

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Suplemento alimentar *vs.* medicamento

Margarida das Mercês Ricardo de Araújo

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**



Suplemento alimentar *vs.* medicamento

Margarida das Mercês Ricardo de Araújo

**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

Os suplementos alimentares têm legislação própria e um processo para a comercialização completamente diferente dos medicamentos. No caso de Portugal têm também uma entidade reguladora diferente. A legislação indica as vitaminas e os minerais que podem ser ingredientes dos suplementos alimentares, mas existem outros compostos que não integram estas categorias, como plantas, extratos botânicos, fibras, probióticos, ácidos gordos essenciais, aminoácidos e enzimas. Nestes casos, para além de não estarem listadas as formas permitidas, não são necessárias muitas informações para o processo de notificação à DGAV (Direção Geral de Alimentação e Veterinária), entidade competente responsável pela definição, regulamentação e controlo dos suplementos alimentares no mercado em Portugal. As alegações nutricionais e de saúde que muitas vezes os acompanham e os tornam populares devem ser aprovadas previamente e/ou estar de acordo com determinadas regras. No entanto, foram já verificados casos em que não só as alegações utilizadas para fins de publicidade não estavam aprovadas como também faziam referência a propriedades medicinais, como o tratamento, profilaxia ou cura.

Os medicamentos, cuja agência reguladora é o INFARMED, I.P, para serem comercializados necessitam de uma autorização de introdução no mercado (AIM) que só é dada após análise da avaliação da qualidade, segurança e eficácia, enquanto os suplementos alimentares são colocados no mercado somente apresentando uma notificação à DGAV e sem necessidade destas avaliações (incluindo da biodisponibilidade, que influencia a eficácia).

Pode dar-se o caso de algumas substâncias ativas de fármacos poderem também estar presentes em suplementos alimentares embora sempre numa dose inferior, ao contrário dos medicamentos, a utilização dos suplementos alimentares pode não ter qualquer supervisão médica o que pode levar a que haja interações de suplementos alimentares com a medicação que o doente esteja a fazer. Para além de interações com medicamentos, a toma inadequada do suplemento por si só (isto é, sem obedecer às recomendações dadas pelo fabricante, no rótulo) não está isenta de riscos para o indivíduo.

Palavras-chave: suplementos alimentares, medicamentos, qualidade, eficácia, segurança

Abstract

Food supplements have their own legislation and a process for marketing which is completely different from the one that is required for medicines. In Portugal they also have a different regulatory authority. The definition indicates vitamins and minerals as their ingredients, however, there can be other ones, like plants and botanic extracts, fibers and probiotics, essential fatty acids or amino acids and enzymes. In these cases, not only there are no lists of possible forms but also there is not much information which is needed for the notification to DGAV (Direção Geral de Alimentação e Veterinária), the responsible authority for the definition, regulation, and control of food supplements on the market, in Portugal. The health and nutrition claims that often make them popular must be previously approved or comply with specific rules. However, there have been cases where not only claims used for advertising purposes were not approved but also referred to medicinal properties such as treatment, prophylaxis, or cure.

Medicines, whose regulatory agency in Portugal is INFARMED, IP, require a marketing authorization application (MAA) which is only given after analysis of the evaluation of quality, safety, and efficacy, while dietary supplements are placed on the market after submitting only a notification to the DGAV, without the need of these assessments (including the bioavailability ones, which influences effectiveness).

It may be the case that some active substances from medicines may also be present in food supplements, although always in a lower dose, and, unlike medicines, their use may not have any medical supervision. That can lead to interactions of dietary supplements with the medication the patient is taking. In addition to drug interactions, the inappropriate intake of the supplement by itself (without complying with the recommendations given by the manufacturer on the label) is not without risks for the individual.

Keywords: Dietary Supplements, medicines, quality, efficacy, safety

Abreviaturas

DGV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

EMA – European Medicines Agency

EFSA – *European Food Safety Authority*

FDA – *Food and Drug Administration*

ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

DTC – Documento Técnico Comum

DDR – Dose Diária Recomendada

Índice:

1	Introdução	7
2	Objetivos	10
3	Materiais e métodos	11
4	Resultados	12
4.1	Suplementos alimentares	12
4.1.1	Notificação de um suplemento alimentar em Portugal	14
4.1.2	Notificação de um suplemento alimentar nos EUA.....	15
4.1.3	Alegações de nutrição e saúde permitidas para suplementos alimentares na Europa 15	
4.1.4	Reações adversas aos suplementos alimentares.....	17
4.2	Produtos fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos	19
4.3	Medicamentos	20
4.3.1	Autorização de Introdução no Mercado.....	20
4.3.2	Diferenças no período pré-comercialização de Suplementos Alimentares vs. Medicamentos	21
4.3.3	Reações adversas a um medicamento	22
4.4	Controlo da qualidade de suplementos alimentares.....	22
4.5	Biodisponibilidade	24
5	Discussão	28
6	Conclusão.....	32
	Referências Bibliográficas	33

Índice de Figuras:

Figura 1.1 (a) % de magnésio libertada no estômago <i>in vitro</i> após a ingestão do equivalente a 15mg de magnésio de cada suplemento; (b) % absorvida no intestino delgado <i>in vitro</i> após a ingestão do equivalente a 15 mg de magnésio de cada suplemento	25
Figura 1.2 (a) Correlação entre a % de magnésio libertado a pH de 6,8 e a percentagem que foi determinada como bio acessível; (b) Correlação entre a % de magnésio libertado a pH de 6,8 e a percentagem que foi determinada como bio disponível.	25

Índice de Tabelas:

Tabela 1.1 Categorias dos suplementos alimentares.....	7
Tabela 1.2 Principais diferenças relativas à pré-comercialização de medicamentos e de suplementos alimentares	21
Tabela 1.3 Parâmetros calculados para a toma de um ou dois comprimidos de <i>Ultractive Magnesium</i> vs. Placebo.....	26
Tabela 1.4 Parâmetros farmacocinéticos calculados após a toma de CoQ10	27

1 Introdução

Os suplementos alimentares definem-se em Portugal como «(...)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, estremes 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».(1) Podem considerar-se cinco grandes categorias de suplementos alimentares: vitaminas e minerais; plantas e extratos botânicos; fibras e probióticos, ácidos gordos essenciais e aminoácidos e enzimas. (2)

Tabela 1.1 Categorias dos suplementos alimentares

Vitaminas e minerais	Vitamina A, Vitamina D, Cálcio
Plantas e extratos botânicos	<i>Aloé Vera, Gingko Biloba, Panax ginseng</i>
Fibras e probióticos	Inulina, <i>Lactobacillus acidophilus</i>
Ácidos gordos essenciais	Ácido docosa-hexaenóico (DHA), ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido gama-linoleico
Aminoácidos e enzimas	L-arginina, taurina, coenzima Q10

As substâncias nutrientes, vitaminas e minerais, estão sujeitas a legislação comunitária que determinam quais podem ser usadas e de que formas podem ter origem: anexos I e II do Regulamento (CE) n.º 1170/2009, da Comissão, de 30 de novembro de 2009; Regulamentos (UE) número 1161/2011, da Comissão, de 14 de novembro de 2011, e 119/2014, da Comissão, de 7 de fevereiro de 2014(2). A DGAV (Direção Geral de Alimentação e Veterinária), é a autoridade tutora dos suplementos alimentares e é a este Organismo que devem ser submetidos os pedidos (notificação) de comercialização no território nacional dos suplementos alimentares. Para além da autorização de entrada no mercado esta entidade tem a função de definir, avaliar e executar as políticas de segurança a que estão sujeitos todos os géneros alimentícios em Portugal. Cabe a outra autoridade nacional, à ASAE (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica) assegurar o cumprimento da legislação referida, nomeadamente de fiscalização, assim como de todas as políticas de segurança alimentar definidas pela DGAV.(3)

O procedimento de notificação requer o envio do “Dossier de Notificação”, constituído por uma tabela de notificação que deve ser preenchida de acordo com as orientações dadas, uma cópia do rótulo e do folheto informativo ao consumidor, se existir. (4) Como o nome indica, trata-se apenas de um procedimento de notificação, já que, assim que é finalizado, é possível a comercialização imediata do produto em questão.

