



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Sofia Lourenço Martins

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia no tratamento complementar da Diabetes *Mellitus*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Carla Paiva, da Dra. Cláudia Silvestre e do Professor Doutor Artur Figueirinha apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

**Ana Sofia Lourenço Martins**

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Fitoterapia no tratamento complementar da Diabetes *Mellitus*" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Carla Paiva, da Dra. Cláudia Silvestre e do Professor Doutor Artur Figueirinha e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Eu, Ana Sofia Lourenço Martins, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014200001, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia no tratamento complementar da Diabetes *Mellitus*” 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, 05 de setembro de 2019.

Ana Sofia Lourenço Martins

(Ana Sofia Lourenço Martins)

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais, que me deram a oportunidade de continuar a estudar. Pela compreensão, conforto e apoio incondicional. Sem vocês, nada disto seria possível.

Ao meu irmão, por ter acreditado sempre em mim e nas minhas capacidades. E a toda a minha família por estar presente nos momentos mais importantes.

Ao Nelson, que esteve sempre do meu lado, por toda a paciência, carinho e motivação.

Às minhas colegas de casa, Andreia e Carolina, por tudo o que vivemos juntas, pelas gargalhadas, aventuras e noitadas de estudos que partilhámos.

À Rute e à Raquel, pela paciência em ouvir os meus desabaços e por nunca me terem deixado desistir.

À Mariana, Ana, Sofia, Mia, Joana e Patrícia, com quem partilhei todos os momentos deste percurso, por terem tornado a vida académica muito mais especial. Levo-vos comigo.

À Dra. Carla Paiva e a toda a equipa do Controlo de Qualidade da Farmalabor, especialmente à Diana, pela simpatia, disponibilidade e confiança que depositaram em mim. Sem vocês o meu primeiro contacto com a Indústria Farmacêutica não teria sido tão positivo.

À equipa da Farmácia de Celas, pelos conhecimentos transmitidos, pelo exemplo de profissionalismo e pela simpatia e confiança com que me acolheram.

Ao orientador da monografia, Professor Doutor Artur Figueirinha, o meu sincero agradecimento pela competência e disponibilidade na orientação do trabalho.

Por último, mas não menos importante, a todo o corpo docente e não docente da Faculdade de Farmácia, por toda a ajuda e ensinamentos transmitidos ao longo destes cinco anos.

A todos vocês, um enorme Obrigada.

## Índice

### **Parte I - Relatório de Estágio de Indústria Farmacêutica**

Lista de Abreviaturas.....	8
1. Introdução.....	9
2. Análise SWOT.....	10
2.1. Pontos Fortes.....	10
2.1.1. Receção e planeamento do estágio.....	10
2.1.2. Formação inicial e contínua.....	10
2.1.3. Equipa.....	11
2.1.4. Experiência prática.....	12
2.1.5. Novas aprendizagens.....	13
2.1.6. Desenvolvimento pessoal.....	13
2.2. Pontos Fracos.....	14
2.2.1. Falta de contacto com reagentes laboratoriais durante o curso.....	14
2.2.2. Estágio em outras áreas do CQ.....	14
2.2.3. Curta duração do estágio.....	14
2.3. Oportunidades.....	15
2.3.1. Estágio em Indústria Farmacêutica.....	15
2.3.2. Estágio em Controlo de Qualidade.....	15
2.3.3. Área em grande crescimento.....	16
2.4. Ameaças.....	16
2.4.1. Subvalorização dos farmacêuticos.....	16
2.4.2. Mercados concorrentes e constantes mudanças.....	16
3. Conclusão.....	17
4. Referências Bibliográficas.....	18

### **Parte II - Relatório de Estágio de Farmácia Comunitária**

Lista de Abreviaturas.....	20
1. Introdução.....	21
2. Análise SWOT.....	22
2.1. Pontos Fortes.....	22
2.1.1. Equipa.....	22
2.1.2. Localização.....	22
2.1.3. Filosofia <i>Kaisen</i> .....	22
2.1.4. Dinamização e gestão do espaço físico da farmácia.....	23
2.1.5. Serviços Farmacêuticos diferenciados.....	24
2.1.6. Preparação de medicamentos manipulados.....	24
2.1.7. Diversidade nas tarefas desempenhadas.....	25
2.2. Pontos Fracos.....	26
2.2.1. Lacunas do MICF.....	26

2.2.2.	Desacreditação dos estagiários.....	27
2.3.	Oportunidades .....	27
2.3.1.	Formações externas .....	27
2.3.2.	Prescrição por receita eletrónica desmaterializada.....	28
2.3.3.	Locais de venda de MNSRM .....	28
2.3.4.	Programa Valormed.....	28
2.3.5.	Testers e amostras gratuitas .....	29
2.4.	Ameaças.....	29
2.4.1.	Crise económica.....	29
2.4.2.	Medicamentos esgotados e alterações de preços e participações .....	30
2.4.3.	Conceito de medicamento genérico na sociedade .....	30
3.	Casos práticos.....	31
3.1.	Desconforto vaginal .....	31
3.2.	Dor de garganta .....	31
4.	Conclusão .....	32
5.	Referências Bibliográficas.....	33

### Parte III - Monografia

	Lista de Abreviaturas.....	35
	Lista de Figuras.....	36
	Lista de Tabelas.....	36
	Resumo .....	37
	Abstract.....	38
1.	Diabetes <i>Mellitus</i> .....	39
1.1.	Contextualização .....	39
1.2.	Função da insulina.....	39
1.3.	Tipos de Diabetes.....	40
1.4.	Complicações .....	41
1.5.	Diagnóstico .....	42
1.6.	Terapêutica Convencional.....	42
2.	Plantas Medicinais na Diabetes <i>Mellitus</i> .....	44
2.1.	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.....	45
2.2.	<i>Cinnamomum spp.</i> .....	47
2.3.	<i>Panax spp.</i> .....	49
2.4.	<i>Olea europaea</i> L.....	51
2.5.	<i>Gymnema sylvestre</i> L. ....	54
3.	Suplementos à base de plantas.....	56
3.1.	Arkocápsulas® Oliveira.....	57
3.2.	CrómiBetes® .....	57
3.3.	Gluco Level® .....	58
3.4.	mOOD GluControl® .....	58

3.5. Glucose Factors .....	58
3.6. Diabet-Kur® .....	59
4. Importância do Farmacêutico.....	59
5. Conclusão .....	60
6. Referências Bibliográficas.....	61
7. Anexos.....	68

**Parte I - Relatório de Estágio de Indústria Farmacêutica**

Farmalabor

Dra. Carla Cristina Albano Dias Paiva



## **Lista de Abreviaturas**

**BPF** - Boas Práticas de Fabrico

**BPL** - Boas Práticas de Laboratório

**CQ** - Controlo de Qualidade

**EC** - Estágio Curricular

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**HPLC** - *High Performance Liquid Chromatography*

**IF** - Indústria Farmacêutica

**ISO** - *International Organization for Standardization*

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MP** - Matérias-primas

**OOS** - *Out-of-Specification*

**PA** - Produto Acabado

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## **I. Introdução**

O Estágio Curricular (EC) é parte obrigatória e de grande importância na formação de todos os futuros farmacêuticos, tendo como propósito familiarizar os estudantes com o mundo de trabalho e, assim, formar profissionais competentes.

Enquanto aluna do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), realizei diversos estágios extracurriculares durante o meu percurso académico, com o objetivo de pôr em prática os conhecimentos teóricos que fui aprendendo ao longo do curso.

Na unidade EC, para além do obrigatório estágio em Farmácia Comunitária, optei por realizar também um estágio numa outra área profissional, a Indústria Farmacêutica (IF), pela qual sempre tive bastante interesse e curiosidade, e que não tive oportunidade de vivenciar anteriormente.

O referido estágio realizou-se na IF Farmalabor, onde estive integrada no departamento de Controlo de Qualidade (CQ) e sob a orientação da responsável do mesmo, Dra. Carla Paiva. Decorreu de 7 de janeiro a 29 de março do presente ano, de segunda a sexta-feira.

A Farmalabor, sediada na zona industrial de Condeixa-a-Nova, é a unidade industrial do grupo Medifar. Este grupo farmacêutico, de capital 100% português, tem como foco primordial a investigação e desenvolvimento, o fabrico de produtos farmacêuticos, dermocosméticos e suplementos, assim como, a respetiva distribuição e comercialização (1,2).

Assente numa política de melhoria contínua da qualidade dos seus produtos e serviços, a Farmalabor opera principalmente em regime de *outsourcing*, também conhecido como mercado de *contract manufacturing* (2).

O compromisso da Farmalabor centra-se na satisfação do cliente e na sua responsabilidade social, assim cumpre as Boas Práticas de Fabrico (BPF) e Boas Práticas de Laboratório (BPL) e encontra-se triplamente certificada pelas normas ISO 9001 (Qualidade), ISO 14001 (Ambiente) e OHSAS 18001 (Higiene e Segurança do Trabalho) (1).

O presente relatório consiste numa análise *SWOT*, em que são abordados os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*), bem como as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) sentidas durante a realização do mesmo, procurando sempre respeitar a confidencialidade e o sigilo adequado a uma empresa desta natureza.

## **2. Análise SWOT**

### **2.1. Pontos Fortes**

#### **2.1.1. Receção e planeamento do estágio**

Fui muito bem acolhida desde o primeiro dia de estágio.

Primeiramente, fui recebida pela Diretora de Recursos Humanos, Dra. Isabel Ferreira, com o intuito de me dar a conhecer o acordo de estágio e de me familiarizar com a empresa, através de uma breve apresentação do grupo Medinfar e, em especial, da Farmalabor. Mais tarde, a orientadora de estágio, Dra. Carla Paiva, apresentou-me o plano de estágio, desde as tarefas a realizar, aos objetivos a concluir durante a minha passagem pela IF. Referiu também a importância das BPL, que têm como principal objetivo assegurar a execução das análises com qualidade, confiabilidade e segurança, e portanto, o seu conhecimento é fundamental num laboratório de CQ. Para alcançar este objetivo de qualidade, de forma confiável, deve haver um Sistema de Qualidade Farmacêutica abrangente e corretamente implementado, que incorpore as BPF e a Gestão de Risco de Qualidade (3).

Durante os primeiros dias, li procedimentos e documentos internos, com o propósito de adquirir conhecimentos relativos a todos os processos realizados no departamento de CQ, nomeadamente ao material de acondicionamento, primário e secundário, às matérias-primas (MP), produto acabado (PA), substâncias de referência/ padrões e reagentes, qualificação de fabricantes/ fornecedores e investigação de resultados *out-of-specification* (OOS).

Ainda durante a primeira semana, foi-me dada a oportunidade de conhecer as instalações da área de produção. Esta visita permitiu-me ter a noção da importância e funcionamento das salas limpas, das medidas de proteção de contaminações, tal como do vestuário a usar.

Na minha opinião, o estágio foi bem planeado. Consegui ter a perceção do trabalho realizado no departamento de CQ, começando pela análise do material de acondicionamento. A maioria do estágio foi passado na análise de MP. E, embora por pouco tempo, também tive a oportunidade de estar na análise de PA.

#### **2.1.2. Formação inicial e contínua**

Na minha opinião um ponto forte foi toda a formação que recebi ao longo do estágio.

As primeiras formações ministradas foram relativas à segurança e ambiente, temas muito relevantes numa IF, onde o contacto com reagentes e produtos perigosos para a saúde do ser humano e do próprio ambiente é constante.

Relativamente à segurança, foi-me dado a conhecer a existência de fichas de segurança e higiene, que vestuário e equipamentos de proteção individual existem e em que situações se devem utilizar. Foram ainda abordadas formas de prevenção e resolução de problemas associados ao trabalho num laboratório. Assim como, a explicação do sistema de alarme e deteção de incêndios existente na IF.

Em relação ao ambiente, a política do grupo Medinfar assenta na adoção de princípios de proteção deste, nomeadamente na prevenção da poluição e no uso sustentável dos recursos, de forma a minimizar os riscos profissionais e ambientais. Desta forma, existem dispersos pela área do CQ contentores com sacos de plástico verdes para reciclagem de papel/cartão e outros com sacos de plástico vermelhos para resíduos contaminados, isto é, resíduos de produção com medicamentos ou produtos químicos, que serão posteriormente incinerados, tal como placas de sílica e alumínio, também com um local próprio. Dentro do laboratório existem ainda cinco contentores diferentes, de forma a separar MP líquidas, MP sólidas, PA líquidos, PA sólidos e PA cremes, a descartar após a realização das análises necessárias. E diferentes recipientes para solventes halogenados, não halogenados, ácidos e bases, entre outros.

Durante o estágio também recebi formação relativa a substâncias de referência e padrões, usados em ensaios de identificação, de determinação de substâncias relacionadas e doseamentos. Existem padrões primários, secundários (submetidos à comparação com um padrão primário em uma ou mais determinações analíticas) e padrões de trabalho (que implicam aferição contra um padrão secundário).

Fui também alertada para a importância da investigação e resolução de resultados OOS que pudessem ocorrer. Este termo refere-se a ensaios de laboratório que estão fora do limite de especificação, sendo necessário averiguar a causa e exercer uma medida corretiva e preventiva, se possível.

### **2.1.3. Equipa**

Ao longo dos três meses senti que fui muito bem acolhida por cada colaborador da Farmalabor e, em especial pela equipa do CQ. Considero fundamental um bom ambiente de trabalho para se poder trabalhar bem e, é impressionante como em tão pouco tempo me senti parte da equipa. Uma equipa jovem, dinâmica e sempre disponível para ajudar e transmitir os conhecimentos necessários para a realização de cada tarefa.

Assim, estou grata a cada elemento, por terem tornado a minha experiência na IF muito mais enriquecedora.

#### 2.1.4. Experiência prática

Sem dúvida que os nove semestres teóricos na faculdade são essenciais para formar futuros profissionais. Durante o estágio, pude colocar em prática conhecimentos adquiridos nas aulas teóricas, considerando serem uma base fulcral para a parte prática. Numa IF e, em particular, no departamento de CQ, unidades curriculares como Química Analítica, Química Orgânica, Métodos Instrumentais de Análise e Tecnologia Farmacêutica têm de estar sempre presentes, de forma a executar os diversos procedimentos analíticos e a trabalhar com os variados aparelhos a eles associados.

Embora não tenha estado no armazém, pude analisar algum material de acondicionamento, desde alumínio, PVCs (*polyvinyl chloride*) e PVDCs (*polyvinylidene chloride*), através da sua identificação por espectroscopia de infravermelho. Também tive a oportunidade de realizar determinados ensaios, nomeadamente a determinação de substâncias redutoras, de sais amoniacais, do pH, a pesquisa de cloretos e sulfatos, entre outros, em material como frascos, tampas, bombas e aplicadores de plástico, de forma a verificar a sua qualidade.

Relativamente à MP, após a sua receção no armazém, é emitido um certificado de análise, acompanhado pelo certificado do fabricante, guia de remessa, registo de amostragem e por uma fotografia que permite identificar o lote. As MP podem estar em cinco estados: aprovadas; aprovadas, mas retidas para gestão interna; quarentena por receção e/ou fase final de fabrico; quarentena para reanálise; ou quarentena, quando um lote chegou à data de validade e aguarda avaliação pelo CQ. Assim, de acordo com a necessidade, as amostras chegam ao laboratório, devidamente identificadas para serem analisadas. Durante os três meses de estágio tive a oportunidade de realizar análises completas e reduzidas e, ainda, reanálises. Inicialmente, comecei por MP com certificados de análise mais simples, como aromas, onde fiz a determinação de densidades pelo método do picnómetro e índices de refração. Rapidamente, permitiram-me realizar análises em MP, como substâncias ativas e, como tal, com ensaios mais complexos. Realizei ensaios de identificação por cromatografia de camada fina (CCF), humidade por Karl Fischer, doseamentos, cinzas sulfúricas, perdas por secagem, entre outros. Os mais complexos e desafiantes foram, sem dúvida, a determinação de impurezas e/ou doseamento por *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Após o término de todos os ensaios necessários, o certificado de análise é devidamente preenchido e submetido à apreciação da técnica responsável das MP e da responsável do CQ, para posterior aprovação.

Embora por pouco tempo, também realizei alguns ensaios no PA, exemplos são: a determinação da viscosidade em pomadas; a determinação do teor de princípio ativo em

xaropes e a realização de cromatografia gasosa para análise de comprimidos. Para cada PA é preenchido um documento único de laboratório (DUL), sujeito a aprovação, a que se segue a libertação de lote, caso a qualidade do mesmo esteja assegurada.

