



Amadeu Filipe Ferreira Ribeiro

Adulteração de suplementos alimentares por adição de compostos com ação farmacológica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Manuel Martins Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Amadeu Filipe Ferreira Ribeiro

Adulteração de suplementos alimentares por adição de compostos com ação farmacológica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Manuel Martins Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Amadeu Filipe Ferreira Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010141088, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Setembro de 2015.

(Amadeu Filipe Ferreira Ribeiro)

O Tutor

(Professor Doutor João Manuel Martins Leitão)

O Aluno

(Amadeu Filipe Ferreira Ribeiro)

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Lista de siglas e abreviaturas	4
Introdução	5
Suplementos Alimentares	7
Rotulagem	7
Autoridade competente e Colocação no mercado	8
Fiscalização	8
Enquadramento legal dos suplementos alimentares.....	9
Consumo de suplementos alimentares em Portugal.....	9
Suplementos Alimentares sujeitos a adulteração.....	11
Suplementos para redução do peso corporal	11
Suplementos para melhorar o desempenho sexual	15
Suplementos para melhorar o ganho de massa muscular	17
Suplementos para melhorar a saúde da próstata.....	19
Conclusão.....	20
Bibliografia	21

Resumo

Os suplementos alimentares fazem parte de um mercado que está em grande expansão. Cada vez mais pessoas recorrem à sua toma, com os mais variados objetivos, desde o fortalecimento do organismo até a razões estéticas.

A adição de determinados compostos com ação farmacológica a suplementos alimentares está enquadrada legalmente. No entanto, ano após ano, são detetados no mercado diversos suplementos alimentares adulterados com fármacos. As categorias de suplementos que mais sofrem este tipo de adulteração são os suplementos para emagrecer, para melhorar o desempenho sexual e os destinados ao ganho de massa muscular. Entre as substâncias encontradas estão fármacos aprovados e seus análogos, fármacos já retirados do mercado e fármacos ainda sob investigação.

A nível de regulamentar, a colocação de novos suplementos no mercado europeu é um processo relativamente fácil, pois estes são considerados géneros alimentícios. A responsabilidade pela segurança do produto pertence ao fabricante enquanto a fiscalização é feita pelas autoridades competentes. Como existe uma quantidade elevada de novos suplementos a entrarem no mercado todos os anos, as autoridades não conseguem assegurar uma correta vigilância dos mesmos.

Palavras-chave: Suplementos alimentares, regulamentação, consumo, adulteração, fármacos.

Abstract

Dietary supplements are part of a market that is booming. More and more take it with the most varied objectives, from body strengthening to aesthetic reasons.

The addition of certain compounds with pharmacological activity to Supplements are legally framed. However, year after year, are putting on the market several adulterated dietary supplements with drugs. The categories of supplements that suffer most adulterations are supplements for weight loss, sexual enhancement and intended for muscle gaining. Among the founded substances are approved drugs and their analogues, drugs withdrawn from the market and drugs under investigation.

On the regulatory approach, the placement of new supplements in the European market is a relatively easy process, as these are considered as food. Responsibility for the safety of the product belongs to the manufacturer while the inspection is made by the competent authorities. A large amount of new supplements enter to the market each year, so the authorities can't ensure proper monitoring of them.

Keywords: Dietary supplements, regulatory approach, consumption, adulterations, drugs.

Lista de siglas e abreviaturas

5-HT – Serotonina

AFSSAPS – Agência Francesa para a Segurança dos Produtos de Saúde

AIM – Autorizações de Introdução no Mercado

AR – Recetores Androgénicos

ASAE – Autoridade da Segurança Alimentar e Económica

CEGE/ISEG – Centro de Estudos de Gestão do Instituto Superior de Economia e Gestão

CHMP – Comité de Medicamentos para Uso Humano da EMA

DA – Dopamina

DDR – Dose Diária Recomendada

DE – Disfunção erétil

DGAV – Direcção-Geral de Alimentação e Veterinária

DNP – Dinitrofenol

DSHEA – *Dietary Supplement Health Education Act*

EAA – Esteróides Androgénicos Anabolizantes

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *U.S. Food and Drug Administration*

GMP – Monofosfato de Guanosina

GMPc – Monofosfato Cíclico de Guanosina

Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

INTERPOL – Organização Internacional de Polícia Criminal

ISRS – Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

NA – Noradrenalina

NO – Óxido Nítrico

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDE5 – Fosfodiesterase tipo 5

SA – Suplementos alimentares

SCOUT – *Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial*

Introdução

Atualmente, o uso de suplementos alimentares (SA) na população em geral é muito elevado. O mercado global foi estimado em mais de 60 bilhões de dólares no ano de 2006, tornando-se numa atividade muito atrativa para as indústrias (1).

O interesse surge também devido à facilidade com que se entra no mercado. Basta uma simples notificação ao organismo competente, para se poder comercializar o produto, não sendo necessário apresentar estudos que demonstrem a sua eficácia e segurança antes da comercialização (2).

De acordo com o *Dietary Supplement Health Education Act* (DSHEA) de 1994, a adulteração de um SA ocorre quando:

- + Apresenta um risco significativo de doença ou lesão quando utilizado de acordo com a rotulagem sugerida ou, se não marcado, sob normais condições de utilização;
- + É um ingrediente novo e carece de provas ou informações adequadas para garantir a sua segurança de uso;
- + Foi declarado um perigo iminente pelo secretário do Departamento de Saúde e Serviços Humanos;
- + Contém um ingrediente alimentar que está presente em quantidade suficiente para tornar o produto tóxico ou prejudicial à saúde humana (3).

Ao longo dos últimos anos a adulteração de SA tem vindo a ser abundante. Embora esta adulteração possa, em alguns casos, ser decorrente de manipulações inadequadas durante o processo de fabrico, há evidências que sugerem ser resultado de adulterações deliberadas, com o objetivo de vir a potenciar o efeito (4).

Os suplementos alimentares destinados a melhorar o desempenho sexual, a reduzir o peso corporal e os destinados ao *bodybuilding* são as classes que sofrem mais adulterações. Nestas categorias a contaminação faz-se maioritariamente através de fármacos (aprovados para prescrição e seus análogos, alguns ainda em estudo e outros já retirados do mercado), sendo esta a mais preocupante a nível da saúde. Existem outras categorias de SA que por vezes são identificadas com adulterantes, mas é numa menor escala (5).

