP é multifatorial e ainda não está definitivamente estabelecida (29).

Testosterona e di-hidrotestosterona. Uma série de teorias foram propostas para explicar a patogênese da HBP com todas elas incorporando fatores relacionados aos androgênios circulantes (28). No entanto, sabe-se que a hiperplasia benigna da próstata depende de androgênios - em particular, os androgênios di-hidrotestosterona (DHT). O precursor da DHT é a testosterona, a maior parte da qual é produzida pelas células de Leydig do testículo em resposta a sinais hormonais do hipotálamo e da hipófise. A DHT é sintetizada a partir da testosterona pela 5α -redutase, uma enzima altamente lipofílica encontrada nas membranas intracelulares. Existem 2 isoenzimas da 5α -redutase, designadas tipo 1 e tipo 2. A 5α -redutase tipo 2 é encontrada predominantemente na próstata e outros tecidos genitais, enquanto a 5α -redutase tipo 1 é encontrada em todo o corpo (15, 25). A DHT é um androgênio mais potente do que a testosterona por causa da sua maior afinidade pelo recetor de andrógeno. Sabe-se também que os níveis prostáticos da DHT, bem como do recetor de andrógeno, permanecem elevados com o envelhecimento, embora os níveis periféricos da testosterona diminuam com a idade (27).

Genética. A evidência sugere um forte componente genético para HBP. Uma análise caso-controle, em que homens com menos de 64 anos foram submetidos à cirurgia para HBP, observou que parentes do sexo masculino tiveram um aumento de 4 a 6 vezes dos riscos específicos desta doença. Esses pesquisadores estimaram ainda que 50% dos homens com menos de 60 anos submetidos à cirurgia para HBP tinham uma forma hereditária da doença. Em um estudo subsequente, eles observaram que a doença hereditária estava associada a um maior volume da próstata e menor idade de início em comparação com a HBP espontânea (40).

A síndrome metabólica e as doenças cardiovasculares. A síndrome metabólica é uma constelação clínica de anormalidades metabólicas como: obesidade, intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão, que aumenta o risco de doenças cardiovasculares e resulta principalmente de dietas e outras práticas de estilo de vida endêmicas nas sociedades ocidentais.

Em uma coorte, os homens com diagnóstico de pelo menos três componentes da síndrome metabólica tiveram um aumento de 80% na prevalência de STUI/HBP em comparação com aqueles sem componentes. Outros estudos demonstraram que homens com doença cardíaca apresentam risco significativamente aumentado de HBP e STUI clínicos (41).

Por outro lado, condições crônicas, como hipertensão ou diabetes, têm sido relacionadas à HBP clínica, mas dada a ocorrência frequente dessas condições em homens que estão envelhecendo, pode-se esperar que uma grande proporção de pacientes sofra dessa associação. Embora sintomas de HBP mais graves (aumento de IPSS e pós-micção residual) parecem ser encontrados em homens diabéticos, mesmo após o ajuste da idade, o fato de que ambas as condições aumentam com a idade e podem causar sintomas miccionais parcialmente semelhantes, produz um viés considerável (29).

Inflamação. É provável que a inflamação desempenhe um papel no desenvolvimento e progressão da HBP, conforme evidenciado pelas fortes ligações entre esta e a inflamação histológica em espécimes obtidos de biópsias da próstata e cirurgia da HBP. Além disso, as citocinas inflamatórias são expressas nos tecidos hiperplásicos. As causas subjacentes da inflamação prostática permanecem obscuras, embora existam várias hipóteses como: resposta ao dano tecidual devido à infecção; resposta autoimune; obesidade e gordura abdominal, devido à produção excessiva de citocinas inflamatórias do tecido adiposo. A inflamação tem sido implicada como um estímulo primário para a carcinogênese da próstata e é possível que a HBP represente uma via não maligna de crescimento desregulado da próstata promovido por estresse oxidativo, mediadores inflamatórios e fatores de crescimento da insulina. A inflamação prostática é uma condição histológica extremamente comum em pacientes com sintomas de HPB que não apresentam sintomas de prostatite (33, 40).

6. Manifestações clínicas

50% dos homens com HBP desenvolvem aumento benigno da próstata, que pode contribuir para STUI, incluem uma ampla gama de sintomas e etiologias. O diagnóstico clínico de HBP/STUI é um processo de várias etapas, com a definição usada na literatura e em estudos clínicos variando amplamente (30).

A HBP se manifesta clinicamente como sintomas do trato urinário inferior (STUI). Os sintomas podem ser obstrutivos e irritativos (Tabela 1) ou podem afetar o paciente após a micção, por exemplo, gotejamento pós-esvaziamento ou esvaziamento incompleto (14, 35). Os sintomas irritativos geralmente mais incômodos consistem em frequência, urgência com incontinência de urgência, noctúria e dor ao urinar, bem como pequenos volumes urinários. Entre os sintomas obstrutivos estão hesitação, esforço miccional, fluxo fraco, micção prolongada, fluxo intermitente e gotejo terminal (13).

Tabela 1. Classificação dos sintomas do trato urinário inferior adaptado a partir de (13, 17).

Sintomas irritativos	Sintomas obstrutivos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polaquiúria ▪ Noctúria ▪ Urgência miccional ▪ Incontinência de urgência ▪ Dor suprapúbica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hesitação ▪ Fluxo fraco e lento ▪ Fluxo intermitente ▪ Esforço miccional ▪ Gotejo terminal

Nem todos os homens com dificuldades de armazenamento ou de esvaziamento da bexiga vão ser incomodados por esses sintomas e, portanto, podem não procurar consulta médica. No entanto, detecção precoce de HBP/STUI é uma gestão adequada que pode melhorar a qualidade de vida e ajuda a prevenir casos mais graves da doença.

O STUI são a manifestação clínica mais prevalente, mas não é a única, da HBP. As manifestações mais graves da HBP incluem retenção urinária, infecção do trato urinário e insuficiência renal (17, 30).

7. Diagnóstico

Na avaliação inicial de um homem com STUI, a gravidade dos sintomas e do incômodo é essencial. O histórico médico deve incluir doenças anteriores e atuais relevantes, bem como cirurgias e traumas anteriores e história familiar. A medicação atual, incluindo medicamentos de venda livre e agentes fitoterápicos, deve ser revisada. Um exame físico focado, incluindo um exame toque retal (DRE), também é obrigatório. A análise da urina é necessária para descartar outros diagnósticos além da HBP que podem causar STUI e podem exigir testes diagnósticos adicionais.

- História;
- Exame físico incluindo DRE;
- Análise da urina: rotina e microscópica, cultura e sensibilidade (42).

Para obter melhor diagnóstico, e na escolha da melhor terapêutica, hoje em dia estão sendo utilizadas várias medidas para diagnosticar HBP e verificar a gravidade da doença, assim como também para descartar o cancro da próstata.

Meios clínicos. O desenvolvimento de questionários validados, autoadministrados e quantitativos que capturaram a gravidade do STUI proporcionou a oportunidade de medir a gravidade dos sintomas da doença de base e a sua resposta ao tratamento. O desenvolvimento do IPSS (Índice Internacional de Sintomas Prostáticos) foi um dos avanços mais importantes. Este é um questionário que inclui perguntas que permitem parametrizar o nível dos sintomas urinários e avaliar o impacto na qualidade de vida. Esse questionário autoaplicável, composto por 7 itens, tem se mostrado um instrumento válido e confiável para avaliar a gravidade dos sintomas comumente associados à HBP. Os sintomas avaliados pelo IPSS são sete: esvaziamento incompleto, frequência, intermitência, urgência, fluxo fraco, esforço e noctúria. Cada questão tem uma pontuação de 0 (nenhuma vez) a 5 (quase sempre). O doente seleciona a resposta com base na gravidade de cada sintoma específico. No final, a avaliação do IPSS pode ser classificada em 3 níveis de pontuação:

- não mais do que 7 pontos – sintomas leves;
- 8 a 20 pontos – sintomas moderados;
- 20 a 35 pontos – sintomas severos ou graves (17, 18, 37).

Meios fisiológicos. Uma forma alternativa para identificar HBP por meio de medidas substitutas é avaliar a função do trato urinário inferior. Quando a HBP está presente, a pressão aplicada na parte proximal da uretra pode causar uma diminuição no fluxo urinário durante a micção. Existem 2 métodos principais pelos quais a função do trato urinário inferior é medida

diretamente: por estudos de fluxo de pressão de pico e urofluxometria. Os estudos de fluxo de pressão de pico são estudos invasivos que medem simultaneamente as taxas de fluxo urinário, a pressão da bexiga e a pressão abdominal. Uma técnica muito menos invasiva para medir a função do trato urinário inferior é medir apenas as taxas de fluxo (urofluxometria). Isso evita o desconforto e complicações potenciais (infecção, retenção urinária aguda, estenoses, etc.), mas fornece uma avaliação global da função urinária. A taxa de fluxo urinário (Q_{max} , o maior fluxo por unidade de tempo) geralmente aumenta com o volume esvaziado e esta relação se estabiliza com volumes esvaziados maiores de 150 mL (37).

Meios anatômicos. Mais um meio muito relevante para identificar HBP é avaliar o volume prostático. O volume da próstata pode ser estimado com um exame retal digital (DRE). O toque retal permite determinar mobilidade, superfície, grau de elasticidade ou dureza, nódulos suspeitos e volume aproximado da próstata. Embora quase todos os homens desenvolvam HBP histológica, o grau de aumento da próstata resultante da hiperplasia é altamente variável. O volume da próstata pode ser medido de forma confiável e com maior precisão usando vários estudos de imagem, incluindo ultrassonografia, imagem por ressonância magnética e tomografia computadorizada ou por uretrocistoscopia. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são procedimentos mais caros. A ultrassonografia transretal se tornou o padrão para quantificar o grau de aumento da próstata porque o procedimento pode ser realizado em regime ambulatorio. Tamanho, formato, simetria, qualidade, nodularidade e consistência da próstata devem ser avaliados para estabelecer se existem boas evidências de cancro da próstata. Homens com volumes da próstata maiores de 50 ml têm um risco 5 vezes maior de ter STUI clinicamente moderado a grave e um risco 3 vezes maior de ter obstrução significativa da saída da bexiga, definida por uma taxa de fluxo < 10 mL/seg. Essas observações sugerem que há alguma relação entre o volume da próstata, STUI e obstrução, especialmente em homens com próstatas grandes (18, 19, 26, 38).

Meios bioquímicos. A HBP também pode ser avaliada medindo marcadores bioquímicos, principalmente os níveis séricos de antígeno prostático específico (PSA). O PSA é uma serina protease de 33 kDa produzida pelo epitélio da próstata. Este antígeno está elevado na presença de muitas doenças prostáticas, incluindo inflamação, malignidade e a hiperplasia benigna da próstata. Um valor de PSA sérico de 1,5 ng/mL ou mais é indicativo de um volume da próstata de pelo menos 30 ml. Recomenda-se que o teste de PSA comece aos 50 anos. No entanto, se houver história familiar do cancro da próstata (parente de primeiro grau) ou se o paciente pertencer a um grupo de alto risco, como afro-americanos é recomendado que os testes comecem aos 40 anos (12, 26).

8. Tratamento, vigilância ativa do doente e medidas higiene dietética

Uma grande variedade de tratamentos está disponível para o aumento da próstata, incluindo medicamentos, terapias minimamente invasivas e cirurgia. A melhor escolha de tratamento depende de vários fatores, incluindo: o tamanho da próstata, sintomas, idade do utente, complicações e doenças associadas, quantidade de desconforto ou incômodo provocado pela HBP. As terapias médicas amplamente utilizadas hoje para o tratamento da HBP são direcionadas para diminuir a obstrução da saída da bexiga, a fim de reduzir o volume da próstata

e relaxar a tensão do músculo liso da próstata. O tratamento da HBP visa reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida e evitar o aparecimento de complicações como retenção urinária e outras (17, 38).

Pacientes com sintomas leves (por exemplo, IPSS < 7) devem ser aconselhados sobre uma combinação de modificação do estilo de vida e vigilância ativa e devem ser monitorizados anualmente para a progressão dos sintomas. Pacientes com sintomas leves e incômodo grave devem ser submetidos a avaliações adicionais (36, 42).

As opções de tratamento para pacientes com sintomas incômodos de HBP moderados (por exemplo, IPSS 8-18) e graves (por exemplo, IPSS 19-35) incluem vigilância ativa, modificação de estilo de vida, bem como terapias médicas minimamente invasivas ou cirúrgicas (42).

A vigilância ativa é uma estratégia de gerenciamento em que o paciente é monitorizado por seu médico, mas não recebe nenhum tratamento medicamentoso. É um programa ativo que obriga os doentes a submeter-se a revisões periódicas e envolve a educação do doente no que diz respeito às modificações no estilo de vida e em determinados comportamentos que podem diminuir a sintomatologia. Os pacientes devem cumprir as indicações médicas recomendadas como evitar um estilo de vida sedentário, restrição de líquidos concretamente a noite para minimizar o risco de noctúria, parar de fumar, manter um estilo de vida saudável, evitar alimentos ou bebidas irritativas (por exemplo, cafeína ou álcool) e certos medicamentos que possam agravar os sintomas (por exemplo, diuréticos, descongestionantes, anti-histamínicos, antidepressivos, neurolépticos, etc.), além de modificar os hábitos miccionais (17, 26).