Também a unidade curricular de Hidrologia e Análises Hidrológicas foi essencial, uma vez que as instalações da Farmalabor possuem um sistema integrado de fornecimento de água purificada, distribuída através de um anel. A água é sujeita a controlo microbiológico e físico-químico nos pontos do anel de distribuição, onde existem válvulas de uso ou de lavagem, dependendo da área onde estão localizadas, produção ou salas de higienização, respetivamente.

#### **2.1.5. Novas aprendizagens**

Durante o estágio pude também conhecer novas técnicas. Saliento a técnica de Espectroscopia de Raman, onde me deram toda a confiança e autonomia para trabalhar com o espectrofotómetro *TruScan*. Este aparelho, portátil e bastante intuitivo, permite, de uma forma rápida e eficiente, identificar e/ou autenticar substâncias químicas, através de embalagens seladas, permitindo minimizar o risco de contaminação e exposição a compostos químicos e reduzir custos de amostragem. Baseado na tecnologia *point-and-shoot* não destrutiva, o espectrofotómetro de Raman permite obter resultados, em segundos, de *pass*, caso a MP seja o que se espera ou de *fail*, se não o for, comparativamente com métodos criados ou já existentes na biblioteca do aparelho (4). Para o desenvolvimento de um método são necessárias quatro fases:

- I. Recolher amostras;
- II. Realizar o varrimento do candidato a método, isto é, efetuar uma corrida para analisar o seu comportamento, tendo em conta o tempo de corrida e a qualidade do espetro;
- III. Adquirir e ativar as assinaturas, ou seja, espetros de referência/ substância conhecida;
- IV. Criar o método.

#### **2.1.6. Desenvolvimento pessoal**

O estágio permitiu-me desenvolver e aperfeiçoar diversas competências pessoais que considero essenciais para o mundo profissional.

Uma vez que o CQ é a etapa que antecede a libertação dos lotes de produtos, todas os ensaios efetuados exigem o máximo rigor, de forma a não colocar em risco a saúde pública. Assim, a responsabilidade associada às análises é enorme, bem como o rigor

requerido durante as mesmas. Algumas das capacidades que mais desenvolvi foram a resiliência e o espírito crítico, cruciais na interpretação de resultados OOS e na resolução de problemas. Por vezes era necessário realizar várias análises ao mesmo tempo devido ao grande fluxo de trabalho, o que me permitiu desenvolver capacidades como a organização e gestão de tempo, de forma a rentabilizá-lo. Por fim e enquanto membro de uma equipa, aprendi a valorizar, ainda mais, o trabalho em equipa.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Falta de contacto com reagentes laboratoriais durante o curso**

Considero um ponto fraco a falta de contacto com reagentes laboratoriais durante o curso, uma vez que, sendo um estágio com uma elevada componente prática, é crucial ter alguma noção das características básicas de cada reagente.

Dado que, nas aulas práticas, os reagentes que precisávamos estavam na bancada e não tínhamos acesso a todos, quando cheguei à Farmalabor senti dificuldade na procura dos mesmos, pois no laboratório estão organizados em diferentes armários com diferentes categorias (inflamáveis, ácidos, bases, entre outras). O mesmo acontecia no momento da rejeição dos mesmos nos contentores certos.

### **2.2.2. Estágio em outras áreas do CQ**

Considero como um ponto fraco do meu estágio não ter tido oportunidade de contactar com determinadas áreas do CQ, nomeadamente a microbiologia e o controlo em processo.

### **2.2.3. Curta duração do estágio**

Sendo um estágio numa IF, considero que três meses é pouco tempo para ter a completa noção do trabalho que é realizado em cada departamento, o que seria vantajoso para conseguir ter uma melhor perceção dos diferentes papéis que um farmacêutico pode assumir nesta área.

Relativamente ao departamento de CQ, onde estive, a curta duração do estágio não me permitiu interiorizar todos os conhecimentos aprendidos e ganhar prática para realizar tarefas de forma mais autónoma e independente como gostaria. Um estágio mais longo permitiria conhecer, de forma mais aprofundada, o funcionamento e organização de uma empresa tão complexa como a Farmalabor.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Estágio em Indústria Farmacêutica**

Considero uma mais-valia a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) permitir a escolha de outros estágios curriculares, além do obrigatório estágio em Farmácia Comunitária, diferenciando os seus alunos, quando comparados com os de outras faculdades, onde o estágio em IF não é opção. Para mim foi uma excelente oportunidade, uma vez que ao longo do meu percurso académico realizei estágios extracurriculares em diversas áreas do setor farmacêutico, desde análises clínicas, distribuição e investigação, mas não em IF. Sendo uma área pela qual sempre tive bastante curiosidade, interesse e onde os farmacêuticos podem estar presentes nos diversos departamentos não podia deixar passar a oportunidade de realizar este estágio.

### **2.3.2. Estágio em Controlo de Qualidade**

De acordo com as BPF, o CQ é responsável pelas atividades referentes à amostragem, às especificações, aos ensaios e, também, à organização, documentação e procedimentos de libertação que permitem assegurar a realização de todos os ensaios necessários, de forma a garantir a qualidade das MP e produtos libertados para uso ou venda. Desta forma, o CQ está envolvido em todas as decisões que possam afetar a qualidade do produto e, como tal, não se restringe às operações laboratoriais (5).

Estagiar na Farmalabor permitiu-me ter a perceção de certos requisitos básicos deste departamento, nomeadamente:

- Existência de instalações adequadas, pessoal qualificado e procedimentos aprovados;
- Registos feitos manualmente e/ou por instrumentos, desta forma quaisquer desvios são registados e investigados;
- Existência de métodos de análise validados;
- Documentação relativa a:
  - Especificações;
  - Procedimentos de amostragem, ensaios e registos;
  - Procedimentos e registos de calibração de instrumentos e manutenção de equipamentos;
  - Procedimentos para a investigação dos resultados OOS;
  - Dados de monitorização ambiental.
- Retenção de amostras em amostrateca, local com monitorização de humidade e temperatura, para permitir uma análise futura, se necessário (5,6).



### **2.3.3. Área em grande crescimento**

A IF é uma área com um vasto leque de opções para os farmacêuticos. A Farmalabor, enquanto unidade industrial, para além do departamento de CQ, possui o departamento de garantia de qualidade e produção. Departamentos como o de investigação e desenvolvimento e o de assuntos regulamentares situam-se em Lisboa, na Medinfar.

O Grupo Medinfar está presente em mais de 50 países e possui uma filial em Marrocos, de forma a dar resposta ao desafio da internacionalização e globalização. Atualmente, é a empresa líder em Portugal na categoria de Saúde do Consumidor e Dermatologia, e a 3ª maior no top 5 de empresas portuguesas (7).

Posto isto, a Medinfar representa uma grande oportunidade para nós, estagiários e futuros farmacêuticos, revelando ser uma alternativa profissional desafiante, pois exige a contínua renovação de conhecimentos.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Subvalorização dos farmacêuticos**

A equipa do CQ é multidisciplinar, sendo que os farmacêuticos representam uma minoria. Visto se tratar de uma área farmacêutica, é preocupante e considero ser uma ameaça ao estatuto do farmacêutico e, também, para a empregabilidade do mesmo neste setor.

### **2.4.2. Mercados concorrentes e constantes mudanças**

Num mercado em constante mudança e cada vez mais competitivo, apostar na melhoria contínua e ajustar modelos de negócio às novas exigências mundiais é crucial, o que nem sempre é fácil, tendo em conta que os investimentos em indústria são elevadíssimos.

Também as constantes alterações no ambiente regulamentar, face à acelerada evolução e exigências do mercado, revelam-se uma ameaça à capacidade competitiva de empresas que não consigam manter-se atualizadas.

### **3. Conclusão**

Num curso superior com um elevado leque de saídas profissionais, como o MICE, ter a possibilidade de experimentar cada área é uma mais-valia num mercado de trabalho tão competitivo. O estágio curricular na Farmalabor foi o meu primeiro contacto com a IF, área que sempre me despertou grande interesse e curiosidade.

Ao concluir esta experiência, considero ter sido fulcral para o meu desenvolvimento, tanto a nível pessoal como profissional. O estágio permitiu-me cimentar e aplicar conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso, como também obter novas competências. Percebi a importância e a complexidade do departamento de CQ numa IF, uma vez que está envolvido em todas as decisões que podem afetar a qualidade de um produto e, conseqüentemente, colocar em risco a saúde pública.

Desta forma, quero agradecer e deixar uma palavra de apreço à FFUC, por me ter permitido o acesso a esta oportunidade, e à Farmalabor e a todos os seus colaboradores, por tornarem o meu primeiro contacto com a IF tão positivo, enriquecedor e gratificante.

#### **4. Referências Bibliográficas**

- (1) GRUPO MEDINFAR - **Farmalabor**. Grupo Medinfar. [Acedido a 1 de março de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.medinfar.pt/farmalabor/>
- (2) GRUPO MEDINFAR - **O Grupo**. Grupo Medinfar. [Acedido a 1 de março de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.medinfar.pt/o-grupo/>
- (3) EUROPEAN COMMISSION - **The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Chapter 1: Pharmaceutical Quality System**. EudraLex. [Acedido a 15 de março de 2019]. Disponível na Internet: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1\\_2013-01\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf)
- (4) TYPE SOLUTION. Produtos - **Analizador Raman portátil TruScan RM**. [Acedido a 16 de março de 2019]. Disponível na Internet: [https://www.typesolution.pt/pt/produto\\_detalhe/608/analizador-raman-portatil-truscan](https://www.typesolution.pt/pt/produto_detalhe/608/analizador-raman-portatil-truscan)
- (5) EUROPEAN COMMISSION - **The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Chapter 6: Quality Control**. EudraLex. [Acedido a 15 de março de 2019]. Disponível na Internet: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-11\\_vol4\\_chapter\\_6.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-11_vol4_chapter_6.pdf)
- (6) EUROPEAN COMMISSION - **The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Chapter 4: Documentation**. EudraLex. [Acedido a 15 de março de 2019]. Disponível na Internet: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4\\_01-2011\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf)
- (7) GRUPO MEDINFAR - **Medinfar no mundo**. Grupo Medinfar. [Acedido a 1 de março de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.medinfar.pt/medinfar-no-mundo/>

**Parte II - Relatório de Estágio de Farmácia Comunitária**

Farmácia de Celas

Diretora Técnica: Dra. Cláudia Silvestre

## **Lista de Abreviaturas**

**APA** - Agência Portuguesa do Ambiente

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**MSRM** - Medicamento Sujeito a Receita Médica

**PIM** - Preparação Individualizada da Medicação

**PNV** - Plano Nacional de Vacinação

**PVP** - Preço de Venda ao Público

**SNS** - Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## **I. Introdução**

O farmacêutico, além de especialista do medicamento, é um agente de saúde pública, que procura prestar continuamente um serviço de qualidade. Assim, intervém de forma ativa na saúde da população, sendo o bem-estar do utente a sua maior preocupação.

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária é parte obrigatória do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e assume um papel de extrema importância na formação de todos os futuros farmacêuticos.

O referido estágio realizou-se na Farmácia de Celas, em Coimbra, entre o dia 1 de abril e 26 de julho do presente ano, sob a orientação da Diretora Técnica da farmácia, Dra. Cláudia Silvestre.

A Farmácia de Celas, fundada em 1957 e anteriormente designada de Farmácia Montes Claros, está localizada na Estrada de Coselhas e, como tal, junto das principais vias de acesso aos diversos hospitais de Coimbra. Integra o grupo maisfarmácia, criado aquando da crise económica e é, atualmente, constituído por cerca de 150 farmácias que partilham os mesmos ideais, procurando maximizar o potencial de vendas (1,2).

O presente relatório consiste numa análise SWOT, em que são abordados os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*), bem como as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) sentidas durante a realização do mesmo.

## **2. Análise SWOT**

### **2.1. Pontos Fortes**

#### **2.1.1. Equipa**

A Farmácia de Celas é constituída por uma equipa de excelentes profissionais, que desde o primeiro dia e, ao longo dos quatro meses de estágio, se mostrou disponível para transmitir conhecimentos e esclarecer quaisquer dúvidas. Considero ter sido essencial a intervenção de cada elemento da equipa durante os primeiros atendimentos ao público, contribuindo para aumentar a minha segurança e autonomia durante o aconselhamento farmacêutico.

Tendo como missão um aconselhamento de excelência, realço a organização exímia e a capacidade demonstrada em toda a gestão e logística que está envolvida numa farmácia.

Desta forma, estou grata a cada elemento, por ter tornado esta experiência muito mais enriquecedora e desafiante.

#### **2.1.2. Localização**

A Farmácia de Celas localiza-se no início da Estrada de Coselhas, junto da circular interna e externa e, desta forma, próxima dos principais hospitais da cidade (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospital Pediátrico, CUF e Hospital da Luz). Apresenta-se, assim, como uma farmácia de passagem, para utentes provenientes do meio hospitalar e, também, como uma farmácia local, para utentes habituais, oriundos da zona onde se encontra.

Pela sua localização surgem alguns serviços que a farmácia presta, nomeadamente a preparação de medicamentos manipulados. Realço, também, a existência de um grande número de medicamentos para o tratamento da infertilidade, medicamentos que pelo seu elevado custo e potencial desequilíbrio financeiro que acarretam, nem todas as farmácias disponibilizam.

Desta forma e enquanto estagiária, considero a sua localização um ponto forte por me ter dado a oportunidade de fazer aconselhamentos distintos e tornar-me numa farmacêutica versátil, resultado dos utentes díspares que a farmácia recebe.

#### **2.1.3. Filosofia *Kaisen***

O termo *Kaisen* tem origem na cultura japonesa e defende a melhoria contínua das organizações através do envolvimento de todos os seus membros (3).

Desta forma, a filosofia *Kaizen* pretende aprimorar a capacidade de resposta ao cliente, reduzir o desperdício e aumentar a rentabilidade da farmácia.

A Farmácia de Celas implementou esta filosofia, na qual toda a equipa está envolvida, expondo as suas opiniões e pontos de vista, com o intuito de resolver problemas e obter, diariamente, melhores resultados. Alguns exemplos da sua aplicação, visível em toda a farmácia, são:

- A existência de um placar, numa zona de passagem, onde são visíveis os objetivos implementados e os resultados dos mesmos, sugestões de melhoria contínua, atividades que estão a decorrer na farmácia, nomeadamente as promoções em vigor. E, também, as funções de cada elemento da equipa, sob a forma de ciclo PDCA (do inglês: *Plan, Do, Check e Act*);
- Zonas específicas e bem sinalizadas para cada objeto, tendo como propósito a fácil localização de cada um e, deste modo, economizar tempo na procura dos mesmos;
- Reuniões breves, nas quais também participei, com o intuito de discutir resultados e expor novas ideias e estratégias para o melhor funcionamento da farmácia.

Desta forma, o contacto com a filosofia *Kaisen* evidenciou-se como um ponto forte do meu estágio, considerando ter sido uma excelente oportunidade de aprendizagem e melhoria, profissional e pessoal, com um impacto positivo ao nível da produtividade, organização e motivação.

#### **2.1.4. Dinamização e gestão do espaço físico da farmácia**

Um dos pontos fortes desta farmácia é o aconselhamento de excelência por que prima diariamente. Assim, além de excelentes profissionais de saúde, a Doutora Cláudia e toda a sua equipa são pessoas proativas e inovadoras, preocupadas constantemente com a atualização da farmácia, face ao mercado e à concorrência. O objetivo consiste em criar um espaço acolhedor e cativante, de forma a estimular os utentes a comprarem mais produtos, para além dos que são imprescindíveis à sua saúde.

Durante o decorrer do estágio percebi a importância de dinamizar o espaço e rentabilizar os produtos que existem na farmácia, de forma a criar oportunidades de venda. Pude também observar e colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos em unidades curriculares como Organização e Gestão Farmacêutica e Marketing Farmacêutico, nomeadamente ao nível da arrumação dos produtos nas gôndolas e nos lineares, criando zonas quentes ou zonas frias, consoante a intenção e verificar como diferentes estratégias influenciam o número de vendas.

A existência de campanhas e a divulgação das mesmas e de produtos nas redes sociais, como *Facebook*, *Instagram* e no site da farmácia, a disposição de produtos, tendo em conta a



época sazonal ou a época festiva, e a constante renovação dos mesmos são estratégias que contribuem positivamente para aumentar o fluxo de utentes na farmácia e, conseqüentemente, o número que a ela se fidelizam.

