



**Rita Sofia Amaro Ferreira Pina Gil**

Licenciada em Biotecnologia

**Desenvolvimento de um Suplemento Alimentar  
coadjuvante na prevenção de doenças do Sistema Urinário**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Fitotecnologia Nutricional para a Saúde Humana

Orientador: Márcia Micaela Carvalheira Jordão Coelho, Licenciada em Farmácia, Laboratórios Nova Flora – Indústria de Nutracêuticos, S.A.

Co-orientador: Fernando Henrique da Silva Reboredo, Professor Auxiliar com Agregação, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.

- Júri -

Presidente: Professora Doutora Maria Fernanda Guedes Pessoa

Arguente: Professora Doutora Maria Paulina Estorninho Neves da Mata

Vogal: Doutora Márcia Micaela Carvalheira Jordão Coelho



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Setembro de 2019**



**Rita Sofia Amaro Ferreira Pina Gil**

Licenciada em Biotecnologia



**Desenvolvimento de um Suplemento Alimentar  
coadjuvante na prevenção de doenças do Sistema Urinário**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Fitotecnologia Nutricional para a Saúde Humana

Orientador: Márcia Micaela Carvalheira Jordão Coelho, Licenciada em Farmácia, Laboratórios Nova Flora – Indústria de Nutracêuticos, S.A.

Co-orientador: Fernando Henrique da Silva Reboredo, Professor Auxiliar com Agregação, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.

- Júri -

Presidente: Professora Doutora Maria Fernanda Guedes Pessoa

Arguente: Professora Doutora Maria Paulina Estorninho Neves da Mata

Vogal: Doutora Márcia Micaela Carvalheira Jordão Coelho



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Setembro de 2019**



**Desenvolvimento de um Suplemento Alimentar coadjuvante na prevenção de doenças do Sistema Urinário**

Copyright © Rita Sofia Amaro Ferreira Pina Gil, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



# Agradecimentos

---

Como “*a gratidão é o único tesouro dos humildes*” (já o dizia William Shakespeare), começo desde já por expressar a minha mais humilde e sincera gratidão a todos os que me apoiaram e deixaram a sua marca neste projeto contribuindo, de forma direta ou indireta, para a sua resolução final.

Em primeiro lugar, quero agradecer aos *Laboratórios Nova Flora – Indústria de Nutracêuticos, S.A.*, nomeadamente ao Dr. Carlos Borges da Silva, a oportunidade de integrar uma equipa fantástica, todos os apoios prestados durante a execução desta dissertação, bem como o financiamento inerente. Sinto-me especialmente grata à Doutora Márcia Coelho, orientadora deste projeto, por todos os mais variados ensinamentos que me transmitiu, por toda a confiança que depositou em mim, e por tão bem me ter recebido na sua equipa, de braços e coração bem abertos.

Agradeço também ao Professor Doutor Fernando Reboredo, enquanto co-orientador deste trabalho, por me ter acompanhado cientificamente, por toda a dedicação e paciência e por, desde o primeiro momento, acreditar em mim e me orientar nesta jornada.

Ao Professor Doutor Mauro Guerra, pelo apoio na realização dos ensaios do teor mineral, assim como a todos os professores que se cruzaram comigo neste Mestrado, nomeadamente os Professores Doutores Fernando Lidon e Maria Fernanda Pessoa, que tanto contribuíram para a evolução da minha formação.

Agradeço ainda a todos os meus colegas de trabalho e funcionários do Laboratório, por me acolherem e ajudarem sempre que necessário, por todas as gargalhadas, e por tornarem cada dia mais fácil.

À minha família, por todo o apoio, e amor, por me lembrarem do caminho, por serem a minha luz e o meu colo. Sem eles teria sido impossível chegar até aqui.

Às minhas amigas de todas as horas, agradeço a companhia, carinho, paciência e incentivo, os quais foram indispensáveis para manter a boa disposição, a motivação, o foco e o equilíbrio nos momentos menos fáceis.

Por fim, termino este texto rematando com uma lição de Aristóteles, que nos ensina que nada mais somos do que *animais sociais*. E esta é tão somente a razão pela qual exponho, aqui, o meu profundo agradecimento e reconhecimento a todos quantos se cruzaram comigo. Sozinha nada disto seria possível... ou, pelo menos, não teria tanta graça.



# Resumo

---

Este trabalho visou o desenvolvimento de dois suplementos alimentares, um especialmente concebido para mulheres, preventivo de infeções do trato urinário (o segundo processo infeccioso de maior incidência) e cuja formulação inclui extratos secos das espécies fitoterápicas *Arctostaphylos uva-ursi*, *Berberis aristata*, *Equisetum arvense* e *Urtica dioica*, e outro para homens, formulado com *Berberis aristata*, *Equisetum arvense*, *Urtica dioica* e *Serenoa repens*, para prevenção da hiperplasia benigna prostática, uma das condições patológicas mais frequentes em homens acima dos 50 anos.

As espécies *E. arvense* e *U. dioica* são reconhecidas pelas suas propriedades diuréticas e antioxidantes para o sistema urinário, devido ao seu elevado teor em flavonoides e sais minerais. Já a berberina, um alcaloide bioativo isolado de *B. aristata*, possui um vasto poder antimicrobiano que, conjuntamente com as hidroquinonas da arbutina, presentes em *A. uva-ursi*, promovem uma ação antisséptica importante no combate às infeções urinárias. Os fitosteróis encontrados nos frutos de *S. repens* são responsáveis pela redução da inflamação e do edema prostático.

Foi também objetivo deste trabalho avaliar a qualidade dos produtos acabados, tendo sido realizados ensaios microbiológicos, que evidenciaram a ausência de qualquer contaminação, para além da determinação de elementos minerais, destacando-se a presença de elementos essenciais ao metabolismo humano como, por exemplo, o cálcio e o silício e por outro lado a ausência de metais pesados que constituam um perigo para a saúde pública, como, por exemplo, o arsénio, o cádmio, o chumbo e o mercúrio.

Os suplementos alimentares em questão aguardam, presentemente, homologação pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária.

**Palavras-chave:** Fitoterapia, Hiperplasia Benigna da Próstata, Infeções do Trato Urinário, Suplemento Alimentar.



# Abstract

---

The main purpose of this study was to develop two food supplements, one specially designed for women, to prevent urinary tract infections (which is the second infectious process with higher incidence) and whose formulation includes dry extracts of the herbal medicines *Arctostaphylos uva-ursi*, *Berberis aristata*, *Equisetum arvense* and *Urtica dioica*, and another one specific for men, formulated with *Berberis aristata*, *Equisetum arvense*, *Urtica dioica* and *Serenoa repens*, directed towards the prevention of benign prostatic hyperplasia, one of the most common pathological conditions in men aged over 50.

The plants *E. arvense* and *U. dioica* are recognised by their antioxidant and diuretic activity for the urinary system, due to its flavonoids and mineral content. Berberine is a bioactive alkaloid isolated from *B. aristata* that possesses antimicrobial effects and its combination with hydroquinone derivatives, present in *A. uva-ursi*, allows the antiseptic activity, essential to prevent urinary tract infections. The phytosterols found in *S. repens* fruits are responsible for the reduction of edema and inflammation in the prostate.

It was also the objective of this work to evaluate the quality of finished products, having been carried out microbiological tests, which showed the absence of any contamination, beyond the determination of mineral elements, highlighting the presence of elements essential to human metabolism, such as calcium and silicon and, on the other hand, the absence of heavy metals that pose a danger to public health, such as arsenic, cadmium, lead and mercury.

The food supplements in question are currently awaiting approval by the Directorate-General of Food and Veterinary.

**Keywords:** Benign Prostatic Hyperplasia, Food Supplements, Phytotherapy, Urinary Tract Infections.



# Índice de Matérias

---

Agradecimentos .....	III
Resumo .....	V
Abstract .....	VII
Índice de Matérias .....	IX
Índice de Figuras.....	XI
Índice de Tabelas .....	XIII
Abreviaturas .....	XV
1. Introdução .....	1
1.1. Suplementos Alimentares .....	1
1.1.1. Definição e contexto legal .....	1
1.1.2. Importância.....	3
1.1.3. Comércio global .....	4
1.1.4. Controlo de qualidade .....	9
1.2. Afeções do Sistema Urinário.....	11
1.2.1. Infecções do Trato Urinário.....	11
1.2.2. Hiperplasia Benigna da Próstata.....	13
1.3. Plantas Medicinais incorporadas .....	14
1.3.1. <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.), Uva-Ursina .....	15
1.3.2. <i>Berberis aristata</i> , Berberis.....	16
1.3.3. <i>Equisetum arvense</i> (L.), Cavalinha .....	17
1.3.4. <i>Serenoa repens</i> (Bartr.), Palmeira-anã .....	18
1.3.5. <i>Urtica dioica</i> (L.), Urtiga .....	20
1.4. Objetivos deste trabalho .....	21
2. Materiais e Métodos .....	23
2.1. Pesquisa Bibliográfica .....	24
2.2. Formulação .....	24
2.3. Ensaio Piloto .....	27

2.4. Testes de qualidade ao produto final .....	28
2.4.1. Análise Microbiológica.....	28
2.4.2. Análise de Elementos Minerais .....	29
2.5. Notificação dos produtos.....	30
2.6. Produção em larga escala e Comercialização.....	30
2.7. Breve comparação com produtos semelhantes existentes no mercado português .....	30
3. Resultados e Discussão .....	31
3.1. Formulação .....	31
3.3. Testes de qualidade ao produto final .....	33
3.3.1. Análise Microbiológica.....	33
3.3.2. Análise de Elementos Minerais .....	33
3.4. Breve comparação com produtos semelhantes existentes no mercado português .....	37
3.4.1. Suplemento A.....	37
3.4.2. Suplemento B.....	41
4. Conclusão e Perspetivas Futuras .....	47
5. Referências Bibliográficas.....	49
6. Anexos.....	57
6.1. Anexo I – Notificação Vitalenzym UR Feminino, 90 cápsulas .....	57
6.2. Anexo II – Notificação Vitalenzym UR Masculino, 90 cápsulas.....	58
6.3. Anexo III – Ficha técnica Suplemento Alimentar A: Vitalenzym UR Feminino .....	59
6.4. Anexo IV – Ficha técnica Suplemento Alimentar B: Vitalenzym UR Masculino .....	61

# Índice de Figuras

---

<b>Figura 1</b> – Grupos e categorias de suplementos alimentares. ....	1
<b>Figura 2</b> – Receita da indústria de suplementos alimentares à base de plantas nos principais países da Europa em 2015, em milhões de euros.. ....	5
<b>Figura 3</b> – Valor do mercado de suplementos alimentares na Europa em 2015 e 2020, por região, em biliões de euros. ....	6
<b>Figura 4</b> – Valor do mercado de suplementos alimentares na Europa em 2015 e 2020, por país, em milhões de euros. ....	7
<b>Figura 4.1</b> – <i>(Continuação da Figura 4)</i> Valor do mercado de suplementos alimentares na Europa em 2015 e 2020, por país, em milhões de euros. ....	8
<b>Figura 5</b> – Dimensão estimada e projetada do mercado de suplementos alimentares em todo o mundo de 2016 a 2022, em biliões de dólares. ....	9
<b>Figura 6</b> – Processo de desenvolvimento dos suplementos alimentares coadjuvantes à prevenção de afeções do sistema urinário. ....	23
<b>Figura 7</b> – Fluxograma de produção de cápsulas de gelatina duras. ....	27
<b>Figura 8</b> – Suplemento alimentar Advancis® Uritabs, 30 comprimidos, Farmodiética. ....	38
<b>Figura 9</b> – Suplemento alimentar Cranberry Cyst®, 30 comprimidos, ESI. ....	38
<b>Figura 10</b> – Suplemento alimentar Fórmula Uva-ursina e Zimbro, 100 cápsulas, Solgar®. ....	39
<b>Figura 11</b> – Suplemento alimentar Prostavit®, 90 cápsulas, Bional. ....	41
<b>Figura 12</b> – Suplemento alimentar Prosta-Herb®, 60 comprimidos, Farmodiética. ....	42
<b>Figura 13</b> – Suplemento alimentar Prostavital®, 30 cápsulas, HealthAid. ....	43



# Índice de Tabelas

---

<b>Tabela 1</b> – Legislação Europeia aplicável aos Suplementos Alimentares. ....	2
<b>Tabela 2</b> – Vitaminas e minerais que podem ser declarados na rotulagem nutricional dos géneros alimentícios e respetiva DDR (DL n.º 54/2010). ....	3
<b>Tabela 3</b> – Características dos ingredientes TrienzyComplex ® e Rutina. ....	25
<b>Tabela 4</b> – Lista de ingredientes incorporados nos suplementos alimentares A e B. ....	26
<b>Tabela 5</b> – Metodologia utilizada na análise microbiológica. ....	28
<b>Tabela 6</b> – Indicação quantitativa dos ingredientes presentes no suplemento alimentar A. ....	31
<b>Tabela 7</b> – Indicação quantitativa dos ingredientes presentes no suplemento alimentar B. ....	32
<b>Tabela 8</b> – Resultado da análise do conteúdo microbiológico dos suplementos A e B. ....	33
<b>Tabela 9</b> – Quantificação de elementos minerais presentes no suplemento A. ....	34
<b>Tabela 10</b> – Quantificação de elementos minerais presentes no suplemento B. ....	34
<b>Tabela 11</b> – Comparação das concentrações de minerais observadas nos suplementos alimentares A e B. ....	36
<b>Tabela 12</b> – Quantificação de elementos minerais presentes no extrato de uva-ursina. ....	36
<b>Tabela 13</b> – Quantificação de elementos minerais presentes no extrato de palmeira-anã. ....	37
<b>Tabela 14</b> – Composição do suplemento alimentar Advancis ® Uritabs, Farmodiética. ....	38
<b>Tabela 15</b> – Composição do suplemento alimentar Cranberry Cyst ®, ESI. ....	39
<b>Tabela 16</b> – Composição do suplemento alimentar Fórmula uva-ursina e zimbro, Solgar ®. ...	40
<b>Tabela 17</b> – Composição do suplemento alimentar Prostavit ®, Bional. ....	41
<b>Tabela 18</b> – Composição do suplemento alimentar Prosta-Herb ®, Farmodiética. ....	42
<b>Tabela 19</b> – Composição do suplemento alimentar Prostavital ®, HealthAid. ....	43



# Abreviaturas

---

APU – Associação Portuguesa de Urologia

ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

CE – Comissão Europeia

DDR – Dose Diária Recomendada

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DL – Decreto-Lei

EAU – Associação Europeia de Urologia, do inglês *European Association of Urology*

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos, do inglês *European Food Safety Authority*

EMA – Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos da América

*E. coli* – *Escherichia coli*

HBP – Hiperplasia Benigna da Próstata

HMPC – Comité dos Medicamentos à Base de Plantas, do inglês *Committee on Herbal Medicinal Products*

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

ITU – Infecção do Trato Urinário

LUTS – sintomas do trato urinário inferior, do inglês *Lower Urinary Tract Symptoms*

TDR – Toma Diária Recomendada

UE – União Europeia

# 1. Introdução

## 1.1. SUPLEMENTOS ALIMENTARES

### 1.1.1. DEFINIÇÃO E CONTEXTO LEGAL

O aumento da utilização de suplementos alimentares fez surgir a necessidade da criação de uma legislação uniforme e consensual, que uniformizasse as características base destes produtos, tais como os ingredientes e quantidades permitidas, métodos de fabrico e registo para a introdução no mercado. Assim, desde 2002, a União Europeia (UE) tem trabalhado no sentido de harmonizar a legislação relativa aos suplementos alimentares para que seja aplicada de forma consensual em todos os seus Estados Membros, facilitando a comercialização destes produtos na Europa (Costa, 2016).

Em Portugal, a base legislativa nacional referente aos suplementos alimentares é o Decreto-Lei (DL) n.º 118/2015 de 23 de junho, que veio alterar o Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho (transposição da Diretiva comunitária 2002/46/CE).

Segundo o DL n.º 136/2003 de 28 de junho, entende-se por “suplementos alimentares”, *os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida.* Estes produtos, que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal, não devendo ser utilizados como substitutos de uma dieta variada, podem organizar-se em três grandes categorias – vitaminas e minerais, plantas e extratos botânicos, e outras substâncias – tal como se encontra esquematizado na Figura 1 (INFARMED, 2017).

Grupos e categorias de suplementos alimentares	
Vitaminas e minerais	Exemplos: Vitamina A, vitamina D, cálcio
Plantas e extratos botânicos	Aloe vera, Gingko bilaba, Panax ginseng
Outras substâncias	Fibras e Probióticos Inulina, Lactobacillus acidophilus, outras leveduras
	Ácidos gordos essenciais Ácido docosa-hexaenóico (DHA), ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido gama-linoleico
	Aminoácidos e Enzimas L-arginina, taurina, coenzima Q10

Figura 1 – Grupos e categorias de suplementos alimentares. (Fonte: INFARMED, 2017).

Com a publicação do DL n.º 118/2015 de 23 de junho, que altera o DL n.º 136/2003 de 28 de junho, a definição de Suplemento Alimentar manteve-se inalterada tendo-se alterado apenas o procedimento de notificação de Suplementos Alimentares relativamente à “autoridade competente”, que passou da Agência para a Qualidade e Segurança Alimentar, em colaboração com a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (definidas no DL n.º 136/2003), para a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) (definida recentemente no DL n.º 118/2015).

A fiscalização destes géneros alimentícios cabe à Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), que deve garantir o cumprimento de todas as normas legislativas em vigor, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 178/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 28 de janeiro (Costa, 2016).

Na Tabela 1 encontra-se uma síntese sobre a legislação europeia atualmente em vigor em todos os países da União Europeia, no que respeita aos Suplementos Alimentares.

**Tabela 1** – Legislação Europeia aplicável aos Suplementos Alimentares.

REGULAMENTO EUROPEU	CATEGORIA
Regulamento (CEE) n.º 258/1997 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de janeiro.	Novos alimentos (“ <i>Novel Food</i> ”) e ingredientes alimentares.
Regulamento (CE) n.º 178/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho de 28 de janeiro.	Princípios e normas gerais da legislação sobre alimentos.
Regulamento (CE) n.º 852/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 29 de abril.	Higiene dos géneros alimentícios.
Regulamento (CE) n.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro.	Alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos.
Regulamento (CE) n.º 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho.	Listas de vitaminas, minerais e respetivas formas em que podem ser adicionados aos alimentos, incluindo suplementos alimentares.
Regulamento (CE) n.º 1170/2009 da Comissão de 30 de novembro de 2009.	Alteração da Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho.
Regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro.	Rotulagem, apresentação e publicidade dos géneros alimentícios.

No que concerne à rotulagem nutricional dos géneros alimentícios, o Decreto-Lei n.º 54/2010 determinou que nesta devem constar as vitaminas e minerais quando estejam presentes em quantidade significativa, ou seja, em pelo menos 15 % da Dose Diária Recomendada (DDR). Os valores de DDR encontram-se especificados na Tabela 2, para 100 g ou 100 mL.

**Tabela 2** – Vitaminas e minerais que podem ser declarados na rotulagem nutricional dos géneros alimentícios e respetiva DDR (DL n.º 54/2010).

ELEMENTO	DDR
Vitamina A (µg)	800
Vitamina D (µg)	5
Vitamina E (mg)	12
Vitamina K (µg)	75
Vitamina C (mg)	80
Tiamina (mg)	1,1
Riboflavina (mg)	1,4
Niacina (mg)	16
Vitamina B6 (mg)	1,4
Ácido fólico (µg)	200
Vitamina B12 (µg)	2,5
Biotina (µg)	50
Ácido pantoténico (mg)	6
Potássio (mg)	2000
Cloreto (mg)	800
Cálcio (mg)	800
Fósforo (mg)	700
Magnésio (mg)	375
Ferro (mg)	14
Zinco (mg)	10
Cobre (mg)	1
Manganês (mg)	2
Fluoreto (mg)	3,5
Selénio (µg)	55
Crómio (µg)	40
Molibdénio (µg)	50
Iodo (µg)	150

### 1.1.2. IMPORTÂNCIA

Durante vários séculos, as plantas medicinais foram a única fonte disponível para o tratamento de enfermidades e alívio de dores a que o Homem era exposto com regularidade (Zarei et al., 2015). Este facto permitiu-lhes obter, desde cedo, um destaque inegável e uma grande contribuição para a indústria farmacêutica mundial.

