

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Os suplementos alimentares na inflamação

Carlos Manuel Claro Fresco

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo da Costa
Morgado Figueira, Professora Auxiliar com Agregação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Os suplementos alimentares na inflamação

Carlos Manuel Claro Fresco

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

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo da Costa
Morgado Figueira, Professora Auxiliar com Agregação

2021

Resumo

O processo inflamatório é uma resposta fisiológica a um estímulo, incluindo agentes patogénicos humanos, partículas de poeira e vírus. Esta resposta tanto pode desencadear uma resposta aguda como crónica. Quando é suscitada uma resposta inflamatória crónica esta pode dar origem a uma determinada patologia, que muitas das vezes não apresenta cura. Em muitas destas patologias a terapêutica indicada passa pela utilização de anti-inflamatórios durante um período prolongado de tempo, o que origina várias consequências para o utilizador.

Vários estudos aos suplementos alimentares têm sido realizados para que estes sejam utilizados na redução da inflamação, não só pela prevenção de várias doenças e no retardamento do aparecimento destas, mas também como complemento de várias terapêuticas. Em algumas doenças como a artrite reumatóide, a osteoartrite e as doenças intestinais inflamatórias já foram realizados estudos para comprovar a sua eficácia e segurança.

Alguns suplementos alimentares demonstraram ter alguma relevância clínica. Como no caso do sulfato de glucosamina, no combate à osteoartrite, em que foi possível verificar uma redução da dor na anca e no joelho dos doentes que apresentam esta patologia.

No caso da utilização de ácidos gordos como o ómega-3, no combate a artrite reumatoide, também foi possível verificar uma diminuição de alguns dos sintomas associados, como a redução da rigidez matinal, a redução do inchaço e a diminuição da dor nas articulações mais sensíveis.

Verificou-se que com a utilização dos probióticos, no caso das doenças inflamatórias intestinais, induziu na maioria dos casos experimentais a remissão da doença e também se obtiveram resultados promissores quando os doentes foram submetidos a exames histológicos e a endoscopias após utilização destes suplementos.

No entanto, para que estes resultados se tornem mais credíveis, é necessária a realização de mais estudos clínicos e uma regulamentação mais rigorosa.

Palavras-chave: Suplementos Alimentares; Inflamação; AINEs; Doenças Crónicas.

Abstract

The inflammatory process is a physiological response to a stimulus, including human pathogens, dust particles and viruses. This response can trigger either an acute or chronic response. When a chronic inflammatory response is triggered, it can lead to a specific pathology, which often has no cure. In many of these diseases, the recommended therapy is the use of anti-inflammatory drugs for a prolonged period of time, which has various consequences for the patient.

Several studies on food supplements have been carried out in order for them to be used to reduce inflammation, not only by preventing various diseases and delaying their appearance, but also as a complement to various therapies. In some diseases such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis and inflammatory bowel diseases, studies have been carried out to prove their efficacy and safety.

Some food supplements have been shown to have some clinical relevance. As in the case of glucosamine sulphate, in the fight against osteoarthritis, where it has been possible to verify a reduction in hip and knee pain in patients suffering from this pathology.

The use of fatty acids such as omega-3 to combat rheumatoid arthritis has also led to a reduction in some of the associated symptoms, such as a reduction in morning stiffness, a reduction in swelling and a reduction in pain in the most sensitive joints.

It was found that the use of probiotics, in the case of inflammatory bowel diseases, induced in most experimental cases, remission of the disease and promising results were also obtained when patients were submitted to histological examinations and endoscopies after using these supplements.

However, for these results to become more credible, more clinical studies and stricter regulation are needed.

Keywords: Food Supplements; Inflammation; NSAIDs; Chronic Diseases.

Abreviaturas

AGCC - Ácidos Gordos de Cadeia Curta

AINEs - Anti-inflamatórios Não Esteróides

AR - Artrite Reumatóide

ASAE- Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

BHA - Butil-hidroxianiso

BHT - Butil-hidroxitolueno

CYP - Citocromo P450

COX - Ciclo-oxigenase

CRP - Proteína C-Reativa

Cu - Cobre

DGAV - Direção-Geral da Alimentação e Veterinária

DII - Doença Inflamatória Intestinal

DSHEA - *The Dietary Supplement Health and Education Act*

EUA - Estados Unidos da América

MAP - Proteína Ativada por Mitógeno

mg - Miligrama

Mg - Magnésio

MHC - Complexo Principal de Histocompatibilidade

Mn - Manganês

MMPs - Metaloproteinases

O - Oxigénio

OA - Osteoartrite

FDA - *Food and Drug Administration*

H₂O₂ - Peróxido de Hidrogénio

IL - Interleucina

IL-1 β - Interleucina-1 β

IL-6 - Interleucina-6

NF- κ B - Fator Nuclear *Kappalight*- Intensificador de Cadeia de Células B Ativadas

PDGF - Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

SA - Suplemento Alimentar

Se - Selênio

SOD - Superóxido Dismutase

STAT3 - Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 3

TGF - Fator de Crescimento Transformador

TGI - *Target Group Index*

TNF - Fator de Necrose Tumoral

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α

UI - Unidades Internacionais

VSL#3 - *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* e *Streptococcus*

WHO - *World Health Organization*

Zn - Zinco

Índice

Nota Introdutória	11
2. Objetivos	12
3. Métodos	13
4. Inflamação	14
4.1 Processo inflamatório	15
4.2 Inflamação Aguda e Crónica	16
4.2.1 Inflamação Aguda	17
4.2.2 Inflamação Crónica	18
4.3 Oxidação como base da inflamação	22
4.3.1 Radicais livres	22
4.3.2 Stresse oxidativo	23
4.4 Anti-inflamatórios mais utilizados	24
4.4.1 AINES	24
4.4.1.1 Epidemiologia	25
4.4.1.2 Efeitos Adversos	25
4.4.2 Consequências da utilização prolongada	26
5. Suplementos Alimentares	27
5.1 Supervisão dos suplementos alimentares	27
5.1.1 Supervisão dos suplementos alimentares em Portugal	27
5.1.2 Supervisão dos suplementos alimentares nos EUA	27
6. Suplementos alimentares na inflamação	29
6.1 Suplementos alimentares como antioxidantes e agentes anti-inflamatórios	29
6.1.1 Plantas medicinais	29
6.1.2 Compostos fenólicos	30
6.1.3 Sais minerais	30
6.1.4 Ácido ascórbico (Vitamina C)	31
6.2 Desafios da utilização de suplementos alimentares para reduzir o stress oxidativo	31
6.3 Benefício risco	32
6.4 Substituição de medicamentos anti-inflamatórios por suplementos alimentares	33
7. Suplementos mais comercializados	34
7.1 Óleos de peixe	34
7.2 Vitamina D	34
7.3 Glucosamina	35
7.4 Condroitina	36
7.5 Zinco	36

8. Suplementos alimentares como prevenção e terapêutica coadjuvante de doenças inflamatórias crónicas	38
8.1 Osteoartrite	38
8.1.1 Glucosamina e Condroitina	38
8.1.1.1 Mecanismo de ação	38
8.1.1.1.1 Eficácia Glucosamina	39
8.1.1.1.2 Segurança Glucosamina	40
8.1.1.1.3 Eficácia Condroitina	40
8.1.1.1.4 Segurança Condroitina	40
8.1.2 Suplementos alimentares à base de azeite	41
8.1.2.1 Mecanismo de ação	41
8.1.2.2 Eficácia	41
8.1.2.3 Segurança	42
8.2 Artrite reumatoide	42
8.2.1 Vitaminas D e E	43
8.2.1.1 Mecanismo de ação	43
8.2.1.2 Eficácia	43
8.2.1.3 Segurança	43
8.2.2 Ácido Gordo, Ómega-3	44
8.2.2.1 Mecanismo de Ação	44
8.2.2.2 Eficácia	44
8.2.2.3 Segurança	45
8.3 Doença Intestinal Inflamatória	46
8.3.1 Vitamina D	47
8.3.1.1 Mecanismo de ação	47
8.3.1.2 Eficácia	47
8.3.1.2 Segurança	48
8.3.2 Probióticos	48
8.3.2.1 Mecanismos de ação	48
8.3.2.1 Eficácia	49
8.3.2.2 Segurança	50
8.3.3 Prebióticos	50
8.3.3.1 Mecanismo de ação	50
8.3.3.2 Eficácia	51
8.3.3.3 Segurança	52
9. Consumo de suplementos alimentares em Portugal e na Europa	53
9.1 Comercialização de suplementos alimentares em Portugal	53
9.2 Comercialização de suplementos alimentares em na europa	54
9.3 Papel do Farmacêutico na dispensa dos suplementos alimentares	54
10. Conclusão	56

11. Referências Bibliográficas

57

Índice de Figuras:

Figura 1 - Causas, fisiologia e patologias da inflamação	15
Figura 2 - Classificação da inflamação categorizada por duração e função imunológica	16
Figura 3 - Vias inflamatórias agudas e os processos de ativação.	18
Figura 4 - Etapas envolvidas no processo inflamatório crónico e as suas consequências	20
Figura 5 - Doenças associadas à inflamação crónica devido ao longo tempo de inflamação e às várias reações imunológicas	20
Figura 6 - Stresse oxidativo e inflamação: desequilíbrio de antioxidantes e radicais livres	23
Figura 7 - Estruturas químicas dos compostos fenólicos mais comuns. A: catequinas e B: antocianinas	30
Figura 8 - Estrutura química do ácido ascórbico	31
Figura 9 - Estruturas químicas do A- Calciferol e B- Ergocalciferol	35
Figura 10 - Estrutura química da Glucosamina	36
Figura 11 - Consumo de vitamina e/ou outros suplementos alimentares entre 2008 e 2017	53

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Etiologias da Inflamação	17
Tabela 2 - Exemplos de biomarcadores de inflamação crónica primária.	21
Tabela 3 - Radicais livres e a sua reatividade	22
Tabela 4 - Classificação de AINEs com base na sua atividade de inibição da COX	24
Tabela 5 - Efeitos adversos comuns dos AINEs	26

1. Nota Introdutória

Nos últimos anos, a produção e venda de SA tem aumentado de forma exponencial. Sendo que também o seu consumo aumentou substancialmente em vários países da Europa, Estados Unidos e Japão.

A procura dos SA pelos consumidores, provavelmente será devida aos vários benefícios que têm sido demonstrados para os mesmos, em especial no que respeita à prevenção do desenvolvimentos de certas doenças crónicas não transmissíveis.

Existem muitos tipos de SA que podem ser usados com objetivos diferentes que vão desde a suplementação vitamínica e mineral, à utilização por desportistas, com o objetivo de aumentarem a concentração e memória, como antioxidantes entre outros.

Os SA que possam atuar como anti-inflamatórios são muito importantes pois um processo inflamatório descontrolado leva a doenças inflamatórias crónicas e, é um mecanismo que intervém em várias doenças como, por exemplo, as cardiovasculares e o cancro.

Investigar o modo de ação dos suplementos na inflamação é importante, no entanto há que ter em conta a eficácia e a segurança destes produtos.

2. Objetivos

Esta monografia tem como objetivo geral indicar, os diversos SA que existem no mercado e a forma como estes podem ajudar no combate à inflamação.

Objetivos específicos:

- Abordar o mecanismo de ação, a eficácia e a segurança destes SA na prevenção e combate às doenças inflamatórias crónicas, abordando a OA, a AR e as DII.

- Demonstrar o papel do Farmacêutico no apoio e consciencialização da população para a utilização destes produtos.

3. Métodos

Para redigir a presente monografia, foram vários os recursos utilizados, entre os quais, com maior relevância, o PubMed e o Google Académico. Para que a pesquisa de artigos científicos fosse facilitada selecionaram-se algumas palavras-chaves como: SA , DII, processo inflamatório, terapêutica, stress oxidativo, AINEs, entre outras.

Para além dos motores de busca acima mencionados, também se retirou informação de alguns *websites* de várias entidades como, Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), Direção-Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV), *Food and Drug Administration* (FDA), *The Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA), *Drug Bank*, Farmácias Portuguesas e *Mark Test*.

4. Inflamação

A inflamação é uma resposta a um estímulo biológico, químico ou físico (1,2,3,4). Dependendo do estímulo, a resposta ao mesmo tem um propósito fisiológico e consequências patológicas diferentes (figura 1) (5). Dos três possíveis estímulos iniciais, apenas a inflamação induzida por infecção é associada à indução de uma resposta imune (figura 1) (5). Esta, habitualmente, é separada entre resposta inflamatória aguda e resposta inflamatória crónica (1,2,3,4)

A resposta inflamatória aguda é desencadeada quando um tecido é danificado ou surge uma infecção. Em ambos os casos, o equilíbrio do sistema é reposto de forma rápida e caracteriza-se pela deslocação de plasma, leucócitos e neutrófilos para o local da lesão/infecção devido aos mediadores de inflamação (5,6,7).

A resposta inflamatória crónica geralmente ocorre quando a resposta inflamatória aguda falha ao eliminar o patógeno e a infecção persiste durante meses ou até anos, quando ocorrem respostas autoimunes ou por a presença de corpos estranhos que não foram devidamente eliminados (114). A inflamação é um mecanismo de defesa benéfico do organismo mas deve ser auto-regulada. Quando a inflamação se torna crónica e persiste no tempo pode lesar tecidos e órgãos. A inflamação crónica é responsável por inúmeras doenças, como AR, OA, doença de Crohn e a colite ulcerosa (114,5).

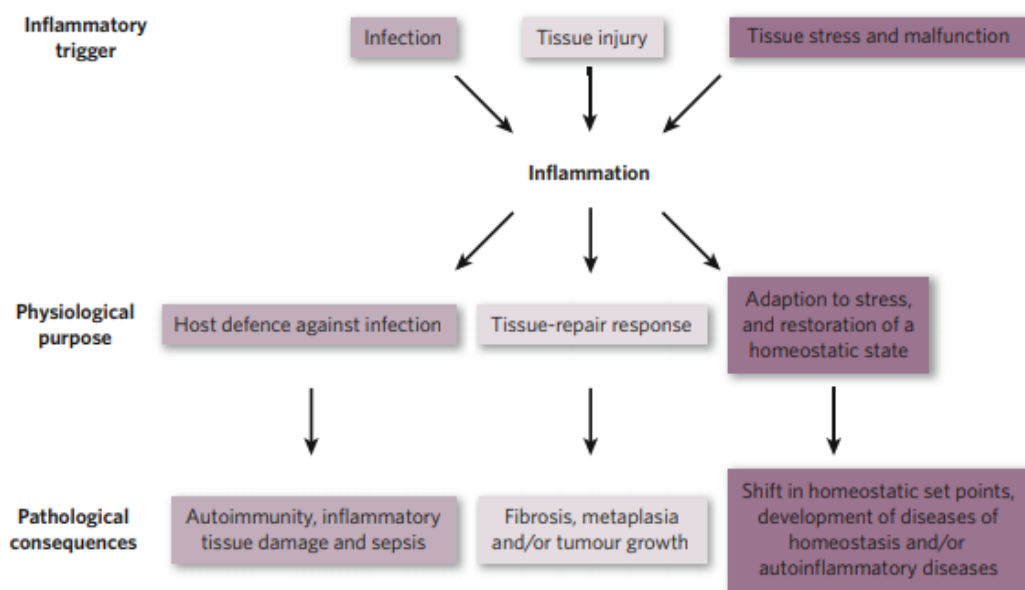


Figura 1 - Causas, fisiologia e patologias da inflamação. Medzhitov et al, 2008 (5).