#### **2.1.5. Serviços Farmacêuticos diferenciados**

A Farmácia de Celas não é apenas um espaço de dispensa de medicamentos, mas sim um espaço que visa a promoção de saúde e bem-estar. Desta forma, disponibiliza aos seus utentes um vasto leque de serviços farmacêuticos, designadamente:

- Administração de vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação (PNV) e injetáveis;
- Determinação de parâmetros bioquímicos, tais como glicemia, tensão arterial, colesterol e triglicéridos;
- Preparação Individualizada da Medicação (PIM), serviço através do qual o farmacêutico organiza a medicação do utente numa embalagem única semanal, de acordo com a posologia prescrita (4).

Disponibiliza também serviços prestados por profissionais externos à farmácia, como consultas de nutrição e podologia, *shiatsu* e fotodepilação, entre outros.

Durante o estágio foi-me permitido fazer a medição da tensão arterial, observar a determinação da glicemia e a administração de um injetável via subcutânea. Considero ser um ponto forte do meu estágio, uma vez que me permitiu aplicar conhecimentos teóricos relativamente à realização das medições e interpretação dos resultados e, por me ter possibilitado dialogar com os utentes, esclarecer-lhes dúvidas e sensibilizá-los para a adoção de hábitos de vida mais saudáveis.

Tive, também, a oportunidade de efetuar a PIM de alguns utentes, considerando ser um método bastante útil e necessário em doentes idosos, analfabetos, com autonomia reduzida e/ou polimedicados, traduzindo-se numa maior adesão à terapêutica pela facilidade em tomar o medicamento certo, na dose e à hora certa e, conseqüentemente, num aumento da efetividade e segurança.

#### **2.1.6. Preparação de medicamentos manipulados**

Embora em menor número, a preparação de medicamentos manipulados é ainda uma realidade em algumas farmácias, sendo um serviço de grande importância em determinadas situações de pediatria, certas patologias ou condições fisiológicas, ou quando é necessário o ajuste de dose ou forma farmacêutica. Assim sendo, é um processo de grande

responsabilidade, que exige uma elevada concentração por parte de quem o está a realizar, tal como de instalações e equipamentos apropriados.

Para cada manipulado é necessário efetuar o registo da realização do mesmo num documento próprio (ficha de preparação), que contém informação relativa às matérias-primas, à preparação, tipo de embalagem, prazo de utilização, condições de conservação e cálculo do preço de venda. Anexado a este documento consta, ainda, uma cópia da receita médica do medicamento manipulado, o método de preparação, um exemplar do rótulo e a validação de pesagem.

Durante o estágio pude observar todo o processo que envolve a preparação de medicamentos manipulados e elaborar alguns, sob a supervisão da farmacêutica responsável. Considero ser um ponto forte, uma vez que me permitiu colocar em prática conhecimentos adquiridos em unidades curriculares como Farmácia Galénica. A título de exemplo destaco a preparação de Suspensão Oral de Propanolol a 5 mg/ ml, um  $\beta$ -bloqueante utilizado no tratamento de hipertensão.

#### **2.1.7. Diversidade nas tarefas desempenhadas**

Este estágio superou todas as expectativas, considerando ter sido essencial no culminar do MICF, uma vez que me foi dada a oportunidade de passar pelas diversas áreas de atuação do farmacêutico na farmácia comunitária.

Numa fase inicial comecei por realizar tarefas em *backoffice*, nomeadamente a receção e criação de encomendas, sendo que estas podem ser encomendas diárias (geridas pelo SIFARMA 2000<sup>®</sup>, tendo em conta o *stock* mínimo e máximo de cada produto), encomendas instantâneas (realizadas maioritariamente durante o atendimento, quando há falta de um certo produto) e encomendas diretas aos laboratórios. No final da receção de cada encomenda, procedia-se à arrumação dos produtos em locais próprios, isto é, os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e com maior rotação no *cockpit* (gavetas de atendimento rápido), os restantes MSRM nas gavetas em *backoffice*, a maioria dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) nos lineares e os medicamentos que requerem conservação a frio, no frigorífico. Esta tarefa permitiu-me memorizar os locais de arrumação dos variados produtos e, conseqüentemente, facilitar a procura dos mesmos durante o atendimento ao público.

No início, realizei também o controlo de *stocks*, que consiste em efetuar a contagem física dos produtos e verificar o prazo de validade, confirmando se está em conformidade com os dados registados informaticamente. Embora cansativa, esta tarefa é muito

importante, uma vez que permite detetar erros de *stock* e, mais uma vez, memorizar os locais de arrumação dos produtos.

Com o passar do tempo foi-me explicado todo o procedimento necessário para realizar a devolução de produtos, assim como a regularizar devoluções e notas de crédito.

Após esta fase inicial, comecei a observar atendimentos, o que me permitiu perceber melhor o funcionamento do SIFARMA 2000<sup>®</sup>, diminuir a insegurança que sentia e aprender a lidar com situações menos agradáveis que pudessem ocorrer. Enquanto estagiária, esta é uma excelente oportunidade para aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos, sendo as unidades curriculares de Farmacologia, Farmacoterapia, Farmácia Clínica, Indicação Farmacêutica e Fitoterapia, entre outras, fundamentais para exercer esta função.

O atendimento ao público foi, de facto, a tarefa mais difícil, mas também a mais desafiante e enriquecedora. Diariamente existiam atendimentos diferentes e, como tal, todos os dias sentia que era colocada à prova, tendo a noção da responsabilidade que o farmacêutico assume ao ser, muitas vezes, o primeiro contacto dos utentes antes de uma consulta médica. Adicionalmente, o contacto com o público permitiu-me desenvolver competências que considero essenciais, nomeadamente a capacidade de comunicação, o espírito crítico, a autonomia e a destreza informática.

Como referi anteriormente tive, também, a oportunidade de observar e realizar a preparação de medicamentos manipulados e outros serviços que a farmácia disponibiliza como a realização de PIM e a medição da tensão arterial.

A passagem por todas estas áreas permitiu-me desempenhar uma série de funções distintas, fundamentais para a minha formação enquanto futura farmacêutica. Assim, considero um ponto forte do meu estágio, uma vez que me proporcionou uma visão global das tarefas que o farmacêutico pode executar, desde tarefas de *backoffice* e atendimento ao público até tarefas de *marketing*, através da elaboração de cartazes relativos a campanhas ou divulgação de produtos nas redes sociais.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Lacunas do MICF**

O MICF possui um plano de estudos diversificado e abrangente, com uma elevada carga teórica, razão pela qual proporciona uma enorme variedade de saídas profissionais. No entanto, uma vez que existe muita informação para ser assimilada, há sempre perda de alguma e, apesar da melhoria significativa no seu último programa curricular, continuam a existir lacunas.

Realço a incapacidade que senti no aconselhamento aos utentes em determinadas áreas, como veterinária, cosmética e puericultura, tendo de recorrer ao apoio e sabedoria da equipa técnica. As formações a que pude estar presente contribuíram, também, para adquirir novos conhecimentos e realizar estes aconselhamentos com mais autonomia e credibilidade, permitindo superar estas dificuldades.

Considero ainda que o plano de estudos poderia englobar novas unidades curriculares, que a meu ver fariam todo o sentido para realizar determinadas funções, relacionadas com todo o processo de gestão, participações, seguros de saúde, entre outras, que dificultavam o atendimento.

### **2.2.2. Desacreditação dos estagiários**

Embora num número reduzido, por vezes havia utentes que não queriam ou tinham receio de ser atendidos por nós, estagiários, por não nos conhecerem e pela falta de confiança nos nossos conhecimentos. Ao longo do tempo, essa confiança começou a crescer com alguns utentes, contudo existiam sempre aqueles que preferiam esperar por um elemento da equipa técnica da farmácia. Considerei este facto um ponto fraco uma vez que são situações que geram algum incómodo e perda de confiança.

Em contrapartida, havia utentes que, sabendo que estávamos na farmácia para aprender, nos colocavam à vontade para esclarecer dúvidas e que acreditavam na qualidade do nosso aconselhamento, o que era gratificante.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Formações externas**

No decorrer do estágio surgiu a oportunidade de assistir a algumas formações que me permitiram adquirir novos conhecimentos e consolidar outros.

Como referi anteriormente, num curso como o MICF é muito difícil aprofundar devidamente conhecimentos relativos a determinadas áreas, como é o caso da dermofarmácia e cosmética. Assim, formações da *Caudalie* e da *MartiDerm*, onde pude estar presente, revelaram-se uma mais-valia, contribuindo para o meu crescimento profissional e, consequentemente, para uma melhor performance no aconselhamento farmacêutico.

Para além das formações referidas, participei ainda em outras, onde foram abordadas temáticas como a intervenção farmacêutica nas infeções vaginais, no olho seco e na higiene oral. Estas formações, promovidas por diversos laboratórios, têm como objetivo reforçar as características de medicamentos e produtos já existentes no mercado e dar a conhecer novos, sendo essenciais para um aconselhamento mais claro e eficaz.

### **2.3.2. Prescrição por receita eletrónica desmaterializada**

A diminuição do número de receitas manuais e a existência da receita eletrónica desmaterializada, que adquiriu um carácter obrigatório em abril de 2016, constituíram um enorme avanço na área da saúde (5). Este modelo eletrónico permite, aos médicos, a prescrição simultânea de diferentes tipologias de medicamentos e, aos utentes, adquirir no momento os medicamentos que pretendem e que são indispensáveis, podendo levantar os restantes numa outra altura e em qualquer farmácia (5). Estas receitas facilitaram também o trabalho do farmacêutico ao permitirem uma maior rapidez, eficácia e segurança no ato da dispensa, pela diminuição dos erros inerentes às receitas manuais, por controlar automaticamente os prazos de validade e por agilizar o processo de conferência do receituário.

Ainda assim, as receitas manuais continuam a existir (em casos de falência do sistema informático, por exemplo) tendo-me deparado com algumas, o que tornou o meu estágio mais completo.

### **2.3.3. Locais de venda de MNSRM**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) podem ser vendidos fora das farmácias, em locais que cumpram os requisitos legais e regulamentares (6).

Desta forma, estes locais tornaram-se uma alternativa às farmácias na dispensa de MNSRM, gerando alguma competição no mercado farmacêutico.

No entanto, considero a sua existência uma oportunidade de valorização do farmacêutico enquanto especialista do medicamento e agente promotor da saúde pública, sendo o único que detém o conhecimento científico adequado para aconselhar em situações de automedicação e indicação farmacêutica, de forma a minimizar as reações adversas e as interações entre medicamentos. Julgo ser uma forma de nos distanciarmos do papel de simples vendedores, uma vez que os utentes se dirigem à farmácia porque desejam um atendimento diferenciado, característico destas.

### **2.3.4. Programa Valormed**

A Valormed – sociedade sem fins lucrativos tutelada pela Agência Portuguesa do Ambiente (APA) e constituída pelos diversos agentes da cadeia do medicamento – foi criada em 1999 e assume a responsabilidade na gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora do prazo ou fora de uso, de forma a evitar que estes estejam “acessíveis” como qualquer outro resíduo urbano, o que contribui para a saúde pública (7).

Numa altura em que somos alertados constantemente para a necessidade de preservar e conservar o ambiente, as farmácias assumem um papel fundamental por serem um local de entrega e deposição destes resíduos especiais que, posteriormente, são processados em estações de tratamento adequadas.

Durante o estágio tive a oportunidade de promover este sistema junto dos utentes, sensibilizando-os para o uso racional do medicamento e para a importância das boas práticas ambientais.

### **2.3.5. Testers e amostras gratuitas**

É fulcral que o farmacêutico tenha plena confiança no aconselhamento que realiza. No entanto e perante utentes que, muitas vezes, são céticos na compra de novos produtos, por não os conhecerem, pelo seu custo ou por experiências menos positivas, considero a existência de testers e amostras gratuitas de cosméticos e outros produtos de venda livre uma mais-valia. Além da felicidade expressa pelos utentes em poderem conhecer produtos novos, de forma gratuita, permite que criem uma opinião fundamentada na experiência própria e, assim, facilita compras futuras.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Crise económica**

A crise financeira em Portugal afetou diversos setores de atividade e as farmácias comunitárias não foram exceção. Desta forma, as farmácias têm sofrido um período económico debilitante, resultado de medidas políticas que ocorreram sobretudo após 2007 e que tiveram uma grande influência na evolução do mercado e na performance do setor farmacêutico (8). A propriedade das farmácias deixou de ser exclusiva do farmacêutico, a redução dos preços dos medicamentos, das margens de lucro e a alteração das regras de preços são alguns exemplos de medidas que prejudicaram o setor (8).

Assim, o principal fator diferenciador dos resultados atingidos pelas farmácias, que lutam para não entrar em falência, é a qualidade da gestão que é praticada, exigindo competências adequadas por parte dos proprietários ou gestores de farmácia.

Posto isto, as farmácias viram-se obrigadas a reduzir meios financeiros para contratar novos farmacêuticos e a diminuir o rendimento destes, tornando-se esta situação uma ameaça, principalmente a farmacêuticos que estão a iniciar carreira.

#### **2.4.2. Medicamentos esgotados e alterações de preços e participações**

De acordo com o estatuto do medicamento, este é uma substância ou conjunto de substâncias com propriedades curativas ou preventivas de doenças ou dos seus sintomas (9). Assim, o medicamento possui um elevado valor para o utente, considerado por muitos como uma necessidade primária, permitindo uma melhor qualidade de vida e, também, uma maior esperança de vida.

Durante o período de estágio, muitos foram os casos de medicamentos esgotados, o que implicava que o utente tomasse uma decisão, aguardar ou mudar de laboratório, caso existam alternativas. Alguns exemplos são o Lasix<sup>®</sup> 40 mg, o Eutirox<sup>®</sup> (todas as dosagens) e a Aspirina<sup>®</sup> GR. Situações que, na minha opinião, além de poderem colocar em causa a saúde dos utentes, também descredibilizam o farmacêutico e originam momentos desagradáveis pela insatisfação dos mesmos, ao não conseguirem adquirir o medicamento que precisam.

Desta forma, e para tentar remediar esta situação, uma das tarefas diárias dos estagiários era verificar a lista de medicamentos esgotados, com o intuito de confirmar se já estariam disponíveis ou rateados e, assim, repor os *stocks*.

Também as constantes alterações no PVP (preço de venda ao público) e participações dos MSRM, definidos pelo estado, suscitam conflitos com os utentes, que acreditam serem decisões da responsabilidade da farmácia. Saber comunicar com eles é crucial para que entendam a nossa posição, o que, muitas vezes, não é fácil.

Deste modo, considero estas duas situações uma ameaça à credibilidade das farmácias e do próprio Serviço Nacional de Saúde (SNS).

#### **2.4.3. Conceito de medicamento genérico na sociedade**

De acordo com o INFARMED, um medicamento genérico é “um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca”, sendo a sua introdução no mercado dependente da realização de rigorosos estudos de biodisponibilidade, que garantem a bioequivalência com o medicamento de referência (10).

Atualmente, devido à implementação da prescrição por DCI (denominação comum internacional), os utentes podem optar por adquirir o medicamento de marca ou o genérico, de acordo com a sua preferência.

No entanto, quando questionados, um considerável número de utentes opta pelo medicamento de marca, referindo que o genérico não é igual. Assim, considero ser uma ameaça, quando existem utentes que se recusam a adquirir a medicação crónica por indisponibilidade do medicamento de marca.

Desta forma, o farmacêutico assume um papel preponderante na desmistificação do receio e desconfiança dos utentes quanto à segurança e eficácia destes medicamentos.

### **3. Casos Práticos**

Apresento dois exemplos de casos clínicos, com os quais me deparei frequentemente, onde pude aplicar os meus conhecimentos científicos.

#### **3.1. Desconforto vaginal**

Uma utente, cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de ardor e prurido vaginal. Após questionar a utente relativamente a outros sintomas, esta respondeu que notou um corrimento vaginal espesso e esbranquiçado mas que não tinha qualquer desconforto a nível urinário.

Desta forma, referi que a sintomatologia poderia estar associada a uma infeção fúngica vaginal, geralmente causada pelo fungo oportunista da flora vaginal *Candida albicans*. Aconselhei o MNSRM Candiset<sup>®</sup>, um creme vaginal que contém 10 mg/g de clotrimazol (antifúngico) para aplicar com o auxílio de um aplicador, uma vez por dia, à noite, durante sete dias (11).

Realcei a importância dos hábitos de higiene íntima, pelo que aconselhei o Lactacyd Pharma Suavizante, adequado para mulheres com infeção ou irritações vaginais, pelo efeito calmante que promove e, também, o uso de roupa íntima de algodão, não muito apertada.

Por fim, alertei a utente que deveria consultar um médico, caso os sintomas não melhorassem.