Assim, atualmente, é possível observar que o mercado europeu da Fitoterapia se encontra em franca expansão e são várias as razões que motivam este facto: desde o crescente interesse das populações pelas terapias complementares e alternativas (como é o caso da acupuntura, medicina Ayurvédica, homeopatia, naturopatia, medicina tradicional chinesa), passando também pela sensibilização relativamente aos compostos químicos introduzidos nos medicamentos de síntese e respetivas consequências do seu uso, como seja a resistência a medicamentos, os problemas ambientais inerentes ao processo de fabrico, os elevados custos de produção, e ainda

a possibilidade ocorrência de efeitos secundários (Zarei et al., 2015) e, ainda, devido ao recente surgimento de estudos de eficácia de algumas plantas, que incluem análises de interações e de efeitos secundários (Vargas-Murga et al., 2011).

Dentre os fatores mencionados, é de destacar o desenvolvimento da resistência a antibióticos, uma vez que este constitui uma problemática comum e atual, sendo considerado uma oportunidade para o mercado dos suplementos alimentares. A investigação sobre extratos vegetais que possam providenciar novas abordagens antibacterianas, desempenha um papel fundamental na luta contra a resistência a antibióticos (Head, 2008).

Hoje em dia, apesar do notável progresso que se faz sentir na produção e utilização de medicamentos de síntese, as plantas medicinais continuam a ser bastante utilizadas em diversas formas farmacológicas (Zarei et al., 2015). A diversidade de formas em que são apresentadas (chás, óleos, ampolas, comprimidos e cápsulas), a sua facilidade de acesso (podendo ser adquiridos sem receita médica) e ainda as diversas fontes de nutrientes que podem incluir, como vitaminas, minerais, aminoácidos (Costa, 2016), constituem algumas vantagens interessantes do ponto de vista do consumidor.

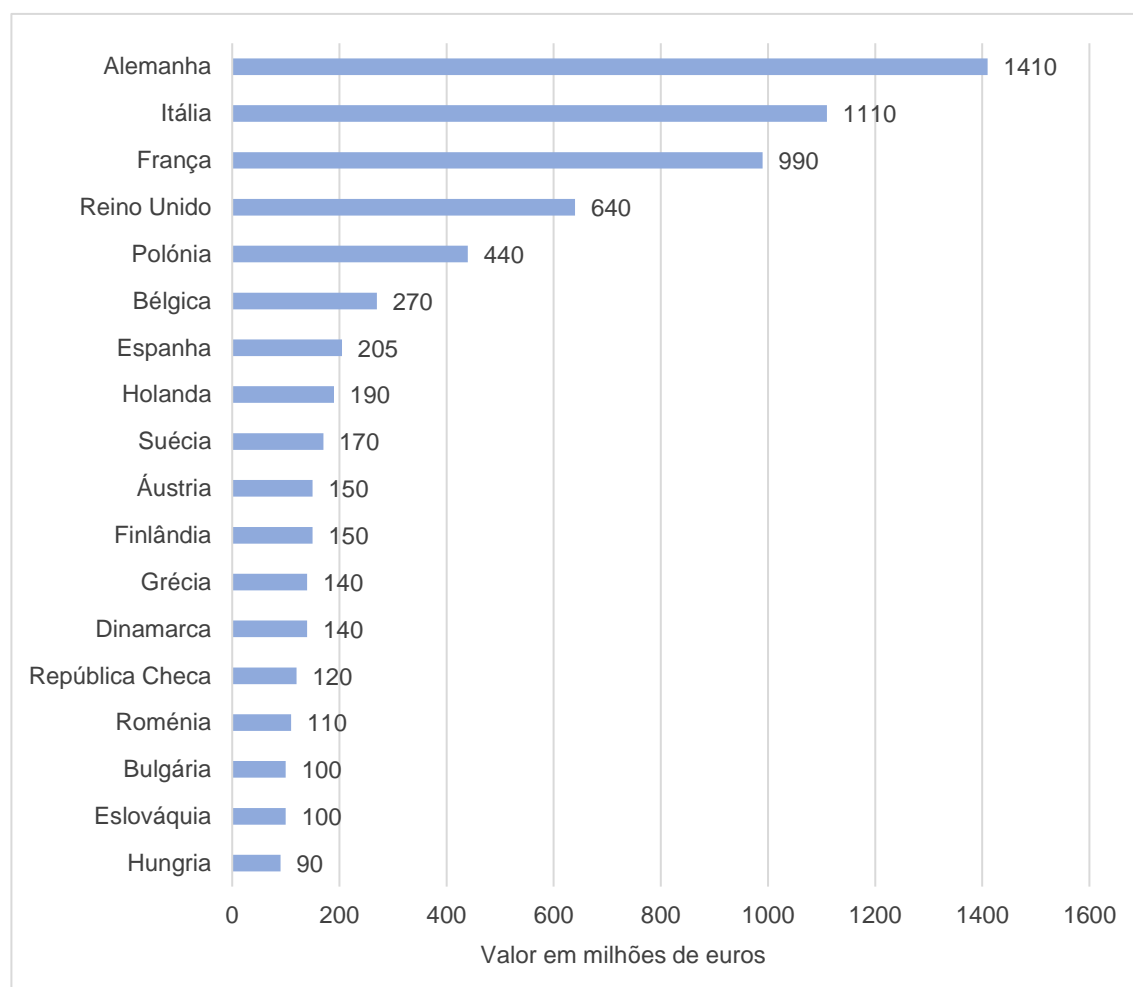
### 1.1.3. COMÉRCIO GLOBAL

Segundo um relatório publicado pela Comissão Europeia (CE), acerca do consumo de suplementos alimentares à base de plantas, este tipo de produtos apresenta uma grande taxa de aceitação perante os consumidores europeus. Os benefícios para saúde, a segurança do seu uso e os preços relativamente baixos justificam esta tendência (Bucchini et al., 2011).

O Euromonitor Internacional publicou, em 2018, um relatório sobre as *“Tendências de Mercado para o uso de Vitaminas e de Suplementos Dietéticos”*. É indiscutível que a tendência das populações atuais tem incidido cada vez mais na adoção de um estilo de vida saudável e para a prevenção de doenças, o que permite o surgimento de oportunidades de crescimento para este mercado, especialmente entre os consumidores que procuram evitar cuidados de saúde mais dispendiosos e que pretendem viver de forma mais saudável. O uso de suplementos alimentares, enquanto ferramenta de prevenção de determinadas condições médicas, tem aumentado e o seu objetivo foca-se em reduzir e prevenir as doenças crónicas, bem como aumentar a expectativa de vida saudável (Euromonitor International, 2018).

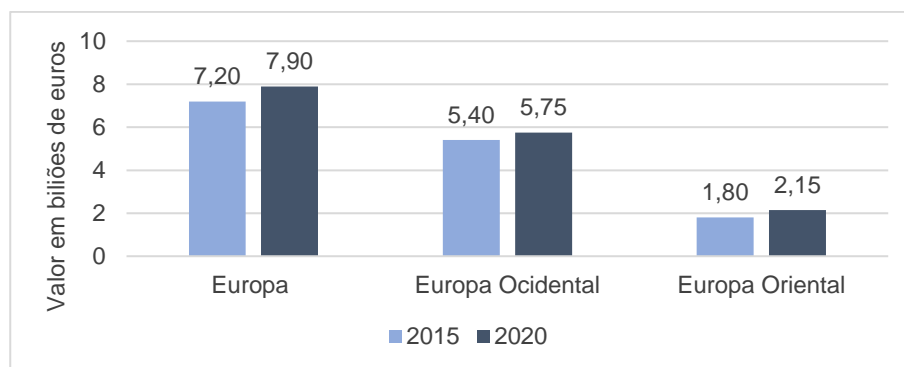
Ainda de acordo com o Euromonitor, dados referem que, em 2013, os Estados Unidos da América (EUA), China, Japão, Coreia do Sul, Itália e Rússia, revelaram ser os principais mercados de suplementos alimentares, apresentando valores de consumo superiores a 5000 milhões de dólares para os três primeiros países mencionados e entre 1500 e 5000 milhões de dólares para os restantes (Euromonitor, 2015 citado por Costa, 2016).

A Statista (banco de dados estatísticos alemão) perspetiva os suplementos alimentares como um mercado lucrativo, com aumentos nos valores de vendas previstos na Europa. Na Figura 2 podem observar-se as receitas relativas à indústria de suplementos alimentares vegetais nos principais países da Europa, em 2015. Verifica-se que a Alemanha possui a maior indústria de suplementos alimentares apresentando uma receita de 1,41 biliões de euros, seguida pela Itália com cerca de 1,11 biliões de euros (Statista, 2016).



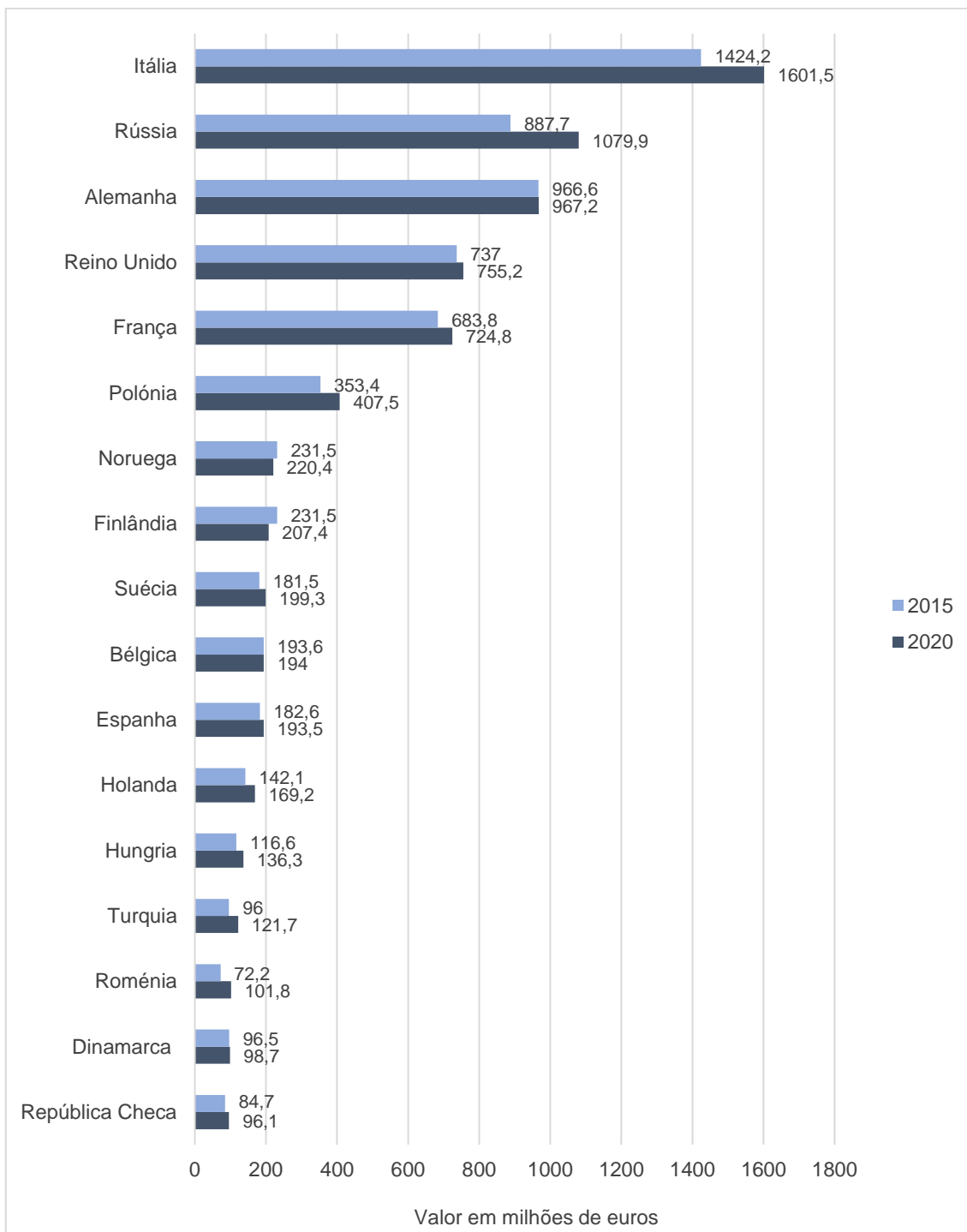
**Figura 2** – Receita da indústria de suplementos alimentares à base de plantas nos principais países da Europa em 2015, em milhões de euros. (Fonte: Statista, 2016).

A comparação entre o valor do mercado de suplementos alimentares na Europa em 2015 e as projeções para 2020 pode ser consultada na Figura 3. Em 2015, na Europa Ocidental, o mercado destes produtos foi avaliado em 5,4 biliões de euros e espera-se que este valor cresça cerca de 6,3 % até 2020 (Statista, 2015a).

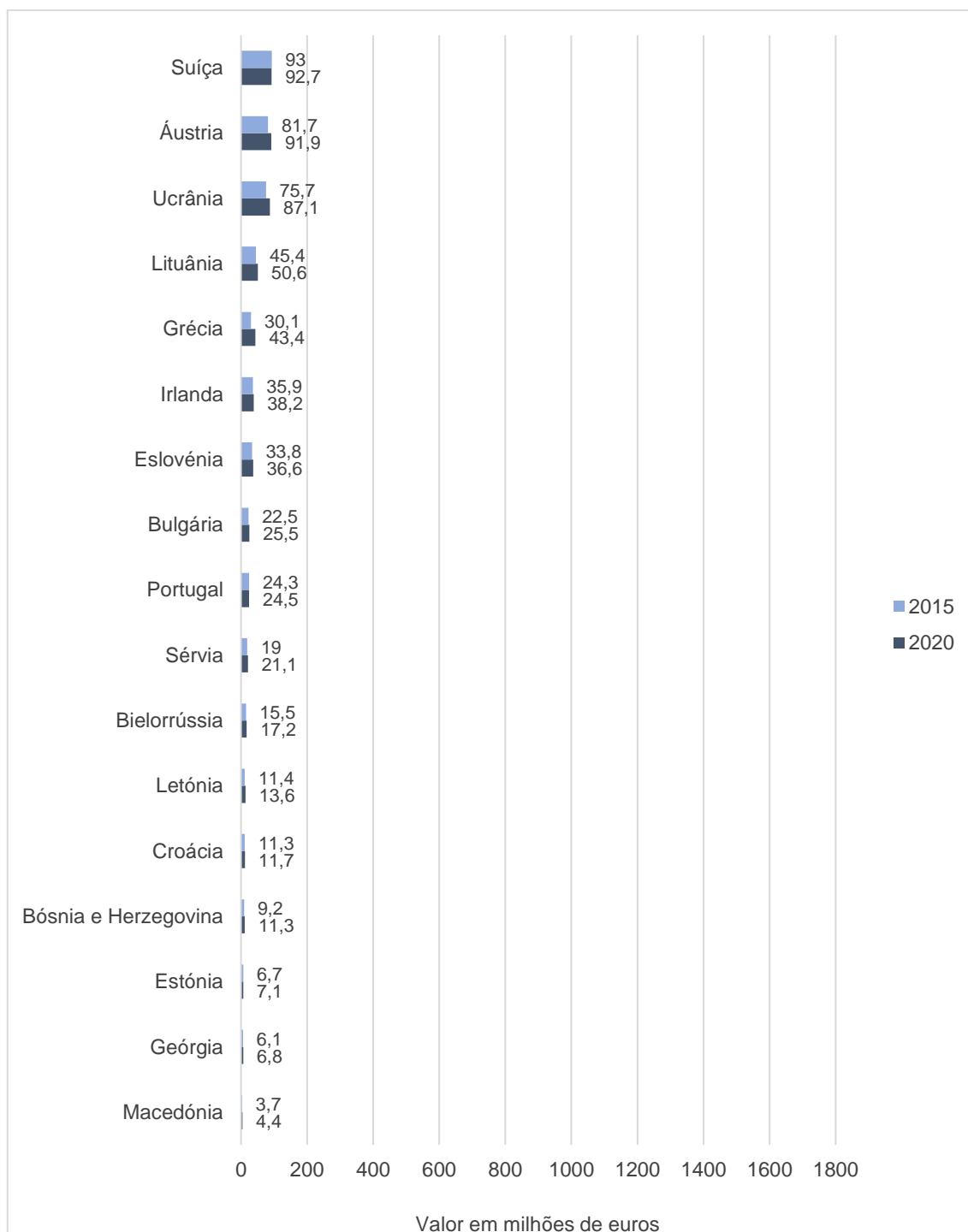


**Figura 3** – Valor do mercado de suplementos alimentares na Europa em 2015 e 2020, por região, em biliões de euros. (Fonte: Statista, 2015a).

Para além da comparação entre os valores deste mercado entre 2015 e 2020 por região da Europa (Figura 3), o relatório estatístico Statista (2015) contém ainda os dados discriminados por país (Figura 4), o que permite concluir que a Itália é o país líder da Europa em termos de mercado de suplementos alimentares, apresentando um valor aproximado de 1,4 biliões de euros em 2015, que deverá aumentar para cerca de 1,6 biliões de euros até 2020. Segundo o mesmo relatório, pode verificar-se que Portugal (Figura 4.1) exibiu um valor de 24,3 milhões de euros em 2015, prevendo-se um aumento para 24,5 milhões de euros em 2020, o que corresponde a um crescimento de cerca de 0,82 % (Statista, 2015b).



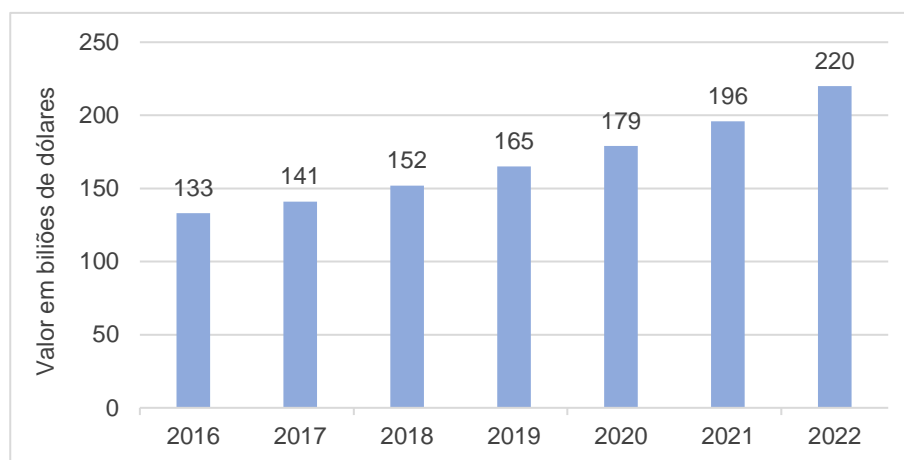
**Figura 4** – Valor do mercado de suplementos alimentares na Europa em 2015 e 2020, por país, em milhões de euros. Continua na figura seguinte. (Fonte: Statista, 2015b).



**Figura 4.1** – (Continuação da Figura 4) Valor do mercado de suplementos alimentares na Europa em 2015 e 2020, por país, em milhões de euros. (Fonte: Statista, 2015b).

Na Figura 5 pode consultar-se a dimensão estimada e projetada do mercado global de suplementos alimentares de 2016 a 2022. Segundo dados do Statista (2018), até 2022 o

mercado de suplementos alimentares deve gerar cerca de \$ 220 bilhões de dólares em todo o mundo (Statista, 2018).