A *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) possui uma listagem pública de todos os produtos em que foram identificadas substâncias adulterantes. De 2007 a 2015, foram emitidos 638 alertas, 43% deles pertencentes a produtos para melhorar o desempenho sexual, 40% para a redução do peso corporal, 14% para o *bodybuilding* e os restantes 3% relativos a suplementos variados. A própria FDA admite que a lista inclui apenas uma

pequena fração dos produtos potencialmente perigosos com ingredientes escondidos, isto porque não é capaz de testar e identificar todos os produtos comercializados como SA (6). Em Portugal, só durante o 1º trimestre de 2014, foram notificados para a Direcção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) 887 novos SA, o que mostra bem a impossibilidade de controlar todos os produtos (7).

Em Fevereiro de 2014, a Autoridade da Segurança Alimentar e Económica (ASAE) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) assinaram um protocolo de colaboração com o objetivo de reforçar a fiscalização dos suplementos alimentares que na sua composição contenham substâncias ativas utilizadas em medicamentos, combatendo assim o comércio ilícito de SA (8).

Posto isto, a realização desta Monografia tem como objetivo reunir a informação existente a nível legal, fazer uma breve referência ao consumo de SA, assim como abordar os casos mais comuns de adulterações que foram surgindo um pouco por todo o Mundo.

Suplementos Alimentares

Em Portugal, o Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de Junho, posteriormente alterado pelo Decreto-Lei n.º 296/2007 de 22 de Agosto, define os suplementos alimentares como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (9, 10). Os SA legalmente podem conter vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras, várias plantas e extratos de ervas (9, 10).

Este mesmo Decreto-Lei especifica todas as vitaminas e minerais, sob determinada forma química, possíveis de ser utilizados no fabrico de SA. As suas quantidades máximas são fixadas em função da toma diária, recomendada pelo fabricante, tendo em conta os limites superiores de segurança, as quantidades de vitaminas e minerais já ingeridas por outras fontes alimentares e as suas doses de referência. Para se garantir que um SA contém uma quantidade satisfatória de vitaminas e minerais, considera-se que a quantidade a tomar deva corresponder a 15% da Dose Diária Recomendada (DDR). Estas DDR vêm particularizadas no Decreto-Lei n.º 167/2004, de 7 de junho, posteriormente alterado pelo Decreto-Lei n.º 54/2010, de 28 de maio (9-12).

Rotulagem

Os SA nos seus rótulos devem conter a menção de “suplemento alimentar”, a sua toma diária recomendada, assim como a designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza, sendo as suas quantidades declaradas sob forma numérica. Devem possuir também uma advertência para não se exceder a dose da toma diária e para serem guardados fora do alcance das crianças. Devem ainda conter a indicação de que os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado (9, 10).

No entanto, a rotulagem, apresentação e publicidade dos SA não pode incluir menções que atribuam aos mesmos propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, assim como declarem expressa ou implicitamente que um regime alimentar equilibrado e variado não constitui uma fonte suficiente de nutrientes em geral.(9, 10) As alegações não devem ser falsas, suscitar dúvidas acerca da segurança de outros alimentos nem incentivar o consumo excessivo do suplemento (13).

Autoridade competente e Colocação no mercado

Os suplementos alimentares não necessitam de aprovação prévia para poderem ser comercializados. Para isso, o fabricante ou responsável pela colocação no mercado nacional deve notificar a autoridade competente de tal facto através do envio de uma cópia do rótulo utilizado no produto, assim como a tabela de notificação devidamente preenchida (Figura 1)(2).


 Ministério da Agricultura, Mar, Ambiente e Ordenamento do Território					DGAV Direção - Geral de Alimentação e Veterinária		
DIREÇÃO DE SERVIÇOS DE NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO Divisão de Alimentação Humana							
NOTIFICAÇÃO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES							Versão 2 23-01-2013
Verificação por check-list (SIM / NÃO)	Nome do produto, marca, apresentação	Nome e morada do Notificante	Nome e morada do Distribuidor	Nome e morada do Fabricante	Nome e morada do importador	No caso de alteração de rotulagem, especificar claramente de que se trata (alteração de ingredientes, apresentação, menções, novo rótulo com as mesmas indicações, etc)	Obs
Check-list verification (YES/NO)	Supplement name, brand name and presentation	Name and address of the company that notifies the product	Name and address of the distributor in Portugal	Name and address of the company that manufactures	Name and address of the importer company	Label alteration of a notified supplement (YES / NO). What kind of alteration?	

Figura 1 - Tabela de notificação a preencher pelo fabricante. Fonte: adaptado de (2)

Até agosto de 2007, o processo de notificação era enviado para a ASAE, tendo sido depois transferido para o Gabinete de Planeamento, Políticas e Administração Geral da Ministério da Agricultura e do Mar. Atualmente, é a DGAV quem está responsável pela tutela dos SA (14).

Fiscalização

Uma vez que os suplementos alimentares são considerados géneros alimentícios comuns, é da responsabilidade da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), no espaço europeu, garantir a segurança alimentar. No entanto, cada Estado

Membro dispõe de autoridade nacional própria. Assim, a fiscalização e a instrução de processos por qualquer infração, em Portugal, competem à ASAE e não ao Infarmed, como acontece com os medicamentos (15).

Nos EUA estas responsabilidades cabem à FDA, sendo que o processo acaba por desenrolar-se de forma idêntica. Para colocar um suplemento alimentar no mercado não é necessária aprovação prévia, e neste caso também não é necessário fazer nenhuma notificação à FDA. O fabricante do produto é quem assume a responsabilidade pela segurança, mas a FDA tem a responsabilidade de tomar medidas contra qualquer suplemento alimentar inseguro que chegue ao mercado (16).

Enquadramento legal dos suplementos alimentares

A regulamentação dos SA surgiu pela 1ª vez nos Estados Unidos da América (EUA), em 1994. Foi aprovado o DSHEA onde era dada a definição de SA, o que podiam ou não conter, a sua via de administração (oral) e todos os requisitos que era necessário respeitar (14). Assim, a legislação dos SA nos EUA ficou enquadrada no âmbito dos géneros alimentícios, acontecendo do mesmo modo na China. Na Austrália e Canadá, os suplementos encontram-se abrangidos pelas leis dos medicamentos enquanto no Japão, ainda não existe estabelecida nenhuma categoria específica para os SA (17).

A União Europeia, seguindo a mesma linha dos EUA, regulamentou pela primeira vez os suplementos alimentares a 10 de junho de 2002, aquando da adoção da Diretiva 2002/46/CE. Nela foram fixadas as normas relativas ao fabrico e comercialização de suplementos alimentares, com o objetivo de aproximar as legislações dos Estados-Membros (18).

Consumo de suplementos alimentares em Portugal

Os dados existentes sobre o consumo de SA são escassos. Existe um estudo de mercado publicado pela ASAE, em 2006, realizado pelo Centro de Estudos de Gestão do Instituto Superior de Economia e Gestão (CEGE/ISEG,) em que foi dado a conhecer os fatores de escolha, os segmentos de consumidores e outras características relativas ao consumo de suplementos alimentares em Portugal (19).