4.1 Processo inflamatório

A resposta inflamatória é coordenada por um largo espectro de mediadores e indutores da inflamação. Os indutores são os sinais que induzem a resposta inflamatória ao libertarem estímulos que vão desencadear a produção de um determinado mediador. Os mediadores posteriormente vão alterar os estados funcionais dos tecidos e órgãos que os permite adaptar às condições estabelecidas pelos indutores (5,8).

Entre os mediadores químicos libertados encontram-se as aminas vasoativas, como a histamina e a serotonina, os péptidos, como a bradicinina, e os eicosanóides, como os tromboxanos, leucotrienos e as prostaglandinas (8,9). Os eicosanóides são dos principais intervenientes da mediação da resposta inflamatória crónica (169). A sua biossíntese é normalmente iniciada pela ativação da fosfolipase A2 e pela libertação do ácido araquidónico da membrana fosfolipídica. Posteriormente, o ácido araquidónico é transformado pela via da ciclooxygenase e pela via da lipoxigenase em prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (169).

4.2 Inflamação Aguda e Crônica

A resposta inflamatória é desencadeada através de duas fases: em primeiro lugar, a aguda e, posteriormente, a crônica. Cada uma é mediada por um mecanismo diferente (10,11).

Os processos de resposta dependem da natureza precisa de um estímulo inicial, como descrito na tabela 1, e da localização no corpo. Todos compartilham um mecanismo comum, que pode ser resumido da seguinte forma: 1) os receptores de padrão de superfície celular reconhecem estímulos prejudiciais; 2) as vias inflamatórias são ativadas; 3) marcadores inflamatórios são libertados; e 4) células inflamatórias são recrutadas (12).

A inflamação aguda enquadra-se na categoria de processos inflamatórios de curta duração, dura horas ou alguns dias (13). A inflamação crônica é caracterizada por ser muito mais longa e de conter um baixo grau de agentes inflamatórios no tecido e, em alguns casos, não é considerada uma sequela da inflamação aguda, mas uma resposta independente (13, 14, 15). Na figura 2, encontram-se as diferenças entre a duração e função imunológica dos diferentes tipos de inflamação.

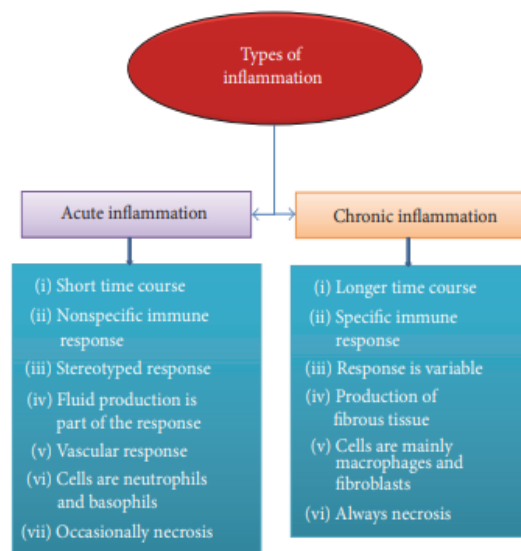


Figura 2 - Classificação da inflamação categorizada por duração e função imunológica. Arulselvan et al, 2016 (114).

Tabela 1 - Etiologias da Inflamação. Adaptado. Chen et al, 2018 (16).

Fatores Não Infecciosos	Fatores Infecciosos
Físico: queimadura, congelamento, lesão física, corpos estranhos, trauma, radiação Químico: glicose, ácidos, toxinas, álcool, produtos químicos irritantes (incluindo flúor, níquel e outros vestígios) Biológico: células danificadas Psicológico: excitação	Bactérias Vírus Outros Organismos

4.2.1 Inflamação Aguda

As respostas imunes envolvidas na inflamação aguda podem ser divididas em vasculares e celulares (10,17). As suas principais características são a libertação de proteínas plasmáticas ou fluidos e o movimento de leucócitos em uma área extravascular (114). As proteínas plasmáticas, os leucócitos e as reações vasculares são mediadas por fatores químicos produzidos a partir de células ou plasma e são responsáveis pelos sintomas clínicos clássicos de inflamação, como inchaço, vermelhidão, dor, calor e perda de função (10,114). Estas características devem-se à vascularização do tecido conjuntivo (114).

Existem três etapas principais, na resposta inflamatória aguda, que incluem o aumento fluxo sanguíneo, seguido por vasodilatação e permeabilidade vascular aumentada, com libertação de plasma da microcirculação e a migração de leucócitos fagocíticos para o tecido circundante, conforme descrito na figura 3 (114).

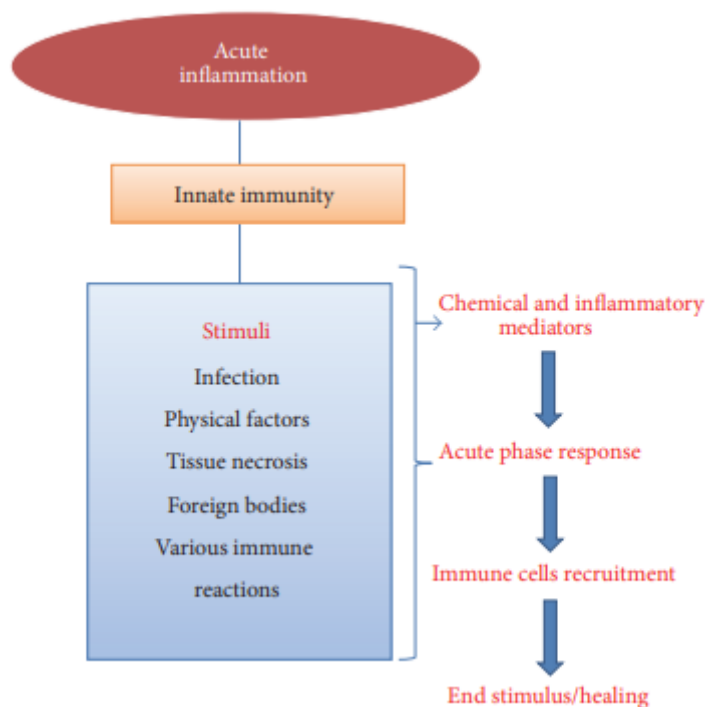


Figura 3 - Vias inflamatórias agudas e os processos de ativação. Arulselvan et al, 2016 (114).

4.2.2 Inflamação Crônica

A inflamação é uma resposta imune inata essencial, inespecífica, que envolve a quebra de tecido e limpeza de resíduos celulares, extracelulares e patogênicos. A inflamação cessa quando os leucócitos infiltrados e os fenótipos de pré-inflamação voltam às suas concentrações normais (10,19). No entanto, na presença de um estímulo nocivo externo, causando danos aos tecidos, a inflamação pode tornar-se prolongada e intensificada, como exemplificado na figura 4 (10).

A inflamação crônica é considerada uma característica do tecido em envelhecimento, que contém biomarcadores característicos da inflamação, exemplificados na tabela 2. Provenientes de processos naturais de envelhecimento do sistema imunológico, a maioria dos tecidos adquire um estado inflamatório aumentado com o envelhecimento. O mecanismo da inflamação crônica não é totalmente compreendida, no entanto, vários mecanismos possíveis foram propostos (13,14). Devido à acumulação de proteínas pró-inflamatórias, a inflamação é provavelmente o resultado de um elevado estado inflamatório adquirido (13, 15)..

A inflamação crônica pode ocorrer após a inflamação aguda. As respostas imunológicas agudas exigem regulação positiva de vários leucócitos, que deve então ser regulada negativamente após a conclusão do processo (13,20). No entanto, em algumas situações crônicas, como envelhecimento, o organismo apresenta dificuldades em reduzir a regulação de proteínas pró-inflamatórias, o que geralmente resulta numa acumulação lenta, mas contínua ao longo do tempo. A acumulação de moléculas reativas e células projetadas para alvejar agentes patogénicos, eventualmente, danificam o próprio tecido do organismo (13,21). Outra fonte de inflamação pode ser a acumulação de restos celulares resultantes da eliminação insuficiente dos mesmos. Esta autodestruição pode simular o comportamento patogénico e solicitar uma resposta imune inata (13,14). Essas várias respostas inflamatórias agudas ao longo de um período de tempo, eventualmente contribuem para o dano celular crônico, suscitando doenças, como descrito na figura 5 (13).

As plaquetas e os leucócitos libertam citocinas inflamatórias que fornecem um gradiente quimioestático para leucócitos adicionais aumentando assim o processo inflamatório. Estes incluem IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , PDGF e TGF- β . Notavelmente, o PDGF desempenha um papel importante no início da quimiotaxia de neutrófilos, monócitos, células musculares lisas e fibroblastos, enquanto o TGF- β estimula a secreção de citocinas de macrófagos e aumenta a quimiotaxia de fibroblastos e células musculares lisas (10,22). O resultado final é uma resposta vigorosa das células produtoras de matriz, garantindo uma rápida deposição de tecido conjuntivo (10).

A infiltração excessiva de neutrófilos parece ser um processo crítico neste ciclo de inflamação e atua como um marcador biológico de inflamação crônica (10,22). A abundância de neutrófilos leva à superprodução de ROS, causando dano direto às células, membrana celular e, subsequentemente, senescência celular (10,23). Além disso, os neutrófilos libertam proteases, elastase degradada e fatores de crescimento importantes (10,22,23).

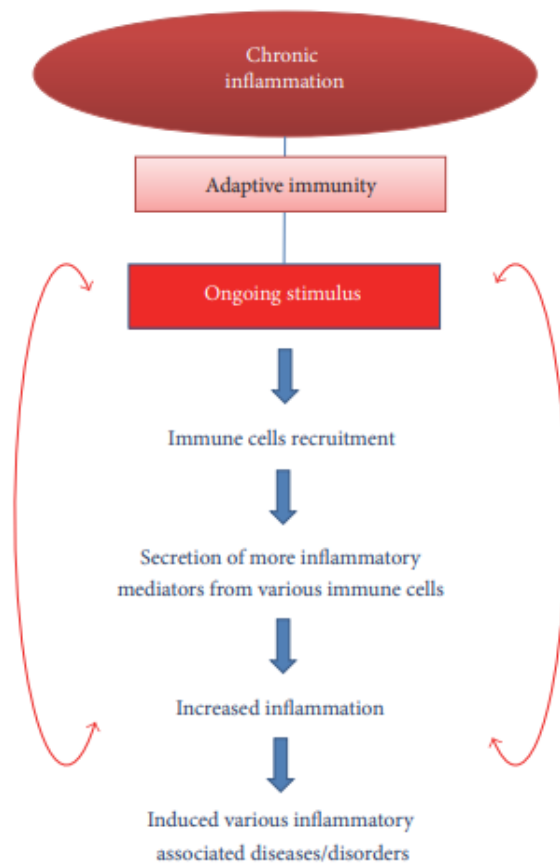


Figura 4 - Etapas envolvidas no processo inflamatório crónico e as suas consequências. Arulselvan et al, 2016 (114).

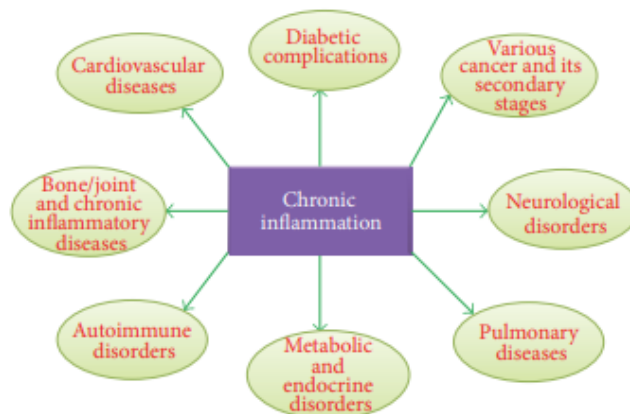


Figura 5 - Doenças associadas à inflamação crónica devido ao longo tempo de inflamação e às várias reações imunológicas. Arulselvan et al, 2016 (114).

Tabela 2 - Exemplos de biomarcadores de inflamação crônica primária. Adaptado. Watson et al, 2017 (13).

Biomarcador	Descrição
IL-6	Citocina pró-inflamatória com um componente de inflamação central para vários mecanismos de envelhecimento.
TNF- α	Fator circulante central essencial para o mecanismo inflamatório sistêmico. Acredita-se que estimule o comportamento pró-inflamatório, promovendo a compilação de vários leucócitos.
IL-1β	Membro da família IL-1 de proteínas citocina. IL-1 β é essencial para a função celular de pró-inflamação, bem como a regulação da proliferação celular e diferenciação.
NF- κB	Fator de transcrição que estimula a produção de muitas citocinas pró-inflamatórias incluindo IL-6 e TNF- α .
STAT3	Como o NF- κ B, STAT3 é um fator de transcrição que medeia positivamente a produção de várias citocinas pró-inflamatórias.
CRP	CRP pertence a um grupo de proteínas conhecidas como reagentes de fase aguda cujas concentrações aumentam em resposta á inflamação. A proteína C reativa (CRP) é um dos mais comumente investigados marcadores inflamatórios cardiovasculares.

4.3 Oxidação como base da inflamação

Atualmente o impacto do stresse oxidativo e as suas consequências para o organismo tem vindo a ser cada vez mais valorizado como um problema para a saúde humana. A inflamação, como sabemos, pode surgir devido ao acontecimento de vários eventos no nosso organismo. A produção de radicais livres devido a fontes biológicas e ambientais deve-se, principalmente, a um desequilíbrio dos antioxidantes naturais o qual está associado à formação de várias doenças inflamatórias crónicas (114).

4.3.1 Radicais livres

Os radicais livres são moléculas ou átomos que carregam um ou mais eletrões que não estão emparelhados (114,153). Devido ao número de eletrões que este apresenta, o radical livre, tem um curto tempo de vida, é instável e muito reativo (114). Esta elevada reatividade, explanada na tabela 3, favorece a troca de eletrões com as moléculas vizinhas, formando então novos radicais livres, criando uma reação em cadeia que irá danificar a célula hospedeira e por sua vez suscitar o processo inflamatório (114,154).

Tabela 3 - Radicais livres e a sua reatividade. Adaptado. Arulselvan et al, 2016 (114).

Radical Livre	Reatividade
Anião Superóxido	Gerado na mitocôndria, sistema cardiovascular e outros tipos de células.
Peróxido de Hidrogénio	Formado no corpo humano por um grande número de reações e produz potentes espécies reativas.
Radical Hidroxilo	Altamente reativo e gerado durante a sobrecarga de ferro e tais condições no corpo humano.
Radical Peroxil	Reativo e formado a partir de lipídios, proteínas, DNA e moléculas de açúcar durante dano oxidativo.

Óxido Nítrico	Neurotransmissor e regulação da pressão arterial e pode produzir oxidantes potentes durante estados patológicos.
Peroxinitrito	Altamente reativo e formado a partir de óxido nítrico e superóxido.
Ozono	Presente como poluente atmosférico e pode reagir com várias moléculas.

4.3.2 Stresse oxidativo

Normalmente, em condições saudáveis, existe um equilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigénio e os mecanismos endógenos de defesa antioxidantes. Mas em situações em que o corpo se encontra em situações de stresse a produção de espécies reativas de oxigénio é aumentada. Nestes casos, este equilíbrio é comprometido, e estamos perante um caso de stresse oxidativo. Este stresse oxidativo pode causar lesões em todos os componentes vitais da célula, como DNA, proteínas e até mesmo causar a morte celular. Como resultado destes acontecimentos, podem surgir várias doenças, como doenças degenerativas, diabetes e inflamação, exemplificado na figura 6. (114,155).