9. Terapêutica farmacológica

Bloqueadores alfa-adrenérgicos. Os receptores alfa-adrenérgicos são encontrados em todo o corpo e modulam o tônus do músculo liso. No colo da bexiga e próstata existem 2 tipos de receptores: alfa-1 e alfa -2 com predominante alfa-1. Inicialmente, fármacos alfa-bloqueadores não seletivos foram utilizados no tratamento da HBP, que atuaram sobre receptores alfa-1 e alfa-2 (Fentolamina, Fenoxibenzamina) com efeitos adversos significativos. Posteriormente, apareceram fármacos bloqueadores de receptores alfa-1 seletivos (Doxazosina, Prazosina, Terazosina) que provocam menos efeitos colaterais. Ao antagonizar o recetor alfa-1, os bloqueadores alfa relaxam o músculo liso da próstata e do colo da bexiga, reduzem a resistência à saída da bexiga e melhoram o fluxo urinário (17, 31).

Estes fármacos atuam principalmente no aspeto sintomático da HBP e não têm efeito sobre o volume da próstata ou impedimento do seu crescimento. Antes de iniciar a terapia, os pacientes devem ser aconselhados sobre os efeitos colaterais comuns, como tontura, fadiga, edema periférico, hipotensão ortostática e disfunção ejaculatória. A incidência de efeitos adversos varia entre os fármacos. O tratamento da HBP com bloqueadores alfa-1 pode alcançar para melhorar os sintomas em 4 a 6 pontos do IPSS (19).

Inibidores da 5-alfa redutase. O crescimento da próstata é andrógeno-dependente e mediado predominantemente pela di-hidrotestosterona (DTH), que é gerada a partir da testosterona pela ação da 5-alfa redutase. Existem duas isoenzimas da 5-alfa redutase: tipo 1, expressas no fígado e pele, e tipo 2, expressas principalmente na próstata (32).

Os fármacos inibidores da 5-alfa redutase são: Dutasterida e Finasterida. A Dutasterida inibe ambas as isoenzimas, enquanto a Finasterida é seletiva para o tipo 2. Ao inibir ambas as isoenzimas, a Dutasterida reduz a concentração sérica da DTH mais do que a Finasterida (95% vs 70%) e também reduz a concentração intraprostática da DTH (94% vs 80%). Ambos os fármacos induzem a apoptose do estroma prostático, com diminuição do tamanho da próstata em 20-30%, reduzem os níveis da PSA para a metade de seu valor, aumentam as taxas de pico de fluxo urinário e, finalmente, proporcionam alívio dos sintomas relacionados à obstrução mecânica estática causada pela HBP. Os valores da PSA livre não são alterados. Tratamento a longo prazo com os inibidores da 5 α -redutase (5ARIs) não só causa alguma redução do volume da próstata, mas também previne um maior crescimento da próstata. O benefício terapêutico aparece após 3-6 meses.

Antes de iniciar a terapia com inibidor da 5-alfa redutase, os pacientes devem ser informados sobre os efeitos adversos comuns, como disfunção erétil, diminuição da libido, disfunção ejaculatória e ginecomastia (18, 19, 32, 35).

Agentes anticolinérgicos. Os agentes anticolinérgicos bloqueiam os receptores muscarínicos dentro do músculo detrusor, resultando em relaxamento. Eles são usados no tratamento da bexiga hiperativa para sintomas de urgência urinária, frequência e incontinência de urgência.

Os anticolinérgicos foram historicamente contraindicados em homens com HBP por causa da preocupação com a retenção urinária. No entanto, em homens com volume residual pós-esvaziamento inferior a 200 mL, os anticolinérgicos não aumentam o risco de retenção urinária. Além disso, foi demonstrada maior melhora dos sintomas com a adição de anticolinérgicos à terapia com alfa-bloqueadores para homens com HBP (31).

Para pacientes selecionados com obstrução da saída da bexiga devido à HBP e hiperatividade do detrusor concomitante, a terapia combinada com um antagonista do receptor alfa e anticolinérgico pode ser útil. Recomenda-se considerar essa combinação em homens com volume residual de urina elevado ou história de retenção urinária espontânea (42).

Terapêutica combinada. O tratamento combinado consiste na associação de um bloqueador alfa e um inibidor da 5-alfa-redutase, também pode ser alfa bloqueador e anticolinérgico. Os resultados de estudos clínicos prospectivos recentes e randomizados indicam que o tratamento combinado de um bloqueador alfa e um inibidor de 5-alfa-redutase foi mais eficaz do que o tratamento com esses medicamentos em monoterapia, mas com aumento significativo nos eventos adversos (Tabela 2) (16, 20).

Dada sua eficácia superior e benefícios na prevenção da progressão da doença, a terapia combinada deve ser considerada para homens com próstata aumentada e sintomas moderados a graves do trato urinário inferior.

Tabela 2. Fármacos mais utilizados no tratamento da HBP, adaptado a partir de (16, 17, 32, 35).

Bloqueadores alfa-adrenérgicos	Inibidores da 5-alfa redutase	Terapêutica combinada
<ul style="list-style-type: none"> • Afluzosina • Doxazosina • Tansulosina • Terazosina • Tilodosina • Prazosina 	<ul style="list-style-type: none"> • Finasterida • Dutasterida 	<ul style="list-style-type: none"> • Dutasterida e Tansulosina • Doxazosina e Finasterida

10. Terapêutica cirúrgica

De acordo com as diretrizes clínicas da AUA Guideline para HBP, o tratamento cirúrgico seria indicado em pacientes com sintomas moderados ou graves de STUI que não melhoram após o tratamento farmacológico (ou solicitando intervenção ativa em vez de tratamento farmacológico) e que apresentam qualquer um dos seguintes indicações claras para cirurgia: insuficiência renal, litíase vesical, retenção urinária refratária, infecção do trato urinário recorrente ou hematúria recorrente refratária ao tratamento médico com inibidores da 5-alfa-redutase. O tamanho da glândula é importante ao aconselhar o paciente sobre o tipo de cirurgia que pode ser procedida. (16, 17, 19).

Uma série de terapias cirúrgicas eficazes estão disponíveis para homens com HBP e podem ser divididas em procedimentos invasivos que envolve prostatectomia aberta, terapia a laser (enucleação a laser transuretral), incisão transuretral da próstata, vaporização transuretral da próstata, ressecção transuretral, prostatectomia laparoscópica e robótica e em procedimentos minimamente invasivos como ablação por agulha transuretral da próstata e termoterapia transuretral por micro-ondas (16).

11. Fitoterápicos com potencial na HBP

O uso de fitoterápicos aumentou significativamente na última década nos Estados Unidos. A pesquisa pré-clínica e clínica direcionou seu interesse para a eficácia e segurança dos compostos naturais, apoiando o desenvolvimento de uma nova ciência "nutracêutica". As plantas medicinais, na forma de sementes, frutos, partes de plantas ou dos seus extratos, são comumente utilizadas para o tratamento de doenças da próstata, como hipertrofia benigna, prostatite e

síndrome da dor pélvica crônica e outras. Os agentes fitoterápicos têm sido amplamente utilizados, especialmente na Europa, para o tratamento da HBP (46).

Os extratos de plantas ativos no tratamento da HBP incluem fitosteróis, fitoestrogêneos, terpenóides, ácidos gordos, lecitinas, óleos vegetais, polissacarídeos e flavonoides. Apesar dos mecanismos de ação não estarem totalmente esclarecidos, tem sido determinada a sua ação *in vitro* através da inibição da 5-alfa redutase (5-ARI), da aromatase, de fatores de crescimento, ou através de efeito antiandrogênico/estrogênico, anti-inflamatório, anti-edematoso, antiproliferativo e antioxidante (43).

Numerosos extratos de plantas têm sido usados no tratamento de STUI secundário a HBP (Tabela 3). Esses agentes fitoterápicos estão disponíveis como um único composto (monopreparação) ou, mais provavelmente, como um produto de combinação (45).

Tabela 3. Origem dos extratos vegetais usados no tratamento da hiperplasia benigna da próstata, adaptado a partir de (45).

Nome popular	Nome científico
Ameixa Africana	<i>Pygeum africanum</i>
Flor Roxa	<i>Echinacea purpúrea</i>
Sementes de Abóbora	<i>Cucurbita pepo</i>
Pólen de Centeio	<i>Secale cereale</i>
Baga de Saw Palmetto / Palmeira anã	<i>Serenoa repens</i>
Batata Africana	<i>Hipoxis rooperi</i>
Urtiga	<i>Urtica dioica</i>

Os medicamentos fitoterápicos representam quase metade dos medicamentos dispensados para o tratamento da HBP na Itália, em comparação com 5% para os antagonistas α -adrenérgicos e 5% para os inibidores da 5- α -redutase. Em outros países europeus (Alemanha e Áustria), a fitoterapia é o tratamento da primeira linha para STUI leve a moderado e representa cerca de 90% de todos os medicamentos prescritos para o tratamento da HBP.

Nos Estados Unidos, os fitoterápicos para a HBP estão disponíveis principalmente como suplementos dietéticos. As terapias nutricionais e fitoterápicas também são amplamente aceitas nos países orientais (34).

12. Objetivos, materiais e métodos

O objetivo deste trabalho foi proceder a uma pesquisa bibliográfica para reunir um conjunto de estudos que têm vindo a ser desenvolvidos sobre o tema acima referido. Os objetivos específicos estabelecidos para o presente trabalho são: descrever as plantas medicinais que podem ter potencial terapêutico na hiperplasia benigna da próstata; identificar os seus

constituintes responsáveis pela ação farmacológica indicada; reunir e relacionar um conjunto de informações técnico-científicas sobre espécie, parte de planta utilizada, constituintes, mecanismos de ação, indicação terapêutica, posologia, ensaios pré-clínicos e clínicos, toxicidade, reações adversas, contraindicações e precauções.

Em termos metodológicos e tendo por base os objetivos traçados para o desenvolvimento desta monografia, procedeu-se à pesquisa bibliográfica em documentos oficiais e monografias presentes na EMA, na Organização Mundial de Saúde e na Comissão Europeia. Foi feita uma pesquisa, consultando várias bases de dados como PubMed, B-on e também plataformas de literatura como Elsevier e ScienceDirect até a data 30 de junho de 2021. Foram utilizadas palavras-chave: plantas medicinais, doenças da próstata, hiperplasia benigna da próstata, obstrução do fluxo urinário, fitoterapia e também nomes das plantas vernáculos e em latim.

Baseado nesta revisão bibliográfica foram reunidas e explorados de forma descritiva as informações de utilização das plantas medicinais tais como: *Cucurbita pepo* L., *Serenoa repens* (W. Bartram) Small e *Urtica dioica* L., com ação na hiperplasia benigna da próstata.

13. Resultados e discussão

13.1 *Urtica dioica* L.

13.1.1. Identificação

Nomenclatura botânica oficial: *Urtica dioica* L.

Sinónimos: *Urtica gracilis*, *Urtica major*, *Urtica urens*.

Nomes populares: Urtiga (Portugal), Stinging nettle, Common nettle, Greater nettle, Nettle root, Ortica, Tall nettle, Slender nettle.

Parte utilizada: planta, folha e raiz.

13.1.2. Distribuição geográfica e habitat

A urtiga (*Urtica dioica* L.) pertence à família *Urticaceae*. Ela cresce na forma selvagem na Ásia, Europa, América do Norte e Norte da África (56). O seu crescimento abundante é visto em locais onde a precipitação anual é alta. Esta planta cresce em locais devastados, campos abandonados, margens de estradas, margens de riachos e valas, locais sombreados, que pode ser encontrada a uma altitude de 1800 metros, especialmente em solos que contêm mais nitrogênio. Pode ser invasiva, mas é facilmente controlada retirando rizomas dormentes (48, 61).

13.1.3. Descrição botânica da planta

Urtica dioica L., (Figura 4) é uma herbácea perene dioica, que se reproduz não apenas por semente, mas também por rizomas subterrâneos rastejantes e atinge alturas de 30-150 cm. A

época de floração e frutificação vai de junho a outubro. Rizomas e estolhos são de cor amarela brilhante e amplamente espalhados. As folhas verdes suaves têm de 3 a 15 cm de comprimento, serrilhadas e localizadas de forma oposta em um caule ereto, verde e duro. A urtiga contém pequenas numerosas flores esverdeadas ou acastanhadas em densas inflorescências axilares. Tanto as folhas quanto os caules são cobertos com tricomas glandulares com estrutura secretora que contém, entre outros compostos acetilcolinas, ácido fórmico, 5-hidroxitriptamina e histamina. Os tricomas em contacto com a pele humana causam bolhas, ardência, coceira ou sensação de queimação leve a intensa. No entanto, se a planta for seca e pulverizada, extraída ou cozida, nenhuma reação ocorre. As sementes exibem dormência fisiológica e muito provavelmente requerem um período de estratificação prolongada para amolecer os tegumentos duros e quebrar a dormência fisiológica (48, 49, 55).



Figura 4: *Urtica dioica* L., parte aérea da planta, flores e raízes, adaptado a partir de (55,58).

13.1.4. História de uso da planta

A urtiga foi usada em todo o mundo durante séculos, desde soldados romanos até tribos sul-americanas, para uma prática comum chamada urtigação. Consiste em açoitar deliberadamente o corpo com as plantas frescas para aliviar a dor e outras doenças (61).

