



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOTECNOLOGIA

ADRIELLE KÉSIA PEREIRA DA ROCHA

Avaliação do efeito de suplementos fitoterápicos a base de *Lepidium meyenii* e *Tribulus terrestris* na saúde reprodutiva masculina: Uma revisão sistemática e metanálise

MOSSORÓ

2024

ADRIELLE KÉSIA PEREIRA DA ROCHA

Avaliação do efeito de suplementos fitoterápicos a base de *Lepidium meyenii* e *Tribulus terrestris* na saúde reprodutiva masculina: Uma revisão sistemática e metanálise

Monografia apresentada a Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador(a): Prof (a) Dr. Cibele dos Santos Borges

MOSSORÓ

2024

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

RRR67 Rocha, Adrielle.
2a Avaliação do efeito de suplementos
fitoterápicos a base de *Lepidium meyenii* e
Tribulus terrestris na saúde reprodutiva
masculina: Uma revisão sistemática e metanálise /
Adrielle Rocha. - 2024.
37 f. : il.

Orientadora: Cibele dos Santos Borges .
- Universidade Federal Rural do Semi-árido, --
Selecione um Curso ou Programa--, 2024.

1. Saúde. 2. Bioativos. 3. Maca Peruana. 4.
Tribullus. 5. Reprodução. I. , Cibele dos Santos
Borges, orient. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

...
...
...

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

ADRIELLE KÉSIA PEREIRA DA ROCHA

Avaliação do efeito de suplementos fitoterápicos a base de *Lepidium meyenii* e *Tribulus terrestris* na saúde reprodutiva masculina: Uma revisão sistemática e metanálise

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Defendida em: 16 /04/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra.Cibele dos Santos Borge (UFERSA)
Presidente

Prof^a Ma.Francisca Tayná Da Silva Gomes (UERN)
Membro Examinador

Prof^a. Ma.Maria Joana Nogueira De Moura(UERN)
Membro Examinador

DEDICATÓRIA

Ao meu pirica que a um céu de distância me acompanhou e sonhou comigo esse momento.
E minha tia Pituca, por ter sido uma das mulheres mais gratas que conheci.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por todo amor e proteção. Pelo dom da vida, por cada oportunidade e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

Expresso minha gratidão à Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA) pelo apoio ao longo desta jornada acadêmica e minha orientadora, Cibele Borges, por sua confiança em mim e por seu constante encorajamento

À banca examinadora, as "Cientistas Super Poderosas", Cibele, Joana, Tayná, expresso minha admiração e gratidão. Agradeço por dedicarem seu tempo e conhecimento para me guiar e ajudar na melhoria do meu trabalho

A Ana Beatriz, por acreditar nesse projeto e aceitar o desafio de fazer parte dele, por discutir cada resultado, por ter a paciência de “JÓ” e ser além de uma ótima parceira de trabalho, um ombro sempre amigo. A Lenise, outro ombro sempre amigo, por dividir sorrisos e muitos surtos. Agradeço especialmente aos meus melhores amigos Thiffany Rodrigues, Eric Mairon e Ageu William, por serem meu apoio na vida.

À minha querida avó e mainha Francisca, que me ensinou os segredos da cura através das plantas e despertou em mim o interesse pela descoberta desde a infância, expresso minha eterna gratidão. Por todas as orações e abraços.

Minha vovó Têta, por me ensinar a importância da criatividade. Por me contar histórias e maneiras únicas de enfrentar o mundo. Aos meus pais, agradeço por me ensinarem a importância da educação e por cultivarem em mim o amor pelo aprendizado.

Expresso minha gratidão também a Rita, Clara, Tatiane, Edson que com suas palavras gentis e esperança me fizeram não desistir. Por fim, dedico este trabalho aos meus irmãos, Andreza, Daniel, Italo, Ivanildo, pela constante parceria e apoio em todos os nossos planos de mudar o mundo, porque cada sonho de criança me impulsionou na ciência. Aos meus sobrinhos Luna e Olliver, por me fazerem experimentar o amor de tia e a vontade de transformar as coisas ao meu redor. E a todos aqueles que fizeram parte desta jornada, que me apoiaram com palavras de carinho e alguns poucos “puxões de orelha”, que me fizeram chegar até aqui.

“Em algum lugar, alguma coisa incrível está esperando para ser descoberta.”

- Carl Sagan

RESUMO

Nas últimas décadas, o uso de medicamentos e suplementos fitoterápicos aumentou significativamente, especialmente entre atletas e praticantes de atividades físicas. Entre suplementos naturais, as plantas ganharam destaque devido suas propriedades químicas terem impacto na regulação hormonal e supostamente promover a saúde sexual, dentre essas plantas está a *Tribulus terrestris* (TT) e a *Lepidium meyenii* (LM). Assim, o objetivo deste estudo foi revisar o conhecimento atual sobre os possíveis efeitos desses suplementos fitoterápicos na saúde reprodutiva masculina, com ênfase na concentração, morfologia, motilidade e vigor espermático. O estudo utilizou as seguintes bases de dados eletrônicas: Scopus, Science Direct e PUBMED. As consultas de pesquisa incluíram termos como "Lepidium meyenii" OR "Maca" OR "Tribulus terrestris" OR "Tribulus" AND "Fertility benefits" OR "Male infertility" OR "Spermatogenesis" OR "Sexual behavior" OR "Negative effects" OR "Toxicity" OR "Therapeutic effects". Foram empregadas duas ferramentas de análise de viés: RoB 2.0 da Cochrane para ensaios clínicos e a ferramenta SYRCLE para estudos com animais. Um total de 125 artigos foram identificados, dos quais 114 foram excluídos. A análise de viés usando RoB 2.0 revelou que 2 estudos apresentaram alto risco de viés no domínio 4. Estudos analisados com a ferramenta SYRCLE mostraram que, entre os 6 estudos analisados, nenhum apresentou alto risco de viés em qualquer domínio; no entanto, todos os estudos apresentaram risco incerto de viés em pelo menos 2 domínios. Os resultados da metanálise sugeriram que esses suplementos fitoterápicos não tiveram efeitos significativos na concentração espermática, enquanto a morfologia, motilidade e vigor não foram avaliados devido à falta de evidências. Embora alguns estudos sugiram benefícios potenciais para a saúde reprodutiva masculina, a revisão sistemática forneceu evidências limitadas da eficácia da suplementação com LM e TT, destacando a necessidade urgente de mais pesquisas bem conduzidas e direcionadas.

Palavras-chave: Saúde. Bioativos. Maca. Tribulus. Reprodução

ABSTRACT

In recent decades, the use of medications and herbal supplements has significantly increased, especially among athletes and individuals engaging in physical activities. Among natural supplements, plants have gained prominence due to their chemical properties impacting hormonal regulation and purportedly promoting sexual health. Among these plants are *Tribulus terrestris* (TT) and *Lepidium meyenii* (LM). The objective of this study was to review current knowledge on the possible effects of these herbal supplements on male reproductive health, with emphasis on sperm concentration, morphology, motility, and vigor. The study utilized the following electronic databases: Scopus, Science Direct, and PUBMED. Search queries included terms such as "*Lepidium meyenii*" OR "Maca" OR "*Tribulus terrestris*" OR "*Tribulus*" AND "Fertility benefits" OR "Male infertility" OR "Spermatogenesis" OR "Sexual behavior" OR "Negative effects" OR "Toxicity" OR "Therapeutic effects." Two bias analysis tools were employed: Cochrane's RoB 2.0 for clinical trials and the SYRCLE tool for animal studies. A total of 125 articles were identified, of which 114 were excluded. Bias analysis using RoB 2.0 revealed that 2 studies had a high risk of bias in domain 4. Studies analyzed with the SYRCLE tool showed that, among the 6 studies analyzed, none presented a high risk of bias in any domain; however, all studies had an uncertain risk of bias in at least 2 domains. Meta-analysis results suggested that these herbal supplements had no significant effects on sperm concentration, while morphology, motility, and vigor were not evaluated due to lack of evidence. Although some studies suggest potential benefits for male reproductive health, the systematic review provided limited evidence of the efficacy of supplementation.

