

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Benefício/risco do consumo de suplementos alimentares

Catarina Fonseca Rodrigues

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Luísa Andrade Mateus, Professora Auxiliar e coorientada pela Professora Doutora Vanda Andrade, Professora Adjunta Convidada.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2022

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Benefício/risco do consumo de suplementos alimentares

Catarina Fonseca Rodrigues

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

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Luísa Andrade Mateus, Professora Auxiliar e coorientada pela Professora Doutora Vanda Andrade, Professora Adjunta Convidada.

2022

Agradecimentos

A realização desta monografia só foi possível devido ao apoio das minhas orientadoras, família e amigos.

Às minhas orientadoras, Professora Doutora Maria Luísa Andrade Mateus e Professora Doutora Vanda Andrade, pela partilha de sugestões e apoio no desenvolvimento da tese.

Ao Rúben Filipe Faustino Gomes, por todo o amor, suporte e motivação que me proporcionou ao longo de todo o percurso académico. Companheiro de longa data, melhor amigo, melhor pessoa que conheço e que poderia ter para partilhar a vida em conjunto.

Aos meus pais, pela força, amizade e apoio incondicional nos vários obstáculos da vida.

Às minhas colegas de faculdade, especialmente à Ana Abreu, Cristiana Cruz, Cristina Silva, Inês Henriques e Patrícia Crisóstomo, por toda a partilha de experiências e conhecimentos. Colegas guerreiras, que me inspiraram diariamente a não desistir mesmo nos momentos mais difíceis. Foi um orgulho e um enorme prazer partilhar esta etapa convosco. A todas, desejo um enorme sucesso pessoal e profissional, mais do que merecido.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, por toda a paciência, apoio, motivação, amizade e alegria que me transmitiram ao longo de toda a caminhada. Em alguns casos, apesar da distância nunca deixaram de estar presentes quando precisei.

A todos os que não me foi possível nomear e que de algum modo contribuíram para que este sonho fosse concretizado, o meu sincero agradecimento.

“A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Chaplin

Resumo

O consumo dos SA tem vindo a aumentar nas últimas décadas devido à constante procura por estilos de vida mais saudáveis, bem como, maior consciencialização sobre um envelhecimento saudável.

Os benefícios dos SA encontram-se evidenciados na literatura. Contudo, existem alguns SA comercializados com ingredientes sem eficácia comprovada.

Além dos benefícios, numerosos riscos encontram-se associados ao consumo de SA, principalmente aqueles que contém plantas e extratos botânicos ou aqueles usados na perda de peso ou no aumento do desempenho físico.

A regulamentação dos SA é interpretada e aplicada de forma diferente em cada Estado-Membro Europeu, pelo que existem produtos com o mesmo composto, mas comercializados com uma classificação diferente. Por isso, a harmonização da regulamentação sobre os SA é uma necessidade urgente para assegurar a proteção da saúde pública.

O conhecimento mais aprofundado sobre as vitaminas e minerais e outros ingredientes dos SA irá permitir a identificação de deficiências de micronutrientes, efeitos, doses diárias recomendadas, principais interações e toxicidades associadas.

Os profissionais de saúde devem informar os consumidores sobre os potenciais benefícios e riscos do consumo de cada SA, contribuindo para uma decisão informada, baseada em evidência científica de elevada qualidade.

Palavras-chave: suplemento alimentar; regulamentação; eficácia; segurança; interações.

Abstract

Due to a constant search for healthier lifestyles and a greater awareness of healthy ageing, FS have increased in popularity over the past few decades.

The benefits of FS are evidenced in the literature. There are, however, some FS on the market containing ingredients without proven effectiveness.

Aside from their benefits, FS can also present numerous risks, particularly those containing botanical extracts or those used for weight loss or physical performance enhancement.

FS regulation is interpreted and applied differently in each European Member State, but products with the same compound can be marketed with different classifications. Thus, harmonisation of regulations on FS is an urgent necessity for public health protection.

A better understanding of vitamins, minerals, and other ingredients in FS can assist in identifying micronutrient deficiencies, their effects, recommended daily intakes, and fundamental interactions.

Based on high-quality scientific evidence, health professionals should inform consumers about the potential benefits and risks of FS.

Keywords: *food supplement; regulation; effectiveness; safety; interactions.*

Abreviaturas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ALA - Ácido α -linolénico

CE – Comissão Europeia

DGAV - Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

DHA – Ácido Docosahexaenóico

DDR – Dose Diária Recomendada

EFSA - Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EPA - Ácido Eicosapentaenóico

INFARMED, I.P. - Autoridade Nacional dos Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.

LA – Ácido Linoleico

SA – Suplementos Alimentares

UE – União Europeia

UL – Limite Superior de Ingestão Tolerável

Índice

1. Introdução	12
2. Materiais e métodos	14
3. Suplementos Alimentares	15
3.1. Definição e características	15
3.2. Enquadramento regulamentar	16
3.2.1. Comercialização.....	17
3.2.2. Rotulagem.....	18
3.2.3. Lista de ingredientes	19
3.2.4. Informação voluntária.....	21
3.2.5. Alegações nutricionais e de saúde	22
3.2.6. Segurança.....	23
3.3. Classificação dos suplementos alimentares	23
3.3.1. Vitaminas e minerais	24
3.3.2. Plantas e extratos botânicos	24
3.3.3. Fibras e probióticos	25
3.3.4. Ácidos gordos essenciais.....	26
3.3.5. Aminoácidos e enzimas	27
3.4. Benefícios e Riscos.....	27
3.4.1. Classificação de acordo com a composição química.....	27
3.4.1.1. Vitaminas lipossolúveis	27
3.4.1.1.1 Vitamina A	27
3.4.1.1.2 Vitamina D	29
3.4.1.1.3 Vitamina E	30
3.4.1.1.4 Vitamina K	31
3.4.1.2. Vitaminas hidrossolúveis.....	32
3.4.1.2.1 Tiamina.....	32
3.4.1.2.2 Riboflavina	33
3.4.1.2.3 Niacina.....	33
3.4.1.2.4 Ácido pantoténico.....	34
3.4.1.2.5 Vitamina B6.....	34
3.4.1.2.6 Biotina.....	35
3.4.1.2.7 Ácido fólico.....	36
3.4.1.2.8 Vitamina B12.....	37
3.4.1.2.9 Vitamina C	37

3.4.1.3.	Macrominerais.....	38
3.4.1.3.1	Cálcio.....	38
3.4.1.3.2	Fósforo.....	39
3.4.1.3.3	Magnésio	40
3.4.1.4.	Microminerais.....	41
3.4.1.4.1	Cobre.....	41
3.4.1.4.2	Crómio	41
3.4.1.4.3	Ferro	42
3.4.1.4.4	Iodo.....	43
3.4.1.4.5	Manganês	44
3.4.1.4.6	Selénio.....	45
3.4.1.4.7	Zinco.....	45
3.4.2.	Classificação de acordo com a função	46
3.4.2.1.	Ansiedade e Sono.....	46
3.4.2.2.	Articulações e ossos	49
3.4.2.3.	Concentração e memória	50
3.4.2.4.	Depuração hepática	51
3.4.2.5.	Energia	51
3.4.2.6.	Imunidade e vias respiratórias.....	52
3.4.2.7.	Perda de peso.....	53
3.4.2.8.	Saúde cardiovascular.....	55
3.4.2.9.	Saúde intestinal.....	56
3.4.2.10.	Saúde ocular	57
3.4.2.11.	Saúde vascular.....	57
3.4.2.12.	Vias urinárias.....	59
3.4.3.	Grupos específicos da população	59
3.4.3.1.	Grávidas.....	59
3.4.3.2.	Mulheres lactantes	60
3.4.3.3.	Neonatos, lactentes e crianças	60
3.4.3.4.	Idosos	61
3.5.	Interações	61
4.	Papel do farmacêutico	62
5.	Conclusão	63
6.	Referências bibliográficas.....	64

Índice de tabelas

Tabela 1 - Legislação comum a todos os géneros alimentícios e em parte, aplicável aos suplementos alimentares. (7,9,13–20).....	17
Tabela 2 – Menções obrigatórias a apresentar na rotulagem dos suplementos alimentares. (1,7,8).....	18
Tabela 3 – Suplementação recomendada na grávida, sendo dado destaque aos micronutrientes que mais afetam a saúde materna e a gravidez. (76,149)	59
Tabela 4 – Principais interações entre medicamentos e suplementos alimentares contendo plantas e extratos botânicos. (126)	61

1. Introdução

Uma alimentação variada e equilibrada é geralmente suficiente para fornecer todos os nutrientes necessários ao desenvolvimento e à manutenção da saúde. (1)

Apesar disso, o consumo de suplementos alimentares (SA) é uma prática cada vez mais frequente em todo o mundo, associada à tendência para a adoção de estilos de vida saudáveis, maior consciencialização sobre o envelhecimento saudável e crença generalizada e errada de que são produtos isentos de riscos, uma vez que provêm de fontes naturais. Os motivos mais referenciados pelos consumidores para o uso de SA são melhorar a nutrição e a saúde em geral e o desempenho físico e mental, diminuir o risco de patologias relacionadas com a idade, ou compensar deficiências de micronutrientes. (2,3)

A deficiência de micronutrientes constitui um problema de saúde pública global, na medida em que afeta dois bilhões de pessoas em todo o mundo, com grande impacto na morbidade, mortalidade e qualidade de vida. A insuficiente ingestão de micronutrientes pode causar patologias específicas e pode agravar infeções e patologias crónicas. Por isso, a suplementação pode ser útil na presença de carências alimentares, ainda que cada vez mais raras em países desenvolvidos. Paradoxalmente, é nestes países que o excesso de ingestão de vitaminas e minerais através do consumo de SA é mais frequente. (4)

A relação benefício/risco associada aos SA é difícil de estabelecer. Na maior parte dos casos, o benefício demonstra ser objetivamente baixo ou não há evidências claras que comprovem a eficácia desse SA. Por outro lado, várias preocupações surgem com os riscos associados aos SA, nomeadamente efeitos indesejáveis tais como toxicidade, interações, uso indevido e adulterações. É precisamente nas crianças, grávidas e mulheres lactantes, doentes crónicos e idosos que a monitorização dos riscos deve ser mais cuidadosa. (4,5)

A proteção dos consumidores é um atual desafio, pois a regulamentação aplicável aos SA, varia significativamente entre países. Não há consenso global na terminologia utilizada para a categoria de produtos conhecidos como SA. Por exemplo, enquanto a melatonina é regulamentada em Portugal como SA, no Canadá é como produto natural de saúde e na Austrália é considerada um medicamento sujeito a receita médica. (6)

Fatores relacionados com a saúde, a economia, a sociedade, entre outros, podem influenciar a compra de SA. A atual disponibilidade de SA no mercado, cuja aquisição é feita sem prescrição médica e frequentemente segundo uma prática completamente autónoma,

sem qualquer controlo ou supervisão médica, e muitas vezes, durante longos períodos de tempo, poderá ao contrário do pretendido, ter como resultado uma ação prejudicial para a saúde. (7)

No entanto, para que seja tomada uma decisão informada é essencial que seja prestada informação clara e compreensível ao consumidor, não só através dos rótulos como também através do aconselhamento por profissionais de saúde qualificados, a fim de contribuir para um elevado nível de proteção da saúde e dos interesses dos consumidores. (7)

Assim, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre os benefícios e riscos do consumo de SA, a fim de ajudar os profissionais de saúde no seu aconselhamento ao utente e consciencializar sobre a necessidade de disponibilizar mais informação ao consumidor sobre os mesmos.

2. Materiais e métodos

A presente monografia é uma revisão narrativa sobre os benefícios e riscos dos SA. A pesquisa foi realizada através de bases de dados como o *PubMed*, biblioteca *Cochrane*, *B-On*, *Google Scholar*, nos meses de janeiro a julho de 2022. Foi também consultado o *site* da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) para uma contextualização geral sobre as características e enquadramento legal dos SA. Neste âmbito, o *site* do Diário da República foi consultado para uma análise mais detalhada da regulamentação dos SA em Portugal. Além disso, o *site* da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) foi também consultado para o conhecimento dos valores de referência dietéticos, que são valores de referência de nutrientes em populações saudáveis.

A seleção dos artigos foi baseada principalmente em revisões sistemáticas ou artigos originais com informação pertinente e atualizada, desde que disponíveis nos seguintes idiomas: Português, Inglês e Francês. Os resultados obtidos sobre a eficácia e segurança dos SA foram analisados, maioritariamente e sempre que possível, em estudos desenvolvidos com humanos. Salvo raras exceções, foi dada prioridade a artigos publicados nos últimos cinco anos.

Para cada ingrediente passível de ser integrado num SA, principalmente em vitaminas e minerais, foi desenvolvida uma pesquisa mais aprofundada sobre o seu papel fisiológico, fontes dietéticas, benefícios de suplementação com eficácia demonstrada e riscos inerentes. Além disso, foi dada ênfase aos problemas de saúde associados à deficiência de determinados micronutrientes, sendo em alguns casos sugerida suplementação quando não é suficiente aumentar apenas a ingestão dietética. Dada a abrangência do tema, foi também importante destacar alguns benefícios mais específicos e salientar os ingredientes mais pertinentes, e sempre que disponível, a dose diária recomendada (DDR).

3. Suplementos Alimentares

3.1. Definição e características

Os SA são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal”; constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada. Podem apresentar-se 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”. (8)

No Regulamento da Comissão Europeia (CE) n.º 178/2002, “género alimentício” é definido como “qualquer substância ou produto, transformado, parcialmente transformado ou não transformado, destinado a ser ingerido pelo ser humano ou com razoáveis probabilidades de o ser”. (9)

Não existe um valor definido para “quantidade reduzida” e dada as várias formas de apresentação dos SA (cápsulas, saquetas de pó, copos doseadores, etc.), a DGAV considera que uma “unidade de medida de quantidade reduzida” corresponde, no máximo, a 25 g ou 25 mL. (1,8)

Embora os SA não apresentem atividade terapêutica, apresentam diversos efeitos benéficos e devem ser utilizados para apoiar, manter ou melhorar os parâmetros fisiológicos normais, a fim de garantir a homeostasia do organismo. (10)

Pelo contrário, 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”. (11)

Embora os conceitos medicamento e SA sejam diferentes, por vezes, torna-se difícil o enquadramento do produto, particularmente quando é produzido e comercializado de acordo com legislação distinta (legislação alimentar ou legislação de medicamentos). Por isso, o produto é designado como produto-fronteira. Na União Europeia (UE) em Estados-Membros distintos é mais frequente que ocorra esta situação devido à falta de harmonização sobre esta matéria. (1,10)

Contudo, é da responsabilidade do fabricante a escolha do canal adequado para a comercialização do produto. O enquadramento de um produto como SA, particularmente quando o produto apresenta substâncias com atividade farmacológica, requer não só o cumprimento de todos os requisitos legais dos SA, bem como, a verificação se todos os constituintes fazem parte da composição de medicamentos autorizados pela Autoridade Nacional dos Medicamentos e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.), e nas doses ou quantidades autorizadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) ou por outras agências do Medicamento. (10)

A presença de uma substância com atividade farmacológica num produto não determina a sua classificação como medicamento. Outros fatores devem ser considerados como a dose, a finalidade ou a natureza do efeito induzido. (12)

Alguns produtos não podem ser incluídos na categoria dos SA, nomeadamente produtos homeopáticos ou elixires florais e ainda géneros alimentícios destinados a desportistas que não cumpram simultaneamente os critérios para poderem ser enquadrados como SA. Os critérios definidos para esse efeito são: apresentação sob a forma doseada (comprimidos, cápsulas, saquetas e outras formas análogas às farmacológicas, incluindo colheres-medida, copos, doseadores); ser uma “unidade de medida de quantidade reduzida” (cada toma não pode ultrapassar o valor indicado para essa unidade); aporte energético diário igual ou inferior a 200 KJ (50 Kcal). (1)

Ao contrário dos medicamentos, os SA podem ser adquiridos em diversos locais como, supermercados, lojas de produtos dietéticos, farmácias ou qualquer estabelecimento que reúna as condições necessárias para a venda de produtos alimentares. Assim sendo e, dada a facilidade de acesso, é importante garantir o aconselhamento médico/farmacêutico para uma utilização segura dos SA. (1)

3.2. Enquadramento regulamentar

Os SA obedecem a legislação específica e à regulamentação geral sobre géneros alimentícios, nacional e comunitária. (1)

Atualmente, os SA encontram-se legislados pelo Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. Este decreto-lei resulta da segunda alteração ao Decreto-lei n.º 136/2003, de 28 de junho, que transpõe a Diretiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho de 2002, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos SA. (1,8)

Segundo o atual decreto-lei, a autoridade competente envolvida na definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar é a DGAV. No entanto, a fiscalização do cumprimento das normas do atual diploma é da responsabilidade da Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), no âmbito das suas competências e sem prejuízo das competências atribuídas por lei a outras entidades. (1,8)

A legislação comum a todos os géneros alimentícios é apresentada na tabela 1.

Tabela 1 - Legislação comum a todos os géneros alimentícios e em parte, aplicável aos suplementos alimentares. (7,9,13–20)

Regulamentos	
Regulamento (CE) n.º 178/2002	Princípios e normas gerais da legislação alimentar
Regulamento (UE) n.º 1169/2011	Prestação de informação ao consumidor (rotulagem)
Regulamento (CE) n.º 1924/2006	Harmoniza as normas relativas à utilização das alegações nutricionais e de saúde e enumera, em conjunto com os diplomas que o alteram, as alegações autorizadas
Regulamento (UE) n.º 432/2012	Alegações de saúde permitidas relativas a alimentos que não referem a redução de um risco de patologia ou o desenvolvimento e a saúde das crianças
Regulamento (CE) n.º 1925/2006	Adição de vitaminas, minerais e determinadas outras substâncias aos alimentos (disposições relativas às vitaminas e aos minerais não se aplicam aos SA)
Regulamento (CE) n.º 1170/2009	Listas de vitaminas, minerais e respetivas formas em que podem ser adicionados aos alimentos, incluindo SA
Regulamento (UE) n.º 2015-2283	Novos alimentos
Regulamento (CE) n.º 1333/2008	Estabelece normas relativas aos aditivos e prevê listas comunitárias de aditivos alimentares autorizados (anexos II e III), condições de utilização e normas relativas à rotulagem dos mesmos
Regulamento (CE) n.º 1881/2006	Fixa os teores máximos de certos contaminantes presentes nos géneros alimentícios
Regulamento (CE) n.º 1334/2008	Estabelece normas relativas aos aromas e a determinados ingredientes alimentares com propriedades aromatizantes e prevê uma lista comunitária de aromas e materiais de base autorizados (anexo I), condições de utilização e normas relativas à rotulagem dos mesmos

3.2.1. Comercialização

Em Portugal, a comercialização dos SA só pode ser realizada após notificação adequada à DGAV, através do endereço de correio eletrónico (SuplementosDSNA@dgav.pt.). A notificação é efetuada através do envio dos documentos que constituem o “Dossier de Notificação”, nomeadamente a tabela de notificação, cópia do rótulo e folheto informativo (se aplicável). Esta notificação é da responsabilidade do fabricante, do distribuidor ou do

importador e é realizada para possibilitar o acompanhamento e controlo oficial dos SA. A cada produto (apresentação) corresponde uma notificação e, por consequência, um *e-mail*. (1,8)

Quando o operador submete a notificação, recebe uma resposta automática a acusar a receção do *e-mail*. Esta resposta não é personalizada, mas em conjunto com o *e-mail* de notificação, constitui uma prova de que o processo para aquele SA foi iniciado. No entanto, não assegura o cumprimento dos requisitos da legislação aplicável. O controlo é realizado só após a notificação e por amostragem, podendo ser efetuado a qualquer momento. (1)

Após 60 dias da receção do *e-mail* comprovativo da notificação à DGAV, se a autoridade competente não informar o notificante da sua decisão, considera-se que a decisão é favorável. (8)

Qualquer alteração à composição, ao fabrico, distribuição, colocação no mercado ou rotulagem do SA deve ser comunicada, à DGAV, no prazo máximo de 10 dias úteis após a sua ocorrência. (8)

Contudo, a apresentação de estudos ou pareceres pode ser solicitada ao operador para a apreciação da notificação, tais como estudos de qualidade e segurança dos SA, realizados por entidades com reconhecida competência técnica nestas áreas. Estas entidades não podem ter quaisquer interesses diretos ou indiretos no âmbito da produção, transformação, importação, exportação e comercialização de SA e devem constar da lista a publicar, através de edital, no *site* da DGAV. (8)

3.2.2. Rotulagem

Segundo o Decreto-Lei n.º 118/2015 e o Regulamento da União Europeia (UE) nº 1169/2011, existem menções obrigatórias a apresentar na rotulagem dos géneros alimentícios, categoria na qual se enquadram os SA. (1)

As menções obrigatórias encontram-se listadas na tabela 2.

