

João Miguel Miranda Dias

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Importância dos Minerais de Crómio, Zinco e Ferro no Doente Diabético” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.<sup>a</sup> Ana Margarida Machacaz Pestana, da Dr.<sup>a</sup> Maria de Fátima Morais Caldas Canedo e do Professor Doutor Fernando Jorge Ramos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

João Miguel Miranda Dias

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Importância dos Minerais de Crómio, Zinco e Ferro no Doente Diabético” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.<sup>a</sup> Ana Margarida Machacaz Pestana, da Dr.<sup>a</sup> Maria de Fátima Morais Caldas Canedo e do Professor Doutor Fernando Jorge Ramos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017

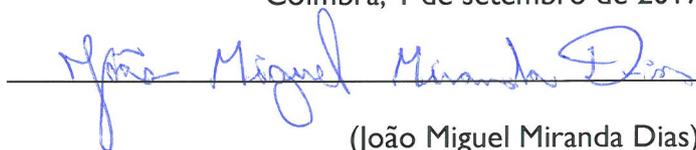


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Miguel Miranda Dias, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011156651, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Importância dos Minerais Crómio, Zinco e Ferro no Doente Diabético” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 1 de setembro de 2017



(João Miguel Miranda Dias)

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Fernando Ramos, por toda a incondicional ajuda e disponibilidade na orientação da Monografia.

À Dr.<sup>a</sup> Margarida Pestana e à restante equipa da Farmácia Loureiro, pelos ensinamentos do que é ser um verdadeiro Farmacêutico Comunitário.

À Dr.<sup>a</sup> Fátima Canedo e à restante equipa da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED - Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P., pela oportunidade de poder aprender com profissionais de excelência.

A todos os meus amigos, pela partilha e ajuda nos momentos vividos nos últimos cinco anos.

À família do Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra, pela experiência marcante de pertencer à estrutura que representa e defende os interesses dos estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Ao Corpo Docente e Não-Docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela oportunidade de aprender e conviver.

E finalmente,

Aos meus pais, porque fizeram de mim o que sou hoje.

Ao meu irmão, por todos os conselhos.

À minha namorada, por todo o apoio incondicional.

A vós, um muito obrigado.

*“Education is the most powerful weapon we can use to change the world”*

Nelson Mandela

## ÍNDICE

RESUMO.....	1
PALAVRAS-CHAVE.....	1
ABSTRACT .....	2
KEY WORDS .....	2
PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	3
ABREVIATURAS.....	4
1. INTRODUÇÃO .....	5
2. ANÁLISE SWOT .....	6
2.1. FORÇAS – <i>STRENGTHS</i> .....	6
2.1.1. Formação .....	6
2.1.2. Gestão Farmacêutica .....	7
2.1.3. Heterogeneidade dos Utentes .....	7
2.1.4. Interação com Utente.....	8
2.1.5. Inclusão em Projetos .....	8
2.1.6. Período Temporal do Estágio.....	8
2.2. FRAQUEZAS – <i>WEAKNESSES</i> .....	9
2.2.1. Dermofarmácia e Cosmética.....	9
2.2.2. Dispositivos Médicos.....	9
2.2.3. Farmacovigilância.....	9
2.2.4. Produtos de Uso Veterinário .....	10
2.2.5. Receitas Manuais .....	10
2.3. OPORTUNIDADES – <i>OPPORTUNITIES</i> .....	10
2.3.1. Aproximação das Classes Profissionais.....	10
2.3.2. Dietética e Nutrição.....	11
2.3.3. Serviços Farmacêuticos.....	11
2.3.4. SIFARMA 2000® .....	12
2.4. AMEAÇAS – <i>THREATS</i> .....	12
2.4.1. Acesso à Informação do Medicamento .....	12
2.4.2. Monitorização dos Doentes .....	12

2.4.3. Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica .....	13
2.4.4. Medicamentos Genéricos.....	13
2.4.5. Medicamentos Manipulados.....	14
3. CASOS PRÁTICOS .....	14
3.1.Caso Prático N° 1 – Gripes e Constipações.....	14
3.2.Caso Prático N° 2 – Uso de Dispositivo Inalatório .....	15
4. APRECIACÃO FINAL.....	16
BIBLIOGRAFIA .....	17
PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR NO INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P.....	18
ABREVIATURAS.....	19
1. INTRODUÇÃO .....	20
2. ANÁLISE SWOT .....	21
2.1. FORÇAS – <i>STRENGTHS</i> .....	21
2.1.1. Aplicação de Conhecimentos Adquiridos em Unidades Curriculares.....	21
2.1.2. Equipa Multidisciplinar .....	22
2.1.3. Ligação com os <i>Stakeholders</i> .....	22
2.1.4. Participação em Formações.....	22
2.1.5. Plano de Formação .....	23
2.1.6. Sistema de Gestão da Qualidade – Procedimentos de Farmacovigilância .....	23
2.2. FRAQUEZAS – <i>WEAKNESSES</i> .....	24
2.2.1. Atraso no Processamento da Transmissão Eletrónica por Parte dos Titulares de Autorização de Introdução no Mercado.....	24
2.2.2. Falhas das Plataformas Eletrónicas .....	24
2.2.3. Falta de Recursos Humanos .....	24
2.2.4. Tempo de Estágio Insuficiente.....	25
2.3. OPORTUNIDADES – <i>OPPORTUNITIES</i> .....	25
2.3.1. Criação de Novo Portal RAM.....	25
2.3.2. Novas Unidades Regionais de Farmacovigilância .....	26
2.3.3. Número de Notificações a Medicamentos.....	26
2.3.4. Sede da Agência Europeia do Medicamento .....	26
2.4. AMEAÇAS – <i>THREATS</i> .....	27

2.4.1. Erros de Processamento na Validação e Análise de Notificações .....	27
2.4.2. Desconhecimento Generalizado da População Sobre o Sistema de Notificação de Reações Adversas Medicamentosas.....	27
3. APRECIÇÃO FINAL.....	28
4. ANEXOS.....	29
BIBLIOGRAFIA .....	30
PARTE III – MONOGRAFIA INTITULADA “A IMPORTÂNCIA DOS MINERAIS CRÓMIO, ZINCO E FERRO NO DOENTE DIABÉTICO” .....	31
ABREVIATURAS.....	32
1. INTRODUÇÃO .....	33
2. DIABETES MELLITUS – BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO .....	34
3. A IMPORTÂNCIA DOS MINERAIS.....	36
4. OS MINERAIS NOS DOENTES DIABÉTICOS.....	38
4.1. Crómio .....	38
4.2. Zinco .....	43
4.3. Ferro .....	47
5. DISCUSSÃO.....	50
6. CONCLUSÃO.....	51
BIBLIOGRAFIA .....	52

## RESUMO

O presente documento aborda os Estágios Curriculares e a Monografia realizados no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

O documento apresenta-se dividido em três partes, sendo que as duas primeiras são os Relatórios de Estágio em Farmácia Comunitária e no INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Estes foram elaborados seguindo um modelo de análise SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*. Deste modo, foi desenvolvida uma análise crítica do trabalho realizado nos locais de estágios, visando a formação adquirida e as expetativas idealizadas.

A terceira parte corresponde à Monografia intitulada “A Importância dos Minerais Crómio, Zinco e Ferro no Doente Diabético”. Pelo facto da diabetes ser uma patologia com um crescimento exponencial na população mundial e devido às funções vitais dos minerais no organismo humano, esta temática revela toda a sua pertinência.

Desta forma, foi desenvolvida uma revisão relativa às variadas funções de cada um dos minerais na fisiopatologia da diabetes, analisando os contextos distintos do crómio e zinco, que apresentam consequências negativas quando os seus níveis se encontram diminuídos no organismo, em contraste com o do ferro, que agrava a patologia quando em excesso. Na Monografia foi ainda realizada uma análise crítica do papel do farmacêutico, no que concerne à temática dos minerais na patologia da diabetes e da possível suplementação alimentar.

A conclusão do tema demonstra que o crómio, o zinco e o ferro apresentam uma importância significativa na homeostase da glicémia e nos mecanismos inerentes ao metabolismo da insulina. Assim, é pertinente dar seguimento às investigações científicas na área, procurando aumentar a robustez dos estudos já desenvolvidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Farmácia Comunitária, Medicamento, Farmacovigilância, Minerais, Diabetes *Mellitus*.

## ABSTRACT

The hereby presented document addresses the Curricular Internship and the Monograph carried out within the Master's Degree in Pharmaceutical Sciences at the Faculty of Pharmacy of Coimbra's University.

The document is divided into three parts, the first two being the Reports of Internship in Community Pharmacy and in the National Authority of Medication and Health Products, I.P. These were elaborated following a SWOT – Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats – analysis model. Thus, it was developed a critical analysis of the work done at the internships, aiming at the training acquired and the idealized expectations.

The third part is about the Monograph entitled “The importance of Chromium, Zinc and Iron Minerals in Diabetic Patients”. On the grounds that diabetes is a disease with an exponential growing within the world population, and due to the vital role of minerals in the human body, this theme reveals all its pertinence.

Thus, it was developed a review regarding the many functions of each of the minerals in the pathophysiology of diabetes. On one hand, chromium and zinc presented themselves with negative consequences when their levels are diminished in the body. On the other hand, iron aggravates the pathology when in excess. Besides that, it was also made a critical approach on the pharmacist's role at the minerals and food supplementation on diabetes.

The theme conclusion shows that chromium, zinc and iron have a significant importance in the glycaemia's homeostasis and in the mechanisms inherent to the insulin metabolism. Therefore, it is of an extreme significance to continue the scientific investigations being made in this area, without forgetting to increase the strength of the already developed studies.

**KEY WORDS:** Community Pharmacy, Drug, Pharmacovigilance, Minerals, Diabetes *Mellitus*.

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

## ABREVIATURAS

ANF: Associação Nacional das Farmácias

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FP: Farmácias Portuguesas

LVMNSRM: Local de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

PUV: Produtos de Uso Veterinário

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UC: Unidade Curricular

## I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) apresenta um plano curricular com uma formação alargada concedendo conhecimentos que fazem do farmacêutico um profissional polivalente na área da saúde. Deste modo, a formação prestada ao longo de cinco anos tem o culminar no estágio curricular, apresentando-se este como a oportunidade de contactar com uma das possíveis saídas profissionais do curso, e explanando todos os conhecimentos adquiridos no ensino prestado na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

O presente relatório aborda a experiência vivenciada numa das áreas chave do ramo farmacêutico, a farmácia comunitária (1). Portugal dispõe de uma rede de farmácias que permite uma proximidade benéfica para o utente, possibilitando um conjunto de serviços de saúde alargados à comunidade. Aliada à conjuntura geográfica, a farmácia comunitária dispõe de profissionais que se denotam por uma formação técnico-científica, rigor e princípios deontológicos únicos, prestando um atendimento de excelência e acessível a toda a população, permitindo mais e melhor saúde para todos os utentes.

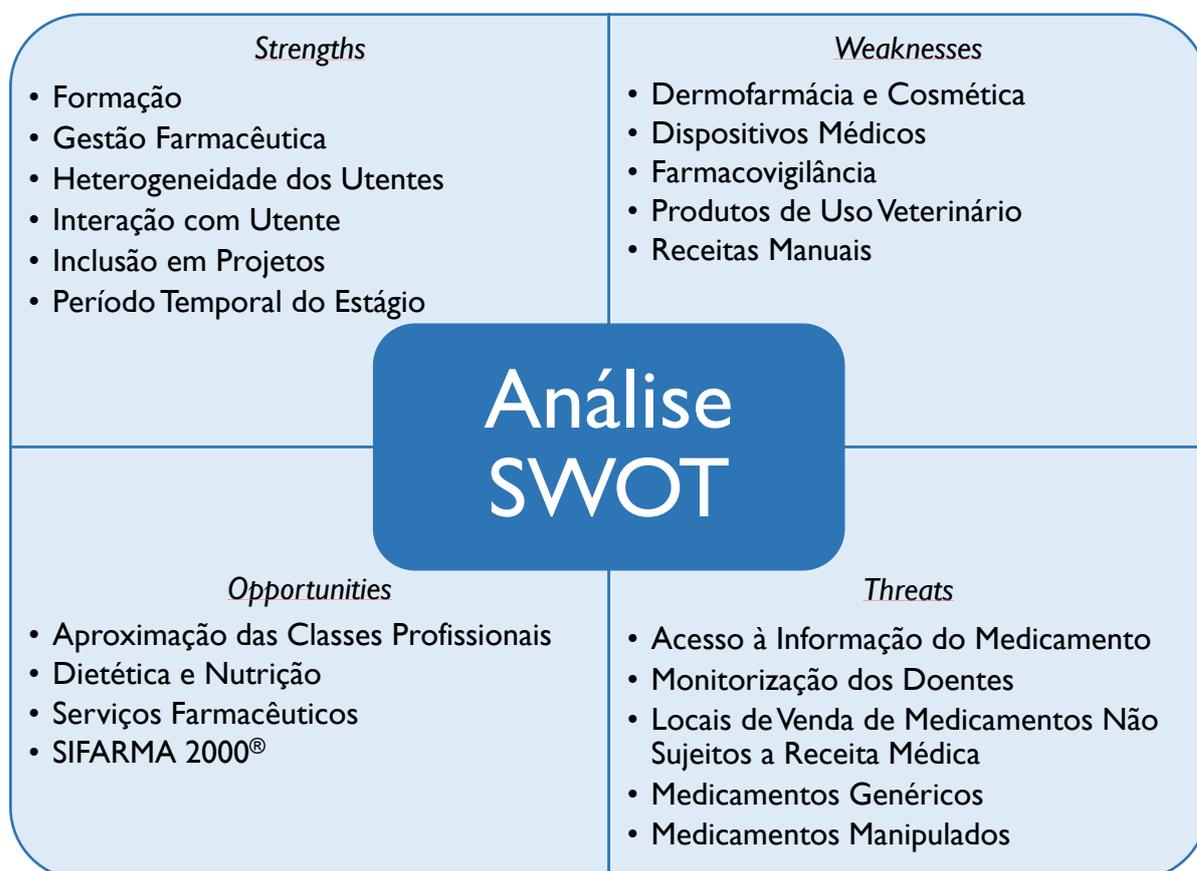
Aliada a esta condição, o ramo tem através dos serviços farmacêuticos demonstrado que somos uma área profissional fundamental na prestação de cuidados de saúde à população, sendo um prolongamento da rede de cuidados primários.

Os desafios desta área são contínuos denotando-se a sensibilização da população para o uso responsável do medicamento, bem como a preparação do setor para o envelhecimento da população associado ao aumento da esperança média de vida.