Da análise dos resultados é possível perceber a importância que os suplementos têm na população, uma vez que 99% dos entrevistados dizem conhecer ou já ter ouvido falar de SA, 81% diz consumir ou já ter consumido suplementos alimentares, e destes, mais de 70% são consumidores “regulares”. As Vitaminas e Minerais são as categorias com maior percentagem de utilização, com 65 e 52 pontos percentuais, respetivamente, seguidas dos vegetais/chás/plantas, com 38%, dos energéticos, com 34%, e por último surgem os dietéticos com 26% de utilizadores (Figura 2).

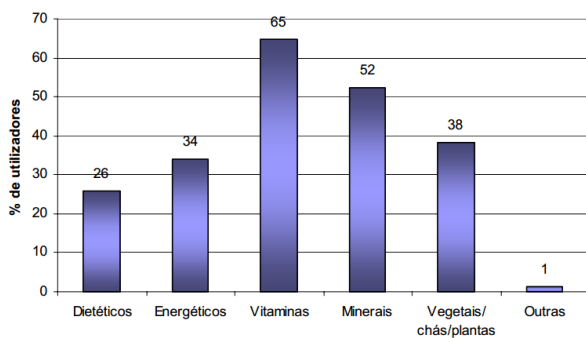


Figura 2 - Consumo de SA por categorias pela população Portuguesa. Fonte: Adaptado de (19).

As mulheres são o género que mais consome suplementos alimentares (Figura 3), sendo a sua compra realizada essencialmente em farmácias e lojas de produtos naturais (Figura 4).

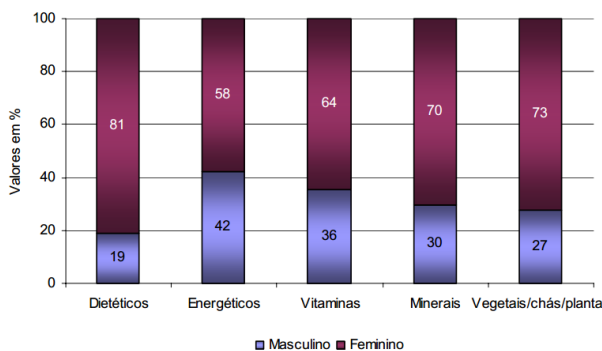


Figura 3 - Consumo de SA por categorias e por sexo. Fonte: Adaptado de (19).

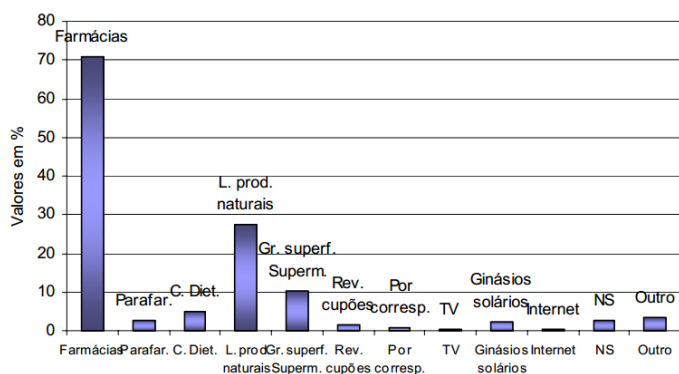


Figura 4 - Local de compra preferencial de SA. Fonte: Adaptado de (19).

No que diz respeito ao motivo para o seu consumo, surgem o fortalecimento e/ou prevenção, com 29% das respostas, o cansaço e/ou concentração, com 26%, a saúde, com 22% e outras razões, com 17%. Por último, surgem as razões de estética, com 10% (Figura 5).

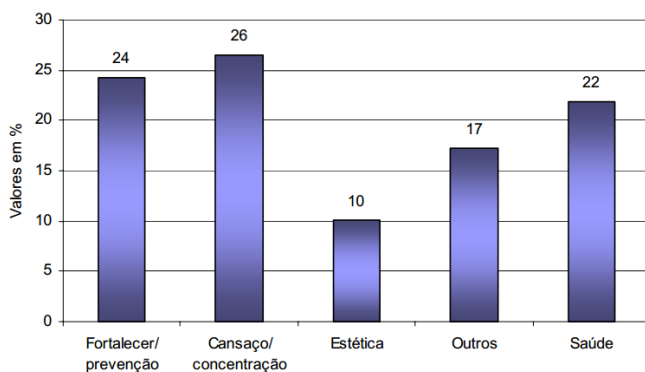


Figura 5 - Motivação para o consumo dos SA *Fonte: Adaptado de (19).*

Por fim, em termos de regularidade de consumo de SA, cerca de metade dos consumidores (47%) fazem um consumo por períodos limitados e irregulares, enquanto 29% consome durante todo o ano e 24% consome por períodos limitados mas regulares (Figura 6). (19)

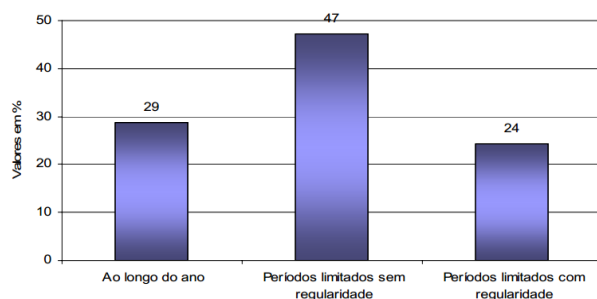


Figura 6 - Regularidade do consumo de SA *Fonte: Adaptado de (19)*

Suplementos Alimentares sujeitos a adulteração

Suplementos para redução do peso corporal

Em 2014, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 39% dos adultos com mais de 18 anos tinham excesso de peso e 13% eram obesos. Cerca de 2 bilhões de adultos tinham excesso de peso e, destes, meio bilhão eram obesos (20).

A maior preocupação com a aparência e a procura de um corpo perfeito levam a que as vendas de SA para emagrecer tenham crescido exponencialmente. Uma dieta equilibrada e exercício físico são as soluções universais para a perda de peso, mas como nem sempre são fáceis de atingir, muitas pessoas começam a tomar suplementos para tornar o processo mais fácil e rápido.

O composto mais adicionado a SA para aumentar a eficácia da sua ação é, sem dúvida, a sibutramina (Figura 7). Aproximadamente 91% dos suplementos para a perda de peso, que foram reportados pela FDA como adulterados, continham este composto (6).