A raiz da planta foi mencionada como medicamento fitoterápico pela primeira vez por Paracelso e Mattioli. Na medicina antiga, as folhas e caules de *Urtica dioica* L., eram de maior importância do que a raiz. Os Ecléticos usavam folha e raiz como purificador do sangue, adstringente, tônico, estimulante e diurético para tratar diarreia, disenteria, secreções, doenças crônicas do cólon. Dizia-se que o xarope feito de sumo da raiz ou folhas aliviava os brônquios e problemas asmáticos. Na medicina africana, a planta foi usada para tratar diarreia e como um anti-helmíntico para expelir vermes intestinais. A raiz da urtiga foi usada pela primeira vez em doenças do trato urinário na década de 1950 (54).

13.1.5. Características organolépticas

Nas Monografias sobre plantas medicinais selecionadas da OMS a planta não tem cheiro específico, o sabor é levemente aromático, caracteristicamente amargo (60).

13.1.6. Composição química

De acordo com as monografias da OMS um grande número de compostos de diferentes polaridades e pertencentes a várias classes químicas (Figura 5), incluindo ácidos gordos, terpenos, fenilpropanos, lignanos, cumarinas, triterpenos, ceramidas, esteróis e lectinas, foram isolados a partir da urtiga. Entre estes estão o ácido oxálico, ácido linoléico, escopoletina, p- hidroxibenzaldeído, álcool homovanílico, β -sitosterol, estigmasterol, campesterol, daucosterol, neoolivil, ácido oleanólico, ácido ursólico e muitos outros (60).

Os compostos responsáveis pelas propriedades da sensação de queimação dos tricomas das folhas são acetilcolina, histamina, 5 - hidroxitriptamina (serotonina), leucotrienos e ácido fórmico. Os principais componentes do óleo essencial da planta são carvacrol, carvona, naftaleno, anetaol e fitol. As folhas são ricas em vitaminas B, C, K e minerais como cálcio, ferro, magnésio, fósforo, potássio e sódio (61).

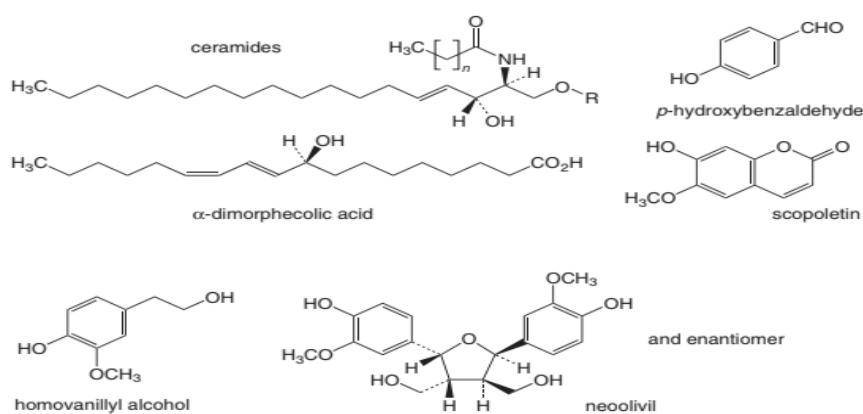


Figura 5: Estruturas químicas dos constituintes representativos de *Urtica dioica* L., adaptado a partir de (60).

13.1.7. Uso medicinal

Urtica dioica L., é uma planta muito conhecida, com um amplo histórico do uso de caules, folhas e raízes. Tem uma longa história de utilização como fontes de energia preparando sopas ou “curry,” sendo também utilizada como fibra e planta medicinal (57).

As propriedades medicinais de *Urtica dioica* L., estão associadas aos seus efeitos anti-inflamatórios, antiasmáticos, adstringentes, depurativos, galactagogos, diuréticos, nutritivos e estimulantes. O extrato da folha na alimentação tem sido usado como um agente anti-hemorrágico para reduzir o fluxo menstrual excessivo e sangramentos nasais. Tem sido tradicionalmente usada no controle de doenças cardiovasculares, especialmente hipertensão. Hoje em dia as raízes são muito utilizados para tratar hiperplasia benigna da próstata. Também, os caules mostram potencial terapêutico em doenças do trato urinário e condições reumáticas, enquanto as folhas secas por congelamento são usadas para tratar alergias. Estudos clínicos e relatos de casos de qualidade variável investigaram o uso da urtiga

sozinha, ou em combinação com outras plantas, para tratar os sintomas de diabetes tipo II. Cremes tópicos também foram desenvolvidos para dores nas articulações. (47, 57,62).

13.1.8. Formas de uso

Diversas partes da planta são utilizadas medicinalmente, incluindo a folha seca, a erva seca (parte aérea coletada na época de floração), o fruto seco (semente), a raiz seca e o rizoma (47). De acordo com a EMA as formas farmacêuticas da raiz da urtiga que podem ser usadas são: substância à base de plantas ou preparação à base de plantas sólidas ou formas de dosagem líquidas ou como infusão de ervas para uso oral. O extrato de raízes atualmente usado para tratamento da HBP (54).

13.1.9. Posologia e modo de administração

Segundo a EMA foram estabelecidas as seguintes preparações das raízes de *Urtica dioica* L., para tratamento da HBP:

- Infusão de ervas: 1,5 g de ervas trituradas, substância como uma decocção 3-4 vezes ao dia;
- Extrato seco (metanol 20% V/V) 160 mg 3 vezes ao dia ou 460 mg uma vez ao dia;
- Extrato seco (etanol 20% V / V) 240 mg 3 vezes ao dia;
- Extrato seco (etanol 70% V / V) 150-190 mg 2 vezes ao dia;
- Extrato líquido: máximo de 5 ml diários divididos em 3 ou 4 doses individuais.

Estas preparações são administradas pelos adultos e idosos em dose única, via oral. Relativamente à duração de uso é possível administração a longo prazo. Não há necessidade relevante de uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos (54).

Também de acordo com a ESCOP foram descritas preparações da folha da urtiga para uso oral ou tópico em adultos: extratos hidroalcoólicos com 8-12 g de folha da urtiga por dia, dividido em 2-3 doses; infusão 3-5 g até três vezes ao dia; tintura (25% etanol) 2-6 ml três vezes ao dia e também sumo fresco 15 ml três vezes ao dia (69).

13.1.10. Estudos pré-clínicos

Os compostos mais importantes da raiz de *Urtica dioica* L, que têm efeitos farmacológicos, incluem lignanos, esteróis, flavonóides, polissacarídeos, lectinas e ácidos gordos. Existem vários mecanismos de ação farmacológica dos constituintes do extrato da planta que podem atuar na prevenção da progressão da HBP.

Inibição da aromatase. O extrato da raiz de *Urtica dioica* L., pode reduzir a produção de estrogênios (estradiol e estrona) ao inibir a atividade da aromatase, que é uma enzima, que converte a testosterona em estradiol. Os efeitos inibitórios da aromatase podem ser demonstrados *in vitro* para uma variedade de compostos pertencentes a diferentes classes. Os seguintes compostos desenvolveram atividade fraca a moderada: secoisolariciresinol, 14-octacosanol, ácido oleanólico e ursólico (67). Uma preparação hidroalcoólica padronizada das raízes (338 µg/ml) inibiu a atividade da aromatase *in vitro*. Uma fração solúvel em heptano do extrato foi o inibidor mais eficaz (IC₅₀ = 9 µg/ml). Tanto o ácido ursólico quanto o 14-

octacosanol isolados de um extrato de metanol das raízes inibiram a atividade da aromatase *in vitro* (60). No entanto, a raiz da urtiga contém apenas pequenas quantidades desses componentes e o princípio ativo para uma inibição da aromatase clinicamente relevante ainda precisa ser definido (54).

Efeito sobre a capacidade de ligação de SHBG as hormonas sexuais. A SHBG (globulina de ligação de hormonas sexuais) é uma proteína do plasma sanguíneo que se liga aos androgénios e estrogénios circulantes, regulando assim a sua concentração livre no plasma (54). Aumento da capacidade de ligação de SHBG a testosterona e di-hidrotestosterona resultam em hiperplasia, como uma compensação pela diminuição das hormonas e aumento na atividade da 5- α -redutase (60).

Num ensaio procuraram determinar se os extratos específicos de *Urtica dioica* L., tinham a capacidade de modular a ligação da SHBG ao seu recetor nas membranas prostáticas humanas. Quatro extratos foram examinados: aquoso, alcoólico, aglutinina e stigmasta-4-en-3-ona. Destes, apenas aquoso foi ativo. Inibiu a ligação da SHBG ao seu recetor. A inibição estava relacionada com a dose, começando com cerca de 0,6 mg/ml e inibindo completamente a ligação a 10 mg/ml. Num outro ensaio um extrato hidroalcoólico de 10% da raiz reduziu a capacidade de ligação da SHBG (isolado de plasma humano) a 5 α -di-hidrotestosterona em 67% *in vitro* (66).

Inibição da atividade da 5 α -redutase. O nível plasmático aumentado de di-hidrotestosterona (DHT) está associado ao desenvolvimento da HBP. Desse modo, os inibidores da 5- α -redutase (enzima que converte a testosterona em DHT) e os inibidores da ligação ao recetor de andrógeno são alternativas viáveis no tratamento da HBP. Um estudo apresentou que o extrato com metanol 30% inibiu a 5- α -redutase apenas em altas concentrações (≥ 12 mg/ml). No caso do extrato com etanol 60% não teve impacto na conversão da testosterona em DHT. Por outro lado, o extrato de metanol 20% a uma concentração de 0,5 mg/ml não inibiu a 5- α -redutase *in vitro* ou a ligação da DHT marcada radioativamente ao recetor de andrógeno prostático do rato, e também não inibiu o crescimento da próstata estimulado por testosterona ou DHT em ratos castrados em doses de 276 e 1380 mg de extrato/dia (54).

Efeito sobre o crescimento de células no tecido hiperplásico. Os efeitos biológicos dos andrógenos na próstata não são mediados apenas através da ligação a recetores de esteróides no núcleo, mas também através da interação com recetores na membrana plasmática das células-alvo como um exemplo desses é a Na/K-ATPase. Num estudo foram avaliados extratos de solventes orgânicos (hexano, éter, acetato de etilo e butanol) da raiz da urtiga (0,1 mg/ml). No final apresentaram 28-82% de inibição da atividade da Na/K-ATPase em células humanas do tecido hiperplásico. Compostos esteroides da raiz, como estigmast-4-en-3-ona, o estigmasterol e o campesterol inibiram a atividade da enzima em 23-67% (68).

13.1.11. Estudos clínicos

Um grande estudo cruzado publicado em 2005 investigou o efeito da terapia com um extrato de *Urtica dioica* L., no alívio dos sintomas do trato urinário inferior (STUI). Pacientes com STUI (N = 620) foram randomizados para tomar um extrato fluido da raiz da urtiga feito por percolação fracionada e padronizado para 100 mg/mL (nenhuma informação adicional

fornecida) ou placebo três vezes por dia com as refeições. Ao final de seis meses, os pacientes foram avaliados pelo Índice Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS). Além disso, foram medidos a taxa de fluxo urinário máxima (Qmax), o volume de urina residual pós-vazio (PVR), os níveis de antígeno específico da próstata (PSA) sérico, os níveis da testosterona e o tamanho da próstata. Além disso, no final do teste, ambos os grupos tomaram a preparação da urtiga até 18 meses. Dos 558 pacientes que completaram o estudo 81% no grupo da urtiga relataram melhoria de STUI em comparação com 16% no grupo do placebo. O IPSS e o Qmax melhoraram mais com a preparação da urtiga do que com o placebo, e a PVR diminuiu apenas no grupo da urtiga. Nenhum dos grupos apresentou alterações nos níveis séricos da PSA ou níveis da testosterona. Além disso, os pacientes que tomaram extrato da urtiga até 18 meses adicionais apresentaram ainda melhorias significativas (50).

Num outro estudo 50 pacientes com HBP do grau I e II inscritos em um estudo duplo-cego e controlado foram tratados diariamente por 9 semanas com 600 mg de preparação do extrato de *Urtica dioica* L., (n = 25) ou placebo (n = 25). Um aumento significativo de 44% no volume de micção (ml) e uma diminuição altamente significativa nos níveis séricos da SHBG foram observados. O fluxo urinário máximo (ml/s) melhorou em 8,6% no grupo tratado, mas diminuiu no mesmo grau no grupo placebo (65).

Também um estudo alemão multicêntrico, randomizado, controlado por placebo em 2004 examinou Bazoton-uno (459 mg de extrato seco da raiz da urtiga por comprimido) para sua eficácia no tratamento a longo prazo na HBP. Os pacientes com HBP (N = 246) foram incluídos no estudo (que teve uma fase inicial de placebo de quatro semanas seguida por uma fase de terapia de 52 semanas) e foram randomizados para tomar Bazoton-uno ou placebo uma vez por dia após o café da manhã. As avaliações clínicas foram realizadas nas semanas: 4, 12, 24, 36 e 52. Durante o curso do estudo, o IPSS médio melhorou continuamente no grupo do teste em comparação com o placebo. O Qmax e o volume médio de urina residual mostraram uma melhoria pronunciada no grupo de teste em comparação com o grupo do placebo, mas a mudança não foi estatisticamente significativa (51).

