



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Sandra Cristina Alves Sousa

Relatório de Estágio e Monografia intitulada «Riscos dos Suplementos Alimentares à Base de Plantas» referente à Unidade Curricular «Estágio», sob orientação da Dra. Lisandra Marques e da Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

**Sandra Cristina Alves Sousa**

Relatório de Estágio e Monografia intitulada «Riscos dos Suplementos Alimentares à Base de Plantas» referente à Unidade Curricular «Estágio», sob orientação da Dra. Lisandra Marques e da Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2020

Eu, Sandra Cristina Alves Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014194897, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada «Riscos dos Suplementos Alimentares à Base de Plantas» apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 1 de setembro de 2020.

Sandra Cristina Alves Sousa

(Sandra Cristina Alves Sousa)

## **Agradecimentos**

Esta foi indubitavelmente uma etapa de grande aprendizagem e crescimento que não seria possível sem a ajuda e companheirismo da equipa da Farmácia Amorim, que me acolheu de forma carinhosa e sempre prestável. Assim, deixo um enorme obrigada a toda a equipa e a certeza de que não poderia ter escolhido melhor farmácia para estagiar.

À minha orientadora, a Professora Doutora Angelina Pena, por todo o acompanhamento na elaboração da monografia.

À minha família, à minha irmã Joana e ao meu namorado Israel que com pequenos gestos ou através de grandes atos me apoiaram e me deram as forças para ultrapassar este enorme desafio.

Por último, o maior obrigada será sempre à minha mãe que, apesar de todas as adversidades, lutou incansavelmente para garantir que todos os meus sonhos e objetivos fossem alcançados.

## Índice Geral

### Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

<b>Abreviaturas</b> .....	7
<b>Resumo</b> .....	8
<b>Abstract</b> .....	8
<b>1. Introdução</b> .....	9
<b>2. Farmácia Amorim</b> .....	10
<b>3. Análise SWOT</b> .....	11
<b>3.1. Pontos Fortes</b> .....	11
Integração na equipa técnica.....	11
Planeamento do estágio.....	11
Atendimento ao balcão.....	12
Tempos mortos.....	12
Protocolo com instituições.....	13
<b>3.2. Pontos Fracos</b> .....	13
Lacunas no plano curricular.....	13
Receitas manuais.....	14
Associação entre DCI e marca comercial.....	14
<b>3.3. Oportunidades</b> .....	14
Prestação de serviços farmacêuticos.....	14
Formação de delegados.....	15
Dieta Easyslim®.....	15
<b>3.4. Ameaças</b> .....	15
Medicamentos esgotados.....	15
Espaços de vendas de MNSRM.....	16
<b>4. COVID-19</b> .....	17
<b>5. Casos Práticos</b> .....	18
<b>Caso 1</b> .....	18
<b>Caso 2</b> .....	19
<b>Considerações Finais</b> .....	19
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	20

## **Parte II – Riscos dos Suplementos Alimentares à Base de Plantas**

<b>Abreviaturas.....</b>	<b>22</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>24</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>25</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>26</b>
<b>2. Enquadramento.....</b>	<b>29</b>
<b>2.1. Suplementos alimentares.....</b>	<b>29</b>
<b>2.2. Medicamentos à base de plantas.....</b>	<b>31</b>
<b>3. Produtos Fronteira.....</b>	<b>33</b>
<b>4. Riscos.....</b>	<b>34</b>
<b>4.1. Efeitos adversos.....</b>	<b>35</b>
<b>4.2. Adultrações.....</b>	<b>38</b>
<b>4.3. Interações.....</b>	<b>40</b>
<b>4.4. Contaminações.....</b>	<b>43</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>47</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>49</b>

# **Parte I**

**Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

**Farmácia Amorim**

Orientada pela Dra. Lisandra Marques

## **Abreviaturas**

ANF: Associação Nacional das Farmácias

COVID-19: Doença por Coronavírus

DCI: Designação Comum Internacional

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

OF: Ordem dos Farmacêuticos

OMS: Organização Mundial de Saúde

OTC: do inglês *Over-the-counter*

SWOT: Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças; do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

## **Resumo**

A formação académica do MICF culmina num estágio curricular em farmácia comunitária que permite aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo dos quatro anos do curso e adaptar os alunos à atividade profissional.

Assim sendo, durante sete meses estagiei na Farmácia Amorim, em Guimarães, onde tive a oportunidade de aplicar e relacionar os conhecimentos adquiridos nas diferentes unidades curriculares e contactar com a experiência profissional de ser farmacêutico comunitário.

O presente relatório encontra-se sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde são apresentados os pontos positivos e negativos, assim como as oportunidades e ameaças à realização do estágio curricular.

**Palavras-chave:** Análise SWOT; Estágio; Farmácia Comunitária.

## **Abstract**

The academic education of MICF culminates in a curricular internship in community pharmacy that allows students to apply all the knowledge acquired over the four years of the course and adapt students to professional activity.

In this sense, for seven months I interned at Farmácia Amorim, in Guimarães, where I had the opportunity to apply and relate the knowledge acquired in the different curricular units and to contact the professional experience of being a community pharmacist.

This report is in the form of a SWOT analysis (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), where the positive and negative points are presented, as well as the opportunities and threats to the curricular internship.

**Keywords:** SWOT Analysis; Internship; Community Pharmacy.

## I. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) pretende dotar os estudantes com todas as capacidades e competências que dizem respeito ao Farmacêutico. Assim, o curso capacita os estudantes para o «Ato Farmacêutico», descrito na Diretiva 2005/36/CE de 7 de setembro do Parlamento Europeu, e constante do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos (OF).<sup>1,2</sup>

A formação académica do MICF culmina num estágio curricular em farmácia comunitária que permite aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo dos quatro anos do curso e adaptar os alunos à atividade profissional.

O papel do farmacêutico comunitário é fulcral na promoção da saúde pública e uso racional do medicamento, sendo a sua principal responsabilidade a saúde e bem-estar do doente. Adicionalmente, as farmácias constituem muitas vezes a primeira opção dos doentes em caso de algum problema devido à sua proximidade e relação de confiança.

O presente relatório diz respeito ao estágio realizado na Farmácia Amorim, situada no concelho de Guimarães, sob a orientação da Dra. Lisandra Marques. O estágio teve a duração de 810 horas, compreendidas entre os meses de janeiro e julho de 2020. Este estágio foi sujeito a uma suspensão entre os meses de março e abril devido ao confinamento obrigatório imposto pela situação pandémica de doença por coronavírus (COVID-19).<sup>3</sup> Durante este período, tive a oportunidade de aplicar e relacionar os conhecimentos adquiridos nas diferentes unidades curriculares. Tive, ainda, a oportunidade de realizar as diferentes tarefas necessárias ao correto funcionamento e gestão da farmácia, como receção de encomendas, arrumação de armazém, gavetas e lineares, gestão de stocks e validades, gestão de devoluções, prestação de serviços farmacêuticos (medição da pressão arterial, glicémia e colesterol/triglicérideos), preparação individualizada de medicação e atendimento ao balcão.

A avaliação do estágio é feita sob uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde são apresentados os pontos positivos e negativos, assim como as oportunidades e ameaças à realização do mesmo. Será ainda mencionada a situação excepcional da pandemia COVID-19 pelo seu enorme impacto não só no estágio curricular, como na nova realidade das farmácias comunitárias.

## 2. Farmácia Amorim

A Farmácia Amorim encontra-se sob a Direção Técnica da Dra. Sandra Amorim, integrando na equipa mais duas farmacêuticas (Dra. Lisandra Marques e Dra. Paula Cunha) e três técnicos de farmácia (Ângela Luís, Ângela Maia e Diogo Matos). A farmácia encontra-se aberta de 2<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup> feira, desde as 8:30 horas até às 20 horas e ao sábado das 8:30 horas até às 19:30 horas. A farmácia situa-se na freguesia de Nespereira, Guimarães, na estrada nacional 105. Sendo esta uma estrada bastante movimentada, é frequente atender utentes esporádicos. Na farmácia são prestados diversos serviços farmacêuticos como preparação individualizada de medicação, consultas de podologia, aconselhamento nutricional inserido na Dieta Easyslim<sup>®</sup>, administração de injetáveis e medição de pressão arterial, glicémia e colesterol/triglicérides. A farmácia estabelece ainda protocolos com algumas empresas, lares e instituições da região, onde realiza a entrega e preparação da medicação dos respetivos utentes.

O perfil de utentes da farmácia é variado, com diferentes faixas etárias. No entanto, a maioria são utentes idosos que habitam na freguesia e que, usualmente, vêm apenas levantar a sua medicação crónica ou avaliar algum parâmetro bioquímico.

Tendo completado 8 anos em janeiro, a farmácia é relativamente nova, com instalações modernas e adaptadas à diversidade de serviços prestados. Apesar de sujeita a algumas alterações no espaço físico, impostas pelas novas normas de distanciamento social, a farmácia conta com três balcões de atendimento, um gabinete de atendimento personalizado, um armazém onde são arrumados os medicamentos genéricos dos principais laboratórios e uma área de gavetas com os medicamentos de marca e restantes genéricos. Atrás do balcão encontra-se a maioria dos medicamentos OTC (*over-the-counter*), ou seja, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), nomeadamente analgésicos, anti-inflamatórios, medicamentos para distúrbios gastrointestinais, anti-histamínicos, antitússicos, descongestionantes e material de penso.

A área da farmácia encontra-se dividida em lineares de dermocosmética, puericultura, higiene oral, higiene íntima, cuidados podológicos e tratamento de piolhos. Existe ainda uma gondola bastante completa de produtos de nutrição referentes à Dieta Easyslim<sup>®</sup>.

### 3. Análise SWOT

A avaliação do estágio realizado na Farmácia Amorim será feita através de uma análise SWOT, avaliando, de uma perspectiva interna, os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weakness*) e, de uma perspectiva externa, as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) experienciadas na realização do mesmo.

#### 3.1. Pontos Fortes

##### Integração na equipa técnica

A equipa da Farmácia Amorim é jovem e dinâmica. A sua boa disposição, simpatia e vontade de ajudar, que a caracteriza e é percebida pelos utentes, permitiu a fácil integração. Mostraram-se desde o primeiro dia sempre dispostos a ajudar, o que me permitiu o à vontade para esclarecer qualquer dúvida. Todas estas características, aliadas às suas vastas competências técnicas, permitiram-me aprimorar os meus conhecimentos e garantir um atendimento ao utente de qualidade.

##### Planeamento do estágio

No primeiro dia, a Dra. Lisandra apresentou-me as instalações, toda a equipa técnica e o plano de estágio. Neste plano constavam as tarefas essenciais à gestão da farmácia e que me permitiram contactar com a verdadeira experiência profissional de ser farmacêutico comunitário.

Inicialmente, as tarefas concentraram-se no *backoffice* com a arrumação de medicamentos nos diferentes locais, de acordo com a sua classificação (genérico ou de marca) ou forma farmacêutica (comprimidos/cápsulas, ampolas, saquetas, pomadas, xaropes, ...), e receção de encomendas diárias, instantâneas e diretas/planeadas, com especial atenção para os prazos de validade e preços. Estas tarefas, em particular, constituíram o primeiro contacto com os medicamentos, permitindo conhecê-los, associar o nome comercial com a designação comum internacional (DCI) e relembrar as indicações terapêuticas. Posteriormente, as tarefas alargaram-se à gestão de reservas, devoluções, prazos de validade e *stocks*.

Quando adquiri as competências necessárias no *backoffice*, iniciei o contacto com os utentes passando a acompanhar os atendimentos e dando sempre atenção às dúvidas colocadas e aos aconselhamentos prestados. Realizando, por fim, atendimentos de forma autónoma.

## Atendimento ao balcão

O atendimento é uma das tarefas mais importantes do farmacêutico comunitário, pois é nesta que tem a oportunidade de exercer diretamente o seu papel na promoção da saúde e bem-estar. O atendimento é de grande responsabilidade, pelo que se deve dar muita atenção às queixas do utente e ao seu perfil clínico, de modo a prestar o aconselhamento farmacêutico mais adequado. Deve-se ter ainda atenção na linguagem utilizada, nomeadamente nos utentes idosos que requerem um discurso mais simples e claro.

Em todos os atendimentos realizados tive o cuidado de fornecer todas as informações necessárias à correta utilização do medicamento, assim como alertar para possíveis interações e precauções adicionais, recorrendo por vezes à ficha do produto constante no programa informático. No caso de solicitações de aconselhamento dermocosmético ou de OTC procurei sempre conhecer todas as características relevantes do utente, de modo, a realizar um aconselhamento adequado e com rigor. Para isso, foram fundamentais os fluxogramas de indicação farmacêutica disponibilizados pela Associação Nacional das Farmácias (ANF) e a ajuda da equipa da farmácia.

Desde o ano anterior, está a ser desenvolvido um novo programa informático para as farmácias. Neste sentido, algumas farmácias por todo o país foram selecionadas para participarem no projeto piloto da mudança para o novo Sifarma<sup>®</sup>. A Farmácia Amorim encontra-se dentro dessas farmácias pioneiras, pelo que, durante o estágio, tive contacto com o novo Sifarma<sup>®</sup>, nomeadamente ao Módulo de Atendimento. Assim, todos os atendimentos foram processados com o novo programa que, a meu ver, facilita bastante o processo de atendimento, principalmente no aviamento de receitas e gestão de reservas.

De notar, que foi no atendimento que senti a verdadeira recompensa de ser farmacêutico, pois é neste contexto que podemos experienciar o nosso contributo no bem-estar dos utentes.

## Tempos mortos

Durante os tempos mais livres, em que não realizava nenhuma tarefa, procurei aproveitar de forma mais eficiente, informando-me sobre protocolos de aconselhamento e rever as indicações terapêuticas de alguns fármacos. Foi também nestes tempos, que consultei os catálogos de dermocosmética de modo a familiarizar-me com as marcas e os seus produtos e estudar as suas propriedades, indicações e modo de utilização. Esta informação foi essencial

durante o atendimento porque, uma vez que já conhecia bem os produtos, podia prestar o aconselhamento com maior confiança e rigor.