Tabela 2 – Menções obrigatórias a apresentar na rotulagem dos suplementos alimentares. (1,7,8)

Menções obrigatórias	
✓	Denominação do género alimentício, sendo que no caso dos SA, a denominação legal é “Suplemento Alimentar”;
✓	Lista de ingredientes, que deve incluir ou ser precedida de um cabeçalho adequado, constituído pelo termo “ingredientes”, incluir a designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza, e enumerar todos os ingredientes por ordem decrescente de quantidade, tal como registado no momento da sua utilização para o fabrico;
✓	Indicação de todos os ingredientes, auxiliares tecnológicos e derivados de uma substância ou produto, enumerados no anexo II, que provoquem alergias ou intolerâncias, utilizados no fabrico ou na preparação de um género alimentício e que continuem presentes no produto acabado, mesmo que sob uma forma alterada;

- ✓ Declaração nutricional, sendo que no caso dos SA, a quantidade de nutrientes ou substâncias com efeito nutricional ou fisiológico devem constar no rótulo sob a forma numérica; as unidades a utilizar para as vitaminas e minerais encontram-se definidas nos anexos I e II do Regulamento (CE) n.º 1170/2009;
- ✓ Quantidade de determinados ingredientes ou categorias de ingredientes, com base no anexo VII do Regulamento (UE) n.º 1169/2011;
- ✓ Quantidade líquida do género alimentício, segundo regras técnicas definidas no anexo IX do Regulamento (UE) n.º 1169/2011;
- ✓ Toma diária recomendada do produto;
- ✓ Advertência que não deve ser excedida a toma diária;
- ✓ Instruções de utilização, se aplicável, de modo a permitir a utilização adequada do mesmo;
- ✓ Indicação de que os SA não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado;
- ✓ Advertência de que os produtos devem ser guardados fora do alcance das crianças;
- ✓ Indicação do lote;
- ✓ Data de durabilidade mínima ou data-limite de consumo indicadas de acordo com o anexo X do Regulamento (UE) n.º 1169/2011;
- ✓ Condições especiais de conservação e/ou as condições de utilização;
- ✓ Nome ou a empresa e o endereço do operador da empresa que comercializa o SA ou importador, se esse operador não estiver estabelecido na UE;
- ✓ País de origem ou local de proveniência, quando aplicável;

Além das menções obrigatórias acima designadas, os Estados-Membros podem adotar menções obrigatórias complementares para tipos ou categorias específicas de géneros alimentícios, desde que devidamente justificadas. (7)

Os SA enquanto géneros alimentícios pré-embalados devem indicar as menções obrigatórias diretamente na embalagem ou num rótulo fixado à mesma. A informação deve ser clara, numa língua facilmente compreendida pelos consumidores do país onde o produto é comercializado, podendo ser também prestada ao consumidor antes da compra (com exceção da data de durabilidade mínima ou data-limite de consumo) e no ato de entrega. (7)

3.2.3. Lista de ingredientes

Os SA apresentam na sua composição nutrientes (vitaminas e/ou minerais) e outras substâncias, incluindo partes de plantas ou preparações à base de plantas e substâncias com efeitos nutricionais ou fisiológicos, quimicamente definidas e que não tenham uma utilização exclusivamente terapêutica, ou ainda ingredientes tradicionais (por exemplo, geleia real). Substâncias como aditivos, aromas e auxiliares tecnológicos podem ser adicionados aos SA sempre que estejam autorizados para alimentação humana. (1)

As vitaminas e minerais presentes nos SA têm de constar nos anexos I e II do Regulamento (CE) n.º 1170/2009, sob as formas descritas naquele Regulamento e nos Regulamentos (UE) n.º 1161/2011 e 119/2014. Os critérios de pureza aplicados são os

previstos na legislação em vigor ou caso não sejam especificados, aplicam-se os critérios geralmente aceites e recomendados por autoridades internacionais. (1)

Embora previstos na Diretiva 2002/46, os limites máximos para vitaminas e minerais em SA não se encontram estabelecidos. Alguns Estados-Membros adotaram medidas nacionais, regulamentares ou na forma de “*guidelines*”, estabelecendo quantidades máximas. Contudo, não sendo uma matéria harmonizada, esses teores podem ser apenas indicativos, mas não constituem uma obrigação legal em Portugal. Assim, em Portugal são adotadas geralmente orientações emitidas por entidades de referência como a EFSA em particular, descrita nos seguintes documentos: (1)

- ✓ Limite Superior de Ingestão Tolerável (UL) para vitaminas e minerais (2006);
- ✓ Resumo sobre os limites superiores de ingestão toleráveis do Comité Científico de Alimentos e do Painel dos Produtos Dietéticos, Nutrição e Alergias da EFSA (2018).

O UL corresponde ao nível máximo de ingestão diária, crónica, de um nutriente (de todas as fontes), improvável de apresentar risco de efeitos adversos para a saúde humana. O UL não é um nível recomendado de ingestão, mas um nível de ingestão considerado fisiologicamente tolerável, que pode ser estabelecido com base numa avaliação de risco. (21)

As quantidades máximas de vitaminas e minerais presentes nos SA são fixadas de acordo com a toma diária recomendada pelo fabricante, baseado nos seguintes critérios: (1,8)

- ✓ Limites superiores de segurança estabelecidos para as vitaminas e os minerais, após uma avaliação científica dos riscos, efetuada com base em dados científicos geralmente aceites, tendo em conta, quando for caso disso, os diversos graus de sensibilidade dos diferentes grupos de consumidores;
- ✓ Quantidade de vitaminas e minerais ingerida através de outras fontes dietéticas;
- ✓ Doses de referência de vitaminas e minerais para a população.

As informações relativas às vitaminas e minerais presentes no produto devem ser expressas em percentagem dos valores de referência em vigor, descritos na seção rotulagem nutricional dos géneros alimentícios, abordada no Regulamento (UE) n.º 1169/2011. (7,8)

Em Portugal, além das vitaminas e minerais, não existe qualquer informação harmonizada sobre outras substâncias ou plantas autorizadas no fabrico de SA. No entanto, o fabricante deve assegurar que todos os ingredientes do SA a comercializar podem ser utilizados, a fim de demonstrar a segurança alimentar do mesmo. Para tal, é necessário verificar que não há restrição à circulação na UE, principalmente no que diz respeito a “novos alimentos ou novos

ingredientes alimentares”, confirmando que constam na Lista da União dos Novos Alimentos, segundo as especificações e requisitos aí definidos. (1)

A definição de “novos alimentos” inclui aqueles cujo consumo na UE era raro ou inexistente antes de maio de 1997. Nesta categoria podem ainda ser incluídos alimentos inovadores ou desenvolvidos recentemente, alimentos que usam novos processos de produção e tecnologias e alimentos tradicionalmente consumidos fora da UE. Os novos alimentos só podem ser comercializados quando autorizados e os alimentos tradicionais de Países Terceiros quando notificados com sucesso, e que integrem a lista da UE. Exemplo de um novo alimento é o óleo rico em ácido docosahexaenóico (DHA) produzido a partir de microalgas. (1)

No entanto, existem substâncias que não podem ser adicionadas aos SA, listadas na parte A do anexo III do Regulamento n.º 1925/2006, devendo consultar-se sempre a redação mais atualizada. As substâncias proibidas listadas são: (1)

- ✓ Folhas de efedra e respetivas preparações à base de espécies do género *Ephedra* [Regulamento (UE) n.º 2015/403];
- ✓ Casca de pau-de-cabinda e respetivas preparações à base de pau-de-cabinda [*Pausinystalia yohimbe* (K. Schum) Pierre ex Beille] [Regulamento (UE) n.º 2019/650];
- ✓ Aloe-emodina e todas as preparações em que esta substância esteja presente; emodina e todas as preparações em que esta substância esteja presente; preparações à base da folha de espécies de Aloe que contenham derivados de hidroxiantracenos; dantrona e todas as preparações em que esta substância esteja presente [Regulamento (UE) n.º 2021/468].

3.2.4. Informação voluntária

No que concerne à apresentação de informação voluntária, a CE, órgão executivo da UE que defende os interesses gerais e elabora a legislação, deve adotar atos de execução relativamente às seguintes informações: (7,22)

- ✓ Presença eventual e não intencional de substâncias ou produtos que provocam alergias ou intolerâncias;
- ✓ Adequação do género alimentício ao consumo por vegetarianos ou *vegans*;
- ✓ Indicação das doses de referência para grupos específicos da população e das doses de referência definidas no anexo XIII;

Neste âmbito, foi ainda desenvolvido o Regulamento de execução (UE) n.º 828/2014 de 30 de julho de 2014 (em vigor no dia 20 de julho de 2016), onde se estabelecem os requisitos de prestação de informações aos consumidores sobre a ausência ou a presença reduzida de glúten nos géneros alimentícios, também aplicável aos SA. (23)

3.2.5. Alegações nutricionais e de saúde

O Regulamento (CE) n.º 1924/2006 estabelece as normas para a utilização de alegações nutricionais e de saúde, contudo, não apresenta qualquer especificação para os SA, logo aplica-se a regulamentação geral dos géneros alimentícios. Assim, no caso dos SA, não há obrigatoriedade de rotulagem nutricional sempre que existam alegações nutricionais, contudo, a informação nutricional deve obedecer ao disposto no artigo 8.º do Decreto-Lei n.º 118/2015, com referência às quantidades de nutrientes ou de outras substâncias por toma diária recomendada pelo fabricante e indicada no rótulo. (24)

A definição de quantidade significativa de vitaminas e sais minerais, regra geral, é obtida considerando os seguintes valores: (7)

- ✓ 15 % dos valores de referência do nutriente fornecido por 100 g ou 100 mL no caso de produtos que não sejam bebidas;
- ✓ 15 % dos valores de referência do nutriente por porção, caso a embalagem contenha apenas uma porção.

Uma alegação nutricional é qualquer alegação que declare, sugira ou implique que um alimento possui propriedades nutricionais benéficas particulares devido à energia (valor calórico) que fornece com um valor reduzido ou aumentado ou não fornece e/ou aos nutrientes ou outras substâncias que contém em proporção reduzida ou aumentada ou não contém. (13)

Uma alegação de saúde é definida como qualquer alegação que declare ou sugira a existência de uma relação entre alimentos (ou seus constituintes) e a saúde. As alegações de saúde subdividem-se, em: (1,13)

- ✓ Alegações de saúde de redução de um risco de patologia – qualquer alegação de saúde que declare ou sugira que o consumo de alimentos (ou dos seus constituintes) reduz significativamente o risco de aparecimento de uma patologia humana;
- ✓ Alegações de saúde que não refiram a redução de um risco de patologia – alegações que descrevem ou façam referência ao papel de um nutriente ou de outra substância no crescimento, no desenvolvimento e nas funções do organismo; às funções psicológicas ou comportamentais; ao emagrecimento ou controlo do peso, à redução

do apetite ou ao aumento da sensação de saciedade, ou ainda à redução do valor energético do regime alimentar.

É ainda de mencionar que são proibidas alegações de saúde que sugiram que a saúde pode ser afetada pelo facto de não se consumir o SA; façam referência ao ritmo ou à quantificação da perda de peso; façam referência a recomendações de médicos ou de profissionais da saúde e de outras associações não referidas no artigo 11.º do Regulamento n.º 1924/2006. (13)

No que diz respeito aos SA, são proibidas menções que atribuam propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de determinadas patologias, ou declarem expressa ou implicitamente que um regime alimentar equilibrado e variado não constitui uma fonte suficiente de nutrientes. (1,24)

O processo de avaliação e aprovação das alegações é da responsabilidade de duas entidades, a EFSA cuja função é a avaliação científica das alegações e a CE cuja função é a aprovação ou recusa das alegações, com base no parecer da EFSA. A lista atualizada de SA autorizados, bem como as respetivas alegações de saúde encontram-se disponíveis no *site* da CE. (13,25)

3.2.6. Segurança

A garantia da segurança dos SA é da responsabilidade do fabricante e segue os requisitos do artigo 14.º do Regulamento n.º 178/2002. Assim, não pode ser comercializado qualquer SA que não seja considerado seguro, isto é, caso seja prejudicial à saúde ou impróprio para consumo humano. (1,9)

No consumo de SA, devem ser tidos em conta os benefícios e os riscos. O uso inadequado pode acarretar efeitos nefastos para a saúde, por isso, o consumidor deve primeiro informar-se com o médico ou farmacêutico. Especial atenção deve ser dada ao consumo de SA em simultâneo com medicamentos e/ou outros SA, sob risco de desencadear-se uma interação grave. (1)

3.3. Classificação dos suplementos alimentares

As categorias utilizadas nos SA não se encontram claramente definidas, podendo considerar-se três grandes grupos: vitaminas e minerais, plantas e extratos botânicos e outras substâncias (inclui fibras e probióticos; ácidos gordos essenciais, e aminoácidos e enzimas). (26)

3.3.1. Vitaminas e minerais

As vitaminas são micronutrientes necessários em pequenas quantidades em vários processos fisiológicos e biológicos como cofatores de enzimas ou componentes estruturais de proteínas, responsáveis pelo funcionamento normal do organismo, crescimento, metabolismo, reprodução e bem-estar geral. Deficiências em vitaminas podem causar graves consequências para a saúde humana. Estes micronutrientes não são sintetizados de forma endógena (exceto, vitamina D e B1), e por isso, têm de ser obtidos através da dieta. De acordo com a solubilidade, as vitaminas são classificadas em dois grupos: lipossolúveis (A, D, E e K) e hidrossolúveis (B e C). (27–29)

As vitaminas lipossolúveis apresentam maior risco de bioacumulação, e consequentemente de toxicidade, em comparação com as vitaminas hidrossolúveis. A toxicidade das vitaminas lipossolúveis é justificada com base nas suas propriedades farmacocinéticas e físico-químicas. A absorção ocorre através das micelas do intestino delgado, sob a ação da secreção biliar e pancreática. São transportadas na forma quilomicras até aos tecidos, onde são utilizadas ou armazenadas. O risco de acumulação é devido ao armazenamento nos tecidos e ao menor grau de excreção. Por isso, o consumo constante ao longo do tempo pode provocar toxicidade, que pode ser revertida pela interrupção do consumo de SA. No caso das vitaminas hidrossolúveis, o excesso será eliminado pelo corpo humano. No entanto, a monitorização dos efeitos adversos das vitaminas hidrossolúveis deve ser assegurada. (30)

Os minerais são substâncias inorgânicas presentes nos tecidos e fluidos do corpo humano. Intervêm em diversos processos metabólicos e devem ser ingeridos de acordo com as necessidades do organismo. Classificam-se em macrominerais (cálcio, magnésio, potássio, sódio, cloro, fósforo e enxofre) e oligoelementos (iodo, zinco, selênio, ferro, manganês, cobre, molibdênio, flúor, crómio e boro). Os macrominerais são definidos como minerais que são requeridos por adultos em quantidades superiores a 100 mg/dia ou que compõem menos de 1% do peso corporal total. Os oligoelementos são considerados necessários em quantidades de 1 a 100 mg/dia por adultos ou compondo menos de 0,01% do peso corporal total. (31,32)

3.3.2. Plantas e extratos botânicos

Os SA disponíveis no mercado da UE incluem produtos botânicos e preparados derivados de plantas, algas, fungos ou líquenes. (33)

A maioria dos SA à base de plantas e extratos botânicos não apresentam evidências científicas suficientes sobre a sua qualidade, eficácia, assim como toxicidade aguda e crónica. Estes SA contêm uma mistura complexa de compostos ativos. Além disso, a composição pode variar de acordo com a localização geográfica de onde é feita a colheita do material vegetal, a época da colheita, a parte da planta utilizada e as condições de armazenamento. Por isso, os compostos ativos podem variar significativamente de uma mistura para outra. Portanto, a probabilidade de interações entre SA com plantas e extratos botânicos e medicamentos é superior às interações medicamentosas, principalmente em doentes com doenças crónicas, nos quais é frequente a polimedicação. (34,35)

Uma preocupação atual é a falta de harmonização que existe na classificação dos produtos à base de plantas. Um exemplo é o que acontece com a planta *ginseng* que é vendida na Bélgica, França, Irlanda e Holanda como produto de medicina tradicional à base de plantas mas é vendida como produto medicinal na Alemanha, Polónia, Rússia e Espanha. Como SA é amplamente difundido nos Estados-Membros e na Áustria algumas restrições estão associadas ao uso do *ginseng* nos SA. (34)

3.3.3. Fibras e probióticos

Os prebióticos, probióticos e simbióticos estão interligados com a microbiota intestinal. A disbiose pode ocorrer devido a alterações da microbiota intestinal e pode levar ao aparecimento ou ao agravamento de patologias. (36–38)

Os prebióticos são compostos não digeríveis e não fermentáveis, que conferem benefícios à saúde como o aumento do número de bifidobactérias, a inibição do crescimento de agentes patogénicos, a modelação do sistema imunológico e a estimulação da atividade da microbiota intestinal. Os prebióticos mais conhecidos são a inulina, a oligofrutose, os frutooligosacáridos, os galactooligosacáridos e a lactulose. (39)

Os probióticos são “microrganismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, conferem benefício para o hospedeiro”, o que pode ser alcançado pela modificação da quantidade ou atividade da flora intestinal. Os mais comuns são os géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que são normalmente encontrados em alimentos fermentados e produtos lácteos. (37,40)

