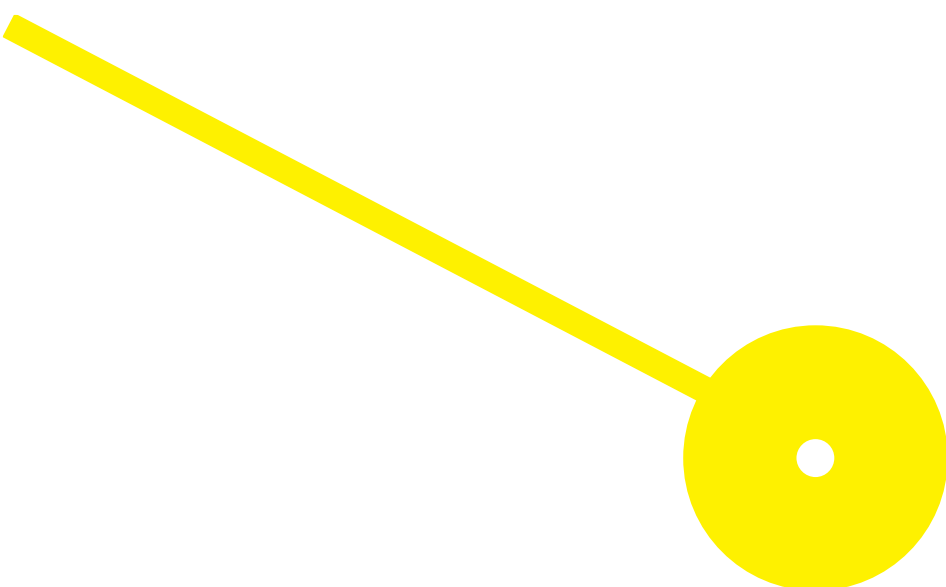




# Suplementos Alimentares para Reforço do Sistema Imunitário: Análise dos Ingredientes Ativos e Formulação Teórica de Produtos

Sara Cristina Meireles de Sousa

10/2021





**ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE**

**Suplementos Alimentares para Reforço do Sistema Imunitário: Análise dos Ingredientes Ativos e  
Formulação Teórica de Produtos**

**Autor**

Sara Cristina Meireles de Sousa

**Orientador**

Prof. Doutora Cláudia Marta Libreiro de Pinho, Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA), Escola Superior de Saúde (ESS), Instituto Politécnico do Porto (IPP)

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia – Área de Especialização em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

## **Agradecimentos**

O meu muito obrigada primeiramente à Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto (ESS-IPP), instituição na qual me formei, e a todos os professores que fizeram a diferença ao longo do meu percurso tornando esta jornada uma experiência transformadora e enriquecedora. À minha orientadora Cláudia Pinho agradeço de forma especial toda a paciência e ajuda que tornaram este projeto possível. Aos meus pais, irmãs e avós faltam-me as palavras para exprimir o quanto vos admiro e o quanto sou grata, pois se todo o sucesso é fruto de um grande trabalho de equipa, nós formamos a melhor!

“A melhor recompensa para o trabalho do homem não  
é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso.”  
John Ruskin

## RESUMO:

**Introdução:** Atualmente, fatores como a crescente preocupação com a saúde e um estilo de vida saudável têm conduzido a uma maior procura de produtos que beneficiem o estado de saúde da população. Dados revelam um crescimento no consumo dos suplementos alimentares ao longo dos anos, sendo importante que os fabricantes acompanhem esta tendência e satisfaçam a procura por parte do consumidor. Uma das categorias de suplementos alimentares muito procurada atualmente integra produtos para reforço do sistema imunitário. **Objetivos:** Recolher e identificar os principais ingredientes ativos em suplementos alimentares para reforço do sistema imunitário e elaborar uma formulação teórica de um novo produto. **Métodos:** Efetuou-se numa primeira parte um estudo descritivo e transversal, com recolha de suplementos alimentares para reforço do sistema imunitário em websites e identificação dos ingredientes ativos incluídos. A segunda parte iniciou com uma revisão da literatura na PubMed com a recolha de ingredientes ativos utilizados em estudos clínicos e com ação no reforço do sistema imunitário em infeções respiratórias. Seguiu-se a formulação teórica de um suplemento alimentar, cumprindo os requisitos legais associados à respetiva colocação no mercado. **Resultados/Discussão:** Observou-se uma concordância na frequência de algumas substâncias ativas presentes nos suplementos alimentares e nos estudos analisados, como a presença das vitaminas C, D, e E e dos minerais selénio e zinco. Outras substâncias como probióticos, extratos vegetais e  $\beta$ -glucanos foram também constantes. Verificou-se ainda que não existem evidências/alegações para reforço do sistema imunitário em muitas substâncias incluídas nos suplementos alimentares recolhidos, em particular para plantas encontradas (ex: *Moringa oleifera*). Face à escassez de suplementos alimentares no mercado para reforço do sistema imunitário no desporto, associados a infeções respiratórias, este foi o público-alvo selecionado. Como ingredientes ativos selecionaram-se nutrientes com alegações de saúde comprovadas no âmbito do reforço do sistema imunitário, probióticos com evidências benéficas em atletas, e uma fonte rica em  $\beta$ -glucanos. **Conclusão:** Dado o mercado crescente de suplementos alimentares, é crucial a aposta na investigação com vista à formulação de produtos inovadores no mercado atual. É igualmente importante a escolha de ingredientes ativos com evidências documentadas.

**Palavras-chave:** suplementos alimentares, sistema imunitário, ingredientes ativos, público-alvo, desportistas

## ABSTRACT:

**Introduction:** Currently, factors such as the growing concern with health and a healthy lifestyle have led to a greater demand for products that benefit the population's health status. Data reveal a growth in the consumption of dietary supplements over the years. Therefore, it is important that manufacturers follow this trend to meet consumer's demand. One important dietary supplements category includes immune system boosting products. **Objectives:** To collect and identify the main active ingredients in dietary supplements for the immune system and elaborate a theoretical formulation for a new product. **Methods:** At first, a descriptive and cross-sectional study was carried out searching for dietary supplements to strengthen the immune system, in websites, for the identification of active ingredients. Secondly, a literature review in PubMed was made, with clinical studies, to search for active ingredients with action in the immune system and respiratory infections. The theoretical formulation of a new dietary supplement was performed, fulfilling the legal requirements associated with the market of these products. **Results / Discussion:** There was an agreement in the frequency of active substances presented in dietary supplements and in the clinical studies, such as the presence of vitamins C, D, and E and the minerals selenium and zinc. Other substances such as probiotics, plant extracts and  $\beta$ -glucans were also frequent. It was also found that there are no evidences or health claims to strengthen the immune system in many substances included in the collected dietary supplements, specifically in certain plants (ex: *Moringa oleifera*). Given the scarcity of dietary supplements in the market to strengthen the immune system in athletes associated with respiratory infections, this was the selected target audience. As active ingredients it was selected only nutrients with proven health claims, probiotics with evidence of benefit in athletes, and a source of  $\beta$ -glucans. **Conclusion:** Given the growing dietary supplements market, it is crucial to invest in research in order to create innovative products. It is also important to choose active ingredients with documented evidence.

**Keywords:** dietary supplements, immune system, respiratory infections, theoretical formulations, athletes

## Índice

|                                                                                              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Agradecimentos .....                                                                         | II        |
| Resumo .....                                                                                 | IV        |
| Abstract .....                                                                               | V         |
| Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas .....                                              | VII       |
| Índice de Tabelas .....                                                                      | VIII      |
| <b>1. Introdução.....</b>                                                                    | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Suplementos Alimentares – Comercialização e Legislação em Portugal.....</b>          | <b>1</b>  |
| <b>1.2. Ingredientes Ativos nos SA.....</b>                                                  | <b>3</b>  |
| <b>1.3. Rotulagem dos SA.....</b>                                                            | <b>4</b>  |
| <b>1.4. Mercado e Consumo de SA .....</b>                                                    | <b>5</b>  |
| <b>1.5. SA para Reforço do Sistema Imunitário.....</b>                                       | <b>6</b>  |
| <b>1.5.1. SA para Reforço do Sistema Imunitário: Infecções Respiratórias e COVID-19.....</b> | <b>7</b>  |
| <b>1.6. Desenvolvimento de Formulações de SA .....</b>                                       | <b>10</b> |
| <b>1.7. Objetivos.....</b>                                                                   | <b>12</b> |
| <b>2. Métodos.....</b>                                                                       | <b>13</b> |
| <b>2.1. Identificação e Análise dos SA em Websites (Parte 1) .....</b>                       | <b>13</b> |
| <b>2.2. Desenvolvimento da Formulação Teórica do SA (Parte 2) .....</b>                      | <b>13</b> |
| <b>2.2.1. Pesquisa de Ingredientes Ativos e Identificação de Públicos-Alvo .....</b>         | <b>14</b> |
| <b>2.2.2. Análise Científica dos Ingredientes Ativos Identificados.....</b>                  | <b>14</b> |
| <b>2.2.3. Formulação Teórica dos SA .....</b>                                                | <b>15</b> |
| <b>3. Resultados e Discussão.....</b>                                                        | <b>16</b> |
| <b>3.1. Identificação e Análise dos SA em Websites (Parte 1) .....</b>                       | <b>16</b> |
| <b>3.2. Formulação Teórica de Novos Produtos (Parte 2) .....</b>                             | <b>20</b> |
| <b>3.2.1. Identificação dos Ingredientes Ativos nos Estudos e Públicos-Alvo .....</b>        | <b>20</b> |
| <b>3.2.2. Evidências Científicas Para os Ingredientes Ativos identificados.....</b>          | <b>24</b> |
| <b>3.2.3. Formulação Teórica de um SA para Desportistas .....</b>                            | <b>30</b> |
| <b>4. Conclusão .....</b>                                                                    | <b>38</b> |
| <b>5. Referências Bibliográficas.....</b>                                                    | <b>40</b> |

## Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

ACE 2 – Enzima Conversora da Angiotensina 2

Cobre – Cu

COVID-19 – Doença do Coronavírus (vírus SARS-CoV-2)

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DDR – Dose Diária Recomendada

DL – Decreto-Lei

EM – Estados-Membros

EUA – Estados Unidos da América

Fe – Ferro

FOS – Fruto-oligossacarídeos

GOS – Galacto-oligossacarídeos

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

IL-1 – Interleucina 1

NIH – *National Institute of Health*

NK – *Natural Killer*

SA – Suplementos Alimentares

SCF – *Scientific Committee on Food*

Se – Selénio

TMPRSS2 – Protease Transmembranar serina 2

UE – União Europeia

VRN – Valor de Referência do Nutriente

Zn – Zinco

## Índice de Tabelas

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Listagem da totalidade dos SA recolhidos, segundo a forma de apresentação-----       | 16 |
| <b>Tabela 2.</b> Principais ingredientes ativos presentes nos SA -----                                | 18 |
| <b>Tabela 3.</b> Principais substâncias ativas incluídas nos estudos clínicos -----                   | 21 |
| <b>Tabela 4.</b> Público-alvo dos estudos selecionados na base de dados PubMed-----                   | 21 |
| <b>Tabela 5.</b> Evidências dos ingredientes ativos (vitaminas e minerais) -----                      | 25 |
| <b>Tabela 6.</b> Evidências dos ingredientes ativos (plantas/extratos de plantas)-----                | 28 |
| <b>Tabela 7.</b> Evidências dos ingredientes ativos (outras substâncias) -----                        | 29 |
| <b>Tabela 8.</b> Formulação teórica do suplemento alimentar para desportistas -----                   | 31 |
| <b>Tabela 9.</b> Alegações de saúde das vitaminas e minerais encontrados nas pesquisas efetuadas----- | 32 |

## 1. Introdução

Os suplementos alimentares (SA) para serem comercializados devem respeitar o Decreto-Lei (DL) nº 136/2003, de 28 de junho, na sua redação atual, o qual transpõe a Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de Junho de 2002, alterado e republicado pelo DL n.º 118/2015, de 23 de junho. De acordo com a legislação, os SA definem-se como “géneros alimentícios destinados a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal, constituindo fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, e comercializados em forma doseada (como cápsulas, comprimidos, ampolas de líquido, entre outras formas líquidas ou sólidas) cuja toma é feita em unidades medidas de quantidade reduzida”. Não sendo medicamentos, os SA não podem alegar propriedades profiláticas, de prevenção ou cura de doenças, nem fazer referência a essas propriedades (Decreto-Lei nº136/2003 de 28 de junho do Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas, 2003; Decreto-Lei nº118/2015 de 23 de junho, Ministério da Agricultura e do Mar, 2015).

### 1.1. Suplementos Alimentares – Comercialização e Legislação em Portugal

A colocação no mercado de um SA é precedida de uma notificação à autoridade competente, neste caso, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), não envolvendo a apresentação de ensaios de segurança ou eficácia. A segurança deve, no entanto, ser assegurada pelos operadores económicos responsáveis pela comercialização dos produtos, segundo as regras comunitárias de segurança alimentar vigentes na União Europeia (UE). Ainda relativamente às autoridades competentes, a DGAV é então responsável pela definição, execução e avaliação das regras relativas à notificação de um SA, enquanto a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) é a autoridade competente para a fiscalização do cumprimento das normas (Boletim de Farmacovigilância, 2017).

Em Portugal, a colocação de um SA no mercado é um processo simples que implica apenas uma notificação por via eletrónica à DGAV. O email enviado (por produto a ser comercializado) deve ser acompanhado da cópia da cartongem, ou na sua ausência, da cópia do rótulo e da tabela de notificação (que contém informações de carácter administrativo e técnico). Após o operador notificar o SA, pode colocá-lo de imediato no mercado, sendo da sua responsabilidade a garantia do cumprimento dos requisitos legais. No caso de existir folheto informativo, pode ainda ser enviada a respetiva cópia (Boletim de Farmacovigilância, 2017)

A legislação associada aos SA integra legislação específica e legislação geral, nomeadamente:

- **DL n.º 118/2015, de 23 de junho** (procede à segunda alteração ao DL n.º 136/2003, de 28 de junho, que transpõe a Diretiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho de 2002, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros (EM) respeitantes aos SA).

- **DL nº 560/99, de 18 dezembro** (transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 97/4/CE, do Conselho, de 27 de Janeiro, e a Diretiva n.º 1999/10/CE, da Comissão, de 8 de Março, relativa à aproximação das legislações dos EM respeitantes à rotulagem, apresentação e publicidade dos géneros alimentícios destinados ao consumidor final);
- **Regulamento (CE) nº 178/2002, de 28 janeiro** (determina os princípios e normas gerais da legislação alimentar, cria a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos e estabelece procedimentos em matéria de segurança dos géneros alimentícios);
- **Regulamento (CE) nº 852/2004, de 29 abril** (relativo à higiene dos géneros alimentícios);
- **Regulamento (CE) nº 1935/2004, de 27 de outubro de 2004** (relativo aos materiais e objetos destinados a entrar em contacto com os alimentos e que revoga as Diretivas 80/590/CEE e 89/109/CEE);
- **Regulamento (CE) nº 1881/2006 da Comissão, de 19 de dezembro de 2006** (fixa os teores máximos de certos contaminantes presentes nos géneros alimentícios);
- **Regulamento (CE) nº 1924/2006, de 20 de dezembro** (relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos);
- **Regulamento (CE) nº 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro de 2006** (relativo à adição de vitaminas, minerais e determinadas outras substâncias aos alimentos);
- **Regulamento (CE) n.º 1334/2008 de 16 de dezembro** (relativo aos aromas e a determinados ingredientes alimentares com propriedades aromatizantes utilizados nos e sobre os géneros alimentícios e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1601/91 do Conselho, os Regulamentos (CE) n.º 2232/96 e (CE) n.º 110/2008 e a Diretiva 2000/13/CE);
- **Regulamento (CE) nº 1333/2008, de 16 de dezembro** (relativo aos aditivos alimentares);
- **Regulamento (CE) nº 1170/2009, de 30 de novembro** (altera a Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) nº 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere às listas de vitaminas, minerais e respetivas formas em que podem ser adicionados aos alimentos, incluindo SA);
- **Regulamento (CE) nº 1161/2011 de 14 de novembro** (altera a Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, o Regulamento (CE) nº 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) nº 953/2009 da Comissão no que se refere às listas de substâncias minerais que podem ser adicionadas aos alimentos);
- **Regulamento (UE) n.º 1169/2011, de 25 de outubro** (altera os Regulamentos (CE) nº 1924/2006 e (CE) nº 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho e revoga as Diretivas 87/250/CEE da Comissão, 90/496/CEE do Conselho, 1999/10/CE da Comissão, 2000/13/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, 2002/67/CE e 2008/5/CE da Comissão e o

Regulamento (CE) nº 608/2004 da Comissão, relativo à prestação de informação aos consumidores sobre os géneros alimentícios);

- **Regulamento (UE) 2015/403 da Comissão, de 11 de março de 2015** (que altera o anexo III do Regulamento (CE) nº 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere às espécies de *Ephedra* e ao pau-de-cabinda [*Pausinystalia yohimbe* (K. Schum) Pierre ex Beille]);
- **Regulamento (UE) 2015/2283 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de novembro de 2015** (relativo a novos alimentos, que altera o Regulamento (UE) nº 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho e que revoga o Regulamento (CE) nº 258/97 do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) nº 1852/2001 da Comissão);
- **Regulamento (UE) 2019/650 da Comissão, de 24 de abril de 2019** (que altera o anexo III do Regulamento (CE) nº 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere ao pau-de-cabinda [*Pausinystalia yohimbe* (K. Schum) Pierre ex Beille]);
- **Regulamento (UE) 2021/468 da Comissão de 18 de março de 2021** (que altera o anexo III do Regulamento (CE) nº 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito às espécies botânicas que contenham derivados de hidroxiantracenos.