### Protocolo com instituições

A Farmácia Amorim mantém protocolo com dois lares de idosos e uma instituição de integração e reabilitação social de crianças e jovens deficientes, pelo que durante o estágio tive oportunidade de participar na dispensa e preparação da medicação individualizada de cada utente. Adicionalmente, tive ainda oportunidade de realizar a preparação individualizada da medicação semanal na própria instituição.

Considero esta sinergia entre a farmácia e as instituições bastante vantajosa, não só do ponto de vista financeiro para a farmácia, como para a instituição, que beneficia do conhecimento técnico dos farmacêuticos, que podem contribuir para detetar possíveis interações e erros de posologia aquando da preparação da medicação. Relembro, particularmente, de um caso em que o utente fazia meio comprimido de libertação de modificada. Perante esta situação alertei o responsável que deste modo não estava a ser obtido o efeito terapêutico desejado.

## **3.2. Pontos Fracos**

### Lacunas no plano curricular

O MICF proporciona uma formação de qualidade e abrangente, no entanto, durante o meu estágio apercebi-me de algumas lacunas no plano curricular. As áreas que sinto que necessitam de um melhor destaque no atual plano curricular, em contexto de farmácia comunitária, são os medicamentos de uso veterinário, suplementos alimentares, nutrição e área legislativa e económica.

Nos poucos atendimentos em que me foi solicitado aconselhamento sobre medicamentos de uso veterinário, tive sempre a necessidade de procurar ajuda na equipa da farmácia, que, mais uma vez, se mostrou sempre disponível para todas as minhas dúvidas. Assim, considero fundamental um ajuste da unidade curricular «Preparações de uso veterinário», apostando numa vertente mais prática direcionada para o aconselhamento farmacêutico.

Outra grande dificuldade que senti foi nos regimes e planos de comparticipações, nomeadamente no contexto de receitas manuais. Sendo que nestes casos, senti sempre a necessidade de confirmar com a equipa da farmácia o plano correto.

## Receitas manuais

Atualmente, a maioria das prescrições são feitas através de receita eletrónica, o que permitiu facilitar o processo de dispensa de receitas tanto para a farmácia como para o utente, diminuir os erros associados à incorreta interpretação da caligrafia e diminuir as horas dispensadas a conferir o receituário. Contudo, ainda é possível a prescrição através de receita manual em casos excecionais como falência do sistema informático, prescrição ao domicílio e outras situações até um máximo de quarenta receitas por mês.<sup>4</sup>

Na dispensa de receitas manuais são necessários cuidados reforçados de modo a garantir que a receita cumpre todas as regras, nomeadamente data e prazo de validade da receita, assinatura e vinheta do médico prescritor, nome e número de utente, entidade responsável e justificação para prescrição em receita manual. Para além disso, é necessário garantir que são dispensados os medicamentos na dose e forma farmacêutica prescrita, o que por vezes é desafiante devido à caligrafia quase ilegível de alguns prescritores. No final do atendimento, é ainda necessário solicitar a assinatura do utente. Caso o cumprimento de todas estas regras não se verifique, o receituário é devolvido e não é feito o pagamento por parte das entidades responsáveis, o que resulta em prejuízo para a farmácia.

## Associação entre DCI e marca comercial

A formação curricular na área da farmacologia e a prescrição dos medicamentos é feita através da DCI, no entanto, os utentes, no caso de não utilizarem genéricos, reconhecem o medicamento apenas pelo nome comercial. Este facto levou a que, em certos atendimentos, tivesse a necessidade de recorrer ao Sifarma<sup>®</sup> para verificar o medicamento que compunha a marca, o que provocava um compasso de espera. Com o decorrer do estágio, através da receção de encomendas e arrumação de medicamentos, esta associação foi sendo vincada, resultando em menores dificuldades no atendimento.

### **3.3. Oportunidades**

#### Prestação de serviços farmacêuticos

Na Farmácia Amorim são prestados serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes. Durante o estágio tive oportunidade de realizar a medição da pressão arterial, de forma bastante recorrente, da glicémia e do colesterol total.

Estes serviços são de extrema importância na prevenção ou controlo de doenças como diabetes, hipertensão, dislipidemias e outras doenças cardiovasculares. O aconselhamento

prestado era feito de acordo com o perfil do utente e histórico de valores. Tive o cuidado de prestar sempre um aconselhamento não farmacológico como fomentar a correta adesão à terapêutica.

Indubitavelmente, estes serviços são uma excelente oportunidade para um contacto mais próximo e cuidado com o utente, aproveitando para melhorar a sua saúde e qualidade de vida.

### Formação de delegados

De acordo com o estatuto da OF, os farmacêuticos devem promover continuamente a atualização dos seus conhecimentos e a frequência de ações de qualificação profissional.<sup>2</sup> Tendo em vista este objetivo, considero as formações e apresentações de delegados de informação médica e farmacêutica boas oportunidades para a formação contínua dos farmacêuticos, facilitar o *cross-selling* e contactar com novos produtos.

Durante o estágio tive oportunidade de assistir a algumas formações, nomeadamente da Mylan<sup>®</sup> (Betadine<sup>®</sup>, Femke<sup>®</sup>), Tilman<sup>®</sup>, Cantabria Labs<sup>®</sup> (Cistitone<sup>®</sup>, Folstim<sup>®</sup>, KPL<sup>®</sup>, Piltone<sup>®</sup>, Neostrata<sup>®</sup>), Exeltis<sup>®</sup> (Ornibel<sup>®</sup>) e Farmácias Portuguesas<sup>®</sup>.

### Dieta Easyslim<sup>®</sup>

A Farmácia Amorim faz parte do grupo de farmácias associadas à Dieta Easyslim<sup>®</sup>, que permite um acompanhamento nutricional adaptado às características e patologias individuais.

Este tipo de serviços na farmácia comunitária é de grande importância pois permite aos utentes o acesso a um plano de perda de peso consciente e adaptado. Este serviço contribui ainda do ponto de vista económico, pois promovem a fidelização de utentes e a aquisição de um maior número de suplementos alimentares e produtos de nutrição.

Uma vez que, a maioria de produtos utilizados no contexto da dieta são suplementos alimentares à base de plantas, também contribuiu para explorar melhorar o tema da minha monografia.

## **3.4. Ameaças**

### Medicamentos esgotados

Uma questão preocupante, que me apercebi ao longo do meu estágio, foi a constante falta de alguns medicamentos. Mesmo se tratando de um período de crise pandémica, esta situação é recorrente nas farmácias comunitárias. Um dos principais motivos apontados é a

exportação paralela de medicamentos produzidos em laboratórios nacionais para o estrangeiro devido ao benefício económico.

Num atendimento, torna-se muito delicado explicar ao utente que não dispomos do seu medicamento e nem sabemos quando este voltará a estar disponível. Em determinadas situações, o utente aceitava trocar o laboratório do seu genérico, no entanto, principalmente no caso de utentes mais idosos, era de extrema importância reforçar qual o medicamento que estava a substituir e relembrar as indicações terapêuticas e posologia, uma vez que, a maioria destes utentes reconhece os seus medicamentos apenas pela embalagem ou formato do comprimido. Contrariamente, noutras situações não existia um substituto válido, como no caso do Victan<sup>®</sup> (loflazepato de etilo), ou o utente não estava disposto a trocar o laboratório.

A falta de medicamentos compromete a saúde dos utentes por incumprimento da terapêutica assim como a imagem da farmácia, visto que muitos utentes culpabilizavam a própria farmácia pela falta do seu medicamento.

#### Espaços de vendas de MNSRM

A partir de 2005, com a entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, foi permitida a venda de MNSRM fora das farmácias.<sup>5</sup> Estes locais de venda de MNSRM constituem uma ameaça às farmácias comunitárias pois conseguem apresentar ao consumidor MNSRM e produtos cosméticos e de higiene com menor preço de custo. Assim, os consumidores optam por adquirir estes produtos nestes locais ao invés da farmácia.

O decreto-lei apenas prevê que o farmacêutico ou o técnico de farmácia devem assegurar o cumprimento das regras aplicáveis à venda de MNSRM, não obrigando à sua presença aquando desta venda. É importante notar que os MNSRM também apresentam efeitos adversos, contraindicações e precauções de utilização, pelo que é mandatário garantir um aconselhamento competente aquando da sua aquisição. Neste sentido, o farmacêutico deve demonstrar a sua elevada competência e fazer denotar o seu atendimento de excelência, de modo que os consumidores reconheçam a mais-valia de adquirir estes produtos na farmácia.

#### 4. COVID-19

Em dezembro de 2019, foi reportado um surto em Wuhan, China, em que os sintomas observados eram essencialmente respiratórios. A 7 de janeiro de 2020 foi isolado o agente patogénico responsável, tratando-se de uma nova estirpe de coronavírus (nCoV).<sup>6</sup> A 13 de janeiro foi reportado o primeiro caso exportado para outro país, na Tailândia.<sup>7</sup> A 12 de fevereiro, a Organização Mundial de Saúde (OMS) designou a nova patologia como Doença por coronavírus (COVID-19)<sup>8</sup> e a 2 de março foi confirmado o primeiro caso em Portugal.<sup>9</sup> O número de casos disseminou rapidamente por todo o mundo, sendo classificada como pandemia a 11 de março.<sup>10</sup>

A rápida evolução do número de casos levou a que as entidades de saúde adotassem medidas de prevenção da transmissão, incutindo à população regras de desinfeção pessoal e de distanciamento físico e social.

Em Portugal, a 18 de março, foi declarado o estado de emergência, através do Decreto do Presidente da República n.º 14-A/2020, tendo sido renovado, no dia 2 de abril, com a publicação do Decreto do Presidente da República n.º 17-A/2020. Este decreto prevê a suspensão de várias atividades económicas, sociais, religiosas, educativas e recreativas assim como o dever de confinamento. Neste contexto, também o meu estágio curricular foi suspenso.<sup>2,11</sup>

No presente mês, apesar de continuar a existir novos casos diariamente, já foram aplicadas medidas de desconfinamento. Apesar de uma tentativa de voltar à normalidade, a pandemia teve e continua a ter impacto na realidade da população em várias situações do seu quotidiano. Os espaços comerciais, no qual a farmácia também se enquadra, viram-se obrigados a reformular os seus espaços físicos com aplicação de medidas de segurança, como instalação de acrílicos, diminuição da capacidade de utentes, postos de desinfeção das mãos e redobro das práticas de higiene e desinfeção. Outra medida que representa um grande impacto na população é o uso obrigatório de máscara em espaços públicos fechados.

Apesar de ter visto o meu estágio suspenso durante o estado de emergência, pude ter uma perceção das consequências deste período excecional no dia-a-dia da farmácia. Inicialmente foi difícil incutir aos utentes o cumprimento da distância de segurança e a desinfeção das mãos.

Uma vez que os esforços das autoridades de saúde se concentraram no combate da COVID-19, considero que os restantes problemas de saúde foram negligenciados. O impacto

na saúde pública foi para além dos casos de COVID-19 devido ao cancelamento de consultas de rotina, tanto em contexto de medicina familiar como hospitalar, dificuldades no acesso a emergências hospitalares e encerramento de centros de saúde e laboratórios de análise. Deste modo, muitos utentes ficaram sem acesso ao seu médico e sem modo de monitorizar os seus parâmetros bioquímicos. A prescrição de medicação crónica foi realizada maioritariamente por via de mensagem de texto. Este facto, contribuiu ainda mais para as dificuldades dos utentes, principalmente os mais idosos, que muitas vezes não possuem o conhecimento necessário para aceder às receitas pelo telemóvel. Os farmacêuticos viram-se assim como a única opção dos utentes no caso de problemas com a sua medicação ou outros problemas de saúde.

O uso obrigatório de máscara e as medidas de distanciamento impõem barreiras em todos os atendimentos prestados, dificultando imenso a comunicação com o utente que, mais do que em qualquer outro período, requer um maior cuidado e aconselhamento.

Outra ameaça que pude perceber foi a comunicação social que cobriu a situação pandémica de uma forma exaustiva e, muitas vezes, científica e eticamente incorreta. As constantes notícias contraditórias e até mesmo falsas diminuiu a credibilidade das autoridades de saúde perante a população, pelo que, por vezes, tive dificuldade em que os utentes aceitassem as minhas advertências relativamente a grupos de risco e uso correto de máscara.

## **5. Casos Práticos**

### Caso I

Uma senhora de 30 anos dirige-se à farmácia solicitando «um creme vaginal». Quando interroguei sobre os sintomas referiu «comichão e irritação na zona externa». Questionei ainda se apresentava corrimento com coloração ou com odor fétido, ao qual a senhora afirmou que não era o caso. Perante este quadro concluí que se tratava de uma candidíase vaginal com os sintomas característicos prurido intenso e eritema vaginal. Assim, aconselhei o creme vaginal Gino-Canesten® (clotrimazol 10 mg/g). Expliquei a posologia (uma vez por dia ao deitar durante seis dias consecutivos) e a forma como utilizar o aplicador vaginal.<sup>12</sup> Aconselhei a utilizar um produto de higiene íntima adequado e a utilizar um método contraceptivo de barreira no caso de relações sexuais, de modo a evitar a propagação da infeção. Por último, informei que se ao fim dos seis dias de tratamento os sintomas não resolvessem, devia procurar avaliação médica.

## Caso 2

Um senhor de 55 anos, dirige-se à farmácia procurando «algo para a tosse». Questionei sobre o tipo de tosse, a duração dos sintomas e se já tinha utilizado algum medicamento para o efeito. O senhor informou que apresentava uma tosse bastante produtiva que durava há mais de dois meses. Afirmou também já ter utilizado um xarope completo sem qualquer alívio dos sintomas. Perante esta situação, e após verificar na ficha do utente que este era hipertenso, referenciei o senhor para consulta médica.