Hipovitaminoses são situações de défice vitamínico que podem ter consequências graves para o ser humano. Doenças como o escorbuto, beribéri ou raquitismo têm na sua etiologia um aporte alimentar inadequado de vitaminas. Os suplementos vitamínicos são ideais para ultrapassar estas situações, visto que vão fornecer ao organismo os nutrientes que estão em falta. No entanto, essas doenças são cada vez mais raras hoje em dia nos países desenvolvidos e é possível através de um regime alimentar adequado, obter a quantidade de nutrientes necessária para a prevenção das mesmas. Por isso, muitas vezes podem existir situações de excesso nutricional associadas à toma dos suplementos, o que pode estar associado a eventos adversos mais ou menos graves.(5)

De acordo com o *National Health and Nutrition Examination Survey* para os anos 2017 e 2018 a prevalência do uso de suplementos alimentares nos Estados Unidos da América aumentou em todos os grupos etários em comparação com os anos 2007 e 2008. Entre os adultos com mais de 20 anos, 57,6% afirmaram ter consumido suplementos alimentares nos últimos trinta dias, com maior predomínio nas mulheres (63,8%) relativamente aos homens (50,8%). O consumo de suplementos alimentares, de acordo com este inquérito, aumenta com a idade, estando a maior faixa de consumo entre as mulheres com mais de sessenta anos (80,2%). É também com a idade que aumenta o número de suplementos alimentares consumidos e, de forma inversamente proporcional, diminui o número de indivíduos que não consome nenhum destes produtos. Os suplementos de consumo mais comum são os constituídos por vitaminas e/ou minerais, vitamina D e suplementos com ácidos gordos ómega-3. (6)

Para além de suplementos vitamínicos e minerais, cada vez mais, aparecem e são comercializados suplementos alimentares constituídos por variadíssimos compostos e com utilizações muito diferentes, sempre com o objetivo de promover a saúde e o bem-estar e, portanto, preconizando ação profilática no desenvolvimento de doenças e nunca podendo ser entendido com propriedades curativas como os medicamentos.

O medicamento é “(...) toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus

sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.”. A comercialização de um medicamento em Portugal está obrigatoriamente precedida de um pedido de AIM (Autorização de Introdução no Mercado) ao Infarmed, I.P, ou à Agência Europeia do Medicamento, e de uma avaliação rigorosa da eficácia, qualidade e segurança por parte da autoridade selecionada. Ao submeter um pedido de AIM é entregue o DTC (Documento Técnico Comum) do medicamento em questão. Existem atualmente quatro possíveis procedimentos para a AIM: nacional, centralizado, descentralizado e de reconhecimento mútuo. No caso de uma avaliação positiva e consequente aprovação do pedido de AIM, esta fica válida durante cinco anos e deve ser renovada ao fim deste tempo. A partir do quinto ano de AIM e da renovação esta fica válida por tempo indeterminado, ficando salvaguardado o direito de, se por motivos relacionados com a farmacovigilância, o INFARMED, I.P poder exigir a renovação por um período adicional de cinco anos. (7)(8) Pode então inferir-se que a colocação no mercado de um medicamento e de um suplemento alimentar tem exigências completamente diferentes.

Os suplementos alimentares são rotulados e publicitados com alegações nutricionais ou de saúde que os tornam apelativos para a população. No entanto, estas não devem referir funções que são próprias dos medicamentos, como de diagnóstico ou de restaurar, modificar ou corrigir funções fisiológicas. As alegações permitidas são autorizadas e publicadas pela Comissão Europeia, que impede assim que procedimentos nacionais criem regras desiguais que ponham em risco a saúde dos consumidores e, ao mesmo tempo, não permitam o normal funcionamento do mercado livre. (9)

2 Objetivos

Este trabalho pretende comparar medicamentos e suplementos alimentares a diferentes níveis, regulamentação, segurança, qualidade e eficácia.

Na regulamentação pretende apresentar-se as diferenças entre notificar a comercialização de um suplemento alimentar e pedir autorização para introduzir um medicamento no mercado e as regras a aplicar no caso de produtos que estão na fronteira entre suplementos e medicamentos.

Quanto à segurança, os objetivos são: apresentar os processos que seguem as notificações de suspeitas de reações adversas tanto a suplementos como a medicamentos; as regras para as alegações de nutrição e saúde que acompanham os suplementos no rótulo ou que os publicitam e devem diferenciá-los dos medicamentos; casos da literatura que reportam reações adversas a suplementos alimentares associadas ao seu mau uso.

Na qualidade, analisar a contaminação de suplementos alimentares com substâncias ativas proibidas ou apenas autorizadas em medicamentos.

Por último, no parâmetro da eficácia, apresentar e discutir dados relativos a estudos de biodisponibilidade feitos com suplementos alimentares, dado que estes não são pedidos oficialmente e este parâmetro pode pôr em causa a sua eficácia.

3 Materiais e métodos

Foi feita uma pesquisa inicial nos *websites* da DGAV e do INFARMED, I.P de forma a recolher informação relativa a legislação, notificação de suplementos alimentares, processos de AIM e produtos fronteira. Também foi realizada uma pesquisa mais aprofundada nas bases de dados *pubmed* e *google scholar* com as palavras-chave e com critério de inclusão para artigos com origem em países da União Europeia e dos Estados Unidos da América: *food supplements, dietary supplements, bioavailability, quality, regulation, Europe, contaminants, health claims, nutritional claims, DSHEA, FDA, hypervitaminosis*.

4 Resultados

4.1 Suplementos alimentares

Os suplementos alimentares 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”. Podem ser constituídos por vitaminas, minerais ou outras substâncias com atividade fisiológica mais ou menos comprovada e conhecida, como é o caso de plantas e extratos botânicos, fibras e probióticos, ácidos gordos essenciais, aminoácidos e enzimas. (1)(2)

Existe legislação comunitária relativa a diversos parâmetros relacionados com os suplementos alimentares, como as alegações permitidas ou o processo para a introdução de um “novo alimento”, mas não existe qualquer procedimento centralizado para a sua notificação. É da responsabilidade das autoridades de cada estado-membro a criação das regras que consideram mais adequadas.

Apesar de pela definição europeia, que foi transcrita para a legislação nacional, serem apenas considerados nutrientes as vitaminas e os minerais, existem suplementos alimentares que não são constituídos pelas vitaminas ou minerais autorizados, mas sim por ingredientes de outra natureza com atividade nutricional ou fisiológica. (4) Para auxiliar nestes casos, a comissão europeia apresenta no anexo III do Regulamento (CE) nº 1925/2006 três grupos de ingredientes que devem ser objeto de especial atenção por parte dos estados-membros: a) substâncias proibidas; b) substâncias sujeitas a restrições; c) substâncias sob controlo comunitário. As substâncias até este ano proibidas eram as seguintes: i) folhas de éfedra e respetivas preparações à base de espécies do género *Ephedra*; ii) casca de pau-de-cabinda e respetivas preparações à base de pau-de-cabinda. (10) Com o Regulamento (CE) 2021/468 da Comissão de 18 de março de 2021 acrescentaram-se os seguintes à categoria referida: i) Aloé emodina e todas as preparações em que esta substância esteja presente; ii) Emodina e todas as preparações em que esta substância esteja presente; iii) Preparações à base da folha de espécies de Aloé que

contenham derivados de hidroxiantracenos; iv) Dantrona e todas as preparações em que esta substância esteja presente. (11)

Existe ainda a possibilidade de o ingrediente em questão entrar no grupo dos “Novos Ingredientes”, que não têm histórico significativo de utilização na União Europeia anterior a 1997. Para serem inseridos nesta categoria podem ser alimentos desenvolvidos recentemente, que requerem tecnologias inovadoras ou que sejam utilizados em países terceiros fora da Europa. Ao pretender comercializar um novo suplemento alimentar é da responsabilidade do notificante averiguar se algum dos ingredientes do seu produto é um novo alimento, existindo sempre a possibilidade de recorrer à autoridade reguladora no caso de dúvida. Os novos ingredientes autorizados pela União Europeia constam de uma lista e apenas esses podem ser utilizados em suplementos alimentares de acordo com as condições de utilização e com as especificações de rotulagem que estão expostas na referida lista. No caso de se ter como objetivo obter autorização para um alimento que já é utilizado tradicionalmente em países terceiros, os interessados podem optar por apenas notificar a Comissão Europeia desde que, para além de outros requisitos, possuam dados documentados relativos à sua segurança. A lista de novos alimentos da União está publicada no Regulamento de Execução (UE) 2017/2470 da Comissão de 20 de dezembro de 2017, com as condições de utilização autorizadas e requisitos de rotulagem adicionais que têm obrigatoriamente de ser aplicados. (12) (13)