Em comparação com outros ensaios foi feito um ensaio clínico duplo-cego (N=248 pacientes com HBP sintomática) para investigar o efeito do extrato de *Urtica dioica* L., nos sintomas clínicos. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em quatro grupos de tratamento com urtiga 3 g/dL, 5 g/dL, 7g/dL e tratamento com Prazosina 1 mg sozinho como grupo controle. Os sintomas clínicos, a qualidade de vida dos pacientes e o nível sérico de PSA foram medidos antes e 2 meses após a intervenção. Os resultados do estudo mostraram diferenças significativas entre os quatro grupos após a intervenção no IPSS e qualidade de vida dos pacientes, enquanto nenhuma diferença significativa foi encontrada para os níveis séricos de PSA. As comparações mostraram melhorias significativas no IPSS dos pacientes com concentrações 5 g/dL e 7 g/dL. Os resultados do estudo mostraram que o consumo simultâneo de doses maiores até 7 g/dL com Prazosina, em comparação com o consumo de Prazosina sozinho, resultou ainda mais em melhorias significativas nos sintomas clínicos da HBP (64).

13.1.12. Toxicidade

Toxicidade aguda e crônica de *Urtica dioica* L., foi estudada através da determinação da dose letal 50% (LD50). Doses intravenosas maiores que 500 mg/kg causaram hipotensão transitória e arritmias cardíacas. Após a injeção intravenosa, a LD50 foi de 19.286 mg/kg para uma infusão do extrato da urtiga de 100 mg/mL e 17.213 mg/kg para um extrato aquoso (3: 1) 109 mg/mL em ratos. Enquanto, a administração oral de uma infusão das raízes pode ser tolerada até 1,310 g/kg de peso corporal. Extrato da urtiga padronizado em doses com concentração até 50% não mostrou mortalidade em ratos (59).

Num outro estudo de toxicidade e comportamento bruto foram realizados em ratos Wistar, de ambos os sexos, por gavagem dos extratos ativos em diferentes doses (250, 500, 1000 e 2000 mg/kg). Após 24 horas de administração nenhuma mortalidade foi observada durante o período de 24 horas nas doses testadas e os animais não apresentaram sintomas tóxicos como convulsão, ataxia, diarreia ou aumento da diurese, exceto o quarto grupo (2000 mg/kg), que exibiu sintomas como diarreia e diurese (63).

13.1.13. Reações adversas

O risco de eventos adversos durante o tratamento com o extrato de *Urtica dioica* L., é muito baixo, assim como a sua toxicidade. A planta é geralmente considerada segura quando usada de acordo com as instruções. Os efeitos colaterais ocasionais incluem queixas gastrointestinais leves (por exemplo, náuseas, vômitos e diarreia), retenção de líquidos, sudorese e urticária ou erupção na pele (principalmente por uso tópico). É importante ter cuidado ao manusear a planta, porque tocá-la pode causar erupção na pele (52, 53).

13.1.14. Interações

Devido ao teor de vitamina K na folha de urtiga, a substância à base de plantas ou suas preparações podem diminuir a eficácia de anticoagulantes como Varfarina. De acordo com dados descritos na literatura o teor de vitamina K é de 0,16-0,64 mg/100 g. Com base em uma dose diária máxima equivalente a 15 g que correspondem a 24-96 µg de vitamina K. A dosagem terapêutica de vitamina K (via oral) é de 10-20 mg por dia. Por isso podemos concluir que vitamina K neste caso, apresentando menos de 1% da dose efetiva, não vai apresentar nenhuma interferência (54).

13.1.15. Contraindicações e precauções

O extrato da raiz e folha é contraindicado em casos de alergia conhecida a plantas da família *Urticaceae*. Devido aos seus efeitos sobre o androgênio e o metabolismo do estrogênio, o uso do extrato da raiz não é indicado durante a gravidez e a lactação. O uso não é recomendado em crianças menores de 12 anos devido à falta de experiência. (53, 60).

13.2. *Cucurbita pepo* L.

13.2.1. Identificação

Nomenclatura botânica oficial: *Cucurbita pepo* L., (1753).

Sinónimos: *Cucurbita aurantia* Willd., *C. courgero* Ser., *C. esculenta* Gray, *C. fastuosa* Salisb., *C. melopepo* L.

Nomes populares: Abóbora (Portugal), Pumpkin, Abobora, Bucka, Calabaza, Cubini, Duraffere, Dubba, Dynia.

Parte utilizada: frutos (polpa e casca), sementes e flores.

13.2.2. Distribuição geográfica e habitat

Cucurbita pepo L., é uma planta que pertence à família *Cucurbitaceae* nativa do leste dos Estados Unidos e México e cultivada em todo o mundo pelos seus frutos. O gênero *Cucurbita* compreende muitas espécies (cerca de 20) difundidas na Europa, Ásia e América. As mais populares na Europa Central e do Norte são: *Cucurbita pepo* L., *Cucurbita moschata* Duch e *Cucurbita maxima* Duch. A espécie *Cucurbita pepo* L., é uma cultura típica de áreas com climas frios ou temperados. Destaque que também existem variedades que se adaptam ao nível do mar. A abóbora é uma cultura de estação quente, que requer muito sol e boa drenagem para desenvolver-se de maneira ideal e cresce melhor em temperaturas entre 18 e 25 °C (77). A planta terá melhor rendimento se for cultivada em um solo fértil e rico em matéria orgânica e com um pH entre 6,5 e 7,5. A abóbora deve ser plantada a pleno sol e com bastante humidade do solo devido ao seu sistema radicular raso. Os frutos são colhidos de setembro a outubro. Em Portugal é cultivada principalmente na zona do Norte e do Centro do país (78, 80).

13.2.3. Descrição botânica da planta

Cucurbita pepo L. é uma planta rasteira ou trepadeira, monoica (flores unissexuais, com macho e fêmea localizadas na mesma planta) e anual. É resistente a baixas temperaturas, mas não geadas severas. O sistema de raiz superficial é ramificado, crescendo a partir de uma raiz principal bem desenvolvida. Os caules são rugosos e cerdosos, ramificando-se de 6 a 24 cm de comprimento, frequentemente enraizando-se nos nós. As folhas são grandes, suborbiculares, frequentemente lobadas, arredondadas com pecíolos de 5 a 25 cm que são ovado-cordados com ou sem manchas brancas na superfície e com três a cinco lóbulos apiculados arredondados ou obtusos. As flores são amarelas (Figura 6), comumente solitárias, e ocasionalmente as masculinas são em fascículos. As flores masculinas possuem pedúnculos longos, três estames, filamentos livres, anteras lineares e coniventes. As flores femininas são pedunculadas curtas, com ovário inferior, oblongo ou unipolar, com 3-6 placentas pluriúvuladas, estilizado em camisa e estigma de 3-5 lobos. O fruto é uma baga com forma globosa a ovoide-elíptica, oval, cilíndrica, achatada ou globular que possui uma cavidade interna onde se localizam fibras e sementes. Existem várias colorações da pele e polpa da abóbora, as mais comuns são: branca,

amarela, laranja. As sementes são ovais-elípticas, achatadas, 15–25 mm e de cor marrom escuro a preto ou branco cremoso (73, 76, 87).



Figura 6: *Cucurbita pepo* L., flores, frutos e sementes, adaptado a partir de (78, 86, 87).

13.2.4. História de uso da planta

O extrato de *Cucurbita pepo* L., é um medicamento tradicional à base de plantas muito conhecido, utilizado ao longo dos séculos na Europa. O seu uso medicinal foi descrito em muitos manuscritos e livros didáticos bem conhecidos. O cultivo de abóbora na Europa remonta ao antigo e tempos medievais. *Cucurbita pepo* L., tem sido tradicionalmente usada como diurético e anti-helmíntico na Europa desde a época medieval. A abóbora foi mencionada nos manuscritos de Hipócrates, Dioscórides no século XV-XVI. A planta é utilizada há mais de 30 anos na União Europeia, principalmente como remédio para várias dificuldades associadas a um aumento da próstata e problemas de micção relacionados a bexiga irritável (70).

13.2.5. Características organolépticas

As sementes da abóbora têm odor indistinto, mas o sabor é muito suave, oleoso e ligeiramente semelhante a nozes (89).

13.2.6. Composição química

Cucurbita pepo L., é uma fonte rica e natural de fitoesteróis, proteínas, ácidos gordos poli-insaturados, vitaminas antioxidantes, carotenóides, tocoferóis e outros (Figura 7). As sementes contêm óleo com os principais componentes de ácidos gordos sendo: ácido palmítico, palmitoléico, esteárico, oléico, linoléico, linolênico, gadoléico. Na sua composição química as sementes contêm como constituintes ativos os fitosteróis primários Δ^5 - Δ^7 - Δ^8 (incluindo por exemplo, sitosterol, campesterol, estigmasterol, clerosterol e isofucosterol). Os esteróis Δ^7 têm uma estrutura química semelhante à DHT, como tal, podem inibir competitivamente a ligação da DHT aos seus recetores.

Os frutos de *Cucurbita pepo* L., representam, comparando com sementes um baixo teor de gordura (2,3%), mas tem elevado teor de carboidratos (66%), carotenóides (171,9 $\mu\text{g/g}$). As proteínas apresentam só 3%. O valor alimentar por 100 g é: calorias 80 kcal, fibra bruta 11,46%,

cinzas 16%. A análise mineral indica que a polpa da abóbora contém altos níveis de vários elementos químicos de interesse como Mn, Fe, Cu, Pb, P, Ni, Ca, Mg e Na (73, 89).

Os frutos maduros com polpa amarela e laranja são ricos em β -caroteno e precursor da vitamina A. Vários componentes como vitamina E, C, K, B2, carotenos, xantofilas e compostos fenólicos também foram relatados (80).

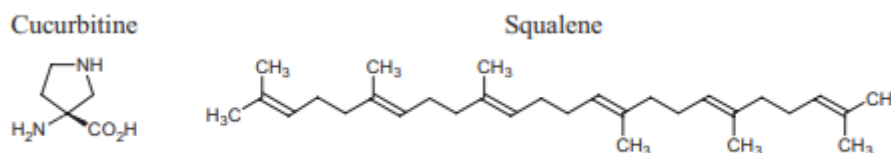


Figura 7: Estruturas químicas de alguns dos constituintes de *Cucurbita pepo* L., adaptado a partir de (89).

13.2.7. Uso medicinal

Cucurbita pepo L., é usada como um vegetal, bem como no tratamento de várias doenças em todo o mundo. A parte mais preferível da planta é a semente usada para o tratamento de hiperplasia benigna da próstata, cancro da próstata, doenças urinárias, nefrite, bronquite, hemorroidas, reumatismo, cegueira, aborto espontâneo e anemia. O fruto da planta é usado para curar diferentes doenças por meio de práticas tradicionais que vão abranger problemas com olhos, estômago, ardor, garganta, dor no peito, febre, tosse, dentes e também problemas urinários (85).

Segundo vários estudos *Cucurbita pepo* L., aprovou a sua importância nos diabetes, visto que esta planta auxilia na redução da glicose sanguínea com o incremento da insulina plasmática e apresentou atividade antidiabética em ratos (81, 83). A casca de abóbora também era usada para o tratamento de doenças hepáticas, úlcera péptica, sangramento gastrointestinal e diversos tipos de feridas, incluindo feridas por queimadura devido à sua natureza fria e húmida. Há uma outra importância medicinal da abóbora, incluindo atividade antimicrobiana. O óleo de abóbora inibe *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* na concentração de 2,0% (82). Descobriu-se que as sementes da abóbora têm ação anti-helmíntica e eram comidas frescas ou assadas para o alívio de dores nos músculos abdominais causadas por vermes intestinais (80).

13.2.8. Formas de uso

O fruto maduro é doce e usado para fazer confeitaria, bebidas, sopas, torradas ou cozidas. As sementes da abóbora são consumidas torradas ou cruas e também usadas como ingrediente de cereais, pão, bolos e saladas. O óleo de semente de abóbora é aceite como óleo comestível e nutracêutico (80).

De acordo com a EMA podem ser usadas sementes inteiras, maduras e secas. Das outras opções estudadas e hoje em dia utilizadas são: substâncias à base das sementes trituradas tais como:

extrato macio com solvente de extração etanol 92% (m/m), extrato seco com solvente de extração etanol 60% (v/v) e óleo gorduroso (70).

13.2.9. Posologia e modo de administração

Segundo a EMA foram estabelecidas as seguintes preparações com posologia determinada da *Cucurbita pepo* L., (sementes) para o alívio dos sintomas do trato urinário inferior relacionados a hiperplasia benigna da próstata ou relacionada a uma bexiga hiperativa.

Substância herbácea 2,5 - 7,5 g, 2 vezes ao dia ou preparações à base de planta:

- Substância à base de planta triturada 2,5 - 7,5 g, 2 vezes ao dia;
- Extrato macio 500 mg, 2 vezes ao dia;
- Extrato seco 105 mg, 3 vezes ao dia ou 152 mg, 2 vezes ao dia (em cápsulas ou comprimidos revestidos por película);
- Óleo gorduroso 1 - 1,2 g, 3 vezes ao dia (dose diária: 3 - 4 g).

As preparações são administradas pelos adultos e idosos em dose única, via oral. Relativamente a duração de uso é possível a administração a longo prazo. Não há necessidade relevante de uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos (70).