## 1.2. Ingredientes Ativos nos SA

Os suplementos podem ser comercializados com um único ingrediente ou contendo múltiplos ingredientes ativos. Desta forma, são várias as substâncias que podem estar presentes nos SA, estando estas divididas em diferentes categorias: vitaminas e minerais, plantas e extratos botânicos, e outras substâncias (ex: fibras e probióticos, ácidos gordos essenciais e aminoácidos e enzimas) (DGAV, 2014).

Em Portugal não existe uma listagem com as substâncias ou plantas autorizadas. A nível comunitário, apenas está harmonizada a adição de vitaminas e minerais aos SA, formas em que estes se devem apresentar e doses diárias recomendadas (DDR) (Decreto-Lei nº136/2003 de 28 de junho do Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas, 2003; Diretiva nº 2002/46/CE, de 10 de Junho de 2003, do Parlamento Europeu e do Conselho).

Outras substâncias para além das vitaminas e minerais, como plantas, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, entre outras, para serem utilizadas como ingredientes de SA, têm de cumprir os requisitos do Regulamento (UE) 2015/2283 relativo a novos alimentos e ingredientes alimentares, ou seja, têm de comprovadamente ter histórico de consumo alimentar significativo na UE antes de 15 de maio de 1997. De acordo com um estudo português, as plantas/extratos vegetais (56%) e as vitaminas/minerais (23%) são os ingredientes mais frequentes na rotulagem de SA, no mercado nacional (DGAV, 2014).

Noutros países, como por exemplo nos Estados Unidos da América (EUA), os SA contendo vitaminas e minerais contribuem de forma significativa para o consumo total de muitos micronutrientes (Andrews et al., 2017).

Entre 2007 e 2010, 49% de adultos nos EUA reportaram o uso de um ou mais SA nos últimos 30 dias, sendo que os produtos contendo vitaminas e minerais foram os mais frequentes nos SA reportados (31,9% dos adultos) (Bailey et.al., 2013). As plantas e extratos vegetais são também muito frequentes nos SA, uma vez que podem constituir uma fonte importante de compostos bioativos (ex: flavonóides) que pode igualar ou exceder significativamente o consumo diário proveniente dos alimentos (Andrews et.al., 2018).

Também a nível da investigação para uma categoria específica de ingredientes ativos presentes nos SA, observa-se que as categorias de produtos mais frequentemente financiadas pelo National Institute of Health (NIH) entre 2009 e 2011 foram as plantas (22%), as vitaminas (20%), os lípidos (14%), os minerais (10%), outros ingredientes não nutritivos (8%), as proteínas e aminoácidos (8%) (Garcia-Cazarin, et.al., 2014)

A legislação alimentar não proíbe que substâncias com atividade farmacológica possam ser incluídas nos SA, considerando-se assim uma categoria de produtos fronteira, que designam compostos que podem estar simultaneamente definidos como medicamentos e SA. Desta forma, a mesma substância pode ser comercializada de acordo com requisitos diferentes. Alguns exemplos de substâncias presentes em produtos fronteira são a glucosamina, a melatonina, a valeriana (*Valeriana officinalis*), o ginkgo (*Ginkgo biloba*) e o palmeto (*Serenoa repens*) (Boletim de Farmacovigilância, 2017).

Existe também uma lista com as substâncias cuja utilização é proibida, está sujeita a restrições ou está sob o controlo comunitário, presente no anexo III do Regulamento (CE) n.º 1925/2006. A parte A do anexo refere as seguintes substâncias proibidas: a) folhas de efedra e respetivas preparações à base de espécies do género *Ephedra*; b) casca de pau-de-cabinda e respetivas preparações à base de pau-de-cabinda (*Pausinystalia macróceras*); c) aloe-emodina e todas as preparações em que esta substância esteja presente; emodina e todas as preparações em que esta substância esteja presente; preparações à base da folha de espécies de Aloe que contenham derivados de hidroxiantracenos; dantrona e todas as preparações em que esta substância esteja presente (Regulamento n.º 1925/2006/CE, de 20 de dezembro de 2006, do Parlamento Europeu e do Conselho).

### **1.3. Rotulagem dos SA**

A rotulagem de um SA e todas as informações incluídas são aspetos importantes, quer para quem pretende fabricar/comercializar o produto, quer para o consumidor. A rotulagem dos SA deve obedecer ao estabelecido no DL n.º 136/2003, de 28 de junho, alterado e republicado pelo DL n.º 118/2015, de 23 de junho e no Regulamento (UE) n.º 1169/2011. Para além da clareza da informação, devem ser fornecidas informações sobre a presença de aditivos alimentares, auxiliares tecnológicos e outras substâncias ou produtos com efeitos alergénicos ou de intolerância cientificamente comprovados (Decreto -nº118/2015 de 23 de junho, Ministério da Agricultura e do Mar, 2015; DGAV, 2014).

No caso de serem utilizadas alegações nutricionais e/ou de saúde, as mesmas deverão estar de acordo com o previsto no Regulamento (CE) n.º 1924/2006, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 dezembro, e respetivas alterações (Regulamento n.º 1924/2006/CE, de 20 de dezembro de 2006, do Parlamento Europeu e do Conselho).

Algumas menções importantes e obrigatórias a constar no rótulo são a denominação de “suplemento alimentar”; DDR e a advertência de que esta não deve ser excedida; a referência de que os SA não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado; e a referência de que o produto deve ser mantido fora do alcance de crianças. Além disso, é proibido incluir na rotulagem, apresentação ou publicidade de SA alegações de que o produto previne, trata ou cura uma doença (Decreto-Lei nº118/2015 de 23 de junho, Ministério da Agricultura e do Mar, 2015).

#### **1.4. Mercado e Consumo de SA**

Atualmente, fatores como a globalização, a falta de tempo, a crescente preocupação com a saúde e com um estilo de vida saudável, assim como o fácil acesso a informação, têm conduzido a uma maior procura de produtos que complementem a alimentação e beneficiem o estado de saúde da população (AlTamimi, 2019).

Desta forma, o mercado dos SA está a aumentar globalmente (Binns., et al., 2018). Sabe-se que aproximadamente 50–75% das populações consomem SA por rotina (Hamulka., et al., 2020). Nos EUA, o mercado dos SA aumentou 7,5% em 2012 comparativamente com 2011, atingindo os 32,5 bilhões de dólares em vendas (Garcia-Cazarin et. al., 2014). Em 2019 este mercado atingiu mundialmente um valor de quase 353 bilhões de dólares (Grand View Research, 2021). A nível europeu, as estatísticas preveem um aumento nos valores de vendas de SA, sendo a Itália o país líder neste mercado, com 1,4 bilhões de euros em 2015, e 1,6 bilhões de euros até 2020. Em Portugal, o valor de mercado não terá um aumento significativo permanecendo nos 24 milhões de euros (Statista Research Department, 2015).

Relativamente a dados de consumo, nos EUA, aproximadamente 68% dos adultos usam SA. No entanto, em 2013, a Ásia e o Pacífico constituíram o maior mercado de SA, com 31,2% do mercado global (seguido pela Europa e América do Norte, com 30,1% e 25,4%, respetivamente) (Marktest, 2020). Alguns estudos têm sido feitos com o intuito de caracterizar a população consumidora de SA, em Portugal. Um deles, realizado em 2006, concluiu que 80% dos entrevistados consomem ou já consumiram SA (Felicio, 2006). Um estudo realizado mais recentemente pela Marktest permitiu identificar, conhecer e segmentar o consumidor português de acordo com os seus consumos. Segundo este, em 2018, dois milhões e 259 mil indivíduos referiram ter consumido vitaminas e/ou outros suplementos nos últimos 12 meses, o que representa 26,4% dos residentes no continente com 15 e mais anos. Esta percentagem duplicou relativamente ao valor observado em 2013 (Marktest, 2020).

De acordo com um estudo GI da Marktest, mais de 2,1 milhões de portugueses referem ter consumido vitaminas ou outros SA durante o ano de 2020, o que representa 24,5% dos residentes no Continente com 15 e mais anos. A análise dos dados mostra que o consumo destes produtos é bastante segmentado por género: cerca de dois terços dos consumidores de vitaminas e suplementos são mulheres. Também a nível regional se notam algumas diferenças, com os indivíduos da região Sul e Litoral Norte a registar um consumo de vitaminas e suplementos acima da média (32,2% e 28,6% respetivamente) (Market, 2020).

Para além disso, a maioria dos consumidores acredita que, por se tratar de produtos naturais, os SA são isentos de riscos, não dando conhecimento ao médico do seu consumo. Desta forma, apesar do seu uso ser considerado seguro, quando o consumo é feito de forma adequada, os SA podem acarretar riscos. Problemas como contaminações (ex.: metais pesados, pesticidas, microorganismos), ou incorreção na identificação de espécies vegetais podem acontecer (Ferreira et al., 2021).

A pesquisa na área dos SA também tem aumentado, com mais de 70000 artigos publicados e disponíveis na PubMed entre 2010 e 2020. O surgimento da doença por coronavírus (COVID-19), uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, em novembro de 2019, levou a um grande aumento nas vendas de SA no início de 2020. Devido à pandemia global e devastadora, os consumidores procuraram proteções adicionais contra infeções virais com base na suposição de que os SA podem oferecer benefícios à saúde ou um reforço do sistema imunitário. (Lordan et al., 2021).

## **1.5. SA para Reforço do Sistema Imunitário**

A indústria dos SA tem vindo a crescer, e espera-se que assim continue. Muitos dos SA contêm plantas na sua constituição, o que é também um fator apelativo para os consumidores que gostam de produtos naturais. Alguns estudos referem que aproximadamente 80% da população global prefere usar SA comparativamente com os medicamentos (Ekor, 2014).

Como tal, face ao aumento de consumo de SA, é importante que os fabricantes acompanhem a evolução do mercado e satisfaçam a procura por parte dos consumidores. Uma das categorias de suplementos muito procurada atualmente diz respeito aos produtos para reforço do sistema imunitário. (Sultan et al., 2014).

Uma função imune ótima depende de um sistema imunitário saudável. Assim, um estado nutricional e de hidratação adequados contribuem, de um modo geral, para otimizar o sistema imunitário e melhorar a recuperação dos indivíduos em situação de doença. Uma alimentação saudável e diversificada aliada à prática regular de exercício físico, são hábitos fundamentais para a manutenção da integridade do organismo. Diversas vitaminas e minerais [ex: vitaminas A, B6, B9, B12, C e D e o cobre (Cu), ferro (Fe), selénio (Se) e zinco (Zn)] estão associados a um normal funcionamento do sistema imunitário, tão importante nos dias de hoje para a proteção dos organismos contra infeções. A inclusão de extratos de plantas e outros ingredientes ativos nos suplementos (como extratos de cogumelos) é também comum, e

deve-se a propriedades como a imunomodulação, o reforço do funcionamento do sistema imunitário, a eliminação de radicais livres e ainda à atividade anti-inflamatória. Estas características destacam-se em plantas como o alho (*Allium sativum*), chá-verde (*Camellia sinensis*), gengibre (*Zingiber officinale*), alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), entre outras (Sultan et al., 2014).

Por sua vez, a inclusão de probióticos e prebióticos tem-se revelado eficaz para elevar a imunogenicidade, influenciando as taxas de seroconversão e seroproteção em adultos inoculados com vacinas contra influenza (Lei et al., 2017).

Sabe-se que diferentes indivíduos podem beneficiar de uma suplementação para reforço do sistema imunitário, onde se incluem os idosos, atletas com treinos intensos, e também as grávidas (Mocchegiani et al., 2013; Negro et al., 2008; Walsh, 2018).

Os idosos têm normalmente consumos de Zn inferiores ao valor de referência do nutriente (VRN), devido a causas como uma absorção intestinal alterada, fatores psicossociais, interações com fármacos, e processos subcelulares alterados. A suplementação com Zn, nestas situações, pode remodelar as alterações do sistema imunitário levando a um envelhecimento saudável (Mocchegiani et al., 2013).

Quanto aos atletas, sabe-se que estes experienciam uma diminuição do sistema imunitário e um aumento do risco de infeções respiratórias do trato superior durante períodos de treino intenso e competições. Os atletas encontram frequentemente desafios associados à imunidade como o exercício físico intenso; situações de stress; alterações do sono; e deficiências nutricionais (Hornsby et al., 2018).

Desta forma, sabe-se, por exemplo, que os aminoácidos de cadeia ramificada podem ser uma boa opção para a recuperação dos músculos e a regulação do sistema imunitário em eventos desportivos (Negro, 2008).

No caso específico das grávidas, a exposição à vitamina D durante o desenvolvimento fetal pode influenciar o sistema imunológico do recém-nascido, contribuindo para a proteção de problemas (ex: asma), incluindo infeções, nos primeiros tempos de vida (Hornsby et al., 2018).

### **1.5.1. SA para Reforço do Sistema Imunitário: Infeções Respiratórias e COVID-19**

As infeções agudas do trato respiratório constituem um problema de saúde global, uma vez que foram a 3ª causa de morte em 2017. Estas infeções são causadas por bactérias e vírus, e um grande número de casos estão relacionados com vírus RNA. Todos os anos, epidemias sazonais do vírus influenza afetam 3-5 milhões de casos e resultam em mais de 300.000 mortes em todo o mundo (World Health Organization, 2020).

O SARS-CoV-2, um vírus de RNA não encapsulado, é a causa da pandemia pela COVID-19 ainda em curso. Entre dezembro de 2019 e novembro de 2020, foram confirmados mais de 60 milhões de casos de

COVID-19 e quase 1,5 milhões de mortes. Atualmente ainda não existe uma cura para esta doença (Abioye et al., 2021).

A ocorrência da pandemia em 2019 (COVID-19), pelo SARS-CoV-2, levou a um aumento ainda maior nas vendas de SA neste período, tendo os consumidores procurado suplementar a sua proteção contra infecções virais e doenças, através do reforço do sistema imunitário. Na Polónia os dados indicam um aumento na pesquisa online de SA neste período. Também de acordo com dados referentes aos EUA foi registado um aumento na venda destes produtos na ordem dos 44%, chegando estes valores a atingir os 51,2%. No Reino Unido a venda de vitaminas aumentou 63% e na França registou-se um aumento nas vendas entre 40 e 60% (Lordan, 2021).

A comunidade científica interessou-se nos últimos anos em investigar os supostos efeitos antivirais e imunomoduladores das várias substâncias incluídas nos suplementos que mais se relacionavam com a COVID-19, uma vez que o sistema imunológico e a resposta inflamatória têm um papel importante na determinação do curso da doença. Alguns dos alvos de pesquisa foram multivitamínicos, probióticos, lactoferrina, zinco, vitamina C, curcumina, selénio e melatonina (Costagliola et al., 2021; Lordan, 2021).

Dados da Universidade de Oxford indicam que os medicamentos tradicionais são a intervenção mais comumente registada nos ensaios clínicos contra a COVID-19, no entanto, também a vitamina D, vitamina C e os probióticos estão assinalados como alvos de investigação (Lordan, 2021).

De todas as substâncias avaliadas, a vitamina D obteve particular atenção, em parte porque o défice desta vitamina foi amplamente relatado entre os portadores da COVID-19, estando assim associada à incidência do vírus. Diferentes autores demonstraram que pessoas com deficientes níveis desta vitamina, apresentavam um risco maior de desenvolverem infeções ao nível das vias respiratórias. Assim, dada a sua função antimicrobiana (enquanto facilitadora do processo de eliminação do agente infeccioso) e imunomoduladora (ação na resposta do sistema imunitário), esta vitamina é usada como adjuvante no tratamento para reduzir a incidência e gravidade de diferentes condições, incluindo as infeções respiratórias. A suplementação com vitamina D tem eficácia demonstrada na prevenção de infeções e doenças respiratórias, cujos resultados mais significativos se observam em pacientes que recebem doses diárias ou semanais da mesma. Também de acordo com pesquisas realizadas, existe a evidência de que esta vitamina através do reforço da função barreira de diferentes órgãos, poderá promover a redução da transmissão de doenças infecciosas, incluindo a COVID-19 (Costagliola et al., 2021; Lordan, 2021).

Relativamente ao papel dos probióticos, e embora os resultados não estejam completamente definidos, estudos sobre outras doenças infecciosas parecem sugerir um efeito benéfico. Especificamente no caso da COVID-19, estas substâncias parecem influenciar a transmissão de SARS-CoV-2 e o equilíbrio imunológico. Como o agente infeccioso é transmitido também através das fezes, principalmente em crianças, a administração de probióticos pode interferir neste mecanismo reforçando a barreira epitelial intestinal e competindo diretamente com a proliferação de SARS-CoV-2. Além disso, probióticos

específicos são capazes de melhorar a resposta imune favorecendo a depuração do agente infeccioso. Assim, estes mecanismos moleculares sugerem uma utilidade potencial na suplementação de probióticos na COVID-19 (Costagliola et al., 2021).

A lactoferrina é uma glicoproteína fisiologicamente presente no leite de mamíferos, com maior concentração no colostro, possuindo propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias. Para esses efeitos, a lactoferrina é atualmente administrada como um suplemento nutricional em recém-nascidos prematuros para prevenir o desenvolvimento de sepse neonatal possuindo efeitos benéficos demonstrados. Além disso, a suplementação com lactoferrina associa-se a um efeito preventivo contra o desenvolvimento de diferentes infecções virais. No que diz respeito ao COVID-19, um ponto importante que sustenta a sua potencial utilidade é a atividade antiviral de largo espectro, demonstrada em estudos sobre infecções virais na qual se inclui a SARS-CoV-2. Para além de estimular a resposta imune, o referido efeito antiviral depende de vários mecanismos moleculares (ex: eliminação do agente infeccioso; bloqueio da ação do vírus e da replicação viral). Este último efeito é potenciado na presença de altas concentrações de Zn, o que sugere a utilidade da suplementação combinada de Zn e lactoferrina na COVID-19. Perante esta atividade antimicrobiana, anti-inflamatória e imunomoduladora significativas, a lactoferrina pode representar um dos fatores que contribuem para a menor incidência e gravidade de COVID-19 em idade infantil e, especificamente, para a redução da incidência de doença clínica relevante no recém-nascido. Assim, face aos elevados valores de lactoferrina no colostro, a amamentação precoce pode representar uma medida útil para prevenir a COVID-19 em recém-nascidos (Costagliola et al., 2021).