Keywords: Health. Bioactives. Maca. *Tribulus*. Reproduction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Fluxograma de coleta e seleção de estudos.	30
Figura 2	– Risco de viés dos artigos analisados sobre impacto do <i>Lepidium meyenii</i> ou <i>Tribulus terrestris</i> no sistema reprodutor masculino de homens.	31
Figura 3	– Risco de viés dos artigos analisados sobre impacto do <i>Lepidium meyenii</i> ou <i>Tribulus terrestris</i> no sistema reprodutor masculino de animais.	33
Figura 4	– Forest plot comparando o impacto de LM e TT com o grupo controle no sistema reprodutor masculino de homens.....	33
Figura 5	– Forest plot comparando o impacto de LM e TT com o grupo controle no sistema reprodutor masculino de animais.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Distribuição dos itens avaliados por domínio, tipo de viés e relação usando o SYRCLE.....	23
Tabela 2	– Características dos artigos incluídos com modelo animal.....	25
Figura 3	– Características dos artigos incluídos com modelo humano.....	25
Tabela 4	– Valores calculados pelo coeficiente Kappa dos itens avaliados pelo SYRCLE	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKPR- Adrielle Késia Pereira da Rocha

ABSA- Ana Beatriz Silva Angelo

LM- *Lepidium meyenii*

TT - *Tribulus terrestris*

CP - Ciclofosfamida

LH -Hormônio Luteinizante

FSH - Hormônio Folículo- estimulante

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	HIPÓTESES.....	18
3	JUSTIFICATIVA.....	19
4	.	20
4.1	OBJETIVOS	20
4.2	PESQUISA.....	20
	Objetivo Geral.....	
	Objetivo Específicos.....	
5	METODOLOGIA	21
	.	
5.1	Critérios de Elegibilidade.....	21
5.2	Busca Bibliográfica.....	22
5.3	Extração de dados.....	22
5.4	Avaliação do risco de viés.....	22
5.5	Análise da concordância entre avaliadores.....	23
5.6	Metanálise.....	24
6	RESULTADOS	24
	.	
6.1	Seleção dos Artigos.....	24
6.2	Características dos artigos incluídos.....	24
6.3	Análise do risco de viés e concordância.....	26
6.4	Resultado da metanálise.....	30
7	DISCUSSÃO	30
8	CONSIDERAÇÕES	35
	FINAIS	
9	REFERÊNCIAS.....	36
	.	

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o uso de medicamentos e suplementos fitoterápicos aumentou consideravelmente, sobretudo por atletas e pessoas praticantes de atividades físicas.(Vieira Júnior *et al.*, 2021) A utilização desses suplementos é bastante comum e por vezes recomendada por profissionais da saúde, com o intuito de melhorar as performances nos treinos, suplementar deficiências de micronutrientes e complementar a dieta e/ou uso de outras drogas (Conde *et al.*, 2015).

O desempenho físico e ganho de massa muscular estão naturalmente ligados à produção hormonal. Hormônios como a testosterona, o hormônio do crescimento (GH) e a insulina, desempenham papéis cruciais na regulação do metabolismo e ganho de massa, dessa forma muitas pessoas recorrem a suplementos naturais (Sousa, *et al.*2022), pois possuem impactos diretos na regulação hormonal para potencializar seu desempenho físico. Sem grandes efeitos colaterais, quando comparado ao uso de substâncias sintéticas. (Fernandes *et al.*, 2008).

Entre suplementos naturais, as plantas ganharam destaque devido suas propriedades químicas terem impacto na regulação hormonal e supostamente promover a saúde sexual, está a *Tribulus terrestris* (TT) e a *Lepidium meyenii* (LM), popularmente conhecida como maca peruana.

O Tribullus, pertencente à família Zygophyllaceae, é uma erva de renome na medicina popular de muitos países, usada há séculos em várias culturas para tratar uma variedade de doenças e condições patológicas (Saeed *et al.*, 2024). É usada individualmente como agente terapêutico ou como componente principal de formulações de suplementos. No extrato de TT foram identificados muitos compostos, especialmente saponinas esteroidais, flavonoides, taninos, e alcalóides (Chhatre *et al.*, 2014; Wu *et al.*,1999). As saponinas são os principais componentes ativos da TT e podem ter efeitos anabólicos e androgênicos, capazes de proteger as células contra os radicais livres (Figueiredo *et al.*, 2021).

A *Lepidium meyenii* (LM) é uma raiz que tem sido cultivada tradicionalmente como cultura alimentar e como medicamento popular para aumentar a vitalidade em humanos e animais domésticos (Lin *et al.*, 2017). A variação de cor da raiz da maca peruana tem sido relacionada com sua composição bioativa, sendo frequentemente usada para aumentar a energia e a resistência física, principalmente a variação de maca preta (Chen *et al.*, 2017).

Atualmente, há uma lacuna significativa na pesquisa e nas evidências disponíveis sobre a atividade farmacológica da maca peruana e do TT na saúde reprodutiva, levando a uma compreensão limitada dos mecanismos subjacentes desses compostos. Até o momento, não existe uma revisão sistemática que aborde de forma abrangente a associação desses dois fitoterápicos, tanto em estudos clínicos quanto pré-clínicos. A ausência de uma síntese rigorosa dos dados disponíveis limita a capacidade dos profissionais de saúde e pesquisadores de entender plenamente os benefícios e os possíveis riscos associados ao uso desses produtos naturais. Portanto, a realização de uma revisão sistemática abrangente é crucial para preencher essa lacuna no conhecimento, proporcionando uma visão mais completa e informada sobre o papel da maca peruana e do TT na promoção da saúde reprodutiva.

3. HIPÓTESES

H0: A utilização dos suplementos fitoterápicos a base de TT ou maca ou sua combinação não apresentam diferença significativa quando comparadas ao grupo placebo com relação ao libido, fertilidade, e/ou morfologia de células reprodutiva masculinas.

H1: A utilização dos suplementos fitoterápicos a base de TT ou maca ou sua combinação apresentam diferença significativa quando comparadas ao grupo placebo com relação ao libido, fertilidade, e/ou morfologia de células reprodutivas masculinas.

3. JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos o número de pessoas praticantes de atividades físicas aumentou consideravelmente. Hoje, cuidar do corpo não é apenas questão de estética, mas também uma questão de saúde e bem-estar. Essa mudança de pensamento levou milhares de pessoas a fazerem uso de suplementos e/ou drogas a fim de aumentarem sua resistência e desempenho físico, bem como suplementar deficiência de nutriente.