**Figura 5** – Dimensão estimada e projetada do mercado de suplementos alimentares em todo o mundo de 2016 a 2022, em \$ bilhões de dólares. (Fonte: Statista, 2018).

#### 1.1.4. CONTROLO DE QUALIDADE

A qualidade das plantas medicinais utilizadas nos suplementos alimentares é de enorme importância para a avaliação de risco e análise de segurança do produto acabado (Sanzini et al., 2011).

Apesar da grande aceitabilidade dos suplementos alimentares à base de plantas no mercado europeu, a Comissão Europeia destaca a necessidade de assegurar a qualidade, segurança e eficácia destes produtos, bem como a importância de reportar todos os riscos e benefícios decorrentes da sua utilização. Neste sentido, a União Europeia financiou um projeto designado PlantLIBRA (*Plant food supplements: Levels of intake, benefit and risk assessment*) cuja iniciativa é promover a utilização segura de preparações vegetais, através da disponibilização de informação sobre as evidências científicas existentes acerca dos seus benefícios para a saúde e possíveis riscos associados ao seu consumo (Bucchini et al., 2011).

A ocorrência de efeitos adversos decorrente do consumo deste tipo de produtos pode ser atribuída à fraca qualidade do produto final, muitas vezes resultante do uso de matérias-primas vegetais contaminadas. Esta contaminação pode ser proveniente da zona de cultivo, uma vez a poluição atmosférica e dos solos pode estar associada a contaminações por metais pesados ou compostos orgânicos variados, cujas fontes de emissão podem ser diversas: desde atividades industriais ou rodoviárias à exploração agrícola (Junior et al., 2005; Zhang et al., 2012).

A contaminação de produtos de origem vegetal com metais pesados pode ter diversas origens, embora seja maioritariamente antropogénica, isto é, relacionada com atividades

humanas, como a aplicação intensiva de fertilizantes ou com a extração de minérios com a consequente contaminação do ecossistema circundante (Reboredo et al., 2018; Reboredo et al., 2019), embora durante o processo de transformação possa também ocorrer contaminação decorrente de adulterações (Chan et al., 1993; Junior et al., 2005), o que pode acarretar graves consequências para a saúde humana, podendo desencadear variados efeitos adversos e, até mesmo, situações de envenenamento.

Os elementos não essenciais maioritariamente detetados em fármacos de origem vegetal incluem o chumbo, o mercúrio, o cádmio e o arsénio, sendo estes reconhecidos como carcinogénicos (Zhang et al., 2012). Por estas razões, a Comissão Europeia definiu o Regulamento (CE) n.º 629/2008 de 2 de julho, que veio alterar o Regulamento (CE) n.º 1881/2006 que fixa os teores máximos de certos contaminantes presentes nos géneros alimentícios. No Regulamento (CE) n.º 629/2008 foram estabelecidos os seguintes teores máximos de certos contaminantes permitidos em suplementos alimentares: 1,00 mg/kg de cádmio, 3,00 mg/kg de chumbo e 0,10 mg/kg de mercúrio.

São vários os métodos utilizados para deteção de elementos não essenciais (como chumbo, cádmio, mercúrio e arsénio) nos materiais vegetais. Figueiredo et al., (2016) utilizaram a técnica de Espectrometria de Fluorescência de Raios-X por Dispersão em Comprimento de Onda (WD-XRF) para quantificação de variados elementos químicos como As, Cd, Cr, Cu, Hg, Ir, Mn, Mo, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru e V, em fármacos e em suplementos dietéticos e comprovaram a adequação deste método com os requisitos definidos pela Farmacopeia Europeia para os elementos Cu, Cr, Ir, Mn, Mo, Ni, Os, e Pt. Existem ainda outros métodos disponíveis para análise do conteúdo mineral em produtos de origem vegetal, como: Espectrometria de Absorção Atómica, Espectrometria de Massa por Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-MS), Espectrometria de Emissão Ótica por Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-OES), Fluorescência de raios X por energia dispersiva (ED-XRF) (Arumugam et al., 2012; Filipiak-Szok et al., 2015; Byers et al., 2019).

Para além da presença de elementos minerais não essenciais, as contaminações microbiológicas de origem fecal, ambiental ou, ainda, decorrentes do processo de fabrico são outro aspeto a ter em consideração, uma vez que podem comprometer a qualidade e a segurança dos suplementos alimentares (Costa, 2016).

Relativamente aos critérios microbiológicos aplicáveis a géneros alimentares, o Regulamento n.º 2073/2005 de 15 de novembro dita que estes “não devem conter microorganismos nem as suas toxinas e metabolitos em quantidades que representem um risco inaceitável para a saúde humana”. Relativamente às micotoxinas, compostos de grande diversidade química produzidos por bolores, a sua presença num produto de origem vegetal indica condições de pós-colheita inapropriadas em qualquer um dos processos de secagem, transporte ou armazenamento. As aflatoxinas (produzidas por algumas estirpes dos fungos do

gênero *Aspergillus*) são as micotoxinas mais comumente encontradas em produtos alimentares e matérias-primas vegetais. Neste contexto, a União Europeia introduziu o Regulamento (CE) n.º 1881/2006, de 19 de dezembro, que veio limitar o teor total de aflatoxinas dos alimentos. Na Farmacopeia Europeia podem encontrar-se métodos já validados para a deteção de aflatoxinas B1, B2, G1, G2 e Ocratoxina A, métodos estes muito utilizados na indústria da fitoterapia (Sanzini et al., 2011).

No que concerne aos microorganismos presentes nas espécies vegetais, deve salientar-se que qualquer planta que se desenvolva num ambiente natural é, espontaneamente, colonizada por microorganismos incluindo bactérias, microalgas, leveduras e fungos. Desta forma, a existência de uma microflora natural oportunista não inclui, necessariamente, microorganismos patogénicos. No entanto, podem ocorrer contaminações nas matérias-primas vegetais por parte de espécies patogénicas, como é o caso das *Enterobacteriaceae*, *Salmonellae*, *Escherichia coli* (*E. coli*), ou podem observar-se níveis potencialmente patogénicos de espécies oportunistas, como é o caso de *Bacillus spp.* Estas contaminações podem ocorrer durante qualquer processo de pós-colheita das plantas, daí que seja necessário assegurar a qualidade microbiológica de forma rotineira tanto nas matérias-primas, como nos produtos finais (Sanzini et al., 2011).

Para estimar a qualidade e segurança microbiológica de suplementos alimentares, Costa (2016) destaca a importância de avaliar a presença de microorganismos indicadores de qualidade (como é o caso de microorganismos aeróbios mesófilos, também designados microorganismos a 30 °C), bioindicadores de higiene (como *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli* e *Enterococcus spp.*) e, ainda, avaliar a presença de bactérias patogénicas (como *Staphylococcus coagulase positivo*, *Bacillus cereus*, *Salmonella spp.* e *Listeria monocytogenes*).

Neste contexto, e por forma a garantir a qualidade e segurança dos produtos a desenvolver, serão realizados testes quanto à presença de contaminantes: metais pesados e microbiologia. Relativamente às micotoxinas, os fornecedores das matérias-primas a serem utilizadas providenciam uma certificação relativamente à sua ausência nos produtos que transacionam.

## 1.2. AFEÇÕES DO SISTEMA URINÁRIO

### 1.2.1. INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Segundo a Associação Portuguesa de Urologia (APU), as infeções do trato urinário (ITUs) constituem, depois das respiratórias, o segundo processo infeccioso de maior incidência, sendo as infeções bacterianas mais frequentes nos cuidados primários, ocorrendo em todas as

idades, desde a neonatal até à idosa (APU, 2008). Estima-se que, por ano, as ITUs afetem cerca de 150 milhões de pessoas em todo o mundo (Flores-Mireles et al., 2015).

A ITU pode ser definida como uma invasão e multiplicação de microorganismos nos tecidos do trato urinário, desde a uretra até aos rins, incluindo, no sexo masculino, a próstata e o epidídimo (Mendo et al., 2008). Os agentes patogénicos mais comumente responsáveis pela origem das ITU incluem as bactérias gram-negativas, em particular a *Escherichia coli*, responsável por cerca de 80 % das infeções (APU, 2010a; Locke, 2017).

As infeções ocorridas no trato urinário são bastante comuns, apresentando uma incidência ao longo da vida de cerca de 53 % nas mulheres e 14 % nos homens. A maior prevalência em mulheres deve-se à maior proximidade da uretra feminina com o ânus e com a vagina e, ainda, devido ao facto de a uretra feminina ser bastante mais curta do que a masculina, facilitando o acesso dos microorganismos à bexiga (Flores-Mireles et al., 2015; Locke, 2017).

Associação Europeia de Urologia (EAU) classifica as ITUs em função da localização (uretrite, cistite, pielonefrite e sépsis, consoante a infeção se localiza na uretra, bexiga, rins ou corrente sanguínea), da gravidade, dos fatores de risco do hospedeiro e se é complicada ou não (APU, 2012).

A maioria dos episódios de infeção do trato urinário apresentam sintomas como disúria (caracterizada pela sensação de dor ou ardor ao urinar) e aumento da urgência e frequência urinária (APU, 2012; Locke, 2017).

Os fatores que mais contribuem para o risco de contrair ITU podem ter uma origem genética, ambiental/comportamental ou ainda estrutural/funcional. Como exemplo de fatores genéticos, a APU menciona as mulheres não secretoras de antígenos sanguíneos nos fluidos corporais, o que corresponde a cerca de 20 % da população feminina; a maior aderência epitelial do urotélio aos uropatogénicos; e ainda a história de infeção urinária materna. Os fatores de origem comportamental incluem a frequência das relações sexuais, o uso de espermicidas e diafragma, a retenção urinária, a reduzida ingestão de líquidos, entre outros. Já o prolapso vesical, a incontinência urinária, resíduo pós miccional aumentado e, no caso do homem, a hipertrofia prostática, são exemplos de fatores estruturais/funcionais que contribuem para o risco acrescido de contrair uma ITU (APU, 2010a; Fraqueza, 2018).

Como forma de prevenção, existem variadas terapias integrativas que incluem: uma nutrição adequada (evitar o consumo de alimentos que possam irritar a bexiga como a cafeína, o álcool e os açúcares simples, aumentar o consumo de alho e cebola, bem como aumentar a ingestão de líquidos), a suplementação alimentar (com probióticos orais ou vaginais, vitamina C, D-manose, entre outros), a fitoterapia (utilização de suplementos à base de espécies como *Vaccinium macrocarpon*, *Arctostaphylos uva-ursi*, *Berberis aristata*, *Hydrastis canadensis*, entre outras) e ainda o recurso a antibióticos, estrogénios e fenazopiridina (medicamento com efeito analgésico) (Locke, 2017; Fraqueza, 2018).

O uso frequente de antibióticos para tratar e prevenir infecções urinárias recorrentes pode resultar em situações de disbioses vaginais e intestinais, bem como, ainda, resistência ao antibiótico. Desta maneira, torna-se estritamente necessária e justificável a procura de métodos alternativos para prevenção e tratamento de ITUs simples (Head, 2008). Podem incluir-se neste conjunto de métodos alternativos as soluções fitoterápicas, que remontam usos tradicionais e cujo registo das plantas medicinais é controlado pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) que recorre a uma base de dados sobre as plantas, estando responsável pela redação de monografias relativas às mesmas e que podem ser consultadas *on-line*.

A maioria das investigações clínicas levadas a cabo, que têm examinado o efeito das substâncias naturais na prevenção de ITUs e avaliado os seus mecanismos de ação (principalmente a anti-adesão), bem como a experiência clínica dos técnicos de saúde, demonstram a eficácia de variadas espécies fitoterápicas quando usadas em caso de infecção aguda, particularmente ao primeiro sinal de infecção (Head, 2008).

O potencial antibacteriano contra certos uropatógenos, bem como os efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e diuréticos exibidos por determinadas preparações vegetais em estudos *in vitro*, (Lüthje & Brauner, 2016) constituem uma oportunidade vantajosa para o mercado da fitoterapia, enquanto terapia preventiva das infecções ocorridas no trato urinário.

### 1.2.2. HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

A Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) é uma doença que se caracteriza pelo aumento do tamanho deste órgão (APU, 2010b) e, apesar de ser uma das doenças benignas mais comuns entre os homens, a sua etiologia continua relativamente desconhecida. Até ao momento, admite-se que a HBP esteja relacionada com a idade, nível de androgénios (di-hidrotestosterona), nível de estrogénios e disfunção da musculatura da bexiga. A acumulação de di-hidrotestosterona inibe a morte das células prostáticas, promove a proliferação celular e provoca, assim, o aumento de tamanho da glândula prostática (Rakel, 2017).

A HBP é uma das condições patológicas mais frequentes em homens acima dos 50 anos e a sua prevalência aumenta progressivamente com a idade, podendo causar sintomas significativos em até 30 % dos homens com mais de 65 anos (APU, 2010b).

Este processo fisiológico, de carácter benigno, manifesta-se clinicamente através de um conjunto de sintomas do trato urinário inferior (habitualmente designados por LUTS, do inglês *Lower Urinary Tract Symptoms*), e é responsável por interferir drasticamente na qualidade de vida dos homens (APU, 2010b; Rakel, 2017).

Clinicamente, a HBP é caracterizada pela interação de três fatores (que podem existir isoladamente ou sobrepostos): aumento do volume prostático, obstrução infravesical e sintomas.

Os principais sintomas encontram-se descritos numa tabela validada internacionalmente denominada IPSS (do inglês *International Prostate Symptom Score*), e incluem: sensação de esvaziamento incompleto da bexiga, aumento da frequência urinária, micção intermitente, necessidade urgente de urinar, diminuição da força e do calibre do jato urinário, dificuldade em iniciar a micção e esforço para mantê-la, gotejamento após micção e, ainda, noctúria (aumento da frequência de micções noturnas) (APU, 2010b).

Como terapias integrativas, Rakel (2017) enuncia a nutrição adequada (aumentar o consumo de soja, evitar o consumo de alimentos com altos índices colesterolémicos e gorduras saturadas, adotar uma dieta rica em ácidos gordos ómega-3), a suplementação alimentar com beta-sitosterol e zinco, a fitoterapia, nomeadamente o recurso a espécies como *Serenoa repens*, *Secale cereale*, *Prunus africana*, a utilização de fármacos como bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos, inibidores da 5- $\alpha$ -redutase, anticolinérgicos, inibidores da fosfodiesterase tipo 5, e, por último, a intervenção cirúrgica, quando os sintomas não são controláveis com as terapias anteriormente mencionadas.

Pagano et al. (2013) descrevem o principal mecanismo de ação de algumas espécies vegetais usadas para o tratamento da HBP: a urtiga (*Urtica dioica*) é responsável pela diminuição da ação das hormonas sexuais e das enzimas proteolíticas; a palmeira-anã (*Serenoa repens*) atua de várias formas, bloqueando os recetores  $\alpha_1$ , diminuindo a proliferação celular, aumentando a apoptose, para além de apresentar atividade anti-inflamatória e antioxidante.

### 1.3. PLANTAS MEDICINAIS INCORPORADAS

Os extratos constituem as formas mais simples e tradicionais de obter derivados de plantas medicinais, a partir das quais é possível a obtenção e desenvolvimento de produtos fitoterápicos, que podem apresentar consistência líquida, sólida ou intermediária. Na elaboração destes produtos, a preparação de soluções extrativas contendo substâncias químicas de interesse terapêutico constitui uma etapa preliminar que, após a remoção total da fase líquida (água ou solvente), através da operação de secagem, conduz à obtenção de um pó, denominado extrato seco, considerado uma matéria-prima (Bianco de Souza et al., 2011).

As matérias-primas vegetais mais utilizadas para a produção de produtos fitoterápicos de forma sólida apresentam-se geralmente sob a forma de pó (obtido da planta seca pulverizada, extrato seco ou extrato seco padronizado) e, por forma a garantir a maior concentração de substâncias ativas, durante o processo de obtenção dos pós, devem ser utilizadas apenas as partes recomendadas da planta. Os extratos secos podem ser obtidos das frações extrativas mais adequadas do vegetal e produzidos com os solventes mais apropriados, o que favorece seu conteúdo em substâncias ativas, ou podem, ainda, ser padronizados em relação a uma substância, ou grupo de substâncias, que sejam responsáveis pela ação terapêutica. Estas

substâncias são conhecidas como marcadores farmacológicos ou substâncias ativas (Feltrin & Chorilli, 2010).

Neste trabalho serão utilizados extratos secos (em pó) das espécies vegetais selecionadas, devidamente padronizados ao princípio ativo com a ação farmacológica pretendida. As espécies vegetais utilizadas foram selecionadas com o objetivo principal de criar dois produtos inovadores e diferentes dos já existentes no atual mercado nacional. Como tal, e após uma etapa de pesquisa bibliográfica, foram selecionadas as seguintes espécies vegetais: *Arctostaphylos uva-ursi*, *Berberis aristata*, *Equisetum arvense*, *Serenoa repens* e *Urtica dioica*.

### 1.3.1. *ARCTOSTAPHYLOS UVA-URSI* (L.), UVA-URSINA

*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Sprengel pertence à família das Eriáceas e é conhecida pelos nomes vulgares de uva-ursina, buxulo, medronheiro-rojante, medronheiro-ursino e uva-de-urso (Proença da Cunha et al., 2003).

Segundo a Farmacopeia Portuguesa VIII, o fármaco uva-ursina é constituído pela folha inteira ou fragmentada, seca de *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., e deve apresentar um teor de 8 % (no mínimo) de derivados hidroquinónicos expressos em arbutina (Proença da Cunha et al., 2003).

As folhas de uva-ursina são utilizadas fundamentalmente pela sua ação adstringente e antissética urinária. A ação adstringente deve-se à presença de taninos, enquanto o efeito antissético urinário é consequência das modificações metabólicas que sofre a arbutina (hidroquinona  $\beta$ -D-monoglucopiranosídeo), que é um  $\beta$ -glucósido fenólico, hidrolisável em hidroquinona e glicose (Barnes et al., 2007).

A arbutina possui a capacidade de ser absorvida no trato gastrointestinal praticamente inalterada, onde sofre hidrólise pela flora bacteriana intestinal e, posteriormente, metabolização hepática com consequente formação de derivados sulfo- e glucuroconjugados. Estes compostos, após absorção, são eliminados pela urina e, no caso de infeção, sofrem hidrólise com libertação de hidroquinona de comprovada atividade antissética nas vias urinárias (Barnes et al., 2007; Hechtman, 2012).

Devido às suas propriedades diuréticas, adstringentes e antisséticas das vias urinárias, esta espécie vegetal é comumente utilizada em casos de cistites, prostatites, uretrites, disúria e urolitíase, sendo o seu uso aprovado pela Comissão Europeia, em casos de infeções do aparelho urinário (Proença da Cunha et al., 2003; Barnes et al, 2007).

O seu uso está contraindicado na gravidez e aleitação, bem como em casos de gastrites e úlcera gastroduodenal uma vez que o elevado teor de taninos pode irritar a mucosa gástrica. Também não é aconselhável o uso por crianças com idade inferior aos 12 anos, devido à

hepatotoxicidade dos compostos hidroquinônicos. Está também contraindicada a administração conjuntamente com fármacos que acidifiquem a urina e, ainda, com a ingestão de alimentos que aumentem a quantidade de ácido úrico na urina. Relativamente aos efeitos secundários, podem observar-se sintomas como náuseas e vômitos em doentes gastro-sensíveis e em crianças, (Duke et al., 2002; Barnes et al, 2007).

Os estudos realizados com uva-ursina, procurando evidência científica que comprovasse o seu efeito diurético não são recentes. Já em 1993, Larsson e a sua equipa avaliaram o efeito profilático da folha de uva-ursina e da raiz de dente-de-leão (*Taraxacum officinale*) sobre cistites recorrentes. Levado a cabo durante um mês, o ensaio randomizado duplo-cego e controlado por placebo permitiu concluir que o extrato utilizado exercia efeito profilático em cistites recorrentes (Larsson et al., 1993).