Por sua vez, o Zn é um elemento que possui um papel central em vários processos celulares envolvidos na resposta do sistema imunitário, sendo fundamental para permitir a ação terapêutica de diferentes agentes farmacológicos utilizados no tratamento da COVID-19. Portanto, a potencial suplementação de Zn em pacientes com COVID-19 foi proposta com um foco particular nas populações com maior risco de deficiência de zinco. Este déficit é mais frequentemente observado em pacientes idosos ou indivíduos afetados por doença cardíaca ou pulmonar crónica, hipertensão e diabetes cuja suplementação com Zn demonstrou ser segura e eficaz na redução do número de infecções. O Zn para além de estimular a resposta imune tem uma atividade antiviral direta, como estudos in vitro demonstraram, na inibição da replicação viral em diferentes agentes patogénicos, incluindo SARS-CoV-2. Assim, este mecanismo molecular sugere que elevadas concentrações intracelulares de Zn poderiam ter um efeito positivo na eliminação de SARS-CoV-2, com um impacto clínico benéfico. Outro ponto interessante é que o Zn pode ter um papel importante no controlo e redução de danos causados nos órgãos secundários após a resposta inflamatória ao SARS-CoV-2 (Costagliola et al., 2021).

A partir da análise de evidências atuais é razoável concluir que a suplementação com vitamina D, probióticos, lactoferrina e zinco poderiam ser justificados como um auxílio à doença em questão, embora

faltem estudos sobre os mecanismos moleculares de ação, eficácia e segurança que apoiem esta suplementação como adjuvante (Costagliola et al., 2021).

O aumento do consumo de SA é expectável que normalize para taxas pré-pandémicas num futuro próximo, tendo sido também ampliada a preocupação quanto à eficácia e segurança destes produtos na medida em que foram registados casos de anúncios falsos relativos a SA e à sua ação perante a COVID-19. Esta situação fez com que as autoridades no Reino Unido considerassem novas leis para a gestão da indústria em questão, sendo igualmente provável que entidades reguladoras internacionais reavaliem a legislação atual a fim de proteger os consumidores e agregar credibilidade à indústria. É por isso importante garantir que quaisquer novos regulamentos introduzidos no setor não promovam dificuldades significativas para as empresas ou potenciais produtos perante a exigência de evidência clínica em padrões semelhantes aos ensaios farmacêuticos. Estas medidas podem ter consequências negativas para o setor devido aos custos necessários para executar tais ensaios. Desta forma, encontrar o equilíbrio para a proteção do consumidor e a regulação do mercado revela-se um desafio (Costagliola et al., 2021).

## **1.6. Desenvolvimento de Formulações de SA**

A popularidade crescente, entre os consumidores de suplementos, de que o estilo de vida pode influenciar a imunidade faz com que “melhorar o sistema imunológico do organismo” seja a principal razão para consumir SA (Nielsen, 2016; Sloan & Hutt, 2015).

A verdade é que os suplementos são atualmente produtos importantes na vida dos consumidores, tornado esta indústria um negócio atual e lucrativo. É também verdade que os fabricantes enfrentam atualmente uma maior concorrência com consumidores cada vez mais exigentes. Como tal, a formulação de novos produtos, inovadores, seguros e de qualidade são objetivos a alcançar pelas empresas que produzem SA (Sogame et al., 2019).

O desenvolvimento de produtos inovadores, seguros e efetivos integra diferentes fases, nomeadamente: 1) a pesquisa de ingredientes ativos; 2) o desenho da formulação teórica; 3) o desenvolvimento experimental; 4) a otimização da formulação de acordo com características organoléticas e sensoriais, a estabilidade e a opinião dos consumidores (Sogame et al., 2019).

No entanto, são vários os desafios que podem surgir no desenvolvimento de formulações, assim como as preocupações relativas à qualidade e segurança dos SA. A inadequada informação sobre os constituintes, doses incorretas, efeitos tóxicos de pesticidas/herbicidas, o sabor desagradável dos produtos, e a escassez de evidências científicas para os ingredientes ativos são alguns dos problemas a considerar (Ali et al., 2019).

Muitos ingredientes ativos naturais têm ainda baixa solubilidade, fraca permeabilidade, um metabolismo rápido, entre outras características. Além disso, alguns efeitos adversos não esperados têm sido reportados devido à má qualidade das matérias-primas ou a um consumo acima das doses

recomendadas. Também têm surgido casos de produtos com substâncias incorretas ou quantidades diferentes das referidas na rotulagem. Como tal, a qualidade do produto e o processo de fabrico é um fator crucial, podendo ser alcançado através de um controlo adequado de todo o processo de fabrico, feito de acordo com as Boas Práticas de Fabrico, e que vai desde a matéria-prima, passando pelos materiais de embalagem, produto intermédio, até ao produto acabado (Sogame et. al, 2019).

Com o controlo de qualidade pretende-se: 1) evitar contaminações cruzadas; 2) rastreabilidade (sistema que permite seguir e localizar os produtos, desde a sua produção ao longo da cadeia de comercialização, mediante o registo, identificação e transmissão de informação). O controlo de qualidade deve ser feito controlando os perigos associados ao meio envolvente ao processo de produção e os associados ao próprio processo de produção. O controlo dos perigos implica a identificação dos perigos físicos (metais que se soltam dos equipamentos, plásticos, entre outros); perigos químicos (partículas dos materiais de embalagem, aditivos alimentares tóxicos, dioxinas, nitrosaminas, entre outros); perigos microbiológicos (bactérias, vírus e parasitas patogénicos) (Maughan, 2013).

Outro aspeto importante a nível dos SA é a sua apresentação e publicidade. Os SA devem apresentar um efeito benéfico, mas não são medicamentos. Como tal, não podem mencionar propriedades profiláticas, de tratamento ou cura de doenças ou seus sintomas. A rotulagem, apresentação e publicidade também não podem fazer referência a essas propriedades (DGAV, 2014).

No entanto, muitas vezes a legislação não é cumprida, em particular quando falamos em informação disponibilizada em websites. Sabemos que a maioria dos consumidores de SA tem confiança nos produtos e acredita na informação disponibilizada. Esta confiança pode estar relacionada com a prevalência de publicidade muitas vezes agressiva, que pode culminar numa acumulação de informação não baseada em evidências científicas e com o único objetivo de estimular a compra dos produtos (Karbownik et al, 2019).

Desta forma, e tendo em conta os seguintes pressupostos: 1) o aumento do consumo de SA; 2) o facto de o mercado dos SA ser lucrativo; 3) os desafios que os laboratórios enfrentam para manter no mercado produtos inovadores, competitivos, seguros e de qualidade; 4) a importância dos SA para reforço do sistema imunitário em variadas situações (ex: infeções respiratórias), foram definidos os objetivos do presente trabalho.

## **1.7. Objetivos**

O objetivo geral deste trabalho baseia-se na análise de SA para reforçar o sistema imunitário em situações de infeções respiratórias e no desenvolvimento de uma nova formulação teórica.

Em específico pretende-se que sejam cumpridos os seguintes pontos:

- Recolha e análise dos ingredientes ativos de SA comercializados em websites e em estudos clínicos, para reforço do sistema imunitário;
- Seleção de ingredientes ativos com efeito fisiológico benéfico, a incluir na formulação teórica do SA, em conformidade com a legislação;
- Identificação das alegações de saúde/nutricionais a incluir na formulação teórica do SA;
- Elaboração da rotulagem e do folheto informativo do SA a desenvolver.

## **2. Métodos**

A metodologia na qual assenta este trabalho encontra-se dividida em duas partes, onde teve lugar a procura de SA em websites para análise dos respetivos ingredientes ativos e o posterior desenvolvimento da formulação teórica.

Assim, numa primeira parte efetuou-se um estudo descritivo e transversal, no sentido de identificar os SA, comercializados online, com referência ao reforço do sistema imunitário. O objetivo desta parte do trabalho é enumerar os ingredientes ativos mais frequentes nos SA, com atuação no sistema imunitário. A segunda parte do trabalho implicou uma pesquisa bibliográfica em bases de dados, também com a identificação de ingredientes ativos utilizados em diferentes estudos clínicos para reforço do sistema imunitário em situações de infeções respiratórias e/ou víricas, e discussão da sua eficácia, recorrendo à literatura usualmente utilizada pelos produtores de SA (ex: monografias de plantas e outras substâncias ativas; legislação existente). Além disso, a partir dos estudos selecionados identificaram-se também potenciais públicos-alvo ou situações específicas para o reforço da função imune. Todos estes dados foram depois analisados e serviram de base para a formulação teórica de SA, com vista a serem inovadores.

### **2.1. Identificação e Análise dos SA em Websites (Parte 1)**

A pesquisa dos suplementos em websites foi efetuada com recurso ao motor de busca mais usado em Portugal, o Google® (Search Engine Market Share Portugal, 2021) durante o mês de julho de 2020. Para a seleção dos websites a incluir no estudo foi elaborada uma equação de pesquisa: [Compra] AND [Suplemento alimentar] AND [Sistema imunitário] e adotados os seguintes critérios de inclusão: websites com venda para Portugal e SA que refiram benefícios a nível do sistema imunitário. A pesquisa foi efetuada na primeira página do motor de busca simulando a procura de um consumidor típico. Para a posterior análise dos ingredientes ativos foram excluídos SA repetidos, SA com o mesmo nome comercial e diferentes unidades.

### **2.2. Desenvolvimento da Formulação Teórica do SA (Parte 2)**

Para a segunda parte do trabalho, que inclui o desenvolvimento da formulação teórica do SA, o estudo decorreu em três fases: 1) pesquisa de ingredientes ativos a incluir nas formulações e identificação do público-alvo/situações em que os SA para reforço do sistema imunitário estão a ser estudadas; 2) discussão das evidências científicas dos ingredientes ativos mais frequentes nos SA obtidos em websites e também dos ingredientes ativos obtidos na pesquisa dos estudos clínicos com SA; 3) elaboração de uma formulação teórica de um SA.

### **2.2.1. Pesquisa de Ingredientes Ativos e Identificação de Públicos-Alvo**

Numa primeira fase, até setembro de 2020, foi feita uma pesquisa recorrendo à bases de dados PubMed com as seguintes palavras-chave “immunity”, “immune system”, “dietary supplements”, “supplementation”, “plant extracts”, “micronutrientes”, “vitamins”, “mushroom”, “viral infections”, “respiratory infections” e “COVID-19”, utilizando os operadores booleanos AND e OR, de modo a criar uma expressão de pesquisa. Utilizaram-se como critérios de inclusão: publicações nos últimos 5 anos (2016–2021); ensaios clínicos, estudos clínicos, ensaios clínicos controlados e ensaios controlados randomizados; estudos feitos em humanos; estudos elaborados com ingredientes ativos isolados e misturas (apenas no caso dos probióticos); estudos publicados na língua inglesa e estudos com referência ao sistema imunitário e infeções virais/respiratórias. Foram excluídos os SA associados à Medicina Tradicional Chinesa e à Medicina Ayurvédica.

Os artigos selecionados permitiram identificar os ingredientes ativos consumidos para tratamento/prevenção de infeções virais/respiratórias, com interferência no sistema imunitário, assim como a identificação do público-alvo dos respetivos estudos (ex: adultos; crianças; adolescentes; idosos; grávidas; desportistas); e/ou situações específicas associadas ao reforço do sistema imunitário.

### **2.2.2. Análise Científica dos Ingredientes Ativos Identificados**

Após a identificação dos ingredientes ativos nos SA comercializados online para reforço do sistema imunitário, e dos SA utilizados em estudos clínicos para prevenção/tratamento de infeções víricas/respiratórias, com influência no sistema imunitário, estes foram analisados quanto à recolha de:

- Evidências científicas da sua ação/indicação de uso;
- Posologia/Valor de Referência do Nutriente;
- Limites toleráveis máximos de consumo;
- Outras informações relevantes.

Para os ingredientes ativos identificados foi ainda feita uma pesquisa daqueles com alegações de saúde aprovadas, realçando os que têm benefícios a nível do sistema imunitário.

### **2.2.3. Formulação Teórica dos SA**

A formulação teórica do SA implicou a elaboração do rótulo do produto e respetivo folheto informativo. A rotulagem realizou-se através das seguintes etapas, cuja informação foi retirada da regulamentação previamente mencionada:

- a) Seleção das menções obrigatórias a colocar na rotulagem e de outras informações a prestar aos consumidores sobre os géneros alimentícios;
- b) Seleção das vitaminas e sais minerais que podem ser declarados nos SA, respetivas formas em que podem ser adicionados, respetivos valores de referência do nutriente (VRN), e limites máximos toleráveis;
- c) Seleção de outros ingredientes ativos;
- d) Seleção das alegações de saúde a colocar no SA e autorizadas;
- e) Seleção de outras informações a colocar na rotulagem;
- f) Elaboração da tabela de informação nutricional;
- g) Elaboração de folheto informativo.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1. Identificação e Análise dos SA em Websites (Parte 1)

Começando pela identificação e análise dos SA, a pesquisa resultou em 6 websites e 650 SA. Aplicados os critérios de inclusão/exclusão obtiveram-se 308 SA para identificação dos ingredientes ativos. A tabela seguinte (Tabela 1) indica as principais formas de apresentação dos SA analisados, cuja maioria surgiu sob a forma de cápsulas duras (78; 25,3%), seguindo-se os comprimidos (62; 20,1%), e as soluções orais (37; 12,0%).

**Tabela 1.** Listagem da totalidade dos SA recolhidos, segundo a forma de apresentação.

| Formas de apresentação    | Frequência |
|---------------------------|------------|
| Cápsulas duras            | 78 (25,3%) |
| Comprimidos               | 62 (20,1%) |
| Soluções orais            | 37 (12,0%) |
| Ampolas bebíveis          | 29 (9,4%)  |
| Cápsulas moles            | 24 (7,8%)  |
| Xaropes                   | 13 (4,2%)  |
| Comprimidos mastigáveis   | 12 (3,9%)  |
| Saquetas de pó            | 9 (2,9%)   |
| Comprimidos efervescentes | 9 (2,9%)   |
| Pastilhas para chupar     | 9 (2,9%)   |
| Spray oral                | 8 (2,6%)   |
| Óleos essenciais          | 8 (2,6%)   |
| Ampolas de pó             | 6 (1,9%)   |
| Elixir                    | 3 (<1%)    |
| Comprimidos sublinguais   | 1 (<1%)    |

Com foco no público-alvo, a maioria dos SA destinavam-se a adultos com as seguintes indicações de uso: reforço do sistema imunitário (alguns deles em particular para indivíduos com problemas respiratórios); reforço das defesas do organismo face a constipações e gripes; prevenção de gripes e constipações e contribuição para o normal funcionamento do sistema imunitário. Os SA com menção para uso exclusivo em crianças representavam 7,5% do total e apresentavam-se principalmente sob a forma de comprimidos mastigáveis/gomas, ampolas bebíveis, xaropes e soluções orais. Para situações específicas como a gravidez ou o auxílio à prática de desporto, essa indicação não surgiu nos SA

analisados. Pelo contrário, a maioria dos SA para uso em adultos não recomenda o uso em crianças, grávidas e na amamentação (ou aconselha apenas o seu uso com aconselhamento médico).

Seguiu-se a identificação dos ingredientes ativos presentes nos 308 produtos, cuja apresentação dos resultados foi dividida em diferentes categorias: plantas/extratos de plantas; vitaminas e minerais; e outras substâncias.

A tabela seguinte indica os 10 ingredientes com maior frequência nas três categorias (Tabela 2). De acordo com a mesma, as principais plantas presentes nos produtos com indicação para o sistema imunitário foram, com maior número, a equinácea (*Echinacea purpurea* e *E. angustifolia*), seguida do sabugueiro (*Sambucus nigra*), eucalipto (*Eucalyptus globulus* e *E. radiata*), tomilho (*Thymus vulgaris*) e roseira-brava (*Rosa canina*).

As espécies de *Echinacea* têm diferentes usos terapêuticos. Em particular, três espécies de *Echinacea*, nomeadamente a *E. purpurea*, *E. angustifolia* e *E. pallida*, têm sido utilizadas há anos como tratamento para infeções do trato respiratório e condições inflamatórias, incluindo constipações, tosse, bronquite, e inflamações da boca e faringe (Percival, 2000). As preparações de *Echinacea* representam um dos produtos mais vendidos nos EUA e Europa. A equinácea é conhecida por ser imunestimulante, e uma série de estudos suportam este efeito, com aumentos na imunidade inata e específica. No entanto, as atividades anti-inflamatórias têm sido reportadas, assim como os efeitos antimicrobianos, suportando o seu uso na medicina tradicional (Catanzaro et al., 2018).

Os sintomas associados ao aparelho respiratório superior são geralmente tratados com medicamentos não prescritos, antibióticos e antivirais. No entanto, face aos problemas de segurança e eficácia, surge a necessidade de procurar novas alternativas. O sabugueiro (*Sambucus nigra*) tem sido utilizado para tratar constipações e sintomas gripais (Hawkins et al., 2019).

O eucalipto é uma planta medicinal pertencente à família *Myrtaceae*, originária da Austrália, mas encontrado em todo o mundo, especialmente em regiões tropicais e subtropicais. Nos humanos, as folhas de eucalipto são utilizadas para reduzir a congestão nasal nas constipações, durante os meses frios de Inverno. Também o óleo essencial de eucalipto, rico em 1,8-cineol tem aplicações no alívio da congestão nasal, gripe, dores de garganta e bronquite (Farhadi et al., 2017).

Por sua vez, o tomilho (*Thymus vulgaris*), outra das plantas encontradas nos SA identificados, contém compostos ativos, como o timol e carvacrol. Experimentalmente, as atividades antimicrobianas, antioxidantes, antiespasmódicas e anti-inflamatórias têm sido demonstradas pela planta (Thapa & Farber, 2019).