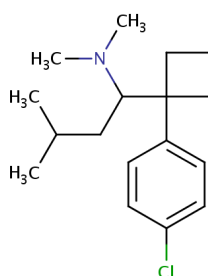


Figura 7- Estrutura química da Sibutramina. Fonte: Adaptado de(21)

Em Novembro de 2008, a Agência Francesa para a Segurança dos Produtos de Saúde (AFSSAPS) emitiu um alerta relativo à morte de uma jovem após a toma de um suplemento alimentar, para a perda de peso, denominado “Best Life”. Com a análise ao produto, ficou demonstrado que as cápsulas continham sibutramina (22).

A sibutramina é um medicamento usado para o tratamento da obesidade a longo prazo e a sua acção pode ser explicada por várias razões. Primeiro, promove o aumento da saciedade ao inibir seletivamente a recaptção pré-sináptica da serotonina (5-HT), Noradrenalina (NA) e, em menor escala, da Dopamina (DA). Segundo, aumenta a libertação de neuropetideos anorexigénios no Núcleo Arcuato, promovendo também, consequentemente, a saciedade. Adicionalmente, tem a capacidade de prevenir a redução do gasto energético que acompanha a perda de peso, sendo que este efeito ainda gera alguma controvérsia (23, 24).

Juntamente com uma dieta calórica reduzida e exercício físico, esta terapêutica tem a potencialidade de reduzir 5-10% do peso de pacientes com excesso de peso ou obesos (24).

Apesar dos aparentes benefícios, esta terapêutica já não se encontra disponível no mercado. Após uma revisão de segurança, em 2010, o Comité de Medicamentos para Uso Humano da EMA (CHMP) concluiu que os riscos dos



Figura 8 - Exemplo de um suplemento adulterado com sibutramina Fonte: Adaptado de(6)

medicamentos contendo sibutramina eram mais elevados do que os benefícios e recomendou a suspensão das respectivas Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) na União Europeia. Esta revisão teve por base o *Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial* (SCOUT), que demonstrou um aumento do risco de eventos cardiovasculares graves comparativamente ao placebo(25). No mesmo ano, a FDA recomendou também a sua retirada (26).

Mesmo conhecendo os perigos em que colocam os seus consumidores, as indústrias continuam a adulterar os seus suplementos para amplificar os seus efeitos. Em Fevereiro de 2015, dos 27 SA retirados do mercado português pelo Infarmed/ASAE, 2 deles continham sibutramina (27). Para além destes SA reportados pelas autoridades competentes, existem imensos estudos na literatura científica que dão conta deste mesmo problema, sendo que o maior número de casos surge nos países asiáticos, europeus, nos EUA e no Brasil (28).

Continuando nas substâncias anorexigénias, existem identificados casos de adulteração com fenproporex e anfepramona (derivados de anfetaminas) (Figura 8). Atuam na via da DA e NA aumentando a sua concentração na fenda sináptica, levando depois à diminuição do apetite. No entanto, também estes estão suspensos por razões de segurança, uma vez que eram alvo de abuso por parte dos consumidores (28, 29). Em 2009, foram reportados dois casos de suplementos adulterados com fenproporex, importados do Brasil para os EUA. A sua identificação foi possível, porque dois consumidores sentiram efeitos secundários após a toma e decidiram reportar o assunto. Isto levou a que houve-se uma investigação e acabou por ser detetado fenproporex nos comprimidos (30).

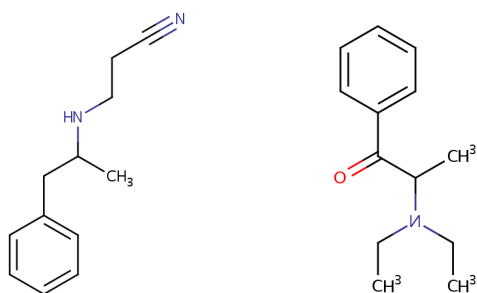


Figura 8 - Estruturas Químicas do Fenproporex e Anfepramona. Fonte: Adaptado de(31, 32).

Outra das moléculas que tem surgido com alguma frequência nos suplementos é a Fluoxetina (Introduzida no mercado dos medicamentos com o nome Prozac®), um

antidepressivo pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) (28).

A 5-HT participa na regulação do apetite, como já foi referido no mecanismo da sibutramina. As suas concentrações altas no hipotálamo médio levam à redução do apetite e à preferência por alimentos proteicos. Já os baixos níveis produzem aumento do apetite e preferência por hidratos de carbono (33). A fluoxetina é usada no tratamento de episódios depressivos major, perturbações obsessivo-compulsivas e Bulimia Nervosa. A sua toma deve ser sempre realizada sob supervisão médica, pois está associada a vários efeitos secundários graves, como é o caso do aumento de comportamentos suicidas (29).

Há também relatos da adulteração de SA com compostos laxantes, a fenolftaleína por exemplo. Em Portugal, foram descobertos 3 suplementos em 2015 e a FDA tem publicada informação sobre mais de 60 casos (6, 27).

Um caso recente e que merece toda a preocupação, foi a morte de uma jovem de 21 anos, no Reino Unido, depois de ter tomado alguns comprimidos para emagrecer comprados na Internet. Os comprimidos continham dinitrofenol (DNP) (Figura 10), uma substância química altamente tóxica para o corpo humano. Em 1930 o DNP foi utilizado para aumentar o metabolismo e a perda de peso, mas acabou por ser retirado do mercado devido à ocorrência de várias mortes. Esta morte e outro caso ocorrido em França no ano anterior, fez com que a Organização Internacional de Polícia Criminal (INTERPOL) emitisse um alerta internacional, alertando para a possibilidade dos comprimidos vendidos na internet poderem conter DNP e para os seus perigos (34).



Figura 9 - Embalagem de DNP vendido na Internet. Fonte: Adaptado de(32)

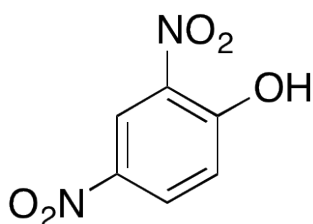


Figura 10 - Estrutura química do DNP. Fonte:(35)

Suplementos para melhorar o desempenho sexual

Os alvos de mais alertas e adulterações são os suplementos utilizados para melhorar o desempenho sexual. O processo fisiológico da ereção envolve a libertação de óxido nítrico (NO) nos corpos cavernosos do pênis. O NO liga-se aos recetores da enzima guanilato ciclase, o que resulta num aumento dos níveis de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), levando a uma relaxação das artérias do pênis, aumentando assim o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, ocorrendo a ereção. O efeito do NO é limitado principalmente pela fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) que, ao metabolizar o GMPc em monofosfato de guanosina (GMP), interrompe a cascata de efeitos iniciada pelo NO (36).