A uva-ursina é uma das espécies mais comumente usadas na prevenção de ITUs. A sua ação antisséptica deve-se à presença de aglicona – uma hidroquinona formada pela degradação da arbutina – que é libertada na urina alcalina e que é eficaz contra estafilococos e *E. coli*. Este efeito antimicrobiano deve-se, em parte, à capacidade dos extratos aquosos da uva-ursina para alterar as características da superfície das células microbianas. Para além desta capacidade antisséptica, a uva-ursina possui ainda efeitos diuréticos e anti-inflamatórios. Esta espécie deve ser usada ao primeiro sinal de infeção ou para efeitos de profilaxia a curto prazo (Head, 2008).

### 1.3.2. *BERBERIS ARISTATA*, BERBERIS

A berberina é um alcaloide isoquinolínico pertencente à classe estrutural das protoberberinas e que pode ser encontrado, naturalmente, em qualquer uma das espécies do género *Berberis*. Da lista de plantas ricas em berberina, destacam-se as espécies *Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Berberis aquifolium*, *Berberis vulgaris* e *Berberis aristata*. Estas espécies vegetais têm sido usadas há centenas de anos nas medicinas Chinesa, Ayurvédica, bem como em outros sistemas de medicina tradicionais, uma vez que exibem uma aplicação medicinal bastante vasta, sendo usadas como diuréticas, ou ainda na prevenção de cálculos na bexiga, rins e vesícula (Bashir & Gilani, 2011). Para além disso, os extratos das plantas ricas em berberina apresentam uma atividade antimicrobiana que se estende a bactérias, vírus, fungos, protozoários, helmintas e clamídia (Stothers, 2009).

Estudos fitoquímicos e farmacológicos têm mostrado que todas as espécies do género *Berberis* possuem propriedades: antimicrobiana, antiemética, antipirética, antioxidante, anti-inflamatória, antiarrítmica, sedativa, anticolinérgica, colagogo, anti-leishmaniose (Duke et al., 2002; Zarei et al., 2015). No caso das infeções do trato urinário, a função anti-infecciosa da berberina relaciona-se com a sua capacidade de impedir a adesão dos microorganismos às células uroepiteliais (Head, 2008).

A berberina e a berbamina constituem os compostos mais importantes encontrados em todas as espécies do género *Berberis*. Análises fitoquímicas de diferentes espécies deste género permitiram detetar alcaloides, taninos, compostos fenólicos, esteróis e triterpenos. A berberina é o alcaloide ativo principal e pode ser encontrada em todas as partes da planta, especialmente nas raízes. A berberina encontrada nas raízes de *Berberis* possui efeitos anticonvulsivos, sedativos e diuréticos e, estudos recentes, relatam outros efeitos biológicos benéficos, como é o caso do poder anti-inflamatório. A berberina é eficaz ainda na prevenção da doença arterial coronária e pode ser importante na redução dos níveis de colesterol total e triglicédeos. A principal função da berbamina é bloquear os canais de cálcio, sendo que este alcaloide revelou a sua atividade de peroxidação em ensaios sobre peroxidação lipídica de glóbulos vermelhos (Zarei et al., 2015).

Relativamente aos efeitos secundários, a berberina não apresenta toxicidade nas doses normais utilizadas em estudos clínicos, sendo que não foram observados efeitos citotóxicos ou mutagénicos decorrentes da sua utilização (Zarei et al., 2015). Estudos clínicos realizados em seres humanos provaram a segurança da berberina, mas, no entanto, alguns efeitos secundários foram reportados, como: leves reações gastrointestinais (incluindo diarreia e obstipação), aumento temporário do nível sérico de bilirrubina, supressão da função imunitária celular e humoral, e efeitos pró-trombóticos (Imenshahidi & Hosseinzadeh, 2016).

A administração de berberina deve ser evitada durante a gravidez devido ao seu potencial para causar contrações uterinas, e está também desaconselhada em recém-nascidos com icterícia, uma vez que pode originar um deslocamento da bilirrubina – relativamente à sua fixação a proteínas plasmáticas (Head, 2008).

### 1.3.3. *EQUISETUM ARVENSE* (L.), CAVALINHA

*Equisetum arvense* (L.) pertence à família das Equisetáceas e é conhecida pelos nomes vulgares de cavalinha, cauda-de-cavalo, cavalinha-dos-campos, erva-carnuda, equiseto-dos-campos, erva-cama, pinheirinha, rabo-de-asno, rabo-de-cavalo, rabo-de-touro.

Desta planta são utilizadas as partes aéreas estéreis, constituídas por cerca de 10 % de sais minerais, maioritariamente silícicos; heterósidos de flavonoides: isoquercitrósido e glucósidos de campferol; taninos; saponósido equisetonina; vestígios de alcaloides, nomeadamente equispermina e palustrina; vitamina C; ácidos fenólicos; manitol e inositol (Proença da Cunha et al., 2003).

A Farmacopeia Portuguesa VII indica que o suplemento deve conter um teor mínimo de 0,3 % de flavonoides totais, expressos em isoquercitrina (fármaco seco) (Proença da Cunha et al., 2003).

Conhecida principalmente pelas suas propriedades remineralizantes e tonificantes do tecido conjuntivo, devido ao seu elevado teor em sais de silício, a cavalinha é muito utilizada com o objetivo de melhorar a consistência e elasticidade dos tecidos de suporte e revestimento. O elevado teor em sílica da cavalinha contribui largamente para o seu efeito adstringente. Já os seus teores em flavonoides e sais de potássio conferem-lhe uma ação diurética, estando indicada para casos de infeções geniturinárias e na prevenção de litíase urinária. Para além destas propriedades, destacam-se ainda os efeitos anti-inflamatório, antimicrobiano e anti-litogénico desta espécie vegetal (Proença da Cunha et al., 2003).

O seu uso está aprovado pela Comissão Europeia na terapêutica de lavagem, em cistites e outras inflamações urinárias não devendo ser utilizada como diurética no caso de edemas devidos a insuficiência cardíaca ou renal, ou ainda quando o doente tome cardiotónicos ou hipotensores, podendo causar descompensações. Está também contraindicado o seu uso em casos de gastrites e úlceras gastroduodenais, uma vez que os taninos e os sais silícicos podem irritar a mucosa gástrica (Proença da Cunha et al., 2003; Duke et al., 2012).

Tem sido investigada a atividade antioxidante e antiproliferativa de diferentes extratos de cavalinha e tem-se chegado à conclusão de que os extratos desta planta possuem capacidade para inibir o crescimento celular, dependendo do tipo de linha celular, do tipo de extrato e ainda da sua concentração. Cetojević-Simin et al., (2010) observaram uma ação antiproliferativa sobre linhas celulares tumorais humanas, exibida por um extrato de *Equisetum arvense* utilizando o solvente acetato de etilo, sem que houvesse indução ou estimulação de crescimento de outras células.

Quando testada a atividade antibacteriana de extratos etanólicos e aquosos de *Equisetum arvense* contra agentes patogénicos comumente encontrados no trato urinário (nomeadamente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Enterococcus faecalis*), Geetha et al., (2011) observaram a eficácia antimicrobiana de ambos os extratos, contra todas as espécies testadas.

#### 1.3.4. *SERENOA REPENS* (BARTR.), PALMEIRA-ANÃ

A espécie *Serenoa repens* (Bartr.) Small, sin. *Serenoa serrulata* (Mich.) Nuttall, *Sabal serrulata* Roem. et Schult pertence à família das Palmáceas e é conhecida pelos nomes vulgares de palmeira-anã, palmeto, palmeira-serrilhada e sabal.

Na fitoterapia utilizam-se preparações à base dos frutos desta planta, os quais são constituídos maioritariamente por um óleo fixo com 75 % de ácidos gordos livres e os restantes combinados sob a forma de ésteres de álcoois alifáticos diversos; por fitosteróis como o  $\beta$ -

sitosterol, campesterol e estigmaesterol; e por outros constituintes como flavonoides, carotenos, resinas, taninos e óleos voláteis (Proença da Cunha et al., 2003; Barnes et al., 2007).

O suplemento à Farmacopeia Portuguesa VII indica que deve possuir, no mínimo, 11 % de ácidos gordos totais no fármaco seco (Proença da Cunha et al., 2003).

O particular interesse desta planta deve-se ao seu conteúdo em fitosteróis, responsáveis pela redução da inflamação e do edema prostático, pela diminuição dos espasmos do músculo liso e, ainda, pela diminuição da atividade androgénica ao inibir a enzima 5- $\alpha$ -redutase. Os inibidores da 5- $\alpha$ -redutase pertencem a uma classe de medicamentos com propriedades anti-androgénicas, sendo habitualmente utilizados para tratamento da hiperplasia benigna da próstata e redução do risco de desenvolvimento de cancro da próstata (Cavallo & Kaplan, 2018).

Relativamente aos seus usos etnomédicos e médicos, *Serenoa repens* é considerada a planta medicinal mais conhecida para o tratamento dos LUTS leves a moderados associados à HBP, na redução da inflamação nas cistites, na hipertrofia prostática, nas prostatites não infecciosas e ainda em problemas urinários associados ao adenoma prostático, tipo I e II (leve a moderado) (Proença da Cunha et al., 2003; Croom & Chan, 2010; Duke et al., 2012).

Dados recolhidos de ensaios clínicos aleatórios e de estudos de *vigilância e monitorização pós-mercado* indicam que *S. repens* é geralmente bem tolerada, existindo apenas relatos de alguns efeitos secundários (caraterizados como suaves, pouco frequentes e reversíveis) que incluem distúrbios gastro-intestinais, dores de cabeça, rinite e diminuição da libido (Barnes et al., 2007; Pagano et al., 2013).

O mecanismo de ação dos compostos da palmeira-anã encontra-se bem documentado, tendo já sido descritas várias atividades farmacológicas tanto em estudos *in vitro*, como *in vivo*. Tradicionalmente, esta espécie tem sido utilizada para tratamento dos designados LUTS há vários anos, estando entre as plantas medicinais mais estudadas, e tendo sido alvo de vários ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises. Acredita-se que o seu mecanismo de ação seja devido às suas propriedades anti-androgénicas, anti-proliferativas e anti-inflamatórias (Pavone, et al., 2010).

Pavone e a sua equipa de investigação (2010) levaram a cabo um estudo prospetivo para avaliar a eficácia da administração oral de um suplemento contendo 320 mg de *Serenoa repens*, 120 mg de *Urtica dioica* e 5 mg de *Pinus pinaster*, no alívio dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS). Os resultados revelaram-se positivos, tendo sido observada uma redução acentuada dos LUTS, embora sem redução mensurável do volume prostático (Pavone, et al., 2010).

Croom e Chan (2010) destacam ainda o facto de esta planta demonstrar vantagem terapêutica sobre os fármacos habitualmente usados para o mesmo fim, os bloqueadores- $\alpha$  e os inibidores da 5- $\alpha$ -redutase. No mesmo estudo, conclui-se o conhecimento existente sobre esta planta, os ensaios clínicos realizados e, ainda, o reduzido número de efeitos adversos reportados

decorrentes do seu uso, permitem afirmar que esta é uma planta medicinal que pode ser consumida por homens de forma bastante segura, nas quantidades testadas e documentadas.

### 1.3.5. *URTICA DIOICA* (L.), URTIGA

*Urtica dioica* (L.) pertence à família das Urticáceas e é conhecida pelos nomes vulgares de urtiga, urtigão e urtiga-maior.

As partes aéreas floridas da urtiga são ricas em flavonoides derivados dos quercetol, campferol e ramnetol; carotenoides ( $\beta$ -caroteno e xantofila); clorofila; cerca de 1 a 4 % de sais minerais, como ferro, cálcio, manganésio, potássio e silício; ácidos orgânicos; provitamina A; mucilagens;  $\beta$ -sitosterol; vitaminas C e do complexo B; e ainda 1,5 a 3 % de nitratos (Proença da Cunha et al., 2003).

No que toca à farmacologia e atividade biológica das partes aéreas floridas desta planta, pode dizer-se que estas se caracterizam pela sua ação diurética, anti-inflamatória, remineralizante, ligeiramente hipotensora e hipoglicemiante. As suas raízes possuem também ação diurética e ainda ação anti-inflamatória sobre o adenoma prostático ao inibir a 5- $\alpha$ -redutase (Barnes et al., 2007).

Relativamente aos usos etnomédicos e médicos da planta, Proença da Cunha et al. (2003) indicam que as partes aéreas floridas estão indicadas para afeções geniturinárias, prostatites, cálculos renais, hiperplasia benigna da próstata, reumatismo e ainda hipertensão arterial. A Comissão Europeia aprovou o uso das partes aéreas floridas e folhas como diurético em processos inflamatórios das vias urinárias e para a prevenção e tratamento de cálculos renais. O uso das raízes foi também aprovado para situações em que se verifiquem dificuldades de micção na hiperplasia benigna da próstata (graus I e II).

O uso desta planta está contraindicado em situações de edemas provocados por insuficiência cardíaca ou renal e, também, em situações de mucosa gástrica sensível, uma vez que o cozimento das raízes de urtiga pode irritar esta mucosa (Proença da Cunha et al., 2003; Barnes et al., 2007).

Tal como mencionado no subcapítulo 1.3.4, também Head (2008) reporta a importância de *Urtica dioica* na prevenção de ITUs em homens, na melhoria do fluxo urinário e no alívio dos sintomas do trato urinário inferior associados à HBP.

Num estudo realizado por Zhang et al., (2014) observou-se a capacidade de extratos metanólicos de *Urtica dioica* para dissolver, de forma eficiente, cálculos renais constituídos por oxalato de cálcio, em ratos machos. Segundo os autores, os resultados obtidos sustentam relatórios anteriores, confirmando o potencial de terapêutico destes extratos nos distúrbios do trato urinário e dos rins.

Num outro estudo recente, concluiu-se que a HBP poderia ser reduzida e prevenida através da administração oral de extrato de raiz de *Urtica dioica*, uma vez que esta apresentou efeitos semelhantes à finasterida, fármaco muito usado na hiperplasia prostática (Moradi et al., 2015).

Pagano et al (2013) justificam que os extratos de urtiga contêm compostos que inibem a ação de hormonas sexuais, bloqueando a junção de fatores de crescimento da epiderme aos seus recetores, causando a supressão do metabolismo da célula prostática e o seu crescimento. Para além disto, esta espécie apresenta uma atividade anti-inflamatória e inibe a ação das enzimas proteolíticas que estão envolvidas nas infeções do sistema geniturinário. No mesmo estudo, destaca-se a ausência de efeitos secundários significativos decorrentes do uso fitoterápico desta planta.

#### 1.4. OBJETIVOS DESTE TRABALHO

A presente dissertação foi realizada na empresa Laboratórios Nova Flora – Indústria de Nutracêuticos S.A., com o objetivo de desenvolver dois novos Suplementos Alimentares com funções protetoras sobre o sistema urinário, para posterior comercialização.

Para cumprir o objetivo proposto, este trabalho compreende quatro etapas principais. Uma primeira, relacionada com a pesquisa bibliográfica inerente à escolha dos ingredientes utilizados nas formulações, a segunda relacionada com a produção propriamente dita dos suplementos alimentares idealizados, uma terceira etapa que compreende a realização de testes aos produtos acabados, (incluindo análises microbiológicas e testes de deteção de elementos minerais) e, por último, uma quarta etapa de comparação dos produtos desenvolvidos relativamente aos semelhantes, existentes no mercado nacional.



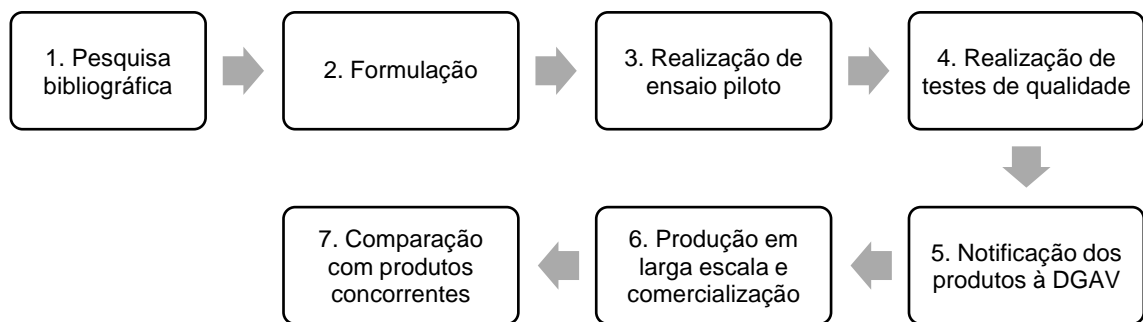
## 2. Materiais e Métodos

---

Todo o processo de desenvolvimento dos dois suplementos alimentares com fins preventivos para as afeções do sistema urinário mais comuns entre homens e mulheres, foi realizado na Empresa Laboratórios Nova Flora – Indústria de Nutraceuticos, S.A., sita no Parque Empresarial Primóvel de Albarraque Edifício F3, em Rio de Mouro, concelho de Sintra, distrito de Lisboa, Portugal.

A empresa supracitada dedica-se à indústria, comércio, importação e exportação de uma grande variedade de produtos naturais, dietéticos, suplementos alimentares, na forma de xaropes, comprimidos, cápsulas, ampolas bebíveis, saquetas, bem como embalamento de produtos para terceiros, comercialização, importação e exportação de produtos cosméticos. De acrescentar ainda que a mesma possui certificação da norma NP EN ISO 22000:2005 pela atividade de Produção de Suplementos Alimentares (certificado pela SGS S.A. ©, válido de 22 de janeiro de 2019 até 21 de janeiro de 2022).

Na Figura 6 encontra-se brevemente descrito o processo de desenvolvimento dos produtos em questão.



**Figura 6** – Processo de desenvolvimento dos suplementos alimentares coadjuvantes à prevenção de afeções do sistema urinário.

## 2.1. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Para identificar as espécies vegetais com potencialmente relevantes para o desenvolvimento dos suplementos alimentares em causa, procedeu-se a uma revisão bibliográfica recorrendo a ferramentas como: Farmacopeia Europeia, Farmacopeia Portuguesa, HMPC (Comité dos Medicamentos à Base de Plantas). Foram consultados documentos relatórios de avaliação públicos europeus (*European public assessment report*) e monografias, aprovadas pela União Europeia, das plantas com especial interesse (*European Union herbal monograph*) disponíveis no endereço eletrónico da EMA (Agência Europeia do Medicamento).

Foram ainda utilizadas ferramentas de pesquisa *online* como *Elsevier*, *Web of Science*, *Bion*, *PubMed*, *Food and Drug Administration*, usando palavras-chave como: trato urinário, plantas medicinais, fitoterapia, infeções do trato urinário, hiperplasia benigna da próstata, métodos preventivos, métodos de tratamento.

## 2.2. FORMULAÇÃO

Entenda-se por Suplemento A o suplemento alimentar cujo público-alvo é a população feminina com mais de 18 anos que pretenda coadjuvar a prevenção de infeções ocorrentes no trato urinário. E, por Suplemento B, aquele cujo público-alvo é a população masculina com mais de 18 anos cujo objetivo seja coadjuvar a prevenção da hiperplasia benigna da próstata.

Os suplementos A e B visam integrar a gama Vitalenzym N ®, marca registada internacionalmente pela Biotop S.A. ®. Esta gama é caracterizada por conter o complexo enzimático TrienzyComplex ®, de elevada capacidade proteolítica que atua nos processos inflamatórios do organismo humano, e Rutina, um bioflavonoide com efeito anti-inflamatório (Biotop S.A., 2017). Como tal, os suplementos A e B conterão estes dois ingredientes específicos e característicos da gama em questão. A informação relativa a estes ingredientes foi disponibilizada pela Biotop S.A. ® e encontra-se descrita na Tabela 3.