Assim, enquanto estudante do MICF tive a oportunidade de estagiar na Farmácia Loureiro entre o mês de janeiro e abril, sendo este um complemento fulcral na minha formação enquanto futuro farmacêutico. O profissionalismo e rigor vigentes concederam-me uma maior responsabilização no exercício da prática farmacêutica, estando ciente que o ato farmacêutico reveste-se por uma formação contínua, de modo a prestar um serviço atual e de máximo conhecimento e qualidade.

## 2. ANÁLISE SWOT

A apreciação do estágio em farmácia comunitária seguirá um modelo SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*. Desta forma, pretendo fazer uma análise crítica do trabalho desenvolvido na Farmácia Loureiro, visando a minha formação e as expectativas profissionais idealizadas.



**Esquema I** – Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) do estágio curricular de Farmácia Comunitária.

### 2.1. FORÇAS – *STRENGTHS*

#### 2.1.1. Formação

O estágio na Farmácia Loureiro foi o momento de ter contacto com a prática farmacêutica possibilitando a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF. Porém, a aprendizagem é exponenciada quando estamos perante os casos práticos, suscitando dúvidas que me foram esclarecidas pela equipa de farmacêuticos com quem tive o prazer de trabalhar durante o meu estágio.

Outro momento a realçar na minha experiência foram as formações regulares prestadas pelos laboratórios farmacêuticos, que me permitiram colmatar conhecimentos importantes dos medicamentos e produtos vendidos na farmácia, de forma a melhorar a minha *performance* no atendimento farmacêutico.

### 2.1.2. Gestão Farmacêutica

A farmácia comunitária é um local de prestação de serviços de saúde que tem que se pautar por uma meticulosa gestão, dada a diminuição brusca do preço do medicamento que se verificou essencialmente no ano de 2007.

Deste modo, uma correta gestão farmacêutica está intrinsecamente relacionada com a prestação de melhores cuidados de saúde. Durante o meu estágio usufruí duma experiência enriquecedora desse ponto de vista, dado que me foi possível ter contacto com as estratégias implementadas na farmácia e do grupo onde esta se encontra, sendo evidente a complexa dinâmica diária existente para a prestação dos melhores serviços ao menor preço possível.

### 2.1.3. Heterogeneidade dos Utentes

Os casos práticos que surgem diariamente na farmácia podem ser muito diversos, sendo que o farmacêutico deve estar munido de um conhecimento amplo para o melhor atendimento. Desta forma, devemos estar preparados para utentes que estejam perfeitamente identificados com a sua medicação, procurando colmatar pequenas lacunas na compreensão da sua terapêutica, como em oposição, doentes que apresentam um total desconhecimento da sua medicação, sendo ambos os casos desafiantes.

Na Farmácia Loureiro existe uma alargada heterogeneidade de utentes, dado que se situa nos arredores de Coimbra, acolhendo população das mais variadas faixas etárias. Deste modo, as situações com que me deparei diariamente foram muito diversas, como por exemplo ensinar a manipulação de um dispositivo inalatório a uma criança, ou a explicação e preparação da medicação semanal a um idoso.

#### 2.1.4. Interação com Utente

A farmácia comunitária destaca-se pela sua proximidade à população, sendo muitas vezes o primeiro local de prestação de cuidados de saúde que o utente procura. Acrescida de uma elevada acessibilidade, a proximidade da interação com o utente faz com que o profissional farmacêutico tenha de estar munido de valências comunicativas, de modo a prestar um melhor atendimento ao doente.

Este foi sem dúvida um dos pontos mais fortes da minha experiência, dado que ter a oportunidade de interagir com os utentes faz da experiência na farmácia comunitária uma contínua saída à rotina, dado que cada utente é único, não só nas suas necessidades, mas também na forma como é necessário comunicar com este.

#### 2.1.5. Inclusão em Projetos

O estágio na Farmácia Loureiro foi extremamente enriquecedor, não só do ponto de vista da essência da prática farmacêutica, mas também no que concerne às iniciativas que esta presta à comunidade. Deste modo, tive a oportunidade de fazer parte das reuniões de equipa da farmácia, tendo sido destacado como responsável por uma das iniciativas protagonizadas, que decorreu entre os dias 5 a 7 de abril, alusiva a um rastreio cardiovascular com o intuito de divulgar a aquisição de um novo aparelho que permite a medição rápida do perfil lipídico total dos utentes.

Nesta iniciativa senti-me especialmente concretizado, dado que me foi concedida uma grande independência no desenvolvimento da atividade. Deste modo, tive a oportunidade de elaborar o material explicativo dos diversos parâmetros cardiovasculares, que foi entregue aos nossos utentes, sendo um meio de divulgação que pode ser, igualmente, utilizado diariamente pela farmácia. Fui ainda responsável pela elaboração dos materiais de registo e pelas consultas prestadas aos utentes inscritos, onde me foi possível exercer um atendimento farmacêutico personalizado.

#### 2.1.6. Período Temporal do Estágio

O período do meu estágio compreendeu o início de janeiro até ao final do mês de abril. Não poderia deixar de realçar a vantagem da minha experiência ter decorrido neste espaço de tempo, dada a sazonalidade dos casos clínicos com que contactei.

Deste modo, no decorrer dos meses de janeiro e fevereiro existiu uma evidente incidência na dispensa de medicamentos para o tratamento de gripes e constipações. Durante os meses de março e abril os anti-histamínicos foram muito procurados pelos doente, sendo que ainda tive a oportunidade de usufruir de diversas formações e aconselhamentos de fotoproteção solar.

## 2.2. FRAQUEZAS – WEAKNESSES

### 2.2.1. Dermofarmácia e Cosmética

A forte visibilidade das gôndolas e lineares de produtos da área dermatológica permitiam-me antever uma importância relevante no ramo, tal como vim a verificar. Contudo, a preparação que nos é concedida na Unidade Curricular (UC) alusiva ao tema não é suficiente, não porque esperava aprender as variadas gamas existentes, mas pelos casos de afeções dermatológicas que surgem e com o qual não estava familiarizado.

Assim, a meu ver torna-se fulcral uma maior incidência de casos práticos nas aulas para que exista uma preparação adequada à área.

### 2.2.2. Dispositivos Médicos

A área dos dispositivos médicos apresenta na atualidade uma grande preponderância na farmácia comunitária, seja pela sua variedade, como pela sua procura. Torna-se fundamental, deste modo, uma boa preparação para a área, sendo que do meu ponto de vista a UC de Dispositivos Médicos deveria transitar para obrigatória.

No meu percurso curricular, felizmente tive a oportunidade de frequentar esta UC, porém após verificar a realidade prática, penso que os conhecimentos deveriam ser mais aprofundados e variados. Desde produtos para o tratamento de lesões, onde existe uma variada gama, até à puericultura ou materiais ortopédicos, muitos são os casos com que me deparei diariamente.

### 2.2.3. Farmacovigilância

A comunicação de reações adversas é uma área crítica no controlo do risco-benefício medicamentoso. Desta forma, tornam-se fulcrais as plataformas de registo de reações adversas para um melhor conhecimento das características do medicamento.

Assim, um dos pontos fracos verificados no decorrer do meu estágio curricular foi a falta de interação com o utente na procura de possíveis reações adversas e consequentemente o registo destas mesmas reações.

#### 2.2.4. Produtos de Uso Veterinário

A partir de 2007, a Associação Nacional das Farmácias (ANF) iniciou um programa de reabilitação do mercado veterinário nas farmácias (2).

A Farmácia Loureiro, ao estar incluída num meio rural, apresenta com frequência solicitações de aconselhamento e dispensa de medicamentos de uso veterinário. Infelizmente, esta foi uma área em que senti falta de conhecimento para a melhor prestação de serviços. Assim, na minha opinião, a UC de Produtos de Uso Veterinário (PUV) tem de se identificar mais com a realidade com que nos deparamos na prática farmacêutica, dado que raramente aplicámos a aprendizagem das aulas a casos com paralelo na realidade profissional.

#### 2.2.5. Receitas Manuais

Atualmente, a maioria das receitas que são entregues na farmácia são eletrónicas, tendo cada vez menor preponderância as receitas manuais.

Este é um ponto claramente favorável, porém o facto de surgirem esporadicamente as receitas manuais implica que a prática na interpretação destas seja menor, com a possível consequência de poder existir um maior número de erros na dispensa de medicamentos. No entanto, as desvantagens não estão relacionadas somente com esta situação, mas também com a frequente ilegibilidade e erros na sua elaboração, que o sistema eletrónico consegue minimizar. Deste modo, para ultrapassar este ponto fraco a equipa da Farmácia Loureiro aconselhou-me a uma verificação frequente do receituário, que me permitiu adquirir prática na análise de diferentes tipos de receitas manuais.

### 2.3. OPORTUNIDADES – *OPPORTUNITIES*

#### 2.3.1. Aproximação das Classes Profissionais

Os profissionais da área da saúde são pautados pela defesa do seu setor, sendo que por vezes essa situação implicou o afastamento entre as várias classes.

A meu ver essa situação não beneficiou nenhuma das áreas profissionais, acarretando falta de avanços em alguns quadrantes. Deste modo, vejo na aproximação verificada recentemente vantagens evidentes não só para a população, como para a nossa formação enquanto profissionais mais completos e informados. Assim, tive a oportunidade de participar em formações ao longo do estágio prestadas por enfermeiros, como foi o caso da temática dos doentes ostomizados, e por médicos, onde foi debatida a asma e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), que muito dignifica o trabalho das áreas profissionais. Verifico igualmente com agrado os serviços de enfermagem que poderão vir a ser incluídos nas farmácias, com evidentes vantagens para a população.

### 2.3.2. Dietética e Nutrição

A disponibilização de produtos na área dietética é cada vez mais notória, existindo um interesse crescente no ramo da farmácia comunitária por esta área. Deste modo, é premente um forte conhecimento do profissional farmacêutico por este domínio.

Por vezes senti, no decorrer do estágio, que uma maior competência nesta área seria fundamental para um aconselhamento mais detalhado, dado que a dispensa destes suplementos alimentares se fazem acompanhar por um aconselhamento com maior dispêndio de tempo, dado o mau uso destes produtos devido à publicidade duvidosa e ao acesso facilitado a estes.

Deste modo, revejo nesta vertente uma oportunidade para o profissional farmacêutico adquirir um maior *know-how*, de modo a potenciar uma dispensa mais informada destes produtos.

### 2.3.3. Serviços Farmacêuticos

A farmácia comunitária é um local de prestação de cuidados de saúde muito diversos, como é exemplo o rastreio de parâmetros bioquímicos e cardiovasculares, consultas de nutrição e podologia ou administração de injetáveis.

Foi sem dúvida uma mais-valia ter a oportunidade de prestar parte dos serviços disponibilizados pela farmácia, podendo explanar conhecimentos adquiridos ao longo do MICF. Assim, analiso os serviços farmacêuticos como um ponto forte no meu estágio curricular. No entanto, de modo a dar continuidade à premissa das farmácias serem a rede de cuidados primários mais acessível e valorizada pelos portugueses, penso que se tem de

encarar este préstimo de serviços como uma oportunidade de melhoria contínua. Deste modo, tem de existir uma sucessiva reflexão sobre novas áreas que poderão ter inclusão nas farmácias. Assim, através do meu contacto com os utentes, percebi que áreas como o rastreio de sinais da pele ou cuidados de enfermagem são alguns dos exemplos procurados.

#### 2.3.4. SIFARMA 2000®

A plataforma SIFARMA 2000® faz parte do quotidiano das Farmácias Portuguesas (FP), dado que está presente em todo o processo da farmácia, desde a entrada das encomendas até à dispensa dos medicamentos.

Esta apresenta diversas qualidades que tive a oportunidade de explorar, sendo de destacar o crescente auxílio na gestão farmacêutica concedido pela plataforma. Porém, não posso de deixar de apontar a lentidão associada ao programa que por vezes se fazia denotar. Avalio, deste modo o SIFARMA 2000® como uma fonte de potencialidades, dado que o foco na sua melhoria contínua é uma enorme vantagem no atendimento farmacêutico.

### 2.4. AMEAÇAS – THREATS

#### 2.4.1. Acesso à Informação do Medicamento

Vivemos em tempos onde existe uma ligação constante às tecnologias que nos concedem um fácil acesso à mais variada informação com benefícios evidentes, porém com potenciais perigos que devem ser analisados com o máximo cuidado.

Assim, deparei-me com diversas situações em que utentes através da leitura de informação que consta na *internet* adquiriram produtos, não estando na posse da totalidade dos conhecimentos pertinentes, como por exemplo a existência de possíveis reações adversas medicamentosas.

#### 2.4.2. Monitorização dos Doentes

Tal como referido no ponto anterior, a tecnologia concedeu um conjunto de ferramentas à população que motivaram novas dinâmicas na informação da população.

Na área da monitorização de parâmetros bioquímicos e cardiovasculares também foram notórios os avanços, dado que hoje em dia os aparelhos para verificação da pressão arterial ou dos níveis de glicémia estão acessíveis a uma boa parte da população. As

vantagens são evidentes, porém não se pode negar as ameaças inerentes a esta situação, tal como pude verificar no decorrer do estágio, dado que parte da população não possui o conhecimento necessário para uma interpretação crítica desses mesmos resultados.

#### 2.4.3. Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Esta temática salienta-se pela oposição ao defendido pela farmácia comunitária, a educação para a saúde. Os Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM) promovem uma desresponsabilização do uso do medicamento que terá sempre a reprovação do setor farmacêutico. A meu ver, não podemos coadunar com o livre acesso ao medicamento, mesmo que este seja um Medicamento Não Sujeito a Receita Médica (MNSRM), pois o aconselhamento continua a ser necessário, não tendo muitas vezes os profissionais que trabalham nestes locais qualquer tipo de formação na área, sendo apenas dispensadores de produtos.

Durante a minha passagem pela Farmácia Loureiro tive a oportunidade de contactar com utentes que apresentavam um mau uso de determinados produtos pela compra nestes locais e com conseqüente falta de aconselhamento. Porém, infelizmente existiram outras situações em que utentes referiram que iriam ponderar em deslocar-se a esses locais devido aos preços mais competitivos, pressupondo um maior interesse no preço em detrimento de um correto aconselhamento. Assim, concluo que a acessibilidade ao medicamento, sendo um fator relevante, nunca poderá deixar-se sobrepor ao uso correto deste.