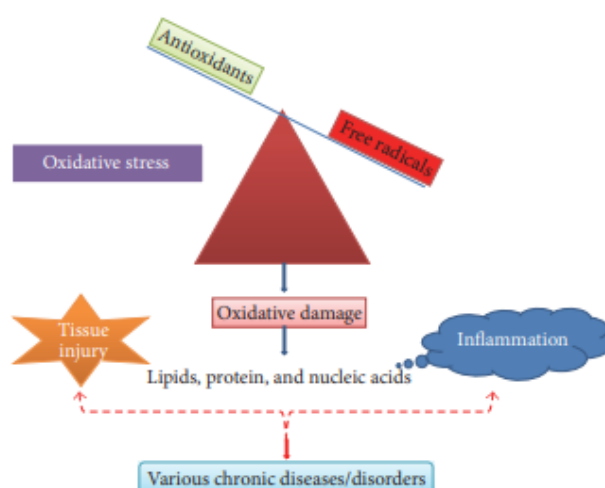


Figura 6 - Stresse oxidativo e inflamação: desequilíbrio de antioxidantes e radicais livres. Arulselvan, et al (114).

4.4 Anti-inflamatórios mais utilizados

Os principais medicamentos anti-inflamatórios são os esteróides ,betametasona, prednisolona e dexametasona, ou não esteróide ,aspirina, diclofenac, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, nimesulida e celecoxib (8,24,25). Estes são usados para tratar, tanto a inflamação aguda como a inflamação crónica, como por exemplo, as doenças inflamatórias crónicas, OA e AR (8,24).

4.4.1 AINES

AINEs são quimicamente semelhantes, ácidos fracos lipossolúveis, mas podem ter propriedades farmacocinéticas diferentes. A maioria é absorvida completamente, tem metabolismo hepático de primeira passagem insignificante, estão fortemente ligados a proteínas séricas, e têm pequenos volumes de distribuição, mas eles sofrem várias transformações hepáticas por CYP3A e CYP2C e/ou glucuronidação. As semi-vidas também variam mas podem ser divididas em ação curta (menos de seis horas) e ação prolongada (mais de seis horas). A afinidade de um inibidor de COX-1 e COX-2 determina sua seletividade relativa, e os AINES podem ser classificados em quatro grupos (Tabela 4) (29,30,31).

Tabela 4 - Classificação de AINES com base na sua atividade de inibição da COX. Adaptado. Bacchi et al, 2012 (29).

Grupo 1	AINEs fracamente seletivos que inibem totalmente COX-1 e COX-2.	Ibuprofeno, diclofenac, aspirina, piroxicam, naproxeno.
Grupo 2	AINEs capazes de inibir COX-1 e COX-2 com seletividade preferencial em direção a COX-2.	Celecoxib, meloxicam, nimesulide, etodolac.
Grupo 3	AINEs que inibem fortemente a COX-2, mas inibem fracamente a COX-1.	Rofecoxib, NS-398.
Grupo 4	AINEs que parecem ser apenas inibidores fracos de COX-1 e COX-2.	Sódio Salicilato, nabumetone.

4.4.1.1 Epidemiologia

Atualmente os AINEs são os anti-inflamatórios mais procurados e utilizados em todo o mundo, sendo tomados por mais de 30 milhões de pessoas todos os dias (29,32). Estes são um dos mais comumente classes de medicamentos prescritos na prática clínica e representam 5-10% de todos os medicamentos prescritos a cada ano (33-36, 34, 35, 36).

A eficácia demonstrada no tratamento da dor leva a que sejam recomendados a pacientes que sofrem de OA e AR (29,38). A necessidade do uso, nomeadamente o uso crónico, aumenta com a idade, estimando-se que 10-40% das pessoas com mais de 65 anos usam AINEs prescritos ou de venda livre todos os dias (29,39,40).

Os AINEs mais utilizados são o diclofenac e ibuprofeno, que correspondem a cerca de 40% dos AINEs das vendas globais para a osteoartrite. AINEs à base de ibuprofeno são os mais amplamente usados como venda livre, com a maioria dos pacientes usando-os conforme a necessidade. Um estudo, designado por “Roper”, descobriu que aproximadamente 40% das pessoas que usam AINEs prescritos também usam AINEs de venda livre, em simultâneo (29,41).

Embora os efeitos adversos sejam semelhantes entre diferentes grupos étnicos, os AINEs são extensivamente prescritos, tanto de forma adequada como inadequada. Na região da Ásia-Pacífico, que tem uma crescente população de pessoas, há uma crescente procura para os casos agudos e dor crónica, criando um mercado de analgésicos em rápido crescimento (33,42,43).

4.4.1.2 Efeitos Adversos

AINEs estão associados a um número de efeitos adversos graves, incluindo hipertensão, doença cardiovascular, lesão renal e complicações gastrointestinais, exemplificados na tabela 5 (33,44-50). Nos últimos 20 anos, uma quantidade considerável de dados foram publicados sobre o risco específico do indivíduo, efeitos adversos, risco relativo com diferentes AINEs e a eficácia de várias estratégias profiláticas para prevenir os efeitos adversos individuais (33).

Tabela 5 - Efeitos adversos comuns dos AINEs. Adaptado. Bost et al, 2010 (80)

Efeitos adversos dos AINEs	
- Aumento do risco de infecção - Dermatite - Edema de retenção de líquidos - Depósitos de gordura no rosto, tórax, parte superior das costas e estômago - Mudanças de humor - Hipertensão - <i>Cushingoid-like</i> - Úlceras estomacais - Osteoporose	- Cicatrização de feridas prejudicada - Diminuição do apetite - Ganho de peso - Aumento da gravidade da doença adquirida anteriormente - Depressão - Hiperglicemia - Crise e supressão adrenal - Cataratas

4.4.2 Consequências da utilização prolongada

O uso prolongado de anti-inflamatórios está associado a vários efeitos colaterais, de elevada relevância para a saúde humana.

No que concerne aos anti-inflamatórios esteroides, o seu uso poderá levar a atrofia adrenal, osteoporose, supressão de resposta à infecção ou lesão, euforia, cataratas e glaucoma (8,27).

No caso dos AINEs, estes podem causar úlceras e broncoespasmos, devido ao bloqueio de ambas as prostaglandinas fisiológicas e inflamatórias e produção simultânea de leucotrienos (8,28).

5. Suplementos Alimentares

De acordo com o Decreto-Lei nº 118/2015, os SA são: “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida;” e as substâncias nutrientes ou nutrimentos são: “as vitaminas e os minerais;”(167).

5.1 Supervisão dos suplementos alimentares

5.1.1 Supervisão dos suplementos alimentares em Portugal

Em Portugal, devido à crescente utilização e afirmação no mercado dos SA é necessário que estes sejam devidamente supervisionados (168). A autoridade competente por exercer esta função é o DGAV, tendo como principais funções executar e avaliar as políticas de segurança alimentar (168,167).

Para que um SA possa ser comercializado em Portugal tem de notificar ao DGAV, enviando-lhe o rótulo do produto em questão (168). Neste rótulo deve estar presente: os nutrientes ou categorias de substâncias utilizadas, a dose diária recomendada, advertências sobre a necessidade de não exceder a dose diária recomendada, a indicação de que os SA não substituem uma dieta equilibrada e que os produtos devem ser guardados longe das crianças (168).

A notificação de efeitos adversos também deve ser feita ao DGAV para que sejam tomadas as medidas necessárias (167,168). Para além disto, a fiscalização destes produtos está sob a alçada da autoridade da ASAE (167).

5.1.2 Supervisão dos suplementos alimentares nos EUA

Nos Estados Unidos, os SA não são regulados ou aprovados pela FDA como os medicamentos em que é necessária prescrição médica (55,83). Por isso, a dose apropriada, as interações com outros medicamentos e os efeitos adversos a longo

prazo não são conhecidos. Quem regula todos os produtos naturais é a DSHEA, e esta não requer estudos adicionais de toxicidades em produtos no mercado desde 1994 (55,83). O fabrico destes produtos também não tem um rígido controlo, o que pode originar alterações nas doses de um determinado produto ou até mesmo conter contaminantes. Devido aos potenciais benefícios de utilização destes produtos em determinadas terapêuticas, é necessária a elaboração de testes mais rigorosos de forma que estes sejam regulados e que a sua segurança e eficácia seja devidamente comprovada.

6. Suplementos alimentares na inflamação

Nos últimos anos, a procura por SA tem vindo a crescer, e os destinados à prevenção e tratamento da inflamação não são exceção. O aparecimento de maior variedade e a demonstração de eficácia dos mesmo, pode ser um dos principais fatores para este fenómeno. Com o aumento da esperança média de vida, surgem outras doenças que outrora não tinham tanta prevalência, as doenças inflamatórias crónicas são uma delas. Posto isto, a indústria dos SA, com o objetivo de aumentar a qualidade de vida das pessoas que apresentam estas patologias e as que têm predisposição genética para tal, estão cada vez mais a criar e a superar todas as expectativas com a criação e formulação de novos suplementos (51-54).

6.1 Suplementos alimentares como antioxidantes e agentes anti-inflamatórios

A WHO realizou um estudo no qual se verificou que pelo menos 80% da população mundial utiliza a medicina tradicional como primeira opção, na ocorrência de alguma necessidade de saúde. Em casos de stresse oxidativo também se verifica esta opção (114).

Quando estamos perante casos de stresse oxidativo, os antioxidantes endógenos enzimáticos e não enzimáticos não têm a capacidade, por si só, de combater o excesso de formação de espécies reativas de oxigénio (114,156). Este facto, pode dever-se à falta de consumo de agentes antioxidantes na dieta e é aqui que a suplementação alimentar pode ter um papel fundamental na regulação do processo oxidativo (114,147). A suplementação alimentar pode ser utilizada como uma medida preventiva ou até mesmo como uma solução adequada para estes problemas de saúde (114).

6.1.1 Plantas medicinais

As plantas medicinais têm na sua composição compostos naturais antioxidantes e estes têm a grande vantagem de apresentarem reduzidos efeitos adversos, para além, de, ainda terem um custo relativamente baixo (114).

Estes suplementos não só tem a capacidade de proteger o organismo do stress oxidativo como também tem um papel fundamental na manutenção e prevenção de doenças crónicas degenerativas (114).

6.1.2 Compostos fenólicos

A grande característica dos compostos fenólicos (figura 7), que permite ter uma ação antioxidante, deve-se ao facto, de terem a capacidade de doar átomos de hidrogénio ou eletrões, neutralizando, assim, as espécies reativas de oxigénio, mas também porque os radicais que se formam apresentarem uma elevada estabilidade, pois a molécula entra em ressonância, prevenindo a continuação do processo oxidativo (158).

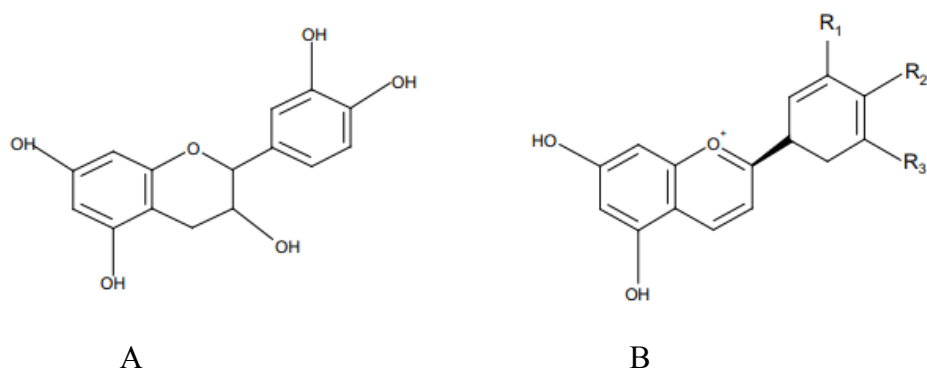


Figura 7 - Estruturas químicas dos compostos fenólicos mais comuns. A: catequinas e B: antocianinas. Adaptado. Lordêlo et al, 2010 (158).

6.1.3 Sais minerais

Os sais minerais são imprescindíveis para o equilíbrio e o bom funcionamento do organismo humano. Com a elaboração de um estudo realizado com extratos de plantas, concluiu-se que para além de todas as funções já conhecidas anteriormente estes também têm um papel importante na regulação da oxidação, mais nomeadamente Cu, Zn, Mg, Mn, and Se (161).

O Zn é um dos principais sais minerais com capacidade antioxidante, vários são os mecanismos conhecidos para reduzir a oxidação. Entre os quais, o mais

importante é aquele em que o Zn funciona como um cofator da enzima Zn/Cu SOD, que vai eliminar as espécies reativas de oxigénio, ao catalisar a reação redox, em que o radical O_2^- passa a sua forma menos prejudicial, O_2 e H_2O_2 (159).

6.1.4 Ácido ascórbico (Vitamina C)

O ácido ascórbico (figura 8) já é mundialmente conhecido por ser um importante antioxidante, pelos efeitos anti-inflamatórios e pela função no sistema imunitário (160).

Como antioxidante, esta molécula neutraliza o processo do stresse oxidativo através da transferência de eletrões para moléculas instáveis, como espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio, e ainda é capaz de regenerar outros agentes antioxidantes como o alfa-tocoferol, (Vitamina E). Posteriormente, ainda foram realizados estudos que demonstram a sua eficácia ao prevenir a peroxidação lipídica induzida por radicais peróxidos (160).

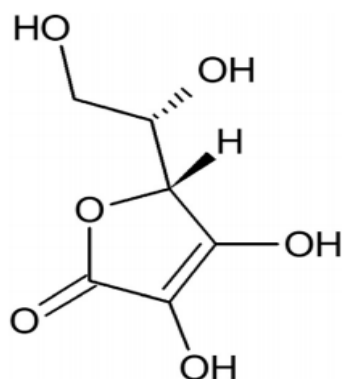


Figura 8 - Estrutura química do ácido ascórbico. Adaptado. Caritá et al, 2020 (160).

6.2 Desafios da utilização de suplementos alimentares para reduzir o stress oxidativo

Atualmente existem vários SA direcionados ao combate do stresse oxidativo, tanto os produzidos sinteticamente como que têm origem natural (114).

O grande desafio relacionado com estes SA, está relacionado com os de origem sintética devido à sua escassa disponibilidade, preços bastante elevados e os diversos efeitos adversos que já se conhecem e os que ainda permanecem

desconhecidos (162). Um exemplo disto é a vasta utilização do BHA e do BHT, na indústria alimentar, que podem originar efeitos adversos como a carcinogénese e danificar o fígado (114,162).

No entanto, a utilização de antioxidantes naturais continua a ter grande relevância pois estes aparentam não apresentar efeitos adversos, e por terem um preço mais acessível, comparadamente aos sintéticos (161).

6.3 Benefício risco

O aumento da utilização destes suplementos, levanta a necessidade de uma avaliação mais precisa em relação aos mesmos, pois existem problemas associados à utilização indiscriminada dos suplementos (80). Para que a afirmação destes produtos, no mercado, e nas vidas de todos nós, possa acontecer, é necessário realizar estudos relacionados com a sua atividade biológica, estudos clínicos e as potenciais interações que estes possam ter com outros suplementos ou até mesmo com prescrições médicas.