Os probióticos podem constituir uma estratégia para melhorar o estado nutricional de pessoas saudáveis, uma vez que, permitem aumentar a absorção de micronutrientes (vitamina B12, ácido fólico, ferro, cálcio e zinco) e algumas espécies de bactérias

(*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) intervêm na síntese de vitaminas (particularmente, vitaminas do complexo B e vitamina K). Além disso, têm sido amplamente estudados pelos efeitos positivos para a saúde intestinal, modificação do sistema imunológico e mais recentemente, na melhoria de funções cognitivas. (36–38,40)

Os simbióticos são formados pela associação adequada de um ou mais probióticos com um ou mais prebióticos. Os prebióticos estimulam a proliferação e ação dos probióticos, que adquirem maior tolerância às condições ambientais do trato gastrointestinal, tais como pH e temperatura. Esta associação melhora a viabilidade dos probióticos, com efeitos benéficos na saúde como o equilíbrio da microbiota intestinal, aumento das propriedades imunomoduladoras e redução da incidência de infecções nosocomiais em doentes sujeitos a procedimentos cirúrgicos. (41)

3.3.4. Ácidos gordos essenciais

Os ácidos gordos são hidrocarbonetos de cadeia longa com um grupo ácido carboxílico numa extremidade (alfa) e um grupo metilo em outra extremidade (ômega). São classificados de acordo com o número de ligações duplas das cadeias laterais em ácidos gordos saturados (sem ligação dupla), ácidos gordos monoinsaturados (uma ligação dupla) e ácidos gordos polinsaturados (duas ou mais ligações duplas). Por sua vez, os ácidos gordos polinsaturados podem ser diferenciados de acordo o comprimento da cadeia carbonada e com a posição da primeira ligação dupla do terminal metilo em ômega-3 e ômega-6. (42)

Os ômega-3 são precursores de moléculas anti-inflamatórias que desempenham funções em patologias inflamatórias crônicas, como diabetes e cancro. O ácido eicosapentaenóico (EPA) é o precursor dos prostanoídes da série 3 e dos leucotrienos da série 5, enquanto o DHA é um componente estrutural da membrana dos lípidos, particularmente dos fosfolípidos do tecido nervoso e da retina. (42,43)

Por outro lado, os ômega-6 são precursores de eicosanóides associados à inflamação, vasoconstrição e agregação plaquetária. (42)

Na categoria dos ômega-3, o ácido gordo α -linolénico (ALA) é convertido em EPA, ácido docosapentaenóico (DPA) e, em menor grau, em DHA. Classificado como ômega-6, o ácido linoleico (LA) é convertido em ácido araquidónico (AA). (43)

3.3.5. Aminoácidos e enzimas

Os aminoácidos essenciais e/ou aminoácidos de cadeia ramificada são importantes para regular o metabolismo energético, afetando diretamente os tecidos periféricos, como músculos, tecido adiposo e fígado. Aminoácidos e seus derivados são importantes para aumentar a massa muscular e força, diminuir a fadiga, melhorar a memória, prevenir dores de cabeça e ajudar na insônia. (44,45)

3.4. Benefícios e Riscos

Os benefícios e riscos associados ao consumo de SA encontram-se descritos para cada ingrediente. Os SA foram divididos com base na sua composição química ou no efeito associado.

3.4.1. Classificação de acordo com a composição química

3.4.1.1. Vitaminas lipossolúveis

As vitaminas lipossolúveis são absorvidas no intestino juntamente com os lipídios. Como são solubilizadas em micelas, qualquer interferência na secreção de biliar ou na ação dos sais biliares no intestino diminui a absorção das vitaminas lipossolúveis. Por isso, estados de má absorção podem levar a deficiência de vitaminas lipossolúveis. Por outro lado, como podem ser armazenadas durante longos períodos de tempo, apresentam um maior potencial de toxicidade face às vitaminas hidrossolúveis. (30,46,47)

3.4.1.1.1 Vitamina A

Vitamina A é a designação dada a um conjunto de retinoides lipossolúveis. Vitamina A pré-formada ou retinol e seus derivados (de origem animal) e pró-vitamina A ou carotenoides (de origem vegetal). Vitamina A pré-formada é ingerida principalmente a partir de produtos lácteos e carne. Os carotenoides são pigmentos orgânicos de cor amarelo-alaranjado encontrados em vegetais e frutas. Nem todos os carotenoides são metabolizados a retinol, tais como o licopeno, luteína e zeaxantina. O β -caroteno é o carotenoide mais abundante na dieta. (48,49)

O retinol é a forma mais abundante de vitamina A e as principais moléculas biologicamente ativas são os derivados oxidados 11-cis-retinal e ácido retinóico. (49)

Desde a embriogénese até à idade adulta, a vitamina A é envolvida em diversos processos fisiológicos, tais como a proliferação, diferenciação e sinalização celular, integridade epitelial, imunidade, visão e reprodução. (49)

O papel dos carotenoides na prevenção de processos carcinogénicos é controverso, particularmente no caso do β -caroteno. Por um lado, vários estudos indicam o efeito da suplementação com β -caroteno na incidência de cancro. Por outro lado, o β -caroteno apresenta atividade antioxidante com efeitos potencialmente benéficos em doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo 2. (49)

A deficiência de vitamina A é um importante problema de saúde pública no mundo. Afeta principalmente países em desenvolvimento, particularmente do Sudeste Asiático. Nesses países, aproximadamente 250 milhões de crianças em idade pré-escolar apresentam deficiência em vitamina A, principal causa de cegueira infantil evitável e de aumento do risco de mortalidade por outras patologias infantis. Outros grupos com elevado risco de deficiência incluem grávidas, mulheres lactantes, pessoas com doença hepática ou renal crónica, com consumo crónico de álcool ou com síndrome do intestino curto. A perda de visão é o sinal mais característico de deficiência em vitamina A, especialmente sob condições de luz reduzida. Em casos extremos e a longo prazo pode ocorrer xeroftalmia e eventualmente cegueira total, que pode ser permanente. A deficiência em vitamina A também pode causar anemia. (49)

A suplementação com vitamina A em bebés e crianças é indicada em alguns países em desenvolvimento como uma intervenção necessária para diminuir o risco de morbidade e mortalidade infantil, e distúrbios de visão. Além disso, este tipo de suplementação também pode melhorar os níveis de hemoglobina e ferritina em indivíduos com baixos níveis séricos de retinol. (49–51)

Não é indicada a suplementação com β -caroteno em fumadores, pois além de outros estudos, um estudo de coorte com fumadores levou à observação de maior incidência de cancro de pulmão e taxa de mortalidade após a administração de β -caroteno, quando comparado ao grupo de controlo. (49)

A toxicidade da vitamina A pode ocorrer pela ingestão excessiva de vitamina A pré-formada de fontes de origem animal, SA e medicamentos. A toxicidade aguda geralmente ocorre após a ingestão de mais de 300 000 UI (adultos) ou de 60 000 UI (crianças) depois de algumas horas ou dias. A toxicidade crónica resulta geralmente da ingestão diária de mais de 25 000 UI por mais de 6 anos ou de mais de 100 000 UI por mais de 6 meses. Os sintomas

de toxicidade crónica incluem descamação da pele, insuficiência hepática, perda de visão e hipertensão intracraniana. Em grávidas, a ingestão de elevadas doses de vitamina A (>10.000 UI/dia de SA) tem sido associada a malformações congénitas. (49,52,53)

A hipervitaminose A pode estar ainda associada ao aumento de reabsorção óssea, formação óssea reduzida, hipercalcemia e aumento do risco de fraturas, particularmente em indivíduos com deficiência de vitamina D. (54,55)

3.4.1.1.2 Vitamina D

A vitamina D (25-hidroxivitamina D) pertence ao grupo das vitaminas lipossolúveis, embora seja uma pró-hormona. É obtida principalmente pela exposição à luz solar e adicionalmente, pela dieta. Alimentos ricos em vitamina D incluem gema de ovo, óleo de fígado de bacalhau, peixes gordos, marisco e cereais. (53,56)

Em humanos e sob exposição à radiação ultravioleta B (UVB), a síntese endógena de vitamina D3 ocorre na pele, a partir da pró-vitamina D3 (7-deidrocolesterol). Posteriormente, são necessárias duas reações de hidroxilação para a síntese da forma biologicamente ativa da vitamina D. Na primeira hidroxilação é formada 25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D (calcifediol) no fígado e posteriormente no rim, 25(OH)D é convertido num metabolito ativo, 1,25-dihidroxicolecalciferol ou 1,25 (OH)2D (calcitriol). (57,58)

A vitamina D regula a absorção intestinal de cálcio, reabsorção óssea e renal de cálcio, assim como a síntese da paratormona (PTH). Além disso, a vitamina D contribui para a homeostase do cálcio-fosfato, mineralização óssea e função muscular. É igualmente importante na regulação seletiva de genes envolvidos nos processos de diferenciação celular, do sistema cardiovascular e imunitário, e do metabolismo da glicose. A síntese de 1,25 (OH)2D é influenciada pela ingestão de cálcio e outros fatores como o crescimento, gravidez, menopausa ou envelhecimento. (53,56,58–60)

Em todo o mundo, a prevalência de hipovitaminose D é elevada, nomeadamente em mulheres antes, durante e após a gravidez, e em populações com tons de pele mais escuros. Existem grupos de elevado risco desta deficiência como doentes com insuficiência renal ou hepática grave. Manifestações músculo-esqueléticas e não músculo-esqueléticas existem associadas à deficiência em vitamina D. Quanto às manifestações músculo-esqueléticas pode ocorrer raquitismo nas crianças e osteomalacia nos adultos, um atual problema de saúde pública. Além disso, pode ocorrer osteoporose, fraqueza muscular e aumento do risco de fraturas. Manifestações não músculo-esqueléticas incluem patologias cardiovasculares, autoimunes, infecciosas, aumento do risco de cancro, diabetes, cárie dentária em crianças,

periodontite, distúrbios do sistema nervoso e aceleração da degeneração macular relacionada com idade. (53,57,58,60–62)

A suplementação com vitamina D só deve ser recomendada quando existe deficiência em vitamina D, mas não na população em geral. Em caso de deficiência é recomendada a suplementação com 4000 e 5000 UI por dia de vitamina D durante 2 meses para atingir níveis sanguíneos de 25(OH)D entre 40 e 60 ng/ml. Vários parâmetros devem ser tidos em conta, tais como, o estado de saúde, concentração plasmática de 25(OH)D, idade, estilo de vida, índice de massa corporal (IMC) e comorbidades. (53,58)

Um estudo desenvolvido por *Patel* et al. (2019), demonstrou o efeito benéfico da toma simultânea de vitamina A e D (20.000 UI vitamina A e 2000 UI vitamina D) sobre a eficácia da vacinação contra a gripe em crianças. (53)

A toxicidade aguda (>10 000 UI/dia) e crónica (> 4 000 UI/dia) com vitamina D é rara. Os sintomas de toxicidade da vitamina D são mediados por elevados níveis de cálcio e incluem hipercalcemia, hipercalciúria, tonturas e insuficiência renal. (52,53)

A vitamina D pode interagir com medicamentos como glucocorticoides, diuréticos tiazidas, medicamentos que reduzem a absorção de gordura no trato gastrointestinal como o orlistato, e medicamentos que ativam enzimas hepáticas como anti-epiléticos (fenobarbital). Além disso, a vitamina D pode interagir com o magnésio. Uma concentração adequada de magnésio deve ser assegurada para prevenir a deficiência de vitamina D. (57)

3.4.1.1.3 Vitamina E

Vitamina E é o nome dado a uma família de oito derivados de plantas, compostos solúveis em gordura (α , β , γ , δ tocoferóis e α , β , γ , δ tocotrienóis). O composto α -tocoferol é o que apresenta uma atividade biológica mais elevada (componente de todas as membranas biológicas). Os tocoferóis são amplamente encontrados em óleos vegetais e nozes e os tocotrienóis são abundantes no óleo de palma. (63,64)

A vitamina E apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, neuroprotetivas e redutoras de colesterol. (53)

A deficiência de vitamina E é rara e geralmente ocorre associada a desnutrição grave. Doenças inflamatórias, púrpura trombocitopénica trombótica, fibrose cística e abetalipoproteinemia podem ser causadas pela deficiência de vitamina E. Embora frequentemente assintomática, a deficiência de vitamina E pode incluir sintomas neurológicos, neuropatia periférica e fraqueza muscular. Esta deficiência pode afetar a qualidade do sêmen

e na mulher, pode causar infertilidade, aborto espontâneo, parto prematuro, eclâmpsia e atraso no crescimento intrauterino fetal. (53,65)

A suplementação de vitamina E (200mg/dia) é importante em casos de má absorção de gordura de longa duração para melhoria dos sintomas neurológicos e até normalização da quantidade de vitamina E. (53)

A vitamina E não apresenta toxicidade significativa mesmo em doses elevadas e após vários anos. A toxicidade mais relevante é a hemorragia, que pode ocorrer com uma dose superior a 1000 mg/dia. Indivíduos que tomam medicamentos anticoagulantes como a varfarina e aqueles com deficiência em vitamina K não devem tomar SA com vitamina E, sem supervisão médica, devido ao risco aumentado de hemorragia. (48,53)

3.4.1.1.4 Vitamina K

A vitamina K inclui um grupo de moléculas lipossolúveis. Existe na forma natural sob duas formas: vitamina K1 (filoquinona) e vitamina K2 (menaquinonas). A vitamina K1 é a principal forma de vitamina K obtida pela dieta, predominante em vegetais de folha verde e óleos vegetais. A vitamina K2 existe em produtos lácteos, alimentos fermentados e é produzida por bactérias no intestino humano. (53,66)

As vitaminas K1 e K2 são cofatores da enzima carboxilase necessária para a ativação de proteínas dependentes de vitamina K, conhecidas como proteínas Gla. Estas proteínas são necessárias para a saúde vascular e óssea, metabolismo e reprodução. (53)

Evidências científicas sugerem um efeito sinérgico da vitamina K e D, em concentrações ideais, para a saúde óssea e articular. (66) Outros dados sugerem que a suplementação com vitamina K pode reduzir o risco de diabetes *mellitus* e melhorar a sensibilidade à insulina (67). Além disso, ensaios clínicos têm associado a vitamina K2 ao efeito protetor do sistema vascular, redução do declínio cognitivo, supressão da inflamação e ao potencial de melhoria do prognóstico de cancro. (66)

A deficiência de vitamina K é clinicamente caracterizada pelo aumento do risco de hemorragia. Em recém-nascidos, a deficiência de vitamina K pode causar doença hemorrágica do recém-nascido. A deficiência de vitamina K é rara em adultos e geralmente é associada a condições de má absorção de gordura, desnutrição, tratamento com antibióticos, anticoagulantes (varfarina) e com medicamentos que interferem com a atividade das lipases (orlistato). Na última década, a deficiência de vitamina K tem sido associada a um maior risco de patologias relacionadas com a idade. (53,66)

A vitamina K1 e a vitamina K2 não estão associadas a toxicidade aguda e crónica. (32)

A suplementação de vitamina K2 com antagonistas da vitamina K deve ser evitada, em particular em doentes com hemodiálise. No entanto, não há interação entre SA de vitamina K e aspirina, clopidogrel, anticoagulantes orais diretos ou heparina. (68)

3.4.1.2. Vitaminas hidrossolúveis

As vitaminas hidrossolúveis dissolvem-se na água e são absorvidas no intestino delgado por difusão ou por transporte mediado, exceto a vitamina B12, que é absorvida no íleo por endocitose após a sua associação com o fator intrínseco. Geralmente, atuam como coenzimas e permanecem no corpo humano durante um curto período de tempo antes de serem excretadas na urina. (46,47)

3.4.1.2.1 Tiamina

A tiamina é uma vitamina hidrossolúvel também conhecida como vitamina B1. As fontes dietéticas mais comuns de tiamina são grãos integrais, pão, carne de porco, legumes e nozes. (53,69)

A tiamina é descrita na forma ativa como tiamina pirofosfato (TPP) e atua como cofator de várias enzimas associadas ao metabolismo de hidratos de carbono e aminoácidos. Apresenta propriedades antioxidantes e intervém em alguns processos celulares, tais como, a síntese de precursores de ácidos nucleicos, mielina e neurotransmissores. (69)

A deficiência de tiamina é um problema de saúde pública em vários países de baixa e média capacidade financeira. Os principais motivos para a deficiência de vitamina B1 são a ingestão inadequada, alterações na absorção e metabolismo e aumento das necessidades metabólicas (gravidez, lactação e patologia crítica como trauma, sépsis e após cirurgia cardíaca). Inclui-se a ingestão de alimentos com elevada concentração de tiaminases, abuso crónico de álcool, terapêutica prolongada com diuréticos e insuficiência renal. A deficiência grave de tiamina resulta em síndromes como beribéri, encefalopatia de *Wernicke* e psicose de *Korsakoff* e até morte, caso não seja controlada atempadamente com suplementação adequada de tiamina. (53,69)

A tiamina é considerada geralmente segura. (53,69)

Diuréticos (principalmente, furosemida) aumentam a excreção urinária de tiamina. A cinética da tiamina também pode ser afetada por medicamentos como o 5-fluorouracilo, que inibe a fosforilação de tiamina para a forma ativa. (69)

3.4.1.2.2 Riboflavina

Riboflavina é uma vitamina hidrossolúvel, conhecida como vitamina B2. Em humanos é obtida através da dieta. Produtos lácteos, carne, peixes gordos, cereais, vegetais, ovos, nozes e fígado são importantes fontes da vitamina. (53,69)

A riboflavina intervém no metabolismo de aminoácidos, hidratos de carbono e lípidos e metabolismo de outras vitaminas (B3, B6, B12 e B9). O metabolismo intracelular envolve a fosforilação de riboflavina para a síntese de cofatores flavina mononucleótido (FMN) e dinucleótido de flavina adenina (FAD), que funcionam em diversas flavoenzimas e na conversão de triptofano em niacina. (53)

A deficiência de riboflavina é apenas comum em países em desenvolvimento, particularmente em populações em que o arroz é a base da alimentação e o leite e a carne não são consumidos com frequência. Os sintomas associados incluem glossite, queilose, manifestações oculares, dermatite seborreica e anemia. Os doentes em risco de deficiência por riboflavina são principalmente doentes com má absorção intestinal, disfunção da tiroide, diabetes, doença renal e abuso crónico de álcool. As necessidades de riboflavina são aumentadas na gravidez, lactação e infância. Geralmente, a deficiência de riboflavina não ocorre sozinha, mas sim quando existe deficiência generalizada de vitaminas do complexo B. (53,69)

Não existem casos relatados de toxicidade à riboflavina. (69)

3.4.1.2.3 Niacina

A niacina é uma vitamina hidrossolúvel também conhecida como vitamina B3. Em humanos, a vitamina é sintetizada a partir da conversão parcial do aminoácido triptofano em nicotinamida, principalmente no fígado. A conversão requer tiamina, riboflavina e piridoxina. A niacina também deve ser fornecida pela dieta, a partir de fontes dietéticas como a carne, peixes gordos, grãos integrais e produtos lácteos. (53,69)