Nos EUA vigora desde 1994, o *Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA)*. Inclui nos ingredientes autorizados para suplementos alimentares, para além das vitaminas e minerais, as plantas, partes de plantas e outras espécies vegetais, os aminoácidos, substâncias para uso humano cujo propósito é aumentar a sua ingestão diária ou concentrados, metabolitos, constituintes, extratos ou combinações de todos os anteriores. Contrariamente ao que acontece em Portugal, não é necessário qualquer procedimento pré comercialização. Porém, é da responsabilidade da FDA (*Food and Drug Administration*) a vigilância destes produtos no período pós comercialização, de forma a garantir que chegam ao consumidor suplementos alimentares que não põem a sua saúde em risco. (14)

4.1.1 Notificação de um suplemento alimentar em Portugal

A notificação é feita via *email*, com o envio de dois ou três documentos à DGAV: a tabela de notificação, e cópias do rótulo e do folheto informativo ao consumidor (este último, no caso de existir). Não são pedidos quaisquer estudos de eficácia, segurança ou qualidade do suplemento. (4)

A tabela de notificação está disponível *online*, no *website* da DGAV e deve ser preenchida com informações relativas ao notificante, ao tipo de notificação que pretende efetuar – novo suplemento ou alteração de um produto que já está a ser comercializado - e à composição qualitativa e quantitativa (no caso de os ingredientes serem vitaminas e ou minerais) do suplemento. Não é necessário enviar documentos originais – por exemplo, que fundamentem o preenchimento da *checklist* de requisitos - no entanto é reservado à DGAV o direito de os solicitar quando o considerar necessário. (4)

As vitaminas e os minerais autorizados estão listados na tabela e cabe ao operador indicar quais estão presentes no suplemento, em que forma (dentro das autorizadas pela legislação vigente) e qual a % relativamente à DDR (Dose Diária Recomendada). De referir que Portugal não tem valores de referência para vitaminas e minerais em suplementos alimentares. O notificante pode consultar os valores de referência da EFSA (*European Food Safety Authority*) ou de outro país que os tenha, ficando à sua responsabilidade apresentar um suplemento alimentar que seja seguro para a sua população alvo, na toma que indica no rótulo. Para além dos ingredientes autorizados como nutrientes, todos os componentes com ação nutricional ou fisiológica (por exemplo, partes de plantas ou substâncias derivadas de animais) devem ser listados, assim como a justificação da sua utilização. (4)

A rotulagem deve obedecer à legislação nacional já referida para os suplementos alimentares. Existem algumas indicações que devem obrigatoriamente constar: i) referência inequívoca de que se trata de um suplemento alimentar; ii) ingredientes que constituem o produto (vitaminas, minerais ou outros); iii) toma diária recomendada do produto, acompanhada de uma advertência para não exceder esse valor; iv) indicação de que os suplementos alimentares não substituem um regime alimentar saudável e variado; v) advertência para guardar os produtos fora do alcance das crianças. (3)

Após submissão da notificação, se tudo estiver conforme o processo demorará cerca de 60 dias a ser concluído. De referir que o operador só recebe alguma resposta da DGAV (à exceção da resposta automática, quando submete a notificação), se existir alguma falha ou falta na documentação que envia, ficando à sua responsabilidade a segurança do produto que começa a comercializar. Se não receber qualquer resposta por parte da DGAV, o requerente pode assumir que não existem falhas ou dúvidas nos documentos que enviou e que a autoridade aprova o seu produto ou alterações ao mesmo. (3)

4.1.2 Notificação de um suplemento alimentar nos EUA

Contrariamente à notificação a que estão sujeitos os suplementos alimentares em Portugal, nos EUA não existe qualquer processo de autorização pré-comercialização a que estes produtos sejam sujeitos. A ação da FDA passa pela vigilância pós comercialização. Esta situação só não se verifica no caso de, à semelhança a Portugal, o suplemento alimentar ter na sua constituição um novo alimento, que não tem histórico de consumo significativo antes de 1994. (14)

4.1.3 Alegações de nutrição e saúde permitidas para suplementos alimentares na Europa

As alegações de saúde podem ser divididas em três categorias: doença, função e redução do risco de doença. As alegações de saúde declaram, sugerem ou implicam a existência de uma relação entre uma categoria de alimentos, um alimento ou um dos seus constituintes e a saúde. (9)

As “alegações de redução do risco de doença” são aquelas que declaram, sugerem ou implicam que o consumo de um alimento ou de um dos seus constituintes reduz significativamente o risco de determinada doença. Existe ainda uma terceira categoria, as alegações de saúde que não referem a redução do risco de doença. Estas fazem referência ao papel que um nutriente/substância tem para o normal crescimento, desenvolvimento ou funcionamento de um tecido ou função fisiológica. Podem estar relacionadas com emagrecimento, controlo do peso, redução do apetite, aumento da sensação de saciedade ou redução do valor energético do regime alimentar. Um exemplo deste tipo de alegação é “o cálcio é necessário para a manutenção de ossos normais e contribui para funções musculares e de neuro transmissão normais”. (9)(15)

As alegações de doença não são permitidas na Europa e atribuem aos suplementos propriedades de cura ou de tratamento que pertencem aos medicamentos: “(...) X melhora as artroses” e “(...) X melhora as dores nos joelhos”. (15)

A alegação nutricional define-se como aquela que declara, sugere ou implica que um alimento possui propriedades nutricionais benéficas particulares devidas: a) à energia (valor calórico) que i) fornece, ii) fornece com um valor reduzido ou aumentado iii) não fornece; b) aos nutrientes/substâncias que i) contém; ii) contém em porção reduzida ou aumentada; iii) não contém. (9)

A publicidade, como em qualquer outro produto, influencia as escolhas dos consumidores quanto à compra de suplementos alimentares. Como consequência, um indivíduo pode tomar decisões menos indicadas para a sua saúde, resultado de algo que ouviu ou leu e que lhe chamou à atenção.

Como citado por C. Muela-Molina, S. Perelló-Oliver e A. García-Arranz, estima-se que mais de 81% da publicidade destes produtos esteja relacionada com a prevenção de doenças hepáticas graves, tumores ou cancro. Os mesmos autores analisaram anúncios de suplementos alimentares das três rádios com maior audiência em Espanha, durante todo o ano de 2017 (de 1 de janeiro a 31 de dezembro). Os dados analisados foram referentes a 10566 anúncios publicitários (reduzidos para 165 após serem eliminadas as repetições) dos seguintes produtos: complexos vitamínicos e alimentares, tónicos, energéticos, suplementos para a regeneração celular, suplementos para a perda de peso, suplementos para desportistas, vitamínicos ou outros produtos nutricionais. Relativamente aos resultados, os autores concluíram que todos os anúncios recorriam à presença de um indivíduo, ao invés de outras técnicas de publicidade. Quando analisados os 10566 anúncios, a presença mais frequente foi a de um anónimo (60%), seguida de uma celebridade (25%) e em terceiro lugar de um especialista (14%) - profissionais de saúde como médicos, enfermeiros, farmacêuticos ou outros, desde que identificados como tal. (15)

Apesar de não estarem autorizadas em nenhuma situação, as alegações que conferiam aos suplementos propriedades medicinais, foram detetadas em cerca de 1850 do total de anúncios analisados, 48,1% destes eram protagonizados por profissionais de saúde. Se for tida em conta a frequência de cada anúncio, a presença de um anónimo é a mais frequente em anúncios com alegações de doença e de função, 852 e 3571 respetivamente. Por outro lado, de entre os 165 anúncios, as alegações que não referem risco de doença apresentaram a maior prevalência, com o recurso a profissionais de saúde em 70,5% dos anúncios, 68,3% a celebridades e 56,4% a anónimos. Os autores procuraram saber também quais eram os ingredientes dos suplementos que estavam a

ser publicitados, tendo em conta que só são reconhecidos como nutrientes pela definição que vigora na Europa, determinadas vitaminas e minerais. 77,7% do total (70,9% dos 165 anúncios) não informavam qual a composição do suplemento publicitado. Entre os 22,3% que comunicavam ao consumidor (26,9% dos casos eram especialistas) quais os principais ingredientes do produto, 8,5% mencionavam vitaminas, 12,2% minerais e/ou outras substâncias. (15)

4.1.4 Reações adversas aos suplementos alimentares

Os suplementos alimentares são muito populares e de uso comum pela população. Pode ser constatado por todos que a sua utilização é, cada vez, mais generalizada e usada em todas as idades. Alguns dos seus ingredientes – vitaminas e minerais – são úteis para situações de défice nutricional que podem resultar em doenças como o escorbuto, beribéri, pelagra ou raquitismo. No entanto, esses diagnósticos são cada vez mais raros hoje em dia, dado que é possível obter a quantidade necessária dos nutrientes através da alimentação. Neste sentido, a eficácia dos suplementos alimentares é muito questionada, principalmente em situações de valores nutricionais normais. É de realçar que os suplementos alimentares só podem ser usados como complemento de uma dieta pobre nestas substâncias e nunca podem ser utilizados como substituintes da alimentação racional e adequada. (5)