#### **3.2. Dor de garganta**

Uma utente apresenta-se na farmácia solicitando algo para a filha, com 18 anos e sem qualquer problema de saúde, que se queixa de dores de garganta. Questionei a utente relativamente a outros sinais como febre, dor em ingerir líquidos e se já tinha tomado algum analgésico, pelo que me responde que a filha sente a garganta inflamada e alguma dor em engolir, não tendo tomado nada.

Assim, aconselhei Strepfen<sup>®</sup>, cuja substância ativa é o flurbiprofeno, um anti-inflamatório, podendo optar por pastilhas que, por favorecerem a produção de saliva, lubrificam a garganta e acalmam as dores. Deveria dissolver uma pastilha na boca, cada 3 a 6 horas, não mais que cinco por dia e poderia escolher o sabor, mel e limão (contraindicado em diabéticos) ou laranja sem açúcar (12).



Realcei a importância de ingerir líquidos, nem muito quentes nem muito frios, com pequenas quantidades de mel, pelo efeito suavizante que este proporciona e de evitar zonas com fumo e ares-condicionados. Por fim, alertei também para não tomar, concomitantemente, outro anti-inflamatório, como o Brufen<sup>®</sup>, uma vez que poderá aumentar o risco de efeitos adversos.

#### **4. Conclusão**

Ao concluir esta experiência e apesar de algumas dificuldades, considero ter sido muito importante para o meu desenvolvimento, tanto a nível pessoal como profissional.

O estágio permitiu-me cimentar e aplicar conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso, como também obter novas competências, ao nível da comunicação, autonomia, gestão de tempo, trabalho de equipa, empatia, entre outras, que considero fundamentais à atividade farmacêutica.

Percebi rapidamente a importância que o farmacêutico tem na sociedade, enquanto agente promotor da saúde e bem-estar. E guardo, na memória, todos os sorrisos e agradecimentos de utentes, que deixam a sensação de missão cumprida e a vontade de fazer mais e melhor a cada dia.

Desta forma, quero agradecer e deixar uma palavra de apreço a toda a equipa da Farmácia de Celas, Dra. Cláudia, Dra. Catarina, Dra. Rita, Cristina e Isabel, pela simpatia, profissionalismo e confiança com que me acolheram, tornando esta experiência tão positiva e enriquecedora.

Posso afirmar que, após estes quatro meses, estou mais segura e confiante para iniciar a minha vida profissional e desempenhar o meu papel enquanto farmacêutica.

## 5. Referências Bibliográficas

- (1) FARMÁCIA DE CELAS - **Localização**. [Acedido a 2 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciadecelas.pt/index/index/page/inaicio>
- (2) MAISFARMÁCIA - **Sobre**. [Acedido a 2 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.maisfarmacia.org/sobre>
- (3) KAIZEN INSTITUTE - **Significado de Kaizen**. [Acedido a 8 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>
- (4) Norma geral de Preparação Individualizada da Medicação (PIM), nº 30-NGE-00-010-02 de 9 de outubro de 2018, Ordem dos Farmacêuticos.
- (5) SPMS - SERVIÇOS PARTILHADOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Receita sem Papel**. [Acedido a 20 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>
- (6) Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto de 2005 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, nº 156 de 16 de Agosto de 2005.
- (7) VALORMED - **Quem somos**. [Acedido a 22 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
- (8) REVISTA PORTUGUESA DE FARMACOTERAPIA - **As farmácias e a crise económica em Portugal: um estudo de caso**. 7 (2015), 239-240.
- (9) Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto de 2006 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, nº 167 de 30 de Agosto de 2006.
- (10) INFARMED, I.P. - **O que é um medicamento genérico**. [Acedido a 27 de julho de 2019] Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-areatransversal/medicamentos\\_uso\\_humano/muh\\_medicamentos\\_genericos](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-areatransversal/medicamentos_uso_humano/muh_medicamentos_genericos)
- (11) INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento Candiset® 10 mg/g, Creme vaginal**. [Acedido a 30 de julho de 2019] Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=627702&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=627702&tipo_doc=rcm)
- (12) INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento Srepfen® 8,75 mg pastilhas**. [Acedido a 1 de agosto de 2019] Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=31887&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31887&tipo_doc=rcm)

**Parte III – Monografia**

**Fitoterapia no tratamento complementar da  
*Diabetes Mellitus***

Orientador:

Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha

## **Lista de Abreviaturas**

**ADO** - Antidiabéticos Oraís

**AMPK** - *AMP-activated protein kinase*

**ARE** - *Antioxidant Response Elements*

**DCV** - Doença Cardiovascular

**DGS** - Direção Geral de Saúde

**DM** - *Diabetes Mellitus*

**DM1** - *Diabetes Mellitus* tipo I

**DM2** - *Diabetes Mellitus* tipo I

**EEFO** - Extrato Etanólico de Folhas de Oliveira

**EEGS** - Extrato Etanólico de *Gymnema sylvestre*

**GLUT2** - Transportador de glicose tipo 2

**GLUT4** - Transportador de glicose tipo 4

**HbA1c** - Hemoglobina glicada A1c

**IDF** - *International Diabetes Federation*

**iDPP-4** - Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4

**IMC** - Índice de Massa Corporal

**Keap1** - *Kelch-like ECH-associated protein 1*

**Nrf2** - *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*

**PAS** - Pressão Arterial Sistólica

**PTGO** - Prova de Tolerância à Glicose Oral

**RNS** - *Reactive Nitrogen Species*

**ROS** - *Reactive Oxygen Species*

**STZ** - Estreptozotocina

## **Lista de Figuras**

**Figura 1:** Estrutura química da Galegina e Metformina. (Adaptado de Rios JL *et al.*, 2015)

## **Lista de Tabelas**

**Tabela 1:** Resumo das plantas medicinais com efeitos benéficos evidenciados no controlo da Diabetes *Mellitus*.

**Tabela 2:** Exemplos de suplementos disponíveis no mercado.

## **Resumo**

Nas últimas décadas, a prevalência da *Diabetes Mellitus* (DM) aumentou significativamente, cerca de 425 milhões de pessoas vivem com esta doença em todo o mundo, o que corresponde a uma em cada onze pessoas.

A DM é uma doença crónica que resulta de uma deficiência na secreção e/ou ação da insulina. Esta deficiência traduz-se num estado de hiperglicemia crónico e, conseqüentemente, em problemas de saúde mais sérios, estando associada a elevadas taxas de mortalidade e morbidade.

De forma a contrariar este aumento que se tem verificado, a DM deve ser tratada e as suas complicações evitadas ou retardadas, através de rastreios, uma dieta equilibrada e atividade física regular, em conjunto com o tratamento farmacológico.

A utilização de produtos naturais, concomitantemente com medicamentos convencionais por pacientes com doenças crónicas, como a DM, tem aumentado. Muitos exercem efeitos hipoglicemiantes e, também, efeitos protetores benéficos nas suas complicações. No entanto, apesar da crescente procura por suplementos e produtos à base de plantas, estes requerem evidências clínicas mais conclusivas no que diz respeito à sua eficácia e segurança no controlo da DM.

Tendo em conta a possibilidade destes produtos exercerem efeitos secundários e originarem interações com outros medicamentos, os farmacêuticos assumem, mais uma vez, um papel relevante ao estarem atualizados relativamente ao seu uso e efeitos no controlo da doença, nomeadamente em doentes polimedicados e com outras patologias associadas.

**Palavras-chave:** *Diabetes Mellitus*; Fitoterapia; Plantas medicinais; Estudos clínicos; Suplementos; Atividade antidiabética.

## **Abstract**

In the last decades, the incidence of diabetes *mellitus* (DM) has significantly increased, about 425 million people live with this disease worldwide, which corresponds to one in eleven people.

DM is a chronic disease that results from a deficiency in insulin secretion and / or insulin action. This deficiency translates into a state of chronic hyperglycemia and consequently serious health problems, being associated with high rates of mortality and morbidity.

To counter this observed increase, DM should be treated and its complications avoided or delayed through screening, a balanced diet and regular physical activity combined with pharmacologic interventions.

The use of natural products combined with conventional therapy by patients with chronic disease such as DM has been increasing. Many have hypoglycemic effects as well as beneficial protective effects on their complications. However, despite the increasing demand for herbal supplements and products, they require more conclusive clinical evidence regarding their efficacy and safety in the management of DM.

These products may have side effects and may lead to interactions with other medicines, so pharmacists once again play a crucial role in being up to date on their use and effects in control of the disease, particularly in polymedicated patients and with other associated conditions.

**Keywords:** Diabetes *Mellitus*; Phytotherapy; Medicinal plants; Clinical studies; Supplements; Antidiabetic activity.

# **I. Diabetes Mellitus**

## **I.1. Contextualização**

A Diabetes Mellitus (DM) é definida como um grupo de doenças metabólicas de etiologia múltipla, que resulta de uma deficiência hereditária e/ou adquirida na produção de insulina pelo pâncreas ou pela ineficácia da insulina produzida. Esta deficiência traduz-se numa concentração aumentada de glicose no sangue, com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas (1,2).

Atualmente, a DM constitui um problema de saúde mundial, cerca de 425 milhões de pessoas têm diabetes e, segundo dados da *International Diabetes Federation (IDF)*, prevê-se que, em 2045, este número aumente para 629 milhões de pessoas. Esta patologia e as suas complicações representam uma importante causa de mortalidade e morbilidade, com graves implicações sociais, económicas e humanas (2-4).

Em Portugal, no ano de 2017, a prevalência estimada de DM na população com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos foi de 13,9%, o que equivale a mais de um milhão de indivíduos (3).

## **I.2. Função da insulina**

O pâncreas endócrino é formado pelos ilhéus de Langerhans, responsáveis pela secreção de hormonas essenciais à manutenção da homeostase da glicose, como a insulina e o glucagon. A secreção destas hormonas é controlada pelo sistema nervoso autónomo, direta e indiretamente, por inervação e pela alteração de fatores circulantes, respetivamente. A estimulação do sistema parassimpático aumenta a produção de insulina, enquanto a estimulação do sistema simpático reduz a secreção de insulina e aumenta a produção de glucagon (5,6).

A insulina, produzida nas células  $\beta$ , é a principal hormona que regula os níveis de glicose, sendo libertada em resposta às necessidades fisiológicas do organismo. O glucagon e a amilina, produzidos pelo pâncreas endócrino, e as incretinas, produzidas no intestino, também desempenham um papel importante na homeostase da glicose (6,7).

Numa situação pós-prandial verifica-se um aumento da glicemia e, conseqüentemente, a estimulação das células  $\beta$ . Estas possuem o transportador de glicose 2 (GLUT2) na membrana plasmática, que permite a entrada de glicose nas células, onde é fosforilada a glicose-6-fosfato, pela hexocinase. Através da glicólise forma-se piruvato, transportado até à mitocôndria, onde é convertido a acetil-CoA, que entra no ciclo de Krebs para produzir nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) e flavina adenina dinucleótido (FADH<sub>2</sub>) que, por sua vez, podem ser metabolizados para produzir adenosina trifosfato (ATP). Devido ao



aumento da relação ATP/ADP, os canais de  $K^+$  fecham-se, levando à despolarização da membrana e, conseqüentemente, à abertura dos canais de  $Ca^{2+}$ . Assim, este aumento do  $Ca^{2+}$  intracelular permite a exocitose da insulina armazenada. A insulina promove a entrada de glicose no músculo e tecido adiposo e o seu armazenamento no fígado sob a forma de glicogénio (7,8).

Em jejum verifica-se uma diminuição da glicemia e, conseqüentemente, a estimulação das células  $\alpha$  e a inibição das células  $\beta$ , ou seja, a libertação de glucagon e não de insulina. O glucagon estimula a degradação de glicogénio e a libertação de glicose na corrente sanguínea, o que provoca um aumento da glicemia (7).

Desta forma, embora exista uma grande variedade de fatores e macromoléculas que desempenham um papel importante, a concentração de glicose plasmática é o principal regulador da secreção de insulina pelas células  $\beta$  (8).

### **1.3. Tipos de Diabetes**

Este grupo de doenças inclui a Diabetes *Mellitus* tipo I (DMI) e a Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), entre outros tipos, como a diabetes gestacional, que ocorre durante a gravidez.

A DMI é menos comum e atinge, maioritariamente, crianças e jovens. É um distúrbio autoimune, caracterizado pelo défice de insulina associado à destruição das células  $\beta$ . Aparece de forma súbita e é sintomática, sendo a poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso alguns dos sintomas pela qual é caracterizada (4,9).

A DM2 ocorre em indivíduos que herdaram uma predisposição para a doença e o seu desenvolvimento está também associado a determinados fatores de risco, nomeadamente a maus hábitos de vida, como uma alimentação hipercalórica e o sedentarismo. É o tipo de diabetes mais frequente, correspondendo a cerca de 90% dos casos, e caracteriza-se por insulinoresistência, na qual o organismo é incapaz de responder à ação da insulina (2, 10). Esta insensibilidade à insulina contribui para o aumento da produção de glicose pelo fígado e para a diminuição da captação de glicose no músculo e tecido adiposo e, como tal, para um estado de hiperglicemia permanente, explicado por diferentes mecanismos moleculares (7,10,11).

A diabetes gestacional é uma condição temporária definida como uma intolerância aos hidratos de carbono, que surge durante a gravidez. As mulheres com esta condição estão associadas a um risco aumentado de complicações durante a gravidez e o parto e, mais tarde, de vir a desenvolver DM2 (12).

Adicionalmente, o termo pré-diabetes corresponde a um conjunto de alterações nos valores de glicemia, que se encontram ligeiramente elevados, mas não o suficiente para se considerar a existência de DM2, embora quase sempre preceda o seu diagnóstico (13).

#### **1.4. Complicações**

A DM está associada ao desenvolvimento de complicações a longo prazo, com elevado impacto na qualidade de vida. As complicações podem ser macrovasculares ou microvasculares, como a cardiomiopatia diabética e a nefropatia diabética, duas das principais causas de morte em pacientes diabéticos (14,15).

A hiperglicemia, a hiperlipidemia e a inflamação são as três principais deficiências metabólicas características da DM, capazes de estimular a formação de espécies reativas de oxigénio ou nitrogénio (ROS/RNS), sendo a produção excessiva destas espécies uma das principais causas do desenvolvimento de complicações (15,16). A glicosilação não enzimática de proteínas e lípidos, a ativação da proteína cinase C, com produção intracelular de produtos de glicação avançada e a ativação da via dos polióis são mecanismos conhecidos, pelos quais a hiperglicemia contribui para a progressão da DM e patogénese das suas complicações (12).

O *stress oxidativo* caracteriza-se pelo desequilíbrio entre a produção de ROS e a sua eliminação através de sistemas de proteção antioxidante (12). Este desempenha um papel significativo na progressão das doenças cardiovasculares (DCV), onde o Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) é o principal regulador da homeostase redox. O Nrf2 é amplamente distribuído em diversos tecidos e órgãos humanos e relaciona-se com a expressão de proteínas antioxidantes que atuam perante estímulos destrutivos (17).

Sob condições fisiológicas, o Nrf2, presente no citoplasma, liga-se ao KEAPI (*Kelch Like ECH Associated Protein 1*), o que medeia uma rápida ubiquitinação e, conseqüentemente, a degradação de Nrf2 pelo proteossoma. Nas células expostas ao *stress oxidativo* ou a compostos eletrofílicos, a ativação de Nrf2 envolve a oxidação dos principais resíduos de cisteína em KEAPI, permitindo a dissociação do complexo KEAPI / Nrf2 e a translocação de Nrf2 para o núcleo, onde se liga aos ARE, elementos de resposta antioxidante, nos genes que codificam enzimas antioxidantes, aumentando a sua expressão e, desta forma, desempenhando um papel de desintoxicação, redução da oxidação e da inflamação (15,17,18).

Assim, o Nrf2 é ativado por alterações no estado redox celular através da regulação positiva de antioxidantes, metabolizadores de xenobióticos e outras enzimas citoprotetoras para restaurar a homeostase (18).

## **1.5. Diagnóstico**

Segundo a norma da Direção-Geral da Saúde (DGS) relativa ao diagnóstico e classificação da DM, o diagnóstico desta patologia é realizado tendo em conta os seguintes parâmetros e valores para o plasma venoso:

- Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol / L); ou
- Sintomas clássicos, associados a glicemia ocasional  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol / L); ou
- Glicemia  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol / L) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose; ou
- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ .

Numa pessoa assintomática, o diagnóstico não deve ser baseado num único valor anormal de glicemia de jejum ou de HbA1c. Após uma a duas semanas deve ser realizada outra análise, que confirmará o diagnóstico (19).