#### 2.4.4. Medicamentos Genéricos

A dispensa de medicamentos genéricos acarreta elevados benefícios para o Estado do ponto de vista económico, visto que promove uma diminuição dos gastos com a saúde dos portugueses. Hoje, os medicamentos genéricos são reconhecidos pela grande maioria da população, no entanto pude verificar no decorrer do estágio que existe um número alargado de doentes que não confiam na eficácia desta alternativa (3).

Assim, penso que esta situação não é benéfica para o setor, dada a desconfiança do doente que por vezes é depositada no farmacêutico comunitário decorrente desta situação.

#### 2.4.5. Medicamentos Manipulados

A manipulação de medicamentos no contexto da farmácia comunitária é uma vertente que sempre caracterizou a área, porém cada vez são menos os pedidos deste tipo de prestação de serviço, ficando patente a diminuição da sua importância, pela maior capacidade da Indústria em fornecer medicação adaptada à grande maioria da população.

Durante o meu estágio curricular foram escassas as oportunidades para produzir medicamentos manipulados, deste modo a prática desta componente poderá não ter sido suficiente para o seu correto domínio. Realço ainda a importância da UC de Farmácia Galénica que nos concede conhecimentos fundamentais nesta vertente.

### 3. CASOS PRÁTICOS

#### 3.1. Caso Prático Nº 1 – Gripes e Constipações

Um utente com cerca de 40 anos dirigiu-se à Farmácia Loureiro com queixas de “tosse e nariz entupido”. Comecei por tentar averiguar melhor as características da sintomatologia apresentada, tendo chegado à conclusão de que os sintomas tinham iniciado há dois dias e que a tosse apresentava expetoração associada, não existindo nenhum período de maior intensidade, e que o doente tinha congestão nasal, sem rinorreia marcada. Soube igualmente que o doente não era diabético, nem asmático. Após excluir uma possível causa alérgica e outras comorbilidades, e tendo em conta que nos encontrávamos em fevereiro, época do ano caracterizada por gripes e constipações, optei pelo seguinte aconselhamento:

- Para a tosse seca, um mucolítico (Fluimucil®), solução oral, 200 mg, 3 vezes por dia, durante 5 a 7 dias.
- Para a congestão nasal, a utilização de um descongestionante nasal comum (Nasorhinathiol®), em forma de gotas nasais, 2 ou 3 gotas em cada narina de 12 em 12 horas, durante 3 a 4 dias.
- Reforcei ainda a necessidade de frequentar ambientes quentes e húmidos, de promover um bom agasalho e de aumentar a ingestão de líquidos.
- Terminei com o aviso de que caso surjam novos sintomas (como por exemplo picos febris), ou caso não haja melhoria do quadro atualmente presente, seria melhor optar por procurar novamente cuidados de saúde.

### 3.2. Caso Prático Nº 2 – Uso de Dispositivo Inalatório

Uma senhora veio com o filho de 8 anos à farmácia com uma receita de Salbutamol. Comecei por questionar a senhora se aquela era a primeira vez que a criança iria utilizar o medicamento, ao que a senhora respondeu que apesar de não ser a primeira vez que o tomava, a última vez que o tinha feito tinha sido com recurso a câmara expansora quando tinha 2 anos, tendo deixado de apresentar problemas respiratórios até há pouco tempo.

Assim, questionei se pretendia que explicasse à criança o correto manuseamento do dispositivo inalador, tendo a senhora aceite e agradecido a ajuda. Pedi então que nos deslocássemos para o consultório para um atendimento mais personalizado e passei a explicar as regras de utilização:

- 1) Agitar bem antes de utilizar, aquecendo o dispositivo inalatório com as mãos caso esteja muito frio;
- 2) Colocar o inalador na vertical, com o bocal para baixo, posicionando-o entre os dentes, com os lábios semi-cerrados e a língua por baixo do bocal;
- 3) Não esquecer de premir 2 a 3 vezes o gatilho caso o inalador seja novo ou caso não seja utilizado há semanas;
- 4) Fazer o controlo adequado da respiração: a expiração forçada pode não ser realizada, uma vez que a criança é pequena, mas a inspiração deve ser lenta e o mais profundamente possível (durante 3 a 5 segundos) e deve ser sustido o ar no final da inspiração durante cerca de 10 segundos;
- 5) Aguardar 30 segundos caso seja necessária uma nova inalação;
- 6) Adotar higienização adequada do dispositivo, secando bem após a lavagem (4).

Terminei o aconselhamento pedindo à criança que repetisse e exemplificasse o que lhe tinha explicado, de modo a assegurar que a mensagem tinha sido adequadamente transmitida.

#### 4. APRECIÇÃO FINAL

O MICF é um curso que se destaca pelo aprovisionamento de uma série de possíveis saídas profissionais, dado que consegue ao longo dos 5 anos de formação académica conceder conhecimentos em diversas valências.

Os últimos anos foram caracterizados pela asfixia do *core* do ramo farmacêutico, a farmácia comunitária. Assim, foi fundamental a polivalência do MICF que proporciona uma panóplia de áreas que não fazem parte da génese do curso, mas que no entanto não podem, nem foram, descartadas num momento em que as principais saídas se tornaram insuficientes para a procura existente, surgindo novas oportunidades e nichos de mercado. No entanto, a farmácia comunitária reergueu-se demonstrando a sua coesão, sendo esta uma área chave para a colocação em prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF.

A minha experiência na Farmácia Loureiro foi muito enriquecedora tendo a oportunidade de ter a responsabilidade sobre o aprovisionamento, armazenamento, tratamento de informação, atendimento e dispensa de medicamentos, entre outras tarefas inerentes a esta área profissional. Estou certo da escolha correta do local de estágio pela aprendizagem que me foi concedida. Dotada de uma elevada exigência, foi-me possível adquirir diversos conhecimentos nas mais variadas áreas, podendo contactar com profissionais com elevada dedicação, e que por consequência me demonstraram a melhor forma de estar perante os desafios diários na farmácia comunitária.

Por fim, espero que a análise SWOT do meu estágio curricular tenha refletido da melhor forma a experiência única que pude vivenciar, estando certo do dinamismo e constante formação que está implicada no ramo da farmácia comunitária.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) RAMOS, F. – **Ensino Farmacêutico**. [Acedido a 26 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt>.
- (2) GOMES, F. – **ESPAÇO ANIMAL alargado à escala nacional**. Revista Farmácia Portuguesa. 1:179 (2008) 34-39.
- (3) ALVES RP, RAMOS F. – **Medicamentos genéricos e sustentabilidade do SNS**. Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 3:4 (2011) 23-34.
- (4) ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE ASMÁTICOS – **Uso correcto dos inaladores no tratamento da asma**. 2007. [Acedido a 2 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.apa.org.pt/2007/05/11/uso-inaladores/>.

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR NO INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL  
DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P.

## ABREVIATURAS

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

DGRM: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

EMA: Agência Europeia do Medicamento

EN: Norma Europeia

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

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

ISO: Organização Internacional de Normalização

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NP: Norma Portuguesa

RAM: Reação Adversa Medicamentosa

SGQ: Sistema de Gestão da Qualidade

SNF: Sistema Nacional de Farmacovigilância

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TAIM: Titular de Autorização de Introdução no Mercado

UC: Unidade Curricular

URF: Unidade Regional de Farmacovigilância

## I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é reconhecido como um curso da área da saúde que concede um conjunto amplo de valências que prepara os futuros farmacêuticos para uma diversidade de saídas profissionais. Deste modo, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) concede a oportunidade do estágio curricular ser efetuado em áreas distintas do core farmacêutico, ou seja, da farmácia comunitária e da farmácia hospitalar.

A segunda experiência que vivenciei decorreu nos meses de maio, junho e julho no INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), em Lisboa. O INFARMED, I.P. é a autoridade que regula o medicamento em Portugal, definindo-se como um instituto público integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio (1).

Esta foi uma oportunidade que se revelou única na perceção da dinâmica interna da autoridade nacional permitindo-me adquirir o *know-how* não só das diversas atividades desenvolvidas, mas igualmente da interligação com os diferentes *stakeholders* nacionais e internacionais.

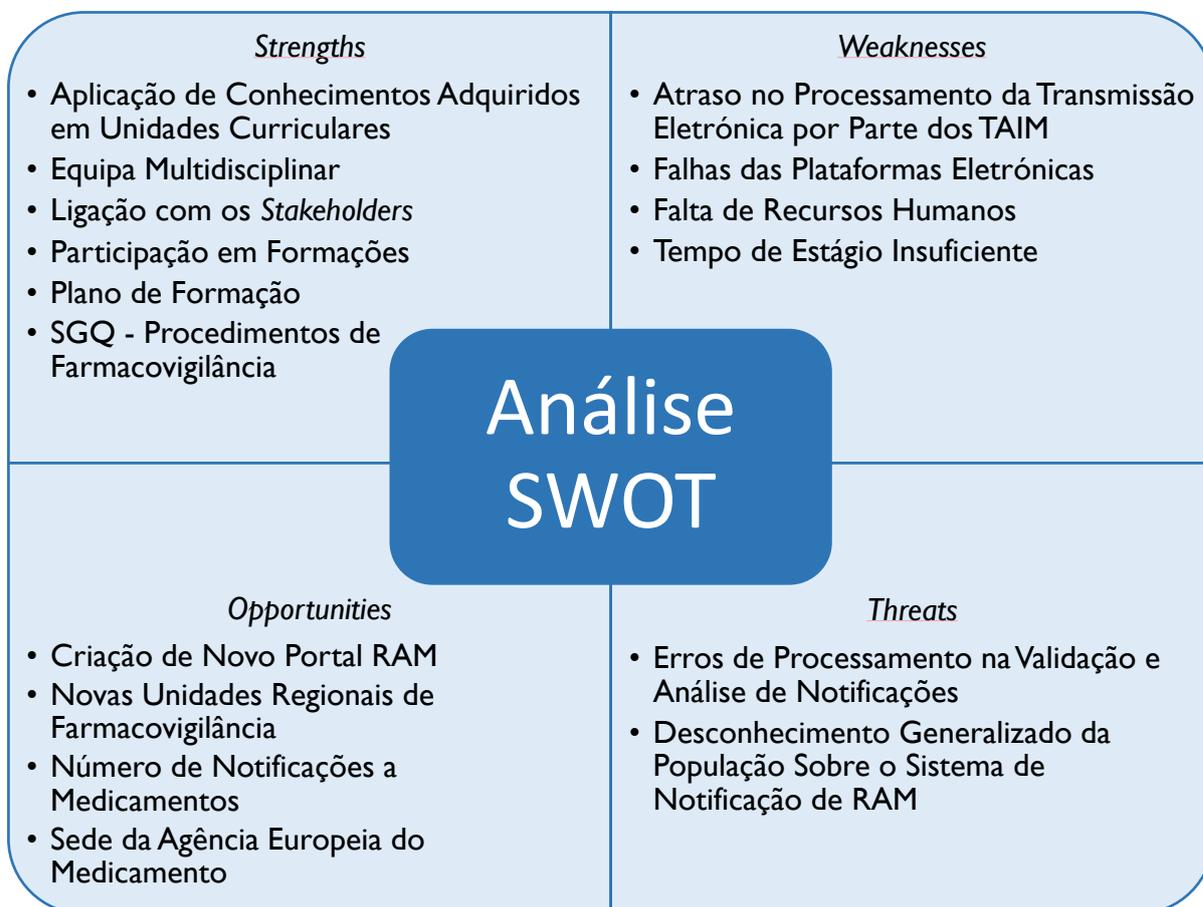
O meu estágio curricular decorreu na Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) onde obtive uma aprendizagem inicial bastante ampla durante uma semana, de modo a ter conhecimento das funções das quatro equipas existentes. Posteriormente fui alocado à Equipa de Receção e Análise de Notificações de Reações Adversas a Medicamentos Provenientes de Profissionais de Saúde e Utentes onde desenvolvi as minhas funções durante o período de estágio.

A experiência no INFARMED, I.P. foi especialmente interessante não só pelo conhecimento adquirido relativamente a esta organização, como pelo período temporal em que ocorreu. Pouco tempo após o início do estágio surgiu a candidatura à Agência Europeia do Medicamento (EMA) despoletada pelo *Brexit*, que conduziu a uma exponenciação do debate acerca do tema.

Em suma, enquanto estudante prestes a ingressar no mercado de trabalho, esta foi uma experiência muito enriquecedora devido às diversas valências que adquiri, assim como pela oportunidade de viver numa cidade distinta do meu percurso académico.

## 2. ANÁLISE SWOT

A apreciação do estágio no INFARMED, I.P. seguirá um modelo SWOT – *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*. Desta forma, pretendo fazer uma análise crítica do trabalho desenvolvido, visando a minha formação e as expetativas profissionais idealizadas.



**Esquema II** – Análise SWOT (*Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*) do estágio curricular no INFARMED, I.P.

### 2.1. FORÇAS – *STRENGTHS*

#### 2.1.1. Aplicação de Conhecimentos Adquiridos em Unidades Curriculares

A formação apreendida ao longo dos cinco anos do MICF tem conclusão nos estágios curriculares onde podemos não só contactar com o mercado de trabalho, como colocar em prática os conhecimentos que adquirimos.

As Unidades Curriculares (UC) de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância, Farmacologia I e II, e Gestão e Garantia da Qualidade foram apenas algumas das que coloquei em prática ao longo do estágio. Desta forma, estas revelaram-se preponderantes para uma melhor introdução ao trabalho desenvolvido na gestão do risco de medicamentos.

### 2.1.2. Equipa Multidisciplinar

A multidisciplinaridade na área da saúde tem sido amplamente abordada como uma necessidade premente na busca de melhores resultados nos cuidados de saúde.

No INFARMED, I.P. ao estar alocado à Equipa de Receção e Análise de Notificações de Reações Adversas a Medicamentos Provenientes de Profissionais de Saúde e Utentes tive a vantagem de poder contactar diariamente com profissionais da área médica e farmacêutica, beneficiando da existência de debates entre farmacêuticos e médicos relativos aos casos notificados ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF).

Assim, pude verificar que a tão discutida necessidade de equipas multidisciplinares origina vantagens evidentes para o Serviço Nacional de Saúde (SNS).

### 2.1.3. Ligação com os *Stakeholders*

O INFARMED, I.P. apresenta um conjunto de entidades em seu redor com as quais se encontra em constante contacto como a Indústria Farmacêutica, os Profissionais de Saúde, as Farmácias, a EMA, entre outros.