### **Considerações Finais**

O término do estágio curricular determina o encerrar do meu percurso académico, paralelamente marca o início do caminho que escolhi para o futuro: ser farmacêutico. O balanço deste período é bastante positivo pois considero que contribuiu bastante para consolidar os conhecimentos adquiridos no MICF e garantir uma destreza técnica que apenas considero ser possível através da experiência prática.

Na farmácia comunitária pude perceber o tamanho da responsabilidade do farmacêutico, como um profissional de saúde, na saúde e bem-estar dos cidadãos.

Por último, considero o percurso desafiante, mas recompensador.

## Referências Bibliográficas

1. Universidade de Coimbra. Faculdade de Farmácia - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas [Acedido a 11 de julho de 2020]. Disponível em <https://apps.uc.pt/courses/PT/course/1172>
2. Lei n.º 131/2015 de 4 de setembro. Diário da República. N.º 173/2015, Série I.
3. Decreto do Presidente da República n.º 14-A/2020 de 18 de março. Diário da República. N.º 55/2020. Série I.
4. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. Diário da República. N.º 144/2015, Série I.
5. Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto. Diário da República. N.º 156/2005, Série I-A.
6. World Health Organization. Novel Coronavirus – China. Disease outbreaks news. [Acedido a 21 de julho de 2020]. Disponível em <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
7. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report – 1 (21 de janeiro de 2020). [Acedido a 21 de julho de 2020]. Disponível em [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4)
8. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report – 22 (11 de fevereiro de 2020). [Acedido a 21 de julho de 2020]. Disponível em [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2)
9. Direção-Geral de Saúde. Comunicado n.º C160\_75\_v1 de 2 de março. Disponível em <https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/03/Atualiza%C3%A7%C3%A3o-de-02032020-1728.pdf>
10. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 51 (11 de março de 2020). [Acedido a 21 de julho de 2020]. Disponível em [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)
11. Decreto do Presidente da República n.º 17-A/2020 de 2 de abril. Diário da República. N.º 66/2020. Série I.
12. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento – Gino-Canesten 10 mg/g creme vaginal. [Acedido a 10 de julho de 2020]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

# **Parte II**

## **Monografia**

### **«Riscos dos Suplementos Alimentares à Base de plantas»**

Orientada pela Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena

## **Abreviaturas**

11 $\beta$ -HSD2: 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2

AAS: Ácido Acetilsalicílico

AC: Autoridades Competentes

AF: Aflatoxinas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AINE: Anti-Inflamatório Não Esteroide

ANSM: Agência Nacional de Segurança de Medicamentos

APARD: Associação Portuguesa de Alimentação Racional e Dietética

ASAE: Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

BDZ: Benzodiazepinas

BMAA: Beta-metilamino-L-alanina

CE: Comissão Europeia

CHMP: Comité de Medicamentos para Uso Humano

CONTAM: Painel sobre Contaminantes na Cadeia Alimentar

CYP450: Citocromo P 450

DDR: Dose Diária Recomendada

DGAV: Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DNP: Dinitrofenol

DSNA: Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação

ECG: Eletrocardiograma

EFSA: Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar

EGCG: Epigallocatequina-3-galato

EHPM: *European Federation of Associations of Health Product Manufacturers*

EM: Estados Membros

EMA: Agência Europeia de Medicamentos

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

GMP: Boas Práticas de Fabrico

HACCP: Análise de Perigos e Controlo de Pontos Críticos

HCT: Hidroclorotiazida

HMPC: Comité de Medicamentos à Base de Plantas

Infarmed: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

LMR: Limite máximo de Resíduo

MDMA: Metilendioximetanfetamina

OTA: Ocratoxina A

PA: Alcaloides Pirrolizidínicos

PAF: Fator Ativador Plaquetário

PCB: Policlorobifenilos

PDE-5: Fosfodiesterase-5

P-gp: Glicoproteína-p

PlantLIBRA: *Plant food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment*

POP: Poluentes Orgânicos Persistentes

RASFF: Sistema de Alerta Rápido para Alimentos e Alimentos para Animais

SA: Suplementos Alimentares

SABP: Suplementos Alimentares à Base de Plantas

SNC: Sistema Nervoso Central

UE: União Europeia

ZEA: Zearalenona

## **Resumo**

O consumo de suplementos alimentares encontra-se em constante crescimento, sendo procurados especialmente por uma população mais envelhecida e cada vez mais consciente da importância da saúde na qualidade de vida. A utilização de suplementos alimentares à base de plantas vai além da função atribuída aos suplementos vitamínicos e minerais, uma vez que, devido à presença de várias substâncias ativas quimicamente, exercem efeitos fisiológicos no organismo.

A regulamentação destes produtos como géneros alimentícios levanta preocupações em relação à sua segurança, visto não serem exigidas análises rigorosas dos componentes presentes nem evidência científica da sua eficácia. Este facto abre portas a um número elevado de riscos que podem advir do seu consumo. Os riscos mais importantes constituem os efeitos adversos/tóxicos provocados por algumas espécies vegetais, a identificação incorreta da espécie, a presença de medicamentos de síntese e outros compostos não declarados no rótulo, interações resultantes do uso concomitante com medicamentos e possíveis contaminações por metais pesados, microrganismos, toxinas, pesticidas e outros poluentes orgânicos.

Perante estes riscos que podem ameaçar seriamente a vida humana, é de extrema importância uma nova abordagem regulamentar, com a criação de uma nova categoria exclusiva para os produtos à base de plantas.

**Palavras-chave:** Suplementos Alimentares à Base de Plantas; Efeitos Adversos; Adultrações; Interações; Contaminações.

## **Abstract**

The consumption of food supplements is constantly growing, being pursued especially by an aging population and increasingly aware of the importance of health in the quality of life. The use of herbal dietary supplements goes beyond the function attributed to vitamin and mineral supplements, since, due to the presence of several chemically active substances, they exert physiological effects on the body.

The regulation of these products as foodstuffs raises concerns about their safety since there is no requirement for rigorous analysis of the compounds present or scientific evidence of their effectiveness. This opens the door to a high number of risks that may arise from its consumption. The most important risks are the adverse / toxic effects caused by some plant species, the presence of synthetic drugs and other compounds not declared on the label, interactions resulting from concomitant use with drugs and possible contamination by heavy metals, microorganisms, toxins, pesticides and other organic pollutants.

In view of these risks that can seriously threaten human life, a new regulatory approach is extremely important, with the creation of a new exclusive category for herbal products.

**Keywords:** Plant Food Supplements; Adverse Effects; Adulterations; Interactions; Contaminations.

## I. Introdução

O recurso a suplementos alimentares (SA) tem vindo a aumentar nos últimos anos.<sup>1</sup> O crescimento no consumo deve-se essencialmente às alterações socioeconómicas e comportamentais verificadas na população em geral. O maior acesso a informação, a conceção de uma imagem ideal pelos media e a crescente tendência para procurar fontes de bem-estar levaram à adoção de um estilo de vida mais saudável. Adicionalmente, o envelhecimento da população acarreta a necessidade de envelhecer com saúde e qualidade, levando a uma abordagem preventiva e proativa em relação à saúde e bem-estar.<sup>2,3</sup> A estes fatores associa-se ainda os efeitos secundários percebidos por algumas terapêuticas convencionais e o aumento da oferta e facilidade de aquisição destes produtos através de farmácias, parafarmácias, ervanárias/lojas de produtos naturais, supermercados, televidas e *internet*.<sup>4</sup>

Um estilo de vida saudável apenas poderá ser alcançado praticando uma alimentação variada e equilibrada, podendo eventualmente ser complementada por SA, sendo esta a sua definição legalmente estabelecida<sup>5</sup>. No entanto, muitas razões são apontadas para o recurso à suplementação, tais como melhorar a qualidade de vida, fortalecer o sistema imunitário, estimular a perda de peso, aumentar a massa muscular, fornecer energia, prevenir doenças, minimizar os sintomas da menopausa, aliviar os sintomas de stress e melhorar o desempenho físico, intelectual e sexual.<sup>2,3,6</sup>

Os dados relativos ao mercado de SA são escassos. Em Portugal, foi realizado um estudo de mercado em 2006, em que 81 % dos inqueridos afirmou consumir ou já ter consumido SA, sendo mais de 70 % consumidores regulares. Verificou-se ainda que a prevalência é maior no género feminino e nas subpopulações adulta e idosa.<sup>7</sup> O principal local de aquisição são as farmácias, no entanto, outros canais como grandes superfícies e as vendas *online* ganharam protagonismo devido aos preços mais competitivos e conveniência.<sup>8</sup> O aconselhamento é maioritariamente obtido junto de profissionais de saúde, seguido das relações pessoais (familiar/amigo), dos media e, por fim, o vendedor ou ponto de venda.<sup>7</sup>

Os SA enquadram-se como géneros alimentícios e encontram-se legislados a nível europeu pela Diretiva 2002/46/EC, no entanto, esta diretiva não regula especificamente os suplementos alimentares à base de plantas (SABP), pelo que cada Estado Membro (EM) adotou critérios específicos. Alguns EM adotam nas suas legislações listas de plantas ou partes de plantas autorizadas, enquanto que outros utilizam *guidelines* internas orientadoras. As autoridades portuguesas utilizam como diretriz interna a lista negativa de plantas da Associação Portuguesa de Alimentação Racional e Dietética (APARD) e o banco de dados

interno de notificações de SA da Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE).<sup>2</sup> De modo a ajudar as autoridades competentes (AC), a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) desenvolveu um compêndio que lista as plantas contendo substâncias que ocorrem naturalmente e que podem causar preocupação à saúde humana, nomeadamente substâncias tóxicas, viciantes ou psicotrópicas.<sup>9</sup>

A comercialização dos SA como géneros alimentícios é aliciante para os fabricantes uma vez que dispensa os apertados controlos de qualidade, segurança e eficácia da indústria farmacêutica.<sup>3</sup> O enquadramento regulamentar dos SA levanta preocupações em relação à sua segurança, visto não serem exigidas análises rigorosas dos componentes presentes nem evidência científica da sua eficácia. Vários estudos denunciam SA com composição diferente da declarada na rotulagem, adulterados com substâncias não declarada, ou sujeitos a contaminação por metais pesados, pesticidas ou toxinas.<sup>2,6,10</sup> Apenas no ano de 2019, foram apreendidas pela ASAE 3 941 unidades de SA, no valor de 16 543 €, devido a deficiente rotulagem ou suspeita de género alimentício falsificado.<sup>11,12,13,14</sup>

A questão de segurança ganha maior importância no caso de SABP pois estão associados à crença de tudo que é natural é inócuo e seguro, contribuindo para o seu uso indiscriminado e sem orientação de um profissional de saúde.<sup>15</sup> As substâncias presentes nestes produtos apresentam ações fisiológicas importantes podendo originar efeitos adversos ou interações medicamentosas, especialmente nos indivíduos com patologias pré-existentes e polimedicados.<sup>16</sup> A crescente globalização permite ainda o acesso a produtos naturais tradicionais de outros continentes e etnias que poderão ter um efeito imprevisível na população caucasiana.<sup>4</sup>

Frequentemente, a informação disponibilizada aos consumidores é deturpada a favor do incremento das vendas. São muitas das vezes omitidas informações sobre contraindicações, efeitos secundários e/ou interações. Os produtos são apresentados como milagrosos, tornando-se apelativos a indivíduos fragilizados e vulneráveis como é o caso dos doentes oncológicos. Os produtos naturais direcionados para estes doentes geralmente são chamados de «desintoxicantes» e são essencialmente indutores das enzimas hepáticas. Uma vez que estes doentes se encontram geralmente a fazer quimioterapia, em que as doses administradas são criteriosamente ajustadas dentro da estreita janela terapêutica, o uso concomitante de indutores enzimáticos irá promover a rápida metabolização do fármaco e assim resultar numa ineficácia terapêutica.<sup>17</sup>

Resumidamente, a segurança dos SABP pode encontrar-se comprometida devido à utilização não intencional da espécie de planta errada, adulteração com substâncias ou fármacos não declarados, contaminação com substâncias tóxicas, sobredosagem e utilização concomitante com outros medicamentos.<sup>2</sup>

Tendo em vista a garantia da qualidade dos SA foi desenvolvido, em 2007, o *Quality Guide for Food Supplements* pela *European Federation of Associations of Health Product Manufacturers* (EHPM). Este documento contém orientações de produção, embalagem, distribuição e armazenamento de acordo com as normas legais e as boas práticas de fabrico.<sup>18</sup>

O uso destes produtos geralmente é menosprezado pelos doentes perante os profissionais de saúde podendo despoletar implicações potencialmente perigosas como interações medicamentosas, principalmente nos fármacos com estreitas margens terapêuticas como a varfarina, digoxina, teofilina, ciclosporina, etc. É assim importante que os profissionais de saúde questionem o doente sobre a toma de SABP, seja sobre a forma de comprimidos, infusões/chás ou outros.<sup>4,17</sup>

A toma de SA quando feita corretamente pode trazer benefícios à saúde, já a toma indiscriminada, feita por indivíduos com patologias ou polimedicados pode colocar em risco a saúde. O farmacêutico de oficina apresenta uma posição fulcral no aconselhamento destes produtos pelo seu conhecimento nas áreas de farmacologia, farmacognosia e toxicologia e pela proximidade com o utente, permitindo uma avaliação das suas características e necessidades assim como do produto, antecipando possíveis interações e reações adversas.<sup>1,19</sup>

## 2. Enquadramento

### 2.1. Suplementos alimentares

Os SA são definidos de forma harmonizada na União Europeia (UE) na Diretiva 2002/46/CE do Parlamento e do Conselho, transposto para a ordem jurídica nacional através do Decreto-Lei n.º 136/2003, posteriormente alterado pelo Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho, 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».<sup>20</sup> Estes suplementos podem conter uma grande variedade de substâncias nutrientes, designadamente vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas ou extratos de plantas.<sup>21</sup>