## **1.6. Terapêutica Convencional**

Sendo a DM uma doença crónica complexa com impacto na qualidade de vida, o seu tratamento inclui não só a estabilização dos níveis de glicemia, como também o controlo de co-morbilidades e a prevenção de complicações a longo prazo. Desta forma, além da abordagem farmacológica, inclui alterações do estilo de vida, nomeadamente nos hábitos alimentares e de atividade física (2,11).

De forma a aumentar a efetividade da terapêutica, o tratamento deve ser individualizado e centrado no doente, devendo este assumir um papel ativo na gestão do mesmo. Os objetivos terapêuticos são estabelecidos tendo em conta variados aspetos, nomeadamente o risco de hipoglicemia, a presença de doença cardiovascular ou outras co-morbilidades, a esperança de vida, a atitude do doente perante a doença e, também, os aspetos económicos (2).

Na DMI o tratamento baseia-se na insulinoterapia, isto é, na administração de insulina por via subcutânea (9).

Atualmente, os medicamentos existentes no mercado para a DM2 possuem alvos distintos nas vias fisiológicas da doença, com diferentes efeitos a nível metabólico e diferentes perfis de efeitos adversos (5,11).

Com base no mecanismo de ação, os antidiabéticos orais (ADO) podem ser classificados em insulinossecretores, fármacos que atuam através da estimulação da secreção de insulina; insulinosensibilizadores, fármacos que reduzem a insulinoresistência periférica,

e os inibidores da alfa-glucosidase intestinal, caracterizados por retardarem a absorção dos hidratos de carbono (10,11).

De acordo com a norma da DGS relativa à Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto, a metformina (fármaco insulinosensibilizador, que atua independentemente da insulina) juntamente com medidas de correção do estilo de vida, constitui o fármaco de primeira linha, exceto quando existe intolerância ou contra-indicações ao seu uso. Nestes casos, recorre-se, como primeira opção, a uma sulfonilureia, fármacos insulinossecretores (3,20).

No entanto, deve recorrer-se à utilização da acarbose (um inibidor da  $\alpha$ -glicosidase) ou a um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (iDPP-4) sempre que um diabético tipo 2:

- Esteja medicado com uma sulfonilureia e com histórico de hipoglicemia;
- Tenha contra-indicação à utilização de sulfonilureias;
- Possua determinadas profissões, nomeadamente operadores de máquinas (20).

Os iDPP-4 estimulam a secreção de insulina ao inibirem a dipeptidil peptidase 4 e, conseqüentemente, aumentarem os níveis da incretina GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), revelando-se uma boa opção pela quase inexistência de efeitos secundários e por não requererem a titulação progressiva da dose aquando da sua introdução (2,14).

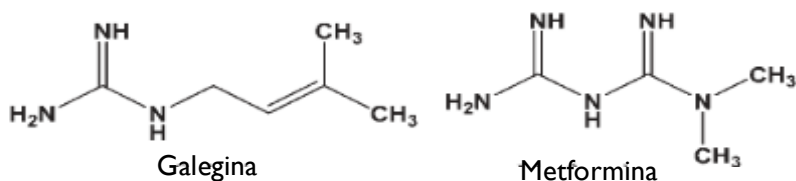
Geralmente, o tratamento inicial para a DM2 não inclui a insulino-terapia, sendo apenas usada quando a produção de insulina é insuficiente, ou seja, sempre que exista hiperglicemia marcadamente sintomática e/ou glicemias elevadas (330-350 mg/dL) ou HbA1c elevada (superior a 10%) (10,20).

A adição de um segundo fármaco só é feita após otimização das medidas não farmacológicas e da terapêutica com metformina (20). Decorridos três meses, se o valor-alvo de HbA1c não for atingido, uma das seguintes opções de tratamento associado à metformina, deve ser ponderada: sulfonilureia, nateglinida, acarbose, iDPP-4, pioglitazona ou insulina (quando HbA1c > 9%) (2,20).

Existe ainda a possibilidade de se fazer um tratamento com três fármacos através da adição de um terceiro ADO ou de insulina sempre que, ao fim de três a seis meses, o controlo dos níveis de glicemia permaneça inadequado e se tenha confirmado a adesão à terapêutica (2,20).

## 2. Plantas Medicinais na Diabetes Mellitus

A *Galega Officinalis* L. foi a primeira planta medicinal com efeito antidiabético evidenciado (12, 21). Em 1918, a galegina, um derivado de guanidina isolado desta planta, demonstrou ser responsável pela diminuição da glicemia, tendo sido utilizada no tratamento da DM. No entanto, durante a década de 1930 observou-se uma redução no seu uso devido à toxicidade que apresentava. A partir desta surgiram derivados sintéticos com estrutura química semelhante como a metformina, usada como fármaco de primeira linha na DM2 (22).



**Figura 1: Estrutura química da Galegina e Metformina.** (Adaptado de Rios JL et al., 2015)

Atualmente, existe uma crescente procura por produtos naturais à base de plantas, para fins medicinais e terapêuticos (17). Na DM, o uso de plantas medicinais tem como finalidade o melhor controlo dos níveis de glicemia. No entanto, a sua escolha depende de vários fatores, nomeadamente do tipo de diabetes e da existência de co-morbilidades, assim como da sua disponibilidade, acessibilidade e perfil de segurança, tendo em conta que se pretende evitar a existência de efeitos adversos e interações medicamentosas (14).

O principal problema na utilização de plantas relaciona-se com a elevada variabilidade de composição, influenciada por diversos fatores (como o clima, as condições de cultivo e de armazenamento) e pela falta de evidências clínicas que comprovem a sua eficácia e segurança (12,23).

A medicina tradicional e a etnobotânica são fontes de informação relativamente à segurança e aos efeitos biológicos de produtos fitoterápicos (23).

Durante os últimos anos, foram realizados estudos e publicadas diversas revisões relativas ao potencial antidiabético de produtos naturais e plantas medicinais. Por exemplo, Eddouks et al. compilaram 111 plantas medicinais com efeitos antidiabéticos na melhoria da sensibilidade à insulina (21).

Pela impossibilidade de descrever todas as plantas medicinais com efeito comprovado no controlo da DM, achei importante referir as que apresentam mais estudos clínicos, tendo em conta a pesquisa bibliográfica realizada, e que podem ser encontradas em suplementos, acessíveis no mercado. Desta forma, apresentarei exemplos de estudos que evidenciam as

propriedades antidiabéticas das plantas abordadas, assim como os seus constituintes ativos, possíveis mecanismos de ação e efeitos adversos, resumidos na tabela I, nos anexos.

### **2.1. *Trigonella foenum-graecum* L. (semente)**

O feno-grego, conhecido em Portugal como alforva, é uma planta da família *Fabaceae*, com origem na Índia, China e Norte de África (12,24).

Os compostos bioativos, aos quais se atribui a atividade hipoglicémica, são a 4-hidroxiisoleucina (aminoácido), trigonelina (alcaloide), diosgenina (sapogenina esteroide) e a fração solúvel de fibra alimentar presente nas sementes (12,23,25).

A atividade antidiabética da 4-hidroxiisoleucina deve-se à estimulação da libertação de insulina, na presença de elevadas concentrações de glicose, e à redução da sua resistência no músculo e /ou fígado (12,23). A trigonelina, além de possuir atividade antioxidante, atua na regeneração das células  $\beta$  pancreáticas e no aumento da secreção de insulina (23). No que diz respeito à diosgenina, a sua atividade hipoglicémica é explicada por vários mecanismos, nomeadamente a regeneração das células  $\beta$  e a estimulação da secreção de insulina, efeitos antioxidantes e a promoção da diferenciação de adipócitos e, conseqüentemente, o aumento da captação de glicose no tecido adiposo (12,23). Por outro lado, a fração solúvel da fibra do feno-grego demonstrou melhorar o controlo da glicemia em modelos animais, por reduzir a absorção de glicose no trato gastrointestinal (12,24).

Embora os resultados dos ensaios clínicos sejam substancialmente heterogêneos e as evidências sobre o impacto da sua suplementação, no controlo da diabetes, muito limitadas, existindo estudos que não demonstram qualquer benefício no seu uso, recentes revisões sistemáticas e metanálises concluem que as sementes de feno-grego (numa dose compreendida entre 5 e 100 g por dia) podem ser uma opção complementar promissora para o melhor controlo clínico da DM2, através da redução da glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e HbA1c (23-25).

Uma metanálise realizada por Neelakantan *et al.* (2014) e desenvolvida para integrar os resultados de vários ensaios clínicos relativos ao efeito do feno-grego, indicou uma diminuição significativa na glicemia de jejum em 0,96 mmol / L, na HbA1C em 0,85% e na glicemia pós-prandial em 2,19 mmol / L, quando comparado com grupos controlo (25). No entanto, vários estudos incluídos nesta metanálise têm uma má qualidade metodológica, uma vez que incluem tanto pacientes com DMI, como pacientes com DM2, assim como diferentes doses (variando de 1 a 100 g) e formulações de feno-grego, entre as quais o pó de semente, que em elevadas doses demonstrou efeitos mais fortes relativamente a outras. Em

relação aos efeitos adversos, a dispepsia, distensão abdominal leve e náuseas foram observados em alguns pacientes, sem ocorrência de efeitos adversos prejudiciais graves (25).

Um ensaio clínico concretizado recentemente por Nadji *et al.* (2019) teve como objetivo avaliar o efeito das sementes de *Trigonella foenum-graecum*, comparativamente com a glibenclamida em pacientes com DM2 não controlada. De forma aleatória, os 12 participantes foram distribuídos em dois grupos: o grupo 1, grupo de tratamento, e o grupo 2, grupo de controlo. No grupo de tratamento, os participantes receberam 2 g de feno-grego diárias, uma cápsula (500 mg) ao pequeno-almoço, duas cápsulas após o almoço e uma cápsula ao jantar. O grupo 2 recebeu 5 mg diárias de glibenclamida (Daonil®). Ambos os grupos continuaram o tratamento com metformina, sendo o feno-grego/ glibenclamida considerados adjuvantes no tratamento da diabetes. Foi possível concluir que a administração de feno-grego concomitantemente com a terapia convencional, durante três meses, reduziu os valores de glicemia de jejum, embora não tenha sido de forma significativa ( $p = 0,63$ ) e diminuiu, também, a HbA1c, não tendo atingido valores normais. Observou-se ainda, um aumento dos níveis séricos de insulina em jejum ( $p = 0,04$ ), bem como um aumento da relação HDL/ LDL. Em termos de segurança, não houve alteração significativa nos valores de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, nitrogénio ureico no sangue e creatinina nos dois grupos e não foram observados efeitos adversos no decorrer do estudo. Estes resultados permitem inferir que o feno-grego pode ser usado como terapia adjuvante para controlar a glicemia e poderá ter benefícios em pacientes diabéticos, que apresentem aterosclerose e hiperlipidemia. No entanto, são necessários mais estudos em animais e ensaios clínicos para se poder confirmar esta observação (26).

Estudos em animais mostraram que extratos de sementes desta planta têm o potencial de retardar a digestão enzimática de hidratos de carbono, reduzir a absorção gastrointestinal de glicose e, assim, reduzir os níveis de glicemia pós-prandial, propriedades atribuídas à fração de fibra solúvel. Adicionalmente, estimulam a captação de glicose nos tecidos periféricos e apresentam atividade insulínica nas células pancreáticas isoladas de ratos. Por outro lado, resultados de outros estudos em ratos diabéticos demonstram o aumento da sensibilidade à insulina e a redução dos níveis de glicemia de jejum, por ação da trigonelina (25).

Como é encontrado em abundância e a baixo custo em alguns países, o feno-grego é um fitoterápico amplamente usado, no entanto a sua eficácia no controlo da glicémia ainda não é clara, não havendo evidências conclusivas relativas a doses e preparações recomendadas (12,24). Assim, são necessários estudos com melhor qualidade metodológica para evidências mais conclusivas.

Importante realçar, também, o risco aumentado de hipoglicemia e de hemorragia ao usar suplementação com feno-grego em combinação com antidiabéticos orais e, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes, respetivamente (24,27).

## **2.2. *Cinnamomum spp.* (casca)**

Com origem no sudeste asiático, a canela é uma especiaria, obtida a partir da casca interna de várias espécies de árvores do género *Cinnamomum*, da família *Lauraceae* (28).

O óleo de casca de canela é usado, há séculos, na medicina Ayurveda para tratar diversas condições (29).

Hoje em dia, além de ser um condimento aromático, a canela tem sido amplamente utilizada em suplementos, comercialmente disponíveis, pelos seus efeitos benéficos evidenciados em estudos (12,28).

Há estudos *in vitro* e *in vivo* que demonstram que a canela melhora o controlo glicémico pela fosforilação do recetor de insulina, aumentando a sensibilidade à mesma e que está envolvida na produção de fatores de transcrição que modificam a resistência à insulina através da modulação de transportadores GLUT4, responsáveis pela entrada de glicose nas células (24,29).

Assim, os mecanismos pelos quais os suplementos com extrato de canela atuam na DM não estão completamente esclarecidos e os seus efeitos permanecem controversos devido aos resultados inconsistentes de estudos clínicos. No entanto, é de realçar que a maioria dos estudos foram realizados sob diferentes condições, variando a espécie de planta, forma de armazenamento e processamento (24,30).

A forma como a planta é processada é importante uma vez que diferentes extratos e pós, obtidos da casca pulverizada, contêm diferentes fitoquímicos e a composição destes também varia entre as espécies (12, 29). Vários estudos consideram que o efeito hipoglicemiante se deve ao cinamaldeído e às procianidinas, tanto do tipo A como do tipo B (29).

Num estudo recente, realizado por Sun *et al.* (2019), cujo objetivo era analisar o efeito na sensibilidade à insulina das seis principais procianidinas presentes na canela, concluiu-se que a procianidina CI do tipo B promove a diferenciação de pré-adipócitos induzida pela insulina e, nos adipócitos maduros, estimula a absorção de glicose através da translocação de GLUT4. Esta encontra-se em maior percentagem na *C. cassia* (23,3%), sendo que 200 mg/ kg do extrato desta planta melhoram significativamente a sensibilidade à insulina em murganhos diabéticos. Assim, ao contrário do que alguns estudos demonstraram, a ação benéfica das procianidinas na DM deve-se tanto às do tipo A, como às do tipo B. Enquanto as



procianidinas do tipo A conferem um efeito protetor sobre as células  $\beta$ , as do tipo B são responsáveis pela maior sensibilidade à insulina. Apesar de existirem estudos com animais que consideram extratos de canela como sensibilizadores de insulina, este é o primeiro a demonstrar a atividade da procianidina CI na regulação da função dos adipócitos (29).

Embora existam alguns estudos, nem todos evidenciam os efeitos benéficos da suplementação à base de canela no controlo da glicemia (30). A título de exemplo destaco um ensaio clínico realizado por Mirfeizi *et al.* (2015), que pretendia determinar os efeitos da canela e do mirtilo branco (*Vaccinium arctostaphylos L.*) no controlo dos níveis de glicemia, no perfil lipídico e no índice de massa corporal (IMC) em pacientes com DM2. Este ensaio, constituído por três grupos (um grupo controlo, ao qual foi administrado placebo, um grupo ao qual foi dado 1 g diária de canela e um outro, tratado com suplemento à base de mirtilo branco) e com duração de 3 meses, demonstrou que não houve diferenças significativas nos níveis de glicemia, na sensibilidade à insulina e no perfil lipídico entre os diferentes grupos. No entanto, permitiu concluir que o uso de suplementos com canela, em conjunto com o tratamento convencional, tem resultados positivos no controlo do peso, uma vez que se observaram diferenças significativas no IMC entre o grupo tratado com canela e o controlo (31).

Por outro lado, Anderson *et al.* (2015) realizaram, na China, um ensaio clínico de dupla ocultação, com a duração de dois meses, no qual pretendiam avaliar a eficácia do extrato aquoso de canela em adultos com hiperglicemia. Dos 137 participantes que terminaram o estudo, 64 constituíram o grupo de tratamento, ao qual era dado CinSulin<sup>®</sup> – cápsulas com extrato aquoso de canela, com mais de 4% de polifenóis de procianidinas tipo A, associadas a atividades potenciadoras de insulina, antioxidantes e anti-inflamatórias. O grupo de controlo, constituído por 73 participantes, recebeu cápsulas de placebo, 250 mg de farinha de trigo, com uma aparência semelhante às anteriores. Após os dois meses, no grupo controlo, as únicas alterações significativas foram o aumento dos triglicédeos, a diminuição do colesterol HDL e um aumento na pressão arterial sistólica (PAS). Por sua vez, no grupo tratado com CinSulin<sup>®</sup>, observou-se uma diminuição da glicemia de jejum de  $8,85 \pm 0,36$  para  $8,19 \pm 0,29$  mmol / L, em comparação com  $8,57 \pm 0,32$  para  $8,44 \pm 0,34$  mmol / L no grupo controlo, e uma redução na glicemia pós-prandial de  $15,09 \pm 0,57$  para  $13,3 \pm 0,55$  mmol / L, comparativamente com diferenças não significativas no grupo controlo, de  $14,18 \pm 0,60$  para  $13,74 \pm 0,58$  mmol / L. Também se observaram melhorias na sensibilidade à insulina, avaliada pelo HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*), de  $9.67 \pm 0.90$  para  $8.32 \pm 0.84$ . Relativamente ao perfil lipídico, o colesterol total diminuiu com a suplementação de extrato de canela, assim como o colesterol LDL. O colesterol HDL diminuiu e os

triglicerídeos aumentaram, tal como se verificou no grupo controlo. Assim, o uso deste suplemento foi associado a melhorias no controlo glicémico (30).