Nesta experiência na Autoridade Nacional que regula o medicamento, uma das minhas tarefas consistiu no contacto com alguns destes *stakeholders*, percebendo a importância da interação entre todos os envolvidos. A proximidade com os Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) para um melhor acompanhamento da monitorização da segurança dos medicamentos, o estabelecimento da ligação com os notificadores, de modo a melhor caracterizar a Reação Adversa Medicamentosa (RAM) ocorrida ou o contacto com as Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) na procura de exponenciar as notificações são uma pequena parte da interação existente, que tive a oportunidade de desenvolver (2).

### 2.1.4. Participação em Formações

O estágio no INFARMED, I.P. concedeu-me um conjunto de oportunidades formativas que me enriqueceram de forma indelével na área da gestão do risco de medicamentos.

No decorrer desta experiência curricular tive a oportunidade de realizar a formação “*Safety Risk Management and Pharmacovigilance*” que me permitiu não apenas detalhar as

formações ministradas na DGRM, como ainda ter a visão da Indústria referente ao risco do medicamento. Outra das formações a que tive acesso foi um curso de Farmacoepidemiologia ministrado pela KeyPoint que permitiu aprofundar os conhecimentos clínicos na área.

Em suma, as formações mencionadas, assim como outras de menor duração, vieram tornar esta experiência uma enorme mais-valia.

#### 2.1.5. Plano de Formação

A formação aquando da chegada a um novo local de estágio é fundamental para uma correta contextualização com a área e para uma melhor integração nas dinâmicas de trabalho e de equipa.

Na DGRM encontrei um grupo de profissionais muito organizado e que me prestou uma formação teórica intensiva com um calendário diário pré-estabelecido (Anexo I). Posteriormente à alocação na Equipa de Receção e Análise de Notificações de Reações Adversas a Medicamentos Provenientes de Profissionais de Saúde e Utentes, fui instruído da componente prática de forma faseada, até alcançar a independência no trabalho. A receptividade existente na equipa foi uma clara mais-valia numa formação completa na área em que pude desempenhar funções com total autonomia.

#### 2.1.6. Sistema de Gestão da Qualidade – Procedimentos de Farmacovigilância

O ciclo de vida do medicamento está longe do seu término após a aprovação da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). As limitações dos Ensaios Clínicos, o uso massificado do medicamento pela população, entre outras circunstâncias promovem um conjunto alargado de novas informações que necessitam da devida monitorização.

Assim, de modo a garantir a melhor qualidade na execução dos procedimentos de farmacovigilância, as atividades da DGRM organizam-se em 2 processos operacionais, ambos certificados segundo a Norma NP EN ISO 9001:2015. Deste modo, existe um conjunto de procedimentos que orientam todas as tarefas desenvolvidas no âmbito de cada atividade, facilitando a passagem de conhecimento.

Na DGRM tive a oportunidade de perceber todo este processo de controlo do risco/benefício de utilização dos medicamentos, que na sua grande maioria é suscitado na análise de notificações de RAM, e que podem despoletar um sinal de segurança ou de

suspeita de problema de qualidade, tendo como consequência mais gravosa a revogação de uma AIM.

## 2.2. FRAQUEZAS – WEAKNESSES

### 2.2.1. Atraso no Processamento da Transmissão Eletrónica por Parte dos Titulares de Autorização de Introdução no Mercado

Desde o final do ano de 2005 que o INFARMED, I.P. iniciou um procedimento de transmissão eletrónica das notificações de RAM com os TAIM. Este procedimento veio revolucionar o modo de comunicação entre ambos, permitindo reduzir substancialmente o tempo de envio dos casos de RAM reportados. Anteriormente a este processo, os casos eram reportados através de CIOMS, um método mais complexo de comunicação e com menor transmissão de informação ao TAIM (2).

Apesar das vantagens existentes com a transmissão eletrónica, alguns TAIM ainda utilizam a comunicação via CIOMS, devido ao facto de existir um processo de adaptação que por vezes se prolonga demasiado tempo por inadaptação do TAIM.

Esta situação gera atrasos no envio dos casos, sendo premente a atualização para os processos atualmente instaurados para uma maior eficiência na comunicação.

### 2.2.2. Falhas das Plataformas Eletrónicas

Na DGRM estamos interligados com os diversos *stakeholders* através de uma plataforma, o SVIG. Para além desta, existe uma outra que permite a ligação entre a DGRM, as URF, os Profissionais de Saúde e os Utentes, designada Portal RAM.

O facto de existirem duas plataformas acarreta claras desvantagens, não só na complexidade inerente a estas, como na troca permanente entre cada um destes programas. Para dificultar ainda mais a situação são necessários um conjunto de outros programas para o auxílio das tarefas desenvolvidas.

Devido a esta situação surgiu a necessidade de elaborar um novo Portal RAM que vem findar esta problemática, dado que irá unificar estas duas plataformas.

### 2.2.3. Falta de Recursos Humanos

O INFARMED, I.P., tal como toda a função pública, tem estado sujeito a um maior constrangimento orçamental decorrente da crise económica recente que assolou Portugal.

A DGRM é uma das direções que dispõe de um número limitado de colaboradores, colocando enormes desafios ao normal funcionamento das equipas. A acrescentar a esta situação, atualmente decorre a elaboração do novo Portal RAM a ser implementado em novembro de 2017, estando diversos colaboradores alocados ao seu desenvolvimento. Estas circunstâncias comprometem o melhor acompanhamento dos estagiários, no entanto existe o lado vantajoso da situação decorrente da autonomia que me foi concedida em pouco tempo.

#### 2.2.4. Tempo de Estágio Insuficiente

A DGRM é constituída por 4 equipas, a Equipa de Receção e Análise de Notificações de Reações Adversas a Medicamentos Provenientes de Profissionais de Saúde e Utentes, a de Receção e Análise de Notificações de Reações Adversas a Medicamentos Provenientes dos Titulares de Autorização de Introdução no Mercado, a de Gestão do Sinal e a de Gestão do Risco do Medicamento.

Ao longo do estágio fiquei alocado à primeira equipa supramencionada, que apresenta uma abrangência muito elevada quanto às funções desempenhadas. Desse modo, tendo em conta o tempo de estágio, a permanência em todas as equipas foi comprometida em prol de um bom conhecimento das funções nesta equipa, tendo desempenhado a totalidade das tarefas existentes.

Assim, depreendo que efetivamente o tempo de estágio foi limitante no que concerne à aprendizagem das outras áreas da direção.

### 2.3. OPORTUNIDADES – *OPPORTUNITIES*

#### 2.3.1. Criação de Novo Portal RAM

As plataformas utilizadas para o registo de notificações de RAM apresentam uma burocratização inerente que dificulta o trabalho diário, tal como já havia referido anteriormente.

Devido a esta situação e ao surgimento de novas diretrizes da EMA que procura centralizar nesta a totalidade das notificações reportadas, foi despoletada a necessidade da elaboração de um novo Portal RAM.

Este poderá ser uma clara mais-valia na simplificação dos processos estabelecidos, suscitando maior disponibilidade para processos de estudo e monitorização de medicamentos.

### 2.3.2. Novas Unidades Regionais de Farmacovigilância

O ano de 2017 trouxe novidades ao SNF, devido à reestruturação das URF. Assim, de 4 unidades, o SNF passou a contar com 8: Algarve e Alentejo, Beira Interior, Coimbra, DGRM, Guimarães, Porto, Lisboa e Setúbal e Santarém.

Esta ampliação teve como grande enfoque uma maior proximidade às populações, permitindo uma maior sensibilização para a área da farmacovigilância, facilitada pela maior proximidade geográfica. Desta forma, através de uma articulação que se vai naturalmente consolidando entre o INFARMED, I.P. e as diversas URF, a monitorização dos medicamentos poderá adquirir um vasto conjunto de novas informações.

### 2.3.3. Número de Notificações a Medicamentos

Para uma monitorização correta dos medicamentos é fundamental o conhecimento das consequências dos mesmos no organismo humano. Desta forma, as RAM notificadas ao SNF são primordiais para um correto acompanhamento da utilização segura do medicamento.

Desde o ano de 1992, data da fundação do SNF, tem existido um crescimento contínuo e consistente das notificações reportadas (Anexo 2). Dadas as recentes alterações nas URF e do alargamento da possibilidade de notificar a outros profissionais de saúde, acredita-se que este número deverá continuar a aumentar, sendo um sinal não só de um melhor acompanhamento dos medicamentos, como de um maior conhecimento por parte da população relativamente à área.

### 2.3.4. Sede da Agência Europeia do Medicamento

O *Brexit* veio despoletar um conjunto de alterações a nível Europeu, como por exemplo a saída da sede da EMA do Reino Unido. Desta forma, surgiram um conjunto de candidaturas de cidades Europeias para fixar a sede da autoridade que tutela o medicamento a nível europeu.

A possibilidade desta estrutura vir para Portugal iria gerar um conjunto alargado de novos postos de trabalho, assim como projetar ainda mais o país no setor farmacêutico. No

entanto, existe a possibilidade de Portugal não vencer a candidatura, sendo que as vantagens deste processo não findam nesta. O Reino Unido atualmente é um dos países que apresenta a tutela de uma maior percentagem de processos a nível Europeu, sendo que com a sua saída estes terão de ser necessariamente distribuídos pelos restantes países.

Desta forma, esta será uma oportunidade fundamental para Portugal aumentar a sua influência na EMA.

## 2.4. AMEAÇAS – *THREATS*

### 2.4.1. Erros de Processamento na Validação e Análise de Notificações

No momento de notificar existe um conjunto de informações que são preenchidas relativamente às RAM. Devido às mudanças recentes nas URF passaram a existir um conjunto alargado de novos profissionais a ter contacto com as plataformas de registo. Assim, existiu a necessidade de monitorizá-las com a finalidade de evitar qualquer erro na submissão de notificações.

Pela minha experiência na DGRM efetivamente existe um risco associado à inexperiência no funcionamento com o Portal RAM, sendo que quando não detetamos esses mesmos erros das URF na verificação ocorrida no INFARMED, I.P. podemos incorrer em erros transmitidos posteriormente ao TAIM e à EMA.

Concluo, que se torna fundamental não só continuar uma monitorização com o máximo rigor, assim como continuar a formar as URF, de modo a diminuir os erros de processamento.

### 2.4.2. Desconhecimento Generalizado da População Sobre o Sistema de Notificação de Reações Adversas Medicamentosas

Tal como referido anteriormente, tem existido um aumento consistente do número de notificações de reações adversas. No entanto, ainda existe uma larga maioria da população que não está sensibilizada para o tema, nem possui conhecimento da possibilidade de notificar uma determinada RAM. Deste modo, torna-se fundamental dar continuidade ao processo de formação das pessoas para a área, sendo que o aumento no número das URF, entre outras medidas poderão ser efetivamente importantes.

Em suma, com o aumento das notificações será possível identificar mais rapidamente possíveis efeitos adversos dos medicamentos no organismo humano.

### 3. APRECIÇÃO FINAL

A realização do estágio curricular no INFARMED, I.P. foi uma oportunidade que se veio a revelar fundamental para a maximização dos meus conhecimentos no setor farmacêutico.

A possibilidade de apreender os procedimentos envoltos na gestão do risco do medicamento foi uma tremenda mais-valia para o meu futuro profissional, tendo beneficiado da formação ministrada por profissionais competentes e conhecedores da área. A disponibilidade demonstrada por toda a equipa foi sem dúvida importante para uma rápida contextualização e para a autonomia desenvolvida no desempenho das minhas funções.

No final desta experiência posso inferir que a área da gestão de risco do medicamento apresenta uma maior importância do que aquela que projetava antes da realização do estágio curricular. O facto de surgir um vasto conjunto de novas informações relativas ao medicamento após a AIM é preponderante para uma monitorização adequada dos medicamentos. Para tal, é necessário um sistema de farmacovigilância nacional e internacional muito consistente e organizado, de modo a recolher o máximo de informação existente (3). Assim, através da minimização do risco do medicamento são potenciados os ganhos em saúde.

Para além da experiência na DGRM, a possibilidade de aprender as dinâmicas entre os mais variados departamentos do INFARMED, I.P. e as suas funções foi altamente vantajoso para a minha percepção do setor farmacêutico, percebendo a importância e o profissionalismo vigente na Autoridade Nacional do Medicamento.

Em conclusão, este estágio superou as expectativas inicialmente concebidas, revelando-se um desafio extremamente enriquecedor e estimulante. Assim, considero que atingi os pressupostos estabelecidos, tendo sido uma experiência marcante para a minha formação académica e profissional.

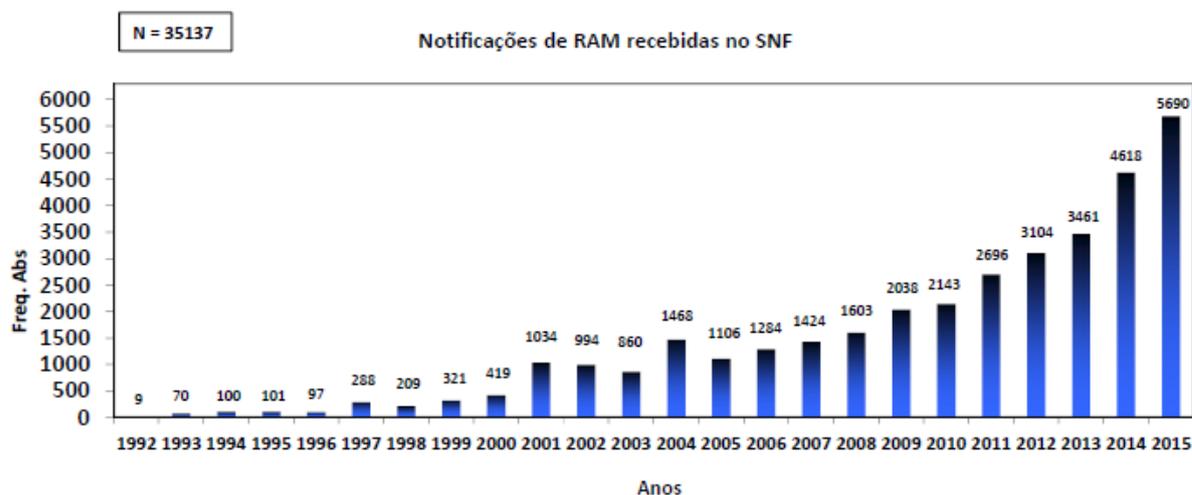
## 4. ANEXOS

### 4.1. Anexo I – Plano de Formação

ESTÁGIO – 02/05/2017 - 31/07/2017  
ESTAGIÁRIO: João Miguel Miranda Dias

COMPONENTE TEÓRICA – semana 1				
Área de Formação	Formador	Período		Rubrica
Acolhimento e apresentação do Serviço	Fátima Canedo	02-05-2017	Manhã	[Handwritten Signature]
Regulamentação e legislação	Fátima Canedo	02-05-2017	Manhã	[Handwritten Signature]
Introdução aos módulos das GVP	Fátima Canedo	02-05-2017	Manhã	[Handwritten Signature]
Processamento RAM e follow up	Lucília Menezes	02/05/2017	Tarde	[Handwritten Signature]
Formação SVIG: Carregamento de casos	Cristina Mousinho e Fátima Bragança	03-05-2017	09h30 – 11h30	[Handwritten Signature]
Receção e análise de notificações de RAM enviadas por PS e Utentes - Portal RAM	Cristina Mousinho e Fátima Bragança	03-05-2017	09h30 – 11h30	[Handwritten Signature]
Receção de XML (SVIG) Verificação duplicados	Sandra Queiroz	03-05-2017	11h30 - 13h00	[Handwritten Signature]
Gestão de Alterações de Segurança Tipo IA_IN	Elsa Costa	03-05-2017	14h30 – 15h30	[Handwritten Signature]
Formação SVIG : Análise dos campos E2B(R2) e <i>business rules</i>	Vanda Araújo	03-05-2017	15h30 - 16h30	[Handwritten Signature]
Sistema de Gestão da Qualidade	Magda Pedro	04-05-2017	9h30 – 11h	[Handwritten Signature]
Pesquisa de RAM	Leandro Ponte	04-05-2017	11:00 – 12:30	[Handwritten Signature]
Comunicações aos Profissionais de Saúde Circulares informativas Materiais educacionais NUI/RA/EPITT	Sílvia Duarte	04-05-2017	14h30 – 16h	[Handwritten Signature]
Gestão do sinal	Leonor N. Guerra	05-05-2017	10h - 11h	[Handwritten Signature]
Transmissão Eletrónica	Ana Moreira	05-05-2017	11h - 12h	[Handwritten Signature]
Relatórios Periódicos de Segurança (RPS), Plano de gestão do Risco (PGR), Estudos de Segurança Pós Autorização (PASS) PRAC	Ana Sofia Martins Márcia Silva Sílvia Duarte	05-05-2017	14h30 – 16h00	[Handwritten Signature]