A niacina é transportada para todos os tecidos, onde é convertida na sua principal forma ativa, a coenzima dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD). Muitas enzimas requerem esta coenzima para catalisar reações no corpo humano. A niacina contribui para o metabolismo de aminoácidos, hidratos de carbono e lípidos e síntese e reparação de ácido desoxirribonucleico (ADN). (53,69,70)

A deficiência grave de niacina e/ou triptofano causa pelagra que se caracteriza por dermatite, demência, diarreia e até morte. Causas de deficiência em niacina incluem ingestão

insuficiente (dieta monótona à base de milho não processado ou desnutrição), alcoolismo e estados de má absorção como diarreia prolongada e tratamentos prolongados de quimioterapia. As necessidades metabólicas em niacina estão aumentadas na grávida, idosos e em doentes em tratamentos para o cancro que induzem danos no ADN. (53,69)

A suplementação com ácido nicotínico (15 a 20 mg/dia) e nicotinamida (300 mg/dia) é indicada na pelagra. Atividade farmacológica é associada a dosagens mais elevadas. (53)

O efeito adverso mais conhecido associado à niacina é o rubor, embora possa ocorrer hepatotoxicidade grave associada à ingestão de 3 g por dia. O UL para ácido nicotínico é de 10 mg/dia, associado a rubor ocasional (especialmente, na dose de 30 mg/dia). O UL para nicotinamida é de 12,5 mg/kg/dia ou aproximadamente 900 mg/dia para adultos. (53)

Isoniazida e pirazinamida são análogos estruturais da niacina e interrompem a síntese de triptofano e a conversão em NAD. Elevadas doses podem aumentar os níveis de glicose no sangue. (28)

3.4.1.2.4 Ácido pantoténico

A vitamina B5, também conhecida como ácido pantoténico, é uma vitamina hidrossolúvel, largamente distribuída em alimentos de origem animal e vegetal, principalmente na forma de 4'-fosfopanteteína e coenzima A. Antes da absorção, os seus derivados sofrem reações hidrolíticas para serem convertidos em panteteína ou ácido pantoténico. (69)

A vitamina B5 é necessária para a síntese da coenzima A e proteína transportadora de acilo (ACP). A coenzima A é necessária para o metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e aminoácidos. Também desempenha um papel importante na regulação da expressão génica. ACP é necessária na síntese de heme e ácido gordos. (69,70)

A deficiência de vitamina B5 é geralmente rara. Os sintomas mais comuns descritos são gastrointestinais, do sistema nervoso e aumento da sensibilidade à insulina. (69)

A toxicidade aguda e crónica da vitamina B5 é geralmente baixa. (69)

3.4.1.2.5 Vitamina B6

A vitamina B6 é uma vitamina hidrossolúvel e é a designação utilizada para as diferentes formas de vitamina B6: a piridoxina, piridoxal, piridoxamina e seus derivados fosforilados. A piridoxina é encontrada na carne, grãos integrais, batatas e cereais fortificados. (53,71)

A vitamina B6 é coenzima em diversas reações envolvidas no metabolismo de aminoácidos, hidratos de carbono e lípidos; na síntese de neurotransmissores e função imunológica. (70,71)

A deficiência de vitamina B6 é rara. Geralmente, ocorre associada com outras deficiências de vitaminas B. Baixos níveis plasmáticos de vitamina B6 são encontrados em alcoólicos, na gravidez, em estados de pré-eclâmpsia e eclâmpsia e estados de má absorção. Incluídos nos grupos de risco para o desenvolvimento de deficiência em vitamina B6 estão os indivíduos com doença renal crónica, infeções, patologias autoimunes e em idosos. A deficiência de vitamina B6 pode causar convulsões, anemia normocítica, erupção cutânea pruriginosa inespecífica, queilite, glossite e em casos graves, depressão. O aumento do risco de patologias cardiovasculares e polineuropatia têm sido associados à deficiência em vitamina B6. (53,72)

Medicamentos como isoniazida, corticosteroides e anticonvulsionantes podem inibir a atividade da vitamina B6. (53,72)

A toxicidade é rara, exceto em caso de suplementação excessiva (>500 mg/dia) e/ou ingestão prolongada (300 mg/dia) com vitamina B6. Os sinais clínicos observados em caso de excesso de piridoxina são neuropatia sensorial com ataxia ou arreflexia e afeções cutâneas. (53,72)

3.4.1.2.6 Biotina

A biotina (vitamina B7 ou H) pode ser encontrada em todas as células do corpo humano. É uma vitamina hidrossolúvel necessária para o metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e aminoácidos. É cofator de cinco enzimas carboxilases que são importantes para o metabolismo. É adquirida a partir da dieta (gema de ovo, leite, nozes e grãos) e sintetizada por bactérias intestinais. (53,70,73)

A deficiência de biotina é rara na população em geral. Os grupos de risco de deficiência em biotina incluem indivíduos com má absorção intestinal, desnutrição, consumo crónico de álcool, tabagismo e grávidas. Sintomas como complicações neurológicas, dermatite e alopecia podem ocorrer devido à deficiência em biotina. (53)

O uso prolongado de antibióticos pode destruir bactérias intestinais que sintetizam biotina. (53)

Há dados limitados para apoiar a suplementação com a biotina em problemas de cabelo, pele e unhas. Um alerta de segurança da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) de 2017 alertou que a biotina pode interferir em testes de laboratório

(testes de tireoide e troponina; b-HCG, sorologia para hepatite e HIV e níveis de vitamina D), resultando em diagnósticos incorretos. (74)

A toxicidade por biotina é rara. A hipervitaminose com biotina pode incluir sintomas e sinais como insónia, sede excessiva e micção. Em casos raros, pode ocorrer derrame pleuropericárdio eosinofílico, uma condição que pode ser fatal. Como a biotina tem eficácia no controlo da glicose pós-prandial, o excesso pode causar sinais e sintomas de um doente com hiperglicemia. Neste contexto, doentes diabéticos devem ter precaução com a toma de biotina. (75)

3.4.1.2.7 Ácido fólico

Ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel conhecida como vitamina B9. O ácido fólico é inativo no corpo humano e deve ser convertido pelo fígado na molécula ativa, 5-metiltetrahidrofolato. É maioritariamente encontrado em vegetais de folha verde, leguminosas, nozes e ovos. (53,76)

A vitamina B9 contribui para o metabolismo de aminoácidos, síntese de eritrócitos e de ácidos nucleicos. (48,53,70)

A deficiência de ácido fólico é rara. A deficiência de ácido fólico e/ou vitamina B12 causa anemia megaloblástica. As causas de deficiência de ácido fólico incluem alcoolismo e ingestão insuficiente; distúrbios de má absorção intestinal e após cirurgia bariátrica. Necessidades aumentadas podem ocorrer durante a gravidez, lactação, doenças inflamatórias e neoplásicas, hemodiálise, anemia hemolítica, eczemas ou devido à administração de medicamentos como o metotrexato, anticonvulsivantes, metformina e de quimioterapia. (53,77)

Em caso de deficiência, a suplementação oral com ácido fólico é recomendada durante 4 meses ou até sua correção. A DDR de manutenção é de 330 µg em adultos. (53)

A ingestão excessiva de ácido fólico, principalmente nos idosos, agrava estados de anemia e causa declínio cognitivo enquanto mascara a deficiência em vitamina B12. Além disso, apresenta um papel controverso e complexo no cancro colorretal. Enquanto alguns estudos evidenciaram que o ácido fólico é protetor no risco de cancro colorretal, outros estudos levaram a sugerir que a suplementação de ácido fólico é potencialmente promotora de cancro. (78)

3.4.1.2.8 Vitamina B12

A vitamina B12 é uma vitamina hidrossolúvel, também conhecida como cobalamina. É obtida apenas da dieta, maioritariamente de produtos de origem animal. Intervém no metabolismo de aminoácidos e ácidos nucleicos, e maturação de eritrócitos. Atua na conversão de folato na forma ativa e possui funções neurológicas. (53,70,79)

A deficiência em vitamina B12 é mais comum em idosos e *vegans*. A causa mais comum de deficiência é anemia perniciosa. Grupos de risco de deficiência em vitamina B12 incluem: doentes sujeitos a cirurgias gastrointestinais e bariátricas; patologias de má absorção, autoimunes ou metabólicas; e uso prolongado de medicamentos. Os sintomas clínicos de deficiência em vitamina B12 são hematológicos, neurológicos, mas também demência, perturbação da memória, confusão, glossite, fadiga e fraqueza. (53,79,80)

A ingestão insuficiente de vitamina B12 pode levar a mutações no ADN, instabilidade genómica e expressão génica incorreta. Por isso, pode causar o desenvolvimento de diferentes tipos de cancro. Por outro lado, segundo um estudo de *Fanidi et al.* (2019), o excesso de consumo de vitamina B12 pode aumentar o risco de cancro do pulmão. (80,81)

A suplementação adequada com vitamina B12 é recomendada em *vegans* para diminuir o risco de carcinogénese. (80)

Alguns medicamentos interferem com a absorção e metabolismo da vitamina B12, tais como antibióticos, inibidores da bomba de prótons, metformina e ácido fólico. (79)

A ingestão excessiva associada a suplementação de ácido fólico e vitamina B6 pode ter efeitos nocivos para a saúde. O consumo de vitamina B12 em doentes com nefropatia diabética resulta em declínio mais rápido da função renal e aumento da ocorrência de eventos vasculares. Níveis plasmáticos de vitamina B12 aumentados podem ser observados em doentes com patologias hepáticas, cancro e no alcoolismo. (53)

3.4.1.2.9 Vitamina C

A vitamina C é uma vitamina hidrossolúvel com atividade antioxidante. É necessária para diversos processos fisiológicos, incluindo a biossíntese de L-carnitina, colagénio, neurotransmissores, cortisol e hormonas peptídicas; e absorção de ferro não heme. O efeito da vitamina C na função imunitária pode ser expresso através da regulação epigenética, embora este mecanismo deva ser melhor compreendido no futuro. No osso, a vitamina C é um cofator necessário para a síntese de colagénio e para a síntese e diferenciação de osteoblastos. (53,56,70,82)

A vitamina C não é sintetizada pelos humanos. As principais fontes dietéticas são frutas e vegetais. (53,56)

O escorbuto é uma doença característica da deficiência em vitamina C. O aumento da inflamação e do *stress* oxidativo em condições clínicas como sépsis, trauma, cirurgia e queimaduras estão associadas a elevado risco de deficiência de vitamina C. Doentes com estados de má absorção intestinal, abuso de álcool, doença renal crónica, diabetes *mellitus* e doença obstrutiva e pulmonar crónica também podem apresentar deficiência em vitamina C. Concentrações plasmáticas baixas de vitamina C podem levar a falência de órgãos e morte. (53,56)

Em doentes com *stress* oxidativo crónico ou má absorção intestinal, a suplementação com 200 e 500 mg/dia de vitamina C pode ser fornecida. Contudo, é contraindicada em doenças do sangue como talassémia, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, doença falciforme e hemocromatose. (53)

Embora a suplementação com vitamina C seja considerada segura, existem algumas potenciais interações que exigem uma maior atenção, particularmente após um transplante de rim e quanto à administração simultânea de bortezomib ou de ciclosporina, pois a vitamina C pode reduzir os níveis sanguíneos de ambos os fármacos. (83)

A toxicidade devido à ingestão excessiva de vitamina C é desconhecida. O excesso de vitamina C é excretado na urina, por isso, pode existir o risco de formação de cálculos urinários, dado que a vitamina C aumenta os níveis de oxalato na urina de forma dose-dependente. Embora o risco pareça ser muito baixo, não é recomendada a ingestão oral de vitamina C em doses superiores a 1 g/dia, a longo prazo. (56)

3.4.1.3. Macrominerais

3.4.1.3.1 Cálcio

O cálcio é um macromineral necessário na diferenciação celular, ativação enzimática, resposta neuronal e imune. No entanto, a função mais conhecida do cálcio é a regulação da contração muscular e a manutenção da integridade esquelética. (84)

No corpo humano, mais de 99% do cálcio é armazenado nos ossos. As fontes dietéticas mais ricas em cálcio são o leite e os produtos lácteos. (56,85)

A homeostase do cálcio envolve absorção intestinal, reabsorção renal e remodelação óssea e é regulada pela hormona paratiroide, calcitonina e calcitriol. (85)

A ingestão recomendada de cálcio varia de acordo com a idade do indivíduo, sexo, comorbidades, estilo de vida e terapêutica associada. Em adultos jovens a dose recomendada é de 1200 mg/dia, em mulheres dos 25 aos 50 anos é de 1000 mg/dia e mulheres em pós-menopausa de 1500 mg/dia. (56,85)

A hipocalcemia pode ocorrer devido a patologias que incluem alcalose metabólica, hipoparatiroidismo, doença renal crônica, doença hepática e deficiência de vitamina D. A hipomagnesemia grave pode causar secundariamente a hipocalcemia, como pode ocorrer com a terapêutica com um inibidor da bomba de prótons. O uso prolongado de corticosteroides, antiepiléticos, aminoglicosídeos, cisplatina e bifosfonatos também pode causar hipocalcemia. (85)

A suplementação de cálcio com a finalidade de evitar o risco de fraturas é recomendada apenas em indivíduos com elevado risco de insuficiente ingestão de cálcio, absorção de cálcio, ou ambos, e tendo em conta os potenciais efeitos negativos, como o risco aumentado de cálculos renais e enfarte do miocárdio. (56)

Doentes com hipercalcemia podem apresentar diversos sintomas, nomeadamente aumento de cálculos renais de cálcio, fraturas ósseas, dor abdominal, obstipação, sede, micção frequente e em caso grave, alteração mental, delírio, coma e, se não intervencionada, em morte. (85)

A presença de fibra, de ácido oxálico e ácido fítico diminuem a absorção de cálcio. O consumo excessivo de sódio pode aumentar a excreção urinária de cálcio, pois o cálcio e o sódio competem pela reabsorção nos túbulos renais. Contudo, o fósforo e a vitamina D são eficazes no aumento da ingestão de cálcio. A razão Ca:P (geralmente, 1-2:1) é importante para a formação óssea adequada. (56)

O cálcio pode reduzir a absorção de tetraciclina e levotiroxina sódica. Os diuréticos tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio, o que resulta em hipercalcemia. (86,87)

Os SA de cálcio estão frequentemente disponíveis na forma de sais, particularmente como carbonato de cálcio ou citrato de cálcio. Outras formas comuns de cálcio incluem lactato e gluconato. (56)

3.4.1.3.2 Fósforo

O fósforo é um macromineral incluído na estrutura de ácidos nucleicos, membranas biológicas, que desempenha um papel importante no metabolismo energético, sinalização celular intracelular e equilíbrio ácido-base. Quase 85% de fósforo é armazenado nos dentes

e ossos na forma de fosfoproteínas e cristais de hidroxiapatite. A maioria dos alimentos, particularmente os alimentos ricos em proteínas contêm fósforo. (56)

A deficiência de fósforo causa atraso no crescimento e raquitismo em crianças e osteomalacia em adultos. Contudo, a deficiência de fósforo na dieta é rara em humanos. (56)

Os estudos desenvolvidos sobre efeitos decorrentes de uma ingestão elevada de fósforo não são conclusivos. Alguns indicam que o consumo elevado de fósforo afeta o tecido ósseo em dietas cuja razão Ca:P é extremamente baixa. Em contraste, há estudos que sugerem que o consumo elevado de fósforo não tem efeito prejudicial sobre o equilíbrio de cálcio em indivíduos com suplementação adequada em fósforo e cálcio. (56)

3.4.1.3.3 Magnésio

O magnésio é um macromineral e o segundo catião bivalente mais abundante no organismo humano. Intervém na síntese de proteínas e ácidos nucleicos, metabolismo energético, formação óssea, mineralização óssea, excitabilidade neuromuscular e como cofator de mais de 600 reações enzimáticas. Este mineral é um antagonista dos canais de cálcio, afeta a permeabilidade das membranas através da interação com fosfolípidos e regula a pressão arterial. As principais fontes de magnésio são vegetais verdes (espinafre), leguminosas, nozes, sementes e grãos integrais. (56,88)

A EFSA estabeleceu um valor de referência nutricional de 300 mg/dia para mulheres e 350 mg/dia para homens. (88)

O consumo excessivo de álcool e café, *stress* e várias patologias (por exemplo, diabetes, insuficiência cardíaca, hipertensão, osteoporose) podem afetar negativamente os níveis de magnésio no corpo humano. A biodisponibilidade de magnésio é influenciada por cálcio, fósforo e potássio. (56)

A deficiência de magnésio é rara na população em geral, mas frequente nos idosos. As causas de deficiência podem ser condições gastrointestinais ou pancreáticas ou aumento da excreção de magnésio devido a medicamentos (como diuréticos tiazidas). Esta condição pode ser assintomática ou pode levar a câibras, ansiedade, depressão, mioclonia, tremores, arritmias, taquicardia ou fibrilhação, em caso grave. (88)

A associação entre doenças crônicas associadas à idade e a inflamação parece ser parcialmente atribuível à deficiência crônica de magnésio. Por isso, a manutenção de uma concentração ótima de magnésio ao longo da vida pode ser importante para evitar a ocorrência e progressão destas condições. Além da promoção de uma dieta saudável,

particularmente em patologias metabólicas, pode ser necessário a suplementação com magnésio. (89,90)

A toxicidade aguda e crônica é rara na população em geral. O aumento dos níveis de magnésio causa fraqueza muscular e, eventualmente, comprometimento respiratório. Outras manifestações podem ocorrer como hipotensão e bradicardia e até mesmo paragem cardíaca, em situações em que os níveis de magnésio não são corrigidos. (91)

O magnésio reduz a absorção de tetraciclina. (86)

3.4.1.4. Microminerais

3.4.1.4.1 Cobre

O cobre é um oligoelemento encontrado em fontes alimentares como cereais, vegetais, nozes, fígado e crustáceos. Este mineral desempenha um papel importante em vários processos fisiológicos, incluindo a formação do tecido conjuntivo, metabolismo de ferro, biossíntese de neurotransmissores e atividade antioxidante. O cobre é ainda importante para o colesterol, hormonas da tiroide, metabolismo da glicose, regulação da pressão arterial e síntese do pigmento melanina. (31,53,92)

A deficiência em cobre é rara. Durante a gravidez, a deficiência de cobre pode afetar o desenvolvimento do sistema cardiovascular, bem como resultar em malformações ósseas e anormalidades neurológicas e imunológicas. As causas de deficiência de cobre estão associadas ao excesso de ingestão de zinco, condições de má absorção, patologia de *Menkes*, malnutrição, anorexia, grandes queimaduras e necessidades aumentadas na gravidez, amamentação, recém-nascidos e crianças. (31,53,92)