Verifica-se que um dos principais benefícios da utilização dos suplementos em vez dos anti-inflamatórios convencionais é a diminuição do aparecimento de efeitos adversos a longo prazo (80,81).

Importa ainda realçar que a utilização de SA, muitas das vezes, evita que ocorra dependência dos anti-inflamatórios mais comuns, muito utilizados para reduzir a inflamação e consequentemente a dor, principalmente em atletas que muitas das vezes apresentam desgaste ou até mesmo lesões causados por o elevado esforço físico a que estão submetidos (80,81).

Contudo, a utilização destes suplementos também acarreta riscos para a população alvo. Um dos grandes problemas é o facto de não haver muitos estudos realizados, em relação à segurança e eficácia dos mesmos, em populações especiais, como as crianças e grávidas. Devido à sua recente utilização, os profissionais de saúde ainda revelam inseguranças devido à falta de instrução dos mesmos, relativamente a estes produtos. É de salientar que a total substituição dos anti-inflamatórios por suplementos já demonstrou, em vários estudos, falta de eficácia, e que estes por si só não conseguem obter uma terapêutica suficientemente positiva em vários doentes.

6.4 Substituição de medicamentos anti-inflamatórios por suplementos alimentares

Atualmente, é cada vez mais comum a utilização de anti-inflamatórios, mais especificamente os não esteróides, durante um período alargado de tempo em situações patológicas que não requerem intervenção cirúrgica imediata, de forma a reduzir a dor e desconforto, causado no doente causados por processos inflamatórios persistentes (80,82). Algumas das situações mais comuns são as malformações das articulações da coluna vertebral, associadas aos músculos, tendões e das estruturas ósseas. Apesar da vasta utilização dos anti-inflamatórios não esteroides, sabe-se que estes apresentam vários efeitos adversos prejudiciais ao nosso organismo (80,33).

Devido ao aparecimento destes efeitos adversos que surgem devido a longos períodos de utilização, os SA tem, cada vez mais, sido estudados e avaliados para ajudar no combate e na substituição destas terapêuticas (80,81). Muitos deles atuam de forma idêntica à dos anti-inflamatórios não esteroides na inibição da resposta inflamatória enquanto outros induzem a inibição do NF-kB (80). É importante referir que a molécula NF-Kb, é um fator de transcrição que controla a transcrição do DNA que perpetua a resposta inflamatória, ou seja, é como um interruptor que tanto liga como desliga a inflamação no corpo (80).

Apesar desta atual “inovação”, os SA já são utilizados pelo ser humano há mais de mil anos, para reduzir a inflamação e consequentemente a dor. Mas dentro dos SA utilizados os que têm maior utilização são os de origem vegetal, devido ao reduzido aparecimento de efeitos adversos (80).

7. Suplementos mais comercializados

7.1 Óleos de peixe

Os ácidos gordos polinsaturados, mais especificamente o ômega-3 e ômega-6, constituintes dos óleos de peixe, têm vindo a demonstrar propriedades anti-inflamatórias de elevada importância (55,56). Enquanto o ácido gordo ômega-3 demonstra apresentar propriedades imunomoduladoras, ou seja, que ajudam a fortalecer as defesas e o funcionamento do organismo, o ácido gordo ômega-6 contém propriedades pró-inflamatórias, que promovem e ajudam no processo da inflamação (55).

Estes óleos de peixe, também são de extrema importância, pois não são produzidos biologicamente pelos seres humanos, devendo ser adquiridos através da dieta, denominando-se ácidos gordos essenciais (55).

7.2 Vitamina D

A vitamina D é uma hormona, solúvel em gordura, que inclui o ergocalciferol e o calciferol (figura 9). Esta pode ser adquirida na dieta, por exposição solar e por suplementação alimentar (55).

Apesar de tradicionalmente estar associada à saúde óssea, atualmente demonstrou propriedades imunomoduladoras, como o aumento da proliferação de linfócitos e como modeladora de libertação de citocinas inflamatórias (55,58-61). A deficiência em vitamina D, pode levar ao aparecimento de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide (55, 62-64).

Posteriormente também foram realizados estudos epidemiológicos, que demonstraram uma maior incidência de doenças inflamatórias intestinais em povos situados mais a norte, devido à baixa exposição solar nas regiões (55,65,66).

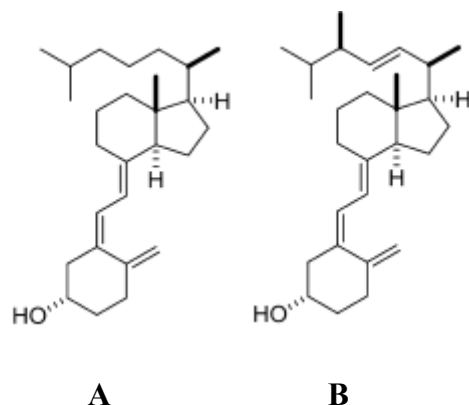


Figura 9 - Estruturas químicas do A- Calciferol e B- Ergocalciferol. Adaptado. Maestro et al, 2019 (67).

7.3 Glucosamina

A glucosamina (figura 10) é um dos SA mais vendidos, apesar disso as incertezas em relação a sua eficácia não deixam de existir e os inúmeros estudos já realizados revelam ser inconclusivos (68).

Este monossacarídeo endógeno é formado a partir da glucose, sendo utilizado para a síntese de glicoproteínas (68,69). Está presente em quase todo o tecido humano, mas é nas cartilagens que apresenta a maior concentração (68,70). Existe no mercado em várias formulações, geralmente associado à condroitina, apesar de não se saber em qual formulação apresenta maior eficácia (68,71).

Entre as formulações mais utilizadas no mercado, encontra-se o sulfato de glucosamina, o hidrocloreto de glucosamina, e a associação sulfato de glucosamina com a condroitina.

Este suplemento é maioritariamente utilizado para o tratamento da osteoartrite, mas também já esteve presente em estudos para o tratamento da artrite reumatoide(68,69,71,72). É de marcar que a sua utilização também é elevada na população de jovens atletas, na prevenção e tratamento da dor nas articulações (68,70,72).

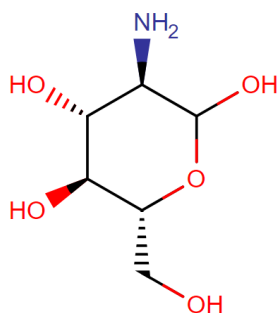


Figura 10 - Estrutura química da Glucosamina. Adaptado. DrugBank et al, 2021 (163).

7.4 Condroitina

A condroitina é como a glucosamina, um dos SA mais vendidos, apesar de toda a controvérsia acerca da sua eficácia, pois os estudos revelam ser inconclusivos. Esta faz parte da composição de grande parte da cartilagem e de outros tecidos conjuntivos dos animais (73).

Para comprovar a sua utilização, vários estudos foram realizados, sobre diferentes doenças inflamatórias como a artrite reumatóide, doenças inflamatórias intestinais, e a osteoartrite chegando a conclusão que este suplemento tem potencial terapêutico apesar de toda a controvérsia em torno da sua utilização (73,75,76).

Este suplemento, como a glucosamina tem principal importância por reduzir o desgaste das articulações, através da diminuição da ativação de um factor nuclear κ B (73,74).

7.5 Zinco

O benefício da utilização do Zn como SA já é conhecido há longos anos, embora, recentemente, tenham sido elaborados vários estudos para comprovar a sua importância a nível da regulação da inflamação (77).

Num estudo realizado em 2015, na França, concluiu-se que a produção alterada de citocinas durante a deficiência de Zn originava uma resposta inflamatória (77,78). Apesar destes resultados, ainda falta conhecer alguns mecanismos de ação para que se conheça a causa deste fenómeno (77).

O Zn também está relacionado com a diminuição do stresse oxidativo, que na presença do mesmo poderá levar à ocorrência da inflamação crónica (77,79).

8. Suplementos alimentares como prevenção e terapêutica coadjuvante de doenças inflamatórias crônicas

8.1 Osteoartrite

A OT é caracterizada por um processo inflamatório degenerativo que afeta as articulações e que tem limitadas opções de tratamento (84,85). Tendo isto em conta, é necessário apostar nas medidas de prevenção para adiar e conter os sintomas apresentados por esta patologia (84,86).

Atualmente, são vários os SA os que são indicados em pacientes com OT, sendo que pelo menos um terço diz já os ter usado (84,87).

Os suplementos contendo glucosamina estão entre os mais utilizados para atenuar as complicações desta patologia (88). Apesar da sua vasta utilização, a sua evidência ainda apresenta algumas lacunas. No entanto, grande parte dos estudos realizados sugerem que o sulfato de glucosamina pode não só reduzir os sintomas associados à dor como também reduzir a progressão da doença em alguns doentes (88-90).

A utilização de SA nesta patologia apresenta ser uma mais valia, devido ao facto de se tratar de uma patologia de natureza crónica e aos tratamentos utilizados, atualmente, serem os analgésicos e os AINEs, que tem ação no alívio da dor mas não no processo degenerativo (84,88,91). A sua alargada administração aumenta a necessidade de uma comprovação de segurança e eficácia adequada, a longo prazo.

A perda de cartilagem articular e do líquido sinovial, presentes na OT, são caracterizados por um processo anti-inflamatório e por stresse oxidativo, o que origina a dor, o inchaço e a perda de mobilidade em estados mais avançados, das regiões mais afetadas pela doença como os joelhos e a anca (84,92,93).

8.1.1 Glucosamina e Condroitina

8.1.1.1 Mecanismo de ação

Estudos realizados em laboratórios indicam que a glucosamina e a condroitina inibem o NF-kB, ao preservarem a degradação da sua subunidade inibitória, Ik-B

(94,95). Desta forma o NF-kB, não tem capacidade de se translocar para o núcleo, onde os seus fatores de transcrição ativam uma vasta quantidade de genes envolvidos na resposta inflamatória (94,96).

Para confirmar estes resultados foram elaborados ensaios em coelhos, com OT induzida, que foram submetidos a um tratamento com glucosamina, e foi demonstrado que iria inibir a ativação do NF-kB e também se verificou uma redução dos níveis da proteína C reativa e da IL-6 (94,97).

Também foram realizados ensaios em ratinhos que foram submetidos a uma dieta contendo glucosamina durante 56 dias e outros com uma dieta normal. Neste caso verificou-se uma diminuição dos níveis de IL-6 e de TNF-alfa (94,98)

Também estudos observacionais em humanos foram realizados que demonstram que uma associação da glucosamina com a condroitina diminui as concentrações de CRP (94).

Resumindo o mecanismo de ação destes dois suplementos tem por base uma redução do processo inflamatório, pois este necessita do fator nuclear kappa B, NK-kB, para que se possam formar citocinas, e outros factores solúveis necessários a resposta imunitária (94,99).

8.1.1.1.1 Eficácia Glucosamina

A glucosamina, diferente de muitos outros SA que se apresentam no mercado, foi sujeita a vários estudos de eficácia. A maioria destes estudos foram referentes ao sulfato de glucosamina e o seu papel no tratamento da osteoartrite no joelho e na anca (94,100).

Em 2005, numa revisão de vários estudos associados aos efeitos da glucosamina na inflamação verificou-se um padrão em que a glucosamina reduz significativamente a dor (94,102).

A formulação utilizada também parece ter interferência na eficácia do tratamento, pois quando se comparam alguns produtos como o sulfato de glucosamina com outras formulações, esta apresenta uma maior redução da dor nos doentes enquanto que com outras formulações não se verificam melhorias (94,102). Estes resultados verificam-se principalmente quando é utilizado o hidrocloreto de

glucosamina, tanto isolado como em conjunto com a condroitina, este não apresenta resultados tão significativos como os que apresenta o sulfato de glucosamina (94,101).

8.1.1.1.2 Segurança Glucosamina

Quanto à segurança observada na utilização da glucosamina esta demonstra-se bastante elevada, tanto em ensaios clínicos de curta como de longa duração. Os efeitos secundários apresentados ocorrem a um nível idêntico aos que ocorrem no placebo, e inferiores aos que ocorrem nos anti-inflamatórios não esteroides (94,101).

Apesar da elevada segurança verificada com a utilização deste SA, surgiu alguma preocupação com as alergias ao marisco, pois esta é obtida a partir do exoesqueleto destes animais, no entanto estas alergias só ocorrem quando as pessoas estão em contacto com a parte comestível do marisco (94).

8.1.1.1.3 Eficácia Condroitina

A eficácia da condroitina tanto isolada como na forma combinada com o sulfato de glucosamina demonstra-se ser inconsistente. Justificado pela reduzida qualidade dos estudos realizados, devido a escassa fiscalização destes suplementos (94).

Estudos realizados entre os anos de 1980 e 2001, demonstram que os analgésicos sozinhos têm menos eficácia do que em conjunto com a condroitina, ao reduzir a dor (94,103,104).

8.1.1.1.4 Segurança Condroitina

A condroitina é derivada de fontes animais, como a cartilagem bovina, o que levanta questões de segurança devido a possível contaminação por doenças animais. Estas questões de segurança também são derivadas da falta de legislação das práticas de fabrico pelas indústrias. No entanto, estas questões de segurança são apenas teóricas e de baixa probabilidade de acontecerem. Quanto aos estudos já realizados, a condroitina demonstra-se ser bem tolerada e bastante segura (88).

8.1.2 Suplementos alimentares à base de azeite

8.1.2.1 Mecanismo de ação

O azeite contém propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que são importantes na preservação da cartilagem articular (84).

Foram realizados estudos, em que se verificou que a utilização de azeite, não só como um SA mas também numa dieta equilibrada, diminui a libertação da IL-6 e aumenta a síntese de lubricina, uma proteína que protege as cartilagens ao fornecer lubrificação das mesmas. Também é de marcar, que a utilização de azeite como suplemento em conjunto com atividade física, melhorou a recuperação da cartilagem após rotura do ligamento cruzado anterior devido à redução da expressão da IL-6 e da IL-1, reduzindo a resposta inflamatória (84,100).

8.1.2.2 Eficácia

Atualmente já é possível observar estudos que avaliam a eficácia do azeite como adjuvante na terapêutica da osteoartrite (84).

Foi realizado um ensaio em doentes com OT, em que lhes foi dada suplementação oral com azeite e que se fez o controle do mesmo com placebo. O resultado dos ensaios obteve-se através de questionários feitos à população em estudo (84).

Este ensaio tinha uma população de 25 pessoas, entre os 53 e os 69 anos. Primeiramente foram divididos em dois grupos, o primeiro, com 13 indivíduos que foram administrados 50.1mg por dia de extrato de azeite, e o segundo o grupo placebo, com 12 indivíduos. Foi observado uma melhoria dos sintomas da dor no joelho na população do primeiro grupo em relação ao segundo com base na avaliação feita pela *Japanese Osteoporosis Association*. Também se verificou que a redução da dor durante o sono foi significativa na população do grupo 1. No entanto, não se verificou mais nenhuma situação em que a dor tenha sido reduzida (84,105).

Foi também realizado outro ensaio, desta vez, com uma população de 5 indivíduos, entre os 52 e os 68 anos, diagnosticados com OT. Em que foi aplicado topicamente, 5g de uma pomada com 5% de azeite, nas regiões que apresentavam dores três vezes por dia, durante duas a três semanas. Verificou-se que a dor e o

edema começaram a reduzir passado uma semana e a vermelhidão e o calor melhorou passado duas semanas da aplicação da pomada (84,106).