### 4.2. Anexo 2 – Evolução das Notificações Reportadas



## BIBLIOGRAFIA

- (1) INFARMED, I.P. **Portal do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.** 2017. [Acedido a 2 agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>.
- (2) EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Note for guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)**. 15 de outubro, 2010. [Acedido a 2 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/11/WC500015697.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500015697.pdf).
- (3) EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1)**. 8 de setembro, 2014. [Acedido a 2 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf).

PARTE III

MONOGRAFIA INTITULADA “A IMPORTÂNCIA DOS MINERAIS CRÓMIO, ZINCO E  
FERRO NO DOENTE DIABÉTICO”

## ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

DDR: Dose Diária Recomendada

HDL: *High Density Lipoprotein*

MT: *Metallothionein*

OMS: Organização Mundial de Saúde

SLC: *Solute Carrier*

SNS: Serviço Nacional de Saúde

## I. INTRODUÇÃO

Os minerais apresentam diversas associações com a patologia da diabetes através de variados processos metabólicos (1). O crômio, zinco e ferro são os que apresentam maiores evidências da sua ligação com a homeostase da glicémia e influência na produção de insulina.

O crômio está envolvido no mecanismo de ativação da atividade cinase do recetor de insulina (2), possuindo uma função importante para que os níveis de glicémia se encontrem devidamente regulados (3). Já o zinco possui uma ligação intrínseca à maturação e secreção de insulina nas células  $\beta$  pancreáticas, o que implica o seu envolvimento na regulação da glicose enquanto estimulante da transdução do sinal da insulina (4). O ferro apesar de ser um micronutriente essencial para o organismo humano, apresenta um potencial tóxico para as células. Em situações de sobrecarga deste mineral, comum nos doentes com hemocromatose, o metabolismo da glicose é prejudicado. Assim, pode ocorrer indução de diabetes *mellitus*, através de danos oxidativos nas células  $\beta$  pancreáticas (5,6).

Apesar da envôlência nos mecanismos supramencionados, estes minerais ainda apresentam um baixo valor terapêutico na patologia da diabetes *mellitus*. Os suplementos alimentares de crômio têm apresentado bons resultados, no entanto ainda são vistos com ceticismo no que concerne ao controlo da diabetes (7). Já o zinco tem apresentado estudos pouco consistente quanto aos efeitos benéficos da suplementação (8,9), embora as investigações relativas às alterações do seu transportador ZnT-8 tenham demonstrado resultados muito interessantes, que têm despoletado investigações para a conceção de novos fármacos (10).

Nesta monografia será abordada a influência do crômio, zinco e ferro na fisiopatologia da diabetes *mellitus* e quais as potencialidades terapêuticas que possam advir do controlo dos seus níveis.

## 2. DIABETES MELLITUS – BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO

A diabetes caracteriza-se como uma patologia que apresenta um crescimento significativo e que se destaca como sendo a epidemia do século XXI (11). Estima-se que aproximadamente 382 milhões de pessoas em todo o mundo, no ano de 2013, sofressem desta patologia e esse número deverá subir até aos 592 milhões no ano de 2035 (12). Já em Portugal, no ano de 2013 a prevalência na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,8 milhões de indivíduos) foi de 13,0%, ou seja, mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário tem diabetes (13). As principais razões para este aumento consistem nas alterações demográficas associadas à maior longevidade da população e melhores tratamentos dos doentes diabéticos. Também é de salientar a obesidade e o estilo de vida sedentário, cada vez mais frequentes, como principais causas (14).

Deste modo, os estudos e estimativas são fundamentais para alocar da forma mais apropriada os recursos e promover políticas de saúde pública que auxiliem na prevenção da diabetes (12). Para motivar estas ações, um dos objetivos globais estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2011 consiste em travar, até 2025, o aumento da prevalência de diabetes no indivíduo adulto, alcançando novamente os valores de 2010 (11).

Esta doença crónica do foro metabólico está a revelar-se um enorme desafio para a comunidade científica que, por sua vez, tem procurado estudar detalhadamente a sua fisiopatologia (11).

Um conjunto de sinais e sintomas caracterizam a diabetes, sendo os mais frequentes a glicosúria, a poliúria e a polidipsia. Na origem desta patologia encontra-se uma disfunção no metabolismo da insulina, uma hormona fundamental no processamento glicídico, lipídico e proteico (15).

A diabetes *mellitus* apresenta diversas tipologias, sendo as de tipo 1 e 2 as mais comuns. A primeira é considerada uma doença auto-imune e representa cerca de 10% dos casos, ocorrendo principalmente em crianças e adolescentes. Esta é caracterizada pela deficiente produção de insulina pelas células  $\beta$ , devido à destruição dos ilhéus de Langerhans que as compõem. Atualmente não se consegue evitar esta patologia, dado que as causas ainda não são exatamente conhecidas. Sabe-se que ocorre a interação entre genes e fatores ambientais, no entanto à data não existe uma correlação exata com nenhum destes. Deste modo, para um controlo correto da patologia os doentes necessitam de administrar insulina exógena (15-17).

A diabetes *mellitus* tipo 2, também conhecida como não insulino dependente, representa os restantes 90% dos casos e ocorre devido à produção deficiente de insulina, incapacidade de a libertar para o sangue e ao aumento da resistência à referida hormona. Esta doença é causada pela interação de fatores genéticos e metabólicos, existindo uma maior predisposição em caso de história familiar, obesidade e hábitos tabágicos. No entanto, não apresenta uma sintomatologia tão marcada, sendo habitual em idades mais avançadas (15-17). Para além disso, os indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 frequentemente apresentam esta doença acompanhada por outras três patologias, a hipertensão arterial, a dislipidémia e a obesidade (17).

As consequências desta patologia quando não se encontra controlada, ou seja, quando os níveis de glicémia se apresentam elevados, podem ser muito graves (17). Estudos têm evidenciado que os radicais livres estão associados à diabetes, estando o *stress* oxidativo relacionado com as suas complicações secundárias. Estas podem ser muito diversas, sendo os problemas cardiovasculares, a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia as mais comuns (15,17).

Deste modo, torna-se preponderante o controlo dos níveis séricos de glicose, que se pretendem inferiores a 110 mg/dL em jejum. A redução destes níveis pode ser obtida através da prática de exercício físico, alimentação adequada e fármacos antidiabéticos, principalmente se a toma for realizada desde cedo (11,15).

A terapêutica medicamentosa é definida pela dependência de insulina do doente. Quando estes não apresentam resposta a antidiabéticos orais é imprescindível a administração de insulina exógena, sendo adaptada a rapidez de ação consoante a necessidade. No caso dos não insulino dependentes recorre-se à terapêutica antidiabética oral, onde existe uma vasta diversidade de fármacos pertencentes aos grupos das sulfonilureias, biguanidas, inibidores da  $\alpha$ -glucosidase, glinidas, tiazolidinedionas e gliptinas. Entre estes grupos os fármacos mais utilizados são as sulfonilureias e as biguanidas (15).

Não obstante estas terapêuticas, a comunidade científica tem expandido horizontes no que concerne ao conhecimento desta patologia, permitindo o surgimento de novas perspetivas de abordagem terapêutica (17).

### 3. A IMPORTÂNCIA DOS MINERAIS

Os micronutrientes são compostos que estão presentes em pequenas quantidades no organismo humano, tendo um papel fundamental na sua homeostase. Destes fazem parte os minerais que são essenciais numa dieta saudável (15,18).

O foco desta monografia são os minerais crómio, zinco e ferro, compostos inorgânicos com amplas funções em processos como o metabolismo das proteínas, hidratos de carbono, lípidos e vitaminas, na produção de energia e na síntese de hemoglobina (15).

Os minerais podem ser fornecidos através de alimentos apresentando-se na forma de sais ou incorporados em moléculas orgânicas, estruturas que frequentemente apresentam baixos níveis de absorção no trato gastrointestinal. Todavia, o sódio e o potássio apresentam uma boa absorção, dado que formam sais solúveis. Este mecanismo ocorre no intestino delgado, sendo que posteriormente os sais são transportados no organismo através da ligação com proteínas plasmáticas ou aniões. O armazenamento ocorre de forma constante nos tecidos e a excreção é realizada por via fecal ou renal (15).

O balanço entre a absorção e excreção de minerais decorre de uma forma equilibrada na fase adulta. No entanto, é de ressaltar que durante o crescimento a retenção destes é superior, dada a sua participação ativa na construção do esqueleto, músculos e órgãos (15).

Os minerais são classificados segundo a necessidade de aporte no organismo, podendo ser macrominerais ou microminerais, também designados de oligoelementos. Do grupo dos macrominerais fazem parte, entre outros, o cálcio, fósforo, magnésio, potássio e sódio, e devem apresentar uma Dose Diária Recomendada (DDR) superior a 100 mg por dia. O cobre, crómio, ferro, selénio e zinco, entre outros, fazem parte dos microminerais, sendo as necessidades do organismo na ordem dos miligramas ou microgramas (Tabela 1) (15).

**Tabela I** – Necessidades de minerais em adultos, adaptado do artigo (15).

Minerais	Dose Diária Recomendada		Nível Máximo de Ingestão Tolerável em Adultos	
	Homem	Mulher		
Macrominerais	Cálcio	1000 – 1200 mg/dia	1000 – 1200 mg/dia	2500 mg/dia
	Fósforo	700 – 1250 mg/dia	700 mg/dia	4000 mg/dia
	Magnésio	400 – 420 mg/dia	310 – 320 mg/dia	Não definido
	Potássio	4700 mg/dia	4700 mg/dia	Não definido
	Sódio	1300 – 1500 mg/dia	1300 – 1500 mg/dia	2300 mg/dia
Microminerais	Cobre	900 µg/dia	900 µg/dia	10 mg/dia
	Crômio	30 – 35 mg/dia	20 – 25 mg/dia	Não definido
	Ferro	8 mg/dia	8 – 18 mg/dia	45 mg/dia
	Selénio	55 µg/dia	55 µg/dia	400 µg/dia
	Zinco	11 mg/dia	8 mg/dia	40 mg/dia

A ingestão adequada de minerais não acarreta consumos em elevadas quantidades destes compostos. No entanto, o seu défice poderá provocar danos graves no organismo. Associado a estas situações estão geralmente contextos de nutrição incorreta, pobreza e complicações de saúde. Neste último caso o desequilíbrio poderá estar relacionado com um estado fisiopatológico que propicie a deficiência de determinados micronutrientes. Por outro lado, é de salientar que a administração em excesso destes compostos poderá provocar efeitos nocivos, sendo por isso basilar o equilíbrio no consumo (18).

O aporte de compostos minerais na DDR é fundamental para um estado fisiológico saudável, sendo para tal necessária uma dieta equilibrada e variada. No entanto, em certas circunstâncias em que existe a depleção de um determinado micronutriente, é necessária uma alternativa com maior rapidez no restabelecimento dos níveis ideais, como é o caso dos suplementos alimentares. A suplementação permite o fornecimento de uma quantidade padronizada de nutrientes, numa formulação com elevado índice de absorção, sendo uma forma mais rápida na correção de situações de défice (19).

Assim, a sensibilização da população para a importância dos minerais é imprescindível num momento em que mais de dois biliões de pessoas no mundo possuem deficiências deste tipo de micronutrientes (19).

#### 4. OS MINERAIS NOS DOENTES DIABÉTICOS

Após uma abordagem da importância dos minerais no organismo humano e da relevância da diabetes *mellitus* como a “epidemia” do século XXI, torna-se pertinente estabelecer o enquadramento da junção destes temas.

Os minerais apresentam diversas associações com a patologia da diabetes através de variados processos metabólicos. Estes compostos desempenham funções como cofatores em diferentes processos enzimáticos, coadjuvantes da insulina e integração de componentes de enzimas antioxidantes, entre outras (5).

Apesar da associação abordada ainda apresentar um largo espectro de ação por explorar, são já significativas as evidências dos estudos de investigação que demonstram a efetividade na prevenção e controlo desta patologia. Deste modo, os dados detalhados sobre o *status* dos minerais são fundamentais para alcançar efeitos terapêuticos e nutricionais eficazes na diabetes *mellitus* (5).

De seguida, serão analisados os minerais que apresentam estudos e associações bem estabelecidos com a patologia da diabetes, como são os casos do crómio, do zinco e do ferro.

##### 4.1. Crómio

O crómio é um mineral essencial que demonstra evidências no correto metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos. Mais concretamente no processo biológico responsável pela manutenção dos níveis recomendados de glicémia, tendo desta forma uma ligação intrínseca com a diabetes (2,15).