Alterações genéticas na homeostase do cobre originam patologias como a patologia de *Wilson*, que resulta na acumulação de cobre principalmente no fígado e no cérebro. (31) O excesso de cobre pode interferir no metabolismo ósseo e no aparecimento de patologias neurológicas: *Parkinson*, *Huntington* e *Alzheimer*. Elevados níveis de cobre no organismo podem ocorrer em patologias como infeções, hemocromatose, hipertireoidismo e na hepatite. Os sinais mais comuns de toxicidade aguda por cobre são efeitos adversos gastrointestinais. Em caso grave, ocorre rabdomiólise, insuficiência cardíaca e renal, meta-hemoglobinemia, hemólise intravascular, necrose hepática, encefalopatia e em casos extremos, morte. (53,93)

3.4.1.4.2 Crómio

O crómio é um elemento de transição que ocorre em vários estádios de valência. O crómio trivalente [Cr(III)] é componente de metaloenzimas. É encontrado naturalmente em

alimentos como cereais, brócolos e levedura de cerveja. Os crómios IV, V e VI são cancerígenos. (53)

Este micromineral na forma trivalente está envolvido em diversas funções biológicas como o metabolismo de macronutrientes e o estado oxidativo. Além disso, aumenta a ação da insulina em tecidos periféricos. (53)

A deficiência de crómio é frequente em países industrializados e é associada a alterações do metabolismo da glicose, particularmente em idosos. Existe maior risco de deficiência de crómio em doentes com patologias devido ao *stress* metabólico ou doentes com absorção/ingestão diminuída de crómio. Baixas concentrações plasmáticas de crómio estão associadas a hiperglicemia, resistência à insulina, elevado estado inflamatório e aumento do risco cardiovascular. (53)

A suplementação com crómio não deve ser recomendada para melhorar o controlo da glicémia e dislipidemia em doentes com diabetes tipo 2, obesidade e doentes não diabéticos. Um estudo desenvolvido por *Zhao et al.* (2022) indica que os SA de crómio podem reduzir a hemoglobina glicosilada (HbA1c) em doentes com diabetes tipo 2, mas não apresentam eficácia na melhoria da glicémia e dislipidemia. (53,94)

A toxicidade varia de acordo com o estado de valência do crómio. O [Cr(VI)] é cancerígeno, nefrotóxico e causa dermatite. O [Cr(III)] apresenta um baixo nível de toxicidade devido à sua baixa absorção. (53)

3.4.1.4.3 Ferro

O ferro é o oligoelemento mais abundante no corpo humano e intervém em diversos processos fisiológicos. Os dois estados físicos de ferro mais comuns são o ferroso [Fe²⁺] e o férrico [Fe³⁺]. A principal função do ferro é como componente funcional do grupo heme, intervindo na ligação e transporte de oxigénio (hemoglobina e mioglobina), metabolismo de oxigénio, respiração mitocondrial e transporte de eletrões. Proteínas com ferro não-heme são necessárias em processos celulares como síntese de ADN, proliferação e diferenciação celular, regulação génica e síntese de esteroides. O ferro também intervém na função imunológica. (53)

Fontes dietéticas ricas em ferro são o fígado, carne magra e mariscos. O ferro heme existe apenas em produtos de origem animal como carne e peixe e é disponível para absorção, isto é, não é alterado por outros fatores da dieta. O ferro não-heme existe em nozes, feijões, vegetais, frutas e produtos de grãos fortificados. A biodisponibilidade de ferro não-

heme é influenciada pela dieta. Por exemplo, a vitamina C aumenta a absorção de ferro não-heme; por outro lado, polifenóis, ácido fítico, ácido oxálico e cálcio reduzem a absorção. (95)

A absorção de ferro heme no intestino é mais eficiente do que o ferro não-heme. O ferro não-heme é encontrado principalmente na forma férrica, logo é necessária a solubilização e quelação no estômago para que seja absorvido no intestino. A quelação ocorre rapidamente por componentes da dieta. (95)

O ferro é armazenado na forma de ferritina ou hemossiderina no fígado, baço e medula óssea ou em mioglobina no tecido muscular. É distribuído por todo o corpo humano através da ligação à transferrina. A absorção e a distribuição de ferro pelo corpo são reguladas pela hepcidina. (53)

A deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais comum em todo o mundo e é a maior causa para a anemia, sendo um importante problema de saúde pública. Altera as funções físicas e cognitivas e apresenta um elevado risco de morbidade na grávida e no feto durante a gravidez. As principais causas de deficiência de ferro são: hemorragia; ingestão e absorção inadequada de ferro; necessidades aumentadas de ferro e exercício. Os principais grupos de risco são: crianças, adolescentes, grávidas, mulheres lactantes, mulheres em idade fértil e doentes com patologia inflamatória intestinal. (31,50,53,96,97)

A ingestão dietética de referência para o ferro varia de acordo com a idade e sexo. Em homens adultos e mulheres pós-menopausa, o valor é de 8 mg/dia e nas mulheres pré-menopausa é de 18 mg/dia, devido às necessidades aumentadas em ferro. (53)

A presença de anemia e/ou baixos níveis de ferritina são indicativos da necessidade de suplementação em ferro. Obstipação, diarreia e náuseas são alguns dos efeitos adversos comuns na suplementação em ferro. (53)

Por outro lado, a causa mais comum de sobrecarga de ferro é a hemocromatose hereditária, uma patologia que pode evoluir para a falência de órgãos-alvo, particularmente do fígado e pâncreas. (31,53)

3.4.1.4.4 Iodo

O iodo é um oligoelemento incorporado na forma química de iodeto (I⁻). O consumo adequado de iodo é difícil de alcançar devido à baixa disponibilidade nos alimentos. Fontes dietéticas de iodo são peixes, algas marinhas, marisco e sal iodado. (98)

O iodo na forma de iodeto é necessário como componente das hormonas da tiroide, bem como, na regulação da função da tiroide. A função normal da tiroide depende da ingestão adequada de selénio e ferro. (53,98)

A ingestão dietética de referência de iodo é de 150 µg/dia em adultos, 220 µg/dia em grávidas e 290 µg/dia em mulheres que amamentam. O UL de iodo para adultos é de 1,1 mg/dia. (53)

A deficiência de iodo é um problema de saúde pública mundial, que afeta principalmente o grupo materno-infantil. É a causa de diversas patologias como o bócio, hipotiroidismo e hipotiroxinemia. Outras consequências de deficiência de iodo durante a gravidez são défice cognitivo, autismo, esquizofrenia e atraso mental. A deficiência em iodo também tem sido associada à ansiedade, depressão, obesidade e fibromialgia. (98)

A toxicidade crónica devido à ingestão excessiva de iodo é rara. Contudo, pode ocorrer em determinados contextos, como com a toma contínua de amiodarona. Consequentemente, a suscetibilidade para o desenvolvimento de distúrbios da tiroide aumenta. Os sinais clínicos de toxicidade incluem dor abdominal, perda de apetite, gosto metálico na boca, tosse, febre, delírio, diarreia, gengivas dolorosas e vómitos. (53,98)

3.4.1.4.5 Manganês

O manganês é um oligoelemento comum no corpo humano, que se acumula principalmente nos ossos, fígado, rim, pâncreas, e glândulas suprarrenais e pituitária. É cofator de metaloenzimas e intervém no metabolismo de aminoácidos, lípidos e hidratos de carbono. É igualmente necessário para a função imunológica, regulação da glicémia, reprodução, digestão, formação óssea, coagulação sanguínea e como antioxidante. (31,53)

As fontes dietéticas ricas em manganês são soja, nozes, pão e cereais. (31)

A deficiência em manganês é rara em humanos. A ingestão insuficiente de manganês na grávida está associada à diminuição do peso à nascença em recém-nascidos. Recentemente, baixo nível de manganês nos neurónios tem sido associado à patologia de *Huntington*. (31,53)

O cérebro é o principal órgão alvo da toxicidade por manganês, cujos efeitos neurológicos podem ser irreversíveis. Alguns dos efeitos somáticos comuns de toxicidade por manganês são: hipertensão e aumento da frequência cardíaca devido ao bloqueio dos canais de cálcio, níveis elevados de colesterol devido à redução da conversão do colesterol em ácidos biliares. Outros sintomas incluem diminuição da fertilidade em homens e aumento das anomalias fetais. (53)

3.4.1.4.6 Selénio

O selénio é um oligoelemento que desempenha um papel fundamental no ciclo celular, função imunológica e como antioxidante. É necessário para a síntese do aminoácido selenocisteína, componente de selenoproteínas, que possuem propriedades antioxidantes e *redox* e controlam o metabolismo das hormonas da tiroide. (69)

Fontes dietéticas de selénio incluem cereais, marisco e carne. O selénio é encontrado nos alimentos sob a forma orgânica (por exemplo, selenometionina) e nos SA nas formas inorgânicas (selenito ou selenato). (100)

A absorção de selénio é maior na forma orgânica, através de uma dieta rica em proteínas. É também favorecida a absorção deste oligoelemento na presença das vitaminas A, D e E. No entanto, a absorção de selenometionina e selenocisteína é diminuída quando existe um elevado consumo de análogos de enxofre (cisteína e metionina). Enxofre e xenobióticos como o chumbo, arsénio e mercúrio podem ser antagonistas de selénio, logo a deficiência em selénio pode causar acumulação desses metais no corpo humano. (101)

A ingestão insuficiente de selénio é a causa mais comum de deficiência de selénio, e é em grande parte dependente da geografia, pois algumas zonas do mundo são caracterizadas por baixo teor de selénio no solo, o que leva a patologias crónicas específicas como cardiomiopatia de *Keshan* e osteocondropatia de *Kashin-Beck* na China. Níveis baixos de selénio são encontrados em doentes com patologia renal crónica, diabetes *mellitus* tipo 1, epilepsia, patologias cardiovasculares e vários tipos de cancro. A suplementação com selénio é sugerida na presença destas patologias, particularmente em doentes com concentração plasmática de selénio inferior a $122 \mu\text{g L}^{-1}$. (53,100)

Por outro lado, a suplementação de selénio em doentes com concentração plasmática de selénio superior a $122 \mu\text{g L}^{-1}$ foi já associada a um risco aumentado de cancro da pele não-melanoma e diabetes tipo 2. A ingestão dietética excessiva de selénio causa intoxicação e os sintomas associados são geralmente problemas dermatológicos e neurológicos. (100)

3.4.1.4.7 Zinco

O zinco é um oligoelemento que deve ser consumido regularmente como parte da dieta, pois o excesso de zinco não é armazenado no corpo humano. Fontes dietéticas ricas em zinco são ostras, carne vermelha e de aves, peixe e produtos lácteos. (102,103)

O zinco desempenha um papel importante na atividade catalítica de quase 300 enzimas no corpo, que desempenham funções em praticamente todas as vias metabólicas. É

componente estrutural de proteínas e membranas lipídicas e regula as proteínas. Intervém em diversos processos fisiológicos, incluindo, síntese de ácidos nucleicos, apoptose, sinalização celular e mecanismos de transdução, divisão e diferenciação celular, função da tireoide, cicatrização de feridas, imunidade e coagulação do sangue. A homeostase do zinco é necessária para o funcionamento normal do sistema nervoso central. Por isso, o zinco é muito importante para o desenvolvimento durante a gravidez e crescimento na infância e na adolescência. (53,103)

A deficiência de zinco afeta a população mundial de forma generalizada, podendo ocorrer associada a transtornos alimentares como anorexia nervosa e bulimia, bem como, regimes alimentares alternativos como *vegans* e vegetarianos. Outras causas de deficiência incluem estados de má absorção, patologias agudas (queimaduras, sépsis), doença renal e alcoolismo. Os sintomas clínicos de deficiência grave incluem alopecia; dermatite bolhosa-pustulosa; atraso no crescimento, desenvolvimento sexual e maturação óssea; cicatrização retardada; alteração do palato e olfato; e comprometimento da função imunológica. Uma deficiência grave de zinco, se não detetada, pode ser fatal. (53,102,103)

Na deficiência de zinco adquirida, é recomendada a suplementação oral de 0,5 a 1 mg/kg/dia de zinco, durante 3 a 4 meses. Compostos orgânicos como gluconato de zinco demonstram melhor tolerabilidade comparativamente com zinco inorgânico como sulfato ou cloreto de zinco. (53)

A biodisponibilidade do zinco pode ser afetada por fitatos, fibras e outros minerais (por exemplo, cálcio). (102,103)

A toxicidade aguda de zinco causa principalmente sintomas gastrointestinais. A toxicidade crônica de zinco manifesta-se inicialmente por deficiência de cobre na medula óssea (como anemia sideroblástica e granulocitopenia) e efeitos neurológicos. Em caso de níveis plasmáticos elevados de zinco, é produzida mais metalotioneína, que se liga ao cobre devido à elevada afinidade, diminuindo os níveis de cobre. (53)

3.4.2. Classificação de acordo com a função

3.4.2.1. Ansiedade e Sono

Humulus lupulus

Humulus lupulus, geralmente designado como lúpulo é um constituinte da cerveja, que apresenta propriedades sedativas. As resinas amargas do lúpulo aumentam a atividade do

ácido γ -aminobutírico (GABA) e modulam o seu recetor, induzindo a inibição do sistema nervoso. (104)

Um número reduzido de estudos demonstrou que extrato de lúpulo (120-400 mg) combinado com extrato de raiz de valeriana (374-500 mg) pode potencialmente melhorar a qualidade do sono. A administração de doses elevadas pode causar supersedação. Além disso, o lúpulo não deve ser ingerido com outros depressores do sistema nervoso central. (104)

Matricaria recutita

Matricaria recutita ou camomila alemã, é uma planta que pertence à família Asteraceae. A camomila contém vários compostos com efeitos sedativos, especialmente o flavonóide apigenina. Não apresenta eficácia comprovada na insónia primária, mas pode ser uma opção para doentes com ansiedade como parte significativa do distúrbio do sono. Em SA, a dose tipicamente recomendada é de 90-400 mg (padronizada para apigenina). (104)

Triptofano

O triptofano e o metabolito 5-hidroxitriptofano são precursores do neurotransmissor serotonina e da hormona melatonina. Aproximadamente 15 recetores de serotonina influenciam o sono e a melatonina atua na regulação do ritmo circadiano. Assim, o aminoácido triptofano pode regular o sono e o ritmo circadiano. A biodisponibilidade de triptofano é afetada significativamente pela dieta, por exemplo, aminoácidos, ácidos gordos ómega-3 e vitamina B6. O consumo de triptofano com alguns antidepressivos exige precaução devido ao risco de síndrome serotoninérgica. (104)

Melatonina

A melatonina é uma hormona secretada pela glândula pineal que modula o sono de forma endógena. O núcleo supraquiasmático ajusta os níveis de melatonina em resposta aos estímulos luminosos, inibindo a produção durante o dia e aumentando a produção à noite. A melatonina atua em alguns dos mesmos recetores GABA que as benzodiazepinas. SA de melatonina demonstraram induzir o sono, reduzir o tempo para adormecer e aumentar a duração total do sono. Ao contrário das benzodiazepinas, a melatonina não causa dependência física nem afeta a memória e cognição ou atraso psicomotor. Geralmente, SA com melatonina são bem tolerados. Embora nenhum efeito adverso tenha sido registado num consumo superior a 6 meses, efeitos negativos podem potencialmente surgir com o uso prolongado. É ainda importante assegurar o consumo de SA de elevada qualidade porque a presença de contaminantes pode originar a síndrome de eosinofilia-mialgia, tal como acontece com o triptofano, embora tenham sido relatados poucos casos. (104)

Os SA de melatonina apresentam-se em formulações de liberação imediata e controlada. As formulações de liberação controlada simulam melhor os ciclos de melatonina. Em relação à dose recomendada para adultos, é mais indicado começar com doses mais baixas, e aumentar conforme necessário para 6 mg. Em crianças com insônia inicial crônica, 3 mg de melatonina demonstraram reduzir o tempo necessário para adormecer, mas não a duração total de sono. Assim, uma dose inicial de 1 mg tem sido recomendada para crianças uma vez que a diminuição da dose pode diminuir o despertar noturno. (104)

Magnésio

O magnésio bloqueia o recetor N-metil-d-aspartato (NMDA) e é um agonista do recetor GABA, logo pode melhorar a qualidade do sono. Além disso, altera as características neuroendócrinas e pode potenciar a atividade de serotonina N-acetiltransferase, uma enzima necessária para a síntese de melatonina. (104)

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com suplementação com óxido de magnésio duas vezes ao dia (dose total 500 mg de magnésio) por 8 semanas revelou que o grupo suplementado teve um aumento significativo no tempo de sono, qualidade do sono e concentração de melatonina sérica, e uma diminuição significativa na latência do sono, bem como, na concentração sérica de cortisol. (104)

A suplementação com magnésio também parece ser eficaz para a ansiedade e transtornos relacionados à ansiedade, quando usado em combinação com outras vitaminas, minerais e extratos de ervas. Em geral, os SA com magnésio são geralmente bem tolerados. (105)

Passiflora incarnata L.

O maracujá (*Passiflora incarnata L.*) é uma fonte de alcalóides, compostos fenólicos, flavonóides e glicosídeos cianogénicos. A *Passiflora incarnata L.* apresenta efeito ansiolítico comparável ao oxazepam ou midazolam, embora com um início de ação mais lento. Assim, evidências preliminares sugerem que a passiflora pode ser importante para aliviar a ansiedade e é segura para uso humano. (105,106)

Valeriana officinalis L.