Assim, os fármacos utilizados para a disfunção erétil (DE) são inibidores potentes da PDE5, resultando em mais GMPc e melhores ereções (29, 37). Os primeiros 3 inibidores da PDE5 a serem aprovados pela FDA e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) foram o sildenafil (Viagra®), tadalafil (Cialis®), e tardenafil (Levitra®, Staxyn®, Vivanza®). Existem ainda o mirodenafil (Mvix®) na Coreia do Sul, o udenafil (Zydena®) na Coreia do Sul e Malásia, e o lodenafil (Helleva®) no Brasil. Um outro fármaco aprovado mais recentemente foi o avanafil (Stendra® e Spedra®) (36).

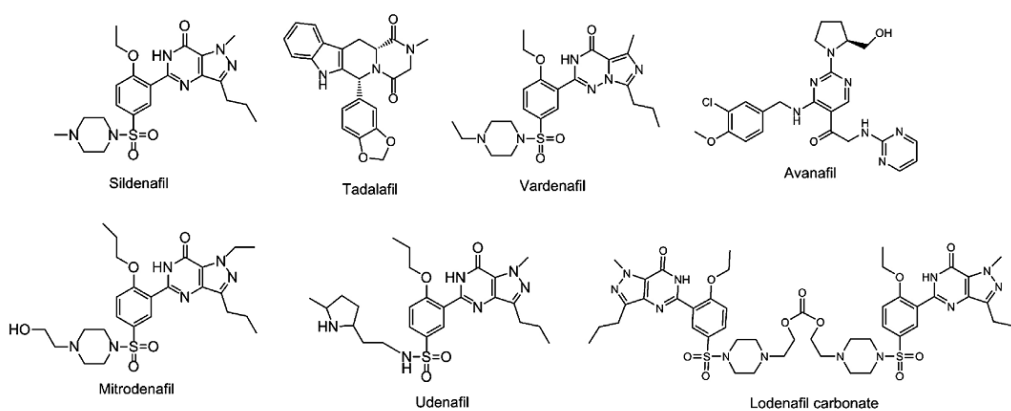


Figura 11 - Estruturas químicas dos inibidores da PDE5 aprovados Fonte: Adaptado de(38)

Apesar destes inibidores da PDE5 se destinarem à DE, um estudo realizado nos Estados Unidos entre 1998 e 2002, concluiu que o grupo de consumidores que mais tinha crescido eram homens entre os 18 e os 45 anos, enquanto os homens com DE tinha diminuído. Isto leva a querer que muitas das vezes estes fármacos nem sempre são utilizados por razões de saúde (39). Pesquisas noutros países constataram que o seu uso ocorre por curiosidade, pressão do parceiro, para aumentar a confiança sexual, para prevenir a ejaculação precoce e para aumentar o prazer (39). No Brasil por exemplo, um relatório

declarou que de 167 estudantes de medicina entrevistados (17-31 anos), sem problemas de DE, 9% usava repetidamente inibidores da PDE5 (39).

A popularidade dos inibidores da PDE5 fez com que, ao longo dos últimos anos, um elevado número de suplementos adulterados com estes compostos tenha surgido no mercado. No ano de 2010, o mercado Europeu não oficial de inibidores da PDE5 (incluindo medicamentos e suplementos alimentares) foi estimado em mais de 50% do mercado oficial e o Japonês em mais de 250 % (39).

Tem-se assistido a adulterações não só com fármacos aprovados, como ainda com análogos estruturais seus. Até ao momento, já foram detectados em suplementos mais de 50 análogos inibidores da PDE5 diferentes (Tabela 1), sendo maioritariamente análogos do sildenafil (38).

No.	Analogue	Year of first report	No.	Analogue	Year of first report
1	Homosildenafil	2003	27	SR-aminotadalafil [(+)-trans-aminotadalafil]	2008
2	Hydroxyhomosildenafil	2004	28	Hydroxythiohomosildenafil	2009
3	Acetildenafil, hongdenafil	2004	29	Cyclopentynafil	2009
4	Aminotadalafil	2006	30	N-Octyl-nortadalafil	2009
5	Hydroxyacetildenafil	2006	31	Nitrodenafil	2009
6	Piperidenafil, piperidinovardenafil, pseudovardenafil	2006	32	Interaction product of aminotadalafil and 5-hydroxymethylfurfural	2010
7	Piperidino acetildenafil, piperidino hongdenafil	2006	33	Dimethylacetildenafil	2010
8	Norneosildenafil, piperidino sildenafil	2006	34	Hydroxychlordenafil	2010
9	Nor-acetildenafil, desmethylhongdenafil	2007	35	N-desethylvardenafil	2010
10	Methisosildenafil, Aildenafil	2007	36	(-)-Trans-tadalafil	2010
11	Carbodenafil	2007	37	Dithio-desmethylcarbodenafil	2011
12	Benzylsildenafil	2007	38	Piperazinonafil, dihydroacetildenafil	2011
13	Thioaildenafil, thio- methisosildenafil, dimethyl sildenafil thione, sulfodimethyl sildenafil	2007	39	Isopiperazinonafil	2011
14	KF31327, thioquinapiperifil	2008	40	Nitroso-prodenafil	2011
15	Thiosildenafil, thiodenafil, sulfosildenafil, sildenafil thione	2008	41	Mutaprodenafil	2011
16	Thiohomosildenafil, sulfohomosildenafil, homosildenafil thione	2008	42	Acetylardenafil	2011
17	Benzamidenafil, xanthoanthrafil	2008	43	Hydroxypropylnortadalafil	2011
18	Imidazosagatriazinone, desulfovardenafil	2008	44	N-butylnortadalafil	2011
19	Chloro-pretadalafil	2008	45	Depiperazino-thiosildenafil	2012
20	Gendenafil	2008	46	Descarbonsildenafil	2012
21	Hydroxyvardenafil	2008	47	Propoxyphenyl aildenafil, propoxyphenyl methisosildenafil	2012
22	Norneovardenafil	2008	48	Propoxyphenyl thioaildenafil, propoxyphenyl thiomethisosildenafil	2012
23	Oxohongdenafil	2008	49	Propoxyphenyl-thiohydroxyhomosildenafil	2012
24	Chlorodenafil	2008	50	Propoxyphenyl sildenafil	2013
25	Cinnamylidenafil	2008	51	Acetaminotadalafil	2013
26	Acetil acid	2008	52	Hydroxythiovardenafil	2013
			53	Propoxyphenyl hydroxyhomosildenafil	2013

Tabela 1 - Análogos sintéticos não aprovados de inibidores da 5-PDE por ordem cronológica de deteção Fonte: adaptado de(38)

Lee, J.H. et al., realizou um estudo ao longo de 4 anos (2009-2012) no mercado Coreano, onde analisou 164 amostras de suplementos que anunciavam ser eficazes a melhorar o desempenho sexual masculino. Aproximadamente 50% dos produtos revelaram estar adulterados com inibidores da PDE5 e análogos (36). Na Holanda, entre 2007 e 2010 foram confiscados 538 produtos ilegais contendo inibidores da PDE5, sendo 13% suplementos alimentares (39). Em Portugal, na continuação da lista de produtos detetados em fevereiro de 2015, figuravam 19 suplementos adulterados com sildenafil, tadalafil e

análogos. Já a FDA contém na sua lista mais de 270 suplementos reportados com os mesmos compostos (6, 27).