A toma é normalmente segura, mas não é totalmente isenta de riscos, dado que a falta de aconselhamento médico ou farmacêutico que por vezes se verifica pode resultar na toma incorreta (relativamente às indicações dadas no rótulo), que tem como consequência eventos adversos de vários graus ou interações com terapêutica farmacológica. A própria utilização de vitaminas e minerais em excesso pode não ser inócua e gerar situações de hipervitaminoses e excesso de alguns minerais, com consequências para a saúde nalguns casos. Ronis et al. apresentaram alguns dos eventos adversos consequentes à toma de vitaminas, minerais, óleos ómega-3, proteína da soja e antioxidantes derivados de plantas. (5) Na categoria das vitaminas, são mais prevalentes os efeitos adversos associados à toma de vitaminas lipossolúveis, exatamente porque o excesso não será excretado do organismo tão facilmente como as vitaminas hidrossolúveis. Um dos exemplos é a vitamina E. São denominados de “vitamina E” oito moléculas tococromanóis lipossolúveis com atividade antioxidante. Os dados relativos à toma da vitamina E são normalmente apresentados em equivalentes de α -tocoferol, de forma a incluir as oito moléculas existentes nos géneros alimentícios.

O seu mecanismo simplificado de ação consiste na prevenção da oxidação de ácidos gordos polinsaturados ao captarem radicais livres e doarem oxigénio. Relativamente às principais fontes de vitamina E, temos os óleos vegetais, em especial o azeite, cereais não processados, nozes e em quantidades menores alguns frutos, vegetais e gordura da carne. (16) Uma dose diária de vitamina E entre 800-1200 mg/dia pode resultar em hemorragia, devido à sua ação anti plaquetária. Doses diárias superiores a 1200 mg/dia estão associadas a casos de diarreia, fraqueza, visão distorcida e disfunção das gónadas. (5) A hipervitaminose por suplementos com vitamina A ou com os seus precursores pode levar a alterações a nível ósseo, com a diminuição da densidade mineral óssea e o aumento do risco de fratura. Para além disso, esta hipervitaminose está relacionada com o aumento da incidência de malformações congénitas. Apesar de as reações adversas associadas à toma de vitaminas hidrossolúveis serem mais raras, foram reportados casos de fotossensibilidade e neurotoxicidade associados a hipervitaminose de vitamina B6 (ingestão superior a 500 mg/dia); neuropatia sensorial periférica crónica associada à piridoxina em idosos, associada à toma de suplementos multivitamínicos. (5)

Mas também suplementos alimentares não vitamínicos têm sido associados a efeitos adversos nalgumas pessoas e, evidentemente, relacionados com doses exageradas ou promovidas por interações com outros suplementos e/ou medicamentos que estejam a ser tomados concomitantemente.

Suplementos alimentares de óleo de peixe e ácidos gordos ómega-3 estão associados popularmente a propriedades anticancerígenas e cardioprotetoras. São geralmente bem tolerados e sem toxicidade associada. No entanto, situações de toma concomitante destes suplementos, que já têm na sua constituição vitamina A, e multivitamínicos, pode ter como consequência hipervitaminose A. Para além disso podem aumentar o risco de hemorragia, principalmente em situações de toma concomitante de Varfarina. (5)

Em Portugal, qualquer indivíduo pode reportar uma reação adversa que pense estar relacionada com a toma de um suplemento e é responsabilidade da DGAV analisar todas as notificações, se necessário proceder a uma avaliação de risco e implementar as medidas que considerar necessárias. Se alguém suspeitar que está a ter uma reação adversa consequente a ter tomado um suplemento alimentar, deve preencher um documento que, à semelhança da tabela de notificação, está disponível online. Para além dos dados relativos ao consumidor e ao suplemento é necessário informar quanto a outros fatores importantes para avaliação, como o consumo significativo de álcool ou a existência de terapêutica

farmacológica. A DGAV não indica de forma clara quais são os passos seguintes após a notificação suspeita ou se, por exemplo, existe uma partilha de dados a nível europeia que permita uma discussão mais abrangente relativamente à reação adversa em questão. (17)

4.2 Produtos fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos

As definições de medicamento e de suplemento alimentar supõem a existência de uma “zona cinzenta” que as separa. Desta forma, tornam-se necessárias orientações para melhor compreensão de qual a categoria em que determinado produto se encontra, de forma a selecionar o processo mais adequado, notificação ou pedido de AIM. A legislação alimentar não impede que substâncias com atividade farmacológica sejam ingredientes de suplementos alimentares. Por isso, é possível encontrar no mercado um medicamento e um suplemento com as mesmas substâncias principais, mas que por estarem inseridos em categorias diferentes estão sujeitos a requisitos e obrigações distintas perante as autoridades, nomeadamente, distinguem-se pelas doses da substância ativa. É da responsabilidade do INFARMED, I.P, ao receber um pedido de AIM, analisar as características do produto e, conforme a legislação, concluir se se trata ou não de um medicamento. Em caso de dúvida e se as características do produto encaixarem com as apresentadas no decreto-lei n.º 176/2006, este deve ser tratado como um medicamento. A separação entre suplementos e medicamentos pode ser feita pela distinção do papel que cada um tem na manutenção da homeostasia do organismo. No caso dos suplementos assume-se que as funções fisiológicas estão normais e que estes vão apenas apoiar, manter ou otimizar, sem que as alterem ou bloqueiem. Por outro lado, os medicamentos atuam quando o organismo se desvia dos valores de homeostasia ou se se torna necessário intervir para que não passe a existir uma situação patológica, restauram e corrigem; para além disso, também previnem (defesa da homeostasia) ou alteram determinados processos fisiológicos. (18)

O INFARMED, I.P tem pareceres publicados relativamente a quatro substâncias passíveis de integrar a já referida “zona cinzenta” entre medicamentos e suplementos alimentares: 5-Hidroxitriptofano, Coenzima Q10, Arginina e Melatonina. Relativamente às alegações de saúde possíveis de ser apresentadas no folheto informativo ou no rótulo, a autoridade reguladora indica que dada a avaliação negativa por parte da EFSA de todas as que foram apresentadas, só é permitida a aplicação de alegações para a melatonina. (19–22)

4.3 Medicamentos

Pelo Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto, adoção da Diretiva Europeia nº2004/27/CE, define-se medicamento como “(...) toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. (7)

Em 1990, com o desenvolvimento da indústria farmacêutica, tornou-se evidente a necessidade de rever as regras relativas ao desenvolvimento e aprovação de novos medicamentos. Com esse objetivo, reuniram-se especialistas dos EUA, Japão e de países da Europa para criar a ICH (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*). A partir desta convenção começam a ser publicadas normas orientadoras, formuladas a partir dos requisitos necessários para a aprovação de novos medicamentos nas três áreas geográficas referidas relativas à segurança, qualidade e eficácia. Surge também um quarto módulo relativo a comunicações multidisciplinares. As *guidelines* ICH tem como propósito otimizar o ciclo do medicamento, possibilitando o desenvolvimento farmacêutico e diminuir o atraso no acesso das populações a novas terapêuticas. As ICH da segurança remetem para estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro*, da eficácia são relativas aos ensaios clínicos em humanos e as da qualidade à avaliação farmacêutica do medicamento. A organização recomendada para o DTC é desenvolvida na *guideline* ICH M4. O módulo um é o único que não é comum a todas as regiões que aplicam este formato para a submissão de pedidos de AIM. A informação a colocar neste módulo pode ser recomendada pela autoridade reguladora dessa região. Nos módulos dois a cinco devem ser extensivamente apresentados dados relativos à qualidade, segurança (ensaios pré-clínicos) e eficácia (ensaios clínicos). Todos os módulos referidos têm normas orientadoras ICH próprias, para além da ICH M4. (23) (24)

4.3.1 Autorização de Introdução no Mercado

A introdução de qualquer medicamento em Portugal é necessariamente precedida, salvo exceções, de uma autorização concedida pelo INFARMED, I.P. O requerente submete um pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) à autoridade reguladora, que o avalia tendo em conta a qualidade, eficácia e segurança do medicamento. Existem

quatro procedimentos possíveis para realizar o pedido de AIM. Em todos os casos é obrigatória a submissão do Documento Técnico Comum do medicamento em questão.