**Tabela 2.** Principais ingredientes ativos presentes nos SA.

| Plantas/Extratos Plantas                                  |                                                              |                                                                                |                                                                |                                                    |                                         |                             |                          |                         |                              |                            |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Nome Comum                                                | Equinácea                                                    | Sabugueiro                                                                     | Eucalipto                                                      | Tomilho                                            | Roseira-brava                           | Acerola                     | Hortelã-pimenta          | Pinheiro                | Astrágalo                    | Pau d'Arco                 |
| Nome Científico                                           | <i>Echinacea purpurea</i> ;<br><i>Echinacea angustifolia</i> | <i>Sambucus nigra</i>                                                          | <i>Eucalyptus globulus</i> ;<br><i>Eucalyptus radiata</i>      | <i>Thymus vulgaris</i>                             | <i>Rosa canina</i>                      | <i>Malpighia emarginata</i> | <i>Mentha x piperita</i> | <i>Pinus sylvestris</i> | <i>Astragalus propinquus</i> | <i>Tabebuia impetigosa</i> |
| Frequência                                                | 61                                                           | 26                                                                             | 18                                                             | 14                                                 | 12                                      | 11                          | 9                        | 8                       | 6                            | 6                          |
| Vitaminas e Minerais                                      |                                                              |                                                                                |                                                                |                                                    |                                         |                             |                          |                         |                              |                            |
| Nome Comum                                                | Vitamina C                                                   | Vitamina B6                                                                    | Zinco                                                          | Vitamina D                                         | Selênio                                 | Vitamina E                  | Magnésio                 | Ferro                   | Cálcio                       | Vitamina B12               |
| Principais preparados vitamínicos ou substâncias minerais | Ácido L-ascórbico;<br>L-ascorbato de cálcio                  | Piridoxina;                                                                    | Gluconato de zinco;<br>Citrato de zinco;                       | Colecalciferol                                     | L-selenometionina;<br>Selenito de sódio | D-alfa-tocoferol            | Bisglicinato de Magnésio | Citrato ferroso         | Gluconato de cálcio          | Ácido fólico               |
| Frequência                                                | 65                                                           | 23                                                                             | 22                                                             | 21                                                 | 18                                      | 17                          | 14                       | 12                      | 11                           | 10                         |
| Outras Substâncias                                        |                                                              |                                                                                |                                                                |                                                    |                                         |                             |                          |                         |                              |                            |
| Nome Comum                                                | Propolis                                                     | Cogumelos Maitake, Shiitake, Reishi                                            | Probióticos (bactérias)                                        | Prebióticos (fibras)                               | Geleia Real                             | Óleo de fígado de bacalhau  | Óleo de peixe            | Mel de Acácia           | Óleo de fígado de tubarão    | Goma arábica               |
| Nome Científico/ Designação                               | Não Aplicável                                                | <i>Grifola frondosa</i><br><i>Lentinula edodes</i><br><i>Ganoderma lucidum</i> | <i>Lactobacillus casei</i><br><i>Lactobacillus acidophilus</i> | Fructo-oligosacarídeos;<br>Galacto-oligosacarídeos | Não Aplicável                           | Não Aplicável               | Não Aplicável            | Não Aplicável           | Não Aplicável                | <i>Acacia senegal</i>      |
| Frequência                                                | 42                                                           | 25                                                                             | 18                                                             | 13                                                 | 12                                      | 8                           | 6                        | 4                       | 3                            | 2                          |

Por fim, a *Rosa canina* consiste nos pseudofrutos de rosas, conhecidos pelo teor em polifenóis e vitamina C. As suas atividades biológicas têm sido atribuídas, em particular, a estes compostos, e incluem os efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antimutagénicos, anticarcinogénicos e anti-obesidade. Desta forma, são escassos ou praticamente inexistentes os estudos com referência ao seu uso em infeções respiratórias (Dadras et al., 2016).

Relativamente às vitaminas e minerais encontram-se com maior evidência a vitamina C, a vitamina B6, o Zn, a vitamina D, e o Se. Evidências recentes têm relatado a importância de algumas vitaminas e minerais como terapêutica de suporte para pacientes com COVID-19. A administração de doses acima das recomendadas diariamente, de vitamina D, C, E e zinco parecem ter efeitos benéficos com potencial redução da carga viral e do tempo de hospitalização. Estes nutrientes são bem conhecidos pelas propriedades antioxidantes e imunomoduladora. Deficiências nestes nutrientes pode resultar em disfunção imune e aumentar a suscetibilidade de infeção. De facto, a insuficiência em vitaminas e minerais tem sido observada em grupos de elevado risco de pacientes com COVID-19, como idosos, aumentando a morbilidade e risco de mortalidade (Shakoor et al., 2021).

Quanto à classe das outras substâncias, evidenciam-se os SA que incluem a propolis, cogumelos das espécies Maitake (*Grifola frondosa*), Shiitake (*Lentinula edodes*) e Reishi (*Ganoderma lucidu*) e probióticos contendo as estirpes *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* e *Saccharomyces thermophilus*. Os principais prebióticos encontravam-se sob a forma de fibras (fruto-oligosacáridos (FOS) e galacto-oligosacáridos – (GOS)) seguindo-se também como ingredientes incluídos desta categoria, a geleia real, óleo de fígado de bacalhau e óleo de peixe (fonte de ómega-3).

A propolis, um dos ingredientes ativos mais frequentes nos SA, é um produto produzido pelas abelhas e composto por resina, pólen, e outros constituintes das plantas. Esta substância exibe múltiplas funções, como atividade imunomoduladora, antioxidante, anti-inflamatória, anticancerígena, antibacteriana, antifúngica, antivírica e antiparasitária (Adachi et al., 2019).

Dados recentes, têm demonstrado que extratos de propolis e alguns dos seus compostos atuam contra vários alvos importantes no contexto fisiopatológico da COVID-19, como a redução da expressão na protease transmembranar, a serina 2 (TMPRSS2), e redução da ancoragem na enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que poderiam facilitar a entrada do vírus na célula (Berretta et al., 2019).

Por sua vez, os cogumelos são cada vez mais frequentes como ingredientes ativos nos SA. Existem centenas de espécies de cogumelos, embora apenas cerca de 20 tipos são cultivados comercialmente para fins culinários. O cogumelo *Lentinula edodes*, comumente conhecido por shiitake, é cultivado pelas suas qualidades culinárias e medicinais. Dados *in vitro* e em animais têm demonstrado a sua potencial atividade imunomoduladora, no entanto, são ainda escassos os estudos em humanos. No seu estudo, Dai et al., (2014), demonstraram que o consumo regular de shiitake (entre 5-10 g/dia) resultou numa melhoria da imunidade, visível pelo aumento da proliferação celular e pela ativação e aumento da produção de

imunoglobulina A secretora (Dai et al., 2015). De igual forma, estudos com polissacáridos de *Ganoderma lucidum* (Reishi) parecem aumentar as funções imunes do hospedeiro (ex: aumento da atividade das células natural killer (NK)) em pacientes com tumores sólidos (Gao et al., 2005).

Nos últimos anos, têm surgido estudos a relacionar a microbiota e o sistema imune, evidenciando as possibilidades da modulação da microbiota e da terapêutica bacteriana, na saúde. Além disso, estudos têm associado o intestino e das vias aéreas com a saúde e imunidade do trato respiratório inferior e superior. Desta forma, a modulação da microbiota intestinal e da imunidade pelos SA ou medicamentos poderá vir a ser importante na descoberta de soluções inovadoras, para a manutenção das infecções respiratórias. Os probióticos definem-se como microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios para a saúde do hospedeiro. A maioria dos probióticos são bactéria do ácido láctico, pertencendo ao *Lactobacillus spp.*, (atualmente com uma nova taxonomia que inclui *Lactocaseibacillus spp.*, *Lactiplantibacillus spp.*, *Levilactobacillus spp.*, *Ligilactobacillus spp.*, *Limosilactibacillus spp.*) ou *Bifidobacterium spp.* (Lehtoranta et al., 2020).

## **3.2. Formulação Teórica de Novos Produtos (Parte 2)**

### **3.2.1. Identificação dos Ingredientes Ativos nos Estudos e Públicos-Alvo**

Finalizada a análise aos principais ingredientes ativos encontrados nos SA recolhidos, teve lugar a primeira fase do desenvolvimento de formulações teóricas de SA que incluiu a pesquisa de ingredientes ativos na base de dados PubMed e identificação do público-alvo/situações em que os SA para reforço do sistema imunitário foram estudadas. Para tal, utilizaram-se apenas estudos clínicos realizados com SA. Na pesquisa, e após aplicação dos termos, obtiveram-se 186 estudos. Com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão ficaram para análise 41 artigos. A tabela seguinte (Tabela 3) enumera os principais ingredientes ativos incluídos nos estudos selecionados.

Observando a tabela 3, surgem três novas plantas identificadas nos estudos: a ashwagandha, a oliveira (folhas) e a moringa. Nas vitaminas e minerais foram identificados alguns dos principais nutrientes com alegações no sistema imunitário, e comuns aos encontrados nos SA comercializados em websites (vitaminas C, D e E, Se e Zn). Como outras substâncias ativas, os estudos referem predominantemente os probióticos (principais estirpes: *Lactobacillus plantarum*; *Lactobacillus paracasei*; *Lactobacillus casei*), seguindo-se os  $\beta$ -glucanos. Em relação ao público-alvo, os estudos foram feitos em diferentes populações (indivíduos saudáveis ou com alguma patologia específica), cujos dados se encontram referidos na tabela seguinte (Tabela 4). Grande parte dos estudos foram feitos em indivíduos saudáveis, onde se estudou a influência da suplementação, em situações de infecções respiratórias/virais, com influência nos parâmetros imunitários. Sabe-se que as infecções do trato respiratório superior são as mais

frequentes nos humanos, com uma prevalência estimada de dois a quatro episódios por pessoa e por ano, em adultos e de 6–8 episódios em crianças, ao ano (Fuller et al., 2017). Além disso, os idosos são um grupo particularmente vulnerável ao vírus influenza. Como tal, o uso de SA ou da vacinação é altamente recomendado. No entanto, no caso da vacina a eficácia pode ser reduzida na população mais idosa, face à imunosenescência (Fonollá et al., 2019).

**Tabela 3.** Principais substâncias ativas incluídas nos estudos clínicos.

| Ingredientes ativos                       |                   |
|-------------------------------------------|-------------------|
| <b>Plantas e extratos</b>                 | <b>Frequência</b> |
| Ashwagandha ( <i>Withania somnifera</i> ) | 1                 |
| Oliveira ( <i>Olea europeae</i> )         | 1                 |
| Moringa ( <i>Moringa oleifera</i> )       | 1                 |
| <b>Vitaminas e Minerais</b>               | <b>Frequência</b> |
| Vitamina D                                | 14                |
| Zinco                                     | 3                 |
| Vitamina C                                | 2                 |
| Vitamina E                                | 1                 |
| Selénio                                   | 1                 |
| <b>Outras substâncias</b>                 | <b>Frequência</b> |
| Probióticos                               | 14                |
| $\beta$ - Glucanos                        | 4                 |
| Propolis                                  | 1                 |
| Alga ( <i>Euglena gracilis</i> )          | 1                 |

**Tabela 4.** Público-alvo dos estudos selecionados na base de dados PubMed.

| <b>Público-alvo</b>          | <b>Frequência</b> |   |
|------------------------------|-------------------|---|
|                              | Crianças          | 6 |
| Indivíduos Saudáveis         | Adultos           | 6 |
|                              | Idosos            | 4 |
|                              |                   |   |
| Indivíduos Saudáveis/Atletas | 9                 |   |
| Indivíduos com HIV           | 6                 |   |
| Indivíduos com COVID-19      | 5                 |   |
| Indivíduos com Pneumonia     | 2                 |   |
| Indivíduos com Tuberculose   | 2                 |   |
| Indivíduos com Asma          | 1                 |   |
| Gravidez                     | 1                 |   |

Vários ingredientes ativos podem ter vantagens no aumento da eficácia à vacinação, assim como na prevenção/tratamento de infecções respiratórias em crianças, adultos, idosos ou desportistas. Por exemplo, sabe-se que o sistema imune é um alvo conhecido da vitamina D, que pode potenciar a resposta inata imune e também inibir o sistema adaptativo, e como tal, modular a resposta à vacinação. No entanto, um ensaio clínico realizado por Goncalves-Mendes et al., (2019) demonstrou que a suplementação com vitamina D em idosos com deficiência nesta vitamina (< 30 ng/mL) não pareceu ser efetiva na melhoria da produção de anticorpos à vacina da gripe (Goncalves-Mendes et al., 2019). Um outro estudo referiu que a administração de *L. coryniformis* K8 CECT5711 em idosos aumentou a resposta imune contra a vacina da gripe e diminuiu os sintomas associados a infecções respiratórias. A administração de probióticos pode também surgir como uma estratégia natural e segura para melhorar a eficácia das vacinas e proteger contra as infecções respiratórias mais comuns em populações suscetíveis (Fonollá et al., 2019).

No caso dos idosos, alguns estudos relatam que o consumo diário de  $\beta$ -1,3/1,6 glucano pode conferir proteção contra infecções respiratórias e reduzir a duração dos sintomas em idosos. Mais uma vez, estes efeitos podem estar relacionados com a função imune inata (Fuller et al., 2017).

Nas crianças, a relação entre os biomarcadores da função imune não está ainda bem elucidada. Além disso, em crianças saudáveis com níveis adequados de vitamina D, um aumento do seu consumo não confere vantagens adicionais para a função imune (Brett et al., 2018). Segundo Hauger et al., (2019), a suplementação no Inverno com vitamina D3 de 10  $\mu$ g/dia não afetou os marcadores da imunidade inata; enquanto com 20  $\mu$ g/dia conseguiu-se uma manutenção da capacidade para produzir alguns marcadores em crianças saudáveis (Hauger et al., 2019).

No âmbito dos minerais, sabe-se que alguns micronutrientes são conhecidos por contribuir para uma adequada resposta imune, incluindo o Zn e Se (Heller et al., 2021). A deficiência em Se parece ter impacto no sistema imune, reduzindo a proliferação das células T, a toxicidade mediada pelos linfócitos e a atividade das células exterminadoras naturais NK, importante para a imunidade antiviral (Ivory et al., 2017). As deficiências em micronutrientes como vitamina A, D e E, assim como em minerais (Zn, Se, Fe) podem levar a imunossupressão e a uma maior suscetibilidade à infeção. Uma má nutrição é considerada como a primeira causa de imunodeficiência em todo o mundo, com a deficiência em nutrientes a afetar o crescimento, o desenvolvimento intelectual, a mortalidade infantil, e a probabilidade de ocorrer infeção. (Katona & Katona-Apte, 2008).

Os probióticos são ingredientes ativos bastante estudados atualmente. No caso dos *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* as suas atividades imunomoduladoras têm sido extensivamente estudadas, podendo aumentar a resposta da imunoglobulina A, sugerindo que estas substâncias podem estabilizar a barreira imune intestinal e modular as respostas inflamatórias locais (Isolauri et al., 2001). Além disso, tem surgido um interesse crescente pelas espécies de *Bacillus* como probióticos, incluindo o *B. subtilis*, *B. cereus*, *B. coagulans*, e *B. licheniformis* (Cutting, 2011).

Os SA contendo probióticos podem modificar a flora intestinal e melhorar a função imune, reduzindo a frequência de infecções em grupos mais sensíveis (ex.: idosos ou crianças). Por exemplo, o *L. casei* reduziu os sintomas respiratórios em crianças e idosos, com diminuição da produção das citocinas pró-inflamatórias interleucina 1 (IL-1) e aumento da produção das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10 (Hor et al., 2018). Por sua vez, o consumo de *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 e *Lacticaseibacillus paracasei* 8700:2 parece proteger contra múltiplas constipações em adultos com propensão para este tipo de problema (Ahrén et al., 2021). No estudo de Busch et al., (2013) a combinação de *L. plantarum* HEAL9 e *L. paracasei* 8700:2 reduziu a incidência, severidade, e duração dos episódios de constipações comuns (Busch et al., 2013).

Outra população suscetível a infecções respiratórias são os atletas. Quando fazemos exercício, o período seguinte que vai de 3 a 72 h é conhecido por ser mais suscetível a doenças, face à função imune alterada. Consequentemente, as infecções do trato respiratório superior são uma queixa de saúde frequente em atletas (Nieman & Pedersen, 1999).

Outros dados sugerem que durante as competições com 2 a 3 semanas de duração, cerca de 7% dos atletas experimentam pelo menos um episódio de doença e cerca de metade destes são episódios respiratórios. Desta forma, alguns estudos têm demonstrado que o consumo de probióticos pode melhorar a inflamação de baixo grau e aumentar a resistência a infecções respiratórias do trato superior em atletas (Haywood et al., 2014). No seu estudo, Strasser et al., (2016), concluiu que a suplementação diária com probióticos foi associada a uma baixa frequência de infecções do trato respiratório superior em atletas (habituaados a treino de resistência), podendo ser benéfico no aumento da eficiência do treino, mas sem vantagens na *performance* dos atletas. Alguns destes efeitos parecem estar ligados com alterações no metabolismo do triptofano (Strasser et al., 2016). O *Lactobacillus plantarum* demonstrou um alívio nos sintomas de infecções do trato respiratório superior, por melhoria dos parâmetros inflamatórios e aumento das propriedades imunomodulatórias (Chong et al., 2019).

Ainda no caso dos atletas, a insuficiência em vitamina D pode estar associada a um maior risco de infecções do trato respiratório superior (Jung et al., 2018). Também de forma semelhante, sabe-se que o consumo de  $\beta$ -glucanos em SA ou incorporados na dieta, pode afetar a probabilidade de surgimento de infecções respiratórias em maratonistas (Mah et al., 2020).