8.1.2.3 Segurança

A segurança deste SA apresenta-se bastante favorável, pois já se verificou em vários estudos realizados que este apresentou poucos efeitos adversos indesejáveis, em que a maioria advém de reações alérgicas à substância aplicada, que facilmente é contornável com a realização de *prick* testes que atualmente estão disponíveis a maioria da população (84,107).

8.2 Artrite reumatoide

A AR caracteriza-se por ser uma doença inflamatória autoimune que envolve alterações genéticas, imunológicas e que origina sinovite progressiva e dolorosa, que normalmente se manifesta por um inchaço em várias articulações do corpo (108). Geralmente, entre as articulações mais afetadas encontram-se as das mãos e dos pés, em que eventualmente ocorre a degeneração da cartilagem e dos ossos, levando à deformação dos mesmos (109).

Esta é uma patologia que tem uma prevalência maior nas mulheres, e que se revela, por norma, entre os 30 e 55 anos. Quando diagnosticada, os doentes desenvolvem complicações moderadas passados dois anos, e quando passa a marca dos dez anos, 50% dos doentes encontram-se inaptos para trabalhar (110).

Posto isto, com a necessidade do aumento da qualidade de vida dos doentes afetados por esta patologia, tanto por aumento da idade em que a doença revela problemas sérios, mas também com a necessidade de retardar o seu desenvolvimento. Existem vários SA que se encontram em estudo e em desenvolvimento (111,112), nomeadamente os agentes antioxidantes, como a vitamina A, C, D e E e os anti-inflamatórios, como o ácido gordo ómega-3, que se encontra entre os mais estudados para esta condição (113).

8.2.1 Vitaminas D e E

8.2.1.1 Mecanismo de ação

Os mecanismos de ação dos agentes antioxidantes tem por base a remoção de radicais livres que se formam a partir do stress oxidativo que ocorre dentro das células, e que com a sua acumulação podem surgir várias complicações para a manutenção do equilíbrio homeostático do hospedeiro, a inflamação é uma das consequências deste fenómeno (114).

8.2.1.2 Eficácia

A comprovação da eficácia destes componentes para aliviar os sintomas e ajudar na remissão desta patologia foi elaborada com base em vários estudos aos antioxidantes mais utilizados (115,116).

Para comprovar a eficácia do uso da vitamina D, foram realizados dois estudos à sua atividade na doença, utilizando um grupo de placebo e um de controle (116). No primeiro estudo, a população foi predominantemente mulheres, teve uma duração de 3 meses e administrou-se uma única dose de 7500 µg de vitamina D3 (116,117). No segundo estudo a população também foi predominantemente mulheres, teve uma duração de 12 meses e administrou-se, nos primeiros 2 meses, três doses semanais de 1250 µg por de vitamina D2 e nos 10 meses seguintes, administrou-se duas doses mensais de 1250 µg (116,118).

Em nenhum dos dois estudos foram observados resultados favoráveis ao uso da vitamina D na redução dos sintomas da doença (116).

Também foi realizado um estudo da eficácia da vitamina E, em 42 doentes diagnosticados com artrite reumatoide. Neste estudo os indivíduos mantiveram a sua terapêutica para a artrite reumatoide, e foram adicionalmente administrados 804 mg diariamente durante 12 semanas. Como controle para este estudo existiu um grupo placebo. O consumo de vitamina E pela dieta não foi contabilizado. Neste estudo, não foi registado nenhum benefício do uso de vitamina E para o tratamento dos doentes com artrite reumatoide (115).

8.2.1.3 Segurança

A segurança associada ao uso destes antioxidantes foi bastante elevada, pois em nenhum dos estudos realizados se registou o aparecimento de efeitos adversos indesejados (108).

8.2.2 Ácido Gordo, Ómega-3

8.2.2.1 Mecanismo de Ação

Os ácidos gordos, ómega-3, são formados a partir de uma cadeia longa de ácidos gordos polinsaturados e obtêm-se a partir do óleo de peixe. Atualmente estes já se encontram à venda como SA (119,120).

Num estudo realizado em doentes com AR, foi estudado o consumo de óleo de peixe e verificou-se que ocorria uma diminuição nos níveis plasmáticos de IL-1 β após o seu consumo (119,121).

Noutros estudos realizados com a suplementação de óleo de peixe, observou-se também que estes inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente TNF-ALFA, IL-1BETA E IL-6 (119,122,123). Este fenómeno pode ser um fator importante na melhoria e redução dos sintomas associados à artrite reumatoide (119).

Também se verificou que os ácidos gordos, ómega-3 têm um papel importante na regulação da proliferação e diferenciação das células T (124).

Em estudos in vitro, foi possível comprovar que a expressão do complexo principal de histocompatibilidade II, MHC, e a expressão antigénica pelo MHC II encontram-se reduzidos quando expostos a estes ácidos gordos. Estes resultados foram posteriormente confirmados por ensaios em ratos e humanos (124).

Resumidamente, confirmou-se que os ácidos gordos ómega-3, reduzem os citocinas inflamatórias, modulam a diferenciação das células T e reduzem a expressão antigénica via MHC II, desta forma regulando a resposta autoimune inflamatória (119).

8.2.2.2 Eficacia

Num estudo realizado em 1985, foi estudado os efeitos da utilização de óleos de peixe em doentes com AR. Este estudo foi realizado durante 12 semanas, e foi dividido em dois grupos de indivíduos. O primeiro grupo, a que pertenciam 17 pessoas, foi administrado doses elevadas de ácidos gordos polinsaturados. Enquanto o segundo grupo, correspondente a 20 pessoas, administrou-se um suplemento placebo. Neste estudo verificou-se que passadas as 12 semanas, o primeiro grupo, apresentava uma menor rigidez matinal dos membros afetados pela patologia, e um menor número de articulações afetadas. Nos 2 meses seguintes, após a remissão da suplementação, o primeiro grupo sentiu deterioração significativa (119).

Posteriormente, realizou-se outro estudo, em que se investigou o efeito do ácidos gordos, ómega-3, em pacientes com artrite reumatóide durante um período de 24 semanas, este estudo teve uma população de 49 indivíduos com a patologia em estudo. Os indivíduos foram divididos em três grupos, o primeiro, em que foi administrado uma dose elevada de óleo de peixe, o segundo, que também foi administrado óleo de peixe mas desta vez em quantidades inferiores, e o terceiro, em que se administrou azeite. Observou-se uma diminuição da sensibilidade nas articulações e a redução do inchaço, em ambos os grupos com suplementação de óleo de peixe. Esta diminuição verificou-se primeiro no grupo em que a dose era mais elevada. A produção de citocinas por células do sistema imunitário também reduziu (125).

Em 2012, foi realizado mais um estudo para comprovar os efeitos dos ácidos gordos, ómega-3 nas manifestações clínicas de doentes com artrite reumatoide. Foram realizados cerca de 10 ensaios, em que participaram 370 indivíduos. Demonstrou-se que o consumo do ácido gordo, ómega-3 reduz o consumo de AINEs na maioria da população. Também se verificou que ocorreu uma diminuição das articulações inchadas, das articulações dolorosas, e da rigidez matinal. A função motora dos doentes também sofreu melhorias significativas (126).

Desta forma concluiu-se que os ácidos gordos, ómega-3 podem ter uma ação anti-inflamatória e também reduzir a atividade da doença.

8.2.2.3 Segurança

Na maioria dos estudos realizados para comprovar a eficiência dos ácidos gordos não se verificaram efeitos adversos significativos (119).

No entanto, em alguns estudos realizados mais recentemente, demonstrou-se que estes suplementos, quando tomados em doses muito elevadas, e por um grande período de tempo podem originar alguns efeitos adversos indesejáveis, entre eles, vários tipos de cancro (127).

Apesar disto, se a sua utilização for efetuada de uma forma equilibrada, este suplemento apresenta uma grande mais valia para a saúde não só dos pacientes com artrite reumatoide, como da população em geral (119,127).

8.3 Doença Intestinal Inflamatória

A DII caracteriza-se por afetar pessoas de todas as idades, mas por norma esta aparece antes dos 30 anos. Ambos os sexos são igualmente afetados. O intestino inflamado, desconforto abdominal e a diarreia frequente, são sintomas frequentemente experienciados (128).

Existem dois principais tipos de DII, a Doença de Crohn, e a Colite ulcerosa. Estas duas doenças têm várias semelhanças entre si, o que muitas das vezes as torna difíceis de distinguir. Apesar de terem uma grande diferença, a doença de Crohn pode afetar qualquer parte do trato digestivo enquanto que a colite ulcerosa afeta maioritariamente o intestino grosso (128).

A patogénese desta doença inflamatória ainda não é bem conhecida, no entanto vários estudos suportam que engloba um processo multifatorial que envolve fatores genéticos e fatores externos, como a dieta, medicação e a higiene (170). Também se demonstrou que alterações da flora intestinal, tanto por o uso de antibióticos como pelo surgimento de gastroenterites, podem aumentar o risco de desenvolver a doença intestinal inflamatória (171).

Atualmente, a maioria dos indivíduos que sofrem desta patologia tem de recorrer a uma terapêutica imunossupressora para controlar a doença. No entanto, até mesmo com a utilização de terapêuticas como os anti-TNF-alfa, os resultados não são os mais promissores e, em muitos casos, passados dez anos do diagnóstico, os doentes

têm de recorrer a uma cirurgia (171). Para além disto, é de notar os vários efeitos adversos que esta terapêutica acarreta, como infeções (tuberculose, infeções fúngicas), linfomas e até mesmo cancro na pele (55).

Devido a estes fatores, existe uma grande investigação para que se obtenham terapêuticas mais seguras e mais eficazes para tratar a doença intestinal inflamatória contínua. Os SA apresentam ser uma nova e emergente solução para esta patologia. Sendo que, entre os mais utilizados se encontra a vitamina D, os probióticos e os prebióticos (55).

8.3.1 Vitamina D

8.3.1.1 Mecanismo de ação

A forma ativa no organismo humano da vitamina D, é a 1.25(OH)₂D, e esta é mediada pelo fator de transcrição VDR (recetor da vitamina D) (55).

A vitamina D, regula o processo inflamatório através de inúmeros mecanismos, entre os quais a sobre-regulação das MAP cinases, a inibição da via de sinalização do NF-κB, a regulação da interação entre as células tumorais e as do sistema imunitário para regularem os níveis de citocinas e a controlarem a regulação da via das prostaglandinas (55,129).

8.3.1.2 Eficácia

Foi realizado um estudo em ratinhos, que se dividiu em dois grupos, um que foi administrado doses de vitamina D, e outro em que não se administrou. Verificou-se que, no grupo em que a vitamina D estava presente, não se desenvolveram sintomas de DII, enquanto que no outro verificou-se alguns sintomas como a diarreia (130).

Como já referido anteriormente, demonstrou-se pela realização de estudos epidemiológicos que existe uma maior incidência da DII em países em que a exposição à luz solar é menor (65). Também se verificou que a baixa exposição à luz solar está associada a um maior risco de hospitalização e de realização de cirurgias relacionadas com a doença intestinal inflamatória (131).

Num estudo realizado em 94 doentes com a doença de Crohn, dividiu-se a população em dois grupos. O grupo experimental, com 46 doentes, em que se administraram doses diárias de 1200 UI de vitamina D₃ e 1200mg de cálcio, e o

grupo placebo, com 48 doentes, em que foram administradas doses diárias de 1200 mg de cálcio. Neste estudo verificou-se que no grupo experimental 6 dos 46 doentes, cerca de 13%, sofreram remissão da doença, enquanto que no grupo placebo, 14 dos 48 doentes, cerca de 29%, sofreram remissão da doença (132).

Apesar destes resultados, para se obter uma maior compreensão da eficácia desta vitamina na remissão da DII é necessário que sejam realizados mais estudos e que estes sejam efetuados em uma maior quantidade de indivíduos (132).

8.3.1.2 Segurança

Quanto à segurança deste suplemento, pode-se dizer que é bastante elevada, pois em diversos estudos realizados, quando dose administrada foi inferior à dose tóxica diária, 2000UI segundo dados da *The Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences of USA*, não foram notificados efeitos adversos (132,133).

No entanto, quando esta dose é ultrapassada durante períodos alargados de tempo, devido a falta de informação, ou por a dose recomendada para determinadas patologias ser superior a essa, observaram-se alguns efeitos adversos, de notar a hipercalcemia como o mais relevante (134).

8.3.2 Probióticos

8.3.2.1 Mecanismos de ação

Os probióticos são microorganismos vivos que quando ingeridos em determinadas quantidades podem promover a saúde do seu hospedeiro (135).

O seu mecanismo de ação dá-se de várias formas como por a alteração da composição do microbioma intestinal, o aumento da resposta imunológica local, e pela melhoria das funções da barreira intestinal (136).

Estes microrganismos atuam diretamente por aumentarem a produção de AGCC, como o butirato, que irá diminuir o pH no cólon, e inibir o crescimento de algumas bactérias patogénicas. O butirato também serve de nutriente para o epitélio e tem alguns efeitos positivos para um melhor funcionamento da barreira intestinal, como o aumento da secreção de mucina e por desenvolver as *tight-junctions* (137).

Ainda para mais os probióticos, no geral, afetam o sistema imunitário por vários mecanismos, incluindo a alteração da produção de citocinas e a indução das células T reguladoras (138).

No geral, os probióticos tem como objetivo principal alterar o microbioma intestinal para um mais favorável para determinadas espécies de bactérias anti-inflamatórias (139).

8.3.2.1 Eficácia

Vários são os probióticos utilizados e estudados para o tratamento da doença intestinal inflamatória. O VSL#3 é um dos mais estudados para este efeito, ele tem na sua composição 3 géneros diferentes de bactérias, *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* e *Streptococcus* (55).

Em dois estudos efetuados para conferir o efeito do VSL#3 em doentes com colite ulcerosa ativa, verificou-se que este probiótico, induziu uma remissão da doença de 50% em comparação com o grupo controlo (55).

Um estudo realizado durante 8 semanas, com 90 indivíduos, comparou a utilização do VSL#3 em conjunto com o *balsalazide*, uma terapêutica utilizada para a colite ulcerosa nos EUA, com o *balsalazide* sozinho e com o *mesalazine* sozinho, foram formados 3 grupos todos com 30 indivíduos com colite ulcerosa ativa. A eficácia deste tratamento foi verificada por uma avaliação histológica, uma endoscopia e pelos sintomas apresentados pelos doentes. Neste estudo comprovou-se que a combinação com VSL#3 não só obteve resultados mais rápidos na remissão da doença, como os resultados da endoscopia e do exame histológico foram mais promissores em relação aos exames realizados nos doentes a que foram admitidas as outras terapêuticas (55).

Num estudo efetuado em 2012, concluiu-se que o uso do VSL#3 com 3600 unidades formadoras de colónias, administrado diariamente, induziu a remissão da doença em 70% quando comparada com o grupo placebo (55,139).

Também foram realizados estudos para comprovar a eficácia do VSL#3 na remissão da doença de Crohn, no entanto, as conclusões a que se chegou não demonstraram ser tão promissoras (55).

Foi realizado um estudo em doentes com a doença de crohn, que tinha sido submetidos a cirurgia, em que não foram identificadas quaisquer diferenças entre o grupo tratado com VSL#3 e o grupo placebo (55,141). Em quatro estudos diferentes também não se verificou melhorias significativas nos doentes com a doença de crohn tratados com VSL#3 (55,140).