(8)

Uma AIM concedida ao titular através do procedimento nacional permite-lhe apenas introduzir o medicamento no país onde fez o pedido. No caso português, este é feito ao INFARMED, I.P, e é avaliado pela Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM). A decisão relativa ao pedido de AIM é tomada no prazo de duzentos dias contados a partir do dia da receção de um requerimento válido. Se a AIM for concedida, ficam autorizadas “quaisquer dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações adicionais, bem como quaisquer alterações e extensões que venham a ser autorizadas (...)”. O procedimento selecionado vai depender do medicamento em questão e da sua situação entre os estados-membros. Medicamentos biológicos; substâncias ativas para HIV, neoplasias, doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças autoimunes e outras disfunções imunitárias, doenças virais; medicamentos para doenças órfãs passam obrigatoriamente pelo procedimento centralizado, que vai ser avaliado pela Agência Europeia do Medicamento e, se a AIM for concedida, será válida em todos os estados-membros (União Europeia e Espaço Económico Europeu). O procedimento descentralizado pode ser utilizado quando não existe AIM para o medicamento em nenhum dos estados-membros. (8)

4.3.2 Diferenças no período pré-comercialização de Suplementos Alimentares vs. Medicamentos

Tabela 1.2 Principais diferentes relativas à pré-comercialização de medicamentos e de suplementos alimentares

	Suplementos alimentares	Medicamentos
Entidade	DGAV	Infarmed, I.P, Agência Europeia do Medicamento, entidades reguladoras de outros estados-membros
Modo de submissão	Notificação <i>online</i> através do preenchimento de um modelo	Envio do Documento Técnico Comum
Custos associados	Isento	Taxa validada, a confirmar na plataforma de pré-

		submissão eletrónica SMUH-AIM
Rótulo	Denominação de “suplemento alimentar” Categoria das substâncias que caracterizam o produto Dose diária recomendada Advertência de que não deve ser excedida a toma diária recomenda	Conforme o exposto no capítulo V do decreto-lei nº176/2006, de 30 de agosto

4.3.3 Reações adversas a um medicamento

A aprovação de um medicamento está obrigatoriamente subjacente a avaliação rigorosa da sua eficácia, segurança e qualidade, assim como o estabelecimento de uma relação benefício/risco positiva para a indicação terapêutica em questão. No entanto, no momento de aprovação da AIM há apenas uma noção limitada relativamente às reações adversas ao medicamento e, conseqüentemente, da sua verdadeira relação benefício/risco do medicamento. As reações adversas a medicamentos têm um impacto significativo na economia europeia, com um impacto anual estimado em 2008 de 79 biliões de euros para os sistemas de saúde. Para além disso, foi estimado no mesmo ano, que fossem responsáveis por 5% das hospitalizações e 197 000 mortes na União Europeia. Em 2012 é aprovada legislação comunitária relativa à farmacovigilância, com a criação de uma base legal para o PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), um comité que integra a EMA, e que está no centro do sistema europeu de farmacovigilância. O PRAC está responsável pela avaliação de todos os aspetos relativos à gestão de risco do medicamento e destacam-se as seguintes funções: deteção, avaliação, minimização e comunicação do risco de reações adversas, tendo sempre em conta o efeito terapêutico do medicamento em questão; criação e avaliação de estudos PASS (estudos de segurança pós aprovação); auditoria de atividades de farmacovigilância. Este comité não tem caráter de legislador, emitindo apenas recomendações relativas à farmacovigilância e aos sistemas de gestão de risco, incluindo a sua monitorização. (25)

4.4 Controlo da qualidade de suplementos alimentares

O processo de notificação de um suplemento alimentar é mais célere e menos rigoroso que o de um medicamento. Entre outras diferenças, os suplementos alimentares não são avaliados quanto à sua composição e qualidade e por isso pode dar-se o caso de o suplemento em questão estar contaminado com substâncias não declaradas no rótulo.

De forma a proteger a saúde do consumidor é publicada em 1993 a primeira lei comunitária relacionada com este assunto. Neste Regulamento são definidas as origens dos contaminantes, que podem ser antropogénicas, relacionadas com o modo de produção, fabrico, processamento, preparação, tratamento, acondicionamento, embalagem ou armazenamento; ambientais, como a natureza do solo ou da água. Para além disso são definidos três princípios para este assunto: i) proibição da comercialização de géneros alimentícios que contenham contaminantes em quantidades inaceitáveis do ponto de vista toxicológico e para a saúde do consumidor; ii) o teor destas substâncias deve ser mantido no nível mais baixo possível em todas as fases referidas anteriormente; iii) definição de valores máximos permitidos para determinadas substâncias. Em 2006 é publicado o Regulamento com os referidos valores máximos permitidos para determinados contaminantes em géneros alimentícios. Para os suplementos alimentares existem valores de referência para o chumbo (3,0 mg/kg), cádmio (1,0 mg/kg, exceto para suplementos exclusivamente constituídos por algas secas ou derivados, nesse caso 3,0 mg/kg) e mercúrio (0,10 mg/kg). (26) (27)

A contaminação pode ser feita pela introdução intencional de substâncias ativas de medicamentos, declaradas ou não no rótulo. Foi nesta categoria que se inseriram 776 suplementos alimentares analisados que foram reportados à FDA entre 2007 e 2016 e que continham pelo menos uma substância ativa. Destacam-se os produtos publicitados com alegações relacionadas com a atividade sexual (45,5%), a perda de peso (40,9%) e para o desenvolvimento muscular (11,9%). (28)

Para o primeiro grupo, os contaminantes mais prevalentes foram os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5, Sildenafil (81,3%), Tadalafil (20,4%) e Vardenafil (1,4%) e outros, ou análogos deste grupo. Outros fármacos detetados foram a Sibutramina (0,6%) e a Dapoxetina (4,0%). (28)

A dapoxetina pertence à classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina e está aprovado na União Europeia em situações de ejaculação prematura em homens adultos com idades entre os 18 e os 64 anos. No EPAR publicado em 2012 são referidos efeitos secundários registados nos ensaios de fase III comuns a outros fármacos da mesma classe, como náuseas, tonturas, cefaleias, insónias ou fadiga. Todos eram agudos, breves, limitados no tempo e na gravidade (média a moderada) e temporariamente relacionados com a dose. A reação adversa que gerou mais

preocupação foi a síncope, que ocorreu como consequência de bradicardia e assistolia e que ficou significativamente minimizada pela implementação de medidas para a diminuição do risco. No entanto, outros efeitos secundários de classe mais preocupantes, como suicídio, depressão, ansiedade, acatisia, síndrome de descontinuação dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou sintomas de disfunção sexual. Contrariamente à União Europeia, nos EUA a Dapoxetina não está autorizada pela FDA para nenhuma indicação terapêutica. (29) (28)

A sibutramina é um inibidor da recaptção da serotonina e da noradrenalina utilizado para o tratamento da obesidade. O registo de efeitos adversos cardiovasculares, como o aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, levou a uma revisão da relação benefício/risco deste medicamento. Tanto a EMA como a FDA concluíram que esta era desfavorável e aconselharam a suspensão da substância.

Na categoria de suplementos alimentares publicitados para a perda de peso analisados pela FDA, a sibutramina foi registada como a substância ativa mais frequentemente adicionada e não declarada no rótulo (84,9%). A fenolftaleína (23,7%) não é permitida nos EUA desde 1999. A exposição à efedrina (0,6%), originária da *Ephedra*, por via dos alimentos pode ter efeitos adversos graves a nível cardiovascular e cerebrovascular, como hipertensão, taquicardia, arritmias, entre outros. Oitenta de um total de 317 suplementos estavam contaminados com mais do que uma substância. (28) (30)

Na categoria de suplementos publicitados para ganhar massa muscular, 9 dos 73 eram constituídos por esteroides anabolizantes ou substâncias *like* declaradas no rótulo. 10 dos 92 suplementos estavam contaminados com inibidores da aromatase, substâncias ativas utilizadas para o tratamento do carcinoma da mama em mulheres após a menopausa. Catorze suplementos não se incluíam em nenhuma destas três categorias. Em sete deste grupo foi detetado diclofenac e em cinco dexametasona, dois fármacos utilizados em situações de inflamação. (28)

4.5 Biodisponibilidade

A eficácia de qualquer produto que tenha de alcançar a circulação sistémica é influenciada pela biodisponibilidade. Por essa razão pode estar diminuída por características da formulação, que devem ser analisadas e otimizadas de forma que o indivíduo receba a quantidade certa da substância que está declarada no rótulo. O tipo de sal da fórmula (orgânico ou inorgânico), por exemplo, vai influenciar a solubilidade

do nutriente e, como consequência, a sua biodisponibilidade. (31) Blancquaert L., Vervaeet C. e Derave W. testaram a biodisponibilidade do magnésio em quinze suplementos alimentares. Relativamente à determinação *in vitro*, foram calculadas duas quantidades de magnésio: o acessível, no ambiente ácido do estômago, onde é mais solúvel, e o biodisponível que alcança o intestino delgado. (31)