Nos estudos identificados, alguns foram relativos ao consumo de SA em doentes COVID-19, a sua influência na imunidade e na melhoria dos sintomas/corso da doença. Embora várias possibilidades terapêuticas tenham sido testadas contra a doença, o tratamento mais adequado ainda não está estabelecido. A propolis é um produto natural com evidências consideráveis de imunorregulação e com atividades anti-inflamatórias. A adição da propolis aos procedimentos standard de tratamento resultaram em benefícios clínicos para os doentes com COVID-19 hospitalizados (ex.: redução no tempo de internamento) (Silveira et al., 2021).

Também no caso da vitamina D observou-se que a suplementação de elevadas doses pode ser efetiva, bem tolerada, e acessível aos doentes com COVID-19 (Annweiler et al., 2020).

Por fim surgiram alguns estudos sobre o consumo de SA em situações específicas como em indivíduos com tuberculose, pneumonia, com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e asma.

No caso de doentes com tuberculose, o uso da planta imunomoduladora ashwagandha (*Withania somnifera Linn.*) como adjuvante em combinação com os fármacos para a doença, demonstrou efeitos positivos nos sintomas dos doentes e nos parâmetros imunológicos (Kumar et al., 2018). Também a vitamina E tem um papel importante na melhoria da imunidade em pacientes com tuberculose (Hussain et al., 2019).

No caso da vitamina D, e apesar de apresentar efeitos imunomoduladores, pouco se sabe sobre os efeitos da suplementação no HIV. Num ensaio clínico realizado, observou-se que a suplementação com doses elevadas desta vitamina pode diminuir a ativação imunológica e os marcadores de exaustão associados à progressão da doença pelo HIV, mortalidade e comorbilidades relacionadas com a doença. (Eckard et al., 2018).

A vitamina D é uma molécula que modula a resposta imune, demonstrando efeitos anti-inflamatórios que são benéficos no controlo de doenças crónicas, como a asma. O tratamento de pacientes com asma, recorrendo à vitamina D reduziu as infeções respiratórias, efeito que parece estar relacionado com o aumento da catelicidina LL-37 (um peptídeo antimicrobiano que exerce diversas funções modulatórias sobre a resposta imune) (Ramos-Martinez et al., 2018).

### **3.2.2. Evidências Científicas Para os Ingredientes Ativos identificados**

Após a identificação dos ingredientes ativos nos SA em websites e nos estudos clínicos, procurou-se evidências científicas para todas as substâncias, recorrendo à legislação e a monografias de plantas e das outras substâncias ativas, tal como o recomendado no fabrico dos suplementos. A informação encontra-se resumida nas tabelas 5, 6 e 7.

**Tabela 5. Evidências dos ingredientes ativos (vitaminas e minerais).**

| Ingrediente Ativo                                                                 | Evidências da Atividade/Indicação de Uso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Posologia/VRN                                                                                                                                                                                                                            | Outras Informações                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Referência                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Vitamina A<br>(expressa em equivalentes de retinol ou em unidades internacionais) | Retinal: Essencial para a normal função da retina, particularmente na adaptação da visão ao escuro;<br>Retinol/ácido retinóico: necessário para manter a integridade estrutural e funcional do tecido epitelial e sistema imunitário, diferenciação e proliferação celular, crescimento ósseo, função testicular e ovárica, e desenvolvimento embrionário | VRN = 800 µg<br>As doses terapêuticas devem ser dadas com aconselhamento médico. Por exemplo, na fibrose cística, doses de 1200-3300 µg (4000-10000 unidades) por dia podem ser dadas.                                                   | Valores relativos aos limites superiores toleráveis: 3000 µg de equivalentes de retinol/dia nos adultos (estes valores não se adequam a mulheres pós-menopáusicas – risco fratura óssea)                                                                                                              | (Mason, 2007; EFSA, 2006; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018) |
| Vitamina B6                                                                       | Atua como cofator de enzimas envolvidas em mais de 100 reações que afetam o metabolismo das proteínas, lípidos e hidratos de carbono. Elevadas doses podem ser usadas no tratamento do síndrome pré-menstrual, depressão, síndrome de Down, autismo, doença de Hodgkin e doença de Parkinson                                                              | VRN = 1,4 mg<br>Como SA é habitual a dose de 2-5 mg/dia                                                                                                                                                                                  | Valores relativos aos limites superiores toleráveis: 25 mg/dia                                                                                                                                                                                                                                        | (Mason, 2007; EFSA, 2006; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018) |
| Vitamina B12                                                                      | Envolvida na degradação da valina. Necessária para a replicação celular, hematopoiese e síntese nucleoproteica. Como possíveis indicações temos: melhoria da cognição; no envelhecimento; defeitos do tubo neuronal, esclerose múltipla, desordens do sono e problemas cardiovasculares                                                                   | VRN = 2,5 µg<br>O consumo médio de vitamina B12 é cerca de 2-6 µg/dia, proveniente da alimentação. Os SA disponíveis no mercado contêm normalmente doses entre 1-5 µg.                                                                   | Valores relativos aos limites superiores toleráveis: sem dados definidos. A deficiência nesta vitamina pode ocorrer em vegetarianos e outras doenças que afetem a absorção da cobalamina.                                                                                                             | (Mason, 2007; EFSA, 2006; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018) |
| Vitamina C                                                                        | É importante para a formação do colagénio, e para a atividade ótima de muitas enzimas. Atua como antioxidante e melhora a absorção intestinal do ferro. Muitas alegações de saúde têm sido associadas a elevadas doses de vitamina C (250-10000 mg/dia), incluindo na prevenção e tratamento de constipações, infeções, stress, cancro e aterosclerose.   | VRN = 80 mg<br>Os SA disponíveis no mercado recomendam o consumo entre 25 e 1500 mg/dia. Apesar do uso de SA com teores até 10 g/dia para a prevenção de gripes e outras condições, a tolerabilidade de tais doses não está determinada. | Valores relativos aos limites superiores toleráveis: sem dados definidos. Dados disponíveis sugerem que suplementação diária de vitamina C até 1g, em adição à dieta normal, não está associada a efeitos gastrointestinais, mas que efeitos agudos podem ocorrer em doses mais elevadas (3-4 g/dia). | (Mason, 2007; EFSA, 2006; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018) |

**Tabela 5. Evidências dos ingredientes ativos (vitaminas e minerais) (Continuação).**

| Ingrediente Ativo                                                                                                                                   | Evidências da Atividade/Indicação de Uso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Posologia/VRN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Outras Informações                                                                                                                                                                                                                                                        | Referência                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Vitamina D                                                                                                                                          | Essencial para a promoção, absorção e uso do cálcio e fósforo, e normal calcificação do esqueleto. Juntamente com a hormona paratiroide e calcitonina, regula a concentração sérica de cálcio e fosfato no sangue à medida que é necessário, e mobiliza o cálcio do osso. Mantém a função neuromuscular e outros processos celulares, incluindo o sistema imune e produção de insulina. | <p>VRN = 5 µg</p> <p>Uma dose adequada de vitamina D na maioria dos casos é de 10 µg (400 UI)/dia. Para a prevenção de fraturas em idosos, existem evidências que doses elevadas de 20 µg (800 UI) com cálcio (1200 mg/dia) pode ser necessário.</p> <p>Em Portugal, e segundo as recomendação da Direção Geral da Saúde, dose superior a 400 UI pressupõe uma medicação suplementar intencionalmente prescrita, sendo admissíveis dosagens de 1000 UI (25 µg)/dia e até 4 000 UI (100 µg)/dia. Doses diárias superiores e por períodos prolongados correm o risco de efeitos secundários</p> | <p>Valores relativos aos limites superiores toleráveis: 100 µg/dia (adultos)</p> <p>Uma Unidade Internacional (UI) define-se como a atividade de 0,025 µg de colecalciferol</p>                                                                                           | (Mason, 2007; EFSA, 2006; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018) |
| Vitamina E<br>100 IU de vitamina E natural = 66.7 mg alfa-tocoferol (100×0.67);<br>100 IU de vitamina E sintética = 45 mg alfa tocoferol (30×0.45). | Antioxidante, protegendo os ácidos gordos polinsaturados nas membranas e outras estruturas críticas celulares de radicais livres e produtos de oxidação. Atua em conjunto com o Se (cofator para a glutathione peroxidase), e também com a vitamina C e enzimas, como a superóxido dismutase e catalase.                                                                                | <p>VRN = 12 mg</p> <p>Os SA disponibilizam entre 10-1000 mg/dia</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Valores relativos aos limites superiores toleráveis: 300 mg/dia (adultos)</p> <p>Consumos orais elevados podem aumentar os problemas de coagulação em indivíduos com deficiência de vitamina K causados pela mal absorção ou devido à terapia com anticoagulantes.</p> | (Mason, 2007; EFSA, 2006; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018) |
| Zinco                                                                                                                                               | Oligoelemento mais abundante no corpo humano após o Fe. Essencial para o desenvolvimento, função neuronal e imunocompetência. Importante para o metabolismo proteico, lipídico e de hidratos de carbono.                                                                                                                                                                                | VRN = 10 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Valores relativos aos limites superiores toleráveis: 25 mg/dia (adultos)</p> <p>A associação com vitamina A, cálcio e fósforo é benéfica.</p>                                                                                                                          | (Mason, 2007; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018)             |

**Tabela 5. Evidências dos ingredientes ativos (vitaminas e minerais) (continuação).**

| Ingrediente Ativo | Evidências da Atividade/Indicação de Uso                                                                                                                                                      | Posologia/VRN                                                 | Outras Informações                                                         | Referência                                                                |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Magnésio          | Importante papel ao nível do metabolismo energético e síntese proteica. Essencial na manutenção da homeostase do cálcio, sódio e potássio.                                                    | VRN = 375 mg<br>Como SA é habitual a dose de 100–500 mg/dia   | Valores relativos aos limites superiores toleráveis: 3 g/dia (adultos)     | (Mason, 2007; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018) |
| Cálcio            | Papel estrutural nos ossos e dentes. Essencial para a estrutura celular, coagulação do sangue contração muscular, transmissão nervosa e função enzimática e hormonal.                         | VRN = 800 mg<br>Como SA é habitual a dose de 1000–1200 mg/dia | Valores relativos aos limites superiores toleráveis: 2000 mg/dia (adultos) | (Mason, 2007; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018) |
| Fósforo           | Envolvido em vários processos fisiológicos, como o ciclo celular, equilíbrio ácido-base e a regulação e sinalização celular. Possui como função importante a mineralização de ossos e dentes. | VRN = 700 mg<br>Como SA é habitual a dose de 300 mg/dia       | Valores relativos aos limites superiores toleráveis: 4000 mg/dia (adultos) | (Mason, 2007; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018) |
| Ferro             | Componente da hemoglobina e mioglobina envolvida em várias funções metabólicas incluindo o transporte e armazenamento de oxigênio e síntese de DNA.                                           | VRN = 14 mg<br>Como SA é habitual a dose de 10–17 mg/dia      | Valores relativos aos limites superiores toleráveis: 50 mg/dia (adultos)   | (Mason, 2007; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018) |
| Selênio           | Importantes funções enzimáticas, mecanismo antioxidante e efeitos relacionados com a resposta imunológica. Comumente é adicionado a produtos com vitamina E e vitamina A.                     | VRN = 55 µg<br>Como SA é habitual a dose de 50–100 µg/dia     | Valores relativos aos limites superiores toleráveis: 290 µg/dia (adultos)  | (Mason, 2007; Reg. (UE) N.º 1169/2011, 25 de outubro de 2011; EFSA, 2018) |

**Tabela 6.** Evidências dos ingredientes ativos (plantas/extratos de plantas).

| Planta/Extrato                                         | Evidências da Atividade/Indicação de Uso                                                                                                                                                                                                    | Posologia                                                                                   | Outras Informações                                                                                                                                                                                         | Referência                |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <i>Eucalipto</i><br>( <i>Eucalyptus globulus</i> )     | Sintomas gerais da gripe e dores musculares localizadas; tosse e constipações do trato respiratório; expetorante                                                                                                                            | 100–200 mg (2–3X/dia)                                                                       | Dados inconclusivos quanto ao uso oral em crianças, mas uso cutâneo aprovado em crianças e idosos (ex: gel peitoral); doses elevadas do óleo essencial causa distúrbios do SNC e queixas gastrointestinais | (EMA, 2013a; Mason, 2007) |
| <i>Tomilho</i><br>( <i>Thymus vulgaris</i> )           | Expetorante para alívio da tosse e dos sintomas de bronquite e acumulação de muco no trato respiratório; Catarro do trato respiratório superior; tratamento de suporte da estomatite e halitose                                             | 1–2 g/dia (preparações equivalentes)                                                        | Substâncias críticas (Monoterpenos: cânfora, carvacrol, eucaliptol)                                                                                                                                        | EMA, 2013b; Mason, 2007)  |
| <i>Roseira-brava</i><br>( <i>Rosa canina</i> )         | Sem monografia                                                                                                                                                                                                                              | Sem monografia                                                                              | Sem monografia                                                                                                                                                                                             |                           |
| <i>Acerola</i><br>( <i>Malpighia emarginata</i> )      | Sem monografia                                                                                                                                                                                                                              | Sem monografia                                                                              | Sem monografia                                                                                                                                                                                             |                           |
| <i>Hortelã-pimenta</i><br>( <i>Mentha × piperita</i> ) | Alívio dos sintomas da gripe (tosse); alívio da dor muscular localizada e prurido localizado<br>Tratamento sintomático de distúrbios digestivos, como flatulência, síndrome cólon irritável, tratamento sintomático de tosse e constipações | 0,08–0,12 ml óleo essencial (3–4x/dia);<br>3–6 g/dia;<br>1,5–3 g em 150 ml de água (3x/dia) | Dados inconclusivos quanto ao uso em crianças;<br>Substâncias críticas (mentol, mentona, eucaliptol)                                                                                                       | (EMA, 2019; Mason, 2007)  |
| <i>Pinheiro</i><br>( <i>Pinus sylvestris</i> )         | Catarro do trato respiratório superior                                                                                                                                                                                                      | 1–3 g/dia                                                                                   | Sem dados                                                                                                                                                                                                  | (Mason, 2017)             |
| <i>Astrálogo</i><br>( <i>Astragalus propinquus</i> )   | Usado em gripes; atividade antivírica; propriedades adaptogênicas, manutenção do sistema imunitário.                                                                                                                                        | 2–4,8 g (raiz-extrato seco) (1x/dia)<br>Tintura: 2–4 ml (3x/dia)                            | Planta segura                                                                                                                                                                                              | (AltMedRev, 2003)         |
| <i>Pau d'Arco</i><br>( <i>Tabebuia impetigosa</i> )    | Sem monografia                                                                                                                                                                                                                              | Sem monografia                                                                              | Sem monografia                                                                                                                                                                                             |                           |
| <i>Moringa</i><br>( <i>Moringa oleifera</i> )          | Sem monografia                                                                                                                                                                                                                              | Sem monografia                                                                              | Sem monografia                                                                                                                                                                                             |                           |
| <i>Oliveira</i><br>( <i>Olea europaea</i> )            | Promover a eliminação renal de água; Ação antioxidante                                                                                                                                                                                      | Folhas (pó): 630–1375 mg/dia                                                                | Não usar em < 18 anos; Uso por 2–4 semanas; Contraindicações em doença severa cardíaca ou renal                                                                                                            | (EMA, 2017)               |

**Tabela 6. Evidências dos ingredientes ativos (plantas/extratos de plantas) (Continuação).**

| Planta/Extrato                                 | Evidências da Atividade/Indicação de Uso                                                                                                                                                   | Posologia                                                                                                                     | Outras Informações                                                                               | Referência               |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Equinácea<br>( <i>Echinacea purpurea</i> )     | Ajudar a combater sintomas gripais e infecções especialmente do trato respiratório superior; prevenção e tratamento a curto prazo de tosse e constipações                                  | 2,5 – 6 g (partes aéreas/ extrato seco);<br>1,5-4,5 g (raiz/extrato seco);<br>3-5,5 g (extrato fluido) /dia                   | Dados inconclusivos quanto ao uso em crianças, grávidas e lactantes                              | (Mason, 2007)            |
| Equinácea<br>( <i>Echinacea angustifolia</i> ) | Alívio de dores de garganta e sintomas de infecção do trato respiratório superior; terapia adjuvante e profilaxia das infecções recorrentes do trato respiratório superior (constipações). | 1-3 g (raiz e partes aéreas – extrato seco) 3x/dia;<br>0,5-1 g (extrato fluido) 3x/dia;<br>6-9 ml de sumo;<br>300 mg (3x/dia) | Dados inconclusivos quanto ao uso em grávidas e lactantes;<br>Não usar em crianças com < 12 anos | (Mason, 2007)            |
| Sabugueiro<br>( <i>Sambucus nigra</i> )        | Combate aos sintomas da gripe; Uso na tosse e constipações                                                                                                                                 | 2-5 g (3x/dia)<br>10-15 g/dia                                                                                                 | Dados inconclusivos quanto ao uso em crianças, grávidas e lactantes                              | (EMA, 2018; Mason, 2007) |

**Tabela 7. Evidências dos ingredientes ativos (outras substâncias).**

| Substância                                                                                                                         | Evidências da Atividade/Indicação de Uso                                                                                                         | Posologia                                                                    | Outras Informações                                                                                    | Referência                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Propolis                                                                                                                           | Propriedades antioxidantes. Utilizado no alívio de dores de garganta e outros sintomas de infecção ao nível do trato respiratório superior       | 0,2 – 0,6 g (extrato seco e fluido) por dia                                  | Informações escassas sobre efeitos adversos, mas bem tolerada                                         | (Health Canada, 2018a)              |
| Cogumelo Maitake<br>( <i>Grifola frondosa</i> )                                                                                    | Propriedades adaptogênicas e de resistência ao stress. Ação imunomoduladora que reforça o sistema imunitário                                     | 1,6 – 7 g (extrato seco e fluido) por dia                                    | Ao ser uma fonte de polissacarídeos exige atenção especial à condição de diabetes                     | (Health Canada, 2018b)              |
| Cogumelo Shiitake<br>( <i>Lentinula edodes</i> )                                                                                   | Sem monografia                                                                                                                                   | Sem monografia                                                               | Longa história de consumo; presença de lentinano ( $\beta$ -glucanos)                                 | (EFSA, 2010)                        |
| Cogumelo Reishi<br>( <i>Ganoderma lucidum</i> )                                                                                    | Ação antioxidante, resistência ao stress e imunomoduladora                                                                                       | 1,5 – 6 g (extrato seco e fluido) por dia                                    | Ingerir com alimentos; uso em > 18 anos                                                               | (Health Canada, 2019)               |
| Probióticos ( <i>L. casei</i> ; <i>L. acidophilus</i> ; <i>L. plantarum</i> ; <i>B. animalis ssp. lactis</i> ; <i>B. bifidum</i> ) | Prevenir/tratar diarreia; aliviar tolerância lactose; prevenir/tratar infecções vaginais; reforço sistema imunitário; tratar condições alérgicas | 1,0 x 10 <sup>7</sup> Unidades Formadoras de Colônias (CFU) ou mais, por dia | Sem interações ou contraindicações reportadas; muitos requerem refrigeração para manter a viabilidade | (Health Canada, 2021a; Mason, 2007) |

**Tabela 7. Evidências dos ingredientes ativos (outras substâncias) (continuação).**

| Substância                                                                | Evidências da Atividade/Indicação de Uso                                                                                                                                                                                                           | Posologia                                                                                                                        | Outras Informações                                                                                                                                                                                                                                          | Referência             |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Prebióticos: Fructo-oligosacarídeos (FOS) e Galacto-oligosacarídeos (GOS) | Ingredientes alimentares não digeríveis cujos benefícios passam por estimular seletivamente o crescimento e/ou a atividade de um ou um número limitado de bactérias residentes no intestino.                                                       | 9 g FOS ou 9 g de FOS + inulina/dia                                                                                              | O consumo excessivo pode causar mal-estar intestinal.<br>Evitar o consumo junto com medicamentos e outros SA à base de fibra                                                                                                                                | (Mason, 2007)          |
| Geleia Real                                                               | Benefícios na anorexia, fadiga, dor de cabeça e hipercolesterolemia. Atividade vasodilatadora, antioxidante e antimicrobiana.                                                                                                                      | Dose não estabelecida;<br>SA entre 250–500 mg/dia;<br>Não exceder 6 g/dia                                                        | Embora existem benefícios comprovados, não existem evidências científicas que suportem o seu uso; evitar na asma                                                                                                                                            | (Health Canada, 2021b) |
| Mel de Acácia                                                             | Sem monografia                                                                                                                                                                                                                                     | Sem monografia                                                                                                                   | Sem monografia                                                                                                                                                                                                                                              |                        |
| Óleo de peixe (ex: óleo fígado bacalhau/tubarão)                          | Dois tipos: óleo fígado peixe e óleo corpo peixe;<br>Fontes de ALA, DHA e EPA usados para promover a saúde no geral; benefícios cardiovasculares; redução dos triglicerídeos; melhoria cognitiva; desenvolvimento olhos e nervos crianças          | Óleo fígado bacalhau: 0,7–3,7 g/dia<br><br>SA contêm em óleo peixe: 100–2500 mg (total 3 g/dia)<br>Doses entre 1–2 g (adequadas) | Doses aprovadas para crianças;<br>Consumir pelo menos duas porções de peixe/semana<br>Óleo fígado bacalhau (fonte de vitamina A e D que podem ser tóxicas em elevada quantidade)<br>Largas doses podem aumentar o risco de hemorragia (afetam a coagulação) | (Mason, 2007)          |
| Alga ( <i>Euglena gracilis</i> )                                          | Sem monografia                                                                                                                                                                                                                                     | Sem monografia                                                                                                                   | Sem monografia                                                                                                                                                                                                                                              |                        |
| $\beta$ -Glucanos                                                         | Hidratos de carbono, encontrados maioritariamente em plantas (ex: aveia), algas, leveduras ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )<br>Reduz o colesterol; manutenção do metabolismo da glucose; fonte de fibra; bom funcionamento do sistema digestivo | 4 g<br><br>2–10 g de $\beta$ -Glucanos/dia (fonte vegetal)                                                                       | Evitar o consumo junto com outros alimentos/medicamentos com fibra                                                                                                                                                                                          | (Health Canada, 2021c) |

### 3.2.3. Formulação Teórica de um SA para Desportistas

Finalizada a pesquisa foi possível proceder-se ao desenvolvimento da formulação teórica propriamente dita. Perante a análise dos resultados obtidos, decidiu-se elaborar a fórmula teórica de um SA direcionado para desportistas ou indivíduos sujeitos a treinos físicos frequentes, para reforço do sistema imunitário com atuação em situações de infeções do trato respiratório superior (ex: gripes,

constipações). A escolha deste produto em específico, que pela pesquisa feita não tem exemplos no mercado, deveu-se ao facto de os agentes infecciosos, como o HIV, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e Influenza continuarem a ameaçar a saúde pública. Os vírus são os agentes mais comuns associados às infeções do trato respiratório, que incluem os rinovírus, o vírus influenza, o vírus humano parainfluenza, o adenovírus, e o coronavírus. Além disso, ao exercício físico prolongado e treinos intensos associa-se a depressão das funções do sistema imune podendo assim aumentar o risco de infeções oportunistas (Gleeson, 2016). As causas da depressão imune após exercício prolongado parecem estar relacionadas com aumentos nas hormonas circulantes relacionadas com o stress (ex: adrenalina e cortisol), alterações no balanço de citocinas pró/anti-inflamatórias e aumento do stress oxidativo (Mohr et al., 2020).

Assim, o sistema imunitário inato revela-se essencial para a deteção inicial de vírus invasores e consequente ativação da imunidade adaptativa. Considerando a pandémica COVID-19, nutrientes que possam otimizar o sistema imunitário a prevenir ou reduzir o risco de uma severa progressão desta infeção viral, são também relevantes (Takeuchi & Akira, 2009). Para o desenvolvimento teórico foram selecionados os ingredientes ativos de acordo com a especificação do produto, em conformidade com a legislação e respeitando as questões de eficácia e segurança (identificação de efeitos adversos, contraindicações, interações e/ou incompatibilidades).

A tabela seguinte (Tabela 8), ilustra a formulação teórica do SA para reforço do sistema imunitário em desportistas, com o objetivo de atuar em infeções do trato respiratório superior, identificando os ingredientes ativos selecionados para o SA. Optou-se por selecionar ingredientes ativos com alegações comprovadas no sistema imunitário e outras substâncias com maior frequência nos SA identificados nas pesquisas anteriores, e cuja literatura refere efeitos benéficos a nível do sistema imunitário e desporto.

**Tabela 8.** Formulação teórica do suplemento alimentar para desportistas.

| Ingrediente ativo                                     | Por cápsula                     | % VRN* |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|--------|
| Vitamina C (ácido L-ascórbico)                        | 80 mg                           | 100 %  |
| Vitamina D (Colecalciferol)                           | 6 µg                            | 120 %  |
| Vitamina E (D-α-tocoferol)                            | 9,6 mg                          | 80 %   |
| Zinco (gluconato de zinco)                            | 12 mg                           | 120 %  |
| Selénio (seleniometionina)                            | 55 µg                           | 100 %  |
| Probióticos ( <i>Lactobacillus acidophilus</i> )      | 5 mg (1 × 10 <sup>9</sup> CFUs) | **     |
| Probióticos ( <i>Lactobacillus plantarum</i> )        | 5 mg (1 × 10 <sup>9</sup> CFUs) | **     |
| Probióticos ( <i>Lactobacillus casei</i> )            | 5 mg (1 × 10 <sup>9</sup> CFUs) | **     |
| Prebióticos (Fruto-oligossacarídeos- (FOS))           | 50 mg                           | **     |
| Shiitake ( <i>Lentinula edodes</i> ) (30% β-glucanos) | 300 mg                          | **     |

\* Valor de Referência do Nutriente (DDR) estabelecido no Regulamento (UE) n.º 1169/2011, de 25 de outubro

\*\* VNR Não estabelecido

## **Justificação da Formulação Teórica**

Dos dados obtidos é possível observar que algumas vitaminas e minerais são comuns nos SA comercializados e nos estudos clínicos analisados, e como tal foram selecionados para a formulação. Trata-se de vitaminas e minerais com alegações de saúde autorizadas para o sistema imunitário, como a vitamina C, D, o Zn e Se. Para além do reforço do sistema imunitário, outras alegações estão aprovadas para estes nutrientes e para a vitamina E (também selecionada), visível na tabela seguinte (Tabela 9).

**Tabela 9.** Alegações de saúde das vitaminas e minerais encontrados nas pesquisas efetuadas.

| <b>Ingrediente Ativo</b> | <b>Alegações de Saúde Autorizadas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vitamina C               | Manter a função imunológica normal durante / após exercícios físicos intensos<br>Contribui para a formação normal de colagénio para a função normal dos vasos sanguíneos<br>Contribui para a formação normal de colagénio para a função normal dos ossos<br>Contribui para a formação normal de colagénio para a função normal da cartilagem<br>Contribui para a formação normal de colagénio para a função normal das gengivas<br>Contribui para a formação normal de colagénio para a função normal da pele<br>Contribui para a formação normal de colagénio para a função normal dos dentes<br>Contribui para o metabolismo normal de produção de energia<br>Contribui para o funcionamento normal do sistema nervoso<br>Contribui para a função psicológica normal<br>Contribui para o funcionamento normal do sistema imunológico<br>Contribui para a proteção das células do stress oxidativo<br>Contribui para a redução do cansaço e fadiga<br>Contribui para a regeneração da forma reduzida de vitamina E<br>Aumenta a absorção de ferro |
| Vitamina D               | Contribui para a absorção / utilização normal de cálcio e fósforo<br>Contribui para os níveis normais de cálcio no sangue<br>Contribui para a manutenção de ossos normais<br>Contribui para a manutenção da função muscular normal<br>Contribui para a manutenção de dentes normais<br>Contribui para o funcionamento normal do sistema imunológico<br>Papel no processo de divisão celular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vitamina E               | Contribui para a proteção das células do stress oxidativo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Selénio                  | Contribui para a espermatogénese normal<br>Contribui para a manutenção do cabelo normal<br>Contribui para a manutenção das unhas normais<br>Contribui para o funcionamento normal do sistema imunológico<br>Contribui para a função normal da tiroide<br>Contribui para a proteção das células do stress oxidativo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**Tabela 9.** Alegações de saúde das vitaminas e minerais encontrados nas pesquisas efetuadas (cont.).

| Ingrediente Ativo                                         | Alegações de Saúde Autorizadas                                           |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Zinco                                                     | Contribui para a síntese normal de DNA                                   |
|                                                           | Contribui para o metabolismo ácido-base normal                           |
|                                                           | Contribui para o metabolismo normal dos carboidratos                     |
|                                                           | Contribui para a função cognitiva normal                                 |
|                                                           | Contribui para a fertilidade e reprodução normais                        |
|                                                           | Contribui para o metabolismo normal dos macronutrientes                  |
|                                                           | Contribui para o metabolismo normal dos ácidos gordos                    |
|                                                           | Contribui para o metabolismo normal da vitamina A                        |
|                                                           | Contribui para a síntese normal de proteínas                             |
|                                                           | Contribui para a manutenção de ossos normais                             |
|                                                           | Contribui para a manutenção de cabelos, unhas e pele normais             |
|                                                           | Contribui para a manutenção dos níveis normais de testosterona no sangue |
|                                                           | Contribui para a manutenção da visão normal                              |
|                                                           | <b>Contribui para o funcionamento normal do sistema imunológico</b>      |
| Contribui para a proteção das células do stress oxidativo |                                                                          |
| Papel no processo de divisão celular                      |                                                                          |

A escolha das vitaminas C, D e E, deve-se aos vários estudos que referem vantagens na função imune assim como ao facto de as alegações autorizadas serem ao nível da manutenção do normal funcionamento do sistema imunitário. A vitamina C é um agente antioxidante bem conhecido em humanos, reduzindo a duração dos sintomas de constipações comuns, embora este efeito não seja ainda totalmente claro. Além disso, a suplementação com esta vitamina melhora a função do sistema imune, assim como a atividade antimicrobiana e das células NK, para além da proliferação de linfócitos (Shaik-Dasthagirisaheb et al., 2013). As vitaminas D e E são também bem conhecidas pelos seus efeitos antioxidantes e imunomoduladores (Shakoor et al., 2021). Dados publicados têm ainda demonstrado que a deficiência em um ou mais nutrientes (vitamina, C, D e Zn) podem comprometer a resposta imune, tornando o indivíduo mais vulnerável às infeções virais e a um pior prognóstico da doença (Name et al., 2020). No caso da vitamina D, as doses preventivas recomendadas para um uso a longo prazo devem ser  $\leq 100 \mu\text{g D3}/\text{dia}$ , de forma a evitar a hipercalcúria associada ao risco de cálculos renais e hipercalcemia (EFSA, 2012). A suplementação com Zn tem efeitos não apenas na inflamação associada à COVID-19, mas também no agente SARS-CoV-2. Quanto a doses a usar como prevenção, sabe-se que, a longo prazo, um consumo  $\leq 25 \text{ mg}/\text{dia}$  é recomendado, uma vez que doses elevadas de Zn podem alterar o teor de Cu no organismo (EU Scientific Committee on Food, 2003). Tendo em conta que o sulfato de zinco (inorgânico) e o gluconato de zinco (orgânico) constituem as substâncias minerais à base de zinco mais utilizadas na suplementação humana (Haase et al., 2008), selecionou-se para o SA o gluconato de zinco. O zinco orgânico está a ganhar popularidade possivelmente devido à sua boa biodisponibilidade, associada à

proteção do íon zinco da formação de complexos insolúveis no trato gastrointestinal, facilitando desta forma a absorção (Rider et al., 2010).

A deficiência em Se, juntamente com o aumento do stress oxidativo no hospedeiro, pode alterar o genoma viral de um vírus patogénico normalmente leve para um agente altamente virulento, após a sua entrada no hospedeiro (Harthill, 2011). O potencial efeito protetor do Se é explicado pelo seu papel como cofator essencial num grupo de enzimas que, juntamente com a vitamina E, trabalham para reduzir a formação de espécies reativas de oxigénio. Estas espécies reativas em excesso podem ativar alterações oxidativas tanto nos microorganismos invasores, como nas células do hospedeiro. No SA em foco, o selénio escolhido apresenta-se na forma de selénio orgânico, com maior biodisponibilidade face às formas de selénio inorgânico. O selénio orgânico é covalentemente ligado a selenoproteínas pela substituição do enxofre no aminoácido metionina formando seleniometionina (Allan et al., 1999).

Por fim, existem evidências, ainda que limitadas, de que a ingestão de alguns aminoácidos, de  $\beta$ -glucanos, de probióticos, de extratos de plantas (em particular ricas em polifenóis), de vitaminas (como a vitamina D), e o zinco podem reforçar a imunidade e reduzir o risco de infeções em atletas (Gleeson, 2016). No caso dos SA, sabe-se que estes têm um impacto positivo em diversas doenças, no entanto, a maioria dos estudos focam-se em populações com patologias específicas.

Segundo dados da literatura que demonstraram que a suplementação de probióticos em adultos saudáveis pode levar a uma melhoria transitória na microbiota intestinal (Khalesi et al., 2019), na formulação do SA utilizaram-se três espécies. Na população de atletas, probióticos específicos podem reduzir o número, a severidade e a duração de episódios de infeções do trato respiratório superior. A variabilidade na microbiota dos atletas parece estar relacionada com o nível de atividade do hospedeiro face à população sedentária, com as diferenças a relacionarem-se primeiramente com o volume de exercício e a quantidade de proteína consumida (Mohr et al., 2020). Os probióticos aumentam o nível de interferões tipo I; o número e atividade das células NK, células T e células com antigénios; e o nível de anticorpos específicos nos pulmões. As espécies de probióticos regulam o equilíbrio dinâmico entre as citocinas imunorregulatórias e pró-inflamatórias (Darbandi et al., 2021).

Apesar da maioria dos estudos com probióticos utilizar apenas uma espécie, por vezes até incorporada em alimentos (ex: iogurtes), as misturas de probióticos parecem ser efetivas contra uma grande diversidade de situações. Assim, e com base num número limitado de estudos, o uso de misturas parece ter maior eficácia do que estirpes isoladas (Chapman et al., 2011). As principais espécies de bactérias usadas como probióticos são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium spp.*, que são bactérias anaeróbias e como tal requerem um ambiente livre de oxigénio para o seu crescimento ocorrer. As propriedades benéficas de alguns probióticos, como a sua gastro-resistência, variam de acordo com as espécies e estirpes. Por exemplo, os *Lactobacillus spp.* são mais viáveis em condições gástricas comparativamente com outras

espécies (ex: *Bifidobacterium spp.*), fazendo deles os probióticos ideais e mais comuns como ingredientes ativos, para formulações que não providenciam proteção gastro-resistente (Maragkoudakis et al., 2006).

Para conferir benefícios terapêuticos, os probióticos têm de se manter viáveis até atingirem o seu local de ação, logo, o desenvolvimento de produtos com probióticos deve assegurar a sua resistência às condições fisiológicas adversas, como por exemplo, a acidez gástrica. As formulações convencionais para probióticos incluem formulações desenhadas para disponibilizar um número adequado de microorganismos viáveis (valores entre  $10^8 - 10^9$  CFU/g constituem a dose ideal de probióticos para se obter benefícios de saúde) podendo ser usados liofilizados de probióticos adicionados de diluentes, aglutinantes ou desagregantes. A característica mais importante das formulações com probióticos é a redução da viabilidade das bactérias na formulação final cuja necessidade de fazer chegar os probióticos ao trato intestinal faz com que a via de administração mais comum e efetiva seja a via oral. De entre os sistemas de administração escolheu-se a forma em cápsulas, dada a facilidade de administração e boa estabilidade no armazenamento face às preparações líquidas. Também para a administração de probióticos as cápsulas duras são a forma de administração preferível (Govender et al., 2014).

Para além dos probióticos esta formulação teve a adição de prebióticos (Fruto-oligossacarídeos: FOS). Os prebióticos mais comuns na Europa são os FOS, naturalmente encontrados numa grande variedade de vegetais como espargos, alcachofra, alho e cebola. Quando se combinam probióticos com o efeito dos polissacarídeos, obtém-se um melhor sistema de disponibilização dos ingredientes ativos, tendo também o efeito de produzir uma formulação simbiótica que contribui para o equilíbrio da flora intestinal. Os probióticos definem-se como substratos cujo fornecimento de nutrientes auxilia no crescimento de bactérias probióticas (Vitali et al., 2012).

Por fim, o extrato de cogumelo Shiitake (*Lentinula edodes*) sendo uma fonte de  $\beta$ -glucanos, tem como propriedades uma ação antioxidante, anti-inflamatória e anticancerígena, para além de promover a redução do colesterol e manutenção do metabolismo da glucose. Como fonte de fibra, conduz também ao bom funcionamento do sistema digestivo. Esta espécie de cogumelo, do ponto de vista nutricional, é altamente nutritiva possuindo 88-92% de água, proteínas, lípidos, hidratos de carbono, bem como vitaminas e minerais para além de aminoácidos essenciais. O lentinano é um polissacárido isolado do cogumelo shiitake e tem vindo a ser utilizado na Ásia há séculos para melhorar a saúde. Esta substância encontra-se aprovada para tratamento de múltiplos tipos de cancro, hepatites e outras doenças na China e como adjuvante da terapêutica do cancro do estômago no Japão. O lentinano encontra-se também disponível em cápsulas e comprimidos nos SA, para ser tomado por via oral como medicina tradicional. A estrutura primária do  $\beta$ -glucano no lentinano é composta por uma cadeia linear de glucoses com ligações  $\beta$ -(1-3) com duas ramificações de glucose com ligações  $\beta$ -(1-6), a cada 5 unidades de glucose. Dados na literatura têm demonstrado que o lentinano é um imunoestimulante não específico e um modificador de

resposta biológica com eficácia comprovada no tratamento de infecções virais, como hepatites e HIV (Gordon et al., 2018; Wu et al., 1993).

## **Folheto Informativo do Suplemento Alimentar**

**Nome do Produto:** Sportimuni®

**Apresentação:** 30 cápsulas duras

**Ingredientes Ativos:** Cogumelo Shiitake (*Lentinula edodes*) (30%  $\beta$ -glucanos) 300 mg; Vitamina C (ácido L-ascórbico) 80 mg, Prebióticos (Fruto-oligossacarídeos (FOS)) 50 mg, Vitamina E (D- $\alpha$ -tocoferol) 9,6 mg, Zinco (gluconato de zinco) 12 mg, Probióticos (*Lactobacillus acidophilus*) 5 mg ( $1 \times 10^9$  CFUs), (*Lactobacillus plantarum*) 5 mg ( $1 \times 10^9$  CFUs), (*Lactobacillus casei*) 5 mg ( $1 \times 10^9$  CFUs), Selénio (seleniomietionina) (55  $\mu$ g), Vitamina D (Colecalciferol) (6  $\mu$ g).

**Indicação:** Sportimuni® é um suplemento alimentar com vitaminas, minerais, probióticos, prebióticos e  $\beta$ -glucanos combinados numa fórmula que contribui para o reforço do sistema imunitário, e associado a infeções do trato respiratório superior.

**Conselhos de utilização:** Tomar 1 cápsula por dia após o pequeno-almoço, acompanhada de um copo de água. Se a toma não acarretar quaisquer efeitos adversos, o suplemento deve ser tomado diariamente de forma que seja cumprido o período de 1 mês (30 cápsulas) a fim de se avaliar o efeito do mesmo.

**Precauções:** Se sofre de doença grave e toma algum medicamento, deverá consultar o seu médico antes de tomar Sportimuni®. Raramente se verificam efeitos indesejáveis se cumprida a dose recomendada. Em casos raros, podem ocorrer náuseas quando tomado sem alimentos.

**Contraindicações:** Não existem estudos disponíveis sobre os efeitos de Sportimuni® durante a gravidez e aleitamento, pelo que não se recomenda a utilização nestas fases, salvo por indicação médica.

**Outras recomendações:** Não recomendado no caso de hipersensibilidade ou alergia a qualquer um dos constituintes da formulação. Não devem ser excedidas as doses recomendadas. Não é recomendado a crianças com idade inferior a 12 anos. Os suplementos não devem ser usados como substitutos de um regime alimentar variado e equilibrado e de um estilo de vida saudável. Manter longe da vista e do alcance das crianças. Em caso de dúvida consulte o seu profissional de saúde.

## Rotulagem do SA



30 Cápsulas

Contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário

| Ingrediente ativo                                     | Por cápsula                  | % VRN* |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|--------|
| Vitamina C (ácido L-ascórbico)                        | 80 mg                        | 100 %  |
| Vitamina D (Colecalciferol)                           | 6 µg                         | 120 %  |
| Vitamina E (D-α-tocoferol)                            | 9,6 mg                       | 80 %   |
| Zinco (gluconato de zinco)                            | 12 mg                        | 120 %  |
| Selénio (seleniometionina)                            | 55 µg                        | 100 %  |
| Probióticos ( <i>Lactobacillus acidophilus</i> )      | 5 mg ( $1 \times 10^9$ CFUs) | **     |
| Probióticos ( <i>Lactobacillus plantarum</i> )        | 5 mg ( $1 \times 10^9$ CFUs) | **     |
| Probióticos ( <i>Lactobacillus casei</i> )            | 5 mg ( $1 \times 10^9$ CFUs) | **     |
| Prebióticos (Fruto-oligosacarídeos - (FOS))           | 50 mg                        | **     |
| Shiitake ( <i>Lentinula edodes</i> ) (30% β-glucanos) | 300 mg                       | **     |

\* Valor de Referência do Nutriente (DRN) estabelecido no Regulamento (UE) n.º 1169/2011, de 25 de outubro

\*\* VNR Não estabelecido

**Advertências:** Os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de uma dieta equilibrada, variada e de um estilo de vida saudável. Não deve ser excedida a dose diária recomendada. Manter fora do alcance e da vista das crianças. Conservar em local seco, fresco e ao abrigo da luz e humidade. Não recomendado em caso de hipersensibilidade ou alergia a qualquer um dos constituintes da formulação. Em caso de gravidez e aleitamento deve consultar um profissional de saúde.

Lote: 2344587

Consumir de preferência antes do fim de 01/2023



#### 4. Conclusão

Com o crescimento dos dados de consumo e valorização do mercado dos SA a nível global e a necessidade de a indústria acompanhar este movimento e satisfazer as necessidades do consumidor, aumentam os desafios para a garantia dos parâmetros essenciais de eficácia e segurança. Muitos suplementos anunciam-se como a primeira linha de ação natural para a resolução de inúmeros problemas, nomeadamente o reforço do sistema imunitário. Estas alegações ganharam força devido à pandemia causada pela COVID-19. A suplementação constitui assim uma estratégia segura, efetiva e de baixo custo, para o bom funcionamento do sistema imunitário.

Através da pesquisa feita ao longo do trabalho no âmbito dos suplementos utilizados no reforço do sistema imunitário, são notórias as consequências positivas resultantes do crescente desenvolver do mercado da suplementação. São muitos os SA existentes no mercado para reforço do sistema imunitário, no entanto são normalmente associados a adultos saudáveis e muitos contêm ingredientes ativos sem evidências científicas para a indicação de uso do produto. É assim essencial promover a investigação no âmbito dos SA, aumentando o número de ensaios clínicos com estes produtos, de forma a produzir suplementos inovadores, competitivos, seguros e de qualidade.

Como exemplo de ingredientes ativos mais frequentes nos SA dos websites analisados temos plantas como *Echinacea purpurea* e *Echinacea angustifolia*, o *Sambucus nigra*, o *Eucalyptus globulus*, o *Eucalyptus radiata* e o *Thymus vulgaris*. Como vitaminas e minerais destacam-se a vitamina C, B6, D, Se e Zn. E como outras substâncias ativas destacam-se a propolis, cogumelos (ex: Shiitake), os probióticos e prebióticos. Quando analisados os SA utilizados nos estudos clínicos, alguns ingredientes ativos voltaram a surgir como a vitamina C, D, o Se e Zn, assim como os probióticos,  $\beta$ -glucanos e propolis. Grande parte dos estudos foram feitos em indivíduos saudáveis (adultos, idosos, desportistas), onde se estudou a influência da suplementação, em situações de infeções respiratórias/virais, com influência nos parâmetros imunitários. Outros estudos surgiram com a COVID, indivíduos com tuberculose, HIV e asma. Dos ingredientes ativos identificados e comuns nas pesquisas efetuadas (SA em websites e estudos clínicos com SA) apenas as vitaminas C, D, e os minerais Se, Zn contêm alegações de saúde aprovadas para manutenção do bom funcionamento do sistema imunitário.

Para a formulação teórica do SA optou-se por selecionar um produto sob a forma de cápsulas para o reforço do sistema imunitário, e em particular para situações de infeções respiratórias do trato superior. Isto porque, por um lado a disfunção do sistema imune está associado a um aumento de doença, incluindo infeções do trato respiratório. Além disso, também se tornou visível com o trabalho que entre os atletas, a nutrição desempenha um papel crucial, suportando o treino, a performance e a recuperação pós-exercício. Dados referem ainda uma depressão da imunidade em atletas com treinos intensos, stress psicológico, distúrbios do sono, e quando sujeitos a extremos ambientais, o que contribui para um aumento do risco de infeções do trato respiratório. Enquanto a frequência de infeções do trato respiratório superior é

comparável à população no geral, o surgimento não segue as típicas flutuações sazonais. Este padrão indica que fatores específicos quanto ao tipo de exercício e ao comportamento dos atletas pode alterar a suscetibilidade a infeções, particularmente com aumentos em períodos de elevado treino e durante competições.

Como limitações, destaca-se o facto de os resultados deste trabalho não poderem ser extrapolados para o mercado nacional, visto que a análise dos SA com reforço do sistema imunitário se deu em 6 websites. Para além desta situação; seria também importante terem sido identificados possíveis viés relacionados com a prática de exercício físico intenso e as alterações do sistema imunitário, sustentando melhor a tese em estudo.

As perspetivas futuras prendem-se com uma análise mais alargada ao mercado nacional, para além de serem pesquisados estudos em português. Um ponto interessante passaria ainda por pesquisas em outros campos específicos como por exemplo as grávidas, dada a suscetibilidade do sistema imunitário nesta fase, ou crianças com condições específicas desde a asma ou dermatite atópica, assim como adolescentes para os quais se verificou também uma falha no mercado.

## 5. Referências Bibliográficas

Abioye, A. I., Bromage, S., & Fawzi, W. (2021). Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ global health*, 6(1), e003176. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003176>.

Adachi, T., Yoshikawa, S., Tezuka, H., Tsuji, N. M., Ohteki, T., Karasuyama, H., & Kumazawa, T. (2019). Propolis induces Ca<sup>2+</sup> signaling in immune cells. *Bioscience of microbiota, food and health*, 38(4), 141–149. <https://doi.org/10.12938/bmfh.19-011>.

Ahrén, I. L., Hillman, M., Nordström, E. A., Larsson, N., & Niskanen, T. M. (2021). Fewer Community-Acquired Colds with Daily Consumption of *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 and *Lacticaseibacillus paracasei* 8700:2. A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of nutrition*, 151(1), 214–222. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa353>.

Ali, M. A., Yusof, Y. A., Chin, N. L., Ibrahim, M. N., & Muneer, S. (2019). Development and Standardization of *Moringa oleifera* Leaves as a Natural Dietary Supplement. *Journal of dietary supplements*, 16(1), 66–85. <https://doi.org/10.1080/19390211.2018.1429517>.

Allan, C.B., Lacourciere, G.M., Stadtman, T.C. (1999). Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Annual Review of Nutrition* 19, 1–16.

AlTamimi J. Z, (2019). Awareness of the Consumption of Dietary Supplements among Students in a University in Saudi Arabia. *Journal of nutrition and metabolism*, 4641768. <https://doi.org/10.1155/2019/4641768>.

AltMedRev (2003). *Astragalus membranaceus* - Monograph. Volume 8, Number 1. Disponível em <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v8-1-72.pdf>. Consultado em 28/01/2021.

Andrews, K. W., Roseland, J. M., Gusev, P. A., Palachuvattil, J., Dang, P. T., Savarala, S., Han, F., Pehrsson, P. R., Douglass, L. W., Dwyer, J. T., Betz, J. M., Saldanha, L. G., & Bailey, R. L. (2017). Analytical ingredient content and variability of adult multivitamin/mineral products: national estimates for the Dietary Supplement Ingredient Database. *The American journal of clinical nutrition*, 105(2), 526–539. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134544>.

Andrews, K. W., Gusev, P. A., McNeal, M., Savarala, S., Dang, P., Oh, L., Atkinson, R., Pehrsson, P. R., Dwyer, J. T., Saldanha, L. G., Betz, J. M., Costello, R. B., & Douglass, L. W. (2018). Dietary Supplement Ingredient Database

(DSID) and the Application of Analytically Based Estimates of Ingredient Amount to Intake Calculations. *The Journal of nutrition*, 148(suppl\_2), 1413S–1421S. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy092>.

Annweiler, C., Beaudenon, M., Gautier, J., Simon, R., Dubée, V., Gonsard, J., Parot-Schinkel, E., & COVIT-TRIAL study group (2020). COvid-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 21(1), 1031. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04928-5>.

Bailey, R. L., Gahche, J. J., Miller, P. E., Thomas, P. R., & Dwyer, J. T. (2013). Why US adults use dietary supplements. *JAMA internal medicine*, 173(5), 355–361. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.2299>

Berretta, A. A., Silveira, M., Córdor Capcha, J. M., & De Jong, D. (2020). Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease: Running title: Propolis against SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 131, 110622. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110622>

Binns, C. W., Lee, M. K., & Lee, A. H. (2018). Problems and Prospects: Public Health Regulation of Dietary Supplements. *Annual review of public health*, 39, 403–420. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-013638>

Boletim de Farmacovigilância Volume 21 Número 3, março de 2017. Infarmed. Disponível em [www.Infarmed.pt](http://www.Infarmed.pt)

Brett, N. R., Lavery, P., Agellon, S., Vanstone, C. A., Goruk, S., Field, C. J., & Weiler, H. A. (2018). Vitamin D Status and Immune Health Outcomes in a Cross-Sectional Study and a Randomized Trial of Healthy Young Children. *Nutrients*, 10(6), 680. <https://doi.org/10.3390/nu10060680>

Busch R, Gruenwald J, Dudek S. Randomized, double blind and placebo-controlled study using a combination of two probiotic lactobacilli to alleviate symptoms and frequency of common cold. *Food Nutr Sci*. 2013;4:13–20.

Catanzaro, M., Corsini, E., Rosini, M., Racchi, M., & Lanni, C. (2018). Immunomodulators Inspired by Nature: A Review on Curcumin and Echinacea. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(11), 2778. <https://doi.org/10.3390/molecules23112778>.

Chapman, C. M., Gibson, G. R., & Rowland, I. (2011). Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *European journal of nutrition*, 50(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0166-z>.

Chong, H. X., Yusoff, N., Hor, Y. Y., Lew, L. C., Jaafar, M. H., Choi, S. B., Yusoff, M., Wahid, N., Abdullah, M., Zakaria, N., Ong, K. L., Park, Y. H., & Liong, M. T. (2019). *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract

infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of dairy science*, 102(6), 4783–4797. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-16103>).

Costagliola, G., Spada, E., Comberlati, P., & Peroni, D. G. (2021). Could nutritional supplements act as therapeutic adjuvants in COVID-19. *Italian journal of pediatrics*, 47(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-00990-0>.

Cutting S. M. (2011). Bacillus probiotics. *Food microbiology*, 28(2), 214–220. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.03.007>.

Dadras, H., Hayatbakhsh, M. R., Shelton, W. L., & Golpour, A. (2016). Effects of dietary administration of Rose hip and Safflower on growth performance, haematological, biochemical parameters and innate immune response of Beluga, *Huso huso* (Linnaeus, 1758). *Fish & shellfish immunology*, 59, 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.10.033>.

Dai, X., Stanilka, J. M., Rowe, C. A., Esteves, E. A., Nieves, C., Jr, Spaiser, S. J., Christman, M. C., Langkamp-Henken, B., & Percival, S. S. (2015). Consuming *Lentinula edodes* (Shiitake) Mushrooms Daily Improves Human Immunity: A Randomized Dietary Intervention in Healthy Young Adults. *Journal of the American College of Nutrition*, 34(6), 478–487. <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.950391>.

Darbandi, A., Asadi, A., Ghanavati, R., Afifirad, R., Darb Emamie, A., Kakanj, M., & Talebi, M. (2021). The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010–20. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 105, 91–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.011>.

Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho do Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Diário da República – 1ª Série– nº147 (2003) Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt)

Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho do Ministério da Agricultura e do Mar. Diário da República–1ª Série– nº 120 (2015) Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt)

Decreto 130/2018, de 16 de marzo, Ministerio de la presidencia y para las administraciones territoriales.

Diretiva nº 2002/46/CE, de 10 de Junho (2003) do Parlamento Europeu e do Conselho. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt)

DGAV (2014). Suplementos Alimentares. Disponível em: [www.dgav.pt](http://www.dgav.pt)

Eckard, A. R., O'Riordan, M. A., Rosebush, J. C., Lee, S. T., Habib, J. G., Ruff, J. H., Labbato, D., Daniels, J. E., Uribe-Leitz, M., Tangpricha, V., Chahroudi, A., & McComsey, G. A. (2018). Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antiviral therapy*, 23(4), 315–324. <https://doi.org/10.3851/IMP3199>.

EFSA (2006). Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies.

EFSA (2012). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. 10, 2813.

EFSA (2010). Scientific Opinion on the safety of "Lentinus edodes extract" (Lentinex®) as a Novel Food ingredient. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1685>. Consultado em 12/03/2021.

EMA (2013a). Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum. EMA/HMPC/307781/2012.

EMA (2013b). Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., herba. EMA/HMPC/342332/2013.

EMA (2017). European Union herbal monograph on *Olea europaea* L., folium. EMA/HMPC/359238/2016.

EMA (2018). European Union herbal monograph on *Sambucus nigra* L., flos. EMA/HMPC/611512/2016.

EMA (2019). European Union herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum. EMA/HMPC/522410/2013.

Ekor M. (2014). The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in pharmacology*, 4, 177. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>.

EU Scientific Committee on Food (2003). Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc; European Commission: Brussels, Belgium.

Farhadi, D., Karimi, A., Sadeghi, G., Sheikahmadi, A., Habibian, M., Raei, A., & Sobhani, K. (2017). Effects of using eucalyptus (*Eucalyptus globulus* L.) leaf powder and its essential oil on growth performance and immune response of broiler chickens. *Iranian journal of veterinary research*, 18(1), 60–62.

Felício, J. A. (2006). Estudo de mercado: consumo de suplementos alimentares em Portugal. Centro de Estudos de Gestão. <http://hdl.handle.net/10400.5/15915>.

Ferreira, L., Cruz, A., Oliveira, A. I., Oliveira, R. F., Pinho, C. (2021). Análise da Rotulagem de Suplementos Alimentares à base de plantas utilizados no sistema nervoso central. *Ata Portuguesa de Nutrição* N.º 24, 12-16.

Fonollá, J., Gracián, C., Maldonado-Lobón, J. A., Romero, C., Bédmar, A., Carrillo, J. C., Martín-Castro, C., Cabrera, A. L., García-Curiel, J. M., Rodríguez, C., Sanbonmatsu, S., Pérez-Ruiz, M., Navarro, J. M., & Olivares, M. (2019). Effects of *Lactobacillus coryniformis* K8 CECT5711 on the immune response to influenza vaccination and the assessment of common respiratory symptoms in elderly subjects: a randomized controlled trial. *European journal of nutrition*, 58(1), 83–90. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1573-1>.

Fuller, R., Moore, M. V., Lewith, G., Stuart, B. L., Ormiston, R. V., Fisk, H. L., Noakes, P. S., & Calder, P. C. (2017). Yeast-derived  $\beta$ -1,3/1,6 glucan, upper respiratory tract infection and innate immunity in older adults. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 39-40, 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.03.003>.

Gao, Y., Tang, W., Dai, X., Gao, H., Chen, G., Ye, J., Chan, E., Koh, H. L., Li, X., & Zhou, S. (2005). Effects of water-soluble *Ganoderma lucidum* polysaccharides on the immune functions of patients with advanced lung cancer. *Journal of medicinal food*, 8(2), 159–168. <https://doi.org/10.1089/jmf.2005.8.159>.

Garcia-Cazarin, M. L., Wambogo, E. A., Regan, K. S., & Davis, C. D. (2014). Dietary supplement research portfolio at the NIH, 2009–2011. *The Journal of nutrition*, 144(4), 414–418. <https://doi.org/10.3945/jn.113.189803>.

Gleeson M. (2016). Immunological aspects of sport nutrition. *Immunology and cell biology*, 94(2), 117–123. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.109>.

Goncalves-Mendes, N., Talvas, J., Dualé, C., Guttman, A., Corbin, V., Marceau, G., Sapin, V., Brachet, P., Evrard, B., Laurichesse, H., & Vasson, M. P. (2019). Impact of Vitamin D Supplementation on Influenza Vaccine Response and Immune Functions in Deficient Elderly Persons: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Frontiers in immunology*, 10, 65. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00065>.

Gordon, M., Bihari, B., Goosby, E., Gorter, R., Greco, M., Guralnik, M., Mimura, T., Rudinicki, V., Wong, R., Kaneko, Y. (1998). A placebo-controlled trial of the immune modulator, lentinan, in HIV-positive patients: A phase I/II trial. *J. Med.*, 29, 305–330.

Govender, M., Choonara, Y. E., Kumar, P., du Toit, L. C., van Vuuren, S., & Pillay, V. (2014). A review of the advancements in probiotic delivery: Conventional vs. non-conventional formulations for intestinal flora supplementation. *AAPS PharmSciTech*, 15(1), 29–43. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0027-1>

Grand View Research. 2021. *Nutraceuticals Market Analysis by Product (Dietary Supplements, Functional Food, Functional Beverage), By Region (North America, Asia Pacific, Europe, CSA, MEA), And Segment Forecasts, 2020 - 2027*. Available online: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/nutraceuticals-market>.

Haase, H., Overbeck, S., Rink, L. (2008). Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: current status and future perspectives. *Exp Gerontol* 43(5):394–408. doi:10.1016/j.exger.2007.12.002.

Hamulka, J., Jeruszka-Bielak, M., Górnicka, M., Drywień, M. E., & Zielinska-Pukos, M. A. (2020). Dietary Supplements during COVID-19 Outbreak. Results of Google Trends Analysis Supported by PLifeCOVID-19 Online Studies. *Nutrients*, 13(1), 54. <https://doi.org/10.3390/nu13010054>.

Harthill, M. (2011). Review: Micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol. Trace Elem. Res.*, 143, 1325–1336.

Hauger, H., Ritz, C., Mortensen, C., Mølgaard, C., Metzdorff, S. B., Frøkiær, H., & Damsgaard, C. T. (2019). Winter cholecalciferol supplementation at 55°N has little effect on markers of innate immune defense in healthy children aged 4–8 years: a secondary analysis from a randomized controlled trial. *European journal of nutrition*, 58(4), 1453–1462. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1671-8>.

Hawkins, J., Baker, C., Cherry, L., & Dunne, E. (2019). Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complementary therapies in medicine*, 42, 361–365. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.12.004>.

Haywood BA, Black KE, Baker D, McGarvey J, Healey P, Brown RC *J Sci Med Sport*. 2014 Jul; 17(4):356–60.; Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, Tauler P *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2011 Feb; 21(1):55–64).

Health Canada (2018a). Monograph: Propolis – Oral. Disponível em: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/monoReq.do?id=147&lang=eng>. Consultado em 30/03/2021.

Health Canada (2018b). Monograph: Grifola frondosa. Disponível em: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/monoReq.do?id=2695&lang=eng>. Consultado em 30/03/2021.

Health Canada (2019). Monograph: Reishi – *Ganoderma lucidum*. Disponível em: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/ndp/nhp/monoReq.do?id=1901&lang=eng>. Consultado em 30/03/2021.

Health Canada (2021a). Monograph: Probiotics. Disponível em: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/ndp/nhp/atReq.do?atid=probio>. Consultado em 30/03/2021.

Health Canada (2021b). Monograph: Royal Jelly. Disponível em: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/ndp/nhp/atReq.do?atid=gelee.royal.jelly&lang=eng>. Consultado em 30/03/2021.

Health Canada (2021c). Monograph: Beta-Glucan. Disponível em: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/ndp/nhp/atReq.do?atid=beta.glucane&lang=eng>. Consultado em 30/03/2021.

Heller, R. A., Sun, Q., Hackler, J., Seelig, J., Seibert, L., Cherkezov, A., Minich, W. B., Seemann, P., Diegmann, J., Pilz, M., Bachmann, M., Ranjbar, A., Moghaddam, A., & Schomburg, L. (2021). Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox biology*, 38, 101764. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101764>.

Hornsby, E., Pfeffer, P. E., Laranjo, N., Cruikshank, W., Tuzova, M., Litonjua, A. A., Weiss, S. T., Carey, V. J., O'Connor, G., & Hawrylowicz, C. (2018). Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(1), 269–278.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.039>.

Hussain, M. I., Ahmed, W., Nasir, M., Mushtaq, M. H., Sheikh, A. A., Shaheen, A. Y., & Mahmood, A. (2019). Immune boosting role of vitamin E against pulmonary tuberculosis. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 32(1(Supplementary)), 269–276.

Isolauri, E., Sütas, Y., Kankaanpää, P., Arvilommi, H., & Salminen, S. (2001). Probiotics: effects on immunity. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2 Suppl), 444S–450S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.444s>.

Ivory, K., Prieto, E., Spinks, C., Armah, C. N., Goldson, A. J., Dainty, J. R., & Nicoletti, C. (2017). Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(2), 407–415. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.12.003>.

Jung, H. C., Seo, M. W., Lee, S., Kim, S. W., & Song, J. K. (2018). Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation Reduces the Symptoms of Upper Respiratory Tract Infection during Winter Training in Vitamin D-Insufficient Taekwondo Athletes: A Randomized Controlled Trial. *International journal of environmental research and public health*, 15(9), 2003. <https://doi.org/10.3390/ijerph15092003>.

Karbownik, M. S., Paul, E., Nowicka, M., Nowicka, Z., Kowalczyk, R. P., Kowalczyk, E., & Pietras, T. (2019). Knowledge about dietary supplements and trust in advertising them: Development and validation of the questionnaires and preliminary results of the association between the constructs. *PloS one*, *14*(6), e0218398. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218398>.

Katona, P., & Katona-Apte, J. (2008). The interaction between nutrition and infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *46*(10), 1582–1588. <https://doi.org/10.1086/587658>.

Khalesi, S., Bellissimo, N., Vandelanotte, C., Williams, S., Stanley, D., & Irwin, C. (2019). A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? *European journal of clinical nutrition*, *73*(1), 24–37. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0135-9>.

Kumar, R., Rai, J., Kajal, N. C., & Devi, P. (2018). Comparative study of effect of *Withania somnifera* as an adjuvant to DOTS in patients of newly diagnosed sputum smear positive pulmonary tuberculosis. *The Indian journal of tuberculosis*, *65*(3), 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2017.05.005>.

Lehtoranta, L., Latvala, S., & Lehtinen, M. J. (2020). Role of Probiotics in Stimulating the Immune System in Viral Respiratory Tract Infections: A Narrative Review. *Nutrients*, *12*(10), 3163. <https://doi.org/10.3390/nu12103163>.

Lordan R. (2021). Dietary supplements and nutraceuticals market growth during the coronavirus pandemic – Implications for consumers and regulatory oversight. *PharmaNutrition*, *18*, 100282. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2021.100282>

Lordan, R., Rando, H. M., COVID-19 Review Consortium, & Greene, C. S. (2021). Dietary Supplements and Nutraceuticals under Investigation for COVID-19 Prevention and Treatment. *mSystems*, *6*(3), e00122–21. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00122-21>.

Mah, E., Kaden, V. N., Kelley, K. M., & Liska, D. J. (2020). Soluble and Insoluble Yeast  $\beta$ -Glucan Differentially Affect Upper Respiratory Tract Infection in Marathon Runners: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of medicinal food*, *23*(4), 416–419. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0076>.

Maragkoudakis, P.A., Zoumpopoulou, G., Miaris, C., Kalantzopoulos, G., Pot, B., Tsakalidou, E. (2006). Probiotic potential of *Lactobacillus* strains isolated from dairy products. *Int Dairy J.*, *16*(3):189–99.

Marktest. 2020. Disponível em: [www.marktest.com](http://www.marktest.com).

Mason, P., editors. (2007). *Dietary Supplements*. 3<sup>th</sup> ed. Pharmaceutical Press.

Maughan R. J. (2013). Quality assurance issues in the use of dietary supplements, with special reference to protein supplements. *The Journal of nutrition*, 143(11), 1843S–1847S. <https://doi.org/10.3945/jn.113.176651>.

Mocchegiani, E., Romeo, J., Malavolta, M., Costarelli, L., Giacconi, R., Diaz, L. E., & Marcos, A. (2013). Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 35(3), 839–860. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9377-3>.

Mohr, A. E., Jäger, R., Carpenter, K. C., Kerksick, C. M., Purpura, M., Townsend, J. R., West, N. P., Black, K., Gleeson, M., Pyne, D. B., Wells, S. D., Arent, S. M., Kreider, R. B., Campbell, B. I., Bannock, L., Scheiman, J., Wissent, C. J., Pane, M., Kalman, D. S., Pugh, J. N., Antonio, J. (2020). The athletic gut microbiota. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 17(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00353-w>.

Name, J. J., Souza, A., Vasconcelos, A. R., Prado, P. S., & Pereira, C. (2020). Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. *Frontiers in nutrition*, 7, 606398. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.606398>

Negro, M., Giardina, S., Marzani, B., & Marzatico, F. (2008). Branched-chain amino acid supplementation does not enhance athletic performance but affects muscle recovery and the immune system. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 48(3), 347–351.

Nielsen K. (2016). Health beneficial consumer products—status and trends. In: editors Osborn S, Morley W. *Developing Food Products for Consumers with Specific Dietary Needs*. Duxford: Woodhead Publishing; 15–42.

Nieman, D. C., & Pedersen, B. K. (1999). Exercise and immune function. Recent developments. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 27(2), 73–80. <https://doi.org/10.2165/00007256-199927020-00001>.

Percival S. S. (2000). Use of echinacea in medicine. *Biochemical pharmacology*, 60(2), 155–158. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00413-x](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00413-x).

Ramos-Martínez, E., López-Vancell, M. R., Fernández de Córdova-Aguirre, J. C., Rojas-Serrano, J., Chavarría, A., Velasco-Medina, A., & Velázquez-Sámano, G. (2018). Reduction of respiratory infections in asthma patients supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFN  $\gamma$  levels and cathelicidin expression. *Cytokine*, 108, 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.01.001>.

Regulamento n° 1925/2006/UE, de 20 de dezembro (2006) do Parlamento Europeu e do Conselho. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt)

Regulamento n°1169/2011/EU, de 25 de outubro (2011) do Parlamento Europeu e do Conselho. Disponível em: [www.dre.pt](http://www.dre.pt)

Rider, S.A., Davies, S.J., Jha, N.A., Clough, R., Sweetman, J.W. (2010). Bioavailability of Co-Supplemented Organic and Inorganic Zinc and Selenium Sources in a White Fishmeal-Based Rainbow Trout (*Oncorhynchus Mykiss*) Diet. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 94(1):99-110. doi: 10.1111/j.1439-0396.2008.00888.x.

EFSA, (2018). Summary of Tolerable Upper Intake Levels.

Shaik-Dasthagirisahab, Y. B., Varvara, G., Murmura, G., Saggini, A., Caraffa, A., Antinolfi, P., Tete', S., Tripodi, D., Conti, F., Cianchetti, E., Toniato, E., Rosati, M., Speranza, L., Pantalone, A., Saggini, R., Tei, M., Speziali, A., Conti, P., Theoharides, T. C., & Pandolfi, F. (2013). Role of vitamins D, E and C in immunity and inflammation. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 27(2), 291–295.

Shakoor, H., Feehan, J., Al Dhaheri, A. S., Ali, H. I., Platat, C., Ismail, L. C., Apostolopoulos, V., & Stojanovska, L. (2021). Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19. *Maturitas*, 143, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>.

Silveira, M., De Jong, D., Berretta, A. A., Galvão, E., Ribeiro, J. C., Cerqueira-Silva, T., Amorim, T. C., Conceição, L., Gomes, M., Teixeira, M. B., Souza, S. P., Santos, M., San Martin, R., Silva, M. O., Lírio, M., Moreno, L., Sampaio, J., Mendonça, R., Ultchak, S. S., Amorim, F. S., ... BeeCovid Team (2021). Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 138, 111526. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111526>.

Sloan AE, Hutt CA. (2015). Repositioning Nutraceutical Products for Growth Markets. *Nutraceuticals World*; 2015–09.

Sogame, M., Naraki, Y., Sasaki, T., Seki, M., Yokota, K., Masada, S., & Hakamatsuka, T. (2019). Quality Assessment of Medicinal Product and Dietary Supplements Containing *Vitex agnus-castus* by HPLC Fingerprint and Quantitative Analyses. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 67(6), 527–533. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00725>.

Strasser, B., Geiger, D., Schauer, M., Gostner, J. M., Gatterer, H., Burtscher, M., & Fuchs, D. (2016). Probiotic Supplements Beneficially Affect Tryptophan-Kynurenine Metabolism and Reduce the Incidence of Upper Respiratory Tract Infections in Trained Athletes: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 8(11), 752. <https://doi.org/10.3390/nu8110752>.

Sultan, M. T., Butt, M. S., Qayyum, M. M., & Suleria, H. A. (2014). Immunity: plants as effective mediators. *Critical reviews in food science and nutrition*, 54(10), 1298–1308. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.633249>.

Takeuchi, O. & Akira S. (2009). Innate Immunity to Virus Infection. *Immunol Rev.* 227(1): 75–86. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x.

Thapa, P., & Farber, D. L. (2019). The Role of the Thymus in the Immune Response. *Thoracic surgery clinics*, 29(2), 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.12.001>.

Vitali, B., Ndagijimana, M., Maccaferri, S., Biagi, E., Guerzoni, M.E., Brigidi, P. (2012). An in vitro evaluation of the effect of probiotics and prebiotics on the metabolic profile of human microbiota. *Anaerobe*, 18(4):386–91.

Walsh N. P. (2018). Recommendations to maintain immune health in athletes. *European journal of sport science*, 18(6), 820–831. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1449895>.

World Health Organization (WHO) Influenza (seasonal) Geneva, Switzerland: World Health organization, 2020. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza>.

Wu, B., Zhang, Y., Zhang, L. (1993). III clinical trial summary of lentinan in the treatment of 108 cases with chronic viral hepatitis. *Fujian J. Tradit. Chin. Med.*, 24, 10–13.

Hor, Y. Y., Lew, L. C., Lau, A. S. Y., Ong, J. S., Chuah, L. O., Lee, Y. Y., Kwok, L. Y. (2018). Probiotic *Lactobacillus casei* Zhang (LCZ) alleviates respiratory, gastrointestinal & RBC abnormality via immuno-modulatory, anti-inflammatory & anti-oxidative actions *Journal of Functional Foods*, 44, 235–245, [10.1016/j.jff.2018.03.017](https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.03.017).