A concentração normal deste mineral no soro do indivíduo adulto é de 0,05 a 0,50 µg/L (5), sendo aconselhada uma ingestão diária de aproximadamente 30 mg (15). O crómio pode ser encontrado em diversos tipos de alimentos, como marisco, batata, feijão, carne ou ovo, no entanto apresenta-se em pequenas quantidades, o que dificulta o cumprimento da DDR (20).

O estado de valência do crómio varia entre -2 a +6 conferindo-lhe diferentes efeitos químicos e biológicos, sendo as formas mais estáveis o crómio trivalente e o crómio hexavalente (21). O elemento de maior interesse é o trivalente por ser um nutriente essencial que existe frequentemente nos alimentos (22).

O crómio, para além de existir em pequenas quantidades nos alimentos, é absorvido numa percentagem entre 0,5% a 2%, para ingestões de 40 e 10 µg/dia, respetivamente, sendo inversamente proporcional à ingestão diária. Pensa-se que a absorção ocorra ao nível do jejuno e a quantidade não absorvida seja excretada através das fezes. Parte do crómio absorvido será mais tarde excretado maioritariamente pela urina e em pequenas quantidades pelo cabelo, suor, bÍlis e leite materno. De realçar ainda, que o transporte ocorre maioritariamente através da ligação à transferrina, embora possa ocorrer com outros intermediários. É de salientar que a transferrina tem capacidade para transportar o crómio, dado que apenas 30% da sua capacidade fica preenchida quando transporta o ferro (21,23,24).

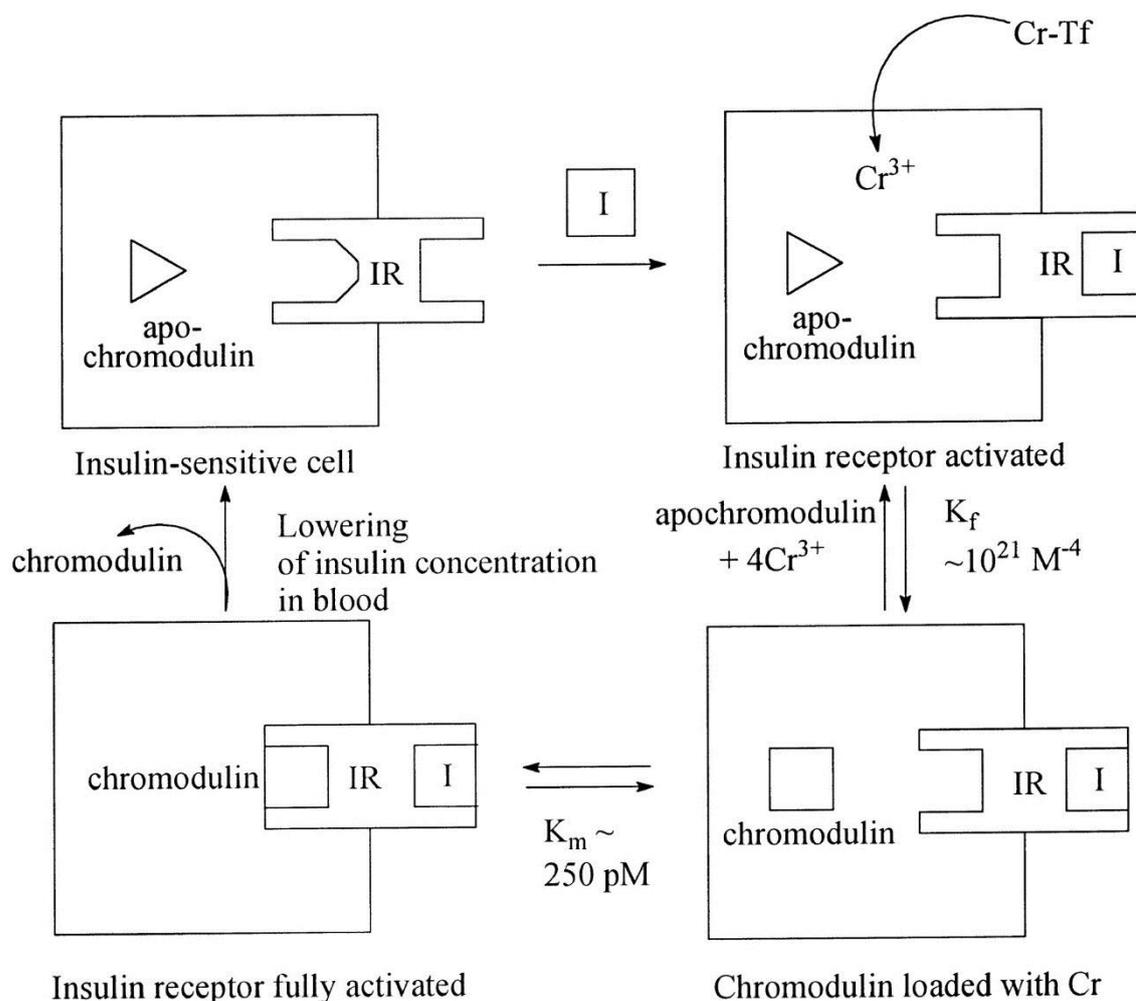
Este micronutriente demonstra um papel importante no controlo de várias manifestações da síndrome metabólica, especialmente na obesidade e na diabetes. A apresentação de funções vitais nas reações celulares de oxidação-redução e na manutenção da tolerância à glicose são confirmações da envólência supramencionada. Este último exemplo decorre do facto do crómio atuar enquanto cofator, verificando-se, deste modo, um aumento da fosforilação dos recetores e da ligação da insulina a estes, originando um aumento do transporte da insulina para o fígado, músculos e tecido adiposo (3,7,25).

Nos doentes diabéticos surge normalmente uma diminuição dos níveis de crómio, que poderá estar relacionada com a maior excreção urinária do mesmo. Esta diminuição da capacidade de retenção parece estar relacionada com a resistência à insulina existente (25,26). Também existem evidências de que a absorção se encontra diminuída, o que provoca um défice de crómio (25).

Quando ocorre a ingestão de glicose esta entra na corrente sanguínea, sendo distribuída pelas células que necessitam de energia. Para que ocorra um aporte desta biomolécula para a célula é requerido o auxílio por parte da insulina produzida no pâncreas. Quando os níveis de insulina plasmática aumentam é enviado um sinal aos recetores de transferrina que se movimentam para a membrana plasmática, ocorrendo conseqüentemente um movimento de crómio sanguíneo para as células, ligado à transferrina. A transferrina liga-se ao seu recetor e é juntamente com o crómio endocitado, diminuindo deste modo os níveis de crómio sanguíneo à medida que os níveis de insulina aumentam, e este é internalizado pelas células (2).

No interior da célula ocorre a separação do crómio e da transferrina devido a alterações de pH na vesícula formada. Posteriormente o crómio livre liga-se a uma estrutura

designada cromodulina, que está armazenada na sua forma inativa (apo-cromodulina), formando a holocromodulina (forma ativa). No decorrer deste processo a insulina é internalizada através dos seus recetores e exerce as suas funções. A holocromodulina possui a capacidade de se ligar à subunidade  $\beta$  do recetor da insulina, ajudando a manter a sua conformação e amplificando a sua atividade cinase, implicando um maior aporte de glicose. O processo supramencionado encontra-se esquematizado na figura 1 (2).



**Figura 1 – Mecanismo proposto para a ativação da atividade cinase do recetor de insulina por cromodulina em resposta à insulina.** A forma inativa do recetor de insulina (IR) é convertida na forma ativa ligando insulina (I). Esta ligação desencadeia um movimento de crômio na forma de crômio-transferrina (Cr-Tf) do sangue para células dependentes de insulina, que por sua vez, resulta na ligação do crômio à apo-cromodulina (triângulo). Finalmente, a holocromodulina (quadrado) liga-se ao recetor de insulina, exponenciando a atividade cinase. A apo-cromodulina é incapaz de se ligar ao recetor de insulina e ativar a atividade cinase. Quando a concentração de insulina diminui, a holocromodulina é libertada da célula para diminuir os seus efeitos. Adaptado do artigo (2).

Para que os níveis de glicémia se encontrem regulados este processo tem de funcionar de forma estável, o que significa que para além da glicose e da produção de

insulina, também são necessários níveis adequados de crômio (2). Este é o processo mais citado até ao momento, embora existam um conjunto de outras propostas relativas ao mecanismo de ação inerente ao crômio.

Muitos têm sido os estudos de investigação relativos às potencialidades da forma trivalente do crômio, o composto que surge mais frequentemente nos alimentos, dada a sua envolvimento na diminuição da resistência à insulina e supressão de radicais livres (7,22).

Tal como já referido anteriormente, o crômio apresenta baixos níveis de absorção, sendo que quando estabelece ligação com estruturas, de modo a formar complexos, torna-se mais facilmente absorvido. Assim, as formas de crômio trivalente complexado com um ligando mais utilizadas são o cloreto de crômio, a levedura de cerveja, o nicotinato de crômio e o picolinato de crômio, no entanto ainda não existe um consenso quanto à melhor formulação a usar (27). Entre todos os complexos o mais investigado é o picolinato de crômio (7). Numa investigação em que foi analisado o mecanismo de um medicamento utilizado na medicina tradicional chinesa, muito popular no continente asiático no tratamento da diabetes, o *Tianmai Xiaoke*, verificou-se que este era composto pelo complexo de picolinato de crômio. Com este medicamento foi demonstrada a melhoria dos níveis de glicémia em ratos diabéticos através da ativação da via de sinalização de insulina. Esta é outra confirmação das potencialidades deste complexo na terapêutica da diabetes (28).

Até à data, já decorreram diversos ensaios clínicos em que foi analisada a suplementação com crômio isolado e combinado com outros compostos de terapêuticas antidiabéticas. Os resultados mostram que a suplementação isolada ou combinada implica efeitos muito significativos no controlo glicémico. Demonstrou-se ainda evidências na redução dos triglicéridos e aumento dos níveis de *High Density Lipoprotein* (HDL), sem a ocorrência de eventos adversos distintos entre o crômio e o placebo numa quantidade significativa de estudos (7). Uma dessas investigações conduziu à toma diária, durante três meses, de 1000 µg por dia de picolinato de crômio, com tratamento de sulfonilureia, em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, tendo-se verificado benefícios significativos na sensibilidade à insulina e no controlo da glicémia em comparação com o grupo placebo (29).

De destacar que, tendo em conta a atividade do crômio na regulação da insulina, é importante que as pessoas que fazem terapêutica farmacológica com hipoglicemiantes e recebam suplementação de crômio sejam monitorizadas com regularidade sob o risco de sofrerem uma diminuição excessiva da glicémia (15).

No que concerne à segurança dos suplementos de crómio, o maior risco associado está relacionado com a instabilidade dos compostos de crómio, dado que podem originar formas tóxicas como o crómio quadrivalente, pentavalente ou hexavalente (30). Nos diversos estudos *in vitro* e *in vivo* já efetuados, as reações adversas significativas têm sido escassas, surgindo até ao momento em concentrações de crómio e condições muito diferentes das que são relevantes e comuns na exposição de humanos (22). Por exemplo, num estudo foi verificado um incremento de mutações em ratos durante a gestação. Porém as doses usadas foram cerca de 35 000 vezes superiores às existentes normalmente nos suplementos humanos, ou seja, a dose diária máxima ingerida foi de 750 mg/kg (22). De realçar que um outro estudo em que foram suplementados ratos com picolinato de crómio com doses 10 000 vezes superiores aos suplementos humanos (200-500 µg/dia) verificou uma reduzida toxicidade (31). Assim, pode-se inferir que apesar de existir uma diversidade significativa de estudos que demonstram uma toxicidade diminuta, é necessário harmonizar discrepâncias metodológicas para se obter conclusões mais consistentes quanto à segurança dos suplementos de crómio (22).

Apesar dos estudos realizados, ainda existem alguns especialistas que classificam os compostos de crómio como tendo um efeito "modesto" no controlo da diabetes. A fundamentação baseia-se essencialmente no facto de parte dos estudos serem patrocinados pela Indústria e pela reduzida qualidade em algumas destas investigações (32).

Através da comparação com os estudos em animais, totalmente esclarecedores quanto ao benefício do crómio, acredita-se que os ensaios clínicos nos humanos se podem ter aproximado de uma forma ténue da dose necessária para se observar os efeitos benéficos. Assim, seria necessário desenvolver mais ensaios clínicos para determinar a dose e duração da toma de suplementação com crómio para o tratamento de doentes com diabetes. É igualmente fundamental o estudo da população alvo deste tipo de suplementação e do potencial profilático em situação de resistência à insulina (7).

Pode-se concluir ainda que existe uma larga variedade de complexos de crómio, para além dos mais frequentes nos suplementos alimentares como o picolinato de crómio, que apresentam um elevado potencial para novas investigações clínicas (7).

## 4.2. Zinco

O zinco é um oligoelemento com ligações extremamente interessantes à fisiopatologia da diabetes *mellitus*. No entanto, ao contrário do crômio que atualmente possui fundamentos consolidados relativamente à ligação com esta patologia, o zinco ainda se encontra numa fase mais precoce no que concerne a evidências clínicas (33,34).

No organismo humano existem aproximadamente 2 a 3 g deste mineral, sendo que a maioria se encontra no músculo esquelético e seguidamente no osso, com predominância intracelular (35). Porém, a concentração do grupo móvel de iões de zinco no plasma é apenas de 780 a 1050 µg/L (34).

O aporte de zinco pode ser obtido através de alimentos como a carne vermelha e os moluscos, como por exemplo as ostras, sendo aconselhada uma ingestão de cerca de 11 mg por dia. A absorção do zinco presente nos alimentos ingeridos ocorre no intestino delgado numa percentagem entre os 15 a 40% (15,33,34). O conteúdo corporal do micronutriente abordado é controlado, em parte, pelo sistema gastrointestinal e pelo fígado. De destacar particularmente o papel do controlo intestinal nos processos de absorção de zinco exógeno e de secreção e excreção de zinco endógeno (35).