De uma forma geral os probióticos parecem não ter uma papel muito relevante no tratamento da doença de Crohn, no entanto demonstraram alguma eficácia em doentes com colite ulcerosa (55,142).

8.3.2.2 Segurança

Em inúmeros estudos realizados, a segurança dos probióticos demonstra ser extremamente elevada (142).

No entanto, é importante referir que existe uma pequena probabilidade de estes poderem causar alguns efeitos adversos, principalmente relacionados com infeções sistémicas. Sendo que o mais comumente reportado está relacionado com infeções fúngicas (143).

É de notar que alguns pacientes podem estar mais suscetíveis ao aparecimento de efeitos adversos suscitados pelos probióticos, como por exemplo doentes imunossuprimidos e prematuros, por isso para estes casos, se estes suplementos forem opção é necessária monitorização adicional (143).

8.3.3 Prebióticos

8.3.3.1 Mecanismo de ação

Os prebióticos são constituídos por carboidratos não digeríveis que atuam como um substrato nutritivo para estimular o crescimento e o metabolismo de certas bactérias (55,144).

Enquanto que os probióticos facultam bactérias exógenas ao microbioma intestinal, os prebióticos tem como objetivo principal estimular o crescimento de bactérias que já se encontram no cólon e que são benéficas para a saúde do hospedeiro (55,145).

Através da fermentação dos prebióticos, vários AGCC, como o butirato, são formados, os quais têm ação anti-inflamatória no cólon (55).

8.3.3.2 Eficácia

Existem vários prebióticos que se têm demonstrado relevantes para o tratamento de DII, como, os alimentos germinados e a inulina (55).

Foram realizados modelos experimentais de colite, em roedores, em que se demonstrou que a inulina reduzia as espécies reativas de oxigénio no cólon e que esta também reduziu a severidade da inflamação (55).

Posteriormente, num estudo realizado em indivíduos com colite ulcerosa ativa, demonstrou que a administração de 12 g de insulina diários diminuiu o número de marcadores de inflamação presentes nas fezes (55,146).

Em doentes com a doença de Crohn, a inulina também demonstrou ter um papel importante ao reduzir a inflamação quando administrado 10g duas vezes por dia, pois em comparação com o grupo placebo, o grupo experimental tinha um aumento dos níveis de butirato (55,147).

Foi realizado um estudo com uma população de 46 indivíduos com colite úlcera, em que se administrou 30 g de alimentos germinados durante 2 meses, onde se verificou uma diminuição da dor abdominal e cólicas associada à doença. No entanto, não se verificou alteração de outros sintomas como diarreia, vómitos e anorexia (55,148).

Vários estudos pilotos demonstraram resultados promissores no tratamento de doentes com colite ulcerosa ativa, com a administração de alimentos germinados, por terem sido observadas melhorias nas endoscopias realizadas, e também nos níveis de butirato nas fezes (55,149).

Um estudo controlado com placebo, foi realizado em 59 pacientes com colite ulcerosa em remissão. Os indivíduos foram divididos em dois grupos. O grupo experimental, em que se administrou alimentos germinados mais a terapêutica de primeira linha e o grupo placebo em que só se administrou a terapêutica. Neste estudo verificou-se que no grupo experimental a remissão da doença foi mais prolongada (55,150).

8.3.3.3 Segurança

Em diversos estudos realizados não foram identificados efeitos adversos embora estes existam (55).

As alterações no microbioma intestinal podem resultar em alguns efeitos adversos, dependendo da população de bactérias que é estimulada (151). A maioria dos efeitos adversos está relacionada com a sua função osmótica, podendo originar diarreia osmótica, flatulência e inchaço abdominal (152).

No entanto é importante referir que a utilização dos prebióticos como o de qualquer outro suplemento deve de ser racional não só em relação a quantidade administrada como também a sua periodicidade (152).

9. Consumo de suplementos alimentares em Portugal e na Europa

9.1 Comercialização de suplementos alimentares em Portugal

Em 2017, foi realizado um estudo TGI pela *Marktest* com o propósito de investigar e quantificar o número de indivíduos que, em Portugal, consumiram vitaminas e/ou outros SA nos últimos 12 meses, ilustrado na figura 11 (164).

Os resultados obtidos indicaram que cerca de 23.2% dos residentes no continente com mais de 15 anos consumiram estes suplementos. Por outras palavras, aferiu-se que pelo menos 1 em cada 4 portugueses afirmaram ter consumido estes produtos. Também foi possível verificar que dois terços dos consumidores eram mulheres. Em relação à frequência com que se consomem estes produtos, aferiu-se que esta vai aumentando à medida que a idade também aumenta. Analisando o estudo por regiões, observou-se que o consumo de suplementos é de maior relevância na região do grande Porto e no Sul. Dividindo a população por classes sociais, também se verificou que é nas mais elevadas que o número de consumidores é maior (164).

Com a realização deste estudo chegou-se à conclusão que os números de consumidores destes produtos também têm aumentado ao longo dos anos, tendo sido observado um crescimento de 10.6% de 2011 para 2017 (164).

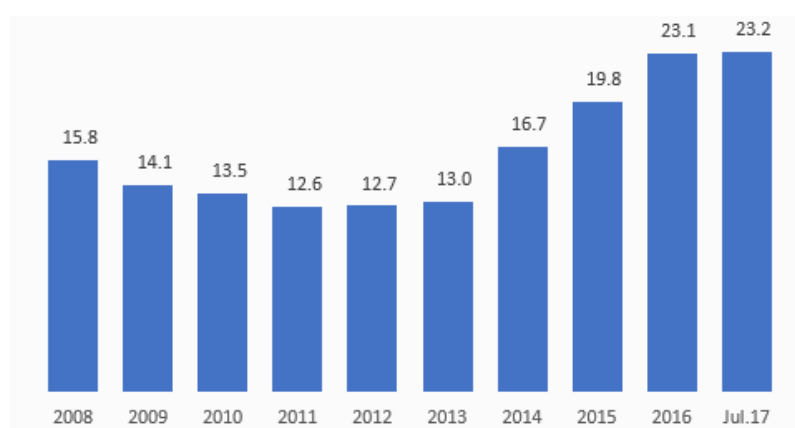


Figura 11 - Consumo de vitamina e/ou outros SA entre 2008 e 2017. Adaptado. Grupo Marktest et al, 2017 (164).

9.2 Comercialização de suplementos alimentares em na europa

Num estudo realizado na europa, incluindo países como, Grécia, Espanha, Itália, França, Alemanha, Holanda, Dinamarca, Suécia, Noruega, população geral do Reino Unido e população consciencializada para a saúde do Reino Unido, foi avaliado o uso de SA (165).

Verificou-se que existe uma maior percentagem de uso de suplementos nos países nórdicos como a Noruega, Dinamarca, Suécia e Reino Unido em comparação aos do sul, em que um terço da população inquirida afirmou utilizar SA regularmente (165).

À semelhança de Portugal, o uso de suplementos foi maior entre a população feminina de todos os países, excepto no grupo que tinha conhecimentos sobre os suplementos no Reino Unido. Também, como em Portugal, a frequência de uso destes produtos aumentou com a idade (165).

9.3 Papel do Farmacêutico na dispensa dos suplementos alimentares

Com a crescente procura e utilização dos SA, também cresce a necessidade de informar e educar a população em relação ao modo como estes devem ser utilizados e também gerar alertas para o seu uso indiscriminado com a finalidade de tirar o total partido destes produtos. Para que isto aconteça o papel do Farmacêutico é fundamental (166).

Deste modo, é deveras importante que os profissionais de saúde que estão na linha da frente tenham total conhecimento sobre o seu modo de utilização e dos problemas que estes podem acarretar se não forem utilizados de forma correta.

Os SA, surgem quando é necessária uma resposta complementar à alimentação de um indivíduo, quer seja por este não conseguir obter todos os nutrientes necessários na sua dieta, por ter um ritmo de vida diferente dos demais ou porque lhe foi indicado por um profissional de saúde que a utilização de um certo suplemento pode ser benéfico em conjunto com a terapêutica utilizada para o combate de uma determinada patologia (166).

Também é importante referir que nem todos os indivíduos estão aptos para a toma de certos suplementos, como é o caso de pessoas com doenças crónicas, pessoas que já se encontrem a tomar algum tipo de medicação, mulheres grávidas ou a amamentar e também no caso das crianças, pois poderão interagir com a terapêutica utilizada (166).

Para que a informação prestada pelo Farmacêutico seja a mais correta surge a necessidade de realização de formações que se destinem a manter os mesmos atualizados, pois os SA fazem parte de uma indústria que se encontra em crescimento.

10. Conclusão

Com o aumento da esperança média de vida surgem várias complicações que anteriormente não faziam parte da realidade de algumas patologias.

As doenças inflamatórias crónicas, não apresentam cura, reduzindo a qualidade de vida dos indivíduos que as possuem. Para além disso as terapêuticas atualmente utilizadas, como os AINEs, acarretam vários efeitos adversos devido ao uso prolongado do medicamento, o que de certa forma diminui ainda mais a qualidade de vida destes doentes.

Os suplementos alimentares surgem então, como uma nova janela terapêutica que pode apresentar vários benefícios para os doentes com estas patologias. Principalmente na ajuda do combate a inflamação em conjunto com as terapêuticas já instituídas ao doente de forma a reduzir os sintomas apresentados. Estes também podem contribuir para a redução da utilização dos AINEs, reduzindo os efeitos adversos provenientes do seu uso prolongado. Os mesmos também demonstram ser uma opção eficaz na prevenção das DII ao permitirem que o equilíbrio homeostático se mantenha.

Apesar de alguns dos suplementos alimentares se terem demonstrado eficazes no combate à inflamação, verificou-se que ainda é necessária a realização de mais estudos para comprovar a sua segurança e eficácia para que estes sejam utilizados com maior frequência.

As grandes barreiras encontradas para a utilização destes produtos demonstraram ser a falta de legislação e a falta de realização de estudos que comprovem o facto de os suplementos terem relevância terapêutica para os doentes. A falta de informação tanto do consumidor como do produtor também demonstrou ser outro dos pontos fracos da sua utilização.

O futuro destes produtos parece ser bastante promissor, não só pela sua crescente procura nos últimos anos mas também por ser possível, cada vez mais, encontrar diversas alternativas que possam satisfazer o consumidor, nomeadamente o surgimento de novas formulações e de novos constituintes. Também é importante referir que com a maior procura, surge o aperfeiçoamento.

11. Referências Bibliográficas

1. Germolec, D. R., Shipkowski, K. A., Frawley, R. P., & Evans, E. (2018). Markers of inflammation. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1803, pp. 57–79). Humana Press Inc. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5.
2. Gabay C, Kushner I (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl J Med* 340:448–455.
3. NIA Workshop on Inflammation, Inflammatory Mediators, and Aging (2004) Sponsored by National Institute on Aging, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services. Workshop Summary. http://www.nia.nih.gov/NR/rdonlyres/A8B847EC8E2B-418D-AD39-62D56E8CEAB2/2083/NIAWorkshoponInflammationMtgRpt61805_Ed.pdf. Accessed 9 Jan 2009.
4. Coussens LM, Werb Z (2002) Inflammation and cancer. *Nature* 420:860–867.
5. Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. In *Nature* (Vol. 454, Issue 7203, pp. 428–435). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nature07201>
6. Kumar, V., Cotran, R. S. & Robbins, S. L. Robbins Basic Pathology (Saunders, 2003)
7. Drayton, D. L., Liao, S., Mounzer, R. H. & Ruddle, N. H. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nature Immunol.* 7, 344–353 (2006).
8. Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. In *Veterinary World* (Vol. 11, Issue 5, pp.627–635). Veterinary World. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
9. Anwikar, S. and Bhitre, M. (2010) Study of the synergistic anti-inflammatory activity of *Solanum xanthocarpum* Schrader and Wendl and *Cassia fistula* Linn. *Int. J. Ayurveda Res.*, 1(3): 167

10. Zhao, R., Liang, H., Clarke, E., Jackson, C., & Xue, M. (2016). Inflammation in chronic wounds. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 17, Issue 12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>
11. Nunan, R.; Harding, K.G.; Martin, P. Clinical challenges of chronic wounds: Searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Dis. Model. Mech.* 2014, 7, 1205–1213. [CrossRef] [PubMed]
12. Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Oncotarget 7204 www.impactjournals.com/oncotarget Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. In *Oncotarget* (Vol. 9, Issue 6). www.impactjournals.com/oncotarget/
13. Watson, N., Ding, B., Zhu, X., & Frisina, R. D. (2017). Chronic inflammation – inflammaging – in the ageing cochlea: A novel target for future presbycusis therapy. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 40, pp. 142–148). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.10.002>
14. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69(Suppl 1):S4–9. [PubMed:24833586]
15. Verschuur C, Agyemang-Prempeh A, Newman TA. Inflammation is associated with a worsening of presbycusis: evidence from the MRC national study of hearing. *Int J Audiol.* 2014; 53(7):469–75. [PubMed: 24679110]
16. Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Oncotarget 7204 www.impactjournals.com/oncotarget Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. In *Oncotarget* (Vol. 9, Issue 6). www.impactjournals.com/oncotarget/
17. Sen, C.K.; Gordillo, G.M.; Roy, S.; Kirsner, R.; Lambert, L.; Hunt, T.K.; Gottrup, F.; Gurtner, G.C.; Longaker, M.T. Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen.* 2009, 17, 763–771. [CrossRef] [PubMed]
18. Hurd, T. Understanding the financial benefits of optimising wellbeing in patients living with a wound. *Wounds Int.* 2013, 4, 13–17.

19. Nagaraja, S.; Wallqvist, A.; Reifman, J.; Mitrophanov, A.Y. Computational approach to characterize causative factors and molecular indicators of chronic wound inflammation. *J. Immunol.* 2014, 192, 1824–1834. [CrossRef] [PubMed]
20. Woods JA, Wilund KR, Martin SA, Kistler BM. Exercise, inflammation and aging. *Aging Dis.* 2012; 3(1):130–40. [PubMed: 22500274].
21. Chung HY, Kim HJ, Kim KW, Choi JS, Yu BP. Molecular inflammation hypothesis of aging based on the anti-aging mechanism of calorie restriction. *Microsc Res Tech.* 2002; 59(4):264–72. [PubMed: 12424787].
22. Diegelmann, R.F.; Evans, M.C. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front. Biosci.* 2004, 9, 283–289. [CrossRef] [PubMed].
23. Demidova-Rice, T.N.; Hamblin, M.R.; Herman, I.M. Acute and impaired wound healing: Pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: Normal and chronic wounds: Biology, causes, and approaches to care. *Adv. Skin Wound Care* 2012, 25, 304–314. [CrossRef] [PubMed].
24. Kawai, T. and Akira, S. (2011) Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 34: 637-650.
25. van Furth, R., editor. (2013) *Mononuclear Phagocytes: Functional Aspects*. Springer Science and Business Media, New York.
26. Forman, H.J., Fukuto, J.M. and Torres, M. (2004) Redox signaling: Thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 287: C246-C256.
27. Phalitakul, S., Okada, M., Hara, Y. and Yamawaki, H. (2011) Vaspin prevents TNF- α -induced intracellular adhesion molecule-1 via inhibiting reactive oxygen species-dependent NF- κ B and PKC θ activation in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Pharmacol. Res.*, 64: 493-500.
28. Craig, C.R. and Stitzel, R.E., editors. (2004) *Modern Pharmacology with Clinical Applications*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
29. Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., & Coppolino, M. F. (2012). Send Orders of Reprints at reprints@benthamscience.org *Clinical Pharmacology of*

- Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. In *Allergy Agents in Medicinal Chemistry* (Vol. 11).
30. Warner, T.D.; Giuliano, F.; Vojnovic, I.; Bukasa, A.; Mitchell, J.A.; Vane, J. R. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastro-intestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 7563-7568.
 31. Day, R.O.; Graham, G.G.; Williams, K.M. Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Rheumatol.*, 1988, 2, 363-393.
 32. Porter, S. (2013) *Tidy's Physiotherapy*. Elsevier Health Sciences, Amsterdam.
 33. Szeto, C. C., Sugano, K., Wang, J. G., Fujimoto, K., Whittle, S., Modi, G. K., Chen, C. H., Park, J. B., Tam, L. S., Vareesangthip, K., Tsoi, K. K. F., & Chan, F. K. L. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: Joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*, 69(4), 617–629. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319300>
 34. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med* 2001;110:S4–7.
 35. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, et al. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National health and nutrition examination survey (NHANES III). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:315–26.
 36. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, et al. Frequent monthly use of selected non-prescription and prescription non-narcotic analgesics among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:257–66.
 37. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis* 2018;9:143–50.
 38. Bjordal, J.M.; Ljunggren, A.E.; Klovning, A.; Slordal, L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: Meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *B.M.J.*, 2004, 329, 1317.
 39. Hawkey, C.J.; Cullen, D.J.E.; Pearson, G.; Holmes, S.; Doherty, S.; Wilson, J.V.; Garrud, P.; Garner, S.; Maynard, A.; Logan, R.F.A.