Relativamente às diversas espécies do género *Cinnamomum*, a *C. cassia* (conhecida por canela-chinesa) e a *C. zeylanicum* (caneleira-verdadeira) são as mais estudadas e diferem essencialmente na percentagem dos seus constituintes ativos. A *C. cassia* apresenta teores mais elevados de cumarina, associada a hepatotoxicidade, se em grandes quantidades e, embora tenha sido utilizada com segurança em ensaios clínicos até 4 meses, o seu uso requer uma maior precaução em pessoas com doença hepática. (4) Por outro lado, *C. zeylanicum* tem muito menos cumarina e é considerada mais eficaz na diabetes, mas não é tão acessível e é mais dispendiosa. Além disso, os estudos realizados com esta espécie são de curta duração e, portanto, insuficientes para observar mudanças na HbA1C (23,24).

Desta forma, os suplementos formulados com canela usados em conjunto com o tratamento convencional têm efeitos documentados no controlo da DM, por redução da glicemia e sem efeitos adversos evidenciados. No entanto, são necessários ensaios mais consistentes e com maior duração para apoiar o seu uso com total segurança.

### **2.3. *Panax* spp.(raiz)**

O ginseng é uma planta derivada de várias espécies da família *Araliaceae*, sendo o *Panax ginseng*, com origem na Ásia, usado há mais de 5000 anos na medicina tradicional chinesa devido à diversidade de propriedades que apresenta (23,32).

Das várias espécies estudadas no que respeita à sua atividade antidiabética, aquela sobre a qual existe maior evidência clínica é o ginseng americano - *Panax quinquefolius*, sendo a raiz a parte da planta mais usada para fins medicinais. Os constituintes ativos são os ginsenósidos, saponósidos triterpénicos tetracíclicos poli-hidroxiados, que permitem a distinção entre *P. quinquefolius* e outras espécies de *Panax*. No entanto, não se exclui a possibilidade de existirem outros devido à variedade de efeitos que apresenta (12,33).

Há evidências em estudos em animais e ensaios clínicos da ação de extratos de ginseng na normalização dos níveis de glicemia e na atenuação de complicações cardiovasculares (32,34). E, embora os mecanismos moleculares subjacentes a esses efeitos sejam pouco conhecidos, alguns estudos mostram que os ginsenósidos ativam a via da AMPK (*AMP-activated protein kinase*), resultando na supressão da gliconeogénese e de esteatose hepática (12,33).

O ensaio clínico realizado por Vuksan *et al.* (2018) pretendia avaliar a eficácia e segurança de extratos de ginseng americano como terapia complementar em indivíduos com DM2 controlada pelo tratamento convencional e aos quais foram dadas 3 g diárias de um

extrato de raiz desta planta. Foi possível concluir que o extrato de ginseng usado concomitantemente com o tratamento convencional é efetivo e seguro no controlo da diabetes, uma vez que, comparativamente com o placebo, extratos desta planta reduziram o valor de HbA1c (-0.29%;  $p = 0.041$ ), assim como a glicemia de jejum (-0.71 mmol/L;  $p = 0.008$ ). Estes efeitos foram acompanhados por uma redução na PAS, lípidos no sangue e por um aumento da formação de óxido nítrico, resultado da melhoria da função endotelial, o que permitiu inferir que extratos de ginseng podem contribuir para um melhor controlo dos fatores de risco cardiovasculares. Juntamente com a melhoria observada nos parâmetros glicémicos, houve também um aumento na secreção de insulina de aproximadamente 33% ( $p = 0,127$ ), o que sugere uma possível melhoria na função das células  $\beta$  (32).

Em termos de segurança, o uso de ginseng, apesar de geralmente ser seguro e bem tolerado, pode desencadear efeitos adversos, como insónia, distúrbios gastrointestinais e sintomas de depressão, quando usado em excesso, além do risco aumentado de hipoglicemia quando tomado em conjunto com medicamentos antidiabéticos (24,33). Para além disso, o seu uso pode diminuir a eficácia da terapia com varfarina, efeito evidenciado num estudo realizado por Yuan *et al.* (2004), onde pacientes saudáveis, que receberam 5 mg de varfarina por dia juntamente com 2 g diárias de ginseng americano, tiveram uma redução significativa da razão normalizada internacional (INR) após 2 semanas, em comparação com o placebo (33,35).

Adicionalmente, suplementos à base de ginseng não são recomendados em mulheres durante o período de gravidez e lactação, devido aos seus efeitos teratogénicos observados em embriões de ratos e murganhos, bem como pela falta de evidência clínica em mulheres em amamentação (33).

Embora os estudos publicados não confirmem uma dose diária ideal de ginseng, os seus resultados demonstram uma redução nos níveis de glicemia de jejum e de HbA1c (24). No entanto, para uma melhor avaliação da sua eficácia são necessários estudos clínicos com melhor qualidade metodológica, de maior duração e que usem preparações padronizadas de ginseng (12,32). O estudo de Vuksan *et al.* (2018), acima referido, apresenta certas limitações, nomeadamente na sua duração, que deveria ser superior para se poder fornecer uma melhor estimativa dos níveis de HbA1c. Para além disso, os resultados do estudo não se aplicam a outros tipos de ginseng, pois a sua composição varia entre os produtos comercialmente disponíveis e os métodos de extração utilizados (32).

Em relação aos efeitos do ginseng sobre os fatores de risco cardiovascular, as evidências baseiam-se, principalmente, em crenças tradicionais e estudos pré-clínicos, sendo necessários mais estudos de longa duração (24).

## 2.4. *Olea europaea* L. (folha e fruto)

Originária da região mediterrânica, a *Olea europaea* L. é uma planta da família *Oleaceae* e popularmente conhecida como oliveira (36).

Atualmente, os produtos naturais derivados desta planta, quer da azeitona, o azeite, ou das suas folhas estão associados a efeitos benéficos na prevenção e controlo de várias doenças crónicas, sendo utilizada na medicina tradicional para a diabetes e hipertensão, por possuir atividades anti-inflamatórias, antioxidantes e hipoglicemiantes (37,38).

Recentemente, Gux et al. (2019) avaliaram o efeito do extrato etanólico de folhas de oliveira (EEFO) em ratos com diabetes induzida por uma dieta hipercalórica e baixa dose de estreptozotocina (STZ) por 10 semanas. Os animais foram divididos em 5 grupos, sendo os grupos I e II os controlos, normal e de diabetes, respetivamente, ambos tratados com etanol 51% (veículo usado na preparação do extrato). O controlo positivo (grupo III) é constituído por ratos diabéticos tratados com metformina e o grupo IV e V por ratos diabéticos tratados com o EEFO com diferentes doses, 200 mg/kg e 400 mg/kg, respetivamente (36).

As atividades benéficas da *Olea europaea* L. são atribuídas principalmente à oleuropeína e aos seus derivados, hidroxitiroso e tirosol, principais constituintes fenólicos das folhas, embora existam outros capazes de reduzir os níveis séricos de glicose (36,39).

Alterações no peso corporal são características da DM, enquanto a DMI pode originar perda súbita de peso, o mesmo é raro verificar-se na DM2, exceto quando não está diagnosticada ou não tratada corretamente (36). Neste estudo, o peso corporal dos animais durante o tratamento aumentou ligeiramente durante as primeiras semanas, no entanto, houve uma diminuição do seu aumento nos animais diabéticos tratados com o extrato da planta em ambas as doses, tal como nos animais diabéticos tratados com veículo (36). Estas observações são concordantes com as inferidas num estudo semelhante realizado, anteriormente, por Al-Attar et al. (2017) (40). Por outro lado, o tratamento durante 10 semanas com EEFO melhorou os níveis de glicose nos dois grupos e os níveis de insulina no grupo V (dose mais elevada), enquanto que, apenas a metformina foi capaz de reduzir os níveis de HbA1c (36). Desta forma, o aumento da dose e duração do tratamento podem ser aspetos a considerar para se observar a normal tendência do peso corporal dos animais do grupo IV e V, e para se conseguir obter um resultado positivo relativamente à HbA1c.

Este estudo permitiu ainda concluir que a utilização de EEFO melhorou as alterações nos níveis de adipocinas, nomeadamente nos níveis de leptina e adiponectina, produzidas pelos adipócitos e com um papel importante no desenvolvimento da diabetes (36).

Adicionalmente, uma vez que a DM tem sido reconhecida como uma doença inflamatória, este estudo também analisou os seguintes marcadores de inflamação: IL-1, IL-6,

IL-10, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . Como as citocinas IL-1 e IL-6 têm uma natureza pró-inflamatória, estão aumentadas na diabetes, tal como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , enquanto a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória e, como tal, com níveis baixos na diabetes. Tendo em conta os resultados positivos na melhoria dos níveis destes marcadores inflamatórios, pode-se concluir que o EEFO também tem uma ação sobre estes, importantes marcadores na patogénese da DM (36).

De forma semelhante, Al-Attar *et al.* (2017) realizaram um estudo, cujo objetivo foi avaliar o efeito de um extrato aquoso de folhas de *Olea europaea L.* em ratos diabéticos induzidos por STZ, mas com duração de 8 semanas e composto por seis grupos. A única diferença em relação aos grupos do estudo descrito anteriormente é que neste existem dois grupos constituídos por ratos não diabéticos submetidos às diferentes doses de extrato (200 mg/kg e 400 mg/kg de peso corporal/dia) em vez do grupo de ratos diabéticos tratados com metformina. Todos os outros são semelhantes. O grupo II permite confirmar a presença de hiperglicemia, caracterizado por reduções significativas de insulina sérica, dos níveis do substrato I do recetor de insulina (IRS-1) e do recetor de insulina, isoforma A (IRA) hepáticos, assim como por alterações histopatológicas dos ilhéus de Langerhans. A ligação da insulina ao seu recetor é influenciada por diversos aspetos, nomeadamente pela concentração de insulina circulante, pela concentração de recetores e pela afinidade do recetor à insulina. Na DM, caracterizada pela insulinoresistência, observam-se elevadas concentrações de insulina circulante, o que diminui a concentração do seu recetor, através de um processo de regulação negativa (40). Posto isto, os níveis de insulina sérica, IRS-1 e IRA diminuíram em comparação com o grupo controlo normal, no entanto estas reduções não foram tão significativas como as observadas no grupo II. Relativamente às alterações histopatológicas, observou-se apenas uma ligeira degeneração dos ilhéus de Langerhans dos ratos do grupo III e IV, contrariamente ao observado no grupo II.

No grupo II podem-se observar, também, alterações no metabolismo proteico e lipídico, características da diabetes, nomeadamente o aumento nos níveis séricos de proteína total, albumina, triglicéridos (TG), colesterol, LDL-C e VLDL-C e a diminuição de HDL-C (40). Para os mesmos parâmetros lipídicos, não se observaram alterações significativas entre os ratos diabéticos do grupo IV e os ratos não diabéticos do grupo V e VI, o que evidencia o efeito positivo do extrato de folhas de oliveira de alta dose na melhoria do metabolismo lipídico, de acordo com resultados obtidos em outros estudos (38,40).

A oleuropeína parece ser a principal responsável pelos efeitos benéficos de extratos de folhas de oliveira na DM e, embora, os mecanismos moleculares pelos quais atua permaneçam pouco compreendidos, há vários estudos que referem que é através do

aumento da captação periférica de glicose e por promover a secreção de insulina estimulada pela glicose nas células  $\beta$  (36-38).

Os resultados indicam uma potencial atividade antidiabética na diminuição da glicemia e no aumento dos níveis de insulina sérica, assim como em outros parâmetros importantes no controlo da DM. No entanto mais estudos são necessários para validar estes efeitos, nomeadamente ensaios clínicos, que ainda são em número muito reduzido. Relativamente à possível toxicidade, nenhum dos estudos incluídos relatou qualquer efeito adverso.

Por outro lado, há evidências clínicas dos efeitos benéficos do azeite para a saúde. O azeite, extraído das azeitonas, é um importante alimento na dieta mediterrânica, sendo a fonte de cerca de dois terços das gorduras vegetais presentes (41,42).

O azeite extra virgem tem alguns constituintes ativos que não são encontrados no azeite refinado nem em outros óleos vegetais e que são responsáveis pelos efeitos benéficos na prevenção e progressão da DM2, nomeadamente o seu elevado teor em ácidos gordos monoinsaturados e em compostos fenólicos, referidos anteriormente (41).

Embora haja alguma evidência do efeito benéfico dos ácidos gordos monoinsaturados, não é claro se os efeitos do azeite são devido a estes ou aos compostos fenólicos (41,42).

Jurado-Ruiz *et al.* (2019) demonstraram, num estudo realizado em murganhos, que a substituição de ácidos gordos saturados por ácidos gordos monoinsaturados e polinsaturados está associada a um menor risco de DM2, assim como a melhorias no controlo glicémico, através de um aumento na sensibilidade à insulina e à regeneração das células  $\beta$  (42).

Uma metanálise realizada por Schwingshackl *et al.* (2017) baseada em dados de estudos de coorte e ensaios clínicos que pretendiam avaliar os efeitos do azeite (administrado tanto na forma pura ou como suplemento, em cápsulas) na prevenção e controlo da DM2, permitiu concluir que a suplementação com azeite reduz significativamente a HbA1c e a glicemia de jejum, em comparação com os grupos de controlo (41). No entanto, pela heterogeneidade nos desenhos dos ensaios, por exemplo relativamente ao número (que variou entre 6 e 215) e características dos participantes, tipos de controlos e duração (que variou entre as 2 semanas e os 4 anos), esta metanálise tem algumas limitações, pelo que são necessários mais estudos para se conseguirem resultados mais homogêneos e consistentes (41).

## 2.5. *Gymnema sylvestre* L. (folha)

Com origem nas florestas tropicais do Centro e Sul da Índia, a *G. sylvestre*, espécie da família *Asclepiadaceae*, é conhecida por “gurmar” ou “destruidora de açúcar”, por fazer desaparecer o sabor doce ao mascar as suas folhas (23,43).

É usada desde a antiguidade, na medicina Ayurveda, devido às suas propriedades medicinais no controlo da obesidade, dos níveis de colesterol no sangue e na regulação da homeostase da glicose (23,44).

Hoje em dia, preparações fitoterápicas de *G. sylvestre* são encontradas em chás, comprimidos e suplementos, disponíveis no mercado (44).

Os principais constituintes bioativos responsáveis pela atividade antidiabética são os ácidos gimnémicos, saponinas triterpenóides, mas existem outros componentes presentes com atividades biológicas como antraquinonas, alcaloides e flavonoides (23,43,44).

Os ácidos gimnémicos retardam a absorção de glicose no sangue, uma vez que o arranjo atómico das suas moléculas é semelhante ao das moléculas de glicose. As moléculas deste ligam-se aos locais ativos dos recetores nas papilas gustativas, impedindo, assim, a sua ativação por moléculas de glicose presentes na dieta. De forma semelhante acontece no intestino, o que impede a absorção de glicose e origina, conseqüentemente, valores de glicemia mais baixos (43,44).

A sua eficácia antidiabética tem sido clinicamente demonstrada em ensaios experimentais, onde extratos de *G. sylvestre* de baixo peso molecular têm efeitos benéficos em animais com diabetes induzida com aloxano ou com STZ e em pacientes com hiperglicemia, através do aumento dos níveis plasmáticos de insulina (23,44,45). Embora o mecanismo de ação pelo qual os ácidos gimnémicos atuam ainda não esteja claramente compreendido, há estudos que sugerem que poderá ser através da regeneração das células  $\beta$  pancreáticas e do aumento da secreção de insulina, juntamente com a redução da absorção intestinal de glicose, referida anteriormente (23,27,43,44,46).