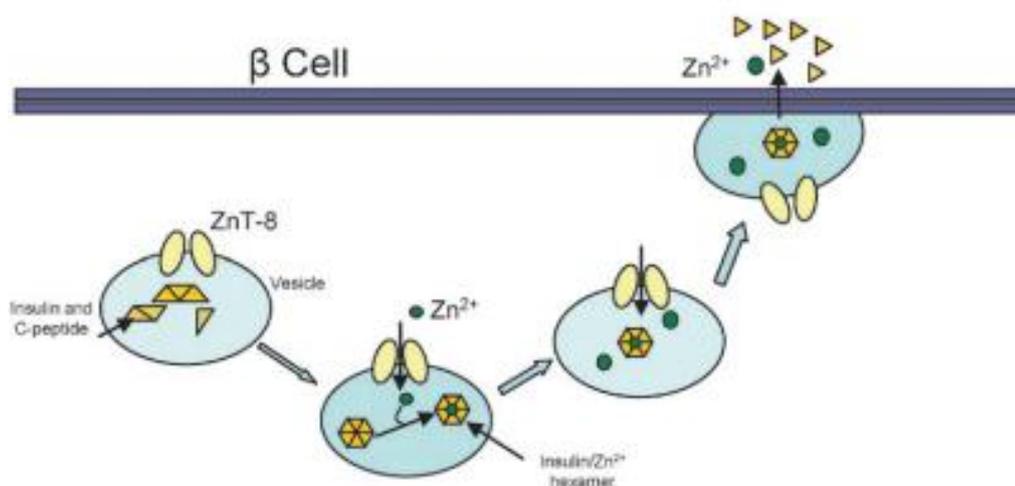
O zinco apresenta três papéis fundamentais: catalítico, estrutural e regulador. Este mineral é um constituinte que está presente na estrutura de inúmeras proteínas, incluindo fatores de crescimento, citocinas, recetores, enzimas e fatores de transcrição pertencentes a vias de sinalização celular. Adicionalmente, está envolvido em vários processos celulares como cofator para cerca de 3000 proteínas humanas, incluindo enzimas, fatores nucleares e hormonas (34).

A apresentação deste mineral ocorre segundo duas formas: “zinco livre” e zinco ligado às proteínas. O primeiro está relacionado com a transdução do sinal, enquanto o zinco ligado às proteínas é caracterizado por ser termodinamicamente indisponível. O transporte de zinco para os tecidos e células e a sua distribuição intracelular é regulada por uma família de proteínas que controlam a sua absorção, fluxo e compartimentação. A família de proteínas é constituída pelas SLC30 e 39 (*Solute Carrier*), proteínas facilitadoras de difusão, e as MTs (*Metallothionein*), sensibilizadoras de zinco, fundamentais na regulação da absorção, armazenamento e distribuição (34).

O zinco através do seu metabolismo está ligado à patologia da diabetes, dado que tem um papel fundamental no pâncreas e na regulação da glicose enquanto estimulante da transdução do sinal da insulina (33).

Este mineral tem uma ligação intrínseca com a estrutura e função da hormona de insulina. Esta hormona é produzida, como já referido anteriormente, nas células  $\beta$  do pâncreas, sendo que estas células possuem uma quantidade de zinco muito superior às outras células. Dentro da célula  $\beta$ , o zinco está localizado principalmente nas vesículas secretoras de insulina, estando envolvido no processo de secreção desta hormona (4,33).

Nas células  $\beta$  pancreáticas, a insulina é produzida no ribossoma como pré-pró-insulina inativa, que consiste em duas cadeias de polipeptídeos, ligados pelo peptídeo de ligação (peptídeo C), e um peptídeo sinal. Posteriormente o peptídeo sinal é clivado no retículo endoplasmático, originando a pró-insulina. A pró-insulina é, de seguida, armazenada em vesículas secretoras e convertida em insulina após a dissociação do peptídeo C. Quando a pró-insulina é convertida em insulina, esta é armazenada inicialmente em monómeros e posteriormente forma dímeros, dado que a insulina se acumula em concentrações elevadas nas vesículas. Após a formação de dímeros, o transportador de zinco, ZnT-8, transporta este mineral para as vesículas secretoras, permitindo o processo de maturação da insulina através da formação de complexos hexaméricos com o zinco. A conversão para hexâmeros implica a diminuição significativa da solubilidade deste complexo, causando a cristalização no interior das vesículas. Esta cristalização permite a redução da suscetibilidade para enzimas que possam conduzir à degradação da insulina. Posteriormente, a insulina madura resultante é exocitada da célula  $\beta$  ao receber um sinal estimulante (36) (Figura 2).



**Figura 2 – Mecanismo de secreção de insulina na célula  $\beta$  pancreática e o papel do zinco.** Nos ilhéus localizados nas células  $\beta$  do pâncreas está localizada a pró-insulina, uma vesícula que contém insulina e peptídeo-C. O transportador de zinco, ZnT-8, é um transportador transmembranar que desloca este composto até às vesículas. Uma vez no seu interior a insulina forma um hexâmero em torno do zinco. Posteriormente a vesícula desloca-se até à superfície da célula  $\beta$  onde os compostos são libertados. Adaptado do artigo (4).

Efetivamente a ligação descoberta do papel do zinco na produção da insulina veio despoletar um conjunto alargado de investigações, de modo a aprofundar a possível relação da diabetes *mellitus* com os níveis de zinco no organismo humano.

Desde logo, a associação entre a diabetes *mellitus* e o zinco verifica-se numa maior prevalência de níveis abaixo do recomendado no organismo deste mineral. Esta diminuição ocorre devido ao aumento das perdas urinárias deste micronutriente. Por outro lado, alguns estudos sobre o zinco e a diabetes *mellitus* também mostram que os doentes diabéticos podem apresentar má absorção de zinco. Assim, os diabéticos não conseguem compensar a perda urinária excessiva (5,33).

Um dos estudos efetuados *in vitro* e *in vivo* demonstrou que a sinalização de insulina foi aumentada por concentrações elevadas de zinco intracelular (37). Numa outra investigação *in vivo* efetuada em humanos foi concluído que a suplementação com zinco produziu uma diminuição do excesso de glicémia e uma diminuição da hemoglobina glicada (38). Um terceiro estudo de revisão de 25 investigações concluiu que os doentes que receberam a terapia de zinco melhoraram o controlo glicémico, embora existisse uma elevada heterogeneidade na população suplementada (9).

Apesar de existirem investigações promissoras quanto à suplementação de zinco, estas têm sido controversas, seja pela qualidade das investigações em que as variáveis são questionáveis ou em que a amostra é reduzida, como por outros estudos que vêm contradizer os efeitos benéficos da suplementação com zinco (8,9).

No decorrer das pesquisas relacionadas com o metabolismo do zinco surge um outro componente que se veio revelar particularmente interessante. O transportador de zinco, ZnT-8, é o responsável pela condução deste ião até às vesículas secretoras de insulina. Assim, tornou-se expectável que tenha uma função fundamental na síntese da mesma, dado que a sua diminuição poderia ter um efeito negativo na produção da hormona, tal como diversos estudos vieram a comprovar. O gene responsável pela síntese de ZnT-8 é o Slc30a8, sendo que fatores como a depleção de zinco e tratamentos com citocinas implicaram a diminuição da expressão deste gene em ratos. No entanto, ainda não se conseguiu estabelecer todos os fatores que influenciam a sua expressão (10,39,40).

Assim, surgem novos pontos de vista que defendem que, apesar da deficiência em zinco ser uma variável importante, a problemática poderá estar principalmente nas alterações da distribuição celular do zinco, sendo que a suplementação deverá ser analisada com cautela. Esta alteração na distribuição celular do zinco deve-se a uma mudança na

função do ZnT-8 em células  $\beta$  pancreáticas de indivíduos portadores do alelo de risco, que podem produzir desequilíbrios de zinco entre as vesículas secretoras e o citoplasma. Deste modo, este mecanismo pode fornecer o raciocínio para a conceção de novos medicamentos destinados aos doentes com diabetes *mellitus*, embora diversas questões sobre o funcionamento do ZnT-8 precisem de ser melhor conhecidas. Neste contexto, algumas moléculas estão a ser atualmente investigadas com o intuito de serem utilizadas no tratamento da diabetes *mellitus*, como é o caso de agonistas do ZnT-8 ou compostos insulínomiméticos (10).

Também é de realçar que o zinco já é utilizado na formulação das insulinas com o objetivo de prolongar a sua duração de ação, sendo um exemplo importante para futuras investigações (10).

O metabolismo do zinco desempenha um papel importante na homeostase da insulina. No entanto, a compreensão da relação entre o transporte de zinco, a sinalização de zinco celular, a produção de insulina e a diabetes ainda é limitada. Este conceito desperta uma nova área de pesquisa sobre a fisiopatologia do funcionamento da insulina, seja através da suplementação com zinco, ou a partir dos transportadores deste ião, ZnT-8, que suscita uma nova classe alvo de fármacos com utilidade para a doença da diabetes (34).

Assim, apesar de já se ter estabelecido a importância do zinco na produção de insulina, a suplementação de zinco ou outras possíveis terapêuticas, ainda são observadas com considerável desconfiança. Deste modo, são necessárias mais pesquisas para estabelecer ligações seguras entre o metabolismo do zinco e a terapêutica da diabetes *mellitus* (5).

### 4.3. Ferro

O mineral que será agora abordado, ao invés do crômio e do zinco, apresenta evidências no favorecimento da patologia da diabetes *mellitus* quando os seus níveis são superiores ao recomendado.

Atualmente é aconselhada uma ingestão diária de 8 mg de ferro, apresentando-se este mineral no organismo segundo duas formas: ferro heme e não-heme. Este micronutriente pode ser fornecido através da ingestão de carne, onde está presente em maior concentração o ferro heme, e através de vegetais, com maior quantidade de ferro não-heme (15).

A absorção de ferro ocorre na porção duodenal e no jejuno proximal do intestino, sendo que a forma ferro heme apresenta uma maior extensão de absorção, dado que até 35% da quantidade ingerida é absorvida. Já no ferro não-heme a absorção é frequentemente inferior, apresentando valores até 20%. De salientar que estes valores podem ser influenciados pelo balanço dietético e pela interação entre os alimentos ingeridos, como por exemplo, quando as reservas férricas se encontram diminuídas ou a eritropoiese está aumentada, a absorção celular de ferro é superior (15).

O ferro é dotado de várias funções no organismo dada a sua participação em reações enzimáticas, na síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN), no metabolismo proteico, na produção de energia e participação no sistema imunitário, sendo ainda um componente da hemoglobina e da mioglobina (15).

Os valores de referência de ferro no adulto são de 600-1700 µg/L de sangue (5), sendo que quando ocorre desequilíbrio no balanço férrico despoleta-se uma potencial situação de anemia. Este descontrolo pode advir de uma dieta desequilibrada, situações de hemorragia ou gestações repetidas (15).

Este micronutriente é essencial para o organismo humano, porém apresenta um potencial tóxico para as células. Em situações de sobrecarga do mineral ferro, comum nos doentes com hemocromatose, o metabolismo da glicose é prejudicado. Assim, pode ocorrer indução de diabetes *mellitus*, através de uma diversidade de mecanismos, incluindo danos oxidativos nas células  $\beta$  pancreáticas, comprometimento da extração de insulina hepática pelo fígado e interferência com a capacidade da insulina para suprimir a produção de glicose hepática (5,6).

Um número significativo de investigações têm ocorrido nesta temática, sendo que diversos resultados têm demonstrado que os níveis de ferritina no plasma são mais elevados nos doentes diabéticos do que em indivíduos que não sofrem desta patologia. A ferritina é uma proteína de armazenamento de ferro, sendo normalmente usada como marcador de reservas deste mineral (8,41). O aumento observado de três vezes na concentração de ferritina, sem um aumento proporcional de ferro sérico, pode ser indicativo de transporte de ferro para os tecidos, devido ao aumento da secreção de hepcidina (8). Esta proteína tem, desta forma, um papel fundamental na regulação da homeostase do ferro através do seu transporte para os tecidos, implicando uma diminuição do ferro sérico (8,42). Estudos vieram confirmar esta premissa através da demonstração que os doentes diabéticos são caracterizados por uma elevação simultânea dos níveis séricos de hepcidina e ferritina (8).

Um estudo experimental em humanos também demonstrou que níveis aumentados de ferritina estão associados a um maior risco de vir a desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2, independentemente da existência de fatores de risco pré-estabelecidos. Tal associação não se verificou com os níveis de recetores de transferrina (43).

Posteriormente, foi publicada uma investigação que veio clarificar a relação do nível do ferro sérico e a saturação da transferrina. Foi demonstrado que os níveis de ferro sérico apresentam uma ligeira elevação com uma manutenção dos valores de saturação de transferrina, sendo congruente com o aumento observado do ferro não-transferrino, que é conhecido por ser altamente tóxico devido à sua atividade de oxidação-redução. Por outro lado, a não elevação concomitante de proteínas de transporte em indivíduos diabéticos é indicativa de valores aumentados de ferro não-transferrino, conhecido pelos danos causados a nível celular (41).

A base da ação prejudicial deste mineral está associada ao seu potencial oxidativo. O stress oxidativo desempenha um papel significativo na indução e progressão de diabetes e das suas complicações. Este mecanismo pode conduzir à falência das células  $\beta$ -pancreáticas, através da menor expressão do gene da insulina, com conseqüente diminuição da secreção. Também pode conduzir ao agravamento da insulinoresistência, dado que promove a hidroxilação dos resíduos de fenilalanina, implicando uma menor afinidade da insulina ao recetor. Assim, a acumulação de ferro a nível hepático poderá contribuir para a insulinoresistência e hiperinsulinismo periférico (6). Desta forma, o efeito pró-oxidante do ferro pode ser considerado como um dos mecanismos que contribuem para esta patologia (8).

O ferro possui a capacidade para atuar enquanto dador ou aceitador de eletrões, dependendo da sua forma iónica. Nos sistemas biológicos existe em duas formas: ião férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) e ião ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Os iões ferrosos apresentam tendência para ceder eletrões, resultando na redução incompleta de moléculas de oxigénio e conseqüente formação de radicais livres. Um dos mecanismos de efeito pró-oxidante dos metais é a participação na condução de Fenton à formação de radical hidroxilo altamente reativo ( $\text{HO}^\cdot$ ) (44).

Qualquer forma de sobrecarga de ferro poderá induzir o aparecimento de diabetes, no entanto é necessário destacar a hemocromatose como uma associação particularmente importante. Tendo em conta esta associação justifica-se o rastreio das reservas de ferro em doentes com diabetes *mellitus*, dado que o diagnóstico precoce de hemocromatose nestes doentes permitirá um melhor prognóstico e controlo das principais causas de mortalidade, como as complicações micro e/ou macrovasculares (6).

Em conclusão, a alteração da homeostase do mineral ferro possui evidências significativas de associação com a diabetes *mellitus*, sendo fundamental o controlo dos seus níveis para minimizar as complicações da diabetes (8).