Na legislação atual apenas estão estabelecidas as vitaminas e minerais que podem ser incorporados nos SA, que vêm discriminadas no Regulamento (CE) n.º 1170/2009, da Comissão de 30 de novembro e na Diretiva 2002/46/CE. Estes diplomas contêm uma lista de vitaminas e minerais autorizados (Anexo I) assim como uma lista das formas como se podem incorporar enquanto ingredientes em SA (Anexo II). Outras substâncias que não constem desta lista devem cumprir os requisitos do Regulamento (UE) 2015/2283 relativo a novos alimentos e ingredientes alimentares.<sup>22,23,24</sup>

Em Portugal, os SA estão sob a tutela da Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar, enquanto que a ASAE é responsável pela fiscalização do cumprimento das normas estabelecidas.<sup>20</sup>

Para serem comercializados, os SA não necessitam de autorização prévia, mas carecem de notificação à DGAV feita através de correio eletrónico, onde deve constar a tabela de notificação fornecida preenchida, cópia do rótulo e, caso exista, o folheto de informação ao consumidor. Uma vez que não são solicitados ensaios de segurança, qualidade e eficácia, a segurança dos SA, bem como a veracidade da informação prestada tem de ser assegurada pelos operadores económicos que os colocam no mercado, sendo também da sua responsabilidade garantir o cumprimento dos requisitos previstos na legislação aplicável.<sup>20,25</sup> O enquadramento como géneros alimentícios obriga ao cumprimento do Regulamento de

Higiene (Regulamento EC 852/2004), do Regulamento EC 1881/2006, relativo aos teores máximos de nitratos, aflatoxinas, metais pesados e dioxinas, e o *General Food Law* (Regulamento EC 178/2002), relativo à segurança e rastreabilidade alimentar.<sup>26</sup>

A rotulagem dos suplementos alimentares obedece aos dispostos do Decreto-Lei n.º 118/2015 e Regulamento (UE) n.º 1169/2011, relativo à prestação de informação aos consumidores sobre os géneros alimentícios, devendo conter:

- i. Designação de «suplemento alimentar»;
- ii. Designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza;
- iii. Toma diária recomendada do produto;
- iv. Quantidade de nutrientes ou substâncias com efeito nutricional ou fisiológico declarada sob a forma numérica e referente à toma diária recomendada pelo fabricante e indicada no rótulo. Quantidade de vitaminas e minerais expressa também em percentagem dos valores de referência;
- v. Uma advertência de que não deve ser excedida a toma diária indicada;
- vi. Uma advertência de que os produtos devem ser guardados fora do alcance das crianças;
- vii. Uma advertência de que os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado.<sup>20,27</sup>

A rotulagem e publicidade de SA não pode incluir menções que atribuam propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas nem fazer referência a essas propriedades ou declarar de forma expressa ou implícita que um regime alimentar equilibrado e variado não constitui uma fonte suficiente de nutrientes em geral.

No entanto, são permitidas algumas alegações nutricionais e de saúde que estão estabelecidas nos Regulamento (CE) n.º 1924/2006, Regulamento (EU) n.º 1169/2011 e Regulamento (EU) n.º 1047/2012, e demais legislação europeia.<sup>27,28,29</sup> A Comissão Europeia (CE) mantém no seu sítio eletrónico um Registo de Alegações Nutricionais e de Saúde Autorizadas e Rejeitadas.<sup>30</sup>

A DGAV, enquanto Autoridade Reguladora, assegura o registo e análise das reações adversas, que devem ser fornecidas no seu portal através de um formulário para notificação

de reações adversas remetido preferencialmente para o endereço de correio eletrónico da Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação (DSNA) da DGAV.

## **2.2. Medicamentos à base de plantas**

A Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001 foi o primeiro documento normativo com a definição de medicamento adotada a nível europeu. Esta diretiva foi posteriormente alterada pela Diretiva 2004/24/CE de 31 de março de 2004, sendo que a definição foi transposta para o contexto nacional pelo Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto de 2006, no qual consta o Estatuto do Medicamento. O medicamento é definido como «toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas». Este diploma distingue ainda medicamento à base de plantas como sendo «qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas».<sup>31,32,33</sup>

Os medicamentos encontram-se sob a tutela da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed) que avalia os pedidos de introdução no mercado e monitoriza todo o ciclo de vida do medicamento. Para que um medicamento seja colocado no mercado deve obter uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), que deve ser solicitada, de acordo com a legislação europeia, através de um dos quatro procedimentos possíveis: nacional, reconhecimento mútuo, descentralizado ou centralizado.<sup>34</sup>

Atualmente a legislação europeia permite o registo de medicamentos à base de plantas através de um procedimento simplificado utilizando:

- Uso tradicional: envolve principalmente a avaliação de dados bibliográficos de segurança e eficácia, dispensando os ensaios clínicos. No entanto, apenas podem ser objeto deste pedido de registo de utilização tradicional os medicamentos à base de plantas que, cumulativamente:
  - i. Tenham indicações exclusivamente adequadas a medicamentos à base de plantas e, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam

concebidos para serem utilizados sem vigilância de um médico para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento;

- ii. Se destinem a ser administrados exclusivamente de acordo com uma dosagem e posologia especificadas;
- iii. Possam ser administrados por uma ou mais das seguintes vias: oral, externa ou inalatória;
- iv. Já sejam objeto de longa utilização terapêutica (pelo menos 30 anos, dos quais pelo menos 15 sejam na UE);
- v. Sejam comprovadamente não nocivos quando utilizados nas condições especificadas, de acordo com a informação existente e reputada suficiente;
- vi. Possam demonstrar, de acordo com informação existente e reputada suficiente, efeitos farmacológicos ou de eficácia plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data.<sup>35</sup>

- Uso bem estabelecido: os ensaios clínicos poderão ser substituídos por literatura científica que estabelece que as substâncias ativas dos medicamentos estão em uso bem estabelecido na UE há pelo menos 10 anos, com eficácia reconhecida e um nível aceitável de segurança.<sup>36</sup>
- Aplicação independente ou mista: solicitação de dados de segurança e eficácia do próprio requerente ou uma combinação de estudos próprios e dados bibliográficos. O pedido deve ser acompanhado dos dados e documentos solicitados pela legislação vigente.<sup>37</sup>

O Comité dos Medicamentos à Base de Plantas (HMPC) emite pareceres científicos sobre substâncias e preparações à base de plantas, juntamente com informações sobre os usos recomendados e condições de segurança, em nome da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), disponibilizando *online* as monografias europeias de substâncias e preparações à base de plantas.<sup>38</sup>

### 3. Produtos Fronteira

As plantas são constituídas por uma grande variedade de substâncias ativas com atividade farmacológica e/ou fisiológica, pelo que são passíveis de ser comercializadas ao abrigo de legislações diferentes. Assim é comum encontrar no mercado medicamentos e SA contendo a mesma substância. A incerteza do enquadramento de uma substância como SA ou medicamento resulta nos denominados produtos fronteira (*borderline*), que constituem uma grande preocupação para os EM, CE e operadores económicos.

De modo a auxiliar as autoridades competentes e os operadores económicos, o conselho europeu abordou esta questão, no documento “*Homeostasis, a practical tool to distinguish between foods (including food supplements) and medicinal products*”, a partir do conceito de homeostasia.

No contexto da definição de SA e medicamento, estabelecida na Diretiva 2002/46 e Decreto-Lei n.º 176/2006, respetivamente, é da função do medicamento restaurar, corrigir ou modificar uma função fisiológica, ao passo que um SA apenas é utilizado com o intuito de a otimizar.

O documento do conselho europeu refere que os SA são consumidos com a finalidade de manter, apoiar ou otimizar os processos fisiológicos normais, ou seja, a homeostasia. Contrariamente, os medicamentos são utilizados quando as funções fisiológicas se encontram fora da normalidade, originando uma situação patológica, ou para prevenir doenças. Os objetivos dos medicamentos são restaurar ou corrigir as funções fisiológicas de modo que elas retornem à normalidade (homeostasia) e defender a homeostasia, de modo a prevenir doenças. Os produtos que alteram os processos fisiológicos de modo que estes se afastem da normalidade também são enquadrados como medicamentos (por exemplo, os contraceptivos).

A distinção de SA e medicamentos, segundo o modelo de homeostasia, implica a avaliação de um produto segundo dois critérios: utilização proposta e natureza do efeito induzido em uma ou mais funções fisiológicas, geralmente relacionado com a dose. Mesmo considerando estes dois critérios, é necessário clarificar os limites, nomeadamente os valores dos parâmetros fisiológicos que definirão a fronteira relativamente à qual as substâncias terão um efeito fisiológico de manutenção da saúde (suplemento) ou um efeito de restaurar ou corrigir uma função fisiológica (medicamento).<sup>39</sup>

#### 4. Riscos

Os fabricantes de SA na Europa não são obrigados a realizar análises à identidade, pureza e composição dos seus produtos. A nível comunitário, cada EM tem a liberdade de decidir qual o controlo a implementar para os SA. Em Portugal, a ASAE realiza inspeções periódicas, através da recolha de amostras de SA do mercado, relativamente à composição, deteção de substâncias passíveis de provocarem riscos ao consumidor, rotulagem e alegações nutricionais e de saúde.<sup>40</sup> Apesar das fiscalizações realizadas pela AC, vários estudos publicados denunciam SA com rotulagem não conforme com o estipulado legal, nomeadamente ausência da indicação da dose diária recomendada (DDR), da advertência que os SA não substituem um regime alimentar variado e de informação do fabricante e distribuidor.<sup>19</sup>

O consumo de SABP vai mais além do que a suplementação de um regime alimentar normal. Esta prática é geralmente realizada tendo como objetivo melhorar o estado de saúde, baseada nas propriedades tradicionalmente atribuídas a algumas espécies vegetais. No entanto, devido ao seu contexto regulamentar, surgem problemas que concernem a segurança dos consumidores:<sup>41</sup>

- i. Identificação incorreta da espécie: confusão entre espécies devido a semelhanças morfológicas ou designações semelhantes. A planta *Stephania tetrandia* (Fang-Ji) foi confundida com a *Aristolochia fangchi* (Guang-Fang-Ji), comprovadamente nefrotóxica e cancerígena;<sup>42</sup>
- ii. Adulteração com fármacos: adição de substâncias ativas farmacêuticas, por vezes substâncias já retiradas do mercado, que garantem ao produto final os efeitos enunciados. Os casos mais frequentes são a adição de inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5) a estimulantes sexuais, esteroides a nutrição desportiva e laxantes, diuréticos e anoréticos a suplementos para a perda de peso;<sup>3</sup>
- iii. Interação com medicamentos: a interação pode resultar numa maior metabolização dos fármacos levando a ineficácia terapêutica ou, pelo contrário, potenciar a sua ação resultando em efeitos adversos. Esta interação é mais preocupante em medicamentos de estreita margem terapêutica, como é o caso de anticoagulantes e antineoplásicos;<sup>3</sup>
- iv. Presença de contaminantes: metais pesados, dioxinas, pesticidas, toxinas naturais e microrganismos;
- v. Toxicidade intrínseca: apesar de os SA não apresentarem no seu rótulo possíveis efeitos adversos, estes encontram-se reportados para uma grande variedade de

espécies vegetais. Para além disso, existem efeitos a longo prazo que se manifestam de forma assintomática como carcinogenicidade, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade.<sup>4</sup>

Todos estes problemas foram reportados ao Sistema de Alerta Rápido para Alimentos e Alimentos para Animais (RASFF).<sup>41</sup>

De modo a colmatar os problemas evidenciados na comercialização de SABP, a CE financiou, em 2010, o projeto *PLANT food supplements: Levels of intake, Benefit and Risk Assessment* (PlantLIBRA) que teve como objetivo desenvolver, validar e disseminar dados e metodologias para a avaliação de riscos e benefícios dos SABP.<sup>43</sup>

#### **4.1. Efeitos adversos**

A DGAV assegura que todas as reações adversas reportadas à DSNA são registadas e têm o devido seguimento.<sup>40</sup> Contudo, os dados acerca de efeitos adversos provocados por SABP ainda são escassos uma vez que estes produtos não são abrangidos por um sistema robusto de farmacovigilância e os consumidores os consideram seguros, pelo que não reportam o seu consumo quando admitidos no serviço de urgência.<sup>2</sup>

Recorrendo aos dados reunidos no âmbito do projeto PlantLIBRA, os sintomas clínicos mais observados foram os gastrointestinais (náuseas, diarreia), seguidos dos relacionados com o sistema nervoso (insónias, tonturas, cefaleias). Os órgãos/sistemas de órgãos também envolvidos foram o sistema cardiovascular, pele, fígado, sistema respiratório e rins.<sup>2,44</sup> As espécies vegetais envolvidas em três ou mais casos estão enunciadas na Tabela I.