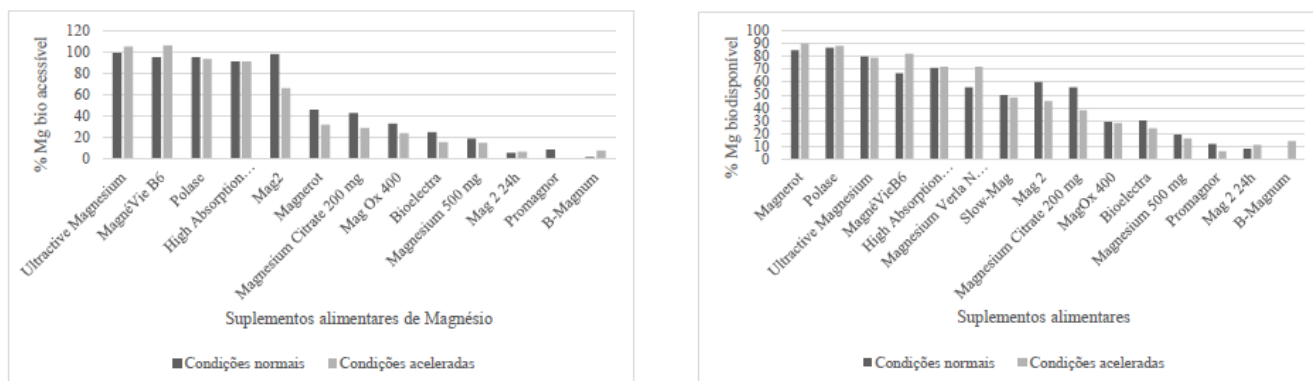


Figura 1.1 (a) % de magnésio libertada no estômago *in vitro* após a ingestão do equivalente a 15mg de magnésio de cada suplemento; (b) % absorvida no intestino delgado *in vitro* após a ingestão do equivalente a 15 mg de magnésio de cada suplemento

Os autores avaliaram também a solubilidade de cada um dos suplementos em dois meios diferentes, HCl 0,1 N e a pH = 6,8.

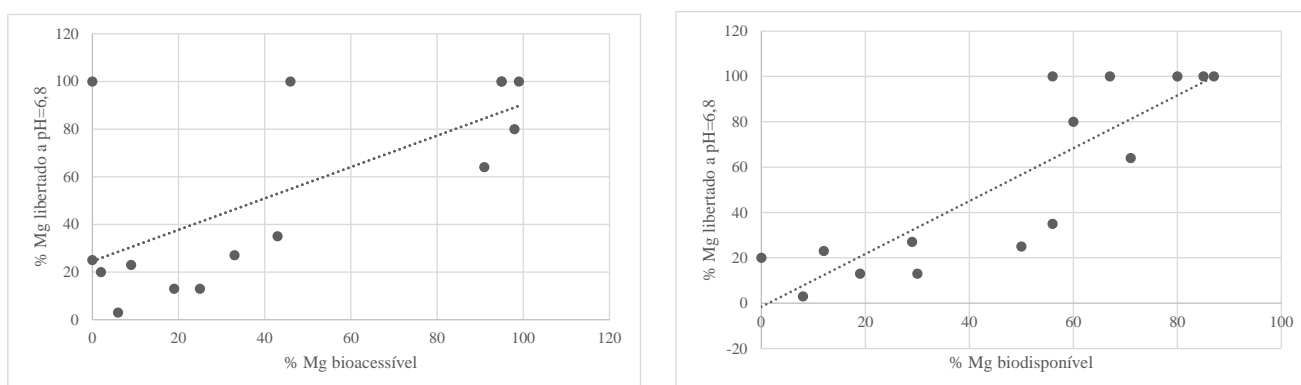


Figura 1.2 (a) Correlação entre a % de magnésio libertado a pH de 6,8 e a percentagem que foi determinada como bio acessível; (b) Correlação entre a % de magnésio libertado a pH de 6,8 e a percentagem que foi determinada como bio disponível.

Para determinar a biodisponibilidade *in vivo* foram selecionados os suplementos com resultados opostos – *Ultractive Magnesium* e *B-Magnum* -. Foi determinado o magnésio sérico depois da toma de dois comprimidos de *Ultractive Magnesium* (392

mg de magnésio): registou-se um aumento de 0,071 mmol/L, comparado com o placebo de 0,041 mmol/L, para avaliar a validade do método de determinação do magnésio sérico. Para este aumento foi comparado o valor anterior à toma do suplemento com o pico de magnésio atingido após. (31)

Tabela 1.3 Parâmetros calculados para a toma de um ou dois comprimidos de *Ultractive Magnesium* vs. Placebo

	iAUC (mM.min ⁻¹)	Clearance urinária (mmol/h)
<i>Ultractive Magnesium</i>	11,89	0,22; 0,20
Placebo	4,25	0,23; 0,17

A clearance foi calculada às 6h e às 18h após a toma do magnésio

Na segunda parte do estudo *in vivo*, foi avaliada a biodisponibilidade dos dois suplementos com resultados opostos *in vitro* – *Ultractive Magnesium*, *B-Magnum* - por monitorização sérica. A concentração sérica de magnésio, até aos 180 minutos, aumentou de forma significativa após a toma de um ou dois comprimidos (196 ou 392 mg de magnésio elementar) de *Ultractive Magnesium*, relativamente aos valores normais e também em comparação com os registados com a toma de *B-Magnum* (450 mg de magnésio elementar). (31)

No estudo “*NMDA Receptor Complex Blockade by Oral Administration of Magnesium: Comparison with MK-801*” os autores calcularam valores diferentes de biodisponibilidade para três sais de magnésio – aspartato, lactato e piroglutamato, após uma dose que correspondia 300 mg. Kg⁻¹. Nos três casos houve um pico de concentração de magnésio aos trinta minutos após a toma, manteve-se até às duas horas de risco e continuou a descrever após as seis horas. Os sais de aspartato e piroglutamato duplicaram a concentração sérica de magnésio 0.472 ± 0.01 para 0.867 ± 0.004 mM; com o lactato o aumento foi de apenas 50%. (32)

López-Llunch, et. al, estudaram as diferenças de sete suplementos alimentares com coenzima q10 relativamente a alguns parâmetros farmacocinéticos. Dada a contribuição mínima da alimentação para a manutenção dos valores normais (apenas 3-5 mg/dia), a suplementação pode ser útil em casos de défice nutricional. A CoQ10 tem biodisponibilidade baixa dadas as suas características, como o elevado peso molecular, a elevada lipofilia e a reduzida hidrossolubilidade. Para este estudo foram selecionados

catorze indivíduos saudáveis sem histórico de terapêutica no último mês com estatinas ou vitamina E. (33)

Tabela 1.4 Parâmetros farmacocinéticos calculados após a toma de CoQ10

	AUC _{0-48h}	$\Delta C_{\text{máx}}$ (mg/L)	T _{máx} (h)
<i>Myoqinon</i>	24,54	0,95 ± 0,16	8
<i>KOJ</i> , CoQ10	5,62	0,33 ± 0,05	48
<i>ICT</i> , CoQ10	2,47	0,35 ± 0,10	24
<i>ERG</i> , CoQ10	2,92	0,26 ± 0,05	6
<i>Ubiquinol</i> , CoQ10	14,196	0,49 ± 0,11	8
<i>NYD</i> , CoQ10	5,15	0,38 ± 0,09	24
<i>SMF</i> , CoQ10	-2,78	0,18 ± 0,10	48

O parâmetro de AUC_{0-48h} está expresso em mg.L.48 h⁻¹ e os valores apresentados são a média.