Como estes produtos são publicitados como naturais e efetivos no desempenho sexual, os consumidores estão expostos a um risco muito elevado para a saúde. Para além dos efeitos secundários possíveis já conhecidos dos inibidores aprovados (cefaleias, rubor, dispepsia, congestão nasal, distúrbio visual, mialgia e priapismo), o consumo dos seus análogos é bastante perigoso pois as suas propriedades farmacológicas, a sua cinética e toxicologia não foram alvo de estudo (40). Sabe-se por exemplo que o acetildenafil apresenta um risco aumentado de distúrbios visuais, isto devido à sua não seletividade para a PDE5 (39).

Um outro aspeto a ter em conta são as interações medicamentosas que podem ocorrer. Como os consumidores não sabem que os SA contêm estes compostos, não tomam as devidas precauções. O uso de inibidores da PDE5 está completamente contraindicado a doentes que tomem nitratos, uma vez que potenciam a sua ação, levando assim a crises de hipotensão. Não devem também fazer o uso concomitante com inibidores do CYP3A4, como é o caso dos anti-retrovirais inibidores da Protease (ritonavir, saquinavir), uma vez que os efeitos secundários dos inibidores da PDE5 aumentam (41).

Suplementos para melhorar o ganho de massa muscular

Nos últimos anos, têm surgido no mercado vários SA contendo esteroides androgénicos anabolizantes (EAA) e precursores de esteroides, com o objetivo de aumentar a capacidade física e a força muscular. Inicialmente, os EAA eram usados quase em exclusivo por atletas de elite, mas desde 1980, a sua toma tem-se generalizado, sendo os consumidores simples indivíduos que querem ficar mais musculados (42).

Os esteroides androgénios são uma família de hormonas esteroides que atuam farmacologicamente nos recetores androgénicos (AR), expressos em vários tecidos como o músculo-esquelético, a próstata, o fígado, os folículos pilosos, etc. (43). Os seus efeitos podem ser androgénicos (relacionados com a função reprodutora e com as características sexuais secundárias) e anabolizantes (estimulação do crescimento e maturação dos tecidos não reprodutores), sendo os segundos aquelas que interessam para os desportistas (44).

Apesar de alguns suplementos serem publicitados como seguros e como substitutos legais de EAA, ao fazer-se a sua análise, acaba por se concluir que as substâncias presentes

não são as rotuladas, e a maior parte delas fazem parte das listas de substâncias controladas como sendo ilegais (45).

Por vezes, os esteroides que são detetados já foram descritos em patentes, na literatura científica e originalmente sintetizados como parte de programas de investigação académica e farmacêutica mas, por razões desconhecidas, nunca chegaram a ser comercializados como medicamentos. A metasterona (Figura 12), por exemplo, foi sintetizada pela primeira vez na década 50, demonstrou ser um potente agente anabolizante em modelos animais mas acabou por não ser comercializada (45).

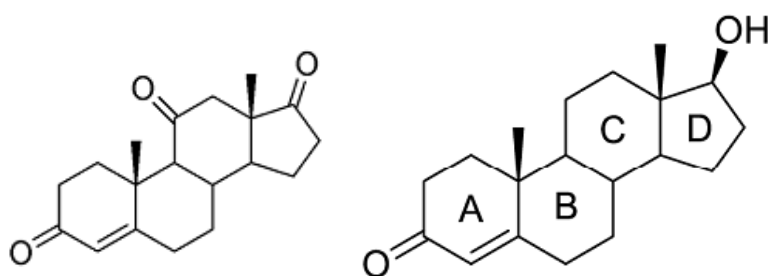


Figura 12 - Estrutura química da metasterona e testosterona. Fonte: Adaptado de(45) (46)

Os EAA sintéticos são derivados da testosterona endógena (Figura 12). São feitas modificações, como acontece com os inibidores da PDE5, visando aumentar as propriedades anabolizantes, a biodisponibilidade, otimizar a farmacocinética e diminuir os efeitos colaterais (46).

Desde 2002, já foram identificadas em SA mais de 40 moléculas de EAA diferentes. A sua toma acarreta um risco acrescido, pois muitas delas não foram devidamente estudadas a nível farmacológico e toxicológico (46). Num estudo realizado entre 2000 e 2001, em que foram avaliados 634 suplementos de 13 países diferentes, 15% das amostras continham pro-hormonas ilegais e não indicadas no rótulo (47). Abbate V., em 2014, numa análise no Reino Unido a 24 suplementos suspeitos de conterem EAA, detetou também a presença de hormonas em 23 deles (45). A FDA entre 2007 e 2015 emitiu 90 alertas sobre suplementos para ganho de massa muscular adulterados (6).

As indicações terapêuticas dos EAA aprovados (testosterona, metiltestosterona e fluoximesterona) são apenas situações muito específicas, como terapêutica de substituição no hipogonadismo masculino, puberdade retardada nos rapazes, osteoporose e alguns carcinomas do seio após a menopausa. Os esteróides anabolizantes (nandrolona, formebolona, metandril, metelona, etilestrenol, oxandrolona e a testolactona) estão indicados no tratamento da osteoporose como complemento de outras terapêuticas específicas e no tratamento de algumas anemias aplásticas (29).

Como a completa dissociação dos efeitos androgénicos e anabolizantes ainda não é possível, este tipo de terapêutica é muito arriscada. As reações adversas causados pela toma indiscriminada de EAA dependem da dose e do tempo. As principais são: atrofia do tecido testicular, tumores na próstata, ginecomastia, dificuldade/dor para urinar e hipertrofia prostática. Na mulher, manifesta-se a masculinização, irregularidade menstrual e aumento do clitóris (44).