13.2.10. Estudos pré-clínicos

Uma opção comum de tratamento da HBP é a inibição da 5-alfa-redutases (5-ARIs). Num estudo *in vitro* em ratos investigaram se o extrato mole de semente da abóbora Uromedic® (500 mg), óleo das sementes e Δ 7-esteróis isolados poderiam inibir a conversão de testosterona para DHT por 5 α -redutases. Além disso, testou-se a competição com o [H] -DHT para a ligação ao recetor de androgénio (AR). O extrato comercial de *Serenoa repens* serviu como controlo positivo e Finasterida foi usada para quantificar a inibição da 5 α -redutase e DHT para quantificar a ligação de AR. O óleo das sementes de abóbora e o extrato mole das sementes da abóbora foram identificados como inibidores moderadamente ativos da 5 α -redutase com capacidades inibitórias quase semelhantes (IC < 5 mg/ml). Os Δ 7-esteróis isolados foram inibidores mais ativos (IC 50 = 0,3 mg/ml). Todos os três compostos de teste se ligaram ao AR de forma dependente da dose, com forte ligação por Δ 7-esteróis e ligação mais fraca por óleo e extrato mole de semente (72).

Num outro estudo foi descrita a influência do extrato de *Cucurbita pepo* L., na atividade da aromatase e 5- α -redutase em homogenatos de placenta humana e do rato, usando um extrato de concentração de 10 mg/ml. Em resultado cerca de 50% na redução da atividade da aromatase e 90% da inibição da 5- α -redutase foram alcançados. Posteriormente, no modelo de hipertrofia da próstata “*in vivo*”, o extrato da abóbora (100mg/kg) reduziu o peso da próstata em 31% vs 76% da injeção subcutânea de Finasterida (1 mg/kg) (74).

Mais uma investigação visa examinar o efeito do óleo das sementes da abóbora na hiperplasia induzida por testosterona na próstata de ratos. A hiperplasia foi induzida pela administração subcutânea de testosterona (0,3 mg/100 g de peso corporal) por 20 dias. A administração oral simultânea do óleo das sementes da abóbora (2,0 e 4,0 mg/100 g de peso corporal) teve duração

de 20 dias. O peso dos ratos foi registado semanalmente, e a influência da testosterona e do óleo das sementes da abóbora no ganho do peso dos ratos foi examinada. A testosterona aumentou significativamente a proporção do tamanho da próstata e este aumento induzido foi inibido em ratos alimentados com óleo das sementes da abóbora a 2,0 mg/100 g de peso corporal (84).

Um extrato supercrítico de dióxido de carbono das sementes (dose não declarada) apresentou efeito antagonismo no desenvolvimento da próstata quando administrada com testosterona em ratos castrados. Uma mistura de esterol isolada das sementes dose-dependente inibiu a ligação da DHT a fibroblastos na próstata humana em cultura. Após a pré-incubação de uma amostra de fibroblastos com 120 ng da mistura de esterol e outra com 240 ng da mistura, a ligação da DHT foi reduzida de 68,3% para aproximadamente 47% na primeira amostra e de 68,3% para 38% na segunda amostra (90).

13.2.11. Estudos clínicos

Muitos ensaios clínicos concentram-se na administração do óleo das sementes da abóbora como tratamento alternativo na HBP, bexiga hiperativa e alopecia androgénica. Os efeitos do óleo estão relacionados ao conteúdo de fitoesteróis e ácidos gordos insaturados. Os mecanismos propostos relacionados a essas eficácias são devidos aos seus efeitos inibitórios sobre a 5- α -redutase, efeitos anti-inflamatórios ou a capacidade de eliminar os radicais livres. Também, os efeitos do relaxamento no esfíncter da bexiga que podem ajudar aos pacientes com dificuldades de urinar (75).

Foi realizado um estudo observacional incluindo 2.245 pacientes com HBP (sintomas leves ou moderados). Os participantes administraram 500 mg ou 1.000 mg do extrato mole das sementes da abóbora diariamente por 12 semanas. Durante a terapia, as pontuações do IPSS melhoraram em 41% e as pontuações do índice da qualidade de vida em 46%. A frequência média de micção diminuiu de 6,7 para 5,1 pontos durante o dia e de 2,3 para 1 pontos durante a noite. A melhoria dos distúrbios disúricos, como dor ao urinar, queimação na micção, sensação de pressão e tensão, foi relatada por 52% dos pacientes. A frequência de micção registada no diário durante o dia e durante a noite foi reduzida passando 4 semanas com melhoria adicional após 8 semanas (88).

Mais um estudo randomizado parcialmente duplo-cego ao longo de 12 meses comparou o extrato das sementes, sementes da abóbora inteiras e placebo. Um total de 1.431 homens 50-80 anos, com HBP/LUTS (IPSS \geq 13 pontos) foram aleatoriamente escolhidos para administrar sementes da abóbora (5g), cápsulas com extrato das sementes da abóbora (500 mg) ou placebo correspondente. Após 1 ano quase 70% dos pacientes apresentaram uma diminuição de \geq 3 pontos no IPSS, e quase 60% dos pacientes relataram uma diminuição de \geq 5 pontos. A redução média do IPSS de 5,8 pontos que foi alcançada com as sementes da abóbora no presente estudo excede o resultado do placebo em 1,4 pontos. Os resultados deste estudo aumentam a evidência de que o tratamento com sementes da abóbora resulta em uma melhora substancial na HBP/LUTS. O alívio dos sintomas observado é acompanhado por uma melhoria clinicamente significativa na QV relacionada ao IPSS. O Qmax aumentou em todos os grupos (92).

Num outro estudo piloto monocêntrico de braço único foram investigados os efeitos de um extrato das sementes da abóbora hidroetanólico livre do óleo sobre os sintomas na HBP. Um

total de 60 homens com IPSS de 14,8 em média participaram, ingerindo o extrato uma vez ao dia antes de ir para a cama durante 3 meses. A alteração no IPSS dentro do período de tratamento foi avaliada. A frequência da noctúria foi registada no diário e o volume residual da urina pós-esvaziamento foi determinado. Após 12 semanas da suplementação, uma redução significativa dos sintomas em média de 30,1% foi observada para o IPSS total. O alívio dos sintomas teve um grande impacto na qualidade de vida e foi significativo após 8 e 12 semanas da intervenção. A noctúria diminuiu significativamente ao longo do tempo conforme confirmado pelo questionário IPSS e diário. O volume de urina residual pós-esvaziamento foi significativamente reduzido no final da intervenção (71).

13.2.12. Toxicidade

Num estudo de toxicidade os extratos de *Cucurbita pepo* L., na dosagem de 300 e 500mg/kg foram administrados em dois grupos de ratos. As taxas da mortalidade foram observadas após 72 horas. O LD50 foi determinado usando o gráfico e método de Litchfield e Wilcoxon. O teste da toxicidade aguda foi considerado não tóxico em dosagem de 300 e 500 mg/kg do extrato e não causou a morte dos animais testados (90). Outro estudo confirmou que a administração intraperitoneal de um extrato alcoólico-aquoso ou aquoso das sementes da abóbora em ratos teve uma dose letal média maior de 5000 mg/kg do peso corporal (91).

13.2.13. Reações adversas

De acordo com muitos estudos clínicos abertos depois da administração das sementes da abóbora nenhum efeito adverso grave foi registado, apenas queixas gastrointestinais leves (diarreia, náuseas, vômitos) que não ultrapassaram mais do que 4% dos pacientes. Por isso parece que após a administração dentro da faixa da dose terapêutica, não há risco de efeitos colaterais graves tais como: reações da hipersensibilidade (urticária, edema facial, reação anafilática /choque). Nenhum distúrbio sexual foi relatado durante o uso dos compostos de *Cucurbita pepo* L., (74).

13.2.14. Interações

Em 2001 foram descritos dois casos de distúrbios da coagulação com valores elevados de INR que foram associados ao medicamento de combinação (constituintes ativos: extratos de *Serenoa repens* L., *Cucurbita pepo* L. e vitamina E). O INR normalizou após a interrupção do tratamento. No entanto, a administração de vitamina E pura pode estar relacionada ao prolongamento do tempo de coagulação, portanto, uma relação causal para o extrato das sementes da abóbora nesta interação não pôde ser estabelecida (70).

13.2.15. Contraindicações e precauções

Os extratos do fruto e das sementes são contraindicados em casos de hipersensibilidade ou alergia. A alergia a *Cucurbita pepo* L., foi detetada em quatro pacientes com queixas de prurido, náusea e diarreia após ingestão oral. Níveis séricos específicos de IgE para *Cucurbita*

pepo L., foram encontrados em todos os casos. Um outro acontecimento foi registado após a ingestão em três pacientes com sintomas de coceira, inchaço da mucosa oral e asma. O immunoblot revelou que as sementes da abóbora contêm proteína alérgica 14 kDa que presumivelmente representa um homólogo da profilina panalérgica. Também foi observada alergia à abobrinha crua e determinado alérgeno profilina em 2 de 4 casos (70, 89). A segurança durante a gravidez e lactação não foi estabelecida para os extratos da abóbora. Na falta de dados suficientes, o uso durante a gravidez e lactação não é recomendado. O uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não é recomendado porque os sintomas do trato urinário inferior nessas populações requerem supervisão médica (70).

13.3. *Serenoa repens* (W. Bartram) Small

13.3.1. Identificação

Nomenclatura botânica oficial: *Serenoa repens* (W. Bartram) Small.

Sinónimos: *Serenoa serrulata*, *Sabal serrulata*.

Nomes populares: Palmeira anã americana (Portugal), Saw palmetto, American dwarf palm tree, Fan palm, Sabal, Sabal fructus.

Parte utilizada: fruto seco.

13.3.2. Distribuição geográfica e habitat

Serenoa repens (Figura 8) pertence à família *Arecaceae* é encontrada em áreas pantanosas ao longo da costa sudeste dos Estados Unidos (Carolina do Sul, Flórida e Alabama, e no interior até o Texas). A planta cresce em dunas, montes de areia, florestas de pinheiros, florestas de madeira dura e não é muito exigente do solo (ácido ou neutro). Como todas as palmeiras, a palmeira anã tem raízes que são micorrizas, o que permite seu crescimento em solo nativo pobre em nutrientes (102).

13.3.3. Descrição botânica da planta

Serenoa repens é uma palmeira monoica baixa e arbustiva com um caule rasteiro, horizontal, simples ou ramificado. Esta espécie tem vida longa e pode crescer por 500-700 anos. Tem um rizoma subterrâneo do qual crescem 3 a 7 folhas todos os anos. As folhas são coriáceas, verdes ou esverdeadas, caracterizadas pela forma de palmoide e leque, com até um metro de diâmetro, e são divididas em 18-30 segmentos. Elas têm pecíolos até 1,5 m de comprimento, mais longos que a lâmina da folha, e cobertos com espinhos afiados, e por isso a palmeira anã é frequentemente chamada de palma serrilhada lateral. Os ramos férteis produzem entre uma e cinco inflorescências com flores pequenas, de cor creme e perfumadas, com três pétalas e seis estames. A palmeira é polinizada por insetos e floresce a partir de abril a julho. O fruto comestível é uma drupa, azulada a preta quando madura entre agosto e outubro, e se assemelha a azeitonas pretas em tamanho e forma. A fonte do extrato consiste no fruto seco e maduro (97).



Figura 8: *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, parte aérea, flores e frutos, adaptado a partir de (111).

13.3.4. História de uso da planta

Várias sociedades na América usaram palmas na medicina tradicional. O primeiro uso do extrato de *Serenoa repens* (SPE) é atribuído aos nativos americanos, para distúrbios geniturinários. No início dos anos 1700, os nativos americanos no que hoje é a Flórida utilizaram a palmeira anã para tratar o inchaço e a inflamação da próstata, atrofia testicular e disfunção erétil, também como um expetorante e antisséptico. Os índios Seminole e Maya usaram *Serenoa repens* como um tônico.

Na década de 1870, os frutos começaram a ser investigados pelas suas propriedades medicinais. Vários efeitos foram relatados, tanto digestivo (estimular o apetite e fornecer nutrição) e reprodutivos (aumentar o tamanho e a capacidade de secreção das glândulas mamárias, diminuir a irritabilidade ovariana e uterina, aliviar a dismenorrea, melhorar a disfunção ovariana, diminuir o aumento da próstata etc.). Os frutos da palmeira anã foram oficialmente listados na Farmacopeia dos Estados Unidos na primeira metade do século XX. O uso da planta é mais comum na Europa e um pouco menos popular nos Estados Unidos (93, 95, 100).

13.3.5. Características organolépticas

Os frutos da palmeira anã têm odor pronunciado, aromático, frutado e o sabor um pouco doce, aromático e ligeiramente acre (94).

13.3.6. Composição química

Os extratos de *Serenoa repens* são misturas complexas (Figura 9) constituídas principalmente de ácidos gordos livres (85%) ou ácidos gordos esterificados (aproximadamente 2% de ésteres metil-etílicos e 5-6% de triglicérides) e em menor quantidade, mas também com grande potencial na HBP são os fitoesteróis (3%). Os principais ácidos gordos livres são os ácidos láurico (30%), oléico (30%), mirístico (10%), palmítico (10%), linoléico, linolénico e também ácido cáprico, caprótico, caprílico e miristoléico. Dos esteróis foram detetados beta-sitosterol, beta-sitosterol-3-O-beta-D-glicosídeo, beta-sitosterol-3-O-beta-D-diglicosídeo e vários ésteres de beta-sitosterol com ácidos gordos saturados e também campesterol e estigmasterol.