5 Discussão

A prevalência significativa do consumo de suplementos alimentares e a ambiguidade relativamente às normas que os regulam devem levar a que estes produtos tenham alguma atenção por parte das autoridades e da sociedade. A definição dada pela Comissão Europeia, que foi transcrita para a legislação portuguesa, indica as vitaminas e os minerais como nutrientes.⁽³⁾ Estes podem ter diferentes origens, contrariamente às substâncias ativas integradas nos medicamentos, provenientes de uma síntese bem conhecida e documentada no DTC. Os ingredientes de suplementos podem ser provenientes de, por exemplo, preparados vitamínicos e/ou de minerais em que a quantidade do nutriente em questão não é totalmente conhecida, levando a um desconhecimento em parte relativamente à sua pureza. No entanto, é do conhecimento geral que existem suplementos constituídos por outros ingredientes que não vitaminas e/ou minerais. Na tabela de notificação utilizada em Portugal, estes devem ser declarados noutra coluna, onde não é pedida a origem nem valores de DDR. ⁽⁴⁾ Para além de serem permitidos, são muito populares. O *National Health and Nutrition Examination Survey* para os anos 2017 e 2018 já referido indica exatamente isso, com uma prevalência considerável do consumo de suplementos alimentares (sem contar com vitaminas e/ou minerais) constituídos por ácidos gordos ómega-3 ou à base de plantas. Apesar disso e da tendência crescente de consumo de todos suplementos alimentares no geral ⁽⁶⁾, não se têm verificado alterações muito significativas à legislação original. Em Portugal, o primeiro decreto-lei referente a estes géneros alimentícios é de 2003 e só sofre alterações em 2015. Antes da publicação deste Decreto-Lei n.º 118/2015 era apenas necessário enviar um modelo do rótulo utilizado no suplemento como notificação à autoridade competente. Em 2015 surge o modo de notificação (gratuito) que permanece em utilização. ⁽¹⁾ ⁽³⁾ Este procedimento já fornece mais alguns dados relativos ao produto. No entanto, continua a não ser necessário estabelecer quantidades de toma diária recomenda para os outros ingredientes com ação nutricional ou fisiológica. Dado que a informação pedida é essencialmente relativa à composição do produto, a monitorização da segurança é feita no período pós-comercialização. Já a eficácia não chega a ser oficialmente testada. Relativamente à segurança, é muito diferente o modo como as autoridades lidam com reações adversas aos medicamentos e com as que são consequência da toma de suplementos alimentares. Em ambos os casos, o conhecimento que se têm relativamente à segurança é reduzido em comparação

com aquele que se vai adquirindo com a toma por parte de todos os grupos populacionais.

As atividades de farmacovigilância têm legislação comunitária de 2012, no entanto, desde 1992 que existe em Portugal o Sistema Nacional de Farmacovigilância, criado pela Direção de Gestão do Risco do Medicamento do INFARMED, I.P. Foram neste ano criadas nove unidades que, de forma local, fazem a gestão dos problemas relacionados a reações adversas a medicamentos com AIM em território nacional, através da realização de avaliações de risco e da tomada das medidas que considerem necessárias. (34) A comunicação de reações adversas ao INFARMED, I.P, tem crescido de forma significativa, conforme os dados disponibilizados. De 1992 a 2019 foram registadas um total de 69344 notificações de reações adversas a medicamentos, com o maior crescimento por parte da indústria relativamente à origem. (35) Quanto aos suplementos alimentares, cuja notificação de consequências a reações adversas é em parte semelhante (em ambos é necessário preencher um formulário), a DGAV não tem quaisquer dados públicos disponíveis.

Um dos pontos que pode gerar maior preocupação é a falta de controlo de qualidade. De facto, os 776 produtos reportados pela FDA com base em notificações feitas entre 2007 devem ser alvo de atenção. Por um lado, reforça a ideia de que por não ser necessária qualquer autorização por parte da autoridade reguladora (no caso dos EUA, não é necessário sequer notificar), os fabricantes ficam com mais espaço para a contaminação intencional de produtos que são tidos em conta como “naturais” e “seguros”. Por outro lado, é importante lembrar que os contaminantes são substâncias ativas que podem, por exemplo, interagir com outra terapêutica farmacológica. Ao não saber que está a tomar um medicamento, o indivíduo pode por exemplo fazer uma toma incorreta e ficar em situação de sobredosagem.

A adulteração de suplementos com substâncias ativas é uma das possíveis consequências da falta de controlo da qualidade do produto na fase de pré-comercialização. Na categoria dos suplementos com alegações relacionadas com a atividade sexual, os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5, substâncias ativas com indicações terapêuticas como a disfunção erétil, são os mais frequentes. As principais reações adversas são consequência da vasodilatação de outros tecidos, com cefaleias, hiperemia facial e ocular, congestão nasal ou mialgias. Estes estão contraindicados em

doentes com angina de peito não estabilizada, enfarte do miocárdio recente, determinadas arritmias e hipertensão descontrolada. (36) Seria importante analisar qual a quantidade de substância ativa que estava a contaminar cada produto, para perceber se eram situações de doses acima ou abaixo dos limites de sobredosagem apresentado nos respetivos resumo de características do medicamento. Relativamente ao Sildenafil, doses únicas até 800 mg administradas em estudos clínicos resultaram em efeitos adversos semelhantes aos verificados em doses mais baixas, mas com maior incidência e gravidade. Uma dose de 200 mg, superior ao limite máximo recomendado de 100 mg, não resulta no aumento da eficácia terapêutica, mas sim da incidência de reações adversas. (37) Quanto ao Tadalafil, doses únicas de 500 mg em indivíduos saudáveis e doses diárias múltiplas de até 100 mg resultam em eventos adversos semelhantes aos registados em quantidades mais baixas da substância. (38) A Dapoxetina, um dos outros contaminantes registado nesta categoria, está suspensa pela FDA e foi sujeita a uma revisão por parte da EMA da sua relação benefício/risco na formulação de 60 mg, dado o risco aumento de situação grave de síncope. No decorrer de dois ensaios de fase III em que foi utilizada a dose fixa de 60 mg, foram implementadas medidas de minimização do risco que anularam por completo a existência destes casos. Na prática clínica, é normalmente recomendado que os indivíduos comecem o tratamento com uma dose de 30 mg e só depois, se necessário, aumentem para 60 mg (se a resposta à dose inicial não for satisfatória e se não existirem reações moderadas a graves ou sintomas sugestivos de síncope). Se ocorrer este aumento gradual de dose, concluiu-se que o risco de síncope seria muito reduzido. Também nesta situação seria importante saber qual a dose que se encontrava nos suplementos alimentares, dado que a reação adversa de síncope só é evitável e controlável com o acompanhamento médico. (29) A contaminação por sibutramina deve ser um sinal de alarme forte para as autoridades, dado que é uma substância cuja utilização em medicamentos não é permitida (relação benefício/risco muito desfavorável), o que vai provavelmente indicar consequências graves para os indivíduos que consomem o suplemento em questão. Para além dos problemas inerentes às substâncias ativas, não é possível saber qual a sua origem. Nos medicamentos, esta é rastreada e analisada, sendo sempre garantido que aquilo que chega à população é o fármaco mais seguro possível, de forma que não se verifiquem eventos adversos relacionados com as características do produto. A eficácia, outro dos parâmetros avaliado nos medicamentos, está intimamente relacionada com a biodisponibilidade. É através dos ensaios de bioequivalência que é possível comparar um

genérico com o seu medicamento de referência e estabelecer comparações entre ambos. Os dados apresentados permitem concluir que podem existir diferenças significativas na biodisponibilidade dos ingredientes de suplementos alimentares semelhantes, que devem ter sido em conta. No entanto, estes dados não deixam de estar incompletos. Para estudos de bioequivalência entre um medicamento de genérico e a referência, os testes de dissolução *in vitro* são feitos a três valores de pH: 1.2, 4.5 e 6.8. (39) De forma a ter resultados mais robustos, seria necessário, pelo menos fazer ensaios de dissolução a estes três valores de pH. Apesar de as autoridades reguladoras não exigirem qualquer estudo farmacocinético, algumas empresas podem optar por apresentar estes estudos de biodisponibilidade, de forma a demonstrarem a eficácia dos seus suplementos e assim ganhar a confiança dos consumidores. É o caso da NOW®, que tornou públicos estudos farmacocinéticos de dezoito dos seus suplementos. De notar que em todos os estudos as amostras populacionais são muito reduzidas e homogêneas, dado que em todos os casos foram usados apenas três indivíduos ditos saudáveis. Os valores apresentados de crescimento da concentração do respetivo nutriente não foram comparados com nenhum outro e também não é referida a origem dos valores de *baseline* utilizados nos gráficos.

6 Conclusão

Existem diferenças significativas ao nível da regulação dos medicamentos e dos suplementos alimentares. Em Portugal, para além de autoridades diferentes, existem regras distintas para a comercialização e relativamente aos dados apresentados previamente a este momento. Apesar de serem muito populares e vistos pela população como “seguros” e “naturais” existem certos fatores relacionados com os suplementos alimentares, com a sua origem e com a forma como são vistos pelo público que devem ter sido em conta.