De acordo, com a EMA, a raiz de *Valeriana officinalis* tem uso estabelecido no alívio da tensão nervosa leve e distúrbios de sono. A dose recomendada para o alívio da tensão nervosa são 400-600 mg de extrato hidroalcoólico seco ou 0,3-3 g de substância vegetal triturada (raiz) até três vezes ao dia. Na melhoria da qualidade do sono, não existe evidência de elevada qualidade que comprove a eficácia da valeriana numa dose única. Um estudo de

Shinjo N., Waddell G. e Green J. (2020), demonstrou que a valeriana pode ser uma opção segura dos 7 aos 80 anos, se administrada sozinha ou em combinação, em problemas do sono, ansiedade e comorbilidades associadas (depressão, demência). Uma dose de 450-1410 mg por dia (4-8 semanas) de raiz de valeriana, revelou resultados favoráveis comparativamente com 300-600 mg por dia (5 dias a 4 semanas) de extratos de valeriana, que originou resultados inconsistentes, devido possivelmente à qualidade variável dos extratos. Por isso, pode ser útil melhorar os processos de controlo de qualidade e possivelmente, utilizar a raiz de valeriana ao invés de extratos. (107)

Ómega-3

Existe evidência de que EPA e DHA podem ser benéficos na redução da ansiedade, particularmente em doentes com condições clínicas específicas. (108)

3.4.2.2. Articulações e ossos

Vitamina D e cálcio

A suplementação de vitamina D, isoladamente ou em associação com cálcio, só deve ser recomendada para maximizar os efeitos da terapêutica em doentes com maior risco de fraturas devido a patologias associadas ao metabolismo ósseo, como a osteoporose. Por isso, não é recomendada na redução do risco de fraturas em indivíduos saudáveis, homens assintomáticos e mulheres na pré-menopausa. (84)

Vitamina K2

A suplementação com vitamina K2 apresenta ainda resultados controversos. Segundo *Mandatori et al. (2021)*, a suplementação com vitamina K2 é importante para a manutenção da saúde esquelética em patologias metabólicas ósseas como a osteoporose. Por outro lado, *Grzejszczak P. e Kurnatowska I. (2021)* indicam que não há comprovação da eficácia da vitamina K2 na redução da frequência de complicações ósseas. (84,109,110)

Curcumina

A curcuma pertence à família do gengibre, e possui um composto polifenólico lipofílico amarelo-alaranjado, ou seja, a curcumina. A curcumina é obtida do rizoma da planta e apresenta propriedades condroprotetoras e analgésicas e inibe a progressão da osteoartrite. Com base numa revisão sistemática de *Onakpoya et al. (2017)*, os autores concluíram que o uso de curcuminóides, em comparação com o placebo, resulta na diminuição significativa da dor no joelho e da melhoria da qualidade de vida. (111)

Boswellia serrata

Extrato de *Boswellia serrata* possui ácidos boswélicos, com propriedades anti-inflamatórias. Segundo *Muhammed et al.* (2019), o extrato de *Boswellia serrata* contém compostos bioativos (ácido 3-acetil-11-ceto- β -boswélico e ácido β -boswélico), que atuam sinergicamente no efeito anti-inflamatório, evidenciando melhor capacidade física e funcional, bem como, a redução da dor e rigidez na osteoartrite do joelho. (112)

3.4.2.3. Concentração e memória

Cafeína

A suplementação com cafeína demonstra efeitos potencialmente benéficos no desempenho cognitivo em indivíduos privados de sono, nomeadamente na melhoria da atenção, memória e raciocínio lógico. (113)

Creatina

A creatina é um componente necessário para fornecer energia e neuroprotecção ao cérebro. Com base na revisão sistemática de *Avgerinos et al.* (2018), a suplementação de creatina demonstra alguns benefícios na memória de curto prazo e raciocínio em indivíduos saudáveis, com potenciais benefícios em indivíduos submetidos a vários tipos de *stress* ou nos idosos. (114)

Vitamina C

A suplementação com vitamina C (1 g/dia por 4 semanas) em adultos jovens saudáveis com concentração sérica de vitamina C inferior à recomendada, aumenta a motivação, a concentração e contribui para o melhor desempenho de atividades cognitivas mais exigentes. (115)

Ómega-3

Os resultados do estudo de *Patan et al.* (2021) evidenciaram que a suplementação em EPA melhora a função cognitiva em adultos jovens saudáveis que geralmente consomem pequenas quantidades de peixes gordos. (116)

Similar ao que acontece com outros SA, segundo *Crawford et al.* (2020) existem SA comercializados para a saúde do cérebro que deveriam ser retirados do mercado devido à presença de adulterações. Entre as quais, ingredientes listados no rótulo não detetados no SA, ingredientes detetados no SA não listados no rótulo, presença de alegações questionáveis como "aumentar a função do seu cérebro e memória", as doses diárias

recomendadas não são mencionadas no rótulo e presença de ingredientes numa percentagem superior a 200% da DDR. (117)

3.4.2.4. Depuração hepática

***Silybum marianum* (L.)**

Silybum marianum (L.) possui diversos componentes que têm motivado a realização de um número ilimitado de estudos e outros ensaios clínicos no âmbito dos seus benefícios. Apenas alguns estudos confirmaram o efeito hepatoprotetor e demonstraram uma boa tolerabilidade nas doses recomendadas. (118,119)

3.4.2.5. Energia

Existe pouca evidência sobre o uso da maioria dos SA no desempenho físico, e alguns deles demonstraram ser ineficazes ou potencialmente associados a efeitos adversos. Uma revisão sistemática de *Valenzuela* et al. (2019), concluiu que a cafeína permite o aumento da força muscular num curto prazo de tempo. Já a creatina e ácidos gordos polinsaturados evidenciaram efeitos a longo prazo na manutenção da massa muscular e melhoria da força muscular. (120)

Cafeína

A suplementação com cafeína demonstra efeitos ergogénicos e é segura em doses baixas a moderadas de cafeína anidra (3-6 mg/Kg) consumidas 60 minutos antes do exercício físico de força muscular. Por outro lado, doses maiores (≥ 9 mg/kg) podem não melhorar o desempenho muscular e, de fato, aumentar o risco de efeitos adversos (náuseas, ansiedade, aumento da frequência cardíaca e insónia). (120)

Creatina

A suplementação com creatina monohidratada parece aumentar a força e a massa muscular, sendo uma solução contra a perda de massa muscular. É considerado um SA seguro e bem tolerado em indivíduos saudáveis. Os casos relatados de disfunção renal não se encontram descritos em indivíduos saudáveis. (120)

Ómega-3

A suplementação com ómega-3 apoia os processos anabólicos e aumenta a massa muscular tanto em jovens como em idosos. (120) Uma revisão sistemática evidenciou que

uma dose mínima de 2 g/dia durante pelo menos quatro semanas, pode preservar a força e aumentar a recuperação do stress fisiológico em adultos jovens e saudáveis. (121)

Coenzima Q10

Segundo *Mehrabani et al.* (2019), a suplementação com coenzima Q10 poderá aliviar a fadiga, sendo o efeito mais benéfico em doentes com fibromialgia associada ao consumo de estatinas. No entanto mais estudos devem ser desenvolvidos com tamanho de amostra adequado e melhor metodologia. (122)

3.4.2.6. Imunidade e vias respiratórias

Vitamina C

A suplementação regular com vitamina C não é recomendada para a população em geral na constipação ou pneumonia. Contudo, a suplementação com vitamina C (0,2 g a 1 g/dia), durante períodos limitados, pode ser recomendada em idosos ou em indivíduos com elevado *stress* físico (atletas) para a redução de sintomas respiratórios. A suplementação com vitamina C pode também ser recomendada em indivíduos com doenças metabólicas, cardiovasculares ou outras que beneficiem do potencial controlo da inflamação por esta vitamina, e desta forma, contribuir para a redução do risco de infeção. (82)

Vitamina D

A suplementação de vitamina D (400 a 4.000 UI/dia) pode reduzir a incidência e a duração de infeções virais do trato respiratório, particularmente em indivíduos com deficiência de vitamina D. (123)

Selénio e Zinco

O selénio é particularmente importante no aumento da resposta imunitária em infeções virais do trato respiratório, nomeadamente no vírus influenza A e ainda na resposta à vacina da gripe sazonal. (124) Segundo uma revisão sistemática de *Abioye A.I., Bromage S. e Fawzi W.* (2021), a suplementação com zinco não reduz o risco de infeção respiratória aguda, mas diminui significativamente a duração dos sintomas. (125)

Equinácea

A equinácea (*Echinacea purpurea*) tem sido utilizada para o reforço imunológico e tem evidenciado ser possivelmente eficaz no tratamento da constipação, reduzindo os sintomas, como febre, faringite e tosse. Os efeitos adversos associados incluem anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, reações de hipersensibilidade, desconforto abdominal, dor de cabeça,

tontura, sonolência e alteração sobre a fertilidade. A equinácea deve ser evitada em doentes com doenças autoimunes e consumida com precaução em doentes com condições atópicas ou mulheres que pretendem engravidar. (126)

Ginseng

A suplementação diária com 400 a 3000 mg de extrato de *ginseng* pode aliviar a gravidade dos sintomas de infecções virais do trato respiratório e diminuir a frequência e a duração de sintomas de constipações. *Panax ginseng* é uma planta rica em ginsenosídeos, que promovem a síntese de fatores de coagulação, logo a sua suplementação não deve ser aconselhada em doentes com aterosclerose ou com distúrbios associados à coagulação do sangue. Além disso, não é recomendada em indivíduos a tomar varfarina ou anti-inflamatórios não esteroides devido ao risco de hemorragia. (123,127)

Probióticos e simbióticos

Um estudo desenvolvido por *Hao et al.* (2017) revelou que os probióticos apresentam um efeito superior ao placebo na redução do número de episódios de infecções agudas do trato respiratório superior e na redução do uso de antibióticos. *Bifidobacterium* pode conferir proteção contra o vírus influenza através do aumento da imunidade inata. Em crianças (3-5 anos) com sintomas de gripe ou constipação, a suplementação diária com probióticos durante 6 meses demonstrou eficácia na redução da febre, rinorreia, incidência de tosse e duração e frequência da prescrição de antibióticos. (124)

3.4.2.7. Perda de peso

A maioria dos SA indicados para a perda de peso apresentam evidência limitada de elevada qualidade sobre a sua eficácia. Além disso, o acesso facilitado aos SA e a comercialização de SA adulterados é frequente neste tipo de categoria de SA. Alguns dos SA comercializados contêm ingredientes que causam efeitos adversos cardíacos. Os utentes em risco de desenvolver arritmias cardíacas devem evitar estes SA. (128,129)

Cafeína

O extrato de chá verde, derivado da planta *Camellia sinensis*, contém cafeína. A suplementação com cafeína parece suprimir o apetite e estimular a termogénese. Antioxidantes incluídos na cafeína, incluindo a catequina epigallocatequina 3-galato, inibem a degradação da norepinefrina, logo promovem a queima de calorias. Apenas dois estudos demonstraram melhorias estatisticamente significativas na redução do peso (1,5 a 1,7 kg), ambas com duração inferior a 8 semanas. (130)

O extrato de chá verde apresenta um perfil de segurança favorável, embora esteja associado a efeitos nocivos sobre o fígado. No entanto, a cafeína usada não deve apresentar doses de catequinas superiores a 800 mg/dia, pois a suplementação a longo prazo tem sido associada ao aumento das transaminases séricas. Além disso, as catequinas demonstraram inibir os canais iônicos cardíacos, nomeadamente o canal de potássio hERG, que pode levar ao prolongamento do intervalo QT, aumentando o risco de cardiotoxicidade. (128)

Ácido Linoleico Conjugado

A suplementação com ácido linoleico conjugado (CLA) demonstrou diminuir o tamanho dos adipócitos e regular o metabolismo lipídico. Embora a qualidade da evidência seja baixa, a literatura disponível parece revelar que a suplementação com CLA pode promover a perda de peso e de gordura. No entanto, a suplementação com CLA pode ser considerada em doentes obesos em conjunto com a dieta. (131)

Os efeitos adversos observados durante 6 meses não parecem afetar o controlo da glicémia, a função hepática ou a sensibilidade à insulina. (128)

Glucomanano

Glucomanano é um polissacárido isolado da raiz de *Amorphophallus konjac* e é composto por monómeros de D-manose e D-glicose unidos por ligações β -1,4 glicosídicas. A ligação glicosídica β -1,4 torna o polissacárido resistente ao metabolismo da amilase, não sofrendo alterações ao longo do trato gastrointestinal. É neste local que o glucomanano absorve grandes volumes de água (50 vezes a sua massa) e forma um gel, aumentando a saciedade dos indivíduos. Segundo a EFSA, o uso de glucomanano numa dose inferior a 3 g/dia é, geralmente, bem tolerado. *Jakopin Z.* (2018) considerou este polissacárido como o ingrediente mais seguro de todos os ingredientes analisados, neste estudo, em SA para a perda de peso. (128)

Probióticos e Simbióticos

Segundo uma revisão sistemática recente, probióticos e simbióticos, particularmente determinadas cepas de *Lactobacillus gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. curvatus* associados a outras espécies de *Lactobacillus* e/ou a espécies do género *Bifidobacterium*, têm potencial para auxiliar na perda de peso e de massa gorda em populações com excesso de peso e obesidade. (132)

Resveratrol

A suplementação com resveratrol leva à diminuição da adipogénese, aumento da lipólise e redução da lipogénese em adipócitos maduros. Uma revisão sistemática recente

evidenciou que esta suplementação intervém na redução do peso, índice de massa corporal e de massa gorda com aumento da massa magra. Contudo, as reduções não são necessariamente clinicamente significativas. Apesar disso, SA com resveratrol (200 mg/dia) podem ser associados a terapêuticas de perda de peso, devido à forte evidência pré-clínica e ausência de efeitos adversos associados. (131,133)

3.4.2.8. Saúde cardiovascular

Magnésio

Nas últimas décadas, vários estudos têm demonstrado uma associação estreita entre o déficit de magnésio e a pressão arterial elevada. Esta associação é particularmente relevante nos idosos, não só devido à propensão para a pressão arterial aumentar com a idade, assim como devido a diversos mecanismos, também existir um maior risco de deficiência em magnésio. Por esse motivo, a suplementação com magnésio pode ser benéfica e bem tolerada. (134)

Ômega-3

A suplementação com EPA e DHA (derivados de óleo de peixe) é aconselhada em indivíduos que não consomem peixe ou com patologia cardiovascular pré-existente, insuficiência cardíaca e hipertrigliceridemia. Embora bem tolerados, os SA à base de óleo de peixe podem causar efeitos adversos, sendo os mais comuns os gastrointestinais. Além disso, existe uma preocupação com o risco de hemorragia com a suplementação com ômega-3, particularmente em indivíduos que tomam estatinas e aspirina. No entanto, até ao momento não foi detetado nenhum evento hemorrágico major. (42)

Levedura de arroz vermelho (Monacolina K)

O arroz vermelho fermentado é obtido por fermentação do arroz com leveduras, particularmente um fungo alimentar (*Monascus purpureus*). O fungo pertence à família *Aspergillaceae* e produz monacolininas, sendo a mais abundante a monacolina K, que atua na inibição da síntese de colesterol. Contudo, como a monacolina K é bioquimicamente equivalente à lovastatina, apresenta os mesmos riscos de efeitos adversos das estatinas, particularmente hepatotoxicidade. Além disso, a presença de outras monacolininas, cuja segurança não foi demonstrada, revela que o consumo de SA contendo arroz vermelho fermentado apresenta riscos para a saúde de alguns consumidores. Um risco mais elevado de desenvolvimento de efeitos tóxicos ocorre em determinados grupos vulneráveis, como as grávidas, doentes com patologias hepáticas, renais ou musculares, indivíduos com mais de

70 anos de idade, crianças e adolescentes. Devido aos riscos mencionados, foi proibida a comercialização de SA nos países incluídos no Espaço Económico Europeu cuja dosagem de monacolinas de arroz vermelho fermentado seja superior ou igual a 3 mg. (135–137)

Um estudo desenvolvido por *Minamizuka et al. (2021)*, em 18 doentes japoneses com dislipidemia leve revelou que o arroz vermelho fermentado (200 mg/dia) com 2 mg de monacolina K reduziu significativamente o colesterol LDL e a pressão arterial face ao grupo placebo, podendo ser utilizado em simultâneo com dieta adequada. A baixa dose diária de arroz vermelho é útil em doentes que não pretendem tomar estatinas devido aos efeitos adversos associados. (137)

3.4.2.9. Saúde intestinal

Antraquinonas

As antraquinonas são derivados glicosídicos do antraceno com efeito laxante (6-12h após ingestão oral). Os efeitos adversos das antraquinonas incluem descoloração da urina e melanose reversível do cólon. (138)

O sene é derivado das folhas secas e vagens de *Cassia acutifolia* Delile ou de *Cassia angustifolia* Vahl. Glicosídeos de diantrona, nomeadamente senósidos A e B, e outros derivados da antraquinona (aloemodina) são responsáveis pela ação laxante do sene. (138)

A cáscara é derivada da casca seca de *Rhamnus purshiana* e contém principalmente glicosídeos de antraquinona (casçarósidos A, B, C e D). Apresenta um efeito laxante suave associado a efeitos adversos leves. A cáscara deve conter pelo menos 7% do total de derivados de hidroxiantraceno calculados como casçarósido A em bases secas. (138)

Probióticos

Existe evidência de elevada qualidade de que os probióticos são eficazes em problemas gastrointestinais como diarreia infecciosa aguda, diarreia associada a antibióticos, diarreia associada a *Clostridium difficile*, encefalopatia hepática, colite ulcerosa, síndrome do intestino irritável e prevenção de enterocolite necrosante. (139)

Em 2014, as orientações da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) sobre o tratamento da gastroenterite aguda em crianças concluíram que probióticos específicos (*Lactobacillus rhamnosus GG* e *Saccharomyces boulardii*) podem ser eficazes como adjuvantes da terapêutica de reidratação oral, na redução da duração e intensidade dos sintomas. No entanto, a EMA emitiu uma circular sobre o risco potencial de fungemia causada por *Saccharomyces boulardii* em doentes

imunocomprometidos ou com patologia grave hospitalizados. A preocupação de segurança associada ao uso de *Saccharomyces boulardii* levou a considerar o tratamento da gastroenterite aguda em crianças apenas com *Lactobacillus acidophilus* ou *Lactobacillus rhamnosus* GG. Evidência recente demonstra que o tratamento com *Lactobacillus acidophilus* é eficaz quando administrado numa dose diária igual ou superior a 10^9 UFC/dia. (140)

Ensaio clínico e estudos de coorte incluindo mais de 40.000 bebês prematuros demonstraram que a suplementação com probióticos é importante para a redução do risco de enterocolite necrosante, morte e sépsis. Os probióticos com as espécies *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* também podem ter efeito benéfico na remissão da patologia inflamatória do intestino, numa dose de 10^{10} - 10^{12} UFC/dia. (141,142)

Na dor abdominal funcional em crianças, a evidência disponível indica que *L. reuteri* DSM 17938 diminui a intensidade da dor. O efeito benéfico é observado numa dose mínima de 10^8 UFC/dia e parece estar associado a um tratamento prolongado (mínimo 4 semanas). Os probióticos também demonstraram ser eficazes na intolerância à lactose com diminuição da cólica abdominal, diarreia, vômitos e flatulência. (40,143)

3.4.2.10. Saúde ocular

Luteína e ómega-3

Os resultados de uma meta-análise sugerem que a suplementação com luteína (10 ou 20 mg/dia) por mais de 6 meses pode melhorar significativamente a densidade ótica do pigmento macular e a acuidade visual em doentes com degenerescência macular relacionada à idade. (144)

A suplementação com ómega-3 pode ser indicada na síndrome do olho seco inespecífico para os doentes que não tomam concomitantemente outros medicamentos oculares tópicos ou sistêmicos. Estudos adicionais devem ser desenvolvidos para determinar a dosagem ideal de ómega-3 e os efeitos ao longo do tratamento. (145)

3.4.2.11. Saúde vascular

***Ruscus aculeatus* L.**

Ruscus aculeatus L. (Asparagaceae) apresenta saponinas (ruscina), flavonóides, esteróis, cumarina, triterpenos e outros componentes, encontrados na raiz da planta. Intervém na proteção endotelial e possui propriedades venotónicas. Efeitos adversos associados são raros. (146)

***Aesculus hippocastanum* L.**

Aesculus hippocastanum L. (Sapindaceae) possui saponinas (escina) e flavonoides na composição e propriedades venotônicas, anti-inflamatórias e protetoras do endotélio, com efeitos benéficos na insuficiência venosa e na doença hemorroidária. Na doença venosa periférica, esta planta apresenta eficácia semelhante às meias de compressão na melhoria dos sintomas e, no caso de doença hemorroidária, demonstra a melhoria de sintomas de ardor, prurido e hemorragia. Embora *Aesculus hippocastanum* L. seja geralmente bem tolerado, existem vários efeitos adversos conhecidos, incluindo problemas gastrointestinais, dores de cabeça, vertigens, prurido e reações alérgicas. (146)