Além de ácidos gordos livres ou esterificados e fitosteróis foram detetados outros constituintes: carboidratos (polissacarídeos com um caráter ácido: galactose, arabinose), ácido urônico, açúcar invertido e manitol. Flavonóides (isoquercitrina, rutina, caempferol-3-O-beta-D-glucosídeo e roifolin), triterpenos (1%) e álcoois gordos (0,8 a 1,1%) também foram detetados. Outros componentes menores, como poliprenóis, carotenóides, tocoferóis, hidrocarbonetos e compostos voláteis (1%) também foram descritos (95, 114).

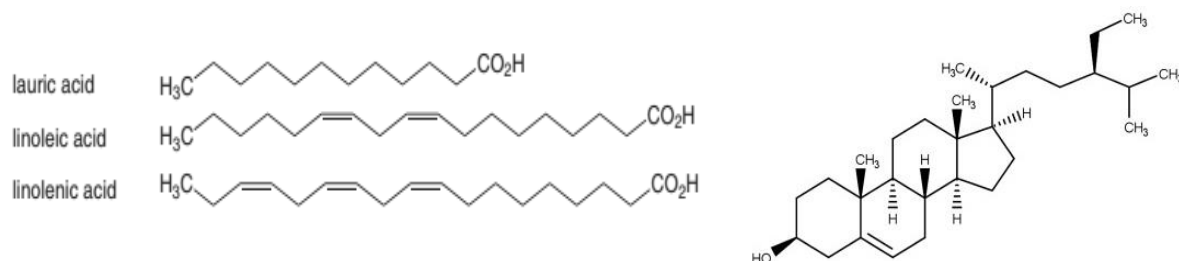


Figura 9: Estruturas químicas dos principais constituintes de *Serenoa repens* (ácido laúrico, linoléico, linolénico e β -sitosterol), adaptado a partir de (94,114).

13.3.7. Uso medicinal

Hoje em dia, devido à sua composição benéfica, a palmeira anã encontrou aplicação nas indústrias alimentar, farmacêutica e cosmética. A espécie *Serenoa repens* é considerada uma planta medicinal, e o extrato produzido através dos seus frutos mostra a sua eficácia para o tratamento de diversas doenças, incluindo hiperplasia benigna da próstata, prostatite, disfunção erétil, calvície, ejaculação precoce e várias outras. O extrato do fruto da palmeira anã é comumente utilizado para tratar a hipertrofia benigna da próstata (HPB) (93, 96). Pode ser utilizado como alternativa aos fármacos sintéticos na prevenção da alopecia androgénica (104).

13.3.8. Formas de uso

As formulações fitoterápicas preparadas a partir de *Serenoa repens* são hoje em dia utilizadas no tratamento da HBP incluem extratos líquidos, frutos secos, pós e tinturas. A fonte do extrato são os frutos maduros parcialmente secos. Vários métodos de extração são usados por diferentes fabricantes, por isso é provável que um produto não seja equivalente a outro. As preparações dos frutos podem ser obtidas usando uma técnica para extrair compostos de material vegetal, dissolvendo-o em um solvente que pode ser hexano ou etanol, o qual depois é parcialmente evaporado para obter um extrato macio.

Três tipos de extratos estão disponíveis comercialmente: hexânicos, supercrítico de CO₂ (sCO₂) e etanólicos, de várias marcas. De acordo com a EMA apenas o extrato hexânico (lipidosterólico n-hexano) é considerado medicamento à base de plantas para o tratamento sintomático da HBP devido à sua eficácia clínica positiva e comprovado por ser mais amplamente estudado em muitos ensaios clínicos (95).

13.3.9. Posologia e modo de administração

Para o alívio dos sintomas do trato urinário relacionados à hiperplasia benigna da próstata, após condições graves terem sido excluídos por um médico a dosagem recomendada para administração oral do extrato de *Serenoa repens* é 1 comprimido de 160 mg 2 vezes ao dia (dose total de 320 mg por dia). A posologia recomendada em pó é de 1 colher de chá diluída em um copo de água 2 vezes por dia (93, 95). As infusões não são consideradas eficazes porque os ingredientes ativos (ácidos gordos) não são solúveis em água. Os frutos inteiros podem ser usados na dosagem recomendada de 1 a 2 g por dia (96). O extrato deve ser tomado com as refeições da manhã e da noite para minimizar possíveis distúrbios gastrointestinais. Não há indicação relevante para mulheres, crianças e adolescentes. É possível o uso a longo prazo (94, 99).

13.3.10. Estudos pré-clínicos

O mecanismo de ação preciso da palmeira anã não foi totalmente descrito. No entanto, vários estudos *in vitro* demonstraram que o extrato de *Serenoa repens* teve uma série de efeitos farmacológicos que incluem a inibição da 5 α -redutase e a inibição da ligação de DHT aos receptores androgénicos no componente citosólico das células da próstata e, também, tem efeito anti-inflamatório e efeito anti proliferativo (Figura 10).

Os ácidos gordos são os principais constituintes do SPE. Estes mostraram atividade de ligação ao recetor α_1 -adrenérgico, bem como efeitos inibitórios na 5 α -redutase sugerindo que os ácidos gordos no SPE contribuem para o alívio dos sintomas da HBP por meio do relaxamento do tônus muscular e da inibição do metabolismo da testosterona (99, 110)

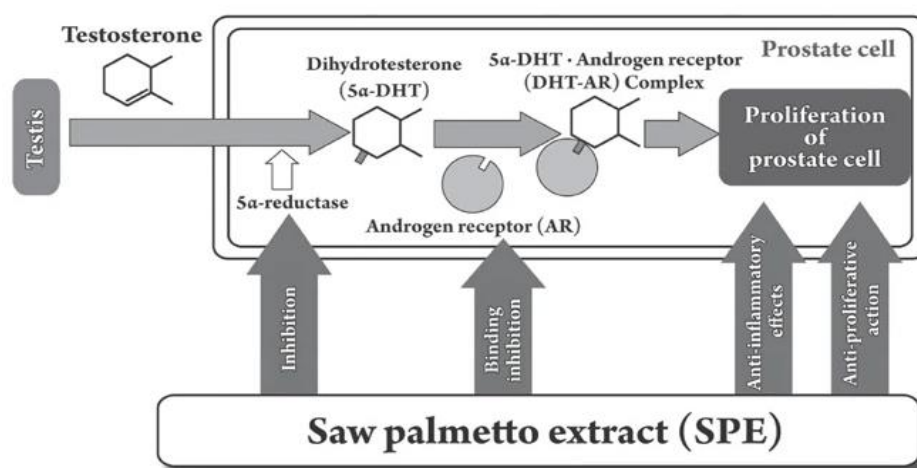


Figura 10: Mecanismos possíveis de ação farmacológica do extrato de *Serenoa repens*, adaptado a partir de (107).

Os fitoesteróis são constituintes relativamente menores do SPE. Estudos têm sugerido que os fitoesteróis podem ser benéficos no tratamento da HBP devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e redutores do colesterol. Num estudo o β -sitosterol inibiu a proliferação de

células do cancro da próstata humano e o crescimento de tumores derivados das células do cancro da próstata humano PC-3 (110).

Efeito anti-andrógeno. Num estudo um extrato lipidosterólico de *Serenoa repens* (LSESR) demonstrou inibir ambas as isoenzimas 5 α -redutase do tipo I e II em um sistema de expressão eucariótica, enquanto a Finasterida inibe principalmente a 5 α -redutase tipo 2. LSESR também inibiu a ligação do ligante [H] metiltrienolona aos recetores de androgênio no componente citosólico das células da próstata do rato e inibiu a ligação de [H] DHT para seu recetor em fibroblastos de prepúcio humano (99).

Efeito anti-inflamatório. Estudos mais recentes destacaram a observação de que a inflamação intraprostática medeia o desenvolvimento e progressão da HBP. O risco de retenção urinária devido à HBP foi significativamente maior em homens com inflamação da próstata do que naqueles sem inflamação da próstata. O tratamento com Permixon reduziu significativamente a expressão de genes regulados por inflamação, incluindo IL-6, CCL-5, CCL-2, COX-2 e iNOS nas linhas de células do cancro da próstata humano LNCaP e PC3. Uma dose oral (100 mg/kg de peso corporal/dia) de Permixon por 28 dias diminuiu significativamente o peso do tecido e o índice de proliferação em modelo de ratos com hiperplasia da próstata envolvendo superexpressão específica da próstata de uma prolactina (Prl) transgene, a saber, modelo probasin (Pb-Prl). Neste modelo Pb-Prl, a administração de Permixon reduziu a inflamação prostática tanto histológica quanto molecular (por exemplo, regulação negativa dos perfis de citocinas com redução significativa da expressão de CCR7, CXCL6, IL - 6 e IL - 17 (107).

Efeito anti-proliferativo. Os estudos também sugeriram que o tratamento com SPE pode inibir o crescimento da próstata pelo aumento da apoptose, conforme descrito abaixo. O tratamento com SPE inibiu o crescimento celular via inibição da proliferação induzida pelo fator de crescimento da insulina-1 e aumentou o índice apoptótico na linha de células epiteliais da próstata P69. O SPE induziu a morte celular apoptótica em células do cancro da próstata humano PC3 e LNCaP através da via apoptótica intrínseca (107).

13.3.11. Estudos clínicos

Em um ensaio comparativo dos efeitos anti-estrogénicos onde os homens com HBP recebendo *Serenoa repens* 320 mg/dia por 3 meses demonstrou redução nos níveis de DHT no tecido prostático semelhantes aos observados com Finasterida 5 mg/dia (99,107). Tem havido alguma preocupação de que *Serenoa repens* possa mascarar o cancro da próstata, reduzindo níveis de antígeno específico da próstata. No entanto, um estudo randomizado de mais de 1.000 pacientes não demonstrou este efeito nos níveis da PSA (96).

Também em outros ensaios clínicos controlados em homens com HBP, a administração oral de *Serenoa repens* 160 mg duas vezes ao dia durante 1 a 3 meses foi geralmente superior ao placebo na melhoria dos sintomas subjetivos, como disúria, bem como parâmetros objetivos. A frequência de noctúria foi reduzida em 33 a 74%, enquanto a frequência urinária durante o dia diminuiu em 11 a 43% e o pico de fluxo urinário aumentou em 26 a 50% com *Serenoa repens*. Os valores correspondentes para o placebo foram de 13 a 39%, 1 a 29% e 2 a 35% (99).

Mais um estudo avaliou a eficácia e tolerabilidade de Permixon 160 mg (extrato lipidosterólico de *Serenoa repens*) duas vezes ao dia, administrado por 2 anos. 155 homens com HBP diagnosticada clinicamente e queixas de sintomas prostáticos foram incluídos no estudo. Aos 6, 12, 18 e 24 meses, o escore internacional de sintomas da próstata (IPSS), a qualidade de vida e o escore da função sexual foram registados, e os valores urodinâmicos e biológicos foram medidos. Os eventos adversos foram registados a cada 3 meses. O IPSS e a qualidade de vida melhoraram significativamente desde o início em cada momento de avaliação. Ao final do estudo e a cada avaliação, o fluxo urinário máximo também melhorou significativamente. O tamanho da próstata diminuiu. A função sexual permaneceu estável durante o primeiro ano de tratamento e melhorou significativamente durante o segundo ano. Nove pacientes relataram 10 eventos adversos, nenhum relacionado ao tratamento. As melhorias nos parâmetros da eficácia começaram aos 6 meses e foram mantidas até 24 meses. Esses dados demonstram a eficácia e a tolerabilidade a longo prazo de Permixon e apoiam o seu uso como terapia médica de primeira linha para HBP sintomática não complicada (115).

Outro estudo interessante com extrato de *Serenoa repens* (Permixon) envolveu uma comparação com a Finasterida, o inibidor da 5 α -redutase. Este foi um estudo de 6 meses, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de 1.098 pacientes. O IPSS melhorou na mesma medida em ambos os grupos (37% com Permixon versus 39% com Finasterida). O pico de fluxo também melhorou em grau semelhante em ambos os grupos (2,7 mL/s com Permixon versus 3,2 mL/s com Finasterida). Houve também uma diminuição estatisticamente significativa na urina residual no grupo da Finasterida. Os níveis de PSA permaneceram inalterados no grupo do Permixon e caíram no grupo da Finasterida em 41%. O tamanho da próstata diminuiu mais no grupo da Finasterida do que no grupo do Permixon (18% versus 6%) (116).

Outros estudos randomizados avaliaram os efeitos de uma associação chamada PRO 160/120, consistindo em 160 mg do extrato de *Serenoa repens* e 120 mg do extrato de raiz de *Urtica dioica* L. Um total de 257 pacientes com sintomas moderados e graves foram tratados com PRO ou placebo (uma cápsula, 2 vezes ao dia, durante seis meses). A eficácia do tratamento foi superior ao placebo para atenuação dos sintomas inflamatórios e obstrutivos. A mesma combinação foi testada em 140 pacientes, durante quinze meses, e foi comparada com a Tansulosina (0,4 mg/dia). Este estudo concluiu boa eficácia do PRO e da Tansulosina no tratamento de STUI causado por HBP, e ambos os tratamentos foram bem tolerados (8).

Existem muitos estudos onde os autores não comprovam a eficácia do SPE superior ao placebo. Em 2008, um grupo avaliou sete marcas de *Serenoa repens* comercializadas, usando um ensaio de atividade da 5 α -redutase envolvendo células epiteliais e fibroblastos co-cultivadas por 10 dias. Todos os extratos testados inibiram ambas as isoformas da 5 α -redutase, embora tenha havido variação acentuada na potência entre os diferentes extratos. As variações quantitativas e qualitativas no ingrediente ativo são provavelmente responsáveis por essas diferenças (113).