A *Lepidium meyenii*, popularmente conhecida como maca peruana e a *Tribullus terrestris*, estão entre as plantas mais utilizadas em suplementos naturais. Tanto atletas quanto pessoas interessadas em saúde e bem-estar fazem uso dessas substâncias. Os efeitos desses suplementos estão frequentemente associados à melhora da função reprodutiva, ao aumento dos níveis de testosterona e, conseqüentemente, ao vigor sexual e ao rápido ganho de massa muscular (Fernández-Lázaro, et al., 2022; Peres, et al., 2020). No entanto, é importante considerar as possíveis desvantagens do uso desses suplementos. Estudos sugerem que os efeitos reais dessas substâncias na saúde reprodutiva ainda não são completamente compreendidos, e a maioria das pesquisas disponíveis é limitada ou inconclusiva, muitas vezes relacionada a efeitos placebo.

Além disso, a produção de suplementos à base desses fitoterápicos pode não ser totalmente regulamentada, o que levanta preocupações sobre a qualidade e a segurança desses produtos. O uso inadequado ou em excesso desses suplementos pode potencialmente levar a sérios problemas de saúde, como desequilíbrios hormonais, danos nos órgãos e outros efeitos adversos.

Portanto, é fundamental que mais pesquisas sejam realizadas para validar ou refutar os efeitos desses suplementos e que as pessoas utilizem esses produtos com cautela, após consulta com profissionais de saúde qualificados.

4. OBJETIVOS DA PESQUISA

4.1 OBJETIVO GERAL

-Fazer uma revisão sistemática dos possíveis efeitos do uso do TT e maca peruana sobre a reprodução masculina, com ênfase nos parâmetros espermáticos e libido.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a eficácia dos suplementos à base de LM e TT na melhoria da função sexual e/ou no comportamento sexual, para trabalhos com animais.

- Investigar o impacto dos suplementos à base de LM e TT meyenii na concentração, morfologia, motilidade e vigor espermático.

- Avaliar a segurança e tolerabilidade dos suplementos à base de TT e LM, bem como efeitos adversos associados ao uso prolongado de suplementos na saúde reprodutiva masculina.

5. METODOLOGIA

Para realizar esta revisão sistemática, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrônicas, utilizando uma combinação de termos de busca relevantes para o tema de interesse. Os critérios de inclusão foram estabelecidos previamente, visando selecionar estudos que abordassem diretamente os aspectos específicos a serem revisados. Foram incluídos artigos de pesquisa publicados em inglês entre os anos de 2000 e 2024, a busca foi feita entre fevereiro e abril de 2024.

Os estudos foram selecionados de acordo com sua relevância para os objetivos da revisão e sua qualidade metodológica, avaliada por meio da aplicação de critérios de avaliação de qualidade para cada tipo de estudo. A qualidade e o risco de viés dos estudos incluídos foram avaliados de acordo com diretrizes específicas para cada tipo de estudo.

Os dados relevantes foram extraídos e sintetizados de forma sistemática, e as principais descobertas foram apresentadas de maneira clara. Este processo metodológico foi desenvolvido para garantir a precisão, transparência e reprodutibilidade desta revisão sistemática.

5.1. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão do presente trabalho foram:

- Estudos com uso de extrato ou suplemento do *Lepidium meyenii* ou *Tribulus terrestris*
- Estudos envolvendo testes experimentais com ratos ou camundongos;
- Estudos envolvendo ensaios clínicos em humanos;
- Estudos com grupo controle tratado com placebo;
- Estudos com foco em análises espermáticas;

Os critérios de exclusão do presente trabalho foram:

- Estudos de revisão ou relato de caso;
- Estudos com foco em análises histopatológicas;
- Estudos com dados comparativos insuficientes;

- Estudo com fêmeas;
- Estudos com grupos não tratados apenas com LM ou TT.

5.2. BUSCA BIBLIOGRÁFICA

Todos os processos de seleção e extração de dados foram realizados de forma independente por duas pesquisadoras (AKPR e ABSA) com divergências resolvidas por consenso ou arbitragem de um terceiro revisor, quando necessário. A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: Lilac, Scopus, Science Direct, e PUBMED. Os termos de pesquisa utilizados foram “*Lepidium meyenii*” OR “Maca” OR “*Tribulus terrestris*” OR “*Tribulus*” AND “Fertility benefits” OR “Male infertility” OR “Spermatogenesis” OR “Sexual Behavior” OR “Negative effects” OR “Toxicity” OR “Therapeutic effects”. Onde os títulos e resumos dos mesmos foram avaliados, no primeiro momento, seguida pela leitura completa do artigo, no caso de ambos abordarem os critérios de inclusão. Apenas estudos em inglês foram considerados e de livre acesso.

5.3. EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados foi realizada por pelo menos dois revisores independentes para garantir a precisão e consistência dos dados coletados. Após a busca inicial, os resultados foram importados para uma planilha eletrônica (Google sheet) para triagem inicial, os dados relevantes, incluindo concentração espermática, morfologia, motilidade, vigor, foram extraídos dos artigos incluídos na revisão e registrados na planilha eletrônica.

5.4.. AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS

O presente estudo analisou o risco de viés dos artigos selecionados, para tanto, foram utilizadas duas ferramentas, sendo elas a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane (Higgins et al., 2023) para análise do risco de viés em estudos randomizados. Para os ensaios clínicos, e a ferramenta RoB desenvolvida pela SYRCLE (Systematic Review Center for Laboratory Animal Experimentation) para estudos com animais (Hooijmans et al., 2014).

Nos estudos que foram aplicados o RoB 2.0, foram analisados os seguintes domínios de viés: D1 - analisa o risco de viés decorrente do processo de randomização; D2 - analisa o risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3 - analisa o risco de viés devido à falta de dados de resultados; D4 - analisa o risco de viés na medição do resultado; e

D5 - analisa o risco de viés na seleção do resultado relatado (Sterne et al., 2019).

Enquanto que pesquisas que foram submetidas ao estudo de viés da SYRCLE, foram analisados os seguintes domínios: D1 - viés de seleção, que analisa o processo de seleção dos animais; D2 - viés de desempenho, que analisa a forma do tratamento dos animais; D3 - viés de detecção, que analisa a forma como foram obtidos os resultados; D4 - viés de atrito, que analisa os animais que foram utilizados para obtenção dos resultados; D5 - viés de relatório, que analisa o desfecho do experimento e se todos os métodos foram aplicados; e D6 ou Outros - que analisa outros possíveis vieses que podem estar presentes no experimento (Hooijmans et al., 2014).

5.5. ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA ENTRE AVALIADORES

A análise usando o programa ROB 2.0 envolve a avaliação dos domínios de viés, Os domínios do SYRCLE abrangem 10 itens que receberam a pontuação 1 em casos afirmativos; 0,5 em casos incertos; e 0 em casos negativos (Tabela 1). Ao final da avaliação dos artigos com modelo animal, foi aplicado o coeficiente Kappa em cada item avaliado, a fim de determinar se havia concordância entre as notas das avaliadoras, assim como para determinar o risco de viés de cada domínio. Os estudos que obtivessem o índice Kappa sem concordância (< 0) em mais de 50% dos itens avaliados foram excluídos.

Tabela 1. Distribuição dos itens avaliados por domínio, tipo de viés e relação usando o SYRCLE.