Nos casos considerados moderados, os sintomas mais reportados foram gastrointestinais, edema, hipocaliemia, hipertensão e alterações no eletrocardiograma (ECG). O alcaçuz esteve envolvido em todos estes casos. Isto é concordante com o facto de o ácido glicirretínico influenciar o equilíbrio eletrolítico pela inibição da 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2), consequentemente, o eixo renina-angiotensina-aldosterona é suprimido provocando expansão de volume, hipertensão, hipocaliemia e alcalose metabólica.<sup>45,46</sup>

**Tabela I** - Lista de plantas envolvidas em três ou mais casos de efeitos adversos reportados no âmbito do projeto PlantLIBRA<sup>45</sup>

<b>Designação Científica</b>	<b>Nome Comum</b>	<b>Total de Casos</b>
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valeriana	23
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Planta do chá	10
<i>Melissa officinalis</i> L.	Erva cidreira	7
<i>Mentha piperata</i> L.	Hortelã-pimenta	7
<i>Passiflora incarnata</i> L.	Passiflora	7
<i>Paullinia cupana</i> Kunth	Guaraná	7
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Alcaçuz	6
<i>Ilex paraguariensis</i> St. Hilaire	Erva mate	6
<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer	Ginseng	5
<i>Citrus aurantium</i> L.	Laranja amarga	4
<i>Cynara scolymus</i> L.	Alcachofra	4
<i>Dioscorea villosa</i> L.	Inhame-selvagem	4
<i>Allium ursinum</i> L.	Alho-selvagem	3
<i>Carum carvi</i> L.	Alcaravia	3
<i>Taraxacum officinale</i> L.	Dente-de-leão	3

A planta do chá é extensamente consumida, sendo considerada como segura, contrariamente, SABP contendo extratos da planta do chá demonstraram potencial hepatotóxico. A disparidade está na diferente composição das infusões e extratos. Enquanto as infusões contêm maioritariamente compostos hidrofílicos, os extratos hidroalcoólicos contêm ambos os compostos hidrofílicos e lipofílicos. Os casos de hepatotoxicidade relacionados com a planta do chá envolveram todos extratos hidroalcoólicos e os sintomas variaram entre elevação moderada das aminotransferases até hepatite fulminante, requerendo transplante de fígado.<sup>45,47</sup> Os mecanismos de toxicidade ainda não se encontram bem estabelecidos, mas poderão estar relacionados com as catequinas e os ésteres gálicos, em particular o epigallocatequina-3-galato (EGCG), que pode induzir *stress* oxidativo e danos no fígado, principalmente em jejum. Esta hipótese é sustentada pela falta de efeitos adversos em chás fermentados, como o chá preto, em que o conteúdo de EGCG é significativamente reduzido.<sup>2,48</sup>

Os SABP contendo laranja amarga são frequentemente utilizados para a perda de peso, sendo-lhe atribuída a capacidade de queimar gordura. Estes produtos contêm p-sinefrina, que apresenta muitas das propriedades farmacológicas da efedrina e, portanto, o potencial de

causar muitos dos mesmos efeitos adversos. A efedrina, presente na espécie *Ephedra sinica*, era utilizada nos SA para melhorar a *performance* física e emagrecimento, sendo proibida devido aos efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos, ocorrência de palpitações cardíacas e até morte.<sup>3</sup> Assim, a preocupação com os suplementos contendo p-sinefrina recaem principalmente sobre o sistema cardiovascular. Em combinação com a cafeína, aumenta significativamente a pressão arterial e a pulsação cardíaca. Usualmente, os produtos para emagrecimento contendo laranja amarga contêm maior concentração de p-sinefrina do que os extratos tradicionais da futa ou casca. Isto reflete outra enorme preocupação na avaliação da segurança de SABP que é o facto destes produtos serem comercializados com concentrações significativamente maiores de princípios ativos do que as que ocorrem naturalmente nas espécies vegetais.<sup>2</sup>

Os efeitos adversos atribuídos à lecitina de soja (*Glycine max (L.) Merr.*) estão essencialmente associados ao potencial alérgico, pelo que está incluído nos alérgenos que requerem rotulagem específica. Os restantes efeitos estão associados à atividade pseudo-hormonal das isoflavonas com potencial de estimulação e proliferação de tumores hormono-dependentes.<sup>49,50</sup>

A hepatotoxicidade, definida pela elevação das enzimas hepáticas, foi reportada no consumo de levedura de arroz vermelho (*Oryza sativa* fermentada pelo fungo *Monascus purpureus*), comumente utilizada como uma alternativa natural às estatinas. Foram ainda reportados sintomas como cefaleias, tonturas, azia e desconforto intestinal. Os SABP contendo esta espécie devem ser utilizados com precaução nas pessoas com doença hepática.<sup>2</sup>

O xarope de aloés (*Aloe barbadensis Mill.*), célebre nos SABP para prevenir ou tratar processos tumorais, pode conter compostos antracénicos que apresentam elevado efeito laxante, podendo causar cólicas intensas, perda de eletrólitos e alteração da flora intestinal. Para além disso, o seu uso é contraindicado em caso de doenças intestinais inflamatórias e o seu uso continuado pode conduzir à destruição dos plexos nervosos intratumurais do colón, resultando num intestino grosso atónico, semelhante ao da colite ulcerosa crónica.<sup>17,51</sup>

Os produtos para emagrecer incluem muitas vezes uma variedade de estimulantes como a cafeína, chá verde e guaraná que podem comprometer seriamente a estabilidade do sistema nervoso como exercer um esforço excessivo sobre o coração. A associação de diuréticos a estes tratamentos leva à depleção de muitos minerais, nomeadamente o potássio, que pode ser evidenciado num cansaço inexplicado.<sup>17</sup>

## 4.2. Adultrações

Frequentemente, os fabricantes de SABP compram as espécies vegetais já processadas em pós ou extratos, pelo que não podem confirmar a identidade vegetal pela morfologia. Isto possibilita a adultração acidental por substituição de espécies vegetais ou a adultração intencional de espécies substitutas menos dispendiosas.<sup>2</sup> Num estudo conduzido por Booker *et al.* 33 dos 35 produtos contendo ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) apresentavam elevados níveis de rutina e/ou quercetinas e reduzidos níveis de metabolitos do ginkgo.<sup>52</sup> A fim de economizar, mas ainda assim atingir o teor de 24 % de glicosídeos flavonoides, alguns fabricantes manipulam a composição dos extratos de ginkgo com flavonóis puros (rutina, quercetina, campferol) ou material rico em flavonoides, como o fruto da acácia do Japão (*Styphnolobium japonicum* L.).<sup>53</sup> Estudos sobre a qualidade de SABP contendo erva-de-são-joão ou hipericão (*Hypericum perforatum*) demonstraram quantidades de hipericina variando desde 47 % a 165 % do declarado no rótulo.<sup>54</sup> Adicionalmente, 7 de 19 SABP contendo framboesa preta (*Ruscus occidentalis* L.), adquiridos entre maio e julho de 2013 na Amazon.com, não continham as antocianinas características da espécie, enquanto 3 desses 7 não continham antocianinas de nenhum tipo.<sup>55</sup>

Os SA podem também sofrer adultração através da incorporação de substâncias, nomeadamente com ação farmacológica, com o intuito de garantir a eficácia enunciada.<sup>10</sup> Entre as substâncias encontradas estão fármacos aprovados e seus análogos, fármacos retirados do mercado e fármacos ainda sob investigação. A quantidade dessas substâncias presentes pode ainda exceder a dose terapêutica aprovada para o medicamento correspondente. As categorias de suplementos que mais sofrem este tipo de adultrações são os destinados à perda de peso, melhoria da performance sexual e aumento da massa muscular.<sup>56</sup>

O composto mais adicionado aos SA destinados à perda de peso, para aumentar a eficácia da sua ação, é a sibutramina. Aproximadamente, 91 % dos suplementos para a perda de peso reportados ao *Food and Drug Administration* (FDA) continham este composto. Em 2010, após uma revisão de segurança, o Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) recomendou a suspensão das AIM dos medicamentos contendo sibutramina devido ao risco de eventos cardiovasculares graves. Esta substância esteve envolvida na morte de uma jovem após o consumo do SA adulterado «*Best Life*», em novembro de 2008.<sup>56</sup> Este SA continha ainda fenoltaleína, uma substância de utilização interdita desde 1999. Foram ainda identificadas substâncias como fenfluramina, dietilpropiona (anfepramona), 1,3-dimetilamina, fenproporez, nicotinamida, rimonabant, citilistat, sinefrina, clenbuterol e ioimbina, algumas das quais já

foram retiradas do mercado por apresentarem relação benefício/risco desfavorável.<sup>57</sup> Outras moléculas comumente encontradas nestes suplementos são as benzodiazepinas e antidepressivos, nomeadamente a fluoxetina. A sua toma deve ser sempre realizada sob supervisão médica pois está associada a vários efeitos secundários graves, como o aumento de comportamentos suicidas.<sup>56</sup> São ainda reportados SA adulterados com diuréticos, laxantes e estimulantes, como a cafeína, efedrina, metilendioximetanfetamina (MDMA) e  $\beta$ -metilfenetilamina.<sup>2</sup> O dinitrofenol (DNP) foi utilizado em 1930 para aumentar o metabolismo e a perda de peso, mas foi retirado do mercado oito anos mais tarde devido à sua associação com várias mortes. As vendas através da internet «ressuscitaram» este composto, que tem sido ilicitamente vendido como uma solução rápida e poderosa na perda de peso. Apenas no Reino Unido, no ano de 2015, ocorreram trinta casos de intoxicação por DNP, cinco dos quais fatais.<sup>56</sup>

Outra categoria de SA amplamente adulterados são ou destinados a melhorar a performance sexual. Estima-se que a adulteração destes suplementos com inibidores da PDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil e seus análogos) varie entre 37 % e 81 % dos produtos encontrados no mercado.<sup>2</sup> Os inibidores da PDE-5 são fármacos indicados na disfunção erétil sob prescrição médica, uma vez que a sua utilização deve ser cuidadosamente monitorizada devido aos potenciais efeitos secundários. Outra tendência que se verifica para despistar os controlos é a utilização de análogos. Até ao momento, já foram detetados em SA mais de cinquenta análogos inibidores da PDE-5. Esta situação tem a agravante de não se conhecer as suas propriedades farmacológicas e perfis de segurança.<sup>57</sup>

Os SA utilizados para melhorar a performance física e aumentar a massa muscular podem encontrar-se adulterados com análogos de anfetaminas, esteroides anabolizantes e precursores de esteroides.<sup>2,57</sup>

A presença de fármacos hipoglicemiantes como glibenclamida, rosiglitazona e metformina tem sido reportada em SABP que alegam regular a glicémia ou tratar a diabetes mellitus.<sup>58</sup> Outros estudos demonstram a adulteração de SABP alegando a manutenção da pressão arterial com fármacos antihipertensores, nomeadamente amlodipina, indapamida, valsartan, clonidina e hidroclorotiazida (HCT).<sup>59</sup>

Corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (fenilbutazona, aminopirina, indometacina, hidrocortisona, dexametasona, ibuprofeno, diclofenac, ácido salicílico e naproxeno) são geralmente encontrados em SABP destinados para a manutenção da artrite reumatoide, eczema e dor crónica.<sup>60</sup> Em 2009, foram relatados vários casos, alguns

fatais, de insuficiência hepática relacionada com o consumo do SA «Fortodol», indicado como anti-inflamatório e analgésico natural. As análises efetuadas detetaram nimesulida em doses superiores às recomendadas para os medicamentos existentes no mercado.<sup>57</sup>

Uma revisão de SA adulterados com medicamentos realizada por Martins, em 2012, reporta produtos de medicina tradicional chinesa, bastante populares atualmente, adulterados com aminopirina, fenilbutazona, fenacetina, dexametasona, indometacina, diazepam, HCT, hidrocortisona, fluoquinolona, diclofenac, ácido mefenâmico, proprionato de clobetasol, fenitoína, salicilato de metilo e glibenclamida. Foram referidos vários efeitos adversos graves como agranulocitose, coma e síndrome de Cushing.<sup>57</sup>

A adulteração de SA é uma realidade alarmante no sentido em que os consumidores desconhecem as substâncias ingeridas, as concentrações em que estão presentes e a dose efetivamente ingerida, dificultando um tratamento rápido e dirigido na ocorrência de reações adversas. Nestas situações, os profissionais de saúde e AC podem erroneamente associar os efeitos adversos com as substâncias indicadas nos rótulos e não com a substância adulterante. O acesso a substâncias proibidas é também cada vez facilitado devido às vendas através da internet.<sup>57</sup>

Além dos riscos mais óbvios de possíveis interações e reações adversas, vários outros problemas se podem colocar. A título de exemplo, no controlo *antidoping* em 2011, devido à presença não declarada de dimetilamilamina num suplemento para o alívio da congestão nasal, os atletas Sara Moreira e Sérgio Silva foram suspensos por seis meses.<sup>15</sup> Serve também de exemplo, um polícia de Chicago que adquiriu um suplemento para emagrecer adulterado com anfetaminas. Isto resultou na perda do emprego após os exames periódicos de rotina.<sup>61</sup>

### **4.3. Interações**

A bioatividade demonstrada pelos compostos presentes nas plantas possibilita a interação dos SABP com os medicamentos convencionais. A composição complexa e heterogénea das espécies vegetais dificulta a deteção de potenciais interações com importância clínica. A interação planta-medicamento é definida como a alteração da farmacocinética e/ou efeito de um medicamento devido à presença de uma planta administrada concomitantemente.<sup>62</sup>

As interações podem ser divididas em duas categorias: farmacodinâmicas e farmacocinéticas. As primeiras resultam da capacidade das substâncias fitoquímicas interagirem com os recetores fisiológicos podendo resultar em efeitos aditivos, sinérgicos ou antagónicos.

As interações farmacocinéticas são mais relevantes clinicamente e caracterizam-se por uma alteração no perfil farmacocinético (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) do fármaco. Estas interações advêm da inibição ou indução de enzimas metabolizadoras e proteínas de transporte. A família de enzimas citocromo P 450 (CYP450) está significativamente envolvida neste tipo de interações devido ao seu papel na metabolização de uma grande quantidade de fármacos. A inibição das CYP450 resulta na diminuição da clearance e, conseqüentemente, acumulação do fármaco. Pelo contrário, a indução enzimática aumenta a metabolização do fármaco, reduzindo a sua concentração no local de ação com risco de ineficácia terapêutica. O inverso ocorre no caso de profármacos. Os mesmos efeitos têm sido reportados em enzimas de fase II. Existe também a possibilidade de alteração da excreção renal e volume de distribuição por ligação dos compostos a proteínas plasmáticas. As interações farmacocinéticas podem igualmente ser mediadas por proteínas de transporte, principalmente a glicoproteína-p (P-gp) envolvida na absorção e distribuição tecidual.<sup>4,63,64</sup>

Alguns estudos *in vivo* ou *in vitro* e casos clínicos comprovam estas interações, que requerem especial atenção no caso de medicamentos com uma estreita margem terapêutica, nomeadamente agentes quimioterapêuticos, anticoagulantes e digoxina.<sup>62</sup>

A interação planta-medicamento é especialmente indesejável nos tratamentos anticancerígenos. Para agravar mais a situação, os doentes com cancro são dos grupos que mais recorre a SABP para combater os efeitos indesejáveis que resultam da quimioterapia. O que estes doentes não se apercebem é que o risco de potencial interação ultrapassa qualquer benefício que o SABP possa trazer. A maioria dos agentes quimioterapêuticos apresenta uma janela terapêutica estreita e encontram-se doseados na concentração máxima tolerável, portanto, qualquer alteração na relação dose/resposta pode conduzir a efeitos tóxicos. Adicionalmente, alguns agentes quimioterapêuticos, como a ifosfamida e ciclofosfamida, são profármacos cuja eficácia terapêutica depende da ativação metabólica pelo CYP450.<sup>64</sup>

Em seguida, são referidas algumas interações reportadas em estudos científicos e casos clínicos.