- Pharmacoepidemiology of non-steroidal antiinflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000, 14, 177-185.
40. Lanas, A.; Ferrandez, A. Inappropriate prevention of NSAID induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. *Drugs Aging*, 2007, 24, 121-131.
 41. Wilcox, C.M.; Cryer, B.; Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: Focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Rheumatol.*, 2005, 32, 2218-2224.
 42. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005;13:343–70.
 43. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-,middle-, and high-income countries. *PLoS Med* 2013;10:e1001388.
 44. Brook RD, Kramer MB, Blaxall BC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *J Clin Hypertens* 2000;2:319–23.
 45. LeLorier J, Bombardier C, Burgess E, et al. Practical considerations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors in hypertension and kidney disease. *Can J Cardiol* 2002;18:1301–8.
 46. Antman EM. Evaluating the cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2017;135:2062–72.
 47. Stürmer T, Elseviers MM, De Broe ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:161–3.
 48. Jones R, Rubin G, Berenbaum F, et al. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2008;121:464–74.
 49. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2018;154:500–14.
 50. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:669–81.
 51. Barnes, P. M., Bloom, B., & Nahin, R. L. (n.d.). *Complementary and Alternative Medicine Use Among Adults and Children: United States, 2007*.

52. National Center for Complementary and Alternative Medicine. Expanding horizons of health care: Strategic plan 2005–2009. Available from: <http://nccam.nih.gov/about/plans/2005>. Accessed on July 7, 2008.
53. Astin JA, Pelletier KR, Marie A, Haskell WL. Complementary and alternative medicine use among elderly persons: One-year analysis of a Blue Shield Medicare supplement. *J Gerontol A Biol Sci M*
54. Saydah SH, Eberhardt MS. Use of complementary and alternative medicine among adults with chronic diseases: United States, 2002. *J Altern Complement Med* 12(8):805–12. 2006.
55. Parian, A., & Limketkai, B. N. (2016). Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Dietary Supplement Therapies for Inflammatory Bowel Disease: Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. In *Current Pharmaceutical Design* (Vol. 22).
56. Mills SC, Windsor AC, Knight SC. The potential interactions between polyunsaturated fatty acids and colonic inflammatory processes. *Clin Exp Immunol* 2005; 142(2): 216-28.
57. Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 1984; 224(4656): 1438-40.
58. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985; 134(5): 3032-5.
59. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51(5): 1367-74.
60. Jeffery, L. E., Burke, F., Mura, M., Zheng, Y., Qureshi, O. S., Hewison, M., Walker, L. S. K., Lammas, D. A., Raza, K., & Sansom, D. M. (2009). 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 Combine to Inhibit T Cell Production of Inflammatory Cytokines and Promote Development of Regulatory T Cells Expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology*, 183(9), 5458–5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>.
61. Cantorna MT, Mahon BD. (2005). D-hormone and the immune system. *J Rheumatol Suppl*; 76: 11-20.

62. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*; 296(23): 2832-8.
63. Merlino, L. A., Curtis, J., Mikuls, T. R., Cerhan, J. R., Criswell, L. A., & Saag, K. G. (2004). Vitamin D Intake Is Inversely Associated With Rheumatoid Arthritis: Results From the Iowa Women's Health Study. *Arthritis and Rheumatism*, 50(1), 72–77. <https://doi.org/10.1002/art.11434>.
64. Monticcielo, O. A., Teixeira, T. D. M., Chies, J. A. B., Brenol, J. C. T., & Xavier, R. M. (2012). Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus. In *Clinical Rheumatology* (Vol. 31, Issue 10, pp. 1411–1421). <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2021-5>.
65. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5): 690-7.
66. Khalili, H., Huang, E. S., Ananthakrishnan, A. N., Higuchi, L., Richter, J. M., Fuchs, C. S., & Chan, A. T. (2012). Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*, 61(12), 1686–1692. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301574>.
67. Maestro, M. A., Molnár, F., & Carlberg, C. (2019). Vitamin D and its synthetic analogs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(15), 6854–6875. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00208>.
68. Dahmer, S., & SchILLer, rOBert. (2008). *Glucosamine*. www.aafp.org/afp.
69. Runkel, D. R., & Cupp, M. J. (1999). Glucosamine sulfate use in osteoarthritis. In *Am J Health-Syst Pharm* 267 *Am J Health-Syst Pharm* (Vol. 56). <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/56/3/267/5151090>.
70. Setnikar I, Palumbo R, Canali S, Zanolio G. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung*. 1993;43(10):1109-1113.
71. Qiu GX, Weng XS, Zhang K, et al. A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis [in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005; 85(43):3067-3070.
72. Clegg, D. O., Reda, D. J., Harris, C. L., Klein, M. A., O'dell, J. R., Hooper, M. M., Bradley, J. D., Bingham, C. O., Weisman, M. H., Jackson, C. G., Lane, N. E., Cush, J. J., Moreland, L. W., Schumacher, H. R., Oddis, C. v, Wolfe, F.,

- Molitor, J. A., Yocum, D. E., Schnitzer, T. J., ... Veterans, H. (2006). Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. In *n engl j med* (Vol. 354). www.nejm.org.
73. Vallières, M., & du Souich, P. (2010). Modulation of inflammation by chondroitin sulfate. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.02.017>.
 74. Atreya, I., Atreya, R., & Neurath, M. F. (2008). NF-κB in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine*, 263(6), 591–596. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01953.x>.
 75. Bauerova, K., Ponist, S., Kuncirova, V., Mihalova, D., Paulovicova, E., & Volpi, N. (2011). Chondroitin sulfate effect on induced arthritis in rats. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19(11), 1373–1379. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.08.006>
 76. Clegg, D. O., Reda, D. J., Harris, C. L., Klein, M. A., O'dell, J. R., Hooper, M. M., Bradley, J. D., Bingham, C. O., Weisman, M. H., Jackson, C. G., Lane, N. E., Cush, J. J., Moreland, L. W., Schumacher, H. R., Oddis, C. v, Wolfe, F., Molitor, J. A., Yocum, D. E., Schnitzer, T. J., ... Veterans, H. (2006). Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. In *n engl j med* (Vol. 354). www.nejm.org.
 77. Bonaventura, P., Benedetti, G., Albarède, F., & Miossec, P. (2015). Zinc and its role in immunity and inflammation. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 14, Issue 4, pp. 277–285). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.008>.
 78. Mariani E, Cattini L, Neri S, Malavolta M, Mocchegiani E, Ravaglia G, et al. Simultaneous evaluation of circulating chemokine and cytokine profiles in elderly subjects by multiplex technology: relationship with zinc status. *Biogerontology* 2006;7: 613 449–59.
 79. Rasker, J. J., & Kardaun, S. H. (1982). Lack of beneficial effect of zinc sulphate in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 11(3), 168–170. <https://doi.org/10.3109/03009748209098185>.
 80. Bost, J., Maroon, A., & Maroon, J. (2010). Natural anti-inflammatory agents for pain relief. *Surgical Neurology International*, 1(1), 80. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.73804>.

81. Reynolds JF, Noakes TD, Schweltnus MP, Windt A, Bowerbank P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs fail to enhance healing of acute hamstring injuries treated with physiotherapy. *S Afr Med J* 1995;85:517-22.
82. Eckerstorfer, P., Novy, M., Burgstaller-Muehlbacher, S., Paster, W., Schiller, H. B., Mayer, H., & Stockinger, H. (2010). Proximal human FOXP3 promoter transactivated by NF- κ B and negatively controlled by feedback loop and SP3. *Molecular Immunology*, 47(11–12), 2094–2102. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.04.002>.
83. Dunnick, J. K., & Nyska, A. (2013). The toxicity and pathology of selected dietary herbal medicines. *Toxicologic Pathology*, 41(2), 374–386. <https://doi.org/10.1177/0192623312466451>.
84. Ravalli, S., Szychlinska, M. A., Leonardi, R. M., & Musumeci, G. (2018). Recently highlighted nutraceuticals for preventive management of osteoarthritis. In *World Journal of Orthopedics* (Vol. 9, Issue 11, pp. 255–261). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.5312/wjo.v9.i11.255>.
85. Szeto, C. C., Sugano, K., Wang, J. G., Fujimoto, K., Whittle, S., Modi, G. K., Chen, C. H., Park, J. B., Tam, L. S., Vareesangthip, K., Tsoi, K. K. F., & Chan, F. K. L. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: Joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*, 69(4), 617–629. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319300>.
86. Ravalli, S., Szychlinska, M. A., Leonardi, R. M., & Musumeci, G. (2018). Recently highlighted nutraceuticals for preventive management of osteoarthritis. In *World Journal of Orthopedics* (Vol. 9, Issue 11, pp. 255–261). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.5312/wjo.v9.i11.255>.
87. Akhtar, N., & Haqqi, T. M. (2012). Current nutraceuticals in the management of osteoarthritis: A review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 4(3), 181–207. <https://doi.org/10.1177/1759720X11436238>.
88. Gregory, P. J., Sperry, M., & Wilson, F. (2008). *Dietary Supplements for Osteoarthritis*. www.aafp.org/afp.
89. Towheed, T., Anastassiades, T., Shea, B., Houpt, J., Welch, V., & Hochberg, M. (2000). Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. In *The Cochrane*

- Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd002946>.
90. Herrero-Beaumont, G., Román Ivorra, J. A., Trabado, M. D. C., Blanco, F. J., Benito, P., Martín-Mola, E., Paulino, J., Marengo, J. L., Porto, A., Laffon, A., Araújo, D., Figueroa, M., & Branco, J. (2007). Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis and Rheumatism*, 56(2), 555–567. <https://doi.org/10.1002/art.22371>.
 91. Musumeci, G., Mobasher, A., Szychlinska, M. A., Imbesi, R., & Castrogiovanni, P. (2014). Post-operative rehabilitation in osteoarthritis. *FL1000Research*, 3, 116. <https://doi.org/10.12688/fl1000research.4178.1>.
 92. Sun, H. B. (2010). Mechanical loading, cartilage degradation, and arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1211, 37–50. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05808.x>.
 93. Musumeci, G., Castrogiovanni, P., Mazzone, V., Szychlinska, M. A., Castorina, S., & Loreto, C. (2014). Histochemistry as a unique approach for investigating normal and osteoarthritic cartilage. *European Journal of Histochemistry*, 58(2), 107–111. <https://doi.org/10.4081/ejh.2014.2371>
 94. Navarro, S. L., White, E., Kantor, E. D., Zhang, Y., Rho, J., Song, X., Milne, G. L., Lampe, P. D., & Lampe, J. W. (2015). Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS ONE*, 10(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117534>.
 95. Iovu M, Dumais G, du Souich P (2008) Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 16 Suppl 3: S14–18. doi: 10.1016/j.joca.2008.06.008 PMID: 18667340.
 96. Pahl, H. L. (n.d.). *Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors*. <http://www.stockton-press.co.uk/onc>.
 97. Largo, R., José Martínez-Calatrava, M., Sánchez-Pernaute, O., Esther Marcos, M., Moreno-Rubio, J., Aparicio, C., Egido, J., & Herrero-Beaumont, G. (2009). Effect of a high dose of glucosamine on systemic and tissue inflammation in an experimental model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297, 268–276. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00142.2009>.-Glucosamine.

98. Azuma, K., Osaki, T., Wakuda, T., Tsuka, T., Imagawa, T., Okamoto, Y., & Minami, S. M. (2012). Suppressive effects of n-acetyl-d-glucosamine on rheumatoid arthritis mouse models. *Inflammation*, 35(4), 1462–1465. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9459-0>.
99. Azuma, K., Osaki, T., Wakuda, T., Tsuka, T., Imagawa, T., Okamoto, Y., & Minami, S. M. (2012). Suppressive effects of n-acetyl-d-glucosamine on rheumatoid arthritis mouse models. *Inflammation*, 35(4), 1462–1465. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9459-0>.
100. Musumeci, G., Maria Trovato, F., Imbesi, R., & Castrogiovanni, P. (2014). Effects of dietary extra-virgin olive oil on oxidative stress resulting from exhaustive exercise in rat skeletal muscle: A morphological study. *Acta Histochemica*, 116(1), 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2013.05.006>.
101. Clegg, D. O., Reda, D. J., Harris, C. L., Klein, M. A., O'dell, J. R., Hooper, M. M., Bradley, J. D., Bingham, C. O., Weisman, M. H., Jackson, C. G., Lane, N. E., Cush, J. J., Moreland, L. W., Schumacher, H. R., Oddis, C. v, Wolfe, F., Molitor, J. A., Yocum, D. E., Schnitzer, T. J., ... Veterans, H. (2006). Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. In *n engl j med* (Vol. 354). www.nejm.org.
102. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002946.
103. Richy, F., Bruyere, O., Ethgen, O., Cucherat, M., Henrotin, Y., & Reginster, J.-Y. (n.d.). *Structural and Symptomatic Efficacy of Glucosamine and Chondroitin in Knee Osteoarthritis A Comprehensive Meta-analysis*. <http://archinte.jamanetwork.com/>.
104. Mcalindon, T. E., Lavalley, M. P., Gulin, J. P., & Felson, D. T. (n.d.). *Glucosamine and Chondroitin for Treatment of Osteoarthritis A Systematic Quality Assessment and Meta-analysis*. <http://jama.jamanetwork.com/>.
105. Takeda, R., Koike, T., Taniguchi, I., & Tanaka, K. (2013). Double-blind placebo-controlled trial of hydroxytyrosol of *Olea europaea* on pain in gonarthrosis. *Phytomedicine*, 20(10), 861–864. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.03.021>.
106. Gelmini, F., Ruscica, M., MacChi, C., Bianchi, V., Maffei Facino, R., Beretta, G., & Magni, P. (2016). Unsaponifiable Fraction of Unripe Fruits of