Domínio	Item	Tipo de viés	Relação
1	1 ao 3	Seleção	Alocação aleatória e características basais dos animais; forma adequada de indução da doença; cegamento dos pesquisadores para alocação de cada animal
2	4 e 5	Desempenho	Cegamento dos participantes e avaliadores
3	6 e 7	Detecção	Cegamento dos avaliadores dos resultados
4	8	Atrito	Possíveis dados ausentes e a correção destes
5	9	Relatório	Avaliação cega adequada dos resultados
Outros	10	Outros	Outros problemas que podem ocasionar viés

O coeficiente Kappa é uma medida estatística utilizada para avaliar a concordância entre dois avaliadores independentes em relação a uma característica qualitativa. Em uma revisão sistemática com modelo animal, onde vários revisores podem estar envolvidos na seleção de estudos, o coeficiente Kappa pode ser usado para avaliar o nível de concordância entre os revisores na decisão de inclusão ou exclusão de estudos com base em critérios pré-definidos, bem como confiabilidade das decisões. Um valor alto de Kappa indica uma concordância substancial entre os revisores, enquanto um valor baixo indica uma concordância pobre, onde as decisões dos revisores são essencialmente aleatórias.

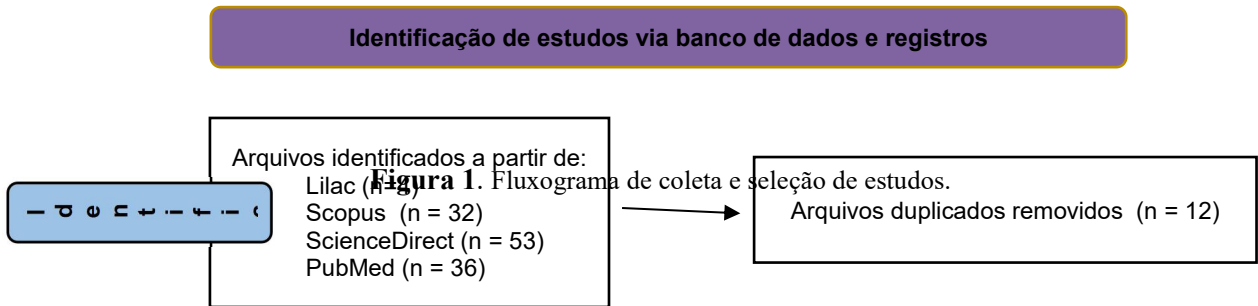
5.6. METANÁLISE

Os estudos dos dois fitoterápicos incluídos na revisão foram submetidos a uma análise quantitativa utilizando o software RevMan 5.4.1. Foi feito um levantamento dos parâmetros semelhantes em cada artigo, o resultado que fosse comum nos artigos seria utilizado na metanálise. As estimativas dos efeitos de cada estudo foram combinadas em uma metanálise usando métodos estatísticos apropriados, como o modelo de efeitos aleatórios ou de efeitos fixos, dependendo da heterogeneidade dos estudos. Os resultados da metanálise foram apresentados graficamente, geralmente na forma de um gráfico de floresta, para ilustrar a estimativa do efeito de cada estudo individualmente e a estimativa de efeito geral combinada.

6. RESULTADOS

6.1. SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A busca na literatura revelou 125 artigos, dos quais 12 eram duplicados. Foram excluídos 91 artigos após a leitura dos títulos e resumos. Para a leitura completa foram escolhidos 22 artigos (Figura 1). Destes, 11 artigos foram escolhidos para a revisão sistemática (Alcalde et al., 2020; Gasco et al., 2007; Haghmorad et al., 2019; Khaleghi et al., 2016; Malekzadesh et al., 2023; Melnikovova et al., 2015; Melnikovova et al., 2021; Onaolapo et al., 2017; Pavin et al., 2018; Sahin et al., 2016; Salgado et al., 2016)



6.2. CARACTERÍSTICAS DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

As características dos estudos incluídos são apresentadas na tabela 2. Foram escolhidos 5 artigos com modelo humano (Alcalde et al., 2020; Khaleghi et al., 2016; Melnikovova et al., 2015; Melnikovova et al., 2021; Salgado et al., 2016), sendo ensaios clínicos, randomizados e duplo-cego. Além disso, a maioria dos estudos foram feitos com 20 a 60 homens, com idade avaliada de títulos (n = 113). Avaliação de resumos excluídos (n = 20). Avaliação de resultados variou entre 3 dias e 16 semanas, sendo 3 estudos com LM (Alcalde et al., 2020; Melnikovova et al., 2015; Melnikovova et al., 2021) e 2 estudos utilizando a TT (Khaleghi et al., 2016; Salgado et al., 2016).

Para os estudos experimentais com modelo animal, foram escolhidos 6 artigos, com ratos machos jovens e/ou adultos, utilizando entre 32 e 65 animais (Gasco et al., 2007; Haghmorad et al., 2019; Malekzadesh et al., 2023; Onaolapo et al., 2017; Pavin et al., 2018; Sahin et al., 2016). A duração dos experimentos foi entre 14 e 84 dias. Desses estudos, 4 utilizaram a TT e 2 apenas gráfico (n = 2). Apenas comportamento sexual (n = 1).

Estudos incluídos na revisão (n = 11). Dos 11 artigos relacionando o sistema reprodutor masculino, 2 relataram uso da maca (Onaolapo et al., 2017) e de TT (Pavin et al., 2018) na qualidade espermática em ratos expostos a ciclofosfamida, um agente quimioterápico utilizado para tratar diversos tipos de câncer e doenças autoimunes.

Tabela 2. Características dos artigos incluídos com modelo animal.

Autor	Planta	Sexo	Idade	Quantidade	Dose	Duração
Gasco et al., 2007	LM	M	Adultos	32	1.000.000 µg	84D
Haghmorad et al., 2019	TT	M	Adultos	32	100.000 µg	25D
Malekzadesh et al., 2023	TT	M	Jovens	60	2.500.000 µg	60D
					5.000.000 µg	
					10.000.000 µg	
Onaolapo et al., 2017	LM	M	Adultos	60	500.000 µg	28D
					100.000 µg	
Pavin et al., 2018	TT	M	Adultos	-	11.000 µg	14D
Sahin et al., 2016	TT	M	Adultos	65	300.000 µg	56D

Tabela 3. Características dos artigos incluídos com modelo humano.

Autor	Planta	Sexo	Idade	Quantidade	Dose	Duração
Alcade et al., 2020	LM	M	20-40	69*	2.000.000 µg	84D
Khaleghi et al., 2023	TT	M	20-35	40	20µg	3D
					40µg	
					50µg	
Melnikovova et al., 2015	LM	M	20-40	20	1.750.000 µg	84D
Melnikovova et al., 2021	LM	M	28-52	50	400.000 µg	112D
Salgado et al., 2016	TT	M	18-50	65	250.000 µg	84D

6.3. ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS E CONCORDÂNCIA

A análise de risco de viés realizada pelo RoB 2.0, demonstrou que 2 estudos, entre os 5 analisados por esta ferramenta, possuíam alto risco de viés no domínio 4, responsável pela análise de viés na medição dos resultados (Figura 2). Enquanto que os estudos analisados pela ferramenta do SYRCLE demonstrou que, entre os 6 estudos analisados, nenhum apresentou alto risco de viés em nenhum domínio, contudo, todos os estudos apresentaram risco incerto de viés em pelo menos 2 domínios (Figura 3). A fim de estipular a variabilidade entre as avaliadoras também foi realizado o cálculo do coeficiente Kappa nos estudos com modelo animal, como mostra a tabela 4. Houve concordância mínima nos itens 1 e 2; concordância moderada nos itens 7 e 9; concordância quase perfeita nos itens 5, 8 e 10. Enquanto que nos itens 3, 4 e 6 não houve concordância.

Tabela 4. Valores calculados pelo coeficiente Kappa dos itens avaliados pelo SYRCLE .

Item	Valor	Concordância
1	0,14	Mínima
2	0,18	Mínima
3 , 4 e 6	0	Nenhuma
7 e 9	0,56	Moderada
5, 8 e 10	1	Perfeita

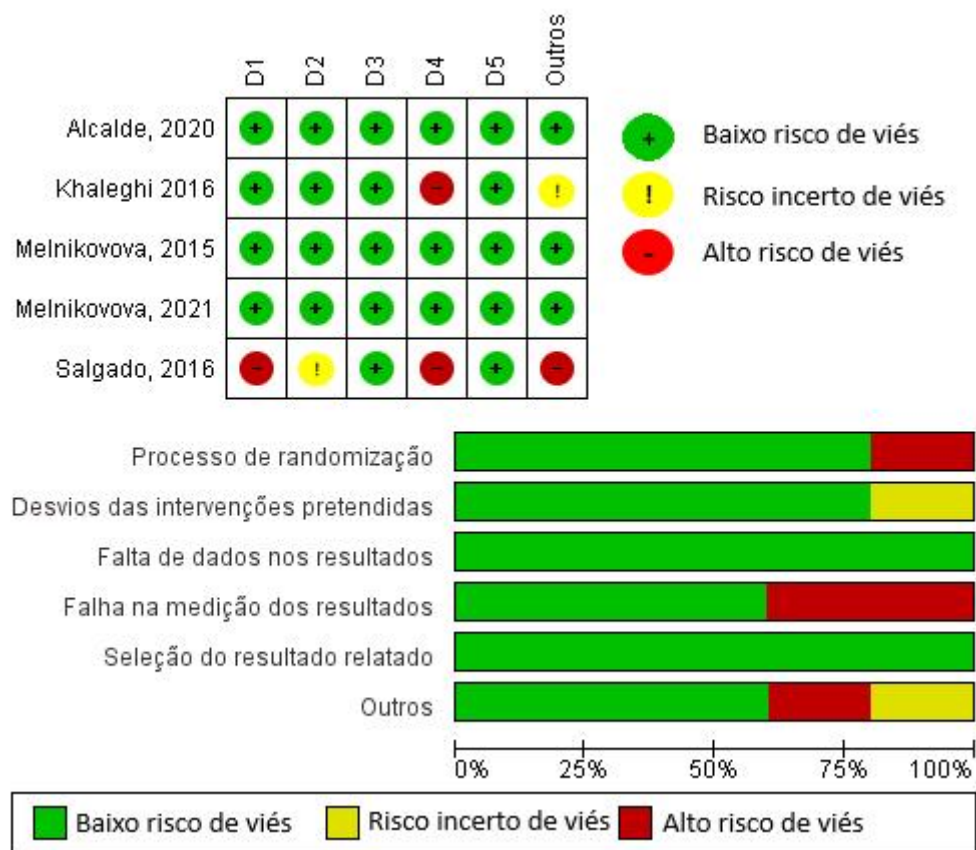


Figura 2. Risco de viés dos artigos analisados sobre impacto do *Lepidium meyenii* ou *Tribulus terrestris* no sistema reprodutor masculino de homens.

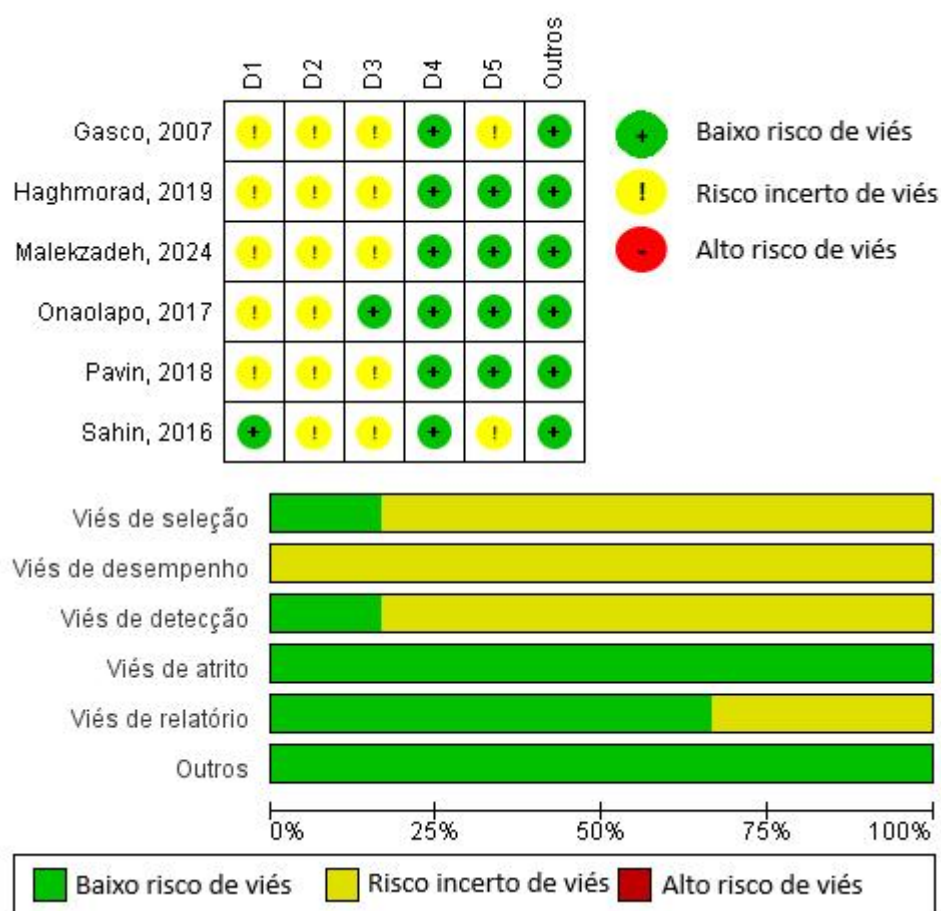


Figura 3. Risco de viés dos artigos analisados sobre impacto do *Lepidium meyenii* ou *Tribulus terrestris* no sistema reprodutor masculino de animais.

6.4. RESULTADO DA METANÁLISE

A metanálise foi conduzida com todos os artigos selecionados, diferenciando-os unicamente por modelo (humano ou animal). A análise foi realizada com ambos os fitoterápicos. A extração de dados revelou que a concentração espermática foi o resultado comum em todos os estudos incluídos. Portanto, a metanálise foi restrita exclusivamente à concentração espermática. O resultado da metanálise dos artigos com modelo humano evidenciou que o teste de heterogeneidade foi de 87% e o valor $Z = 0,00$. Os estudos Melnikovova *et al.*, (2015) não apresentaram diferenças significativas sobre os grupos tratamento e controle. Enquanto que Melnikovova *et al.*, (2021) e Khaleghi *et al.*, 2023 favoreceram o grupo experimental e Salgado *et al.*, 2016 e Alcade *et al.*, 2020 favoreceram o grupo controle.