Hipericão (*Hypericum perforatum* L.): O hipericão, também conhecido como erva-de-são-joão, apresenta atividade antidepressiva e calmante pelo que potencia a ação de antidepressivos.<sup>64</sup> O seu uso concomitante com a ciclosporina, num doente que realizou transplante do coração, resultou na diminuição da concentração do imunossupressor com conseqüente rejeição do transplante.<sup>65</sup> Demonstrou capacidade de induzir a CYP2B6, CYP2C19, CYP2E1, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 e a P-gp interferindo na farmacocinética de

vários fármacos, como contraceptivos orais, varfarina e anestésicos.<sup>66-68</sup> Diminui significativamente a concentração dos antineoplásicos irinotecano e imatinib.<sup>69,70</sup> A hipericina aumenta a fotossensibilidade do piroxicam, lansoprazol e sulfonamidas e a presença de taninos pode diminuir a absorção do ferro.<sup>4</sup>

Alho (*Allium sativum* L.): Foram reportados casos de hemorragia em combinação com a varfarina. Diminui a clearance do docetaxel com sérios riscos de efeitos tóxicos devido à acumulação do fármaco. Pode aumentar o pico plasmático e diminuir a clearance renal do paracetamol.<sup>4,64</sup>

Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer): Um caso relatou hepatotoxicidade induzida pelo imatinib apenas após utilização de uma bebida contendo ginseng. Os sintomas desapareceram após a suspensão da bebida.<sup>71</sup> Pode aumentar o tempo de protrombina e o tempo parcial de tromboplastina inibindo a agregação plaquetária, deve ser, por isso, evitado em combinação com a varfarina e em pré-operatório. Uma vez que, os gensenósidos possuem uma estrutura química similar aos estrogénios devem ser evitados em mulheres grávidas, a fazer terapia hormonal de substituição ou que fazem contraceção oral.<sup>4</sup>

Cardo mariano (*Silybum marianum* L.): A silimarina demonstrou *in vitro* potencial inibitório das CYP2C9, CYP3A4, CYP2D9, CYP2D6 e CYP2E1, no entanto, apenas a CYP3A4 e CYP2A9 foram inibidas em estudos *in vivo*. A inibição da CYP2C9 interfere com o losartan, amitriptilina, celecoxib, diazepam, fenitoína, fluvastatina e varfarina.<sup>4,72</sup>

Planta do chá (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze): Verificou-se o aumento da concentração de estatinas com consequente agravamento dos efeitos secundários (rabdomiólise).<sup>73</sup> Os taninos podem diminuir o efeito terapêutico da codeína e diminuir a absorção do ferro e da atropina. A vitamina K pode antagonizar a ação da varfarina. Os polifenóis e catequinas podem induzir a CYP3A4. A quantidade de cafeína pode estimular o sistema nervoso central (SNC), potenciando o efeito de psicoestimulantes. Pode ter efeito sinérgico com analgésicos e antilipídemicos. Pode antagonizar os antihipertensores, a terapêutica hormonal de substituição e contraceptivos orais.<sup>4</sup>

Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.): Verificou-se, em animais, a inibição do fator ativador plaquetário (PAF). Foram reportados casos de hemorragia intracerebral fatal pelo seu uso concomitante com AINEs (inuprofeno e rofecoxibe) e de hifema espontâneo (hemorragia na cavidade ocular) em combinação com o ácido acetilsalicílico (AAS) devido a efeito aditivo antiplaquetar. Aumenta a atividade gabaérgica do SNC potenciando a ação da trazodona e,

consequentemente, os seus efeitos secundários. Apresenta potencial para inibir a CYP3A4 e induzir a CYP2C19. Interfere com a produção de insulina com risco de hipoglicémia.<sup>4</sup>

Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra L.*): Pode potenciar o efeito da digoxina pela depleção de potássio, aumentar o risco de hemorragias com antiagregantes ou anticoagulantes, por inibição da trombina e agregação plaquetária, e provocar hiperglicemia, por diminuição do efeito de antidiabéticos. A inibição da CYP3A4 interfere com os antirretrovirais ritonavir, atazanavir e sequanavir.<sup>4</sup>

Alcachofra (*Cynara scolymus L.*): O seu efeito diurético pode aumentar a clearance de fármacos e a depleção de potássio, aumentando a ação dos cardiotónicos. É necessária precaução na utilização com diuréticos. Induz a CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9 e CYP2D6, diminuindo o efeito das estatinas, varfarina, nifedipina, contraceptivos orais e antineoplásicos (paclitaxel, tamoxifeno).<sup>4</sup>

Cavalinha (*Equisetum arvense L.*): Apresenta ação diurética devido ao conteúdo em flavonoides, por isso, deve ser evitado em idosos, insuficientes renais e doentes hepáticos. Pode provocar desequilíbrios eletrolíticos em combinação com bifosfonados. Deve ser usado com precaução com a planta do chá por ambas apresentarem hepatotoxicidade.<sup>4</sup>

Dente-de-leão (*Taraxacum officinale L.*): As lactonas podem aumentar a secreção de suco gástrico e produção de bÍlis e a inulina pode alterar os níveis de glucos. Deve ser assim evitado por diabéticos e hipertensos. Deve evitar-se o uso concomitante com anticoagulantes por inibir a agregação plaquetária.<sup>4</sup>

As interações descritas incrementam a necessidade de os doentes comunicarem aos profissionais de saúde a utilização de qualquer SABP ou infusão, de modo que estes, tendo total conhecimento do perfil clínico, possam avaliar criteriosamente a relação benefício-risco destas associações.<sup>74</sup>

O Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM) estuda e divulga este tipo de interações em Portugal, contribuindo para a investigação e divulgação científica. Adicionalmente, disponibiliza uma base de dados com interações estabelecidas e casos relatados.<sup>75</sup>

#### **4.4. Contaminações**

Um risco associado aos SABP diz respeito à contaminação com metais pesados e poluentes orgânicos persistentes (POP), entre os quais pesticidas, toxinas e microrganismos.

A contaminação pode acontecer em qualquer fase do processo de fabrico. Pode ocorrer devido à presença de contaminantes nas matérias-primas, contaminação ambiental durante a produção, contaminações cruzadas durante o processo de fabrico (por exemplo, deficiente limpeza do equipamento) ou por contaminação durante o processo de embalagem, transporte ou armazenamento. A contaminação não deliberada de SABP é frequente devido aos processos de cultura, tratamento e colheita das espécies vegetais, dependendo da origem das matérias-primas. Apesar de a presença de contaminantes não implique que estes ultrapassam os limites regulatórios, demonstra que é indispensável um controlo muito rigoroso, tendo como objetivo a minimização dos riscos associados ao consumo e a proteção da saúde humana.<sup>76,77</sup>

### Metais pesados

As matérias-primas dos SABP podem estar contaminadas com metais pesados. Este tipo de contaminação depende da composição dos solos, das características da espécie vegetal, das condições de cultivo, assim como as técnicas de extração, transporte e armazenamento. Entre os elementos tóxicos mais comuns, o chumbo, mercúrio, arsénio e cádmio são mais preocupantes pela sua presença regular e efeitos negativos que exercem na saúde humana.<sup>78</sup> Uma análise em SABP, conduzida por Dolan *et al.* (2003), quantificou concentrações de arsénio e cádmio inferiores aos valores toleráveis e apenas um suplemento resultava numa exposição inaceitável ao mercúrio. O mesmo estudo, descobriu 11 produtos que excediam a exposição tolerável em populações sensíveis (crianças, grávidas).<sup>79</sup> Noutro estudo, foram avaliadas as concentrações de metais pesados em 121 SA e 5 % dos suplementos excedia o limite máximo de arsénio, 1,7 % excedia os limites de chumbo, cádmio e alumínio e 0,8 % excedia os limites de mercúrio. Em Saper *et al.* (2008), foi avaliada a prevalência de metais pesados em produtos da terapia ayurvédica comprados *online*. Aproximadamente, 20 % dos 193 produtos avaliados excedia os limites máximos. Em junho de 2019, a FDA apreendeu 300 000 embalagens de um SA devido aos excessivos níveis de chumbo. Esta apreensão demonstra o enorme número de pessoas suscetíveis de sofrerem danos na saúde apenas por um único SA do extenso mercado.<sup>80</sup> Também foram identificadas diferentes concentrações de chumbo entre diferentes lotes do mesmo produto, demonstrando a heterogeneidade resultante de plantas provenientes de diferentes regiões ou diferenças no método de cultivo.<sup>81</sup>

### Microrganismos

A contaminação microbiana/fúngica em SA pode ocorrer durante a produção ou armazenamento e pode resultar em graves riscos para a saúde humana. Uma avaliação em SA

vendidos nos Estados Unidos da América (EUA) testou positivo para a presença de bactérias ou fungos na maioria dos produtos.<sup>81</sup> Um estudo analisou 183 SA identificando um ou mais fungos potencialmente tóxicos. Foram identificados fungos dos gêneros *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Fusarium*, *Eurotium* e *Cladosporium* em quantidade suficiente para indicar que os organismos estavam a crescer no produto. Bactérias mesofílicas aeróbicas foram encontradas em todos os produtos, geralmente numa concentração superior à recomendada. A contaminação microbiana/fúngica de SA tem estado na origem de alguns danos em humanos. Um homem desenvolveu mucormicose hepática após administração de múltiplos SABP. Fungos do género *Aspergillus*, *Rhizopus* e *Mucor* foram identificados em 4 dos 10 suplementos. A sequenciação de DNA permitiu a identificação do género *Mucor* como o organismo responsável. Uma rapariga de 10 anos desenvolveu apendicite e abscesso hepático de mucormicetes (*Absidia corymbifera*) identificado, por sequenciamento de DNA, num probiótico que tinha usado.<sup>80</sup> Recentemente, a FDA relacionou um surto de salmonelose a pelo menos 37 SA contendo a espécie *Mitragyna speciosa*, comumente conhecida como kratom. É importante frisar que esta espécie vegetal não está aprovada para uso medicinal e geralmente não vem identificada no rótulo ou, possivelmente, vem identificada com outra designação.<sup>82</sup>

### Toxinas

Micotoxinas são metabolitos secundários produzidos por alguns fungos como *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium*. Estes fungos podem se desenvolver no solo ou durante a colheita, transporte, processamento e armazenamento das plantas. Aflatoxinas (AF), ocratoxina A (OTA), zearalenona (ZEA), tricotecenos e fumonisinas são especialmente importantes devido à sua frequência e efeitos adversos na saúde humana (mutagenicidade, teratogenicidade, carcinogenicidade, desregulação endócrina e imunossupressão).<sup>78</sup> Num relatório da EFSA foram reportados níveis muito elevados das toxinas T-2 e HT-2, pertencentes ao grupo de tricotecenos, em algumas plantas e SABP.<sup>83</sup> Também alvo de preocupação são as micotoxinas emergentes, para as quais a quantidade de informação disponível ainda é insuficiente para permitir uma avaliação dos riscos e, portanto, não estão incluídas na monitorização e regulamentação referente às micotoxinas.<sup>84</sup> Em Duarte et al. (2020), realizou a avaliação de AF e ZEA em chás e plantas medicinais destinadas à preparação de infusões. 85 % das amostras foram positivas para a presença de pelo menos uma das toxinas e 43,24 % eram positivas para a presença das duas toxinas. Importa realçar que as micotoxinas são moléculas estáveis a elevadas temperaturas (80 – 121 °C) pelo que a sua degradação na preparação de chás e infusões, que utilizam água fervente (100 °C), é improvável.<sup>85</sup>

O consumo crescente de SA de origem marinha é também relevante pois têm sido detetadas cianotoxinas, produzidas por algumas espécies de cianobactérias, em matérias-primas de SA. Dentro das cianotoxinas, as microcistinas são de importante relevância devido à sua elevada prevalência e efeitos tóxicos, como hepatotoxicidade e potencial proliferação de tumores. Adicionalmente, também têm sido detetados SA contaminados com beta-metilamino-L-alanina (BMAA), uma cianotoxina com efeitos neurotóxicos.<sup>86</sup>

Para além destas toxinas, têm sido identificados alcalóides pirrolizidínicos (PA), toxinas vegetais, em mel, chás e infusões e SA. O Painel sobre Contaminantes na Cadeia Alimentar da EFSA (CONTAM) emitiu um parecer sobre o risco do consumo elevado e continuado destes produtos devido ao potencial carcinogénico dos PA.<sup>87</sup>

### Pesticidas

A presença de resíduos de pesticidas nos SABP deve-se à sua utilização no cultivo das matérias-primas vegetais. Adicionalmente, se o produto é preparado por concentração do extrato os pesticidas e outros contaminantes poderão estar concentrados no produto final. Isto acontece no caso do clorato que, apesar de ser proibido na UE, foi detetado em SA à base de soja. Os pesticidas estão associados a impactos negativos na saúde humana, tendo sido associados a doenças como asma, leucemia, diabetes e patologias do sistema reprodutor. Alguns pesticidas são classificados como carcinogénicos, teratogénicos e desreguladores endócrinos.<sup>88</sup>