13.3.12. Toxicidade

Acredita-se que a palmeira anã seja bastante segura, embora os estudos de toxicologia formal não tenham sido concluídos. Um estudo não encontrou efeitos mutagênicos ou teratogênicos

em ratos e cães que foram alimentados com *Serenoa repens* na dosagem de 2 g/kg/dia durante seis meses, e essa dosagem foi bem tolerada. Nenhuma alteração clinicamente relevante nos parâmetros laboratoriais foi encontrada em ensaios clínicos humanos (96).

Num outro estudo foi avaliado o efeito de *Serenoa repens* na função hepática dos ratos, medindo seus efeitos em várias enzimas e na formação de malondialdeído (MDA), um subproduto da peroxidação lipídica. Um aumento significativo nesses parâmetros é considerado uma indicação de toxicidade hepática. Trinta e seis ratos foram divididos em 6 grupos de 6 animais cada. Eles foram tratados por 2 ou 4 semanas com um placebo ou um extrato de *Serenoa repens* em doses de 9,14 e 22,86 mg/kg/dia. Os resultados não mostraram nenhuma diferença significativa no peso corporal do animal, atividade enzimática ou formação de MDA em qualquer momento ou nível de dosagem, em comparação com os controles (112).

13.3.13. Reações adversas

Os estudos clínicos de curto e longo prazo mostraram que os extratos dos frutos de *Serenoa repens* são muito bem tolerados. Os acontecimentos adversos notificados com mais frequência nos ensaios clínicos foram problemas gastrointestinais ligeiros tais como: dor abdominal, náuseas ocasionais, diarreia. Também foram relatadas dor de cabeça, diminuição da libido e rinite (98, 101). Uma revisão sistemática da literatura que incluía vários ensaios clínicos demonstrou que os eventos adversos mais sérios, como morte e hemorragia cerebral, são raramente relatados. Além disso, nesses pacientes, mesmo a causalidade entre o evento adverso e o tratamento é questionável (100). Um outro ensaio clínico demonstrou que a Finasterida tem maior probabilidade de provocar a disfunção erétil (4,9 %) do que o extrato de *Serenoa repens* (1,1%) (108).

13.3.14. Interações

Segundo a EMA o extrato de *Serenoa repens* apresenta um risco aumentado de sangramento quando tomado juntamente com outros medicamentos como: Fenprocumon, Varfarina, Clopidogrel, Ácido Acetilsalicílico, NSAR (95).

13.3.15. Contraindicações e precauções

O uso de extrato da palmeira anã pode reduzir a coagulação do sangue, bem como aumentam a tendência a hematomas e sangramentos. Portanto, pessoas que têm um procedimento cirúrgico planejado devem parar de usar o extrato pelo menos duas semanas antes. A preparação não é recomendada durante a gravidez e amamentação ou durante o uso dos contraceptivos. Esta planta pode causar danos irreversíveis ao feto ou levar a um aborto espontâneo (105, 106). Relativamente às reações alérgicas à frequência com que estas aconteçam, de acordo com a EMA foram conhecidas, erupções cutâneas, e as reações de hipersensibilidade foram relatadas como sendo muito raras (<0,01%) (95).

14. Conclusões

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma das doenças urológicas mais comuns em homens idosos. Esta patologia é caracterizada por alta morbidade e baixa taxa de mortalidade, sendo considerada um problema de saúde pública por condicionar significativamente a qualidade de vida do homem e do seu bem-estar. O objetivo do tratamento prende-se principalmente com o alívio dos sintomas, com prevenção da progressão da doença e do desenvolvimento das complicações. A terapêutica farmacológica e a cirurgia são úteis, dependendo da gravidade da doença, mas podem provocar efeitos adversos graves, comorbidades e complicações pós-cirúrgicas.

A Fitoterapia é uma terapêutica não convencional que tem vindo, ao longo das últimas décadas, a despertar o interesse da comunidade geral e científica, nomeadamente pelo seu possível papel na prevenção e tratamento das doenças da próstata. Existem várias plantas com ação promissora, que podem ser utilizadas na HBP. Tal como foi descrito ao longo deste trabalho os extratos de *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo* e *Urtica dioica* são amplamente utilizados em diversos países e indicados aos pacientes com sintomas leves a moderados da HBP.

Com base em estudos pré-clínicos, vários mecanismos de ação dos extratos das plantas foram postulados, incluindo a inibição da 5 α -redutase, o antagonismo alfa-adrenérgico e a inibição do recetor de estrogênio e outros. Ensaaios clínicos randomizados indicam eficácia significativa na melhoria dos sintomas urinários e da qualidade de vida do doente. Para além disso, exibem um bom perfil de segurança e geralmente são bem tolerados pelos doentes e não estão associados a efeitos adversos graves. Estudos experimentais e clínicos sugerem um papel crucial para SPE como uma terapia alternativa (ou como uma terapia complementar) para o tratamento de HBP/LUTS devido à longa história de utilização nesta patologia e existência de muitos ensaios clínicos que comprovaram a sua eficácia. No entanto, os extratos das outras plantas também provaram ser eficazes no tratamento da HBP, sendo também muito utilizados.

Em conclusão, é importante promover ainda uma maior investigação de plantas medicinais, por parte das entidades competentes, através de estudos clínicos adicionais com maior número de participantes e de maior duração do período de estudo. Isto é, para que efetivamente se consiga superar as limitações presentes em estudos precedentes, por forma a demonstrar, o verdadeiro valor terapêutico destes fitoterápicos e permitir melhores estratégias terapêuticas. Com tudo isto a importância das novas investigações não é substituir a terapêutica convencional, mas sim descobrir e demonstrar mais opções terapêuticas complementares disponíveis através da combinação de diferentes terapias (convencional e fitoterapia entre outras).

15. Referências Bibliográficas

1. Herbert Lepor. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia in the Aging Male Population. US National Library of Medicine National Institutes of Health. Reviews in Urology. Rev Urol. (2005); 7(4): S3–S12.
2. Herbert Lepor. Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History of Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology. Rev Urol. (2004); 6(9): S3–S10.
3. Lana Dvorkin and Kathy Song. Herbs for Benign Prostatic Hyperplasia. The Annals of Pharmacotherapy. Ambulatory Care. Ann Pharmacother. (2002); 36:1443-1452.
4. David D. Ørsted, Stig E. Bojesen, Sune F. Nielsen and Børge G. Nordestgaard. Association of Clinical Benign Prostate Hyperplasia with Prostate Cancer Incidence and Mortality Revisited: A Nationwide Cohort Study of 3 009 258 Men. European Urology. (2011); 60(4):691-698.
5. João Fernando da Silva e Francisco Botelho. HBP – Hiperplasia Benigna da Próstata. Associação Portuguesa de Urologia. [consult. 20-06-2021]. Disponível em: <https://www.apurologia.pt/publico/frameset.htm?https://www.apurologia.pt/publico/hbp.htm>
6. Shaun Wen Huey Lee, Esther Mei Ching Chan, Yin Key Lai. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. (2017); 7, article number: 7984.
7. Sciarra A, Mariotti G, Salciccia S, Gomez A, Monti S, Toscano V, Silverio F. Prostate growth and inflammation. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. (2008); 108(3–5):254-260.
8. Olta Allkanjari, Annabella Vitalone. What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? Life Sciences. (2015); 126(1):42-56.
9. Kevin T. McVary, Claus G. Roehrborn, Andrew L. Avins et al. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. American Urological Association. [consult. 20-06-2021]. Disponível em: [https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014\)](https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014))
10. Claus G. Roehrborn. Benign Prostatic Hyperplasia: An Overview. Reviews in Urology. Rev Urol. (2005); 7(9): S3–S14.
11. Kalyani Pathak, Ratna Jyoti Das. Herbal Medicine - A Rational Approach in Health Care System. International Journal of Herbal Medicine. (2013); 1(3):86-89.
12. Alshahrani S, McGill J, Agarwal A. Prostatitis and male infertility. Journal of Reproductive Immunology. (2013); 100(1):30-36.

13. Claus G. Roehrborn. Benign Prostatic Hyperplasia: An Overview. *Reviews in Urology. Rev Urol.* (2005); 7(Suppl 9): S3–S14.
14. Chughtai B, Forde C, Laor L, Hossack T, Woo H, Kaplan S. Benign prostatic hyperplasia. *Nature Reviews Disease Primers.* (2016); (2), article number: 16031.
15. Carson C, Rittmasster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Journal Urology.* (2003); 61(4.1): 2-7.
16. McVary K.T, Roehrborn C.G, Avins A.L, Barry M.J, Bruskewitz R.C, Donnell R.F, Foster H.E et al. Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Journal of Urology.* (2011); 185:1793-1803.
17. Fernández J.C, Cozar Olmob J.M, Fernández-Prod A, Martíne J.A, Brenes Bermúdezg F.J, Naval Pulidoh E, Moleroj J.M, Pérez Moralesk D. Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para atención primaria. *Actas Urologicas Espanolas.* (2010); 34(1):24-34.
18. George M. Norma da Direção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica Farmacológica da Hipertrofia Benigna da Próstata. (2011); 1:1–17.
19. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. *The Lancet.* (2003); 361(9366):1359-1367.
20. Roehrborn G, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol.* (2008); 179:616-21.
21. Michael Ittmann. *Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate.* Cold Spring Harb Perspect Med. (2018);8:a030346.
22. Amin M, Khalid A, Tazeen N, Yasoob M. Zonal Anatomy of Prostate. Department of Anatomy King Edward Medical University. *Articles.* (2010); 16:3.
23. American Urology Association. Urology Care Foundation. Prostate Cancer. [consult. 12-06-2021]. Disponível em: <https://www.urologyhealth.org/urologic-conditions/prostate-cancer>
24. Deters L, Costabile A, Gillenwater Y. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Medscape.* [consult. 12-06-2021]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/437359-overview#a2>
25. Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology.* (2019); 65:458–464.

26. Tanguay S, Awde M, Brock G, Casey R, Kozak J, Lee J, Nickel C, Saad F. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia in primary care. *Canadian Urological Association Journal*. (2009); 3(2): S92–S100.
27. Roehrborn C.G. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *International journal of impotence research*. (2008); 20: S11–S18.
28. Harry A. Guess. Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. *Epidemiologic Reviews*. (2001); 23:1.
29. Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja C, Nordling J, Emberton M, Gravas S, Michel C, Oelke M. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. *European Association of Urology*. (2009). [consult. 10-06-2021]. Disponivel em: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-BPH-2009.pdf>
30. Kathryn Brigham Egan. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms Prevalence and Incident Rates. *Urologic Clinics of North America*. (2016); 43(3):289-297.
31. Unnikrishnan R, Almassi N, Fareed K. Benign prostatic hyperplasia: Evaluation and medical management in primary care. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. (2017); 84(1):53-64.
32. Kirby R.S and Pool J.L Alpha adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *British Journal of Urology* (1997); 80:521–532.
33. Nickel J, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU International*. (1999); 84:976–981.
34. Pagano E, Laudato M, Griffo M, Capasso R. Phytotherapy of Benign Prostatic Hyperplasia. A Minireview. *Phytotherapy Research*. (2014); 28(7):949-955.
35. Neelima Dhingra e Deepak Bhagwat. Benign prostatic hyperplasia: An overview of existing treatment. *Indian J Pharmacol*. (2011); 43(1): 6–12.
36. Jonathan L. Edwards. Diagnosis and Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *American Family Physician*. (2008); 77(10):1403-1410.
37. Jacobsen S.J, Girman C.J, Lieber M.M. Natural History of Benign Prostatic Hyperplasia. *Elsevier Urology*. (2001); 58(6.1):5-16.
38. Herbert Lepor. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia in the Aging Male Population. *US National Library of Medicine National Institutes of Health. Reviews in Urology*. (2005); 7(4): S3–S12.

39. Harris E. Foster, Michael J. Barry et al. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. *The Journal of Urology*. (2011); 185:1793-1803.
40. Kok Bin Lim. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian Journal of Urology*. (2017); 4(3):148–151.
41. Kellogg Parsons J. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors US National Library of Medicine National Institutes of Health. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. (2010); 5(4):212–218.
42. Nickel J.C, Méndez-Probst C.E, Thomas F. Whelan T.F, Ryan F. Paterson R.F, Razvi H. Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Canadian Urological Association Journal*. (2010); 4(5):310–316.
43. Ribeiro J.C, Carvalho A.P, Santos A.R. Terapêutica actual da Hipertrofia Benigna da Próstata. *Urologia na Medicina Familiar. Serviço de Urologia, Hospital de São Marcos. Acta Urológica*. (2006); 23(1):93-99.
44. Elliot Fagelman and Franklin C. Lowe. Herbal medications in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BHP). *Urologic Clinics. Review Article*. (2002); 29(1):23-29.
45. Franklin C. Lowe, Elliot Fagelman. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. Elsevier Science Inc. *Clinical reviews. Urology*. (1999); 53(4):671-678.
46. Cicero G, Allkanjari O, Vitalone A, Busetto M, Cai T, Larganà G. Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Arch Ital di Urol and Androl*. (2019); 91(3):139–152.
47. Gayle Engels, Josef Brinckmann, HerbalGram. Americal Botanical Council. Stinging Nettle. *Urtica dioica, U. urens. Science*. (1988); 110:8-16. [consult. 12-05-2021]. Disponível em: <https://www.herbalgram.org/resources/herbalgram/issues/110/table-of-contents/hg110-herbpro-stingingnettle/>
48. Khan Nadiya Jan, Khan Zarafshan, Sukhcharn Singh. Stinging nettle (*Urtica dioica* L.): a reservoir of nutrition and bioactive components with great functional potential. *Journal of Food Measurement and Characterization*. (2017); 11:423–433.
49. Tabasum Fatima, Bazila Naseer and Syed Zameer Hussain. Stinging Nettle: A herb with tremendous pharmacological potential. *International Journal of Unani and Integrative Medicine*. (2018); 2(2):24-28.
50. Safarinejad R. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*. (2005); 5(4):1-11.