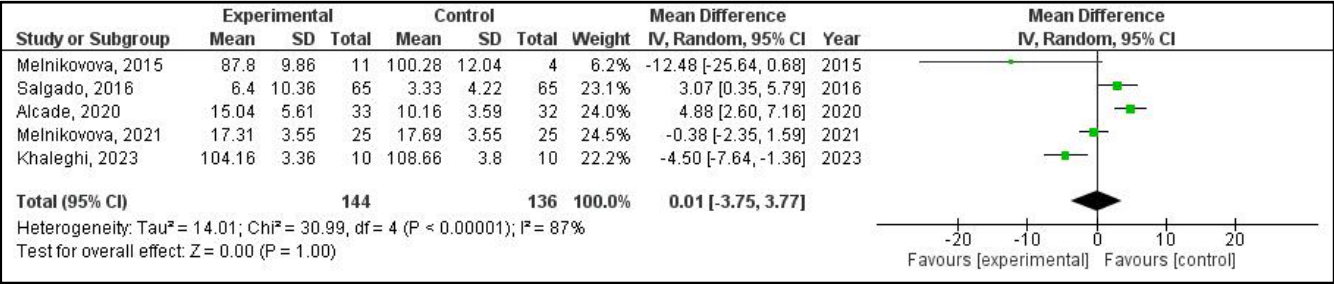


Figura 4. Forest plot comparando o impacto de LM e TT com o grupo controle no sistema reprodutor mas culino de homens.

Para a metanálise realizada com os trabalhos com animais foi necessário excluir o trabalho de Pavin *et al.*, (2018), embora o estudo tenha atendido aos critérios de inclusão estabelecidos para a revisão em outros aspectos, sua exclusão da metanálise foi necessária devido à falta de especificação quanto à quantidade exata de animais utilizados. Uma vez que a precisão do tamanho da amostra é fundamental para garantir a confiabilidade dos resultados da metanálise, uma vez que afeta diretamente a estimativa de efeito.

O forest plot favoreceu o grupo controle e demonstrou que o valor Z global é estatisticamente significativo 2,79, contudo a heterogeneidade é de 99%.

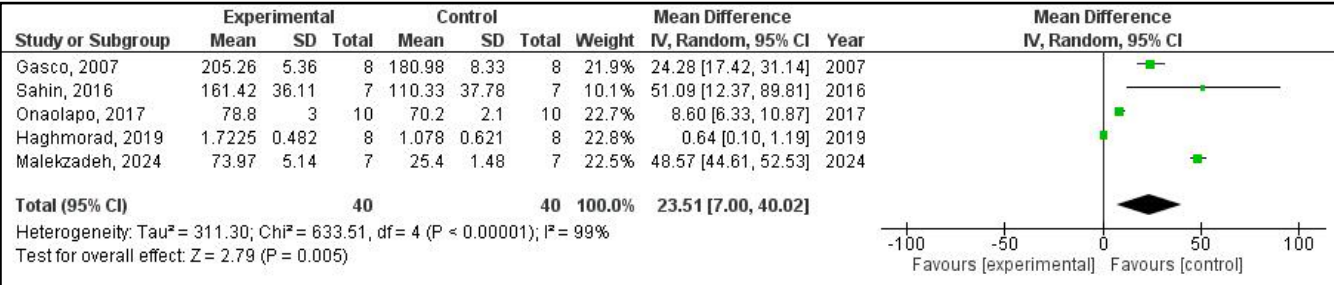


Figura 5. Forest plot comparando o impacto de LM e TT com o grupo controle no sistema reprodutor mas culino de animais.

7. DISCUSSÃO

Tribullus e maca são dois suplementos naturais amplamente utilizados por suas propriedades benéficas para a saúde reprodutiva, contudo os resultados da presente revisão demonstraram uma escassez de evidências conclusivas sobre a eficácia da suplementação com esses fitoterápicos na saúde reprodutiva. A busca na literatura revelou uma quantidade considerável de artigos, porém a maioria teve que ser excluída, indicando uma brecha no conhecimento científico disponível sobre o tema (Figura 1).

Entre os estudos relacionados ao TT, Khaleghi *et al.*, (2023), demonstraram em seu estudo, realizado *in vitro*, que concentrações de extrato de Tribulus pode ter um efeito benéfico na motilidade espermática total. Analisando 40 amostras de sêmen de homens saudáveis incubados em concentrações de TT de 20, 40 e 50 µg/mL por 30, 60 e 120 minutos, verificaram que a incubação do sêmen humano com 20 µg/mL não teve efeito na motilidade espermática, enquanto que a concentração de 40 e 50 µg/mL do extrato de TT aumenta significativamente a motilidade espermática total ao longo de 60 a 120 minutos. Isso pode ter implicações importantes para o potencial uso deste extrato como uma intervenção terapêutica para problemas de fertilidade masculina. Os autores também destacaram que o extrato de TT não teve efeito positivo na fragmentação do DNA espermático, esse resultado pode ser visto como algo positivo, sabendo que a fragmentação do DNA está associada a problemas de fertilidade masculina, e a falta de efeito do extrato nesse aspecto indica que ele não agrava essa condição.

Salgado *et al.*, 2016, também corroboraram os efeitos positivos do extrato de TT na qualidade do sêmen. Em homens com avaliação seminal anormal ou em tratamento de infertilidade, a administração oral do extrato de TT resultou em diminuição significativa do percentual de gordura corporal, aumento da massa magra e elevação dos níveis de di-hidrotestosterona, um hormônio essencial para o desenvolvimento e função dos órgãos sexuais masculinos.

Por sua vez, Sahin *et al.*, 2016, descreveu o potencial benefício do TT no comportamento sexual de ratos machos. Utilizando extratos de Tribulus, Ashwagandha e Mucuna, os autores identificaram que o extrato de Tribulus foi mais eficaz na promoção das funções sexuais, por meio da regulação das vias NF-κB e Nrf2/HO-1 que desempenham um papel importante na resposta inflamatória e na proteção antioxidante do organismo, sugerindo seus efeitos antioxidantes. Sabendo que o estresse oxidativo pode ter impacto prejudicial na saúde reprodutiva, por meio da produção excessiva de radicais livres, que danificam o DNA

dos espermatozoides, comprometendo sua viabilidade e fertilidade. Além disso, o estresse oxidativo pode levar à disfunção mitocondrial, afetando a capacidade dos espermatozoides de se moverem adequadamente e de fertilizar um óvulo. O TT também foi eficaz na contagem e aumento dos espermatozoides e níveis de testosterona, indicando o potencial do Tribulus como um agente eficaz na promoção da saúde sexual e reprodutiva

Corroborando com esses achados, os resultados obtidos por Malekzadesh et al.,(2023), demonstrando que os ratos tratados com extrato de Tribulus terrestris (TT) apresentaram alterações significativas nos níveis séricos de FSH (hormônio folículo-estimulante) e testosterona. Curiosamente, não houve efeito significativo nos níveis séricos de LH (hormônio luteinizante). Além disso, Haghmorad et al., (2019), observou-se uma melhoria significativa tanto na quantidade quanto na qualidade dos espermatozoides nos grupos tratados com TT em comparação com o grupo controle. As contagens médias de espermatozoides nos grupos tratados com TT aumentaram significativamente, juntamente com um aumento significativo no número de células dos túbulos seminíferos, incluindo espermatídios, células de Sertoli e células de Leydig, após a administração do extrato de Tribulus terrestris. Esses resultados sugerem que o TT pode exercer efeitos benéficos na regulação hormonal, na qualidade espermática e na histologia testicular em ratos machos, indicando seu potencial uso como uma terapia para melhorar a fertilidade masculina.