Suplementos para melhorar a saúde da próstata

Apesar de não ser muito usual este tipo de adulterações, surgiu no mercado Americano e Canadiano, no ano de 2011, um suplemento alimentar que prometia melhorar a saúde da próstata, o U-Prosta (Figura 13). A sua comercialização fazia-se nas lojas de retalho e pela internet. Após uma análise por parte da FDA, foi detetada a presença de terazosina, um medicamento utilizado para o tratamento da Hiperplasia Benigna da Próstata, sendo imediatamente solicitada a sua recolha (48).



Figura 13 - Embalagem do U-Prosta
Fonte: Adaptado de(6)

A terazosina pertence à classe de medicamentos conhecidos como antagonistas adrenérgicos α -1. O seu mecanismo de ação consiste em relaxar os elementos contrácteis do tecido hiperplásico da próstata, melhorando a velocidade de fluxo urinário e diminuindo a obstrução da uretra (29).

A presença desta molécula em SA é preocupante, uma vez que a sua administração deve ser realizada com precaução e sempre com supervisão médica. Um dos seus efeitos secundários mais relevantes é a redução da pressão arterial que pode conduzir a vertigens e, em casos graves, síncope. Posto isto, sua dose deve ser ajustada gradualmente para cada indivíduo, a fim de evitar as crises de hipotensão (49).

Conclusão

Através da informação recolhida, é possível concluir que a população em geral está sujeita a um grande risco para a sua saúde. Os fabricantes de SA muitas das vezes não estão preocupados com o bem-estar dos consumidores, pensando só nos seus lucros, recorrendo a adulterações, que fazem com que os seus produtos sejam mais eficazes, com o intuito de aumentar o seu consumo.

Os profissionais de saúde devem seros primeiros a tomar conhecimentos destas situações, para assim, alertar a população sobre o risco da toma de SA suspeitos e incentivar a procura de alternativas a estes. As pessoas deixam-se iludir com as designações que por vezes estão indicadas nas embalagens como “100% natural”, “totalmente seguro”, “rápido e eficaz” entre outras, e assumem que o SA não é prejudicial. Assim, é fundamental que os profissionais de saúde, nomeadamente os farmacêuticos, no momento em que contactam com os utentes, tentarem perceber todos possíveis SA que estes possam estar a tomar a fim de avaliar o possível perigo na sua toma.

Tendo em conta o elevado número de SA adulterados que surgem no mercado todos os anos, mesmo sendo apenas uma parte deles controlada, chega-se à conclusão que a legislação provavelmente não está organizada da melhor forma. Ao se permitir que um suplemento entre no mercado sem necessidade de uma prévia aprovação, é expectável que nem todos os fabricantes cumpram com as suas obrigações e sigam a regras.

Este tema é bastante preocupante e cabe às autoridades competentes arranjar soluções o mais rápido possível para combater esta prática.

Bibliografia

- (1) Geyer, H.; Parr, M.K.; Koehler, K.; Mareck, U.; Schanzer, W.; Thevis, M. - **Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances.** J Mass Spectrom. Vol. 43. n.º 7 (2008) 892-902.
- (2) DGAV - **Nutrição e Alimentação - Rotulagem e Nutrição - Suplementos Alimentares.** 2015, [Acedido a 10 de fevereiro de 2015]. Disponível na internet: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=5904430&cboui=5904430>.
- (3) Cole, M.R.; Fetrow, C.W. - **Adulteration of dietary supplements.** Am J Health Syst Pharm. Vol. 60. n.º 15 (2003) 1576-80.
- (4) Parra, R.M.T.; Palma, A.; Pierucci, A.P.T.R. - **Contamination of dietary supplements used for sport practice: a review of literature.** Rev. Bras. Ciênc. Esporte. Vol. 33. n.º 4 (2011) 1071-1084.
- (5) Abe, A.M.; Hein, D.J.; Gregory, P.J. - **Regulatory alerts for dietary supplements in Canada and the United States, 2005–13.** (2015).
- (6) U.S. Food and Drug Administration - **Tainted_Supplements_CDER.** 2015, [Acedido a 12 de julho de 2015]. Disponível na internet: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdnavigation.cfm?sd=tainted_supplements_cder.
- (7) Gomes, F.C. - **Caracterização do mercado português de suplementos alimentares em 2014.** Lisboa: Instituto Superior de Agronomia da Universidade de Lisboa, 2014. Dissertação de Mestrado
- (8) Infarmed - ASAE e INFARMED reforçam colaboração. **Infarmed Notícias.** Vol. 50. [Acedido a 14 de fevereiro de 2015]. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/INFARMED_NOTICIAS/INFARMED_NOTICIAS_ARQUIVO/infarmed%20not%EDcias%20-%20N.%BA%2050%20-%20maio%202014.pdf.
- (9) Decreto-Lei n.º 167/2004, de 7 de Julho do Ministério da Agricultura Desenvolvimento Rural e das Pescas. **DIÁRIO DA REPÚBLICA — I SÉRIE-A**, N.º 158 04-07-07 4080-4083.
- (10) DIRECTIVA 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 suplementos alimentares. **Jornal Oficial das Comunidades Europeias**, L 183/51 12.7.2002
- (11) Decreto-Lei n.º 296/2007, de 22 de Agosto do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas. **Diário da República**, I.ª série, N.º 161 07-08-22 5584-5585.

- (12) Decreto-Lei n.º136/2003, de 28 de Junho do Ministério da Agricultura Desenvolvimento Rural e das Pescas. **DIÁRIO DA REPÚBLICA — I SÉRIE-A**, N.º147 03-07-28 3724-3728.
- (13) REGULAMENTO (CE) N.º 1924/2006 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 20 de Dezembro de 2006 relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos. **Jornal Oficial da União Europeia**, L 12/3 18.1.2007
- (14) Durão, C.R. - **Suplementos alimentares - Legislar é suficiente?** Alimentação Humana. Vol. 14. n.º 2 (2008) 77-87.
- (15) Niz, G. - Enquadramento legal e controlo. In ASAE. **Riscos e Alimentos - Suplementos Alimentares**. 2012.
- (16) Administration, U.S.F.a.D. - **Tips for Dietary Supplement Users**. 2014, [Acedido a 14 de fevereiro de 2015]. Disponível na internet:
<http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/UsingDietarySupplements/ucm110567.htm>.
- (17) Comissão Europeia - **THE USE OF SUBSTANCES WITH NUTRITIONAL OR PHYSIOLOGICAL EFFECT OTHER THAN VITAMINS AND MINERALS IN FOOD SUPPLEMENTS**. 2007. Disponível na internet:
http://ec.europa.eu/food/safety/docs/labelling_nutrition supplements2007_a540169_study_other_substances_en.pdf.
- (18) Decreto-Lei 54/2010, de 28 de Maio do Ministério da Agricultura Desenvolvimento Rural e das Pescas. **Diário da República**, I.ª série, N.º104 10-05-28 1842-1847.
- (19) Felício, J.A. - **Consumo de Suplementos Alimentares em Portugal**. ASAE; ISEG - CEGE;, 2006.
- (20) WHO - **Overweight and obesity**. 2015, [Acedido a 17 de julho de 2015]. Disponível na internet: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/.
- (21) Drug Bank - **Sibutramine (DB01105)**. 2013, [Acedido a 17 de agosto de 2015]. Disponível na internet: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01105>.
- (22) Rebiere, H.; Guinot, P.; Civade, C.; Bonnet, P.A.; Nicolas, A. - **Detection of hazardous weight-loss substances in adulterated slimming formulations using ultra-high-pressure liquid chromatography with diode-array detection**. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. Vol. 29. n.º 2 (2012) 161-71.
- (23) Tziomalos, K.; Krassas, G.E.; Tzotzas, T. - **The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: An update**. Vascular Health Risk Management. Vol. 5. (2009) 441-452.
- (24) Araújo, J.R.; Martel, F. - **Sibutramine Effects on Central Mechanisms Regulating Energy Homeostasis**. Current Neuropharmacology. Vol. 10. n.º 1 (2012) 49-52.
- (25) Infarmed - A Agência Europeia do Medicamento recomenda a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para a Sibutramina. **Circular Informativa N.º20100178029/011/CD**. [Acedido a 14 fevereiro de 2015]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/8673446.PDF>.