Em Portugal, antes de 2015, era apenas necessário enviar a autoridade reguladora uma fotografia do rótulo do suplemento para informar relativamente ao início da comercialização. Isto queria dizer que nada ficava registado quanto à forma dos nutrientes, se estavam a ser utilizados “novos ingredientes” ou se o fabricante pretendia recorrer a alegações nutricionais e/ou de saúde para publicidade do produto. Para além das diferenças exploradas relativamente à forma como são vistos e avaliados pelas entidades responsáveis, é necessário compreender que exercem funções diferentes no organismo, que devem estar bem estabelecidas de forma a não induzirem a população em erro. As propriedades medicinais – restaurar, corrigir e modificar funções fisiológicas – não devem ser associadas aos suplementos alimentares. Quando isto acontece, as pessoas podem ser influenciadas a adquirir estes produtos que podem ou não ser a melhor escolha para a sua saúde. Os três principais parâmetros avaliados nos medicamentos – qualidade, eficácia e segurança – também podem ser aplicados aos suplementos alimentares. A qualidade e segurança está associada à possibilidade de existência de contaminantes, que podem ser de diversas naturezas. No caso de adulteração ter sido por substâncias farmacologicamente ativas, a qualidade e segurança do produto são postas em causa. Já a eficácia está relacionada com a biodisponibilidade, que também não é avaliada previamente à comercialização. Existem estudos que avaliam, mas que apresentam algumas falhas, dado que não seguem procedimentos semelhantes aos utilizados para os estudos de bioequivalência dos medicamentos. No entanto, mostram resultados minimamente robustos que indicam diferenças na biodisponibilidade de suplementos alimentares publicitados como semelhantes.

Referências Bibliográficas

1. Ministério da Agricultura Desenvolvimento Rural e Pescas. Decreto-Lei n.º 136/2003. Diário da República n.º 147/2003 [Internet]. 28 de Junho de 2003 [citado 6 de Janeiro de 2021];Série I-A:3724–8. Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/693251/details/normal?l=1>
2. Mousinho C. Suplementos alimentares: o que são e como notificar reações adversas.
3. Ministério da Agricultura e do Mar. Decreto-Lei n.º 118/2015. Diário da República n.º 120/2015 [Internet]. 23 de Junho de 2015 [citado 6 de Janeiro de 2021];Série I:4389–94. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/67541745/details/maximized>
4. DGAV. Procedimento de Notificação de Suplementos Alimentares [Internet]. 2021 [citado 6 de Janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/procedimento-de-notificacao-de-suplementos-alimentares/>
5. Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse Effects Of Nutraceuticals And Dietary Supplements. Annu Rev Pharmacol Toxicol [Internet]. 2018 [citado 16 de Março de 2021];583–601. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380172/pdf/nihms-1012635.pdf>
6. NCHS. Dietary Supplement Use Among Adults: United States, 2017–2018 [Internet]. 2021 [citado 26 de Fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db399.htm>
7. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, Série I. Em: Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 2006 [citado 26 de Janeiro de 2021]. p. 6297–383. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f
8. Infarmed I.P. Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM) [Internet]. 2016 [citado 2 de Janeiro de 2021]. Disponível em:

- https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim
9. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Regulamento (CE) N.º 1924/2006. J Of da União Eur [Internet]. 2006 [citado 26 de Janeiro de 2021]; Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32006R1924&from=PT>
 10. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Regulamento (CE) n.º 1925/2006. J Of da União Eur [Internet]. 2006 [citado 26 de Janeiro de 2021]; Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1925>
 11. Comissão Europeia. Regulamento (UE) 2021/468. J Of da União Eur. 18 de Março de 2021;
 12. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) 2015/2283. J Of da União Eur [Internet]. 2015 [citado 26 de Janeiro de 2021]; Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/pt/TXT/?uri=CELEX:32015R2283>
 13. Comissão Europeia. Regulamento de Execução (UE) 2017/2470. J Of da União Eur [Internet]. 20 de Dezembro de 2017 [citado 26 de Janeiro de 2021]; Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R2470&from=PT>
 14. Thakkar S, Anklam E, Xu A, Ulberth F, Li J, Li B, et al. Regulatory landscape of dietary supplements and herbal medicines from a global perspective. Regul Toxicol Pharmacol [Internet]. 1 de Julho de 2020 [citado 12 de Janeiro de 2021];114. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230020300738>
 15. Muela-Molina C, Perelló-Oliver S, García-Arranz A. Health-related claims in food supplements endorsements: a content analysis from the perspective of EU regulation. Public Health. 1 de Janeiro de 2020;190:168–72.
 16. Opinion S. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as α -tocopherol. EFSA J. 2015;13(7):1–72.
 17. DGAV. Suplementos Alimentares [Internet]. 2021 [citado 27 de Abril de 2021].

- Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>
18. Infarmed I.P. Produtos-fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos.
 19. Infarmed I.P. Definição de fronteiras entre medicamentos e suplementos alimentares Parecer 5-Hidroxitriptofano [Internet]. [citado 6 de Janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira_sup_alimentares
 20. Infarmed I.P. Definição de fronteiras entre medicamentos e suplementos alimentares Parecer Melatonina. [citado 6 de Janeiro de 2021]; Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira_sup_alimentares
 21. Infarmed I.P. Definição de fronteiras entre medicamentos e suplementos alimentares Parecer Arginina [Internet]. [citado 6 de Janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira_sup_alimentares
 22. Infarmed I.P. Definição de fronteiras entre medicamentos e suplementos alimentares Parecer Coenzima Q10 [Internet]. [citado 6 de Janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira_sup_alimentares
 23. Molzon JA. The International Conference on Harmonization Common Technical Document-Global Submission Format? [Internet]. Vol. 60, Drug Law Journal. 2005 [citado 1 de Fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.jstor.org/stable/26660289?seq=3#metadata_info_tab_contents
 24. ICH. M4 : The Common Technical Document [Internet]. [citado 7 de Fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.ich.org/page/ctd>
 25. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. Drug Saf. 1 de Outubro de 2017;40(10):855–69.

26. Conselho da União Europeia. Regulamento (CEE) n.º 315/93. J Of nº L 037 [Internet]. 8 de Fevereiro de 1993 [citado 5 de Março de 2021];1–3. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A31993R0315>
27. Comissão Europeia. Regulamento (CE) nº1881/2006. J Of da União Eur [Internet]. 19 de Dezembro de 2006 [citado 21 de Abril de 2021]; Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005:0024:PT:PDF>
28. Tucker J, Fischer T, Upjohn L, Mazzera D, Kumar M. Unapproved Pharmaceutical Ingredients Included in Dietary Supplements Associated With US Food and Drug Administration Warnings. JAMA Netw open. 5 de Outubro de 2018;1(6):e183337.
29. Assessment report for Priligy and associated names [Internet]. 2012 [citado 12 de Junho de 2021]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/priligy-article-29-referral-assessment-report_en.pdf
30. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources). Scientific Opinion on safety evaluation of Ephedra species in food. EFSA J [Internet]. 2013 [citado 20 de Junho de 2021]; Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3467>
31. Blancquaert L, Vervaet C, Derave W. Predicting and testing bioavailability of magnesium supplements. Nutrients [Internet]. 1 de Julho de 2019 [citado 14 de Janeiro de 2021];11(7). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31330811/>
32. Decollogne S, Tomas A, Lecerf C, Adamowicz E, Seman M, Decollogne S, et al. NMDA Receptor Complex Blockade by Oral Administration of Magnesium: Comparison with MK-801 [Internet]. Vol. 58, Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1997 [citado 27 de Abril de 2021]. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305796005552#FIG_figure1
33. López-Lluch G, del Pozo-Cruz J, Sánchez-Cuesta A, Cortés-Rodríguez AB,

- Navas P. Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. *Nutrition*. 1 de Janeiro de 2019;57:133–40.
34. Infarmed I.P. Perguntas Frequentes [Internet]. 2016 [citado 20 de Maio de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia
 35. Infarmed I.P. Notificações de RAM recebidas no SNF, por origem - evolução 1992-2020 [Internet]. [citado 20 de Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2297404/Notificações+de+RAM+O+origem+1992+-+2019/641321ed-e920-a455-a96f-e6b83fad92a9>
 36. Andersson KE. PDE5 inhibitors – pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. Vol. 175, *British Journal of Pharmacology*. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 2554–65.
 37. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Sildenafil [Internet]. [citado 20 de Junho de 2021]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viagra-epar-product-information_pt.pdf
 38. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Tadalafil. [citado 20 de Junho de 2021]; Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cialis-epar-product-information_pt.pdf
 39. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline On The Investigation Of Bioequivalence [Internet]. London; 2010 Jan. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu>