

DEFINIÇÃO DE FRONTEIRAS ENTRE MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS ALIMENTARES

PARECER 5- HIDROXITRIPTOFANO

Definição de fronteiras entre medicamentos e suplementos alimentares

Parecer 5-Hidroxitriptofano

Enquadramento

O 5-hidroxitriptofano (também conhecido pela abreviatura 5-HTP ou por oxitriptano - Figura 1) é uma substância sintetizada pelo organismo a partir do aminoácido essencial triptofano, sendo o precursor imediato da serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT – Figura 2), uma amina que funciona como neurotransmissor ao nível do sistema nervoso central (SNC).

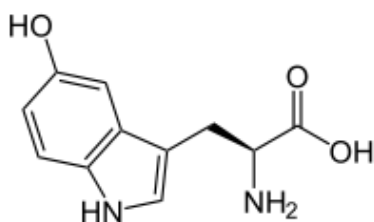


Figura 1 – 5-Hidroxitriptofano

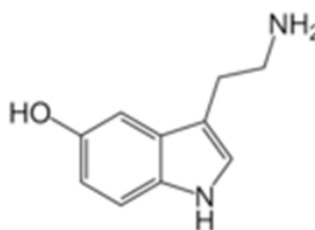


Figura 2 – Serotonina

Os níveis de serotonina no cérebro estão relacionados com os níveis de 5-HTP. Este composto pode ser transformado em serotonina fora do cérebro, mas quando isso acontece, a sua contribuição para a serotonina cerebral é insignificante. Portanto, a atividade fisiológica da serotonina depende amplamente da sua síntese no cérebro, a partir do 5-HTP (Das *et al.*, 2004), sendo que o 5-HTP atravessa facilmente a barreira hematoencefálica (Birdsall, 1998). Refira-se que o sistema serotoninérgico é de particular interesse em farmacologia pois modela funções importantes no SNC envolvidas na regulação, por exemplo, dos comportamentos emocionais, dos cognitivos, da agressividade, das funções endócrinas, da memória e da aprendizagem (Berger *et al.*, 2009; Lucki, 1998; Nichols e Nichols, 2008; Sanders-Bush *et al.*, 2003). Assim, não é surpreendente que se tenham identificado alterações serotoninérgicas em várias doenças como a esquizofrenia, o comportamento suicida, um conjunto de distúrbios de ansiedade (pânico, obsessivo-compulsivos e fobia social) e ainda em doenças

neurodegenerativas tais como a demência de Alzheimer (Dubovsky e Thomas, 1995; Filip *et al.*, 2005; Lucki, 1998; Terry *et al.*, 2008). Adicionalmente, doenças relacionadas com a impulsividade ou com características de personalidade têm sido associadas com alterações na função da serotonina, tais como a depressão, agressividade e défice de atenção (Dubovsky e Thomas, 1995; Filip *et al.*, 2005; Lucki, 1998; Terry *et al.*, 2008).

Em Portugal e em outros países da União Europeia existem medicamentos autorizados contendo 5-hidroxitriptofano na sua composição. As indicações terapêuticas para os quais foram autorizados são a terapêutica profilática da enxaqueca, das cefaleias recorrentes, mistas e de tensão e da encefalopatia mioclónica pós-anóxica (síndrome de Lance-Adams).

São medicamentos que contêm, na sua composição, 25 a 200 mg 5-hidroxitriptofano, sendo que a posologia aprovada, em Portugal, é de 300 mg de 5-hidroxitriptofano por dia.

Os resumos das características dos medicamentos (RCM) dos medicamentos aprovados referem que a administração 5-hidroxitriptofano deve ser feita com precaução em doentes com obstrução biliar e em doentes com hipersensibilidade à substância ativa, sendo contraindicada em casos de insuficiência renal crónica, anestesia, tumores carcinoides do intestino delgado e em casos de tratamento concomitante com inibidores não-seletivos da monoamina oxidase (IMAO), dado que podem ocorrer reações graves ou mesmo fatais (síndrome da serotonina) com este tipo de medicamentos. Deve igualmente ter-se em consideração interações com os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS). Também a metildopa e a metisergida bloqueiam a descarboxilação periférica do 5-HTP, pelo que se deve ter em atenção, a administração a doentes em tratamento com os fármacos mencionados.

Conforme casos relatados inicialmente para suplementos alimentares que contêm triptofano, também o 5-HTP pode originar uma doença que provoca o espessamento da pele (síndrome de esclerodermia) ou aumento de um tipo de células brancas do sangue (eosinófilos), acompanhada por dor nos músculos (síndrome de eosinofilia-mialgia - SEM). Esta síndrome é uma perturbação pela qual a eosinofilia se combina com dor muscular, fadiga, inflamação, dor articular, tosse, falta de ar, erupções e anomalias neurológicas. Pode durar entre semanas e meses, pode causar lesões neurológicas permanentes e, raramente, a morte. Embora pouco

frequente, no verão e no outono de 1989, ocorreu um surto epidêmico desta síndrome nos Estados Unidos (FDA, 2001). Foi inicialmente relacionada com algumas impurezas existentes em suplementos alimentares de triptofano. Ao todo, mais de 1500 casos de SEM incluindo pelo menos 37 mortes, foram relatados ao Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), embora se acredite que a verdadeira incidência da doença possa ser muito mais elevada (FDA, 2001). Esta autoridade acabou por concluir que esta síndrome foi causada por vários fatores e que não está necessariamente relacionada com uma impureza de uma única fonte de L-triptofano. A FDA refere ainda que, com base na evidência científica disponível, não pode determinar com certeza que formas orais de triptofano e compostos relacionados, tais como o 5-HTP possam ser usadas de forma segura como suplementos alimentares (FDA, 2001).

Utilização de 5-hidroxitriptofano em suplementos alimentares

As alegações de saúde relativas ao 5-hidroxitriptofano submetidas à EFSA para avaliação, ao abrigo do artigo 13(1) do Regulamento (CE) n° 1924/2006 relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos, de 30 de dezembro de 2006, foram alvo de avaliação negativa por parte da EFSA (Anexo I), pelo que não há quaisquer alegações de saúde aprovadas para esta substância.

Da análise do exposto, considera-se que os suplementos alimentares não devem ter teores de 5-hidroxitriptofano superiores a 25 mg por dose unitária e a respetiva toma diária recomendada não deve ultrapassar 50 mg.

Neste contexto, a DGAV só aceitará notificações de suplementos alimentares contendo 5-hidroxitriptofano, com teores que correspondam a tomas diárias iguais ou inferiores a 50 mg e não se destinem a crianças.

Suplementos alimentares que não obedeçam a estas características mas que tenham sido devidamente notificados até à data de publicação deste documento, podem ser comercializados até ao limite das suas existências, quer se encontrem já colocados no mercado, quer venham ser produzidos até dia 30 de junho.

A ASAE enquanto autoridade com competência para a fiscalização do cumprimento das normas do Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de junho e suas alterações, relativos aos suplementos alimentares, procederá em conformidade.

Data de Publicação

10-01-2017

Bibliografia

Allen JA, Peterson A, Sufit R, Hinchcliff ME, Mahoney JM, Wood TA, Miller FW, Whitfield ML, Varga J. (2011). Post-epidemic eosinophilia myalgia syndrome associated with L-Tryptophan. *Arthritis Rheum.* 63(11): 3633-3639.

Berger M, Gray JA, Roth BL (2009). The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 60: 355-366.

Birdsall TC. (1998). 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev.* 3(4):271-280.

Das YT, Bagchi M, Bagchi D, Preuss HG. (2004). Safety of 5-hydroxy-Ltryptophan. *Toxicol Lett.* 150(1):111-122.

Dubovsky SL, Thomas M. (1995). Beyond specificity: effects of serotonin and serotonergic treatments on psychobiological dysfunction. *J Psychosom Res.* 39(4): 429-444.

FDA (2001). Information Paper on L-Tryptophan and 5-hydroxy-L-tryptophan. Disponível em: <http://www.nemsn.org/Articles/FDA-Info.pdf>. Consultado em 19 de Outubro de 2016.

Filip M, Frankowska M, Zaniewska M, Golda A, Przegaliński E. (2005), The serotonergic system and its role in cocaine addiction. *Pharmacol Rep.* 57(6): 685-700.

Hinz M., Stein A, Uncini T. (2012). 5-HTP efficacy and contraindications. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 8: 323–328.

Lucki I. (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry.* 44(3): 151-162.

Nichols DE, Nichols CD. (2008). Serotonin receptors. *Chem Rev.* 108(5): 1614-1641.

Sanders-Bush E, Fentress H, Hazelwood L. (2003). Serotonin 5-HT₂ receptors: molecular and genomic diversity. *Mol Interv.* 3(6): 319-330.

Terry AV Jr, Buccafusco JJ, Wilson C. (2008) Cognitive dysfunction in neuropsychiatric disorders: selected serotonin receptor subtypes as therapeutic targets. *Behav Brain Res.* 195(1):30-38

Anexo 1 – Alegações de Saúde

Claim type	Nutrient, substance, food or food category	Claim	Conditions of use of the claim / Restrictions of use / Reasons for non-authorisation	Health relationship	EFSA opinion reference / Journal reference	Commission Regulation	Status	Entry Id
Art.13 (1)	5-Hydroxytryptophan	Helps to concentrate May reduce restlessness	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated.	attention	2009;7(9):1273		Non-authorised	1828
Art.13 (1)	5-Hydroxytryptophan	Helps to promote healthy serotonin levels which can enhance mood 5-HTP is the direct chemical precursor to the neurotransmitter serotonin, which may promote a positive mood	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated.	enhancement of mood	2009;7(9):1273		Non-authorised	1575
Art.13 (1)	Food supplement with 5-hydroxytryptophane (5-HTP)	Helps to reduce the caloric intake Assists controlling portions and snacking Promotes the syntheses of serotonin, a known satiety factor	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated.	increase in satiety leading to a reduction in energy intake	2011;9(6):2198		Non-authorised	4223

3 claims; all non-authorised