- Olea europaea: An Interesting Source of Anti-inflammatory Constituents. *Planta Medica*, 82(3), 273–278. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558155>.
107. Nakhostin-Roohi, B., Khoshkharesh, F., & Bohlooli, S. (n.d.). Effect of virgin olive oil versus piroxicam phonophoresis on exercise-induced anterior knee pain. In *Original Research Article* (Vol. 6, Issue 5).
 108. Rosetibaum, C. C., Dótial, R. ;, O'mathúna, P., Chavez, M., & Shields, K. (2010). SYSTEMATIC REVIEW ANTIOXIDANTS AND ANTIINFLAMMATORY DIETARY SUPPLEMENTS FOR OSTEOARTHRITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS. In *{Altern Ther Health Med* (Vol. 16, Issue 2).
 109. Mourad, J., & Monem, F. (2013). HLA-DRB1 allele association with rheumatoid arthritis susceptibility and severity in Syria. In *Rev Bras Reumatol* (Vol. 53, Issue 1).
 110. Walker, N., Michaud, K., Wolfe, F., & Walker, N. (2005). Work Limitations Among Working Persons with Rheumatoid Arthritis: Results, Reliability, and Validity of the Work Limitations Questionnaire in 836 Patients. In *The Journal of Rheumatology* (Vol. 32). www.jrheum.org.
 111. Canter, P. H., Wider, B., & Ernst, E. (2007). The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: A systematic review of randomized clinical trials. In *Rheumatology* (Vol. 46, Issue 8, pp. 1223–1233). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem116>.
 112. Jaswal, S., Mehta, H. C., Sood, A. K., & Kaur, J. (2003). Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clinica Chimica Acta*, 338(1–2), 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.08.011>.
 113. Van de Laar, M., Pergolizzi, J. v, Mellinghoff, H.-U., Merchante, I. M., Nalamachu, S., O'brien, J., Perrot, S., & Raffa, R. B. (2012). Send Orders of Reprints at bspsaif@emirates.net.ae Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs. In *The Open Rheumatology Journal* (Vol. 6).
 114. Arulselvan, P., Fard, M. T., Tan, W. S., Gothai, S., Fakurazi, S., Norhaizan, M. E., & Kumar, S. S. (2016). Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>.
 115. Rosetibaum, C. C., Dótial, R. ;, O'mathúna, P., Chavez, M., & Shields, K. (2010). SYSTEMATIC REVIEW ANTIOXIDANTS AND

ANTIINFLAMMATORY DIETARY SUPPLEMENTS FOR
OSTEOARTHRITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS. In *{Altern Ther Health Med* (Vol. 16, Issue 2).

116. Nelson, J., Sjöblom, H., Gjerdtsson, I., Ulven, S. M., Lindqvist, H. M., & Bärebring, L. (2020). Do interventions with diet or dietary supplements reduce the disease activity score in rheumatoid arthritis? A systematic review of randomized controlled trials. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 10, pp. 1–23). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12102991>.
117. Buondonno, I., Rovera, G., Sassi, F., Rigoni, M. M., Lomater, C., Parisi, S., Pellerito, R., Carlo Isaia, G., & D'Amelio, P. (2017). Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized doubleblind placebo-controlled study. *PLoS ONE*, 12(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178463>.
118. Hansen, K. E., Bartels, C. M., Gangnon, R. E., Jones, A. N., & Gogineni, J. (2014). An evaluation of high-dose vitamin d for rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*, 20(2), 112–114. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000072>.
119. Kostoglou-Athanassiou, I., Athanassiou, L., & Athanassiou, P. (2020). The effect of omega-3 fatty acids on rheumatoid arthritis. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 31(2), 190–194. <https://doi.org/10.31138/mjr.31.2.190>.
120. Neuhofer, A., Zeyda, M., Mascher, D., Itariu, B. K., Murano, I., Leitner, L., Hochbrugger, E. E., Fraisl, P., Cinti, S., Serhan, C. N., & Stulnig, T. M. (2013). Impaired local production of proresolving lipid mediators in obesity and 17-HDHA as a potential treatment for obesity-associated inflammation. *Diabetes*, 62(6), 1945–1956. <https://doi.org/10.2337/db12-0828>.
121. Espersen, G. T., Ngrunnet, N., Lervang, H. H., Nielsen, G. L., Faarvang, B. S. K. L., Dyerberg, J., & Ernst, E. (1992). Decreased Interleukin-1 Beta Levels in Plasma from Rheumatoid Arthritis Patients after Dietary Supplementation with n-3 Polyunsaturated Fatty Acids. In *Clinical rheumatology* (Vol. 11).
122. Novak, T. E., Babcock, T. A., Jho, D. H., Helton, W. S., Espat, N. J., & Joseph, N. (2003). NF-B inhibition by-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 284, 84–89. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00077.2002>.--3.

123. Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 645–662. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x>.
124. Hughes, D. A., Soothon, S., & Pinder, A. C. (1997). *Biochemical and Molecular Roles of Nutrients (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids Modulate the Expression of Functionally Associated Molecules on Human Monocytes In Vitro* 1'2'3. <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/126/3/603/4722762>
125. Kremer, J. M., Lawrence, D. A., Jubiz Ralph DiGiacomo Richard Rynes Lee Bartholomew, W. E., Sherman, M., Albany Joel Kremer, Y. M., Jubiz, W., DiGiacomo, R., Rynes, R., & Bartholomew, I. E. (1990). *DIETARY FISH OIL AND OLIVE OIL SUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Clinical and Immunologic Effects*.
126. Lee, Y. H., Bae, S. C., & Song, G. G. (2012). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis. *Archives of Medical Research*, 43(5), 356–362. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.06.011>
127. Lange, K. W., Nakamura, Y., Gossiau, A. M., & Li, S. (2019). Are there serious adverse effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements? *Journal of Food Bioactives*, 7. <https://doi.org/10.31665/jfb.2019.7192>.
128. MSD. Manual MSD versão para Profissionais. Considerações gerais sobre a doença intestinal inflamatória (DII). Setembro, 2020.
129. McCarthy, J. B., El-Ashry, D., & Turley, E. A. (2018). Hyaluronan, cancer-associated fibroblasts and the tumor microenvironment in malignant progression. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 6, Issue MAY). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00048>.
130. Cantorna, M. T., Munsick, C., Bemiss, C., & Mahon, B. D. (2000). Biochemical and Molecular Action of Nutrients 1,25-Dihydroxycholecalciferol Prevents and Ameliorates Symptoms of Experimental Murine Inflammatory Bowel Disease 1. In *J. Nutr* (Vol. 130). <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/130/11/2648/4686168>.
131. Bora, S., & Cantorna, M. T. (2017). The role of UVR and Vitamin D on T cells and inflammatory bowel disease. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 16(3), 347–353. <https://doi.org/10.1039/c6pp00266h>.

132. Jørgensen, S. P., Agnholt, J., Glerup, H., Lyhne, S., Villadsen, G. E., Hvas, C. L., Bartels, L. E., Kelsen, J., Christensen, L. A., & Dahlerup, J. F. (2010). Clinical trial: Vitamin D3 treatment in Crohn's disease - A randomized double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 32(3), 377–383. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x>.
133. *Declaração Portuguesa da Vitamina D*. (2009). http://www.nof.org.prevention/calcium_and_vitaminD.
134. Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. In *Nutrients* (Vol. 5, Issue 7, pp. 2502–2521). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>.
135. Ontario, L. (2002). *Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization*. <http://www.fao.org/es/ESN/Probio/probio.htm>
136. Derikx, L. A. A. P., Dieleman, L. A., & Hoentjen, F. (2016). Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. In *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* (Vol. 30, Issue 1, pp. 55–71). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.005>.
137. Jonkers, D., Penders, J., Masclee, A., & Pierik, M. (2012). *Probiotics in the Management of Inflammatory Bowel Disease A Systematic Review of Intervention Studies in Adult Patients*.
138. Bellavia, M., Tomasello, G., Romeo, M., Damiani, P., lo Monte, A. I., Lozio, L., Campanella, C., Gammazza, A. M., Rappa, F., Zummo, G., Cocchi, M., Conway De Macario, E., Macario, A. J. L., & Cappello, F. (2013). Gut microbiota imbalance and chaperoning system malfunction are central to ulcerative colitis pathogenesis and can be counteracted with specifically designed probiotics: A working hypothesis. In *Medical Microbiology and Immunology* (Vol. 202, Issue 6, pp. 393–406). <https://doi.org/10.1007/s00430-013-0305-2>
139. Prisciandaro, L., Geier, M., Butler, R., Cummins, A., & Howarth, G. (2009). Probiotics and their derivatives as treatments for inflammatory bowel disease. In *Inflammatory Bowel Diseases* (Vol. 15, Issue 12, pp. 1906–1914). <https://doi.org/10.1002/ibd.20938>

140. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, & Moss AC. (2009). *Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease (Review)*. <http://www.thecochranelibrary.com>
141. Cheng, F. S., Pan, D., Chang, B., Jiang, M., & Sang, L. X. (2020). Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World Journal of Clinical Cases*, 8(8), 1361–1384. <https://doi.org/10.12998/WJCC.V8.I8.1361>
142. Limketkai, B. N., Wolf, A., & Parian, A. M. (2018). Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. In *Gastroenterology Clinics of North America* (Vol. 47, Issue 1, pp. 155–177). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.09.007>
143. Doron, S., & Snyderman, D. R. (2015). Risk and safety of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 60, S129–S134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>
144. Ghouri, Y. A., Richards, D. M., Rahimi, E. F., Krill, J. T., Jelinek, K. A., & DuPont, A. W. (2014). Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 7, 473–487. <https://doi.org/10.2147/CEG.S27530>
145. Bouhnik, Y., Raskine, L., Simoneau, G., Vicaud, E., Neut, C., Flourié, B., Brouns, F., & Bornet, F. R. (2004). The capacity of nondigestible carbohydrates to stimulate fecal bifidobacteria in healthy humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-response relation study 1-3. In *Am J Clin Nutr* (Vol. 80). <https://academic.oup.com/ajcn/article/80/6/1658/4690500>
146. Casellas, F., Borruel, N., Torrejón, A., Varela, E., Antolin, M., Guarner, F., & Malagelada, J. R. (2007). Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 25(9), 1061–1067. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03288.x>
147. de Preter, V., Joossens, M., Ballet, V., Shkedy, Z., Rutgeerts, P., Vermeire, S., & Verbeke, K. (2013). Metabolic profiling of the impact of oligofructose-enriched inulin in Crohn's disease patients: A double-blinded

- randomized controlled trial. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 4. <https://doi.org/10.1038/ctg.2012.24>.
148. Faghfoori, Z., Shakerhosseini, R., Navai, L., Somi, M. H., Nikniaz, Z., & Abadi, A. (2014). Effects of an Oral Supplementation of Germinated Barley Foodstuff on Serum CRP Level and Clinical Signs in Patients with Ulcerative Colitis. *Health Promotion Perspectives*, 4(1), 116–121. <https://doi.org/10.5681/hpp.2014.015>.
 149. Mitsuyama, K., Saiki, T., Kanauchi, O., Iwanaga, T., Tomiyasu, N., Nishiyama, T., Tateishi, H., Shirachi, A., Ide, M., Suzuki, A., Noguchi, K., Ikeda, H., Toyonaga, A., & Sata, M. (1998). *Treatment of ulcerative colitis with germinated barley foodstuff feeding: a pilot study*.
 150. Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, et al (2004). Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int JMol Med*; 13(5): 643-7.
 151. Hammes, W. P., & Hertel, C. (2001). *Research approaches for pre-and probiotics: challenges and outlook*. www.elsevier.com/locate/foodres
 152. Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., Berenjian, A., & Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. In *Foods* (Vol. 8, Issue 3). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>
 153. Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C. B., & Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>.
 154. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? In *Free Radical Biology and Medicine* (Vol. 49, Issue 11, pp. 1603–1616). <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>
 155. Ravipati, A. S., Zhang, L., Koyyalamudi, S. R., Jeong, S. C., Reddy, N., Bartlett, J., Smith, P. T., Shanmugam, K., Münch, G., Wu, M. J., Satyanarayanan, M., & Vysetti, B. (2012). Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected Chinese medicinal plants and their relation with

- antioxidant content. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-173>.
156. Bhatia, S., Shukla, R., Madhu, S. V., Gambhir, J. K., & Prabhu, K. M. (2003). Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy. *Clinical Biochemistry*, 36(7), 557–562. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(03\)00094-8](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(03)00094-8).
 157. Krishnaiah, D., Sarbatly, R., & Nithyanandam, R. (2011). A review of the antioxidant potential of medicinal plant species. In *Food and Bioproducts Processing* (Vol. 89, Issue 3, pp. 217–233). <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2010.04.008>.
 158. Lordêlo, B., Silva, C., Silva Costa, M. ;, Dos, R. ;, Santana, S., Bello Koblitz, A. ;, & Gabriela, M. (2010). *Semina: Ciências Agrárias*. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=445744097017>.
 159. Jarosz, M., Olbert, M., Wyszogrodzka, G., Młyniec, K., & Librowski, T. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. In *Inflammopharmacology* (Vol. 25, Issue 1, pp. 11–24). Birkhauser Verlag AG. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0309-4>.
 160. Caritá, A. C., Fonseca-Santos, B., Shultz, J. D., Michniak-Kohn, B., Chorilli, M., & Leonardi, G. R. (2020). Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. In *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* (Vol. 24). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102117>
 161. Ravipati, A. S., Zhang, L., Koyyalamudi, S. R., Jeong, S. C., Reddy, N., Bartlett, J., Smith, P. T., Shanmugam, K., Münch, G., Wu, M. J., Satyanarayanan, M., & Vysetti, B. (2012). Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected Chinese medicinal plants and their relation with antioxidant content. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-173>.
 162. Pisoschi, A. M., Pop, A., Cimpeanu, C., & Predoi, G. (2016). Antioxidant capacity determination in plants and plant-derived products: A review. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/9130976>.
 163. *DrugBank*. (2021, March 27). Glucosamina.

164. Grupo Marktest. (2017, October 24). *Dois milhões de consumidores de vitaminas e suplementos*.
165. Skeie, G., Braaten, T., Hjartåker, A., Lentjes, M., Amiano, P., Jakszyn, P., Pala, V., Palanca, A., Niekerk, E. M., Verhagen, H., Avloniti, K., Psaltopoulou, T., Niravong, M., Touvier, M., Nimptsch, K., Haubrock, J., Walker, L., Spencer, E. A., Roswall, N., ... Slimani, N. (2009). Use of dietary supplements in the european prospective investigation into cancer and nutrition calibration study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63, S226–S238. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.83>.
166. Farmácias Portuguesas. (n.d.). *Suplementos Alimentares: Garanta uma escolha segura com a ajuda da sua Farmácia*.
167. Diário da República, 1.ª série — N.º 120 — 23 de junho de 2015.
168. DGAV. *Suplementos Alimentares*.
169. Waseem Hassan, Hamsa Noreen, Shakila Rehman, Shehnaz Gul, Mohammad Amjad Kamal, Jean Paul Kamdem, Bakht Zaman, João B T da Rocha (2017). A review. Oxidative Stress and Antioxidant Potential of One Hundred Medicinal Plants. doi: 10.2174/1568026617666170102125648. Plantas medicinais.
170. Shaw, S. Y., Blanchard, J. F., & Bernstein, C. N. (2011). Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 106(12), 2133–2142. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.304>.
171. Porter, C. K., Tribble, D. R., Aliaga, P. A., Halvorson, H. A., & Riddle, M. S. (2008). Infectious Gastroenteritis and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 135(3), 781–786. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.081>.