A presença de resíduos de pesticidas é reportada em alguns estudos e, em alguns casos é detetada a presença de mais do que um pesticida na mesma amostra, o que poderá resultar em efeitos aditivos.<sup>78</sup> Chen *et al.* (2016) detetou 36 pesticidas em 9 amostras de chá. Huang *et al.* (2007) analisou 3042 amostras de chá, detetando valores de fenvalerato superiores ao limite máximo de resíduo (LMR) em 74,3 % das amostras.<sup>89</sup>

### Dioxinas e Policlorobifenilos (PCB)

A exposição prolongada a POP resulta numa variedade de efeitos adversos à saúde, incluindo imunotoxicidade, patologias do sistema nervoso, toxicidade dermatológica (hiperpigmentação), perturbações gastrointestinais, comprometimentos do desenvolvimento, desregulação endócrina, hepatotoxicidade e carcinogenicidade. Recentemente, tem havido discussões científicas e preocupações regulatórias, particularmente por parte de agências de alimentos, sobre a presença de resíduos tóxicos em alimentos e SA. Mesmo pequenas quantidades destes compostos podem ter um impacto toxicológico significativo em

exposições prolongadas, como é o caso do uso diário de SA. A presença destes contaminantes tem sido detetada em algumas amostras de SA.<sup>78</sup>

No geral, os SA não contribuem significativamente para a exposição total a contaminantes, no entanto, a exposição prolongada e combinada de vários contaminantes pode resultar em efeitos adversos à saúde humana. No caso de SA, a utilização de extratos provenientes de diferentes origens potencia a probabilidade de múltiplas contaminações, especialmente para contaminantes que ainda não se encontram abrangidos pelos regulamentos, como é o caso das micotoxinas emergentes.<sup>78</sup>

## **Conclusão**

A definição da qualidade dos SA, em particular dos SABP, é desafiante devido à complexidade das suas composições, podendo conter até centenas de compostos. É necessário ter em atenção que a utilização de espécies vegetais acarreta uma série de implicações nomeadamente:

- i. Várias variáveis influenciam a composição do produto (tipo de solo, ano de cultivo, localização, clima, condições de cultivo e colheita, parte da planta utilizada, método de extração);
- ii. Não há garantia de reprodutibilidade entre lotes;
- iii. Falta de conhecimento para a padronização de extratos em constituintes relevantes;
- iv. Falta de evidência científica para a avaliação da segurança e eficácia;
- v. Controlo de qualidade e avaliação do risco;
- vi. A longa experiência de uso das plantas não inclui o uso atual de medicamentos na sociedade.

São também pertinentes os problemas verificados na comercialização de SA nomeadamente a falta de informações de segurança e contraindicações na rotulagem e a dificuldade em analisar os produtos para toda a possibilidade de fármacos adulterantes e contaminantes potencialmente presentes.<sup>2</sup>

Na prática, os produtos à base de plantas não encaixam na definição de SA pois não são consumidos com a intenção de suplementar a dieta como os suplementos multivitamínicos e minerais. Pelo contrário, são-lhes atribuídas propriedades benéficas na saúde pelo que não

recaem sob a definição de alimento ou medicamento. Assim, de um ponto de vista pessoal, considero que deveria ser atribuída uma nova categoria com implementação de um novo paradigma regulamentar. Uma nova abordagem regulamentar é urgente face os riscos que o consumidor, inocentemente, enfrenta quando decide adquirir um SABP pois não há, no mercado atual, garantia do que se encontra efetivamente dentro da embalagem.

O novo enquadramento regulamentar deve garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos à base de plantas. Sendo essencial, para isso, uma avaliação pré-comercialização em que os fabricantes devem submeter dados científicos validados de efetividade e segurança. Idealmente, o processo de revisão e aprovação deverá ser realizado por uma comissão científica especialmente designada. Similarmente à lista vinculada na legislação de vitaminas e minerais, deveria ser elaborada, a nível comunitário, uma lista positiva e negativa de plantas e partes de plantas permitindo uma maior harmonização.

A garantia da qualidade destes produtos deve ser assegurada pela implementação de procedimentos de produção padrão, acompanhados de técnicas laboratoriais padronizadas, que garantam que as matérias-primas, produtos intermédios, material de embalagem e produtos acabados estejam em conformidade com as especificações estabelecidas. Neste sentido, deve ser obrigatório a implementação do sistema de gestão para a Análise de Perigos e Controlo de Pontos Críticos (HACCP) e das Boas Práticas de Fabrico (GMP). Sempre que possível, os controlos de qualidade devem ser conduzidos de acordo com as monografias europeias. Adicionalmente, deverão ser realizados controlos periódicos por uma terceira parte independente de juízos, fundada para este efeito.<sup>2,3,26</sup>

É, igualmente, essencial a criação de um sistema de vigilância que reúna toda a informação referente a efeitos adversos e interações e a reporte de forma abrangente e transparente.

Em jeito de conclusão, o envelhecimento da população e consciencialização para uma melhor qualidade de vida contribui fortemente para o uso crescente de SA que são inadvertidamente vistos pela população como seguros e efetivos. Os consumidores devem ser proactivamente educados para os riscos dos SA, em especial os que contêm plantas, e a comunicação destes aos profissionais de saúde. O farmacêutico devido aos seus conhecimentos no que concerne os medicamentos e plantas, encontra na farmácia comunitária a plataforma ideal para aconselhar de forma informada e segura, evitando o uso incorreto de SA e prevenindo os efeitos adversos e interações.<sup>4,6</sup>

## Referências Bibliográficas

1. Suplementos Alimentares. *Farmácia Prática*. Lisboa. N°37 (julho /setembro 2013), p. 2-8.
2. ABDEL-TAWAB, M. – Do We Need Plant Food Supplements? *A Critical Examination of Quality, Safety, Efficacy, and Necessity for a New Regulatory Framework*. *Planta Med.* 2018; 84 (6-07): 372-393. doi:10.1055/s-0043-123764.
3. PATRÍCIO, C. – Os suplementos alimentares: nova abordagem regulamentar?. Coimbra, (2018). Relatório de Estágio e Monografia.
4. ALMEIDA, A. – Papel do farmacêutico na deteção/informação das interações entre plantas e medicamentos usados na hipertensão e dislipidemia. Coimbra, (2016). Dissertação de Mestrado.
5. Decreto-lei nº 118/2015 de 23 de junho. *Diário da República*. N.º 120/2015, Série I.
6. STARR, R.R. – Too little, too late: ineffective regulation of dietary supplements in the United States. *American Journal of Public Health (AJPH)*. Washington, DC. Electronic ISSN: 1541-0048. N° 105(3) (2015), p. 478-485.
7. FELÍCIO, J.A. (Coord.) – Estudo de Mercado Consumo de Suplementos Alimentares em Portugal (Relatório Final). Lisboa: CEGE (Centro de Estudos de Gestão de Lisboa), (2006).
8. Euromonitor International. *Dietary Supplements in Portugal*. 2019. [Acedido a 20 de maio 2020]. Disponível em <https://www.euromonitor.com/dietary-supplements-in-portugal/report>
9. EFSA (European Food Safety Authority). *Compendium of Botanicals*. [Acedido a 27 de maio 2020]. Disponível em <https://www.efsa.europa.eu/en/data/compendium-botanicals>
10. MENDES, A.R. – Análise do mercado de suplementos alimentares no mercado português da farmácia comunitária: que relação benefício-risco?. Porto, (2017). Dissertação de Mestrado.
11. ASAE (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica). Apreensão no concelho de Lisboa. [Acedido a 20 de maio 2020]. Disponível em <https://www.asae.gov.pt/espaco-publico/noticias/outras-noticias-2019/apreensao-no-concelho-de-lisboa1.aspx>
12. ASAE (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica). Apreensão no concelho de Torres Vedras. [Acedido a 20 de maio 2020]. Disponível em <https://www.asae.gov.pt/espaco-publico/noticias/noticias-2019/apreensao-no-concelho-de-torres-vedras.aspx>
13. ASAE (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica). Apreensão no concelho do Porto. [Acedido a 20 de maio 2020]. Disponível em <https://www.asae.gov.pt/espaco-publico/noticias/noticias-2019/apreensao-no-concelho-do-porto1.aspx>

14. ASAE (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica). Apreensão no concelho de Loures. [Acedido a 20 de maio 2020]. Disponível em <https://www.asae.gov.pt/espaco-publico/noticias/noticias-2019/apreensao-no-concelho-de-loures4.aspx>
15. CARRIÇO, M. – Suplementos alimentares. Será que o natural faz sempre bem?. *Observador*. Lisboa. (3 de março 2016). Disponível em <https://observador.pt/especiais/suplementos-alimentares-sera-natural-sempre-bem/>
16. CAMPOS, S.D.; OLIVEIRA, M. - Suplementos alimentares para perda de peso: serão eficazes e seguros?. *Revista Riscos e Alimentos. Suplementos Alimentares*. ASAE. n° 3 (2012), p. 27-29.
17. CAMPOS, M.G.; COSTA, M.L. – Interações planta-medicamento. *Revista Riscos e Alimentos. Suplementos Alimentares*. ASAE. n° 3 (2012), p. 23-26.
18. European Federation of Associations of Health Product Manufacturers. EHPM Quality Guide - Promoting Best Practice. Brussels. Disponível em <https://www.ehpm.org/ehpm-standards/quality.html>
19. COSTA, M.C., MARQUES, A., RESENDES, I., SANTOS, I., LIMA, A., ROSÁRIO, N., COSTA, L., MONTEIRO, C., PEREIRA, P., NOGUEIRA, T. – Estudos de suplementos alimentares à base de plantas no mercado português. *Revista Riscos e Alimentos. Suplementos Alimentares*. ASAE. n°3 (2012), p. 11-18.
20. Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho. Diário da República. N.º 120/2015, Série I.
21. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República. N.º 147/2003, I Série – A.
22. Regulamento (CE) n.º 1170/2009, da Comissão de 30 de novembro de 2009. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32009R1170>
23. Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de Junho de 2002. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32002L0046>
24. Regulamento (UE) 2015/2283 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de novembro de 2015. Jornal Oficial da União Europeia, L 327 (11 de dezembro de 2015). Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015R2283>
25. DGAV (Direção Geral de Alimentação e Veterinária). Suplementos alimentares. Procedimento de notificação de acordo com Decreto-Lei n.º 118/2015. [Acedido a 30 de abril 2020]. Disponível em <http://srvbamid.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=15124603&cboui=15124603>
26. SILANO, V., COPPENS, P., LARRANAGA-GUETARIA, A., MINGHETTI, P., ROTH-EHRANG, R. – Regulations applicable to plant food supplements and related products in the European Union. *Food & Function: Linking the chemistry & physics of food with health &*

- nutrition*. Royal Society of Chemistry. N° 2 (2011), p. 710-719. DOI: 10.1039/C1FO10105F.
27. Regulamento (UE) n.º 1169/2011, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2011. *Jornal Oficial da União Europeia*, L 304 (22 de novembro de 2011). Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1169>
  28. Regulamento (CE) n.º 1924/2006, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de dezembro de 2006. *Jornal Oficial da União Europeia*, L 404 (30 de dezembro de 2006). Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1924>
  29. Regulamentos (UE) 1047/2012, da Comissão, de 8 de novembro de 2012. *Jornal Oficial da União Europeia*, L 310 (9 de novembro de 2012). Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R1047>
  30. European Commission. EU Register of nutrition and health claims made on foods. [Acedido a 30 de abril 2020]. Disponível em [https://ec.europa.eu/food/safety/labelling\\_nutrition/claims/register/public/?event=register.home](https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home)
  31. Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*, L 311 (28 de novembro de 2001). Disponível em <https://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>
  32. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004. *Official Journal of the European Union*, L 136 (2004). Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:L136:0085:0090:EN:PDF>
  33. Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto de 2006. *Diário da República*, N° 167/2015, I Série – A.
  34. Infarmed. Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM). Serviço Nacional de Saúde. [Acedido a 1 de maio 2020]. Disponível em [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos\\_de\\_aim](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim)
  35. Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001 (artigo 16a). *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*, L 311 (28 de novembro de 2001). Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083&from=PT>
  36. Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001 (artigo 10a). *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*, L 311 (28 de novembro 2001). Disponível em <https://www.ceic.pt/>

documents/20727/38724/Directiva%2b2001-83-CE%2bdo%2bParlamento%2bEuropeu%2be%2bdo%2bConselho%2bde%2b6%2bde%2bNovembro%2b2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d

37. Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001 (artigo 8). Jornal Oficial das Comunidades Europeias, L 311 (28 novembro 2001). Disponível em <https://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>
38. European Medicines Agency: Science Medicines Health. Herbal medicinal products. [Acedido a 10 de junho 2020]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>
39. Infarmed. Fronteira com suplementos alimentares. Serviço Nacional de Saúde. [Acedido a 3 de maio 2020]. Disponível em [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira\\_sup\\_alimentares](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira_sup_alimentares)
40. SANTOS, A. – Controlo de Suplementos Alimentares na Europa: Notificação na UE e estudo de alegações usadas. Lisboa, (2017). Dissertação de mestrado.
41. FERNANDES, P. – Comportamento do Consumidor face aos Suplementos Alimentares. *Revista Segurança e Qualidade Alimentar*. Lisboa. ISSN 1646-6349. Nº6 (2009), p. 12-13.
42. NORTIER, J.L., MARTINEZ, M.C.M., SCHMEISER, H.H. – Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *The New Journal of medicine*. Nº 342(23) (2000), p. 1686-1692. DOI: 10.1056/NEJM200006083422301.
43. PLANT food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment – PlantLIBRA. Objectives. [Acedido a 7 de maio 2020]. Disponível em <http://www.eurofir.org/plantlibra/sample-page/objectives/>
44. RESTANI, P., LORENZO, C., GARCIA-ALVAREZ, A., BADEA, M., CESCHI, A., EGAN, B., DIMA, L., LÜDE, S., MAGGI, F.M., MARCULESCU, A., MILÀ-VILLARROEL, R., RAATS, M.M., RIBAS-BARBA, L., UUSITALO, L., SERRA-MAJEM, L. – Adverse Effects of Plant Food Supplements Self-Reported by Consumers in the PlantLIBRA Survey Involving Six European Countries. *PLoS One*. Nº11 (2016). DOI: 10.1371/journal.pone.0150089
45. LÜDE, S., VECCHIO, S., SINNO-TELLIER, S., DOPTER, A., MUSTONEN, H., VUCINIC, S., JONSSON, B., MÜLLER, D., FRUCHTENGARTEN, L.V.G., HRUBY, K., NASCIMENTO, E.S., LORENZO, C., RESTANI, P., KUPFERSCHMIDT, H., CESCHI, A. – Adverse effects of plant food supplements and plants consumed as food: results from the poisons centres-based PlantLIBRA study. *Phytotherapy Research*. Vol. 30, Issue 6 (2016). p. 988-996. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.5604>