***Vitis vinifera* L.**

Vitis vinifera L. (Vitaceae) apresenta compostos fenólicos relevantes como resveratrol, ácidos fenólicos (ácido gálico), catequinas, procianidinas e leucocianidinas. As folhas e as sementes são fontes dos compostos bioativos. O resveratrol e as procianidinas são benéficos na redução do risco de doenças microvasculares, devido à proteção endotelial, vasodilatadora e antiangiogénica. Embora geralmente bem tolerados, os extratos de *vitis vinifera* L. podem causar problemas gastrointestinais (náuseas, anorexia e dores de cabeça) e reações alérgicas. (146)

***Ginkgo biloba* L.**

Ginkgo biloba L. contém terpenos trilactonas (ginkgolides e bilobalides) e flavonoides (quercetina e *kaempferol*). Ao nível microvascular, apresenta propriedades vasodilatadoras e protetoras do endotélio. Em relação à sua atividade vasodilatadora, a suplementação com *Ginkgo biloba* L. tem demonstrado o aumento da perfusão vascular ao nível do cérebro, retina, cóclea e das artérias coronárias. (146) Tem sido investigado na demência, embora a eficácia não tenha sido comprovada e os resultados sejam contraditórios. (147)

O *Ginkgo biloba* é geralmente seguro e bem tolerado. Contudo, há casos relatados de eventos hemorrágicos, incluindo sangramento intracraniano grave. Por isso, o uso de *Ginkgo biloba* em doentes com distúrbios hemorrágicos ou que tomam anti-inflamatórios não esteroides, anticoagulantes, gengibre, alho e *ginseng* requer precaução, devido ao potencial risco de hemorragia. Os doentes com diabetes devem monitorizar a glicémia devido ao efeito do *Ginkgo* no aumento da glicémia. Além disso, o uso de *Ginkgo biloba* pode ainda diminuir o limiar de convulsão em doentes com epilepsia ou propensos a convulsões. Devido às suas propriedades como inibidor da monoamina oxidase, pode induzir a síndrome serotoninérgica em doentes que tomam antidepressivos em simultâneo. É ainda contraindicado em grávidas, mulheres lactantes ou bebés. (147)

3.4.2.12. Vias urinárias

***Vaccinium macrocarpon* e probióticos**

As evidências sobre o uso de SA com arando (*Vaccinium macrocarpon*) e probióticos são limitadas. Na revisão sistemática de Llano, D., Moreno-Arribas, M. e Bartolomé, B. (2020), os resultados apoiam evidências consideráveis sobre o uso de SA com arando em alternativa total ou parcial aos antibióticos em infecções do trato urinário inferior, embora a eficácia seja dependente do indivíduo e/ou caso. (148)

3.4.3. Grupos específicos da população

3.4.3.1. Grávidas

Na tabela 3 encontra-se listada a suplementação recomendada durante a gravidez.

Tabela 3 – Suplementação recomendada na grávida, sendo dado destaque aos micronutrientes que mais afetam a saúde materna e a gravidez. (76,149)

Suplementação	Benefícios
Ácido fólico 0,4 mg/dia	Redução de defeitos congênitos do tubo neural. Inicia-se no mês anterior à concepção e mantém-se pelo menos durante o primeiro trimestre. No caso de história prévia de malformações, a dose indicada de ácido fólico é de 4 mg por dia. No entanto, a suplementação com ácido fólico pode representar riscos à saúde em determinadas condições, como anemia megaloblástica e nos casos de insuficiência hepática. Nestas condições, a suplementação com 5-metiltetrahidrofolato é preferível à de ácido fólico, pois não requer ativação metabólica e é diretamente biodisponível para a mãe e para o feto
Ferro	É recomendada a suplementação em baixa dose durante o segundo trimestre de gravidez, em mulheres sem risco de deficiência de ferro. Em grávidas com anemia prévia, a suplementação deve ser recomendada desde o início da gravidez, uma vez que, reduz o risco de baixo peso à nascença, parto prematuro e diagnóstico de recém-nascido pequeno para a idade gestacional
200 µg de iodo	A suplementação é indicada antes da concepção e durante a gravidez e lactação, pois diminui o risco de cretinismo e contribui para uma função cognitiva normal
10 mg de luteína e 2 mg de zeaxantina	Revela níveis de <i>stress</i> oxidativo mais baixos nos recém-nascidos, comparativamente aos recém-nascidos de mães que não tomaram esta suplementação
Colina	Recomendada suplementação durante pelo menos o segundo e o terceiro trimestre da gravidez, pois melhora a velocidade de processamento e reduz o risco de atraso no desenvolvimento sensorial
DHA	Diminui o risco de parto prematuro e permite maior peso médio, comprimento e perímetro cefálico à nascença
Vitamina A	Recomendada em áreas com elevado risco de deficiência, permitindo a redução significativa na incidência de cegueira noturna gestacional e do risco de anemia na grávida, bem como, do risco de malformações congénitas
Vitamina D (200-600 UI)	Reduz o risco de diabetes gestacional, baixo peso à nascença e também pode afetar o crescimento esquelético, aumentando o comprimento infantil e o perímetro cefálico
Vitamina B12	Em regiões geográficas cujas dietas são geralmente pobres em micronutrientes, a suplementação em vitamina B12 é benéfica, particularmente em mães vegetarianas e <i>vegans</i> . Segundo uma revisão sistemática de Wahbeh F. e Mange M. (2021), há evidência da associação entre a deficiência de vitamina B12 e o desenvolvimento de defeitos no tubo neural

3.4.3.2. Mulheres lactantes

O leite materno carece de nutrientes essenciais, incluindo ferro, iodo, ácido fólico e vitamina D, e pode ter baixos níveis de ácidos gordos ómega-3. Por isso, quando existe amamentação exclusiva, pode ser particularmente necessário um SA para atingir os níveis adequados de micronutrientes. (76)

Prebióticos, probióticos e simbióticos

A ingestão de prebióticos, probióticos e simbióticos, principalmente durante a lactação contribui benéficamente para a colonização da microbiota intestinal de recém-nascidos e conseqüentemente para um adequado desenvolvimento do sistema imunitário, particularmente importante em recém-nascidos de cesariana. (150)

3.4.3.3. Neonatos, lactentes e crianças

Carotenoides

Em bebês, a suplementação com zeaxantina e luteína é segura e eficaz na redução do *stress* oxidativo e da inflamação. A luteína e a zeaxantina atuam como filtro visual e conferem proteção contra os efeitos nocivos da luz solar e da luz emitida por dispositivos eletrônicos. Há evidência que sugere que a luteína pode desempenhar um papel importante na regulação do volume do cérebro ou crescimento estrutural no desenvolvimento ou remodelação de neurónios. Evidências adicionais apoiam o papel da luteína no desenvolvimento cognitivo, pois níveis mais elevados de luteína no leite materno aos 3-5 meses após o parto estão associados a uma melhor memória infantil. (76)

Ácidos gordos ómega-3

A suplementação com ácidos gordos ómega-3 pode ser importante para o desenvolvimento cognitivo e visual. Uma diminuição na ocorrência de infeções respiratórias superiores, bem como, no desenvolvimento de atopia foi relatado quando lactentes saudáveis a termo foram alimentados com fórmula suplementada com AA e DHA. (76)

Vitamina D

A suplementação com vitamina D promove o crescimento ósseo ideal e reduz o risco de raquitismo em bebês. A dose atual recomendada de vitamina D é de 400 UI e doses mais elevadas não demonstraram benefícios acrescidos. (76)

3.4.3.4. Idosos

A suplementação nutricional oral deve ser recomendada em idosos com desnutrição ou em risco de desnutrição com condições crônicas, quando a dieta e os alimentos fortificados não sejam suficientes para aumentar a ingestão dietética e atingir as necessidades nutricionais. Em caso de idosos com desnutrição ou em risco de desnutrição, a suplementação deve fornecer pelo menos 400 kcal/dia, incluindo 30 g ou mais de proteína/dia durante pelo menos um mês. A eficácia e o benefício devem ser avaliados mensalmente. O tipo de suplementação, sabor, textura e tempo de consumo devem ser adaptados a cada doente e suas capacidades alimentares. (151)

3.5. Interações

Os SA podem interagir com medicamentos, através de interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas. As interações farmacodinâmicas alteram a ação do medicamento no organismo. O efeito pode ser aditivo, sinérgico ou antagônico. As interações farmacocinéticas consistem em qualquer alteração na absorção, distribuição, metabolismo e na excreção do medicamento no organismo. (152)

A toma simultânea de SA contendo plantas e extratos botânicos e medicamentos pode resultar em interações graves. A tabela 4 resume as principais interações entre medicamentos e SA.

Tabela 4 – Principais interações entre medicamentos e suplementos alimentares contendo plantas e extratos botânicos. (126)

Ingrediente do SA	Fármaco ou classe farmacoterapêutica	Interação
<i>Camellia sinensis</i>	Bloqueadores beta, anti-retrovirais, quimioterapia	Redução da eficácia da medicação
	Anticoagulantes	Aumento da eficácia da medicação
<i>Ginkgo biloba</i>	Ansiolíticos, anticonvulsivantes, antidepressores, antidiabéticos orais e anti-retrovirais e omeprazol	Redução da eficácia da medicação
	Varfarina	Aumento da eficácia da medicação
<i>Hypericum perforatum</i>	Verapamilo, teofilina e digoxina ciclosporina, varfarina, inibidores de protéase, venlafaxina, estatinas, contraceptivos orais	Redução da eficácia da medicação
<i>Panax ginseng</i>	Bloqueadores dos canais de cálcio, quimioterapia, anti-retrovirais, algumas estatinas, antidepressores e varfarina	Redução da eficácia da medicação
<i>Silybum marianum</i>	Losartan, varfarina, fenitoína, Diazepam	Redução da eficácia da medicação

4. Papel do farmacêutico

Estudos indicam que os farmacêuticos carecem de conhecimento geral sobre os SA, particularmente no conhecimento da segurança e eficácia de SA e de interações entre SA e medicamentos (153,154). Por isso, recursos de elevada qualidade sobre a segurança, eficácia e qualidade dos SA devem ser facilmente acessíveis aos farmacêuticos, uma vez que o aconselhamento farmacêutico é de extrema importância para assegurar o consumo adequado de SA. Especialmente, os farmacêuticos comunitários, são muitas vezes o primeiro recurso para os utentes e em alguns casos têm conhecimento sobre patologias, consumo de medicamentos e/ou SA e estilos de vida de cada utente. Como tal, o farmacêutico desempenha um papel crucial para avaliar qual o SA mais indicado, tendo também em conta os benefícios e os riscos dos SA e as necessidades em micronutrientes do utente, especialmente quando pertencem a grupos mais vulneráveis da população como crianças, grávidas, mulheres lactantes e idosos. Além disso, o farmacêutico deve, na maioria das situações, aconselhar o utente a fazer uma avaliação médica. (155–157)

5. Conclusão

A realidade atual evoca a necessidade urgente de harmonização quanto à aplicação e interpretação da regulamentação aplicável aos SA nos diferentes países, inclusive a classificação desta categoria deveria ser universal. Da mesma forma, as quantidades máximas de vitaminas e minerais e de outros ingredientes dos SA deveriam ser fixadas conforme as mesmas *guidelines*. Entidades reguladoras competentes dos SA deveriam realizar ensaios clínicos antes da comercialização de SA, assegurando a avaliação prévia da qualidade, segurança e eficácia. Todas as alterações mencionadas poderiam culminar numa maior proteção da saúde pública dos consumidores.

Embora uma dieta variada e equilibrada seja suficiente para fornecer todos os nutrientes necessários ao desenvolvimento e à manutenção da saúde, existem situações específicas que beneficiam de suplementação, nomeadamente a suplementação com ácido fólico na gravidez e a presença de deficiências em micronutrientes como pelagra, escorbuto e raquitismo.

Ainda que geralmente seguros, os SA apresentam riscos associados, a ser conhecidos pelos utentes. Especial atenção deve ser dada ao consumo de SA para perda de peso, desempenho físico, e em menor grau, desempenho cognitivo devido à comercialização de SA frequentemente adulterados. Informar os utentes sobre os riscos mais relevantes é importante para evitar eventos com risco de vida, falência terapêutica e para um adequado acompanhamento da saúde do doente.

Embora transcendente a todos os ingredientes, principalmente em SA contendo plantas e extratos botânicos, esforços futuros devem ser realizados na tentativa de gerar evidência científica de elevada qualidade sobre a eficácia, segurança e qualidade, com ênfase sobre possíveis interações graves com medicamentos. É importante a existência de um *site* sobre SA onde esta informação fosse disponibilizada aos farmacêuticos, não só devido à carência de conhecimento geral sobre os SA ser ainda uma realidade, mas também, porque frequentemente são os primeiros profissionais de saúde com os quais o utente contacta.

Em suma, o farmacêutico desempenha um papel crucial na sociedade na avaliação do SA mais indicado, de acordo com a medicação, patologias e alergias do utente, bem como, os benefícios e os riscos dos SA, e ainda, as necessidades em micronutrientes do utente, especialmente quando pertencem a grupos mais vulneráveis da população como crianças, grávidas, mulheres lactantes e idosos. O farmacêutico deve saber reconhecer condições graves de deficiências ou de toxicidade, as quais deve reportar para consulta médica.

6. Referências bibliográficas

1. DGAV. Suplementos Alimentares [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.dgav.pt/faq/conteudo/alimentacao/alimentacao-humana/seguranca-alimentos/suplementos-alimentares/>.
2. Lam M, Khoshkhat P, Chamani M, Shahsavari S, Dorkoosh FA, Rajabi A, et al. In-depth multidisciplinary review of the usage, manufacturing, regulations & market of dietary supplements. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2021;67:102985.
3. Clausen A, Schlueter K. Motives for Using Food Supplements by Otherwise Healthy Adults: Historic and Current Perspectives with Special Focus on Germany. *Health Behav Policy Rev*. 2017;4(2):129–41.
4. Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse Effects Of Nutraceuticals And Dietary Supplements. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;06(58):583–601.
5. Crenn P. Benefits and risks of dietary supplements. *Nutrition Clinique et Metabolisme*. 2020;34(3):201–6.
6. Dwyer JT, Coates PM, Smith MJ. Dietary supplements: Regulatory challenges and research resources. *Nutrients*. 2018;10(1):41.
7. Regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2011.
8. Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho.
9. Regulamento (CE) n.º 178/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho de 28 de janeiro de 2002.
10. Produtos-Fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos. DGAV.
11. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.
12. Fronteira com suplementos alimentares [Internet]. Infarmed. [cited 2022 Aug 22]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira_sup_alimentares
13. Regulamento (CE) n.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro de 2006.
14. Regulamento (CE) n.º 1881/2006 da Comissão de 19 de dezembro de 2006.

15. Regulamento (CE) n.º 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 2008.
16. Regulamento (CE) n.º 1334/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 2008.
17. Regulamento (UE) n.º 2015/2283 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de novembro de 2015.
18. Regulamento (CE) n.º 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro de 2006.
19. Regulamento (CE) n.º 1170/2009 da Comissão de 30 de novembro de 2009.
20. Regulamento (UE) n.º 432/2012 da Comissão de 16 de maio de 2012.
21. Scientific Committee on Food., Scientific Panel on Dietetic Products N and Allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority; 2006.
22. Comissão Europeia [Internet]. [cited 2022 Aug 21]. Available from: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/european-commission_pt
23. Regulamento (UE) n.º 828/2014 da Comissão de 30 de julho de 2014. 2014.
24. Perguntas Frequentes-FAQ Suplementos Alimentares. DGAV. 2019.
25. Departamento de Riscos Alimentares e Laboratórios, editor. Suplementos Alimentares. In: Riscos e Alimentos. ASAE; 2021.
26. Martins AS, Ponte AL, Mousinho C, Bragança F, Hergy F, Guerra LN, et al. Boletim de Farmacovigilância [Internet]. Vol. 21, Infarmed. 2017 [cited 2022 Aug 21]. Available from: <http://www.elsevier.pt/pt/>.
27. Rajagopal S, Gupta A, Parveen R, Shukla N, Bhattacharya S, Naravula J, et al. Vitamin K in human health and metabolism: A nutri-genomics review. Trends Food Sci Technol. 2021;119:412–27.
28. Herness J, Svarverud J, Koenigsberger D, Hoy K. Vitamin supplementation in healthy patients: What does the evidence support? J Fam Pract. 2021;70(8):386–98.
29. Garg M, Sharma A, Vats S, Tiwari V, Kumari A, Mishra V, et al. Vitamins in Cereals: A Critical Review of Content, Health Effects, Processing Losses, Bioaccessibility,

- Fortification, and Biofortification Strategies for Their Improvement. *Front Nutr.* 2021;8:586815.
30. Nicolov M, Cocora M, Buda V, Danciu C, Duse AO, Watz C, et al. Hydrosoluble and liposoluble vitamins: New perspectives through ADMET analysis. *Medicina (B Aires).* 2021;57(11):1204.
 31. Sousa C, Moutinho C, F. Vinha A, Matos C. Trace Minerals in Human Health: Iron, Zinc, Copper, Manganese and Fluorine. *Int J Sci Res Methodol.* 2019;13(3):57–80.
 32. Tako E. Dietary trace minerals. *Nutrients.* 2019;11(11):2823.
 33. Botanicals [Internet]. EFSA. [cited 2022 Mar 19]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/botanicals>
 34. Bilia AR, Costa M do C. Medicinal plants and their preparations in the European market: Why has the harmonization failed? The cases of St. John's wort, valerian, ginkgo, ginseng, and green tea. *Phytomedicine.* 2021;81.
 35. Suroowan S, Abdallah HH, Mahomoodally MF. Herb-drug interactions and toxicity: Underscoring potential mechanisms and forecasting clinically relevant interactions induced by common phytoconstituents via data mining and computational approaches. *Food and Chemical Toxicology.* 2021;156:112432.
 36. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;137:105640.
 37. Francisco Guarner, Mary Ellen Sanders, Rami Eliakim, Richard Fedorak, Alfred Gangl, James Garisch, et al. *Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia: Probióticos e Prebióticos.* World Gastroenterology Organisation. 2017.
 38. Barkhidarian B, Roldos L, Iskandar MM, Saedisomeolia A, Kubow S. Probiotic Supplementation and Micronutrient Status in Healthy Subjects: A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrients.* 2021;13:3001.
 39. Shamasbi SG, Ghanbari-Homayi S, Mirghafourvand M. The effect of probiotics, prebiotics, and synbiotics on hormonal and inflammatory indices in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2019;59:433–50.