## 5. DISCUSSÃO

A patologia da diabetes é um dos grandes desafios da atualidade dos profissionais de saúde. Apesar dos vários avanços que têm ocorrido na área, é fundamental dar seguimento ao trabalho desenvolvido através da melhoria das terapêuticas já instituídas e da procura de novas possibilidades de tratamento.

A temática dos minerais na terapêutica da diabetes tem sido uma das áreas de crescente investigação, sendo os resultados particularmente promissores nos minerais de crómio, zinco e ferro, tal como demonstrado ao longo da monografia.

Uma vez que o farmacêutico possui um papel fundamental nos cuidados de saúde primários, a monitorização de patologias como a diabetes faz parte da prestação de serviços na farmácia comunitária. Deste modo, torna-se imprescindível o domínio de terapêuticas medicamentosas instituídas, assim como um profundo conhecimento de suplementos alimentares com a finalidade de melhor controlar os níveis de glicémia. A temática da importância dos minerais no organismo humano, desde a sua função, até aos alimentos em que estão presentes, também deve fazer parte integrante dos domínios do farmacêutico comunitário.

Hoje em dia a difusão de informação ocorre com uma enorme facilidade através de meios como a internet, no entanto nem sempre tudo o que consta nesta é verdadeiro. No mercado dos suplementos alimentares, esta é uma realidade que tem sido difícil de minorar, tendo o farmacêutico um papel preponderante na correta informação dos utentes.

Atualmente os suplementos de crómio são uma realidade e os de zinco uma possibilidade futura com o intuito de ajudar no controlo dos níveis de glicémia, sendo que é primordial a responsabilidade do profissional farmacêutico no seu aconselhamento e venda.

Assim, o papel do farmacêutico nesta área pode e deve estar presente com o intuito de alcançar os melhores resultados na saúde dos doentes que procuram na suplementação benefícios para a sua homeostase.

## 6. CONCLUSÃO

A importância dos minerais de crómio, zinco e ferro são uma temática atual e com perspectivas interessantes no futuro da terapêutica da diabetes.

A diabetes é uma patologia com graves consequências sociais, económicas e humanas. No ano de 2014 estima-se que os custos totais associados a esta doença tenham ascendido aos 862 milhões de euros, considerando a população diabética diagnosticada em Portugal. Nos últimos anos, registou-se um incremento dos custos dos antidiabéticos orais e insulinas, tendo-se verificado uma variação de 260% entre 2005 e 2014, ano em que os encargos do Serviço Nacional de Saúde (SNS) com estes medicamentos, no mercado ambulatório, superaram os 200 milhões de euros (45).

A educação da população para esta problemática e o contínuo desenvolvimento de terapêuticas antidiabéticas são fundamentais no combate a esta patologia. No entanto, as medidas implementadas devem estar recetivas a outras vertentes, como é o caso da importância dos minerais no doente diabético e da sua possível suplementação.

Deste modo, torna-se premente a avaliação dos níveis dos minerais, dado que acarretam benefícios não só no controlo do doente diabético, assim como na prevenção da patologia, dada a importância destes compostos na homeostase do organismo. A avaliação da implementação de suplementos alimentares de crómio deve ser equacionada de uma forma crítica, tendo em conta o potencial auxílio no controlo glicémico e na prevenção de complicações que geralmente surgem a longo prazo. Quanto aos níveis de zinco devem encontrar-se nos valores de referência, dada a sua influência na maturação e secreção de insulina. Ao invés do crómio e do zinco, o ferro apresenta um potencial oxidativo que implica o agravamento da insulinoresistência, sendo fundamental o acompanhamento dos doentes que possuam este desequilíbrio, em particular os doentes com hemocromatose.

Assim, é importante dar seguimento às investigações científicas, com o intuito de obter estudos que venham dar seguimento ao melhor conhecimento dos metabolismos associados a estes minerais e transpor para o auxílio na terapêutica da diabetes.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALY, H.F.; MANTAWY, M.M. - **Comparative effects of zinc, selenium and vitamin E or their combination on carbohydrate metabolizing enzymes and oxidative stress in streptozotocin induced-diabetic rats.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 16 (2012) 66-78.
2. VINCENT, J.B. - **The Biochemistry of Chromium.** The Journal of Nutrition. 130 (2000) 715-718.
3. PANCHAL, S.K.; WANYONYI, S.; BROWN, L. - **Selenium, Vanadium, and Chromium as Micronutrients to Improve Metabolic Syndrome.** Current Hypertension Reports. 19 (2017) 10 páginas, doi: 10.1007/s11906-017-0701-x.
4. MEYER, J.A.; SPENCE, D.M. - **A perspective on the role of metals in diabetes: past findings and possible future directions.** The Royal Society of Chemistry. 1 (2009) 32-41.
5. SIDDIQUI, K.; BAWAZEER, N.; JOY, S.S. - **Variation in Macro and Trace Elements in Progression of Type 2 Diabetes.** The Scientific World Journal. 2014 (2014) 9 páginas, <http://dx.doi.org/0.1155/2014/461591>.
6. GOUVEIA, S.; RIBEIRO, C.; CARRILHO, F. - **Sobrecarga de ferro e diabetes mellitus.** Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 9 (2014) 74-78.
7. PENG, M.; YANG, X. - **Controlling diabetes by chromium complexes: The role of the ligands.** Journal of Inorganic Biochemistry. 146 (2015) 97-103.
8. SKALNAYA, M.G.; SKALNY, A.V.; TINKOV, A.A. - **Serum copper, zinc, and iron levels, and markers of carbohydrate metabolism in postmenopausal women with prediabetes and type 2 diabetes mellitus.** Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 43 (2017) 46-51.
9. JAYAWARDENA, R.; RANASINGHE, P.; GALAPPATTHY, P.; MALKANTHI, R.; CONSTANTINE, G.; KATULANDA, P. - **Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.** Diabetology & Metabolic Syndrome. 4 (2012) 1-13.
10. MOCCHIGIANI, E.; GIACCONI, R.; MALAVOLTA, M. - **Zinc signalling and subcellular distribution: emerging targets in type 2 diabetes.** Trends in Molecular Medicine. 14 (2008) 419-428.
11. NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC) - **Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants.** Lancet. 387 (2016) 1513-1530.

12. GUARIGUATA, L.; WHITING, D.R.; HAMBLETON, I.; BEAGLEY, J.; LINNENKAMP, U.; SHAW, J.E. - **Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035**. Diabetes Research and Clinical Practice. 103 (2014) 137-149.
13. PORTUGAL. Observatório Nacional da Diabetes - **DIABETES – Factos e Números**. Lisboa: OND, 2014. [Acedido a 2 agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.spd.pt/index.php/observatorio-mainmenu-330>.
14. SHAW, J.E.; SICREE, R.A.; ZIMMET, P.Z. - **Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030**. Diabetes Research and Clinical Practice. 87 (2010) 4-14.
15. RAMOS, F.; SANTOS, L.; CASTILHO, M.C.; CAMOS, M.G. - “**Medicamentos, Alimentos e Plantas: As interações esquecidas?**” 1ª Edição, Hollyfar, Marcas e Comunicação, Lda., Lisboa, 2014, ISBN: 978-989-96318-6-1.
16. JOHNSON, R.J.; SÁNCHEZ-LOZADA, L.G.; ANDREWS, P.; LANASPA, M.A. - **Perspective: A Historical and Scientific Perspective of Sugar and Its Relation with Obesity and Diabetes**. Advances in Nutrition. 8 (2017) 412-422.
17. World Health Organization - **Global Report on Diabetes**. Geneva: WHO, 2016. ISBN: 978 92 4 156525 7.
18. SHENKIN, A. - **Micronutrients in health and disease**. Postgraduate Medical Journal. 82 (2006) 559-567.
19. World Health Organization - **Guidelines on Food Fortification with micronutrients**. Geneva: WHO, 2006. ISBN: 92 4 159401 2.
20. THOR, M.Y.; HARNACK, L.; KING, D.; JASTHI, B.; PETTIT, J. - **Evaluation of the comprehensiveness and reliability of the chromium composition of foods in the literature**. Journal of food composition and analysis. 24 (2011) 1147-1152.
21. LAU, F.C.; BAGCHI, M.; SEN, C.K.; BAGCHI D. - **Nutrigenomic basis of beneficial effects of chromium (III) on obesity and diabetes**. Molecular and Cellular Biochemistry. 317 (2008) 1-10.
22. EASTMOND, D.A.; MACGREGOR, J.T.; SLESINSKI, R.S. - **Trivalent Chromium: Assessing the Genotoxic Risk of an Essential Trace Element and Widely Used Human and Animal Nutritional Supplement**. Critical Reviews in Toxicology. 38 (2008) 173-190.
23. PECHOVA, A.; PAVLATA, L. - **Chromium as an essential nutrient: a review**. Veterinarni Medicina. 52 (2007) 1-18.
24. LAMSON, D.W.; PLAZA, S.M. - **The Safety and Efficacy of High-Dose Chromium**. Alternative Medicine Review. 7:3 (2002) 218-235.

25. BROADHURST, C.L.; DOMENICO, P. - **Clinical studies on chromium picolinate supplementation in diabetes mellitus – a review.** Diabetes Technology & Therapeutics. 8 (2006) 677-687.
26. VINCENT, J.B. - **Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium.** Proceedings of the Nutrition Society. 63 (2004) 41-47.
27. VINSON, J.A. - **Commentary: So many choices, so what's a consumer to do?: A commentary on “Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, glycated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats”.** Free Radical Biology & Medicine. 43 (2007) 1121-1123.
28. ZHANG, Q.; XIAO, X.H.; LI, M.; LI, W.H.; YU, M.; ZHANG, H.B.; PING, F.; WANG, Z.X.; ZHENG, J. - **Chromium-containing traditional Chinese medicine, Tianmai Xiaoke Tablet improves blood glucose through activating insulin-signaling pathway and inhibiting PTP1B and PCK2 in diabetic rats.** Journal of Integrative Medicine. 12 (2014) 162-170.
29. MARTIN, J.; WANG, Z.Q.; ZHANG, X.H.; WACHTEL, D.; VOLAUFOVA, J.; MATTHEWS, D.E.; CEFALU, W.T. - **Chromium Picolinate Supplementation Attenuates Body Weight Gain and Increases Insulin Sensitivity in Subjects With Type 2 Diabetes.** Diabetes Care. 29 (2006) 1826-1832.
30. LEVINA, A.; LAY, P.A. - **Chemical properties and toxicity of chromium (III) nutritional supplements.** Chemical Research in Toxicology. 21 (2008) 563-571.
31. STOUTA, M.D.; NYSKAB, A.; COLLINSA, B.J.; WITTA, K.L.; KISSLINGA, G.E.; MALARKEYA, D.E.; HOOTHA, M.J. - **Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies of Chromium Picolinate Monohydrate Administered in Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice for 2 Years.** Food and Chemical Toxicology. 47 (2009) 729-733.
32. VINCENT, J.B. - **Is chromium pharmacologically relevant?.** Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 28 (2014) 397-405.
33. PRASAD, A.S. - **Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease.** Advances in Nutrition. 4 (2013) 176-190.
34. MYERS, S.A.; NIELD, A.; MYERS, M. - **Zinc Transporters, Mechanisms of Action and Therapeutic Utility: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus.** Journal of Nutrition and Metabolism. 2012 (2012) 13 páginas, doi: 10.1155/2012/173712.

35. RAMOS, F.; SANTOS, L.; CASTILHO, M. C.; SILVEIRA, M. I.N. - **“Manual de Interações Alimentos – Medicamentos”** 3ª Edição, Hollyfar, Marcas e Comunicação, Lda., Lisboa, 2012, ISBN: 978-989-96318-3-0.
36. LI, Y.V. - **Zinc and insulin in pancreatic beta-cells.** *Endocrine.* 45 (2014) 178-189.
37. JANSEN, J.; ROSENKRANZ, E.; OVERBECK, S.; WARMUTH, S.; MOCCHEGIANI, E.; GIACCONI, R.; WEISKIRCHEN, R.; KARGES, W.; RINK, L. - **Disturbed zinc homeostasis in diabetic patients by in vitro and in vivo analysis of insulinomimetic activity of zinc.** *Journal of Nutritional Biochemistry.* 23 (2012) 1458-1466.
38. CAPDOR, J.; FOSTER, M.; PETOCZ, P.; SAMMAN, S. - **Zinc and glycemic control: A meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans.** *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 27 (2013) 137-142.
39. POUND, L.D.; SARKAR, S.A.; CAUCHI, S.; WANG, Y.; OESER, J.K.; LEE, C.E.; FROGUEL, P.; HUTTON, J.C.; O'BRIEN, R.M. - **Characterization of the human SLC30A8 promoter and intronic enhancer.** *Journal of Molecular Endocrinology.* 47 (2011) 251-259.
40. EGEFJORD, L.; JENSEN, J.L.; BANG-BERTHELSEN, C.H.; PETERSEN, A.B.; SMIDT, K.; SCHMITZ, O.; KARLSEN, A.E.; POCIOT, F.; CHIMIENTI, F.; RUNGBY, J.; MAGNUSSON, N.E. - **Zinc transporter gene expression is regulated by pro-inflammatory cytokines: a potential role for zinc transporters in beta-cell apoptosis?.** *BMC Endocrine Disorders.* 9 (2009) 10 páginas, doi: 10.1186/1472-6823-9-7.
41. LEE, D.H.; LIU, D.Y.; JACOBS, D.R.; SHIN, H.R.; SONG, K.; LEE, I.K.; KIM, B.; HIDER, R.C. - **Common Presence of Non-Transferrin-Bound Iron Among Patients With Type 2 Diabetes.** *Diabetes Care.* 29 (2006) 1090-1095.
42. GANZ, T. - **Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation.** *Blood.* 102 (2003) 783-788.
43. MONTONEN, J.; BOEING, H.; STEFFEN, A.; LEHMANN, R.; FRITSCHKE, A.; JOOST, H.G.; SCHULZE, M.B.; PISCHON, T. - **Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study.** *Diabetologia.* 55 (2012) 2613-2621.
44. JOMOVA, K.; BAROS, S.; VALKO, M. - **Redox active metal-induced oxidative stress in biological systems.** *Transition Metal Chemistry.* 37 (2012) 127-134.

45. SÁ, A.B.; OLIVEIRA, C.; CARVALHO, D.; RAPOSO, J.; POLÓNIA, J.; SILVA, J.A.; MEDINA, J.L.; CORREIA, L.G.; MIGUEL, L.S; CERNADAS, R. - **A Diabetes Mellitus em Portugal: Relevância da Terapêutica Farmacológica Adequada.** Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 8:1 (2016) 44-53.