**Tabela 3** – Características dos ingredientes TrienzyComplex ® e Rutina. (Fonte: Biotop S.A., 2017).

INGREDIENTE	CARACTERÍSTICA
TrienzyComplex ®	<p>Complexo enzimático com elevada capacidade proteolítica, que atua nos processos inflamatórios no nosso organismo. A atividade acentuadamente diminuída das enzimas no organismo humano, pode manifestar-se de diversas formas. Relativamente às enzimas digestivas, a sua diminuição manifesta-se por um desconforto gastrointestinal tal como: meteorismo, inchaço, náuseas, cólicas intestinais, diarreia e também obstipação. Os nutrientes que não são digeridos não podem atravessar a barreira entre o intestino e os vasos sanguíneos e, portanto, não são biodisponíveis para os processos metabólicos em tecidos especializados e órgãos do corpo. Uma deficiência crónica de enzimas digestivas pode resultar em esgotamento progressivo de nutrientes, desperdício de massa corporal magra e, paradoxalmente, aumento no peso corporal devido à acumulação de gordura. O processo, muitas vezes impercetível, de deficiência de nutrientes, pode eventualmente, levar a uma patologia completa, incluindo a doença crónica degenerativa e inflamatória e a doença neoplásica. Na saúde, certas enzimas, especialmente as enzimas proteolíticas (quebram as proteínas) salvaguardam o corpo das células malignas, desmascarando literalmente as células cancerosas e entregando-as ao sistema imunológico para destruição e eliminação. De acordo com esta teoria, a célula cancerígena é envolvida por uma camada de proteína como a fibrina, que engana o sistema imunitário. Contudo, as enzimas proteolíticas presentes no TrienzyComplex ® são capazes de digerir a camada de fibrina que envolve normalmente estas células, e desta forma permite a sua deteção pelo sistema imunitário. O mesmo mecanismo acontece com os depósitos que se acumulam nos vasos sanguíneos, dificultando a circulação sanguínea.</p>
Rutina	<p>A Rutina é um bioflavonoide e o seu efeito anti-inflamatório resulta da inibição de algumas enzimas-chave envolvidas no processo inflamatório e nas vias de sinalização celular, tais como ciclo-oxigenase e lipoxigenase, proteína quinase C e fosfoinositida 3-kinase (PI 3-quinase). A resposta inflamatória consiste no aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos que conduz à migração e à ativação de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs). A função antimicrobiana dos PMNs é baseada na sua capacidade de fagocitose e capacidade de libertação de enzimas proteolíticas e de espécies reativas de oxigénio, as quais desempenham um papel importante nos danos no tecido durante a inflamação.</p>

A seleção dos restantes ingredientes a serem incorporados nos produtos A e B foi feita conjuntamente com o Departamento Técnico dos Laboratórios Nova Flora – Indústria de Nutracêuticos, S.A. Na Tabela 4 encontram-se especificados os ingredientes incorporados em cada um dos suplementos A e B.

**Tabela 4** – Lista de ingredientes incorporados nos suplementos alimentares A e B.

INGREDIENTE	DESCRIÇÃO	PRODUTO
TrienzyComplex ®	Bromelaína, $\beta$ -Galactosidase e $\alpha$ -Galactosidase	Suplementos A e B
Rutina	Extraída de <i>Saphorae japonica</i> L.	
BioPerine ®	Extraído de <i>Piper nigrum</i> , padronizado a 30 % de piperina	
<i>Berberis aristata</i>	Extrato de casca, padronizado a 97 % de berberina	
<i>Equisetum arvense</i>	Extrato de erva, padronizado a 2-3 % de sílica	
<i>Urtica dioica</i>	Extrato de folha (1:4)	
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	Extrato de folha, padronizado a 10 % de arbutina	Suplemento A
<i>Serenoa repens</i>	Extrato de fruto, padronizado a 45 % de ácidos gordos	Suplemento B

Foram adicionados a ambos os produtos, extratos de: casca de *Berberis aristata* padronizado a 97 % de berberina, erva de *Equisetum arvense* padronizado a 2-3 % de sílica e de folha de *Urtica dioica* 1:4 (razão entre a quantidade de substância à base de plantas utilizada e a quantidade de extrato obtido). Ao suplemento A foi ainda incluído extrato de folha de *Arctostaphylos uva-ursi* padronizado a 10 % de arbutina. Ao suplemento B foi também incluído extrato de fruto de *Serenoa repens* padronizado a 45 % de ácidos gordos.

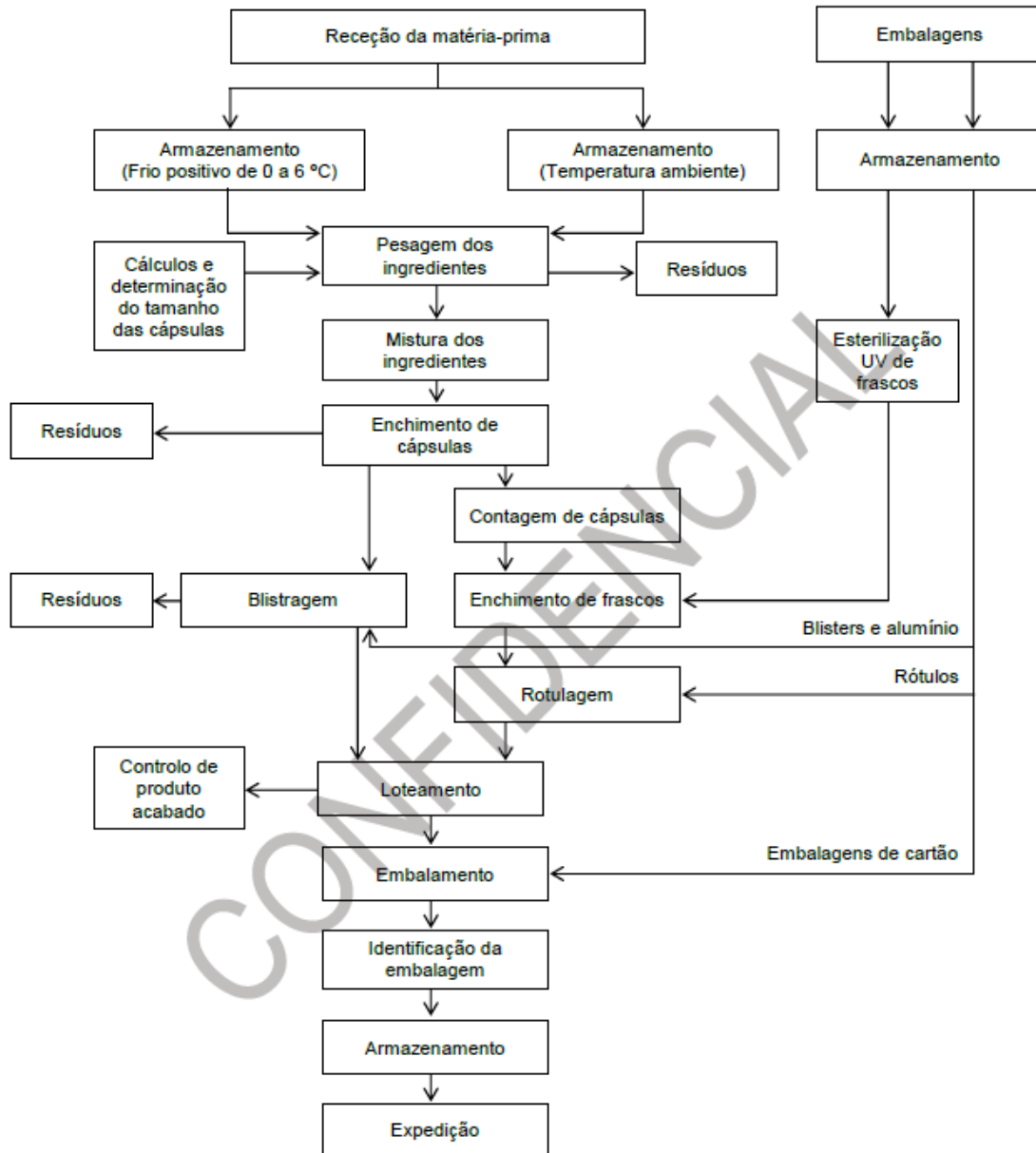
Para além da incorporação de TrienzyComplex ®, Rutina e extratos de plantas medicinais, incluiu-se na formulação dos dois produtos, o extrato padronizado e patenteado BioPerine ®, obtido a partir da espécie vegetal *Piper nigrum*, que apresenta um teor de piperina igual ou superior a 95 %. Este ingrediente foi adicionado objetivando a maximização da biodisponibilidade dos princípios ativos presentes nos suplementos.

BioPerine ® é um extrato patenteado obtido dos frutos da pimenta negra (*Piper nigrum*) padronizados a 95 % de piperina, o principal alcaloide presente nesta espécie. Este extrato padronizado tem sido utilizado como um potenciador da biodisponibilidade há já cerca de 20 anos e apresenta capacidade para aumentar a absorção de nutrientes em, pelo menos, 30 % (Sabinsa Corporation, 2019).

Toda a formulação dos suplementos envolveu extratos de amostras vegetais em pó.

### 2.3. ENSAIO PILOTO

Foi realizado um ensaio piloto seguindo o fluxograma de produção a seguir apresentado na Figura 7.



**Figura 7** – Fluxograma de produção de cápsulas de gelatina duras (Fonte: Manual de Gestão de Segurança Alimentar, Versão 08, de 30/11/2018, de Laboratórios Nova Flora – Indústria de Nutracêuticos S.A.).

## 2.4. TESTES DE QUALIDADE AO PRODUTO FINAL

Foram conduzidos testes de qualidade aos produtos acabados, nomeadamente: pesquisa de elementos patogénicos (análises microbiológicas) e quantificação dos elementos minerais.

### 2.4.1. ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

Os parâmetros microbiológicos analisados incluíram a contagem de microorganismos totais a 30 °C como indicadores de qualidade, a pesquisa de microorganismos bioindicadores de higiene (*Enterobacteriaceae* e *Escherichia coli*), e a pesquisa de microorganismos patogénicos (*Staphylococcus* coagulase positivo, *Listeria monocytogenes* e *Salmonella spp.*).

O parâmetro “microorganismos a 30 °C” (também designado por microorganismos aeróbios mesófilos) é considerado um indicador de qualidade e não de segurança, uma vez que não contribui diretamente para a avaliação da segurança dos alimentos por não se inferir risco para a saúde. A família *Enterobacteriaceae* é usada para avaliar o estado geral de higiene dos alimentos e a espécie *E. coli* é utilizada mais especificamente como indicador de contaminação fecal dos produtos alimentares. Como parâmetros indicadores de segurança nos géneros alimentares, são normalmente analisadas *Listeria monocytogenes* e *Salmonella spp.*, duas bactérias responsáveis por infeções de origem alimentar e *Staphylococcus* coagulase positivo, frequentemente associados a intoxicações alimentares (Costa, 2016).

A pesquisa de microorganismos foi feita segundo o método descrito na respetiva norma ISO, que se apresenta na Tabela 5.

**Tabela 5** – Metodologia utilizada na análise microbiológica.

PARÂMETRO ANALISADO	NORMA / MÉTODO
Contagem de microorganismos a 30 °C	ISO 4833-1: 2013
Pesquisa de <i>Enterobacteriaceae</i>	ISO 21528-2: 2004
Pesquisa de <i>Escherichia coli</i>	ISO 16649-2: 2001
Pesquisa de <i>Staphylococcus spp.</i> (estirpes coagulase-positiva)	ISO 6888-1: 1999/ Amd 1:2003
Pesquisa de <i>Listeria monocytogenes</i> /25 g	ISO 11290-2: 1998/Amd.1:2004
Pesquisa de <i>Salmonella spp.</i>	ISO 6579: 2002

## 2.4.2. ANÁLISE DE ELEMENTOS MINERAIS

Para a análise e quantificação das amostras previamente preparadas utilizou-se o espectrômetro M4 Tornado™ da Bruker. Este espectrômetro tem como fonte de excitação um tubo de raios X (50 kV, 30 W) com um ânodo Ródio capaz de fornecer 50 kV e 600  $\mu$ A. Possui também uma ótica policapilar de raios X que restringe a radiação proveniente do tubo, gerando pontos focais muito pequenos na escala dos  $\mu$ m (até para 25  $\mu$ m para Mo-K $\alpha$ ), permitindo assim realizar mapeamentos com uma excelente resolução. Tem a capacidade de detetar a fluorescência através de um detetor dispersivo em energia *Silicon Drift Detector* (SDD) com uma área sensível de 30 mm<sup>2</sup> e resolução de energia de 142 eV para a linha K $\alpha$  do Manganês (Mn) e um conjunto de filtros com o intuito de filtrar a radiação incidente.

As análises elementares dos suplementos foram realizadas com uma tensão de 50 kV e uma corrente de 600 mA, com a utilização do filtro 100  $\mu$ m Al/50  $\mu$ m Ti /25  $\mu$ m Cu. Estas análises ocorreram em vácuo, possibilitando assim uma melhor detecção de elementos leves com número atômico abaixo de 13, sob uma pressão de 20 mbar. O tempo de aquisição de cada amostra foi de, aproximadamente, 180 segundos.

O método empregue foi validado através da comparação das concentrações obtidas com concentrações conhecidas, presentes em materiais de referência padrão de matrizes de tipo orgânico como folhas de pomar (NIST-SRM1571), folhas de choupo (GBW07604) e ramos de arbusto (GBW07603). Estes materiais contêm matrizes orgânicas leves com várias concentrações dos elementos de interesse, o que permite a avaliação do método para diferentes regimes de concentração.

Para a maioria dos metais, como o Cu, Ni, Zn e ainda o As, o limite de quantificação da técnica utilizada é de cerca de 3  $\mu$ g/g, sendo para o Fe 6  $\mu$ g/g e para o Pb é de 9  $\mu$ g/g. Os valores medidos que sejam muito próximos destes limites foram analisados com especial atenção.

Salienta-se ainda que, no método utilizado, a detecção de elementos com número atômico inferior a 13 torna-se particularmente complexa, uma vez que os raios-X emitidos por estes elementos são de muito baixa energia, o que significa que a mesma será facilmente absorvida pelo ar e/ou pela janela do detetor (Guerra et al., 2013).

Para verificar se os dois suplementos desenvolvidos eram estaticamente diferentes entre si, em relação aos elementos minerais detetados, procedeu-se à análise dos dados obtidos recorrendo-se à análise de variância (ANOVA) de fator único ( $p \leq 0,05$ ).

## 2.5. NOTIFICAÇÃO DOS PRODUTOS

Procedeu-se à notificação dos suplementos alimentares A e B à Entidade Reguladora dos produtos desta índole, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), dando cumprimento ao estipulado no Artigo 9.º do Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho. As mensagens de correio eletrónico, apresentadas nos Anexos I e II, fazem prova do cumprimento dos requisitos legais para homologação dos produtos em causa.

## 2.6. PRODUÇÃO EM LARGA ESCALA E COMERCIALIZAÇÃO

Uma vez aprovados pela Entidade Reguladora, os suplementos alimentares A e B serão produzidos em larga escala seguindo o fluxograma de fabrico previamente apresentado na Figura 7 e, posteriormente, introduzidos no mercado.

## 2.7. BREVE COMPARAÇÃO COM PRODUTOS SEMELHANTES EXISTENTES NO MERCADO PORTUGUÊS

Procedeu-se a uma pesquisa, descrição e comparação dos suplementos A e B, com outros suplementos alimentares existentes à venda no mercado nacional, para os mesmos fins, com composição semelhante aos produtos desenvolvidos, e de forma sólida (cápsulas ou comprimidos).

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1. FORMULAÇÃO

Para os suplementos A e B foram determinadas tomas recomendadas de 3 cápsulas por dia, de forma a exercerem uma ação coadjuvante de qualquer terapia para as afeções do sistema urinário. No caso do suplemento B é aconselhável a realização de tomas contínuas, de forma a prevenir o aumento do edema prostático.

Nas tabelas 6 e 7 são apresentados os ingredientes presentes em cada um dos suplementos alimentares A e B, e as respetivas quantidades por 1 cápsula e por Toma Diária Recomendada (TDR), correspondente a 3 cápsulas.

**Tabela 6** – Indicação quantitativa dos ingredientes presentes no suplemento alimentar A.

SUPLEMENTO ALIMENTAR A		
INGREDIENTE	QUANTIDADE POR 1 CÁPSULA (mg)	QUANTIDADE POR 3 CÁPSULAS (mg)
TrienzyComplex® (Bromelaína, $\beta$ -Galactosidase e $\alpha$ -Galactosidase)	54	162
Rutina (Extraída de <i>Saphorae japonica</i> )	26	78
BioPerine® (Extraído de <i>Piper nigrum</i> , 30 % de piperina)	54	162
<i>Berberis aristata</i> (Extrato de casca, padronizado a 97 % de berberina)	54	162
<i>Equisetum arvense</i> (Extrato de erva, padronizado a 2-3 % de sílica)	54	162
<i>Urtica dioica</i> (Extrato de folha, 1:4)	54	162
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (Extrato de folha, padronizado a 10 % de arbutina)	54	162
Cápsula: Hipromelose, Dióxido de titânio, Carragenina e Acetato de potássio (corantes).		

**Tabela 7** – Indicação quantitativa dos ingredientes presentes no suplemento alimentar B.

SUPLEMENTO ALIMENTAR B		
INGREDIENTE	QUANTIDADE POR 1 CÁPSULA (mg)	QUANTIDADE POR 3 CÁPSULAS (mg)
TrienzyComplex® (Bromelaína, $\beta$ -Galactosidase e $\alpha$ -Galactosidase)	54	162
Rutina (Extraída de <i>Saphorae japonica</i> )	26	78
BioPerine® (Extraído de <i>Piper nigrum</i> , 30 % de piperina)	54	162
<i>Berberis aristata</i> (Extrato de casca, padronizado a 97 % de berberina)	54	162
<i>Equisetum arvense</i> (Extrato de erva, padronizado a 2-3 % de sílica)	54	162
<i>Urtica dioica</i> (Extrato de folha, 1:4)	54	162
<i>Serenoa repens</i> (Extrato de fruto, padronizado a 45 % ácidos gordos)	54	162
Cápsula: Hipromelose, Dióxido de titânio, Carragenina e Acetato de potássio (corantes).		

As fichas técnicas dos Suplementos A e B são apresentadas nos Anexos III e IV respetivamente, e encerram instruções sobre: indicações de uso, toma diária recomendada, características dos ingredientes, interações e advertências, contraindicações, efeitos indesejáveis e outras recomendações.

### 3.3. TESTES DE QUALIDADE AO PRODUTO FINAL

#### 3.3.1. ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

Na Tabela 8 encontram-se os resultados da análise do conteúdo microbiológico dos suplementos A e B.

**Tabela 8** – Resultado da análise do conteúdo microbiológico dos suplementos A e B.

PARÂMETRO ANALISADO	RESULTADO	
	SUPLEMENTO A	SUPLEMENTO B
Contagem de microorganismos a 30 °C	< 10 x 10 <sup>1</sup> UFC/g	< 10 x 10 <sup>1</sup> UFC/g
Pesquisa de <i>Enterobacteriaceae</i>	Negativo	Negativo
Pesquisa de <i>Escherichia coli</i>	Negativo	Negativo
Pesquisa de <i>Staphylococcus spp.</i> (estirpes coagulase-positiva)	Negativo	Negativo
Pesquisa de <i>Listeria monocytogenes</i> /25 g	Negativo	Negativo
Pesquisa de <i>Salmonella spp.</i>	Negativo	Negativo
UFC – Unidades Formadoras de Colônias		

Pode verificar-se que a carga de microorganismos a 30 °C (aeróbios mesófilos) em ambos os suplementos foi muito reduzida (inferior a 10 x 10<sup>1</sup> UFC/g), o que indica uma boa qualidade microbiológica, de acordo com os limites microbiológicos para “*Finished Botanical Products*”, estabelecidos pela *American Herbal Products Association* (AHPA, 2014). Estes resultados permitem ainda concluir a ausência de agentes patogénicos nas formulações testadas, atestando assim a sua higiene e segurança e, ainda, a salvaguarda do risco para a saúde pública.