É de realçar que alguns produtos derivados de *G. sylvestre* foram patenteados em países europeus. Em 2010, um extrato padronizado de folhas contendo compostos de alto peso molecular (OSA<sup>®</sup> - *OmSantal Adivasi extract*) aumentou significativamente os níveis de insulina e peptídeo C circulantes e reduziu a glicemia de jejum e pós-prandial (23,45). Este estudo coordenado por *Al-Romaiyan* (2010) foi realizado com um reduzido número de pacientes (onze) com DM2. A administração oral de OSA<sup>®</sup> (1 g / dia), durante 60 dias, produziu melhorias significativas no controlo glicémico, tendo-se obtido os seguintes resultados:

- Redução nos níveis de glicemia de jejum em 10 dos 11 pacientes, com uma redução média de  $162 \pm 23$  para  $119 \pm 17$  mg/dL ( $p < 0,005$ );
- Redução nos níveis de glicemia pós-prandiais em 10 dos 11 pacientes, com uma redução de  $291 \pm 10$  para  $236 \pm 30$  mg/dL ( $p < 0,02$ );
- Aumento dos níveis de insulina e peptídeo C circulantes em todos os pacientes, onde o aumento médio na insulina sérica foi de  $24 \pm 9$  para  $32 \pm 6$   $\mu$ U/mL ( $p < 0,001$ ), com um aumento correspondente no peptídeo C sérico de  $298 \pm 42$  para  $447 \pm 48$  pmol/L ( $p < 0,05$ ). Resultados evidenciados também em estudos *in vitro* (45).

No mesmo ano, um estudo que avaliou a eficácia de cápsulas contendo um extrato de folhas de *G. sylvestre*, 500 mg / dia, durante 3 meses, permitiu concluir que esta suplementação foi capaz de reduzir a glicemia de jejum, pós-prandial e HbA1c, além da redução da polifagia e cansaço, em pacientes com DM2 (23,47).

Da mesma forma, extratos da planta de alto peso molecular têm efeitos benéficos evidenciados em estudos. Uma fração de glicósidos triterpênicos, isolada e purificada a partir do extrato etanólico de *G. sylvestre* (EEGS), foi investigada por Shenoy *et al.* (2018) através de métodos *in vitro*. Inicialmente, o extrato seco de *G. sylvestre* foi extraído com diferentes solventes, submetidos, posteriormente, à atividade inibitória da  $\alpha$ -glicosidase, tendo o extrato etanólico apresentado inibição máxima de 97,2% e, portanto, sujeito a fracionamento cromatográfico por HPLC (*high performance liquid chromatography*), onde a fração com maior atividade inibitória foi usada para identificar os glicósidos triterpênicos (GT), após avaliação e caracterização por diversas técnicas, como TLC (*thin layer chromatography*) e RMN (ressonância magnética nuclear). A presença de ácidos gimnêmicos foi indicada por TLC, usando o padrão comercial DAG (ácido deacil gimnêmico). Após todo este processo inicial, observou-se que a fração ativa isolada de GT inibiu a atividade da  $\beta$ -amilase pancreática, sacarase, maltase e  $\alpha$ -glicosidase de levedura, de forma dependente da concentração. Para examinar se o extrato etanólico e a sua fração ativa induziram efeitos citotóxicos, foi realizado o ensaio MTT, que permitiu concluir a inexistência de efeitos tóxicos, resultados confirmados por outra técnica, onde as células MIN6 foram tratadas com GT e coradas com laranja de acridina (AO) e brometo de etídio (EtBr). Relativamente à influência dos GT na formação de ROS, foi observada uma redução significativa na formação destes em comparação com o controlo tratado com peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ), em todas as concentrações estudadas. E, em relação à secreção de insulina pelas células  $\beta$ , observou-se um aumento na secreção de insulina estimulada pela glicose de uma forma dose-dependente, em relação ao fármaco antidiabético padrão glibenclamida. Além disso,



houve um aumento adicional na expressão de GLUT2 em comparação com o padrão comercial DAG (46). Assim, todos estes resultados evidenciam o efeito benéfico do EEGS no controlo glicémico.

Nenhum estudo relatou a ocorrência de efeitos secundários, mas a possibilidade de hipoglicemia não deve ser posta de lado, quando suplementos de *G. sylvestre* são usados em conjunto com fármacos convencionais devido à sua ação secretagoga de insulina (27,43).

Embora haja poucos e limitados estudos, uma dose eficaz de 500 mg por dia demonstrou ser eficaz na redução da glicemia de jejum e pós-prandial, bem como na redução de HbA1c, quando utilizada durante três meses ou mais (23,27,47) No entanto, mais estudos são necessários para apoiar o seu uso no controlo da DM.

### **3. Suplementos à base de plantas**

A utilização de plantas com fins medicinais, baseada em diferentes tradições etnofarmacológicas remonta a muitos séculos (23). Atualmente, a fitoterapia tem sido uma fonte de produtos medicinais usados no controlo da DM.

De acordo com o Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de Agosto, define-se medicamento à base de plantas como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (48). Para chegar ao mercado, tendo em consideração o decreto-lei acima referido, que transpõe a Diretiva 2002/46/CE, os medicamentos que contenham substâncias / preparações à base de plantas estão sujeitos à legislação do medicamento e, como tal, têm de cumprir todas as exigências relativas à demonstração da sua qualidade, segurança e eficácia. Para aqueles que são considerados medicamentos tradicionais à base de plantas, é aceitável um registo simplificado, uma vez que a eficácia é plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data. Em Portugal, a entidade responsável pela regulação, supervisão e fiscalização destes produtos é o INFARMED, Autoridade Nacional de Medicamentos e dos Produtos de saúde I.P. (48,49).

Por outro lado, os suplementos alimentares são géneros alimentícios destinados a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e, por isso, não são considerados medicamentos, apesar de serem comercializados sob a forma doseada (cápsulas, comprimidos, saquetas, entre outras). Deste modo, estes são enquadrados na legislação aplicada a géneros alimentícios e, portanto, a sua colocação no mercado não carece de autorização da Autoridade Competente, a DGAV (Direção Geral de Alimentação

e Veterinária), nem da existência de ensaios de qualidade e segurança, sendo precedida apenas de uma notificação à DGAV (50).

Assim, pela “facilidade” em colocar suplementos alimentares no mercado, em comparação com os medicamentos, aos quais é exigido o cumprimento de uma série de regras, muitos dos produtos que contém extratos de plantas medicinais são comercializados como suplementos.

De seguida, apresento alguns suplementos indicados na diabetes, cuja composição se baseia nas plantas medicinais anteriormente referenciadas e que podem ser encontrados em estabelecimentos, como farmácias, parafarmácias, ervanárias e outras lojas de produtos naturais, mas também na *internet* e, como tal, acessíveis a toda a população (Tabela 2).

### **3.1. Arkocápsulas® Oliveira**

Arkocápsulas® Oliveira é um suplemento alimentar produzido por um laboratório farmacêutico francês especializado em fitoterapia, *Arkopharma*. Encontrado à venda em farmácias, ervanárias e estabelecimentos como a *Well's*, este suplemento é indicado em casos de hipertensão arterial ligeira a moderada. Também se encontra disponível na *internet*, descrito como tendo, também, uma ação benéfica no controlo dos níveis de colesterol e no controlo da DM2, usado como adjuvante com a terapêutica convencional devido à ação hipoglicemiante das folhas de oliveira (51,52).

Cada cápsula contém 210 mg de pó integral criotriturado da folha de oliveira, doseada a 5% de oleuropeósido (51,52).

O uso recomendado é 4 cápsulas diárias, 2 ao pequeno-almoço e 2 ao jantar, por períodos de 2 meses (51,52).

### **3.2. CrómiBetes®**

CrómiBetes® é um suplemento alimentar produzido por *PhytoGOLD, Lda.*, uma empresa portuguesa de suplementos alimentares (53).

Disponível na farmácia comunitária, ervanárias e na *internet*, este suplemento alimentar “contribui para o normal metabolismo dos macronutrientes e para a manutenção de níveis normais de glicose no sangue”, menção descrita na sua embalagem primária (54,55).

A sua composição assenta numa mistura de crómio e plantas medicinais, entre elas:

- *Cinnamomum zeylanicum*, casca (300 mg, por 2 comprimidos), descrita anteriormente pela capacidade de reduzir os níveis de glicemia;
- *Centaurium erythraea*, flor (280 mg, por 2 comprimidos);

- *Phaseolus vulgaris*, vagem (280 mg, por 2 comprimidos);
- *Cynara scolymus*, planta (180 mg, por 2 comprimidos);
- *Opuntia ficus-indica*, fibra (180 mg, por 2 comprimidos).

A dose recomendada é de 2 comprimidos por dia, antes das duas principais refeições (54,55).

### 3.3. Gluco Level®

Gluco Level® é um suplemento alimentar encontrado na *internet*, mas também em farmácias e parafarmácias, “para manter o equilíbrio dos níveis de açúcar no sangue” e, portanto, útil no controlo da glicemia em doentes com DM. Segundo a sua descrição, é indicado para reduzir o apetite e promover uma sensação de saciedade mais duradoura (56,57).

O seu componente ativo baseia-se no extrato seco da planta medicinal *Gymnema sylvestre*, (800 mg por comprimido) e a dose recomendada é 2 comprimidos diários, ao pequeno-almoço e ao jantar, por um período mínimo de 3 meses (56,57).

### 3.4. mOOD GluControl®

É um suplemento alimentar indicado para ajudar no metabolismo da glicose, à venda em farmácias (58).

Composto por uma mistura de extratos de duas plantas medicinais com efeitos no controlo da DM evidenciado em estudos, folha de *Gymnema sylvestre* (66,7 mg) e casca de *C. cassia* (66,7 mg), e por vitaminas (58).

A dose recomendada é 1 cápsula por dia (58).

### 3.5. Glucose Factors

Glucose Factors é um suplemento alimentar com indicação na DM, por ajudar a manter os níveis normais de glicose no sangue (59, 60).

É encontrado facilmente na *internet*, em ervanárias e estabelecimentos de produtos naturais, como o Celeiro.

Suplemento alimentar com inulina, nutrientes (crómio, magnésio, zinco) e extratos de plantas: extrato do fruto da *Momordica charantia* em pó (100 mg, por 2 comprimidos) e extrato de sementes de *Trigonella foenum-graecum* em pó (30 mg, por 2 comprimidos), entre outros constituintes (59,60).

A dose diária recomendada é de 2 comprimidos, de preferência às refeições (59,60).

### **3.6. Diabet-Kur®**

Diabet-Kur® é um suplemento alimentar produzido pela Lusodiete que pode ser encontrado sob a forma de elixir, à venda no Celeiro, ou em cápsulas, disponível no Ervanário Portuense.

A sua composição varia entre as duas formulações, mas em ambas assenta numa combinação de extratos de plantas medicinais que têm efeito benéficos na DM, sendo aconselhado no regime alimentar dos diabéticos e pré-diabéticos (61,62). As plantas pelo qual é constituído o elixir são: *Geranium robertianum* (planta), *Polygonum aviculare* (raiz), *Coreopsis tinctoria* (flor), *Fucus vesiculosus* (planta), *Fragaria vesca* (folha), *Panax ginseng* (raiz), *Trigonella foenum graecum* (semente), *Bauhinia forficata* (folha), *Coriandrum sativum* (semente), *Cynara scolymus* (folha), *Marsdenia condurango* (casca), *Urtica urens* (planta) (61). As cápsulas contêm *Galega officinalis* (planta), *Opuntia ficus indica*, *Olea europaea* (folha), *Panax ginseng* (raiz) e *Vaccinium myrtillus* (folha) (62).

A dose diária recomendada, no caso do elixir é de 30 mL, 10 mL antes da cada refeição, diluídos em meio copo de água e de 6 cápsulas por dia, 2 cápsulas antes de cada refeição (61,62).

## **4. Importância do Farmacêutico**

Como referido anteriormente, os suplementos alimentares estão amplamente acessíveis aos consumidores, quer em farmácias, parafarmácias, ervanárias, na *internet* e até por telefone, através de anúncios televisivos. Pela facilidade em adquirir estes produtos, muitos são consumidos com a completa ausência de aconselhamento por parte de um profissional de saúde.

A crescente toma de suplementos alimentares à base de plantas é uma enorme preocupação atual, uma vez que a grande maioria dos seus consumidores não tem ideia dos riscos que podem advir do seu uso. Apesar de naturais, as plantas medicinais não são completamente inócuas, sendo que o mito “ se é natural, não faz mal” deve ser desvanecido. É importante ter em consideração os efeitos secundários que podem resultar da sua toma, como eventuais interações entre os seus constituintes e fármacos convencionais usados em simultâneo, particularmente em doentes com várias patologias e polimedicados e, por isso, mais vulneráveis.

Assim, o farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, tem um papel crucial na educação da população relativamente ao uso consciente destes suplementos. Deve estar permanentemente alerta, sendo o diálogo com os utentes muito importante para poder

aconselhar e informar sobre os vários produtos disponíveis no mercado, a sua composição, indicação e potenciais riscos inerentes à sua utilização.

## **5. Conclusão**

A DM é definida como um grupo de doenças metabólicas, sendo a DM2 a mais frequente e que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. O tratamento pressupõe além de uma abordagem farmacológica, alterações no estilo de vida, nomeadamente uma dieta equilibrada e atividade física regular, de forma a controlar os níveis de glicemia e prevenir o aparecimento de complicações a longo prazo.

A procura por plantas medicinais com finalidade terapêutica tem aumentado nos últimos anos e, embora existam alguns estudos que evidenciam os seus efeitos benéficos no controlo da DM, muitos não têm qualidade metodológica e, portanto, o conhecimento nesta área é ainda muito limitado.

Apesar de serem usadas há muitos anos na medicina tradicional, como é exemplo o *P. ginseng*, na medicina tradicional chinesa e a *C. zeylanicum* e *Gymnema sylvestre* na medicina Ayurveda, são necessários mais estudos que identifiquem os constituintes ativos destas plantas e dos seus extratos, assim como os mecanismos de ação pelo qual atuam.

Atualmente, existe uma grande variedade de suplementos alimentares, constituídos por extratos destas plantas, disponíveis no mercado, facto alarmante uma vez que não são sujeitos a um apertado controlo de qualidade e eficácia que é exigido para os medicamentos à base de plantas. Cabe ao farmacêutico informar e educar a população para os riscos que poderão existir ao usar estes suplementos sem o devido aconselhamento e pôr fim à crença de que o que é natural não tem implicações negativas no organismo. Existem, ainda, poucos estudos relativos à toxicidade destas plantas, que podem ser responsáveis por efeitos adversos e interações, com efeitos prejudiciais na saúde.

## 6. Referências Bibliográficas

- (1) KERNER, W., BRÜCKEL, J. - **Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus.** German Diabetes Association, Experimental Clinical Endocrinology Diabetes. 122 (2014), 384-386.
- (2) **A Diabetes Mellitus em Portugal: Relevância da Terapêutica Farmacológica Adequada.** Reuniões de Reflexão da Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 8 (2016), 44-53.
- (3) INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: 2017. [Acedido a: 19 de março de 2019] Disponível na Internet: <http://www.diabetesatlas.org>
- (4) ZACCARDI, F., WEBB, D., YATES, T., DAVIES, M. - **Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective.** Postgraduate Medical Journal. 92 (2015), 63-69.
- (5) OSUNDIJI, M., EVANS, M. - **Brain Control of Insulin and Glucagon Secretion.** Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 42 (2013), 1-14.
- (6) KHAN, D., MOFFET, C., FLATT, P., KELLY, C. - **Role of islet peptides in beta cell regulation and type 2 diabetes therapy.** Peptides. 100 (2018), 212-218.
- (7) ZHAO, C., YANG, C., WAI, S., ZHANG, Y., PORTILLO, M., PAOLI, P., WU, Y., CHEANG, W., LIU, B., CARPÉNÉ, X., CAO, H. - **Regulation of glucose metabolism by bioactive phytochemicals for the management of type 2 diabetes mellitus.** Critical Reviews in Food Science and Nutrition. (2018), 830-847.
- (8) BOLAND, B., RHODES, C., GRIMSBY, J. - **The dynamic plasticity of insulin production in  $\beta$ -cells.** Molecular Metabolism. 6 (2017), 958-973.
- (9) NEVES, C., NEVES, J., OLIVEIRA, S., OLIVEIRA, A., CARVALHO, D. - **Diabetes Mellitus Tipo I.** Revista Portuguesa de diabetes. 12:4 (2017), 159-167.
- (10) CHELLAPPAN, D., YAP, W., SUHAIMI, N., GUPTA, G., DUA, K. - **Current therapies and targets for type 2 diabetes mellitus.** Panminerva Medica. 60:3 (2018), 117-131.
- (11) KAHN, S., COOPER, M., PRATO, S. - **Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future.** The Lancet. 383 (2014), 1068-1083.