46. European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix. (2012). [Acedido a 12 de maio 2020]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-glycyrrhiza-glabra-l/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-glycyrrhiza-glabra-l/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix_en.pdf)
47. GLORO, R., HOURMAND-OLLIVIER, I., MOSQUET, B., MOSQUET, L., ROUSSELOT, P., SALAMÉ, E., PIQUET, M.A., DAO, T. – Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. Nº 10 (2005). p. 1135-1137. DOI: 10.1097/00042737-200510000-00021.
48. European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium. (12 novembro 2013). [Acedido a 12 de maio 2020]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-camellia-sinensis-l-kuntze-non-fermentatum-folium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-camellia-sinensis-l-kuntze-non-fermentatum-folium_en.pdf)
49. European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Glycine max* (L.) Merr., lecithinum Final. (2017). [Acedido a 12 de maio 2020]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-glycine-max-l-merr-semen-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-glycine-max-l-merr-semen-first-version_en.pdf)
50. CAMPOS, M.G. – Flavonóides. In **Farmacognosia e fitoquímica**. 4ª ed. rev. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1143-2. cap XIII, p.260-268.
51. European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Aloe barbadensis* Mill. and on Aloe (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), folii succus siccatus. (2016). [Acedido a 12 de maio 2020]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-aloe-barbadensis-mill-aloe-various-species-mainly-aloe-ferox\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-aloe-barbadensis-mill-aloe-various-species-mainly-aloe-ferox_en.pdf)
52. BOOKER, A., FROMMENWILER, D., REICH, E., HORSFIELD, S., HEINRICH, M. – Adulteration and poor quality of ginkgo biloba supplements. *Journal of Herbal Medicine*. Vol. 6, Issue 2 (2016). p. 79-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2016.04.003>
53. AVULA, B., SAGI, S., GAFNER, S., UPTON, R., WANG, Y.H., WANG, M., KHAN, I.A. – Identification of *Ginkgo biloba* supplements adulteration using high performance thin layer chromatography and ultra high performance liquid chromatography-diode array detector-

- quadrupole time of flight-mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. N° 407 (25), (2015). p. 7733-46. DOI: 10.1007/s00216-015-8938-1.
54. CONSTANTINE, G.H.; KARCHESY, J. – Note Variations in Hypericin Concentrations in *Hypericum perforatum* L. and Commercial Products. *Pharmaceutical Biology*. N° 36(5), (2008). p. 365-367. DOI: 10.1076/phbi.36.5.365.4651
  55. LEE, J. – Marketplace Analysis Demonstrates Quality Control Standards Needed for Black Raspberry Dietary Supplements. *Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht, Netherlands)*. N° 69(2), (2014). p. 161-167. DOI: 10.1007/s11130-014-0416-y
  56. RIBEIRO, A. – Adulteração de suplementos alimentares por adição de compostos com ação farmacológica. Coimbra, (2015). Dissertação de mestrado.
  57. MARTINS, A.P. – Suplementos alimentares adulterados com medicamentos. Um problema de saúde pública. *Revista Riscos e Alimentos. Suplementos Alimentares. ASAE*. n°3 (2012), p.19-22.
  58. WANG, J. – Simultaneous of illegal additives in dietary supplements and traditional medicines by high performance liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. *Food Chemistry*. Vol. 113, Issue 1, (2009). p. 227-232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.06.070>.
  59. Lu, Y.L., ZHOU, N.L., LIAO, S.Y., SU, N., HE, D.X., TIAN, Q.Q. – Detection of adulteration of anti-hypertension dietary supplements and traditional Chinese medicines with synthetic drugs using LC/MS. *Journal Food Additives & Contaminants: Part A*. Vol. 27, Issue 7 (2010). p. 893-902. DOI: <https://doi.org/10.1080/19440040903426710>
  60. Hyung, J.K, LEE, J.H., PARK, H.J., KIM, J.Y., CHO, S., KIM, W.S. – Determination of non-opioid analgesics in adulterated food and dietary supplements by LC-MS/MS. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. N° 31(6), (2014). p. 973-8. DOI: 10.1080/19440049.2014.908262.
  61. PIETER, A.; COHEN, M. D. – American Roulette — Contaminated Dietary Supplements. *The New England Journal of Medicine*. N° 361, (2009). p. 1523-1525. DOI: 10.1056/NEJMp0904768
  62. Herb-Drug Interactions. *NCCIH Clinical Digest for health professionals*. (2015). [Acedido a 15 de maio 2020]. Disponível em <https://www.nccih.nih.gov/health/providers/digest/herb-drug-interactions>
  63. OIPM – Observatório de Interações Planta-Medicamento. Interações Planta-Medicamento. [Acedido a 15 de maio 2020]. Disponível em <http://www.oipm.uc.pt/interacoes/>

64. FASINU, P.S.; RAPP, G.K. – Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs: A Focus on Clinically Significant Findings. *Frontiers Oncology*. N°9, (2019). p. 1356. DOI: 10.3389/fonc.2019.01356
65. RUSCHITZKA, M.D., MEIER, P.J., TURINA, M., LÜSCHER, T.F., NOLL, G. – Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *The Lancet Journal*. Vol. 355, Issue 9203, (2000). p. 548-549. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05467-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05467-7)
66. OBACH, R.S. – Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by Constituents of St. John's Wort, an Herbal Preparation Used in the Treatment of Depression. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. N° 294 (1), (2000). p. 88-95.
67. HALL, S.D. – The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clinical Pharmacology and therapeutics*. N° 74(6), (2003). p. 525-535. DOI: 10.1016/j.clpt.2003.08.009.
68. JIANG, X., WILLIAMS, K.M., LIAUW, W.S., AMMIT, A.J., ROUFOGALIS, B.D., DUKE, C.C., DAY, R.O., MCLACHLAN, A.J. – Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. N° 57(5), (2004). p. 592-599. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2003.02051.x.
69. MATHIJSEN, R.H., VERWEIJ, J., BRUIJN, P., LOOS, W.J., SPARREBOOM, A. – Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *Journal of the National Cancer Institute*. N° 94(16), (2002). p. 1247-1249. DOI: 10.1093/jnci/94.16.1247.
70. SMITH, P., BULLOCK, J.M., BOOKER, B.M., HAAS, C.E., BERENSON, C.S., JUSKO, W.J. – The Influence of St. John's Wort on the Pharmacokinetics and Protein Binding of Imatinib Mesylate. *American College of Clinical Pharmacy*. Vol. 24, Issue 11, (2004). p. 1508-1514. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.24.16.1508.50958>.
71. BILGI, N., BELL, K., ANANTHAKRISHNAN, A.N., ATALLAH, E. – Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *The Annals of Pharmacotherapy*. N° 44(5), (2010). p. 926-928. DOI: 10.1345/aph.1M715.
72. BRANTLEY, S.J., OBERLIES, N.H., KROLL, D.J., PAINE, M.F. – Two Flavonolignans from Milk Thistle (*Silybum marianum*) Inhibit CYP2C9-Mediated Warfarin Metabolism at Clinically Achievable Concentrations. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. N° 332(3), (2010). p. 1081-1087. DOI: 10.1124/jpet.109.161927
73. MAZZANTI, G., MENNITI-IPPOLITO, F., MORO, P.A., CASSETTI, F., RASCHETTI, R., SANTUCCIO, C., MASTRANGELO, S. – Hepatotoxicity from green tea: a review of the

- literature and two unpublished cases. *European Journal of Clinical Pharmacology*. N°65(4), (2009). p. 331-41. DOI: 10.1007/s00228-008-0610-7.
74. BATISTA, C., JESUS, N.R., SILVA, C.M., SILVA, T.P., CAMPOS, M.G. – Herb-Drug Interactions: An Insight into Cardiovascular Diseases Based on Case Reports. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. Vol. 14 (3), (2017). p. 142-149. DOI: 10.2174/1871525714666161007154234
  75. OIPM - Observatório de Interações Planta-Medicamento. Apresentação. [Acedido a 7 de maio 2020]. Disponível em <http://www.oipm.uc.pt/home/index.php?target=apresentacao>
  76. VOET, G., SARAFANOV, A., TODOROV, T.I., CENTENO, J.A., JONAS, W.B., IVES, J.A., MULLICK, F.G. – Clinical and analytical toxicology of dietary supplements: a case study and a review of the literature. *Biological Trace Element Research*. N° 125(1), (2008). p. 1-12. DOI: 10.1007/s12011-008-8157-0.
  77. BERG, S., SERRA-MAJEM, L., COPPENS, P., RIETJENS, I. – Safety assessment of plant food supplements (PFS). *Food & Function*. N°2, (2011). p. 760-768. DOI: 10.1039/C1FO10067J
  78. COSTA, J.G., VIDOVIC, B., SARAIVA, N., COSTA, M.C., FAVERO, G., MARKO, D., OLIVEIRA, N.G., FERNANDES, A.S. – Contaminants: a dark side of food supplements? *Free Radical Research*. N° 53 (sup 1), (2019). p. 1113-1135. DOI:10.1080/10715762.2019.1636045.
  79. DOLAN, S.P., NORTRUP, D.A., BOLGR, P.M., CAPAR, S.G. – Analysis of Dietary Supplements for Arsenic, Cadmium, Mercury, and Lead Using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. N° 51(5), (2003). p. 1307–1312. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf026055x>
  80. WHITE, C. M. – Dietary Supplements Pose Real Dangers to Patients. *The Annals of Pharmacotherapy*. Vol 54 (8), (2020). p. 815-819. DOI: DOI: 10.1177/1060028019900504
  81. RAMAN, P.; PATINO, L.C.; NAIR, M.G. – Evaluation of Metal and Microbial Contamination in Botanical Supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. N° 52 (26), (2004). p. 7822–7827. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf049150+>
  82. U.S. Food & Drug Administration. FDA Investigated Multistate Outbreak of Salmonella Infections Linked to Products Reported to Contain Kratom. [Acedido a 17 de maio 2020]. Disponível em <https://www.fda.gov/food/outbreaks-foodborne-illness/fda-investigated-multistate-outbreak-salmonella-infections-linked-products-reported-contain-kratom>
  83. ARCELLA, D., GERGELOVA, P., INNOCENTI, M.L., STEINKELLNER, H. – Human and animal dietary exposure to T-2 and HT -2 toxin. *EFSA Journal*. Vol.15 (8), (2017). DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4972>

84. VEPRIKOVA, Z., ZACHARIASOVA, M., DZUMAN, Z., ZACHARIASOVA, A., FENCLOVA, M., SLAVIKOVA, P., VACLAVIKOVA, M., MASTOVSKA, K., HENGST, D., HAJŠLOVA, J. – Mycotoxins in Plant-Based Dietary Supplements: Hidden Health Risk for Consumers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. N° 63(29), (2015). p. 6633–6643. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02105>
85. DUARTE, S.C., SALVADOR, N., MACHADO, F., COSTA, E., ALMEIDA, A., SILVA, L., PEREIRA, A., LINO, C., PENA, A. – Mycotoxins in teas and medicinal plants destined to prepare infusions in Portugal. *Food Control*. Vol.115, (2020). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107290>
86. BURATTI, F.M., MANGANELLI, M., VICHI, S., STEFANELLI, M., SCARDALA, S., TESTAI, E., FUNARI, E. - Cyanotoxins: producing organisms, occurrence, toxicity, mechanism of action and human health toxicological risk evaluation. *Archives of Toxicology*. N° 91, (2017). p.1049–1130.
87. KNUTSEN, H.K., ALEXANDER, J., BARREGARD, L., BIGNAMI, M., BRÜSCHWEILER, B., CECCATELLI, S., COTTRILL, B., DINIVI, M., EDLER, L., GRASL-KRAUPP, B., HOGSTRAND, C., HOOGENBOOM, L., NEBBIA, C.S., OSWALD, I.P., PETERSEN, A., ROSE, M., ROUDOT, A.C., SCHWERDTLE, T., VLEMINCKX, C., VOLLMER, G., WALLACE, H., RUIZ, J., BINAGLIA, M. – Risks for human health related to the presence of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions and food supplements. *EFSA Journal*. Vol.15 (7), (2017). DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4908>
88. KIM, K.H.; KABIR, E.; JAHAN, S.A. – Exposure to pesticides and the associated human health effects. *The Science of the Total Environment*. N° 557 (2017). p. 525-535. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2016.09.009](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009)
89. HAYWARD, D.G., WONG, J.W., SHI, F., ZHANG, K., LEE, N.S., DIBENEDETTO, A.L., HENGEL, M.J. – Multiresidue pesticide analysis of botanical dietary supplements using salt-out acetonitrile extraction, solid-phase extraction cleanup column, and gas chromatography-triple quadrupole mass spectrometry. *Analytical Chemistry*. N° 85 (9), (2013). p. 4686-4693. DOI: [10.1021/ac400481w](https://doi.org/10.1021/ac400481w)