#### 3.3.2. ANÁLISE DE ELEMENTOS MINERAIS

Nas tabelas 9 e 10 estão discriminados os elementos minerais presentes nos suplementos A e B, respetivamente. A concentração dos elementos expressa por 3 cápsulas permite inferir a dose dos mesmos a ser ingerida por dia, uma vez que a TDR dos suplementos A e B é de 3 cápsulas.

**Tabela 9** – Quantificação de elementos minerais presentes no suplemento A.

SUPLEMENTO A – FEMININO					
ELEMENTO	CONCENTRAÇÃO (mg/kg)*	CONCENTRAÇÃO POR CÁPSULA (mg/350 mg)	CONCENTRAÇÃO POR 3 CÁPS. (mg/1050 mg)	DDR (mg/DIA)**	DDR (%)
Potássio	3013,6 ± 101,0	1,055	3,164	2000	0,158
Cálcio	983,3 ± 40,4	0,344	1,032	800	0,129
Ferro	13,5 ± 1,0	0,005	0,014	14	0,101
Zinco	5,4 ± 0,7	0,002	0,006	10	0,057
Enxofre	180,6 ± 43,6	0,063	0,190	-	-
Cloro	10595,3 ± 910,5	3,708	11,125	800	1,391
Bromo	17,0 ± 2,4	0,006	0,018	-	-
Silício	317,2 ± 138,5	0,111	0,333	-	-
Manganês	3,9 ± 0,9	0,001	0,004	2	0,204

\* Valores expressos em mg/kg numa base de peso seco ± desvio padrão; n = 3.

\*\* Dose Diária Recomendada que se encontra descrita na Tabela 2 (DL n.º 54/2010).

**Tabela 10** – Quantificação de elementos minerais presentes no suplemento B.

SUPLEMENTO B – MASCULINO					
ELEMENTO	CONCENTRAÇÃO (mg/kg)*	CONCENTRAÇÃO POR CÁPSULA (mg/350 mg)	CONCENTRAÇÃO POR 3 CÁPS. (mg/1050 mg)	DDR (mg/DIA)**	DDR (%)
Potássio	3087,8 ± 413,2	1,081	3,242	2000	0,162
Cálcio	941,5 ± 115,7	0,330	0,989	800	0,124
Ferro	11,6 ± 3,3	0,004	0,012	14	0,087
Zinco	4,7 ± 2,3	0,002	0,005	10	0,050
Enxofre	133,2 ± 13,0	0,047	0,140	-	-
Cloro	9996,3 ± 123,8	3,499	10,496	800	1,312
Bromo	13,8 ± 5,3	0,005	0,015	-	-
Silício	312,4 ± 135,1	0,109	0,328	-	-

\* Valores expressos em mg/kg numa base de peso seco ± desvio padrão; n = 3.

\*\* Dose Diária Recomendada que se encontra descrita na Tabela 2 (DL n.º 54/2010).

Tal como referido no capítulo 1.1.4. e segundo o Regulamento (CE) n.º 629/2008 de 2 de julho, os suplementos alimentares não devem exceder para o cádmio, chumbo e mercúrio as concentrações de 1,00 mg/kg, 3,00 mg/kg e 0,10 mg/kg, respetivamente. No caso em estudo, ambas as amostras revelaram ausência dos elementos citados, não constituindo, por este facto, um risco para a saúde pública.

Para além da ausência de elementos minerais considerados nocivos para a saúde pública, pôde detetar-se a presença de elementos minerais com interesse nutricional para o metabolismo humano. Dos 21 elementos minerais considerados essenciais, 8 foram detetados em ambos os suplementos, entre os quais: potássio, cálcio, ferro, zinco, enxofre, cloro, bromo e silício, e, ainda, manganês no suplemento A.

Importa destacar o papel fundamental destes elementos minerais essenciais para diferentes funções estruturais e fisiológicas nos seres humanos (Van Wynsberghe et al., 1995):

**Potássio** – essencial na regulação dos líquidos corporais, na síntese proteica e de glícidos e na resposta neuromuscular;

**Cálcio** – intervém em diversas funções orgânicas: contração muscular, sistema nervoso e coagulação sanguínea, sendo também essencial para o bom funcionamento da estrutura óssea, ação cardíaca, coagulação sanguínea, contração muscular, sinapses nervosas, atividade mental, sistema tampão, metabolismo do glicogénio.

**Ferro** – enquanto constituinte da hemoglobina participa no transporte de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> pela corrente sanguínea, sendo também um importante constituinte de enzimas e fundamental para o desenvolvimento físico e intelectual, bem como para a capacidade de defesa do organismo perante o risco de infeções;

**Zinco** – essencial para a ação de várias enzimas e enquanto participante no metabolismo proteico, nomeadamente na síntese de ADN, de colagénio e de insulina;

**Enxofre** – atua como antioxidante e participa na constituição de aminoácidos;

**Cloro** – participa na regulação dos líquidos corporais, na transmissão dos impulsos nervosos e na resposta imunitária;

**Manganês** – para além de ser cofator de diversas enzimas que intervêm no metabolismo dos glícidos, é indispensável para a formação de hemoglobina.

Os resultados obtidos permitem evidenciar a grande semelhança entre os dois suplementos, embora com algumas diferenças particulares no que diz respeito aos teores de manganês, que apenas se apresentam no suplemento A. De uma forma geral, observa-se que o suplemento B apresenta concentrações inferiores (à exceção do potássio), comparativamente ao suplemento A. Contudo, as diferenças entre os valores médios não são significativamente diferentes para um nível de significância de 95 %, tal como se pode verificar na Tabela 11.

**Tabela 11** – Comparação das concentrações de minerais observadas nos suplementos alimentares A e B.

ELEMENTO	SUPLEMENTO A	SUPLEMENTO B
	CONCENTRAÇÃO*	CONCENTRAÇÃO*
Potássio	3013,6 ± 101,0 <sup>a</sup>	3087,8 ± 413,2 <sup>a</sup>
Cálcio	983,3 ± 40,4 <sup>a</sup>	941,5 ± 115,7 <sup>a</sup>
Ferro	13,5 ± 1,0 <sup>a</sup>	11,6 ± 3,3 <sup>a</sup>
Zinco	5,4 ± 0,7 <sup>a</sup>	4,7 ± 2,3 <sup>a</sup>
Enxofre	180,6 ± 43,6 <sup>a</sup>	133,2 ± 13,0 <sup>a</sup>
Cloro	10595,3 ± 910,5 <sup>a</sup>	9996,3 ± 123,8 <sup>a</sup>
Bromo	17,0 ± 2,4 <sup>a</sup>	13,8 ± 5,3 <sup>a</sup>
Silício	317,2 ± 138,5 <sup>a</sup>	312,4 ± 135,1 <sup>a</sup>

\* Valores expressos em mg/kg numa base de peso seco ± desvio padrão; n = 3. Médias seguidas por letras iguais, na mesma linha e para o mesmo elemento, não são significativamente diferentes para um nível de significância de 95 % (p ≤ 0,05).

Foram ainda realizadas análises independentes aos extratos de uva-ursina e de palmeira-anã, cujos resultados se encontram descritos nas tabelas 12 e 13, respetivamente.

A presença de manganês no extrato de uva-ursina permite concluir que a origem deste elemento no suplemento A se deve, de facto, à introdução do extrato em questão.

Detetou-se a presença de fósforo no extrato de uva-ursina, embora este elemento não tenha sido detetado no suplemento A, o que muito provavelmente se deveu ao facto do produto final incorporar não apenas este extrato, mas uma mistura de extratos vegetais. Desta forma, a incorporação de fósforo no produto final pode ter assumido valores abaixo do limite de deteção deste elemento, não permitindo, assim, a sua identificação pela metodologia utilizada.

**Tabela 12** – Quantificação de elementos minerais presentes no extrato de uva-ursina.

EXTRATO DE UVA-URSINA					
ELEMENTO	CONCENTRAÇÃO (mg/kg)*	CONCENTRAÇÃO POR CÁPSULA (mg/350 mg)	CONCENTRAÇÃO POR 3 CÁPS. (mg/1050 mg)	DDR (mg/DIA)**	DDR (%)
Potássio	4463,9 ± 665,8	1,562	4,687	2000	0,234
Cálcio	946,2 ± 137,1	0,331	0,993	800	0,124
Ferro	4,3 ± 1,0	0,002	0,005	14	0,033
Zinco	8,2 ± 1,4	0,003	0,009	10	0,086
Fósforo	91,1 ± 14,6	0,032	0,096	700	0,014
Enxofre	8,3 ± 12,3	0,003	0,009	-	-
Cloro	79,3 ± 9,7	0,028	0,083	800	0,010
Bromo	4,0 ± 1,0	0,001	0,004	-	-
Manganês	6,0 ± 1,1	0,002	0,006	2	0,314

\* Valores expressos em mg/kg numa base de peso seco ± desvio padrão; n = 3.

\*\* Dose Diária Recomendada que se encontra descrita na Tabela 2 (DL n.º 54/2010).

**Tabela 13** – Quantificação de elementos minerais presentes no extrato de palmeira-anã.

EXTRATO DE PALMEIRA-ANÃ					
ELEMENTO	CONCENTRAÇÃO (mg/kg)*	CONCENTRAÇÃO POR CÁPSULA (mg/350 mg)	CONCENTRAÇÃO POR 3 CÁPS. (mg/1050 mg)	DDR (mg/DIA)**	DDR (%)
Cálcio	107,6 ± 88,2	0,038	0,113	800	0,014
Zinco	4,9 ± 0,9	0,002	0,005	10	0,052

\* Valores expressos em mg/kg numa base de peso seco ± desvio padrão; n = 3.

\*\* Dose Diária Recomendada que se encontra descrita na Tabela 2 (DL n.º 54/2010).

Relativamente às DDR, em nenhum dos casos se ultrapassou a Dose Diária Recomendada para qualquer um dos elementos minerais analisados. Foram, aliás, alcançadas percentagens de DDR bastante reduzidas, observando-se que estas variaram entre 0,057 (Zn) e 1,391 (Cl) para o caso do suplemento A e 0,002 (P) e 1,312 (Cl) para o suplemento B.

### 3.4. BREVE COMPARAÇÃO COM PRODUTOS SEMELHANTES EXISTENTES NO MERCADO PORTUGUÊS

A seguir apresentam-se suplementos alimentares à venda no mercado nacional, cuja composição e efeitos terapêuticos apresentam semelhanças com os produtos desenvolvidos neste trabalho.

Para facilitar a comparação entre os produtos, a informação quantitativa dos ingredientes é apresentada por toma máxima diária recomendada, ou seja, a toma diária recomendada em situações de maior desconforto urinário.

#### 3.4.1. SUPLEMENTO A

Para efeitos comparativos, foram selecionados suplementos alimentares cuja formulação incluísse uva-ursina (*Arctostaphylos uva-ursi*).

Advancis ® Uritabs (Figura 8) é um suplemento alimentar que contém extratos padronizados de uva-ursina e arando vermelho, numa fórmula reforçada com fruto-oligossacáridos. Segundo a descrição do produto “esta associação constitui uma importante ajuda no alívio dos sintomas associados às ITUs não complicadas e na prevenção de recidivas”.



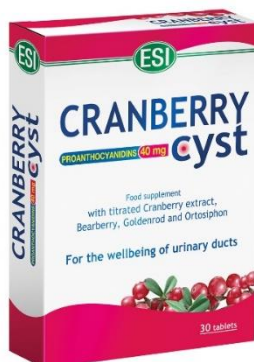
**Figura 8** – Suplemento alimentar Advancis © Uritabs, 30 comprimidos, Farmodiética.

A posologia indicada é de 4 comprimidos por dia, em situações de desconforto urinário, e de 1 comprimido por dia, para prevenção de recidivas. Na Tabela 14 consta informação relativa à composição quantitativa dos ingredientes utilizados neste produto, por 4 comprimidos.

**Tabela 14** – Composição do suplemento alimentar Advancis © Uritabs, Farmodiética.

INGREDIENTE	QUANTIDADE POR 4 COMP. (mg)
Extrato seco de <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> ; 10 % de arbutósido	1200
Extrato seco de <i>Vaccinium macrocarpon</i> ; 50 % de proantocianidinas	288
Fruto-oligossacáridos	1000

Cranberry Cist © (Figura 9) apresenta-se como um suplemento “*diurético que apoia o aparelho urinário, promovendo o bem-estar das vias urinárias*”.



**Figura 9** – Suplemento alimentar Cranberry Cyst ©, 30 comprimidos, ESI.

Neste caso recomenda-se a toma diária de 2 comprimidos, sendo indicada, na Tabela 15, a informação relativa à composição deste produto, para essa quantidade.

**Tabela 15** – Composição do suplemento alimentar Cranberry Cyst®, ESI.

INGREDIENTE	QUANTIDADE POR 2 COMP. (mg)
Extrato seco de fruto de <i>Vaccinium macrocarpon</i> ; 30 % de proantocianidinas	133,5
Extrato seco de folha de <i>Artostaphylos uva-ursi</i> ; 20 % de arbutina	100
Extrato seco de semente de <i>Citrus grandis</i>	100
Extrato seco de <i>Ortosiphon stamineus</i> ; 0,2 % de sinensetina	100
Extrato seco de <i>Solidago virgaurea</i>	100

A Fórmula de Uva-ursina e Zimbros da Solgar® (Figura 10) é indicada para o estabelecimento do conforto urinário e a posologia indicada refere tomas de 1 a 3 cápsulas diárias.



**Figura 10** – Suplemento alimentar Fórmula Uva-ursina e Zimbros, 100 cápsulas, Solgar®.

A quantificação dos ingredientes deste suplemento alimentar por 3 cápsulas pode ser consultada na Tabela 16.

**Tabela 16** – Composição do suplemento alimentar Fórmula uva-ursina e zimbro, Solgar®.

INGREDIENTE	QUANTIDADE POR 3 CÁPS. (mg)
Extrato de Folha de Uva-ursina ( <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> , 3:1)	450
Extrato de baga de zimbro ( <i>Juniperus communis</i> , 2:1)	450
Extrato de folha de Buchú ( <i>Barosma betulina</i> , 4:1)	450
Extrato de Salsa ( <i>Petroselinum crispum</i> , 4:1)	75
Extrato de raiz de Berberis ( <i>Berberis vulgaris</i> , 4:1)	75

Relativamente à quantidade de **extrato de uva-ursina** (*Arctostaphylos uva-ursi*) em cada uma das 3 formulações apresentadas, verificam-se variações significativas que dependem da percentagem de padronização do princípio ativo nos extratos (a 10 ou a 20 % de arbutina) ou na razão de extração (3:1), pelo que a comparação não pode ser feita de forma linear. Contudo, o produto Advancis® é o que apresenta maior quantidade de uva-ursina por TDR, utilizando uma concentração aproximadamente 7,4 vezes superior à dose utilizada na formulação do Suplemento A (162 mg).

Durante a seleção de suplementos alimentares, observou-se que uma grande parte inclui na sua formulação **extrato de arando** (*Vaccinium macrocarpon*) devido à ação das proantocianidinas, conhecidas por serem responsáveis por prevenir a ligação das fímbrias de *Escherichia coli* à superfície celular do epitélio do trato urinário. No entanto, nos últimos anos, vários relatórios da EFSA (EFSA 2009, 2013a, 2013b, 2014a, 2014b) sugerem “que não foi estabelecida uma relação de causa-efeito entre o consumo de suplementos contendo proantocianidinas e a colonização bacteriana no trato urinário inferior, por inibição da adesão das fímbrias de *E. coli*”.

Outra diferença do suplemento A em relação aos selecionados é a incorporação de **extratos de cavalinha** (*Equisetum arvense*) e de **urtiga** (*Urtica dioica*), plantas com propriedades diuréticas, uma vez que em situações de infeção urinária, favorecer a diurese é uma opção eficaz para limpar o trato urinário de núcleos de cristalização, bactérias e outros agentes infecciosos.

No que diz respeito à utilização do **extrato de berberis** (*Berberis aristata*), e relativamente aos suplementos aqui apresentados, apenas a Fórmula de uva-ursina e zimbro da Solgar® incorpora este extrato. No entanto, o suplemento A difere deste não só pela TDR (162 mg no suplemento A vs 75 mg na Fórmula da Solgar®), mas também pelo facto de utilizar um extrato

padronizado a berberina, garantindo a presença do principal constituinte ativo da espécie, reforçando assim a ação antimicrobiana deste suplemento.

### 3.4.2. SUPLEMENTO B

Para efeitos comparativos, foram selecionados suplementos alimentares cuja formulação incluísse palmeira-anã (*Serenoa repens*).

Prostavit® (Figura 11) é um suplemento alimentar à base de zinco, óleo de sementes de abóbora, palmeira-anã e raiz de urtiga indicado para a saúde masculina e da próstata e a posologia recomendada é de 3 cápsulas por dia, durante 1 mês e, após esse período, 1 a 2 cápsulas diárias, conforme as necessidades.



**Figura 11** – Suplemento alimentar Prostavit®, 90 cápsulas, Bional.

A quantificação de ingredientes, por 3 cápsulas, deste suplemento alimentar consta na Tabela 17.

**Tabela 17** – Composição do suplemento alimentar Prostavit®, Bional.

INGREDIENTE	QUANTIDADE POR 3 CÁPS. (mg)	DDR (%)
Óleo de <i>Cucurbita pepo</i>	1284	
<i>Urtica dioica/urens</i> extr. (BN 246*)	288	
<i>Pinus pinaster</i>	180	
<i>Ortosiphon aristatus</i> extr. (BN 290*)	150	
Magnésio	114	30
<i>Echinacea pallida</i> extr. (BN 192*)	60	
Vitamina E	20,1	168
Zinco	12	120
<i>Serenoa repens</i> extr. (BN 341*)	7,5	
*BN – Um extrato formulado e estandardizado para a Bional.		

Prosta-Herb® (Figura 12) é um suplemento alimentar especialmente desenvolvido para o aparelho genito-urinário masculino, sendo indicado em situações de hipertrofia benigna da próstata, prostatite e infecções urinárias.



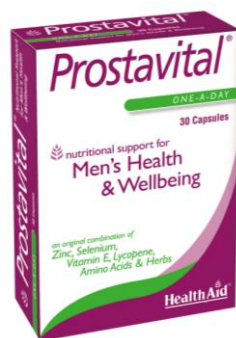
**Figura 12** – Suplemento alimentar Prosta-Herb®, 60 comprimidos, Farmodiética.

A posologia recomendada é de 2 comprimidos diários e a informação relativa à composição deste produto encontra-se na Tabela 18.

**Tabela 18** – Composição do suplemento alimentar Prosta-Herb®, Farmodiética.

INGREDIENTE	QUANTIDADE POR 2 COMP. (mg)	DDR (%)
Quercetina	300	
<i>Punica granatum</i>	200	
<i>Vaccinium myrtillus</i> , Arando	190	
<i>Sabal serrulata</i> , Palmeira-anã	190	
<i>Carica papaya</i> , Papaia	150	
Bromelaína	150	
Gluconato de Zinco	10	
Zinco	1,3	13

O Prostavital® (Figura 13) apresenta-se como um aliado para a saúde da próstata, no sentido em que “melhora o sistema reprodutivo, ajuda na dificuldade em urinar, fornece suporte nutricional para a próstata e contribui para a manutenção de uma próstata saudável”.



**Figura 13** – Suplemento alimentar Prostavital®, 30 cápsulas, HealthAid.

A Tabela 19 contém a informação relativa à quantificação dos ingredientes introduzidos neste produto, por 1 cápsula.