- (12) OTA, A., ULRIH, N., - **An Overview of Herbal Products and Secondary Metabolites Used for Management of Type Two Diabetes.** *Frontiers in Pharmacology.* 8 (2017)
- (13) Allende-Vigo, M. - **Diabetes Mellitus Prevention.** *American Journal of Therapeutics.* 22 (2015), 68-72.
- (14) CHOUDHURY, H., PANDEY M., HUA, C., MUN, C., JING, J., KONG, L., ERN, L., ASHRAF, N., KIT, S., YEE, T., PICHKA, M., GORAIN, B., KESHARWANI, P. - **An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: A systematic review.** *Journal of Traditional and Complementary Medicine.* (2017), 1-16.
- (15) LI, B., LIU, S., MIAO, L., CAI, L. - **Prevention of Diabetic Complications by Activation of Nrf2: Diabetic Cardiomyopathy and Nephropathy.** *Experimental Diabetes Research.* 2012 (2012), 1-7.
- (16) HENNING, R. – **Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease.** *Future Cardiology.* 14:6 (2018).
- (17) UDDANDRAO, V., BRAHMANAIDU, P., NIVEDHA P., VADIVUKKARASI, S., SARAVANAN, G. - **Beneficial Role of Some Natural Products to Attenuate the Diabetic Cardiomyopathy Through Nrf2 Pathway in Cell Culture and Animal Models.** *Cardiovascular Toxicology.* 18 (2017), 199-205.
- (18) JIMÉNEZ-OSORIO, A., GONZÁLEZ-REYES, S., PEDRAZA-CHAVERRI, J. - **Natural Nrf2 activators in diabetes.** *Clinica Chimica Acta.* 448 (2015), 182 – 192.
- (19) DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus.** Norma da Direção-Geral da Saúde. (002/2011), 1-13.
- (20) DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto.** Norma da Direção-Geral da Saúde (2015), 1-28.
- (21) RIOS, J., FRANCINI, F., SCHINELLA, G. - **Natural Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.** *Planta Med.* 81 (2015), 975-994.
- (22) BAILEY, C. J. - **Metformin: historical overview.** *Diabetologia.* 60 (2017), 1566-1576.

- (23) GOVERNA, G., BAINI, G., BORGONETTI, V., CETTOLIN, G., GIACHETTI, D., MAGNANO, A., MIRALDI, E., BIAGI, M. - **Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review.** *Molecules.* (2018), 1-22.
- (24) YILMAZ, Z., PIRACHA, F., ANDERSON, L., MAZZOLA, N. - **Supplements for Diabetes Mellitus: A Review of the Literature.** *Journal of Pharmacy Practice.* 30:6 (2017) 631-638.
- (25) NEELAKANTAN, N., NARAYANAN, M., SOUZA, R., DAM, R. - **Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: a meta-analysis of clinical trials.** *Nutrition Journal.* 13 (2014)
- (26) NAJDI, R., HAGRAS, M., KAMEL, F., MAGADMI, R. - **A randomized controlled clinical trial evaluating the effect of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) versus glibenclamide in patients with diabetes.** *African Health Sciences.* 19 (2019), 1594-1601.
- (27) NECYK, C., ZUBACH-CASSANO, L. - **Natural Health Products and Diabetes: A Practical Review.** *Canadian Journal of Diabetes.* (2017), 1-6.
- (28) SUN, P., LI, K., WANG, T., JI, J., WANG, Y., CHEN, K., JIA, Q., LI, Y., WANG, H. - **Procyanidin C1, a component of cinnamon extracts, is a potential insulin sensitizer that targets adipocytes.** *Journal of Agricultural and Food chemistry.* (2019)
- (29) COSTELLO, R., DWYER, J., SALDANHA, L., BAILEY, R., MERKEL, J., WAMBOGO, E. - **Do Cinnamon Supplements Have a Role in Glycemic Control in Type 2 Diabetes? A Narrative Review.** *Academy of Nutrition and Dietetics.* 116 (2016), 1794-1802.
- (30) ANDERSON, R., ZHAN, Z., LUO, R., GUO, X., GUO, Q., ZHOU, J., KONG, J., DAVIS, P., STOECKER, B. - **Cinnamon extract lowers glucose, insulin and cholesterol in people with elevated serum glucose.** *Journal of Traditional and Complementary Medicine.* (2015), 1-5.
- (31) MIRFEIZI, M., TOURZANI, Z., MIRFEIZI, S., JAFARABADI, M., REZVANI, H., AFZALI, M. - **Controlling type 2 diabetes mellitus with herbal medicines: A triple-blind randomized clinical trial of efficacy and safety.** *Journal of Diabetes.* 8 (2015), 647-656.



- (32) VUKSAN, V., XU, Z., JOVANOVSKI, E., JENKINS, L., BELJAN ZDRAVKOVIC, U., SIEVENPIPER, J., STAVRO, P., ZURBAU, A., DUVNJAK, L., LI, M. - **Efficacy and safety of American ginseng (*Panax quinquefolius L.*) extract on glycemic control and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, crossover clinical trial.** European Journal of Nutrition. (2018).
- (33) SZCZUKA, D., NOWAK, A., ZAKŁOS-SZYDA, M., KOCHAN, E., SZYMANSKA, G., MOTYL, I., BLASIAK, L. - **American Ginseng (*Panax quinquefolium L.*) as a Source of Bioactive Phytochemicals with Pro-Health Properties.** Nutrients. (2019), 1-27.
- (34) KARMAZYN, M., GAN, X. - **Ginseng for the Treatment of Diabetes and Diabetes-related Cardiovascular Complications. A Discussion of the Evidence.** Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. (2018), 1 - 48.
- (35) YUAN, C., WEI, G., DEY, L., KARRISON, T., NAHLIK, L., MALECKAR, S., KASZA, K., ANG-LEE, M., MOSS, J. - **Brief Communication: American Ginseng Reduces Warfarin's Effect in Healthy Patients.** Annals of Internal Medicine. 141 (2004), 23-27.
- (36) GUEX, C., REGINATO, F., JESUS, P., BRONDANI, L., LOPES, G., BAUERMANN, L. - **Antidiabetic effects of *Olea Europaea L.* leaves in diabetic rats induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin.** Journal of Ethnopharmacology. (2019), 1-28.
- (37) WU, L., VELANDER, P., LIU, D., XU, B., - **Olive component oleuropein promotes  $\beta$ -cell insulin secretion and protects  $\beta$ -cells from amylin amyloid induced cytotoxicity.** Biochemistry. 56 (2017), 5035-5039.
- (38) ABUNAB, H., DATOR, W., HAWAMDEH, S., - **Effect of Olive Leaf Extract on glucose level among Diabetes-Induced Rats: A Systematic Review and Meta-analysis.** Journal of Diabetes. 9 (2016), 947-957.
- (39) KAEIDI, A., ESMAEILI-MAHANI, S., SHEIBANI, V., ABBASNEJAD, M., RASOULIAN, B., HAJIALIZADEH, Z., AFRAZI, S. - **Olive (*Olea europaea L.*) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: in vitro and in vivo studies.** Journal of Ethnopharmacology. 136 (2011), 188-196.

- (40) AL-ATTAR, A., ALSALMI, F. - **Effect of *Olea europaea* leaves extract on streptozotocin induced diabetes in male albino rats.** Saudi Journal of Biological Sciences. 26 (2017), 118-128.
- (41) SCHWINGSHACKL, L., LAMPOUSII, A., PORTILLO, M., ROMAGUERA, D., HOFFMANN, G., BOEING, H. - **Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials.** Nutrition & Diabetes. (2017), 1-6.
- (42) JURADO-RUIZ, E., ÁLVAREZ-AMOR, L., VARELA, L., BERNÁ, G., PARRA-CAMACHO, M., OLIVERAS-LOPEZ, M., MARTÍNEZ-FORCE, E., ROJAS, A., HMADCHA, A., SORIA, B., MARTÍN, F. - **Extra virgin olive oil diet intervention improves insulin resistance and islet performance in diet-induced diabetes in mice.** Scientific Reports. 9 (2019).
- (43) THAKUR, G., SHARMA, R., SANODIYA, B., PANDEY, M., PRASAD, G., BISEN, P. - ***Gymnema sylvestre*: An Alternative Therapeutic Agent for Management of Diabetes.** Journal of Applied Pharmaceutical. 2 (2012), 1-6.
- (44) TIWARI, P., MISHRA, B., SANGWAN, N. - **Phytochemical and Pharmacological Properties of *Gymnema sylvestre*: An Important Medicinal Plant.** Hindawi Publishing Corporation. (2014), 1-18.
- (45) AL-ROMAIYAN, A., LIU, B., ASARE-ANANE, H., MAITY, C., CHATTERJEE, S., KOLEY, N., BISWAS, T., CHATTERJI, A., HUANG, G., AMIEL, S., PERSAUD, S., JONES, P. - **A Novel *Gymnema sylvestre* Extract Stimulates Insulin Secretion from Human Islets in Vivo and in Vitro.** Phytotherapy Research. 24 (2010), 1370-1376.
- (46) SHENOY, R., PRASHANTH, K., MANONMANI, H. - **In Vitro Antidiabetic Effects of Isolated Triterpene Glycoside Fraction from *Gymnema sylvestre*.** Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. (2018), 1-12.
- (47) KUMAR, S., MANI, U., MANI, I. - **An Open Label Study on the Supplementation of *Gymnema sylvestre* in Type 2 Diabetics.** Journal of Dietary Supplements. 7 (2010), 273-282.
- (48) Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto de 2006 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n.º 176 de 30 de Agosto de 2006.

- (49) DZEPAROSKI, M., TRAJKOVIC-JOLEVSKA, S. - **Impact of regulation on advertising and promotion of traditional herbal medicines and food supplements.** International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing. 12 (2018), 77-90.
- (50) Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho de 2015 do Ministério da Agricultura e do Mar, Diário da República, 1.ª série n.º 120 de 23 de junho de 2015.
- (51) FARMÁCIAS PORTUGUESAS – **Arkocápsulas Oliveira.** [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/468154/s/arkocapsulas-oliveira-caps-x50/category/1144/>
- (52) WELLS ONLINE – **Suplemento Alimentar Oliveira.** [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: [https://www.continente.pt/stores/wells/pt-pt/public/Pages/ProductDetail.aspx?ProductId=3017061\(eCsf\\_RetekProductCatalog\\_AY\[UrcfY7cb\]benteOnline\\_Wells\)](https://www.continente.pt/stores/wells/pt-pt/public/Pages/ProductDetail.aspx?ProductId=3017061(eCsf_RetekProductCatalog_AY[UrcfY7cb]benteOnline_Wells))
- (53) PHYTOGOLD – **A marca.** [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://phytogold.pt/about/>
- (54) FARMÁCIAS PORTUGUESAS – **Diabetes: CrómiBetes.** [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/648106/s/cromibetes/category/1145/>
- (55) CELEIRO - **CrómiBetes.** [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.celeiro.pt/137850-cromibetes-60-comprimidos-comp-phytogold>
- (56) YFARMA - **Gluco Level®.** [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.yfarma.com/gluco-level>
- (57) FARMÁCIAS PORTUGUESAS – **Diabetes: Gluco Level.** [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/647386/s/gluco-level/category/1145/>
- (58) FARMÁCIAS PORTUGUESAS – **Diabetes: mOOD GluControl.** [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/670640/s/mood-glucontrol/category/1145/>
- (59) CELEIRO - **Glucose Factors.** [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.celeiro.pt/849470-glucose-factors-60-comprimidos-comp-solgar>

- (60) ERVANÁRIO PORTUENSE - **Glucose Factors**. [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: [https://www.ervanarioportuense.pt/pt/suplementos-naturais/373-glucose-factors-33984012950.html?search\\_query=glucose&results=31](https://www.ervanarioportuense.pt/pt/suplementos-naturais/373-glucose-factors-33984012950.html?search_query=glucose&results=31)
- (61) CELEIRO - **Diabet-Kur**. [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ervanarioportuense.pt/pt/diabetes/4017-diabet-kur-5603969201515.html>
- (62) ERVANÁRIO PORTUENSE - **Diabet-Kur**. [Acedido a 19 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ervanarioportuense.pt/pt/diabetes/4017-diabet-kur-5603969201515.html>

## 7. Anexos

**Tabela 1:** Resumo das plantas medicinais com efeitos benéficos evidenciados no controle da Diabetes Mellitus.

Planta Medicinal	Parte da planta	Constituintes ativos	Possível mecanismo de ação	Efeitos adversos/ interações
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Semente	Trigonelina	Atividade antioxidante; Regeneração das células $\beta$ ; Aumento secreção de insulina	Sintomas gastrointestinais; Possível interação com ADO, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes
		Diosgenina	Aumento da secreção de insulina; Atividade antioxidante Regeneração das células $\beta$ ; Promoção da diferenciação de adipócitos	
		4-Hidroxiisoleucina	Estimulação da secreção de insulina dependente de glicose; Redução da resistência à insulina	
		Fibra	Redução da absorção de glicose	
<i>Cinnamomum cassia</i> L. <i>Cinnamomum zeylanicum</i> L.	Casca	Cinamaldeído Procianidinas	Melhoria do controle glicêmico pela fosforilação do recetor de insulina tirosina cinase, que aumenta a sensibilidade à insulina; Diminuição da resistência à insulina, por modulação de transportadores GLUT4	Hepatotoxicidade associada à cumarina
<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer <i>Panax quinquefolius</i> L.	Raiz	Ginsenosídeos	Ativação da via da AMPK	Diminui efetividade da varfarina; Possível interação com ADO; Efeito teratogênico
<i>Olea europaea</i> L.	Folha	Oleuropeína	Aumento da captação periférica de glicose; Estimulação da secreção de insulina dependente de glicose	Não evidenciados
	Fruto	Ácidos gordos monoinsaturados	Aumento da sensibilidade à insulina; Regeneração das células $\beta$	
<i>Gymnema sylvestre</i> L.	Folha	Ácidos gímnicos	Aumento da secreção de insulina; Regeneração das células $\beta$ ; Diminuição da absorção intestinal de glicose	Não evidenciados

AMPK: AMP-activated protein kinase; ADO: Antidiabéticos Orais; GLUT4: Transportador de glicose 4

**Tabela 2:** Exemplos de suplementos disponíveis no mercado.

Nome comercial	Planta medicinal	Uso recomendado	Local de venda
Arkocápsulas® Oliveira	<i>Olea europaea</i> L. (folha)	4 Cápsulas / dia, 2 ao pequeno-almoço e 2 ao jantar	Farmácia comunitária Celeiro Well's
CrómiBetes®	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (casca) <i>Centaurium erythraea</i> (flor) <i>Phaseolus vulgaris</i> (vagem) <i>Cynara scolymus</i> (planta) <i>Opuntia ficus-indica</i> (fibra)	2 Comprimidos/ dia, antes das duas principais refeições	Farmácia comunitária Celeiro
Gluco Level®	<i>Gymnema sylvestre</i>	2 Comprimidos/ dia, antes do pequeno-almoço e antes do jantar	Farmácia Comunitária
mOOD GluControl®	<i>Gymnema sylvestre</i> (folha) <i>Cinnamomum cassia</i> (casca)	1 Cápsula / dia	Farmácia Comunitária
Glucose Factors	<i>Momordica charantia</i> (fruto) <i>Trigonella foenum-graecum</i> (semente)	2 Comprimidos / dia	Celeiro Ervanário portuense
Elixir	<i>Geranium robertianum</i> (planta), <i>Polygonum aviculare</i> (raiz), <i>Coreopsis tinctoria</i> (flor), <i>Fucus vesiculosus</i> (planta), <i>Fragaria vesca</i> (folha), <b>Panax ginseng</b> (raiz), <b>Trigonella foenum graecum</b> (semente), <i>Bauhinia forficata</i> (folha), <i>Coriandrum sativum</i> (semente), <i>Cynara scolymus</i> (folha), <i>Marsdenia condurango</i> (casca), <i>Urtica urens</i> (planta).	30 mL / dia, 10 mL antes da cada refeição	Celeiro
Diabet-Kur®	<i>Galega officinalis</i> (planta) <i>Opuntia ficus indica</i> <i>Olea europaea</i> (folha) <i>Panax ginseng</i> (raiz) <i>Vaccinium myrtillus</i> (folha)	6 Cápsulas / dia, 2 cápsulas antes de cada refeição	Ervanário Portuense