- (26) U.S. Food and Drug Administration - **FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine)**. 2010, [Acedido a 28 de abril de 2015]. Disponível na internet: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm>.
- (27) Infarmed - INFARMED, I.P. e ASAE retiram suplementos alimentares adulterados. **Comunicado de Imprensa**. [Acedido a 14 de fevereiro de 2015]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/11172335.PDF>.
- (28) Cianchino, V.; Acosta, G.; Ortega, C.; Martinez, L.D.; Gomez, M.R. - **Analysis of potential adulteration in herbal medicines and dietary supplements for the weight control by capillary electrophoresis**. Food Chem. Vol. 108. n.º 3 (2008) 1075-81.
- (29) Infarmed - **Prontuário Terapêutico – II**. Lisboa: Infarmed, 2012. 978-989-8369-11-6
- (30) Cohen, P.A. - **Imported fenproporex-based diet pills from Brazil: a report of two cases**. J Gen Intern Med. Vol. 24. n.º 3 (2009) 430-3.
- (31) Drug Bank - **Fenproporex (DB01550)**. 2014, [Acedido a 17 de agosto de 2015]. Disponível na internet: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01550>.
- (32) Drug Bank - **Diethylpropion (DB00937)**. 2014, [Acedido a 17 de agosto de 2015]. Disponível na internet: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00937>.
- (33) Peixoto, H.G.E.; Vasconcelos, I.A.L.; Sampaio, A.C.M.; Ito, M.K. - **Effects of antidepressant medications on body weight**. Rev. Nutr. Vol. 21. n.º 3 (2008) 341-348.
- (34) INTERPOL - **INTERPOL issues global alert for potentially lethal illicit diet drug**. 2015, [Acedido a 20 de julho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.interpol.int/News-and-media/News/2015/N2015-050>.
- (35) TRC - [Acedido a 17 de agosto de 2015]. Disponível na internet: <http://www.trc-canada.com/Structures/D479945.png>.
- (36) Lee, J.H.; Kim, N.S.; Han, K.M.; Kim, S.H.; Cho, S.; Kim, W.S. - **Monitoring by LC-MS/MS of 48 compounds of sildenafil, tadalafil, vardenafil and their analogues in illicit health food products in the Korean market advertised as enhancing male sexual performance**. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. Vol. 30. n.º 11 (2013) 1849-57.
- (37) Singh, S.; Prasad, B.; Savaliya, A.A.; Shah, R.P.; Gohil, V.M.; Kaur, A. - **Strategies for characterizing sildenafil, vardenafil, tadalafil and their analogues in herbal dietary supplements, and detecting counterfeit products containing these drugs**. Vol. 28. n.º 1 (2009) 13-28.
- (38) Patel, D.N.; Li, L.; Kee, C.L.; Ge, X.; Low, M.Y.; Koh, H.L. - **Screening of synthetic PDE-5 inhibitors and their analogues as adulterants: analytical techniques and challenges**. J Pharm Biomed Anal. Vol. 87. (2014) 176-90.
- (39) Evans-Brown, M.; McVeigh, J.; Perkins, C.; OBE, M.A.B. - **Human Enhancement Drugs - The Emerging Challenges to Public Health**. (2012).

- (40) Martins, A.P. - Suplementos alimentares adulterados com medicamentos - Um problema de saúde pública. In ASAE. **Riscos e Alimentos - Suplementos Alimentares**. 2012.
- (41) Carmita N. Abdo, E.B.B., Geraldo E. Faria, Luiz O. Torres, Sidney Glina - **Disfunção erétil: tratamento com drogas inibidoras da fosfodiesterase tipo 5**. Rev. Assoc. Med. Bras. Vol. 53. n.º 2 (2007) 102-103.
- (42) Kanayama, G.; Pope, H.G. - **Illicit Use of Androgens and Other Hormones: Recent Advances**. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. Vol. 19. n.º 3 (2012) 211-9.
- (43) Lemke, T.L.; Williams, D.A. - **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- (44) Cunha, T.S.; Cunha, N.S.; Moura, M.J.C.S.; Marcondes, F.K. - **Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Vol. 40. n.º 2 (2004) 165-179.
- (45) Abbate, V.; Kicman, A.T.; Evans-Brown, M.; McVeigh, J.; Cowan, D.A.; Wilson, C.; Coles, S.J.; Walker, C.J. - **Anabolic steroids detected in bodybuilding dietary supplements - a significant risk to public health**. Drug Test Anal. (2014).
- (46) Joseph, J.F.; Parr, M.K. - Synthetic Androgens as Designer Supplements. **Current Neuropharmacology**. 2015. 1570-159X (Print)1875-6190 (Electronic)
- (47) Geyer, H.; Parr, M.K.; Koehler, K.; Mareck, U. - **Analysis of non-hormonal nutritional supplements for anabolic-androgenic steroids - results of an international study**. Int J Sports Med. Vol. 25. n.º 2 (2004) 124-9.
- (48) U.S. Food and Drug Administration - **Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts**. [Acedido a 08-03-2015]. Disponível na internet: <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm248116.htm>.
- (49) Infarmed - **Resumo das características do medicamento - Hytrin**. APROVADO EM 30-09-2010. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4384&tipo_doc=rcm.