**Tabela 19** – Composição do suplemento alimentar Prostavital®, HealthAid.

INGREDIENTE	QUANTIDADE POR 1 CÁPS.	DDR (%)
Vitamina E	60 mg	500
Vitamina C	120 mg	150
Vitamina B6	10 mg	714
Magnésio	100 mg	27
Zinco	25 mg	250
Crómio	50 µg	125
Cobre	0,5 mg	50
Selénio	50 µg	91
Ácido L-Glutâmico	200 mg	
L-Alanina	50 mg	
Lecitina	100 mg	
Óleo de Gérmen de trigo	90 mg	
Licopeno	3 mg	
Óleo semente de Abóbora	200 mg	
Extrato de Palmeto Serra <sup>1</sup>	30 mg	
Extrato de raíz de Urtiga	10 mg	

<sup>1</sup> Palmeto serra é um dos nomes comuns utilizados para denominar a espécie vegetal *Serenoa repens*, neste trabalho referida por palmeira-anã.

Analisando os 3 produtos expostos, relativamente à quantidade diária fornecida de **extrato de palmeira-anã** e comparativamente com o suplemento B, pode concluir-se que o Prostavit® apresenta valores muito reduzidos (7,5 mg), embora esta comparação não seja linear uma vez que no último é utilizado “um extrato formulado e estandardizado para a Bional”, cuja constituição não é especificada. Também no suplemento Prostavital® a quantidade de extrato de palmeira-anã é relativamente reduzida (30 mg) quando comparada com a composição do suplemento B (que fornece cerca de 162 mg de extrato de palmeira-anã padronizado a 45 % de ácidos gordos). O suplemento Prosta-Herb® é o que apresenta uma maior semelhança em relação ao suplemento B, na quantidade diária de palmeira-anã (cerca de 190 mg) no entanto a espécie utilizada neste produto (*Sabal serrulata*), ainda que sendo semelhante, não é a mesma da utilizada no suplemento B.

Relativamente ao **extrato de urtiga**, conclui-se que este é comum entre os suplementos comercializados para o alívio de sintomas associados ao trato urinário e relacionados com a HBP, estando presente em dois dos produtos analisados. O suplemento Prostavit® apresenta uma concentração por TDR de 288 mg e o Prostavital® de 10 mg, enquanto o suplemento B apresenta 162 mg.

O suplemento B diferencia-se dos suplementos aqui apresentados também pela incorporação de **extratos de berberis**, de ampla ação antimicrobiana contra uma grande variedade de bactérias, vírus e fungos, e de **cavalinha**, providenciando uma ação analgésica, antioxidante e diurética.

É de salientar que nos suplementos Prostavit® e Prostavital® são incorporados elementos que se encontram em quantidades que excedem a dose diária recomendada. No primeiro caso, o suplemento apresenta uma percentagem de DDR para a vitamina E de 168 % e, para o zinco, de 120 %. No caso do Prostavital® são vários os nutrientes que ultrapassam as DDR: a vitamina E em quantidades que correspondem a 500 % da DDR, a vitamina C atinge 150 % da DDR, a vitamina B6 atinge 714 %, o zinco 250 % e o crómio 125 %. Sobre esta questão, o departamento governamental o Governo do Canadá lançou uma monografia sobre as doses de referência diárias de vitaminas e minerais, onde se inclui informação referente a valores de ingestão máxima diária tolerada, (*Tolerable Upper Intake Level - UL*), especificados por género e idade. Segundo este documento, os valores UL para a população masculina com mais de 50 anos (público-alvo destes produtos) são de: 1000 mg/dia para a vitamina E, 2000 mg/dia para a vitamina C, 100 mg/dia para a vitamina B6 e 40 mg/dia para o zinco, sendo que para crómio este valor não foi ainda determinado devido à falta de dados adequados (no entanto, importa ressaltar que o facto de este valor não estar estabelecido, não significa que o consumo deste elemento em doses elevadas não conduza a potenciais efeitos adversos) (Government of Canada, 2005). No caso do suplemento Prostavital®, a ingestão de uma única cápsula ultrapassa *per si* a DDR, o que deve ser objeto de estreita vigilância.

Embora nenhum dos suplementos examinados ultrapasse estes valores-limite (UL), o excesso da ingestão destes elementos deve ser cautelosamente avaliado. No caso particular do zinco, o suplemento Prostavital ® contém cerca de 25 mg, ou seja, mais de metade do valor UL (40 mg) pelo que o limite poderá ser ultrapassado através da alimentação. É ainda de referir que o excesso de zinco pode despoletar situações de febre, náuseas, vómitos e diarreia (Van Wynsberghe et al., 1995).

O consumo em excesso de vitamina C não representa grande risco para a saúde, por se tratar de uma vitamina de natureza hidrossolúvel e, por isso mesmo, ser facilmente eliminada em grandes quantidades na urina, porém, concentrações muito elevadas podem provocar um aumento da produção de oxalatos, diminuição da excreção renal e da solubilidade do ácido úrico, formação de cálculos renais, excesso de ferro uma vez que a absorção intestinal é aumentada e, ainda, destruição da vitamina B12 no intestino. Ao contrário das vitaminas hidrossolúveis, o consumo excessivo de vitaminas lipossolúveis (como é o caso da vitamina E) pode conduzir à sua acumulação nos depósitos de gordura, podendo assumir proporções de toxicidade no caso de um consumo excessivo prolongado e ainda situações como dores de cabeça, fadiga, náuseas, creatinúria, fraqueza muscular, dificuldades de coagulação sanguínea, inibição da vitamina K e deficiências na mineralização óssea (Zadák et al., 2009). Relativamente ao excesso de vitamina B6, este pode acarretar efeitos como lesões dermatológicas, fotossensibilidade e sintomas gastrointestinais como náuseas e azia (U.S. Department of Health and Human Services, 2019).

Para além das diferenças das preparações vegetais utilizadas, os suplementos A e B diferem dos restantes existentes no mercado nacional pela incorporação de um **extrato patentado de piperina** (padronizado a cerca de 30 %), que possui a vantagem de aumentar a biodisponibilidade dos outros compostos incluídos na formulação. Acresce ainda o facto de conter um complexo enzimático de elevada capacidade proteolítica (**TrienzyComplex** ®) que, associado à **rutina** (bioflavonoide), permite uma atuação nos processos inflamatórios do organismo, coadjuvando a proteção contra as patologias que se pretendem controlar com a toma destes suplementos alimentares.



## 4. Conclusão e Perspetivas Futuras

---

O conhecimento de que, durante vários séculos, as plantas medicinais foram a única fonte disponível para o tratamento de enfermidades e alívio de dores a que o Homem era exposto com regularidade, permitiu a expansão e o interesse pela Fitoterapia que, hoje em dia, desempenha um papel de elevada relevância na manutenção da saúde da população. A Organização Mundial de Saúde reconhece as vantagens desta prática, que faz uso de plantas para fins terapêuticos, nos programas de cuidados primários de saúde, podendo ter um papel profilático na saúde das populações.

A par da crescente aceitação da Fitoterapia pela população em geral, observa-se também uma crescente procura por suplementos alimentares, enquanto medidas de prevenção e de terapias alternativas, o que constitui uma oportunidade de mercado em franca expansão. O objetivo dos suplementos alimentares prende-se com a correção de deficiências nutricionais, manutenção do consumo adequado de determinados nutrientes ou, ainda, com o favorecimento de funções fisiológicas específicas. Assim, torna-se importante assegurar a qualidade dos produtos disponíveis no mercado e contribuir para o desenvolvimento de estratégias que permitam satisfazer as necessidades da população, no que toca à manutenção da saúde e do bem-estar geral.

Desde a literatura mais ancestral até às mais recentes investigações científicas, existe a evidência de que os metabolitos secundários produzidos por diversas espécies vegetais podem ser explorados farmacologicamente e direcionados para a saúde humana. Relativamente às afeções do trato urinário, existem diversas plantas que têm sido utilizadas com sucesso na sua profilaxia e que atuam principalmente no aumento da diurese e por efeito antimicrobiano. Foi neste sentido que se desenvolveram os suplementos em causa, direcionados para a manutenção do bom funcionamento do sistema urinário em indivíduos do sexo feminino e masculino, objetivando enfrentar o mercado cada vez mais competitivo, através da criação de um produto inovador e diferenciado dos já existentes no mercado nacional.

No caso das infeções do trato urinário, mais frequentes no sexo feminino e muito observadas na prática clínica, a necessidade de desenvolvimento de alternativas terapêuticas tem sido cada vez maior, pois, à semelhança do que acontece com outras situações clínicas, os microorganismos responsáveis pelo desenvolvimento de infeções no trato urinário adquirem mecanismos de resistência aos antibióticos habitualmente utilizados. Assim, a investigação de novas substâncias com ação antimicrobiana extraídas de plantas pode ser um passo importante para o desenvolvimento de novos fitofármacos. Neste contexto surge a arbutina, uma substância presente em *Arctostaphylos uva-ursi* que é facilmente metabolizada em hidroquinona e eliminada pela via urinária, responsável pela ação antimicrobiana desta espécie vegetal.

No caso da hiperplasia benigna da próstata, existem vários estudos que evidenciam a vantagem do uso de algumas espécies vegetais, como *Serenoa repens*, no tratamento sintomático da HBP. Neste caso em particular, está já estabelecido o uso corrente desta planta tanto na medicina convencional, como na tradicional, conforme descrito na sua monografia da EMA.

Relativamente às restantes plantas medicinais utilizadas (*Berberis aristata*, *Equisetum arvense* e *Urtica dioica*), a sua contribuição para a prevenção de afeções urinárias é baseada, maioritariamente, na ação diurética dos seus componentes.

Neste estudo, após a conceção dos novos suplementos, a realização de testes microbiológicos permitiu comprovar a sua inocuidade microbiológica e a sua segurança neste aspeto. Relativamente à análise de elementos minerais presentes nos produtos desenvolvidos, esta revelou a ausência de metais pesados nocivos para a saúde pública (como é o caso do arsénio, cádmio, chumbo e mercúrio), e permitiu a deteção de elementos minerais essenciais à saúde humana (como foi o caso do potássio, cálcio, ferro, zinco, enxofre, cloro, bromo e silício).

De facto, as plantas medicinais podem contribuir como uma alternativa segura e eficaz para diversas patologias, como é o caso das afeções respeitantes ao trato urinário. No entanto, a possibilidade de existência de efeitos adversos e/ou secundários, interações medicamentosas e contraindicações, resultantes da administração concomitante de preparações à base de plantas com medicamentos, deve ser sempre objeto de cuidadosa análise.

De futuro seria interessante abordar a aceitação destes produtos no mercado, bem como avaliar a melhoria de sintomas associados às infeções do trato urinário em mulheres, e à hiperplasia benigna da próstata em homens, bem como a taxa de recidivas após profilaxia com os suplementos desenvolvidos.

Para além dos testes de aceitação, destaca-se o interesse na realização de ensaios clínicos delineados em populações femininas com infeções urinárias recorrentes, e em populações masculinas com historial familiar de hiperplasia benigna prostática e, ainda, o desenvolvimento de estudos *in vivo* e *in vitro*, para averiguação da biodisponibilidade dos compostos bioativos presentes nas preparações vegetais, de modo a melhor compreender os seus mecanismos de ação.

## 5. Referências Bibliográficas

---

1. AHPA. (2014). Recommended Microbial Limits for 'Finished' Botanical Products. [http://www.ahpa.org/Portals/0/PDFs/Policias/14\\_0206\\_AHPA\\_micro\\_limits\\_comparisons.pdf](http://www.ahpa.org/Portals/0/PDFs/Policias/14_0206_AHPA_micro_limits_comparisons.pdf). (Consultado em 12/08/2019).
2. APU. (2008). Guia de prática clínica: Cistite não complicada na mulher. Guia de prática clínica: Cistite não complicada na mulher. <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2018/10/Guia-cistite.pdf>. (Consultado em 28/07/2019).
3. APU. (2010a). Associação Portuguesa de Urologia. Obtido em 16 de 05 de 2019, de Associação Portuguesa de Urologia: [https://www.apurologia.pt/publico/frameset.htm?https://www.apurologia.pt/publico/infeccao\\_urinaria\\_recorrente.htm](https://www.apurologia.pt/publico/frameset.htm?https://www.apurologia.pt/publico/infeccao_urinaria_recorrente.htm). (Consultado em 28/07/2019).
4. APU. (2010b). Urologia em Medicina Familiar. HBP: sintomas e impacto na qualidade de vida. [https://www.apurologia.pt/medicina\\_familiar/hbp.pdf](https://www.apurologia.pt/medicina_familiar/hbp.pdf). (Consultado em 28/07/2019),
5. APU. (2012). Urologia em Medicina Familiar. Prevenção das Infecções Urinárias Recorrentes. [https://www.apurologia.pt/medicina\\_familiar/prev-infec-urin-recorr.pdf](https://www.apurologia.pt/medicina_familiar/prev-infec-urin-recorr.pdf). (Consultado em 28/07/2019).
6. Arumugam, R., Kannan, R. R., Jayalakshmi, J., Manivannan, K., Devi, G. K., & Anantharaman, P. (2012). Determination of element contents in herbal drugs: Chemometric approach. *Food Chemistry*, 135, 2372-2377. doi:10.1016/j.foodchem.2012.07.040.
7. Barnes, J., Anderson, L. A., & Phillipson, J. D. (2007). *Herbal Medicines*. 3<sup>rd</sup> Ed., London: Pharmaceutical Press, 706 pp.
8. Bashir, S., & Gilani, A. H. (2011). Antiurolithic effect of berberine is mediated through multiple pathways. *European Journal of Pharmacology*, 651, 168-175. doi:10.1016/j.ejphar.2010.10.076.
9. Biotop (2017). Tecnologia Profissional Enzimas - Manual Técnico. Estoril, 26 pp.
10. Bianco de Souza, G. H., Palazzo de Mello, J. C., & Lopes, N. P. (2011). *Farmacognosia Coletânea Científica*. Ouro Preto: UFOP, 371 pp.
11. Brizio, P., Benedetto, A., Squadrone, S., Tarasco, R., Gavinelli, S., Pellegrino, M., & Abete, M. C. (2013). Heavy metals occurrence in Italian food supplements. *E3S Web of Conferences*, 1(15006). doi:10.1051/e3sconf/20130115006.

12. Bucchini, L., Rodarte, A., & Restani, P. (2011). The PlantLIBRA Project: how we intend to innovate the science of botanicals. *Food & Function*, 2, 769-773. doi:10.1039/c1fo10150a.
13. Byers, H. L., McHenry, L. J., & Grundl, T. J. (2019). XRF techniques to quantify heavy metals in vegetables at low detection limits. *Food Chemistry: X*, 1, 1-10. doi:10.1016/j.fochx.2018.100001.
14. Capasso, R., Izzo, A. A., Pinto, L., Bifulco, T., Vitobello, C., & Mascolo, N. (2000). Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*, 71, 58-65.
15. Cavallo, J. A., & Kaplan, S. A. (2018). Medical Aspects of the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: 5-Alpha Reductase Inhibitors. In: *Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia*, G. Morgia, & G. I. Russo Editors, Chapter 9, pp. 189-206. Academic Press. doi:10.1016/b978-0-12-811397-4.00009-3.
16. Cetojević-Simin, D. D., Canadanović-Brunet, J. M., Bogdanović, G. M., Djilas, S. M., Cetković, G. S., Tumbas, V. T., & Stojiljković, B. T. (2010). Antioxidative and antiproliferative activities of different horsetail (*Equisetum arvense* L.) extracts. *Journal of Medicinal Food*, 13(2), 452-459. doi:10.1089/jmf.2008.0159.
17. Chan, T. Y., Chan, J. C., Tomlinson, B., & Critchley, J. A. (1993). Chinese herbal medicines revisited: a Hong Kong perspective. *Lancet*, 342(8886), 1532-1534. doi:10.1016/S0140-6736(05)80091-1.
18. Costa, Ana C. V. (2016). *Avaliação da qualidade e segurança microbiológica de suplementos alimentares comercializados no mercado Português*. (Dissertação de Mestrado em Ciências do Consumo e da Nutrição, Universidade do Porto), 60 pp.
19. Croom, E. M., & Chan, M. (2010). Saw Palmetto. In: *Encyclopedia of Dietary Supplements*, M. P. Coates, J. M. Betz, M. R. Blackman, G. M. Cragg, M. Levine, J. Moss, & J. D. White Editors, 2<sup>nd</sup> Ed., London: CRC Press, pp. 700-710.
20. Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho. (s.d.). Diário da República n.º 120/2015 - I Série A, pp.4389-4394. Lisboa: Ministério da Agricultura e do Mar.
21. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho. (s.d.). Diário da República n.º 147/2003 - I Série A, pp.3724-3728. Lisboa: Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas.
22. Decreto-Lei n.º 54/2010 de 28 de maio. (s.d.). Diário da República n.º 104/2010 - I Série A, pp.1842-1847. Lisboa: Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas.
23. Duke, J. A., Bogenschutz-Godwin, M. J., duCellier, J., & Duke, P.-A. K. (2002). *Handbook of Medicinal Herbs*. 2<sup>nd</sup> Ed., USA: CRC Press, 870 pp.

24. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). (2009). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to Uroval® and urinary tract infection. *EFSA Journal* 2009; 7(12):1421 [8 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1421.
25. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). (2013a). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to Monurelle® and reduction of bacterial colonisation of the urinary tract by the inhibition of the adhesion of P-fimbriated *E.coli* to uroepithelial cells pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2013; 11(2):3082. [9 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2013.3082.
26. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). (2013b). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to proanthocyanidins in Urell® and reduction of bacterial colonisation of the urinary tract by inhibition of the adhesion of P-fimbriated *E. coli* to uroepithelial cells pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2013; 11(7):3326, 10 pp. doi:10.2903/j.efsa.2013.3326.
27. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). (2014a). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to Pacran® and defence against bacterial pathogens in the lower urinary tract pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2014; 12(5):3656, 11 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3656.
28. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). (2014b). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to CranMax® and reduction of the risk of urinary tract infection by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the urinary tract pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2014; 12(5):3657, 11 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3657.
29. Egan, B., Hodgkins, C., Shepherd, R., Timotijevic, L., & Raats, M. (2011). An overview of consumer attitudes and beliefs about plant food supplements. *Food & Function*, 2, 747-752. doi:10.1039/C1FO10109A.
30. Euromonitor International. (2018). Vitamins and Dietary Supplements Market Trends. pp. 1-13.
31. Feltrin, E. P., & Chorilli, M. (2010). Extratos Secos Padronizados: Tendência Atual em Fitoterapia. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, 7(1), 109-115.
32. Figueiredo, A., Fernandes, T., Costa, I. M., Gonçalves, L., & Brito, J. (2016). Feasibility of wavelength dispersive X-ray fluorescence spectrometry for the determination of metal impurities in pharmaceutical products and dietary supplements in view of regulatory guidelines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 122, 52-58. doi:10.1016/j.jpba.2016.01.028.