No que se refere à maca, os estudos apresentaram resultados diversos. Alcade et al.,(2020), não encontraram diferenças significativas em vários parâmetros seminais entre os grupos tratados com maca e placebo. Por outro lado, Gasco *et al* 2007 utilizando modelo animal, avaliou-se o efeito do tratamento com três variedades de maca: vermelha, preta e amarela. Os resultados indicaram um aumento na contagem de espermatozoides no trato reprodutivo, sem alterações na produção diária de espermatozoides, além de não evidenciar efeitos tóxicos, conforme avaliação histológica. Em contraste, Melnikovova et al., em (2015), não encontraram diferenças significativas nos níveis hormonais de homens adultos saudáveis tratados com maca durante 12 semanas. Um estudo subsequente realizado por Melnikovova (2021), com homens inférteis, também relatou a ausência de efeito significativo da suplementação de maca.

Além disso, a demonstração do uso de maca e TT na qualidade espermática em ratos expostos a ciclofosfamida é um achado interessante. É importante destacar que a ciclofosfamida é conhecida por causar danos significativos ao sistema reprodutivo masculino, incluindo redução da contagem de espermatozoides, disfunção testicular e estresse oxidativo

nos tecidos gonadais. Em seu estudo, Onaolapo, et al., (2017), demonstrou o efeito da suplementação de maca na proteção contra a toxicidade testicular induzida pela ciclofosfamida em camundongos machos. Os camundongos foram divididos em seis grupos de tratamento: controle veicular, controle de ciclofosfamida- CP, CP mais Maca oral (500 ou 1.000 mg/kg) e Maca oral (500 ou 1.000 mg/kg). A CP foi administrada via intraperitoneal (dias 1-2). Os resultados mostraram que a Maca foi capaz de atenuar vários efeitos negativos causados pela ciclofosfamida, incluindo perda de peso, aumento do índice gonadossomático, diminuição dos níveis de testosterona e estresse oxidativo nos tecidos testiculares. Além de melhorar a contagem e motilidade espermática, reduziu a latência para a gestação e aumentou o tamanho da ninhada, em comparação com os animais tratados apenas com ciclofosfamida. Outro estudo conduzido por Sandoval, et.al, (2002) avaliando a atividade antioxidante da maca pela inibição da degradação de peroxinitrito, 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), peroxilas e desoxirribose, indicou que a maca tem a capacidade de eliminar radicais livres e proteger as células contra o estresse oxidativo.

Da mesma forma, Pavin, et al. (2018), analisaram o efeito do extrato seco de *Tribulus terrestris* na proteção do sistema reprodutivo masculino de camundongos contra danos induzidos por ciclofosfamida. A exposição ao CP causou danos ao sistema reprodutivo masculino, incluindo estresse oxidativo e alterações nas enzimas antioxidantes. No entanto, o pré-tratamento com TT foi eficaz na proteção contra esses danos. Contudo, a aplicação desses resultados em humanos deve ser feita com cautela devido às diferenças entre espécies e as complexidades do sistema reprodutivo humano.

A análise de risco de viés realizada pelo RoB 2.0, destacou que dois dos cinco estudos analisados foram considerados como tendo alto risco de viés no domínio 4, que se concentra na análise de viés na medição dos resultados. Sugerindo que a forma como os resultados foram medidos pode ter sido influenciada por fatores que comprometem a validade dos resultados e isso pode afetar a confiabilidade das conclusões tiradas dos artigos, especialmente se os resultados forem usados como base para tomada de decisão ou desenvolvimento de recomendações clínicas. Enquanto que na análise feita pelo SYRCLE, nenhum dos seis estudos analisados foi considerado como tendo alto risco de viés em qualquer domínio. Isso pode sugerir que, em termos gerais, a qualidade metodológica desses estudos em relação aos aspectos analisados pelo SYRCLE é relativamente boa. Contudo, todos os estudos apresentaram risco incerto de viés em pelo menos dois domínios, indicando

que há incertezas sobre a possibilidade de viés em várias áreas dos estudos, o que pode impactar a confiança nos resultados.

Nesse contexto, o resultado de risco incerto de viés pode estar relacionado à forma como os artigos foram escritos, pois apenas um dos estudos (Onaolapo et al., 2017) destacou o cegamento dos avaliadores com relação a tratamentos e resultados dos experimentos. Considerando que nos artigos sobre animais, se destaca o que não é feito em vez do que é feito, se entende que não há risco relevante de viés. Contudo, caso os dados disponibilizados pelos autores do artigo não apresentem clareza sobre como foi realizado o cegamento dos avaliadores, isso pode insinuar negativamente sobre a veracidade das informações obtidas. Portanto, a clareza na escrita evitaria interpretações enviesadas e permite uma análise mais precisa dos dados apresentados.

Na metanálise realizada em estudos com humanos, o valor de Z indicou que os resultados não foram estatisticamente significativos, o que implica que não há evidências suficientes para afirmar que as intervenções com LM e TT tiveram um efeito mensurável. Além disso, a alta heterogeneidade (87%) sugere que os resultados dos estudos incluídos na metanálise são bastante divergentes entre si, possivelmente devido a diferenças nos protocolos de estudo, nas populações de estudo ou em outros fatores. Por outro lado, nos estudos usando o modelo animal, o valor de Z de 2,79 sugere que o efeito global observado é estatisticamente significativo, contudo esse valor favoreceu o grupo controle, o que indica que LM e TT não tiveram um impacto significativo na concentração espermática comparando com o grupo controle. No entanto, a heterogeneidade de 99% indicou que os resultados dos estudos variam consideravelmente, o que pode ser atribuído a diferenças nas condições experimentais, nas espécies de animais utilizadas ou em outras variáveis, como o período de tratamento, diversidade na formulação e dosagem dos suplementos utilizados.

Levando em consideração que a metanálise foi realizada exclusivamente com a concentração espermática, os resultados indicam que não houve efeito mensurável da maca peruana e do Tribulus sobre a concentração espermática. Como a concentração espermática está intimamente relacionada com a saúde reprodutiva masculina, pode-se inferir que esses suplementos não apresentam efeito significativo sobre a fertilidade masculina com base nos dados disponíveis. No entanto, é importante ressaltar que outras variáveis relacionadas à saúde reprodutiva, como motilidade espermática, morfologia espermática e função reprodutiva geral, podem não ter sido avaliadas e devem ser consideradas em futuras pesquisas. Em suma, os resultados desses estudos indicaram a necessidade de mais pesquisas

de alta qualidade e bem direcionadas para determinar o verdadeiro impacto da suplementação com maca e TT na saúde reprodutiva, especialmente em populações específicas e em condições clínicas relevantes.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apresentadas nos artigos desta revisão sistemática mostraram que os estudos sobre a eficácia da suplementação com maca e TT na saúde reprodutiva são limitados. Embora algumas pesquisas sugiram benefícios potenciais na regulação hormonal e na qualidade espermática em ratos machos e homens, os resultados são inconclusivos e divergentes em muitos aspectos. A análise de risco de viés identificou incertezas metodológicas em muitos estudos, destacando a importância de uma abordagem mais rigorosa na avaliação dos efeitos desses suplementos. Além disso, a metanálise demonstrou não haver nenhum efeito significativo do uso de LM e TT na concentração espermática comparando com grupos controle. Enquanto que morfologia, motilidade, e vigor espermático não foram avaliados por falta de evidências, ressaltando a necessidade urgente de mais pesquisas bem conduzidas e direcionadas. Logo, é importante ressaltar que a utilização indiscriminada desses fitoterápicos, muitas vezes considerados "naturais" e, portanto, inofensivos, pode representar riscos à saúde, especialmente quando não há orientação adequada. Portanto, a realização de estudos de alta qualidade e a divulgação dos resultados são essenciais para informar pacientes, profissionais de saúde sobre os reais benefícios e riscos desses suplementos.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .

- ALCALDE, A. M.; RABASA, J. Does *Lepidium meyenii* (Maca) improve seminal quality? **Andrologia**, 12 jul. 2020.
- CHEN, L.; LI, J.; FAN, L. The Nutritional Composition of Maca in Hypocotyls (*Lepidium meyenii* Walp.) Cultivated in Different Regions of China. **Journal of Food Quality**, v. 2017, p. 1–8, 2017.
- CHHATRE, S. *et al.* Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. **Pharmacognosy Reviews**, v. 8, n. 15, p. 45, 2014. doi:10.4103/0973-7847.125530
- CONDE, B. E. *et al.* Estudo Crítico Sobre Utilização De Fitoterápicos Por Praticantes De Exercício Físico Em Academias De Musculação. **Biológicas & Saúde**, v. 5, n. 16, 3 jun. 2015.
- EUFRÁSIO, J. J. G.; NÓBREGA, T. P. DA. Representations of the male body in Men's Health magazine. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 39, n. 1, p. 31–38, jan. 2017.
- FERNÁNDEZ-LÁZARO, D. *et al.* Effects of *Tribulus terrestris* L. on Sport and Health Biomarkers in Physically Active Adult Males: A Systematic Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 15, p. 9533, 3 ago. 2022
- FIGUEIREDO, C. C. M. *et al.* Antiglycation and antitumoral activity of *Tribulus terrestris* dry extract. **Avicenna journal of phytomedicine**, v. 11, n. 3, p. 224–237, 2021.
- FERNANDES CRUZAT, V. *et al.* Hormônio do crescimento e exercício físico: considerações atuais. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, 2008.
- GASCO, M.; AGUILAR, J.; GONZALES, G. F. Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats. **Andrologia**, v. 39, n. 4, p. 151–158, ago. 2007.
- HAGHMORAD, D. *et al.* Improvement of fertility parameters with *Tribulus Terrestris* and *Anacyclus pyrethrum* treatment in male rats. **International braz j urol**, v. 45, n. 5, p. 1043–1054, set. 2019.
- HIGGINS, J. P. T. *et al.* (EDS.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versão 6.4**. Disponível em: <www.training.cochrane.org/handbook.>.
- HOOIJMANS, C. R. *et al.* SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical**

Research Methodology, v. 14, n. 43, p. 43, 26 mar. 2014.

KHALEGHI, S. *et al.* *Tribulus terrestris* Extract Improves Human Sperm Parameters In Vitro. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, v. 22, n. 3, p. 407–412, 30 set. 2016.

LIN, L. *et al.* Maca (*Lepidium meyenii*) as a source of macamides and polysaccharide in combating of oxidative stress and damage in human erythrocytes. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 53, n. 2, p. 304–312, 18 set. 2017.

LOBO, R. A.; GOMPEL, A. Management of menopause: a view towards prevention. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 10, n. 6, p. 457–470, jun. 2022.

Malekzadeh, S.; Jashni, H. K.; Hooshmand, F. Aphrodisiac Activity Of *Tribulus Terrestris* Extract Improves Male Reproductive System Parameters And Fertility. **Journal Of Animal And Plant Sciences**, V. 34, N. 1, 12 Nov. 2023.

MELNIKOVOVA, I. *et al.* Effect of *Lepidium meyenii* Walp. on Semen Parameters and Serum Hormone Levels in Healthy Adult Men: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p. 1–6, 2015.

MELNIKOVOVA, I. *et al.* Evaluation of the effect of *Lepidium meyenii* Walpers in infertile patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Phytotherapy Research**, 28 set. 2021.

ONAOLOPO, A. Y.; OLADIPO, B. P.; ONAOLOPO, O. J. Cyclophosphamide-induced male subfertility in mice: An assessment of the potential benefits of Maca supplement. **Andrologia**, v. 50, n. 3, p. e12911, 18 out. 2017.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. **British Medical Journal**, v. 372, n. 71, 29 mar. 2021.

PAVIN, N. F. *et al.* *Tribulus terrestris* Protects against Male Reproductive Damage Induced by Cyclophosphamide in Mice. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. e5758191, 28 ago. 2018.

PERES, N. DA S. L. *et al.* Medicinal effects of Peruvian maca (*Lepidium meyenii*): a review.

Food & Function, v. 11, n. 1, p. 83–92, 2020.

RUIZ-LUNA, A. C. *et al.* **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 3, n. 1, p. 16, 2005.

SAEED, M. *et al.* Promising phytopharmacology, nutritional potential, health benefits, and traditional usage of *Tribulus terrestris* L. herb. **Heliyon**, p. e25549–e25549, 1 jan. 2024.

SAHIN, K. *et al.* Comparative evaluation of the sexual functions and NF- κ B and Nrf2 pathways of some aphrodisiac herbal extracts in male rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, 26 ago. 2016.

SALGADO, R.M. *et al.* Effect of oral administration of *Tribulus terrestris* extract on semen quality and body fat index of infertile men. **Andrologia**, v. 49, n. 5, p. e12655, 12 jul. 2016.

SANDOVAL, M. *et al.* Antioxidant activity of the cruciferous vegetable Maca (*Lepidium meyenii*). *Food Chemistry*, v. 79, n. 2, p. 207–213, 1 nov. 2002.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366, n. 1, p. 14898, 28 ago. 2019.

SOUZA, B. W. A. *et al.* A importância da atenção farmacêutica e farmácia clínica no uso racional de medicamentos fitoterápicos. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, [S. l.], v. 2, n. Esp.1, p. 49, 2019.

TEMKIN, S. M. *et al.* Perspectives From Advancing National Institutes of Health Research to Inform and Improve the Health of Women: A Conference Summary. **Obstetrics & Gynecology**, v. 140, n. 1, p. 10–19, 1 jul. 2022.

VIEIRA JÚNIOR, M. DA C.; CAMBRAIA, R. P.; PEREIRA JÚNIOR, A. DO C. Consumo de suplementos alimentares por participantes de atividade física em academias. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e374101018877, 14 ago. 2021.

SOUSA BARROS VILARINHO, M. de F. *et al.* Suplementação de Fitoterápicos no Desempenho Físico. **Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, [S. l.], v. 25, n.

5-esp., p. 546–550, 2022.

UCHIYAMA, F. *et al.* *Lepidium meyenii* (Maca) enhances the serum levels of luteinising hormone in female rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 151, n. 2, p. 897–902, fev. 2014.

WU, T.-S.; SHI, L.-S.; KUO, S.-C. Alkaloids and other constituents from *Tribulus terrestris*. **Phytochemistry**, v. 50, n. 8, p. 1411–1415, abr. 1999.

ZHU W. *et al.* A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of *Tribulus terrestris*. **Chem Cent J**. 2017;11(1):60. Published 2017 J