40. Penumetcha SS, Ahluwalia S, Irfan R, Khan SA, Rohit Reddy S, Vasquez Lopez ME, et al. The Efficacy of Probiotics in the Management of Helicobacter Pylori: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(12):e20483.
41. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9).
42. Goel A, Pothineni NV, Singhal M, Paydak H, Saldeen T, Mehta JL. Fish, Fish Oils and Cardioprotection: Promise or Fish Tale? *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3703.
43. van Dael P. Role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in human nutrition and health: Review of recent studies and recommendations. *Nutr Res Pract*. 2020;15(2):137–59.
44. Holeček M. Side Effects of Amino Acid Supplements. *Physiol Res*. 2022;71(1):29–45.
45. Bifari F, Ruocco C, Decimo I, Fumagalli G, Valerio A, Nisoli E. Amino acid supplements and metabolic health: a potential interplay between intestinal microbiota and systems control. *Genes Nutr*. 2017 Oct 4;12(1):27.
46. VanPutte CL, Regan JL, Russo AF. Seeley's anatomy & physiology. 11th ed. McGraw-Hill Education,; 2017. 1–1262 p.
47. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander: fisiologia Humana. 14th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. 1–1149 p.
48. Martini L, Pecoraro L, Salvottini C, Piacentini G, Atkinson R, Pietrobelli A. Appropriate and inappropriate vitamin supplementation in children. *J Nutr Sci*. 2020;9(e20):1–8.
49. Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A update: Forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. *Nutrients*. 2021;13(5):1703.
50. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *The Lancet*. 2020;397:233–48.
51. West KP, Wu LSF, Ali H, Klemm RDW, Edmond KM, Hurt L, et al. Early neonatal vitamin A supplementation and infant mortality: an individual participant data meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2018;104(3):217–26.
52. Geraldine Moses AM. The safety of commonly used vitamins and minerals. *Aust Prescr*. 2021;44(4):119–23.

53. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition*. 2022;41(6):1357–424.
54. Borgan SM, Khan LZ, Makin V. Hypercalcemia and vitamin A: A vitamin to keep in mind. *Cleve Clin J Med*. 2022;89(2):99–105.
55. Yee MMF, Chin KY, Ima-Nirwana S, Wong SK. Vitamin A and bone health: A review on current evidence. *Molecules*. 2021;26(6):1757.
56. Martiniakova M, Babikova M, Mondockova V, Blahova J, Kovacova V, Omelka R. The Role of Macronutrients, Micronutrients and Flavonoid Polyphenols in the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Nutrients*. 2022;14(3):523.
57. Starek M, Mierzwa J, Gumułka P, Dąbrowska M. Vitamin D—current stage of knowledge about analysis and supplementation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;
58. López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Pérez-López FR, Mezones-Holguín E, Chedraui P. Vitamin D, menopause, and aging: quo vadis? *Climacteric*. 2019;23(2):123–9.
59. Machado V, Lobo S, Proença L, Mendes JJ, Botelho J. Vitamin D and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(8):2177.
60. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients*. 2022;14(9):1900.
61. Zhong X, Xiong Y, Wei D, Wang S, Xiao Z, Liu M, et al. The influence of maternal vitamin D supplementation on infant vitamin D status: a systematic review and meta-analyses. *Complement Ther Med*. 2020;52:102491.
62. Floreskul V, Juma FZ, Daniel AB, Zamir I, Rawdin A, Stevenson M, et al. Cost-Effectiveness of Vitamin D Supplementation in Pregnant Woman and Young Children in Preventing Rickets: a Modeling Study. *Front Public Health*. 2020;8:439.
63. Yang CS, Luo P, Zeng Z, Wang H, Malafa M, Suh N. Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols. *Mol Carcinog*. 2020;59(4):365–89.
64. Traber MG, Head B. Vitamin E: How much is enough, too much and why! *Free Radic Biol Med*. 2021;177:212–25.
65. Chen J, Guo Q, Pei YH, Ren QL, Chi L, Hu RK, et al. Effect of a short-term vitamin E supplementation on oxidative stress in infertile PCOS women under ovulation induction: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):69.

66. Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. Vitamin K as a diet supplement with impact in human health: Current evidence in age-related diseases. *Nutrients*. 2020;12(1):138.
67. Ho HJ, Komai M, Shirakawa H. Beneficial Effects of Vitamin K Status on Glycemic Regulation and Diabetes Mellitus: A Mini-Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2485.
68. Caluwé R, Verbeke F, de Vriese AS. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;35(1):23–33.
69. Hrubša M, Siatka T, Nejmanová I, Vopršalová M, Krčmová LK, Matoušová K, et al. Biological Properties of Vitamins of the B-Complex, Part 1: Vitamins B1, B2, B3, and B5. *Nutrients*. 2022;14(3):484.
70. Doley J. Vitamins and Minerals in Older Adults: Causes, Diagnosis, and Treatment of Deficiency. In: *Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging*. Elsevier Inc.; 2017. p. 125–37.
71. Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen EHJM, Hageman GJ, Bast A, Haenen GRMM. The vitamin B6 paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B6 function. *Toxicology in Vitro*. 2017;44:206–12.
72. Mary J. Brown, Muhammad Atif Ameer, Kevin Beier. Vitamin B6 Deficiency [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021 [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470579/#!po=90.0000>.
73. Lipner SR. Rethinking biotin therapy for hair, nail, and skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1236–8.
74. Waqas B, Wu A, Yim E, Lipner SR. A survey-based study of physician practices regarding biotin supplementation. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020;33(1):573–4.
75. Karlyle G. Bistas, Prasanna Tadi. Biotin [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022 [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554493/#!po=85.0000>.
76. Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, Moskal K, Maukonen J, Alexander DE, et al. Nutritional gaps and supplementation in the first 1000 days. *Nutrients*. 2019;11(12):2891.

77. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(3).
78. Kashif M K, Ishwarlal J. Folic Acid Deficiency [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022 [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377/#!po=95.4545>.
79. Batista KS, Cintra VM, Lucena PAF, Manhães-De-Castro R, Toscano AE, Costa LP, et al. The role of vitamin B12 in viral infections: A comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutr Rev*. 2021;00(0):1–18.
80. Loedin AK, Speijer D. Is There a Carcinogenic Risk Attached to Vitamin B12 Deficient Diets and What Should We Do About It? Reviewing the Facts. *Mol Nutr Food Res*. 2021;65(6):2000945.
81. Fanidi A, Carreras-Torres R, Larose TL, Yuan JM, Stevens VL, Weinstein SJ, et al. Is high vitamin B12 status a cause of lung cancer? *Int J Cancer*. 2019;145(6):1499–503.
82. Kouakanou L, Peters C, Brown CE, Kabelitz D, Wang LD. Vitamin C, From Supplement to Treatment: A Re-Emerging Adjunct for Cancer Immunotherapy? *Front Immunol*. 2021;12:765906.
83. Borran M, Dashti-Khavidaki S, Alamdari A, Naderi N. Vitamin C and kidney transplantation: Nutritional status, potential efficacy, safety, and interactions. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;41:1–9.
84. Capozzi A, Scambia G, Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas*. 2020;140:55–63.
85. Drake TM, Gupta V. Calcium [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022 [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557683/#!po=94.4444>.
86. Aznar-Lou I, Carbonell-Duacastella C, Rodriguez A, Mera I, Rubio-Valera M. Prevalence of Medication-Dietary Supplement Combined Use and Associated Factors. *Nutrients*. 2019;11(10):2466.
87. Agbabiaka TB, Spencer NH, Khanom S, Goodman C. Prevalence of drug-herb and drug-supplement interactions in older adults: a cross-sectional survey. *British Journal of General Practice*. 2018;68(675):e711–7.

88. Pardo MR, Garicano Vilar E, San Mauro Martín I, Camina Martín MA. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. *Nutrition*. 2021;89:111294.
89. Piuri G, Zocchi M, Porta M della, Ficara V, Manoni M, Zuccotti GV, et al. Magnesium in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2021;13(2):320.
90. Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in aging, health and diseases. *Nutrients*. 2021;13(2):463.
91. Ajib FA, Childress JM. Magnesium Toxicity [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021 [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554593/?report=reader#!po=88.4615>.
92. Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol*. 2018;97:1527–34.
93. Amor Royer, Tariq Sharman. Copper Toxicity [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022 [cited 2022 Jun 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557456/#!po=86.3636>.
94. Zhao F, Pan D, Wang N, Xia H, Zhang H, Wang S, et al. Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2021;200:516–25.
95. Piskin E, Cianciosi D, Gulec S, Tomas M, Capanoglu E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega*. 2022;7(24):20441–56.
96. Zhao X, Zhang X, Xu T, Luo J, Luo Y, An P. Comparative Effects between Oral Lactoferrin and Ferrous Sulfate Supplementation on Iron-Deficiency Anemia: A Comprehensive Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*. 2022;14(3):543.
97. Lorinczova HT, Begum G, Temouri L, Renshaw D, Zariwala MG. Co-Administration of Iron and Bioavailable Curcumin Reduces Levels of Systemic Markers of Inflammation and Oxidative Stress in a Placebo-Controlled Randomised Study. *Nutrients*. 2022;14(3):712.
98. Opazo MC, Coronado-Arrázola I, Vallejos OP, Moreno-Reyes R, Fardella C, Mosso L, et al. The impact of the micronutrient iodine in health and diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;62(6):1466–79.
99. Habibi N, Grieger JA, Bianco-Miotto T. A review of the potential interaction of selenium and iodine on placental and child health. *Nutrients*. 2020;12(9):2678.

100. Zwolak I. The Role of Selenium in Arsenic and Cadmium Toxicity: an Updated Review of Scientific Literature. *Biol Trace Elem Res.* 2019;193:44–63.
101. Turrubiates-Hernández FJ, Márquez-Sandoval YF, González-Estevez G, Reyes-Castillo Z, Muñoz-Valle JF. The relevance of selenium status in rheumatoid arthritis. *Nutrients.* 2020;12(10):3007.
102. Augustsson A, Qvarforth A, Engström E, Paulukat C, Rodushkin I. Trace and major elements in food supplements of different origin: Implications for daily intake levels and health risks. *Toxicol Rep.* 2021;8:1067–80.
103. Banupriya N, Bhat BV, Sridhar MG. Role of Zinc in Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr.* 2021;88(7):696–702.
104. Ring M, Marchlewski A, Kaplan J. Dietary Supplements for Insomnia. *Curr Sleep Med Rep.* 2017;3(4):306–15.
105. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Lakhan and Vieira Nutrition Journal.* 2010;9:42.
106. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-żydecka K. *Passiflora incarnata* in neuropsychiatric disorders— a systematic review. *Nutrients.* 2020;12(12):3894.
107. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid Based Integr Med.* 2020;25:1–31.
108. Su KP, Tseng PT, Lin PY, Okubo R, Chen TY, Chen YW, et al. Association of Use of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids With Changes in Severity of Anxiety Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2018;1(5):e182327.
109. Mandatori D, Pelusi L, Schiavone V, Pipino C, di Pietro N, Pandolfi A. The dual role of vitamin K2 in “bone-vascular crosstalk”: Opposite effects on bone loss and vascular calcification. *Nutrients.* 2021;13(4):1222.
110. Grzejszczak P, Kurnatowska I. Role of Vitamin K in CKD: Is Its Supplementation Advisable in CKD Patients? *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(5):523–30.
111. Onakpoya IJ, Spencer EA, Perera R, Heneghan CJ. Effectiveness of curcuminoids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(4):420–33.

112. Majeed M, Majeed S, Narayanan NK, Nagabhushanam K. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel *Boswellia serrata* extract in the management of osteoarthritis of the knee. *Phytotherapy Research*. 2019;33(5):1457–68.
113. Pomeroy DE, Tooley KL, Probert B, Wilson A, Kemps E. A systematic review of the effect of dietary supplements on cognitive performance in healthy young adults and military personnel. *Nutrients*. 2020;12(2):545.
114. Avgerinos KI, Spyrou N, Bougioukas KI, Kapogiannis D. Effects of creatine supplementation on cognitive function of healthy individuals: A systematic review of randomized controlled trials. *Exp Gerontol*. 2018;108:166–73.
115. Sim M, Hong S, Jung S, Kim JS, Goo YT, Chun WY, et al. Vitamin C supplementation promotes mental vitality in healthy young adults: results from a cross-sectional analysis and a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2021;61(1):447–59.
116. Patan MJ, Kennedy DO, Husberg C, Hustvedt SO, Calder PC, Khan J, et al. Supplementation with oil rich in eicosapentaenoic acid, but not in docosahexaenoic acid, improves global cognitive function in healthy, young adults: results from randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(3):914–24.
117. Crawford C, Boyd C, Avula B, Wang YH, Khan IA, Deuster PA. A Public Health Issue: Dietary Supplements Promoted for Brain Health and Cognitive Performance. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2020;26(4):265–72.
118. Marmouzi I, Bouyahya A, Ezzat SM, el Jemli M, Kharbach M. The food plant *Silybum marianum* (L.) Gaertn.: Phytochemistry, Ethnopharmacology and clinical evidence. *J Ethnopharmacol*. 2020;265:113303.
119. Pickova D, Ostry V, Toman J, Malir F. Presence of Mycotoxins in Milk Thistle (*Silybum marianum*) Food Supplements: A Review. *Toxins (Basel)*. 2020;12(12):782.
120. Valenzuela PL, Morales JS, Emanuele E, Pareja-Galeano H, Lucia A. Supplements with purported effects on muscle mass and strength. *Eur J Nutr*. 2019;58(8):2983–3008.
121. Heilesen JL, Funderburk LLK. The effect of fish oil supplementation on the promotion and preservation of lean body mass, strength, and recovery from physiological stress in young, healthy adults: a systematic review. *Nutr Rev*. 2020;78(12):1001–14.

122. Mehrabani S, Askari G, Miraghajani M, Tavakoly R, Arab A. Effect of coenzyme Q10 supplementation on fatigue: A systematic review of interventional studies. *Complement Ther Med*. 2019;43:181–7.
123. Shokri-Mashhadi N, Kazemi M, Saadat S, Moradi S. Effects of select dietary supplements on the prevention and treatment of viral respiratory tract infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(6):805–21.
124. Mousa HAL, MBChB Ms. Prevention and Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2016;22(1):166–74.
125. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2021;6(1).
126. Williams CT. Herbal Supplements: Precautions and Safe Use. *Nursing Clinics of North America*. 2021;56(1):1–21.
127. Başaran N, Paslı D, Başaran AA. Unpredictable adverse effects of herbal products. *Food and Chemical Toxicology*. 2022;159:112762.
128. Jakopin Ž. Risks associated with fat burners: A toxicological perspective. *Food and Chemical Toxicology*. 2018;123:205–24.
129. Inayat F, Majeed CN, Ali NS, Hayat M, Vasim I. The risky side of weight-loss dietary supplements: Disrupting arrhythmias causing sudden cardiac arrest. *BMJ Case Rep*. 2018;11(1):e227531.
130. Batsis JA, Apolzan JW, Bagley PJ, Blunt HB, Divan V, Gill S, et al. A Systematic Review of Dietary Supplements and Alternative Therapies for Weight Loss. *Obesity*. 2021;29(7):1102–13.
131. Watanabe M, Risi R, Masi D, Caputi A, Balena A, Rossini G, et al. Current evidence to propose different food supplements for weight loss: A comprehensive review. *Nutrients*. 2020;12(9):2873.
132. Álvarez-Arraño V, Martín-Peláez S. Effects of probiotics and synbiotics on weight loss in subjects with overweight or obesity: A systematic review. *Nutrients*. 2021;13(10):3627.

133. Tabrizi R, Tamtaji OR, Lankarani KB, Akbari M, Dadgostar E, Dabbaghmanesh MH, et al. The effects of resveratrol intake on weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;60(3):375–90.
134. Dominguez LJ, Veronese N, Barbagallo M. Magnesium and hypertension in old age. *Nutrients*. 2020;13(1):139.
135. Loubser L, Weider KI, Drake SM. Acute liver injury induced by red yeast rice supplement. *BMJ Case Rep*. 2019;12:e227961.
136. Regulamento (UE) 2022/860 da Comissão de 1 de junho de 2022.
137. Minamizuka T, Koshizaka M, Shoji M, Yamaga M, Hayashi A, Ide K, et al. Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021;30(3):424–35.
138. Cirillo C, Capasso R. Constipation and botanical medicines: An overview. *Phytotherapy Research*. 2015;29(10):1488–93.
139. Corbett GA, Crosby DA, McAuliffe FM. Probiotic therapy in couples with infertility: A systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;256:95–100.
140. Rodriguez-Arrastia M, Martinez-Ortigosa A, Rueda-Ruzafa L, Ayora AF, Ropero-Padilla C. Probiotic Supplements on Oncology Patients' Treatment-related Side Effects: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4265.
141. Zhang XF, Guan XX, Tang YJ, Sun JF, Wang XK, Wang WD, et al. Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2021;60(5):2855–75.
142. Underwood MA. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2018;54:405–12.
143. Trivić I, Niseteo T, Jadrešin O, Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children—systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2020;180:339–51.
144. Feng L, Nie K, Jiang H, Fan W. Effects of lutein supplementation in age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2019;14(12):e0227048.

145. Chi SC, Tuan HI, Kang YN. Effects of polyunsaturated fatty acids on nonspecific typical dry eye disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2019;11(5):942.
146. Raposo A, Saraiva A, Ramos F, Carrascosa C, Raheem D, Bárbara R, et al. The role of food supplementation in microcirculation—a comprehensive review. *Biology (Basel)*. 2021;10(7):616.
147. Nguyen T, Alzahrani T. *Gingko Biloba* [Internet]. StatPearls Publishing ; 2022 [cited 2022 Aug 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541024/#!po=98.0000>.
148. de Llano DG, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry polyphenols and prevention against urinary tract Infections: Relevant considerations. *Molecules*. 2020;25(15):3523.
149. Ferrazzi E, Tiso G, di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;253:312–9.
150. Martín-Peláez S, Cano-Ibáñez N, Pinto-Gallardo M, Amezcua-Prieto C. The Impact of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics during Pregnancy or Lactation on the Intestinal Microbiota of Children Born by Cesarean Section: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(2):341.
151. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1):10–47.
152. Choi JH, Ko CM. Food and Drug Interactions. *J Lifestyle Med* [Internet]. 2017;7(1):1–9. Available from: <http://www.jlifestylemed.org/journal/DOIx.php?id=10.15280/jlm.2017.7.1.1>
153. Coon SA, Stevens VW, Brown JE, Wolff SE, Wrobel MJ. Comparison of dietary supplement product knowledge and confidence between pharmacists and health food store employees. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2015;55(2):161–8.
154. Hijazi MA, Shatila H, El-Lakany A, Aboul Ela M, Kharroubi S, Alameddine M, et al. Beliefs, practices and knowledge of community pharmacists regarding complementary and alternative medicine: National cross-sectional study in Lebanon. *BMJ Open*. 2019;9(3):e025074.
155. *Vitamins & supplements: guide for pharmacists* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 21]. Available from: www.PharmacyTimes.com.

156. al Aqeel S, Abanmy N, AlShaya H, Almeshari A. Interventions for improving pharmacist-led patient counselling in the community setting: A systematic review. *Syst Rev.* 2018;7(1):71.
157. Ng JY, Tahir U, Dhaliwal S. Barriers, knowledge, and training related to pharmacists' counselling on dietary and herbal supplements: a systematic review of qualitative studies. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):499.