45. Larsson, B., Jonasson, A., & Fianu, S. (1993). Prophylactic effect of Uva-E in women with recurrent cystitis: a preliminary report. *Current Therapeutic Research – Clinical and Experimental*, 53(4), 441-443. doi:10.1016/S0011-393X(05)80204-8.
46. Locke, A. B. (2017). Urinary Tract Infection (UTI) *In: Integrative Medicine*, D. Rakel Editor, 4<sup>th</sup> Ed., Chapter 22, pp. 211-217, Elsevier.
47. Lüthje, P., & Brauner, A. (2016). Novel Strategies in the Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. *Pathogens*, 5(13), 1-14. doi:10.3390/pathogens5010013.
48. Mendo, A., Antunes, J., Costa, M. d., Pereira, P. M., Monteiro, C., Gomes, C. F., & Gomes, J. F. (2008). Frequência de Infecções Urinárias em Ambulatório – dados de um laboratório de Lisboa. Parte I. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, 5(2), 216-223.
49. Moradi, H. R., Majd, N. E., Esmailzadeh, S., & Tabatabaei, S. F. (2015). The histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat's prostate hyperplasia. *Veterinary Research Forum*, 6(1), 23-29.
50. Pagano, E., Laudato, M., Griffo, M., & Capasso, R. (2013). Phytotherapy of Benign Prostatic Hyperplasia. A Minireview. *Phytotherapy Research*, 28(7), 949-955. doi:10.1002/ptr.5084.
51. Pavone, C., Abbadessa, D., Tarantino, M. L., Oxenius, I., Laganà, A., Lupo, A., & Rinella, M. (2010). Associating *Serenoa repens*, *Urtica dioica* and *Pinus pinaster*. Safety and Efficacy in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms. Prospective Study on 320 Patients. *Urologia Journal*, 77(1), 43-51. doi:10.1177/039156031007700108.
52. Proença da Cunha, A. (2010). *Farmacognosia e Fitoquímica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
53. Proença da Cunha, A., Pereira da Silva, A., & Roque, O. R. (2003). *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
54. Rakel, D. (2017). Benign Prostatic Hyperplasia. *In: Integrative Medicine*, D. Rakel Editor, 4<sup>th</sup> Edition, Chapter 60, pp. 601-607, Elsevier.
55. Reboredo, F. H., Simões, M., Jorge, C., Mancuso, M., Martinez, J., Guerra, M., Ramalho, J. C., Pessoa, M. F., & Lidon F. (2019). Metal content in edible crops and agricultural soils due to intensive use of fertilizers and pesticides in Terras da Costa de Caparica (Portugal). *Environmental Science and Pollution Research* 26(3), 2512-2522. doi:10.1007/s11356-018-3625-3.
56. Reboredo, F. H., Pelica, J., Lidon, F. C., Ramalho, J. C., Pessoa, M. F., Calvão, T., Simões, M., & Guerra, M. (2018). Heavy metal content of edible plants collected close an area of intense mining activity (Southern Portugal). *Environmental Monitoring and Assessment* 190, (8):484, 1-11.doi:10.1007/s10661-018-6844-7.

57. Sanzini, E., Badea, M., Dos Santos, A., Restani, P., & Sievers, H. (2011). Quality control of plant food supplements. *Food & Function*, 2, 740-746. doi:10.1039/c1fo10112a.
58. Statista. (2015a). Market value of dietary supplements in Europe 2015 and 2020, by region. Statista. <https://www.statista.com/statistics/589374/dietary-supplements-market-value-europe/>. (Consultado em 27/05/2019).
59. Statista. (2015b). Value of the dietary supplements market in Europe 2015 and 2020, by country. Statista. <https://www.statista.com/statistics/589452/value-dietary-supplements-markets-europe-by-country/>. (Consultado em 27/05/2019).
60. Statista. (2016). Plant food supplements revenue in leading countries in Europe in 2015. Statista. <https://www.statista.com/statistics/641285/revenue-plant-food-supplements-europe/>. (Consultado em 27/05/2019).
61. Statista. (2018). Total global dietary supplements market size 2016-2022. Statista. <https://www.statista.com/statistics/828514/total-dietary-supplements-market-size-globally/>. (Consultado em 27/05/2019).
62. Stothers, L. (2009). Cranberry and Other Dietary Supplements for the Treatment of Urinary Tract Infections in Aging Women. In: *Complementary and Alternative Therapies in the Aging Population*, R. Watson Editor, Chapter 10, pp.179-191, Academic Press. doi:10.1016/b978-0-12-374228-5.00010-X.
63. U.S. Department of Health and Human Services. (2019). *Vitamin B6 Fact Sheet for Health Professionals*. Office of Dietary Supplements – National Institute of Health: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/#en32>. (Consultado em 18/08/2019).
64. Van Wylsberghe, D., Noback, C. R., & Carola, R. (1995). *Human Anatomy & Physiology*. 3<sup>rd</sup> Edition, New York: McGraw-Hill Publishing.
65. Vargas-Murga, L., Garcia-Alvarez, A., Roman-Vinas, B., Ngo, J., Ribas-Barba, L., van den Berg, S.J.P.L., Williamson, G. & Serra-Majem, L. (2011). Plant food supplement (PFS) market structure in EC Member States, methods and techniques for the assessment of individual PFS intake. *Food & Function*, 2, 731-739. doi:10.1039/c1fo10075k.
66. Zadáč, Z., Hyšpler, R., Tichá, A., Hronek, M., Fikrová, P., Rathouská, J., Hrnčiariková, D., Štětina, R. (2009). Antioxidants and Vitamins in Clinical Conditions. *Physiological Research*, 58(1), S13-S17.
67. Zarei, A., Changizi-Ashtiyani, S., Taheri, S., & Ramezani, M. (2015). A quick overview on some aspects of endocrinological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* L. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(6), 485-497.

68. Zhang, H., Li, N., Li, K., & Li, P. (2014). Protective effect of *Urtica dioica* methanol extract against experimentally induced urinary calculi in rats. *Molecular Medicine Reports*, 10, 3157-3162. doi:10.3892/mmr.2014.2610.
69. Zhang, J., Wider, B., Shang, H., Li, X., & Ernst, E. (2012). Quality of herbal medicines: challenges and solutions. *Complementary Therapies in Medicine*, 20, 100-106. doi:10.1016/j.ctim.2011.09.004.



# 6. Anexos

## 6.1. ANEXO I – NOTIFICAÇÃO VITALENZYM UR FEMININO, 90 CÁPSULAS

Notificação Vitalezym Ur Feminino, 90 Cápsulas – Mensagem - Correio

Responder Responder a todos Reencaminhar Arquivar Eliminar Definir sinalizador

**Notificação Vitalezym Ur Feminino, 90 Cápsulas**

**Marcia Coelho** <[redacted]>  
23/09/2019 10:42

Para: [redacted]

Guardar todos os anexos

Tabela Notificação\_Vitalenzym... 192 KB  
Vitalezym UR 90 Feminino.pdf 1,48 MB


Exmos. Srs.

Vimos por este meio proceder à notificação do suplemento alimentar Vitalezym Ur Masculino, 90 Cápsulas, de acordo com o DL 118/2015.


Em anexo, remetemos tabela de notificação e cópia do rótulo, e mais informamos que o mesmo não apresenta folheto de informação ao consumidor.

Com os melhores cumprimentos,

Atentamente,

  
**Dra. Márcia Coelho**  
DEP. TÉCNICO

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]



Notificação Vitalezym Ur Feminino, 90 Cápsulas – Mensagem - Correio

Responder Responder a todos Reencaminhar Arquivar Eliminar Definir sinalizador

**De:** SuplementosDSNA <[redacted]>  
**Enviada:** 23 de setembro de 2019 10:43  
**Para:** Marcia Coelho <[redacted]>  
**Assunto:** RE: Notificação Vitalezym Ur Feminino, 90 Cápsulas

Exma(a). Senhora(a),

A notificação eletrónica remetida por V. Ex.ª foi rececionada.


A DGAV acusa a receção da mensagem electrónica em que é notificado o produto cujo rótulo consta do anexo, dando cumprimento ao estipulado no Artigo 9.º do Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho. A partir do momento em que esta Direção-Geral recebe a notificação, o Suplemento Alimentar pode ser colocado no mercado, sendo da responsabilidade do operador económico a garantia da sua qualidade e segurança e a conformidade com a legislação em vigor.


**A presente resposta automática não constitui uma validação das menções de rotulagem e não atesta o cumprimento dos requisitos legais aplicáveis, nomeadamente no que respeita a:**

- . Diretiva 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de Junho de 2002, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos suplementos alimentares, tranposta para o ordenamento jurídico nacional pelo Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de junho, alterado pelo Decreto-Lei nº 118/2015, de 23 de Junho;
- . Regulamento (CE) n.º 178/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho de 28 de janeiro, que determina os princípios e normas gerais da legislação sobre alimentos;
- . Regulamento (CE) 852/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 29 de abril, relativo à higiene dos géneros alimentícios;
- . Regulamento (EU) 2015:2283 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de novembro de 2015, relativo a novos alimentos ("Novel Food") e ingredientes alimentares;
- . Regulamento (EU) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro, no que respeita, entre outros, a rotulagem, a apresentação e publicidade dos géneros alimentícios;
- . Regulamento (CE) n.º 1170/2009 da Comissão de 30 de Novembro de 2009, que altera a Directiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere às listas de vitaminas, minerais e respectivas formas em que podem ser adicionados aos alimentos, incluindo suplementos alimentares;
- . Regulamento (CE) n.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos.

Lisboa, 10 de Dezembro de 2018

**SUPLEMENTOS DSNA**

  
Divisão de Alimentação Humana  
Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação

  
República Portuguesa  
Associação Nacional de Escolas Secundárias


Campo Grande, 50  
1700-093 Lisboa - PORTUGAL  
Tel.: (+351) 213 239 500 fax: (+351) 213 463 518

## 6.2. ANEXO II – NOTIFICAÇÃO VITALENZYM UR MASCULINO, 90 CÁPSULAS

Notificação Vitalezym Ur Masculino, 90 Cápsulas – Mensagem - Correio


Responder Responder a todos Reencaminhar Arquivar Eliminar Definir sinalizador


**Notificação Vitalezym Ur Masculino, 90 Cápsulas**

 **Marcia Coelho** <marciacoelho@biotop.pt>  
23/09/2019 10:40

Para: ~~SuplementosDSNA <SuplementosDSNA@dsna.gov.pt>~~

Guardar todos os anexos

 Tabela...  
192 KB

 Vitalezym UR 90 Masculino.pdf  
1,47 MB


Exmos. Srs.











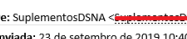
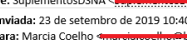
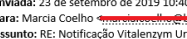
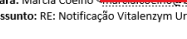
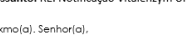


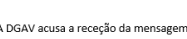
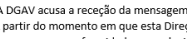
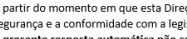
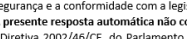
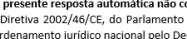
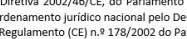
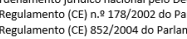
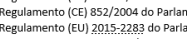
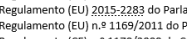
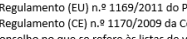
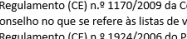
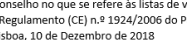
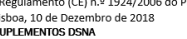
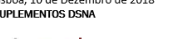














































Vimos por este meio proceder à notificação do suplemento alimentar Vitalezym Ur Masculino, 90 Cápsulas, de acordo com o DL 118/2015.

Em anexo, remetemos tabela de notificação e cópia do rótulo, e mais informamos que o mesmo não apresenta folheto de informação ao consumidor.

Com os melhores cumprimentos,

Atentamente,

  
**Dra. Mária Coelho**  
REP. TÉCNICO

Notificação Vitalezym Ur Masculino, 90 Cápsulas – Mensagem - Correio

Responder Responder a todos Reencaminhar Arquivar Eliminar Definir sinalizador

**De:** SuplementosDSNA <SuplementosDSNA@dsna.gov.pt>

**Enviada:** 23 de setembro de 2019 10:40

**Para:** Marcia Coelho <marciacoelho@biotop.pt>

**Assunto:** RE: Notificação Vitalezym Ur Masculino, 90 Cápsulas

Exmo(a). Senhora(a).

A notificação eletrónica remetida por V. Ex.ª foi rececionada.


A DGAV acusa a receção da mensagem electrónica em que é notificado o produto cujo rótulo consta do anexo, dando cumprimento ao estipulado no Artigo 9.º do Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho. A partir do momento em que esta Direção-Geral recebe a notificação, o Suplemento Alimentar pode ser colocado no mercado, sendo da responsabilidade do operador económico a garantia da sua qualidade e segurança e a conformidade com a legislação em vigor.


**A presente resposta automática não constitui uma validação das menções de rotulagem e não atesta o cumprimento dos requisitos legais aplicáveis, nomeadamente no que respeita a:**

- . Diretiva 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de Junho de 2002, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos suplementos alimentares, tranposta para o ordenamento jurídico nacional pelo Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de junho, alterado pelo Decreto-Lei nº 118/2015, de 23 de Junho;
- . Regulamento (CE) n.º 178/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho de 28 de janeiro, que determina os princípios e normas gerais da legislação sobre alimentos;
- . Regulamento (CE) 852/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 29 de abril, relativo à higiene dos géneros alimentícios;
- . Regulamento (EU) 2015-2283 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de novembro de 2015, relativo a novos alimentos ("Novel Food") e ingredientes alimentares;
- . Regulamento (EU) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro, no que respeita, entre outros, a rotulagem, a apresentação e publicidade dos géneros alimentícios;
- . Regulamento (CE) n.º 1170/2009 da Comissão de 30 de Novembro de 2009, que altera a Directiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere às listas de vitaminas, minerais e respectivas formas em que podem ser adicionados aos alimentos, incluindo suplementos alimentares;
- . Regulamento (CE) n.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos.

Lisboa, 10 de Dezembro de 2018

**SUPLEMENTOS DSNA**

 Divisão de Alimentação Humana  
Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação

 REPÚBLICA PORTUGUESA  
INSTITUTO NACIONAL DE SEGURANÇA ALIMENTAR E NUTRICIONAL

Campo Grande, 50  
1700-093 Lisboa - PORTUGAL  
Tel.: (+351) 213 239 500 fax: (+351) 213 463 518

**6.3. ANEXO III – FICHA TÉCNICA SUPLEMENTO ALIMENTAR A:  
VITALENZYM UR FEMININO**

<b>Vitalenzym UR ♀</b>		
<b>Ingredientes</b>	<b>Por 1 cápsula (mg)</b>	<b>Por 3 cápsulas (TDR*) (mg)</b>
TrienzyComplex® (Bromelaína, β-Galactosidase e α-Galactosidase)	54	162
Rutina (Extraída de <i>Saphorae japonica</i> L.)	26	78
BioPerine® (Extraído de <i>Piper nigrum</i> , padronizado a piperina)	54	162
<i>Berberis aristata</i> (Extrato de casca, padronizado a berberina)	54	162
<i>Equisetum arvense</i> (Extrato de erva, padronizado a sílica)	54	162
<i>Urtica dioica</i> (Extrato de folha, 1:4)	54	162
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (Extrato de folha, padronizado a arbutina)	54	162
Cápsula: Hipromelose, Dióxido de titânio, Carragenina e Acetato de potássio (corantes).		
*TDR – Toma Diária Recomendada.		

**Indicações**

Infeções do trato urinário em mulheres adultas.

**Toma Diária Recomendada (TDR)**

1 cápsula ao pequeno-almoço, almoço e jantar.

**Características**

Suplemento alimentar coadjuvante na prevenção de infeções do trato urinário. Através da formulação à base de *Arctostaphylos uva-ursi*, promove uma ação antisséptica e antimicrobiana contra vários agentes patogénicos do trato urinário, como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*. As

propriedades anti-inflamatórias, diuréticas e tónicas para o sistema urinário reconhecidas por *Equisetum arvense* e *Urtica dioica*; assim como o poder antiurolítico e antimicrobiano de *Berberis aristata*, permitem uma ação protetora completa face aos agentes patogénicos responsáveis pelas infeções ocorridas no trato urinário.

### **Interações e advertências**

Não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que acidifiquem a urina ou com outros diuréticos, com estimulantes do sistema nervoso, nem com medicamentos cardiotónicos ou hipertensores, em especial com medicamentos digitálicos.

Deve ser evitada a toma em conjunto com bebidas alcoólicas e com alimentos que provoquem um aumento do ácido úrico na urina, como é o caso dos mariscos e das carnes vermelhas.

Não administrar concomitantemente com anticoagulantes orais, uma vez que as enzimas proteolíticas podem aumentar cumulativamente o efeito destes.

### **Contraindicações**

Não tomar em caso de hipersensibilidade a qualquer um dos constituintes desta formulação.

Contraindicado em situações de edemas provocados por insuficiência cardíaca ou renal, na gravidez e aleitação, bem como em casos de gastrites e úlcera gastroduodenal. Também não é aconselhável o uso por crianças com idade inferior aos 12 anos, devido à hepatotoxicidade dos compostos hidroquinónicos.

### **Efeitos indesejáveis**

Rutina: raros, mas podem incluir: dor de cabeça, rubor, erupções cutâneas, dores de estômago.

Em doentes gastro-sensíveis podem observar-se sintomas como náuseas e vómitos.

### **Recomendações**

Não deve ser excedida a toma diária indicada. Os suplementos alimentares não são substitutos de um regime alimentar variado e equilibrado nem de um modo de vida saudável. Conservar na embalagem original protegida da luz, em local seco e a temperatura inferior a 25 °C. Manter fora da vista e do alcance das crianças. O uso seguro durante a gravidez e amamentação não foi estabelecido. Na ausência de dados suficientes, o uso durante estes períodos não é recomendado. O produto não deve ser utilizado no caso de hipersensibilidade ou alergia a qualquer um dos constituintes da formulação.

**6.4. ANEXO IV – FICHA TÉCNICA SUPLEMENTO ALIMENTAR B:**  
**VITALENZYM UR MASCULINO**

<b>Vitalenzym UR ♂</b>		
<b>Ingredientes</b>	<b>Por 1 cápsula (mg)</b>	<b>Por 3 cápsulas (TDR*) (mg)</b>
TrienzyComplex® (Bromelaína, $\beta$ -Galactosidase e $\alpha$ -Galactosidase)	54	162
Rutina (Extraída de <i>Saphorae japonica</i> L.)	26	78
BioPerine® (Extraído de <i>Piper nigrum</i> , padronizado a piperina)	54	162
<i>Berberis aristata</i> (Extrato de casca, padronizado a berberina)	54	162
<i>Equisetum arvense</i> (Extrato de erva, padronizado a sílica)	54	162
<i>Urtica dioica</i> (Extrato de folha, 1:4)	54	162
<i>Serenoa repens</i> (Extrato de fruto, padronizado a ácidos gordos)	54	162
Cápsula: Hipromelose, Dióxido de titânio, Carragenina e Acetato de potássio (corantes). *TDR – Toma Diária Recomendada.		

**Indicações**

Alívio de sintomas do trato urinário inferior associados a hiperplasia benigna prostática, em homens adultos.

**Toma Diária Recomendada (TDR)**

1 cápsula ao pequeno-almoço, almoço e jantar.

**Características**

Suplemento alimentar coadjuvante no tratamento da hiperplasia benigna da próstata e na melhoria dos sintomas do trato urinário inferior. Através da formulação à base de *Serenoa repens*

e *Urtica dioica*, permite combater problemas relacionados com a hiperplasia benigna da próstata, devido às suas propriedades anti-androgénicas, anti-proliferativas e anti-inflamatórias. Também a atividade anti-inflamatória e diurética de *Equisetum arvense*, assim como o poder antiurólítico e antimicrobiano de *Berberis aristata*, contribuem para a manutenção de uma boa saúde prostática e um bom funcionamento do trato urinário.

### **Interações e advertências**

Não deve ser administrado com outros diuréticos, com estimulantes do sistema nervoso (como produtos substitutos da nicotina usados em tratamentos de cessação tabágica), nem com medicamentos cardiotónicos ou hipertensores.

Não administrar concomitantemente com anticoagulantes orais, uma vez que as enzimas proteolíticas podem aumentar os efeitos dos últimos.

### **Contraindicações**

Não tomar em caso de hipersensibilidade a qualquer um dos constituintes desta formulação.

Contraindicado em situações de edemas provocados por insuficiência cardíaca ou renal, em casos de gastrites e úlcera gastroduodenal.

### **Efeitos indesejáveis**

Rutina: raros, mas podem incluir: dor de cabeça, rubor, erupções cutâneas, dores de estômago.

Em doentes gastro-sensíveis podem observar-se sintomas como náuseas e vômitos.

### **Recomendações**

Não deve ser excedida a toma diária indicada. Os suplementos alimentares não são substitutos de um regime alimentar variado e equilibrado nem de um modo de vida saudável. Conservar na embalagem original protegida da luz, em local seco e a temperatura inferior a 25 °C. Manter fora da vista e do alcance das crianças. O uso seguro durante a gravidez e amamentação não foi estabelecido. Na ausência de dados suficientes, o uso durante estes períodos não é recomendado. O produto não deve ser utilizado no caso de hipersensibilidade ou alergia a qualquer um dos constituintes da formulação.