51. Schneider T, Rübber H. Dry extract of stinging nettle (Bazoton®-uno) in long-term therapy of benign prostatic syndrome (BPS). *Urologe*. (2004); 43:302-306.
52. Julia E, Chrubasik J.E, Roufogalis B.D, Wagner H. Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine*. (2007); 14(7-8):568-79.
53. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., folium. EMA/HMPC/508013/2007 [consult. 12-05-2021]. Disponivel em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-urtica-dioica-l-urtica-urens-l-folium_en.pdf
54. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., their hybrids or their mixtures, radix. EMA/HMPC/461156/2008.
55. Richard Whelan. Medicinal Herbalist. *Urtica dioica*. [consult. 12-05-2021]. Disponivel em: <https://www.rjwhelan.co.nz/herbs%20A-Z/nettles.html>
56. Karolina Jakubczyk , Katarzyna Janda et al. [Stinging nettle (*Urtica dioica* L.) botanical characteristics, biochemical composition and health benefits] *Pomeranian J Life Sci*. Article. (2015); 61(2):191-8.
57. Dhouibi R, Affes H, Salem B, Hammami S, Khaled S, Zeghal M, Ksouda K. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. (2020); 1:67-77.
58. Khan Nadiya Jan, Khan Zarafshan, Sukhcharn Singh. Stinging nettle (*Urtica dioica* L.): a reservoir of nutrition and bioactive components with great functional potential. *Journal of Food Measurement and Characterization*. (2017); 11:423–433.
59. Tabasum Fatima, Bazila Naseer, Syed Zameer Hussain. Stinging Nettle: A herb with tremendous pharmacological potential. *International Journal of Unani and Integrative Medicine* (2018); 2(2): 24-28.
60. WHO. World Health Organization. Monographs of selected medicinal plants. *Urtica dioica* L. radix. (2002); 2:329-341.
61. Bhuwan J, Minky M, Ajudhia K. Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. *International Journal of Green Pharmacy*. Review Article. (2014); 8(4):201-209.
62. Esposito S, Bianco A, Russo R, Isernia C, Di Maro A, Pedone V. Therapeutic Perspectives of Molecules from *Urtica dioica* Extracts for Cancer Treatment. Department of Environmental, Biological, and Pharmaceutical Sciences and Technologies, University of Campania “Luigi Vanvitelli”. *Molecules*. (2019); 24(15):2753.

63. Dar A, Ganai A, Yousuf R, Balkhi H et al. Pharmacological and toxicological evaluation of *Urtica dioica*, *Pharmaceutical Biology*. (2013); 51(2):170-180.
64. Hosseinabadi R, Heidari M, Anbari K, Pournia Y. *Urtica dioica* for treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Urological Nursing*. (2014); 8:114-121.
65. Vontobel P, Herzog R, Rutishauser G, Kres H. Results of a double-blind study on the effectiveness of ERU (extractum radices *Urticae*) capsules in conservative treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urologe A*. (1985); 24(1):49-51.
66. Hryb J, Khan S, Romas A, Rosner W. The effect of extracts of the roots of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on the interaction of SHBG with its receptor on human prostatic membranes. *Planta Med*. (1995); 61(1):31-32.
67. Gansser D, Spiteller G. Aromatase inhibitors from *Urtica dioica* roots. *Planta Med*. (1995); 61(2):138-40.
68. Hirano T et al. Effects of stinging nettle root extracts and their steroidal components on the Na⁺/K⁺-ATPase of the benign prostatic hyperplasia, *Planta Med*. (1994); 60(1):30-3.
69. ESCOP. European Escentific Cooperative on Phytotherapy. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. *Urticae folium/herba*. Nettle Leaf/Herb. (2018). [consult. 18-05-2021]. Disponivel em: <https://escop.com/wp-content/uploads/edd/2018/11/Urticae-folium-herba-ESCOP-2018.pdf>
70. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Cucurbita pepo* L., semen. EMA/HMPC/136024/2010.
71. Leibbrand M, Siefer S, Schön C et al. *Journal of Medicinal Food*. Effects of an Oil-Free Hydroethanolic Pumpkin Seed Extract on Symptom Frequency and Severity in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Pilot Study in Humans. *J Med Food*. (2019); 22(6):551–559.
72. Heim S, Seibt S, Stier H, Moré I. Uromedic® Pumpkin Seed Derived Δ^7 -Sterols, Extract and Oil Inhibit 5 α -Reductases and Bind to Androgen Receptor in Vitro. *Pharmacology & Pharmacy*. (2018); 9(6):15.
73. Ratnam Vandana, Najibullah Ibrahim. A Review on *Cucurbita pepo*. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* (2017); 9(9):1190-1194.
74. Damiano R, Cai T, Fornara P et al. The role of *Cucurbita pepo* in the management of patients affected by lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A narrative review. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. (2016); 88:136-143.

75. Ramak P, Mahboubi M. The beneficial effects of Pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) seed oil for health condition of men. *Food Reviews International*. (2019); 35(2).
76. Yadav M, Jain S, Tomar R et al. Medicinal and biological potential of pumpkin: an updated review. *Nutrition Research Reviews* (2010); 23:184–190.
77. Research Begins Here, New World Encyclopedia | *Cucurbita pepo*. [consult. 20-05-2021]. Disponível em: <https://www.newworldencyclopedia.org/entry/Pumpkin>
78. Jardim Botânico UTAD | *Cucurbita pepo*. [consult. 20.05.2021]. Disponível em: https://jb.utad.pt/especie/Cucurbita_pepo
79. Rosa Martha Perez Gutierrez. Medicinal chemistry. Review of *Cucurbita pepo* (Pumpkin) its Phytochemistry and Pharmacology. Perez Gutierrez, *Med chem*. (2016); 6:12 – 21.
80. Gufran A, Khan A. Pumpkin: Horticultural Importance and Its Roles in Various Forms; a Review. (2019). [consult. 20.05.2021]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/331863796_Pumpkin_Horticultural_Importance_and_Its_Roles_in_Various_Forms_a_Review
81. Chen JG. Effects of sugar-removed pumpkin zymptic powders in preventing and treating the increase of blood glucose in alloxaninduced diabetic mice, *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*. (2005); 9:94–95.
82. Hammer A, Carson F, Riley V. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts, *Journal of Applied Microbiology*. (1999); 86(6):985-990.
83. Fu Caili, Shi Huan, Li Quanhong. A Review on Pharmacological Activities and Utilization Technologies of Pumpkin. *Plant Foods for Human Nutrition* (2006); 61:73–80.
84. Gossell-Williams M, Davis A, O'Connor N. Inhibition of Testosterone-Induced Hyperplasia of the Prostate of Sprague-Dawley Rats by Pumpkin Seed Oil. *Journal of medicinal food*. (2006); 9(2).
85. Sdnan M, Sidra Gul S et. al. A review on the ethnobotany, phytochemistry, pharmacology and nutritional composition of *Cucurbita pepo* L. *The Journal of Phytopharmacology* (2017); 6(2):133-139.
86. Chicago botanic garden. Pumpkins. [consult. 20.05.2021]. Disponível em: <https://www.chicagobotanic.org/plantinfo/pumpkins>
87. Lemus-Mondaca R, Marn J et. al. Pumpkin seeds (*Cucurbita maxima*). A review of functional attributes and by-products. *Revista Chilena de Nutricion*. (2019); 46(6):783-791.

88. Friederich M, Theurer C, Schiebel-Schlosser G. [Prosta Fink Forte capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Multicentric surveillance study in 2245 patients]. Multicenter study. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* (2000);7(4):200-204.
89. WHO. World Health Organization. Monographs of selected medicinal plants. *Semen Cucurbitae*. Volume IV. (2005); 4:83-91.
90. Karpagam T, Varalakshmi B, Suguna J, Gomathi S. Effect of different doses of *Cucurbita pepo* Linn extract as an anti-inflammatory and analgesic nutraceutical agent on inflamed rats. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development.* (2011);3(3):184 - 192.
91. Desta B. Ethiopian traditional herbal drugs. Part I: Studies on the toxicity and therapeutic activity of local taenicidal medications. *Journal of Ethno-pharmacology.* (1995); 45:27–33.
92. Vahlensieck W, Theurer C, Pfitzer E et al. Effects of Pumpkin Seed in Men with Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia in the One-Year, Randomized, Placebo-Controlled GRANU Study. *Urologia Internationalis.* (2015); 94:286-295.
93. Robert Saper. Clinical use of saw palmetto. [consult. 05-05-2021]. Disponivel em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-saw-palmetto#H10>
94. WHO. World Health Organization. Monographs of selected medicinal plants. *Fructus Serenoae Repentis*. (2002); 2:285-299.
95. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus. EMA/HMPC/137250/2013.
96. Andrea Gordon and Allen Shaughness. Saw palmetto for prostate disorders. *Am Fam Physician.* (2003); 67(6):1281-1283.
97. Timothy Wayne Oakes. Plant Guide Saw Palmetto *Serenoa repens* (Bartram) Small Plant Symbol = SERE2. [consult. 05-05-2021]. Disponivel em: https://www.researchgate.net/publication/320760472_Plant_Guide_Saw_Palmetto_Serenoa_repens_Bartram_Small_Plant_Symbol_SERE2
98. Braeckman J. *Serenoa repens* extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an open multicenter study. *Current Therapeutic Research.* (1994); 55:776-786.
99. Plosker G. L, Brogden R. N. *Serenoa repens* (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drug Evaluation. Drugs Aging.* (1996); 9(5):379-95.
100. Razvan Multescu and Bogdan Geavlete. *Serenoa repens* extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol.* (2013); (4):193–198.

101. Taofikat Agbabiaka, Max Pittler et al. *Serenoa repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Saf*, (2009); 32(8):637-47.
102. Buck C. *Journal of Urology/Review Articles*. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa Repens* in benign prostatic hyperplasia? Mecanismos of action. (2004); 172:1792-1799.
103. Tong Cai, Yuanshan Cui, Shaoxia Yu et al. Comparison of *Serenoa repens* With Tamsulosin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Research Article. Am J Mens Health*. (2020); 14(2).
104. Joanna Igielska Kalwat. The Use of *Serenoa Repens* (Saw Palmetto) in Hair Care Products. *Biomed J Sci & Tech Res. Review Article*. (2018). [consult. 07-05-2021]. Disponivel em: <https://fantastika.it/wp-content/uploads/2020/07/The-Use-of-Serenoa-Repens-Saw-Palmetto-in-Hair-Care-Products.pdf>
105. Shimada H, Tyler E, McLaughlin L. Biologically active acylglycerides from the berries of Saw-Palmetto (*Serenoa repens*). *J Nat Prod*. (1997); 60(4):417-418.
106. Marks S, Hess L, Dorey J, Luz M et al. Tissue effect of Saw palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens. *Urology*. (2001); 57(5):999-1005.
107. Suzuki M, Ito Y, Fujino T, Abe M et al. Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract. *Acta Pharmacologica Sinica*. (2009); 30:271–281.
108. Wilt T, Stark G, MacDonald R, Lau J, Mulrow C. Meta-Análisis. *JAMA*. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. (1998); 280(18):1604-1609.
109. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, Dugnani S, Leone C. Comparison of the potency of 10 different brands of *Serenoa repens* extracts. *Comparative Stud. Eur Rev Med Pharmacol Sci*. (2012); 16(5):569-574.
110. Youngjoo Kwon. *Food Science and Biotechnology*. Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia. (2019); 28(6):1599–1606.
111. Images. Floristic Inventory of the Florida Keys. Conservation of rare plants, animals, and ecosystems. *Serenoa repens*. (W. Bartram) Small [consult. 10-05-2021]. Disponivel em: <https://www.regionalconservation.org/ircs/database/plants/PlantPageFK.asp?TXCODE=Sererepe>
112. Singh N, Devkota K, Sneed C, Singh K, Halaweish F. Hepatotoxicity potential of saw palmetto (*Serenoa repens*) in rats. *Phytomedicine*. (2007); 14(2-3):204-208.

113. Francesco Scaglione. How to Choose the Right *Serenoa repens* Extract. European Association of Urology. European Urology Supplements. (2015); 14:1464–1469.
114. Maya-Luevano R, Clor J, Ferreira P. In book: Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging. North American Natural Health Products and Sexual Function in Aging Adults. (2017) [consult. 10-05-2021]. Disponivel em: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/serenoa-repens>
115. Pytel A, Vinarov A, Lopatkin N, Sivkov A, Gorilovsky L, Raynaud P. Long-term clinical and biologic effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* in the patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Advances in Therapy*. (2002); 19:297-306.
116. Carro C, Raynaud P, Koch G et al. Comparison of herbal medicine (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an international randomized study of 1,089 patients. *The prostate*. (1996); 29:231–240.