



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Micaela Alexandra Teixeira Cabral

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Sheila Mendes de Vasconcelos e da Eng^a.Olga Santos e Monografia intitulada “O impacto do consumo de *Cinnamomum* spp. em doentes com diabetes tipo 2” sob a orientação do Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Figueirinha referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Micaela Alexandra Teixeira Cabral

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Sheila Mendes de Vasconcelos e da Eng^a. Olga Santos e Monografia intitulada “O impacto do consumo de *Cinnamomum* spp. em doentes com diabetes tipo 2” sob a orientação do Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Figueirinha referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Declaração de Autoria

Eu, Micaela Alexandra Teixeira Cabral, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018285260, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O impacto do consumo de *Cinnamomum* spp. em doentes com diabetes tipo 2” apresentado 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, 7 de setembro de 2023

Micaela Alexandra Teixeira Cabral
(Micaela Alexandra Teixeira Cabral)

Agradecimentos

Aos meus pais, porque sem eles nada seria possível, por estarem ao meu lado e me darem a força que necessito para alcançar os meus sonhos. Pelos sacrifícios que fizeram para que eu pudesse ter um futuro melhor e por serem incansáveis.

Ao meu querido irmão e avós por acompanharem o meu percurso e por me disponibilizarem sempre a sua ajuda.

Ao Eduardo, por me fazer ver sempre o lado bom da vida, por ser um porto-seguro, a minha companhia de todas as horas, por me fazer acreditar que eu sou capaz de tudo. Não há palavras que expressem o sentimento de gratidão que sinto por ele.

À equipa da Farmácia Mendes de Vasconcelos, por me acolherem com tanto carinho e por todo o conhecimento transmitido.

À equipa do fabrico e da qualidade da Tilray, por tornarem o meu estágio tão enriquecedor.

Ao Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Figueirinha, por toda a disponibilidade e apoio.

A Coimbra, que foi casa durante 5 anos, e que levo comigo para a vida.

Obrigada a todos!

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT	8
2.1. Pontos Fortes	9
2.1.1. Localização da farmácia e horário de funcionamento	9
2.1.2. Fácil e rápida integração na equipa técnica da farmácia	9
2.1.3. Organização e gestão da farmácia.....	10
2.1.4. Consultas de nutrição.....	10
2.2. Pontos Fracos	11
2.2.1. Falta de separação entre balcões.....	11
2.3. Oportunidades	11
2.3.1. Formações internas	11
2.3.2. Acompanhamento farmacoterapêutico do doente.....	11
2.4. Ameaças.....	16
2.4.1. Escassez de medicamentos.....	16
2.4.2. Solicitação de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem apresentação da respetiva receita	16
3. Conclusão.....	16
4. Referências Bibliográficas.....	18

Parte II- Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	21
1. Nota Introdutória.....	22
2. Indústria Farmacêutica	22
2.1. Tilray Medical.....	22
2.2. Canábis para fins medicinais	23
2.3. Controlo de Qualidade	24
3. Análise SWOT	26
3.1. Pontos Fortes	26
3.1.1. Duração do período de estágio.....	26
3.1.2. Equipa multidisciplinar.....	26
3.1.3. Formação interna.....	27
3.1.4. Localização da empresa.....	27
3.1.5. Sistema de qualidade.....	28
3.1.6. Subsídio de alimentação.....	28
3.2. Pontos Fracos	29
3.2.1. Localização do laboratório de controlo de qualidade.....	29
3.2.2. Necessidade de realização de análises externas.....	29
3.2.3. Reestruturação da empresa.....	29
3.3. Oportunidades	30
3.3.1. Uso de canábis medicinal – uma área em investigação e em desenvolvimento.....	30

3.3.2. Contacto com a Indústria Farmacêutica	30
3.4. Ameaças	31
3.4.1. Concorrência – crescente número de laboratórios a produzir produtos à base da planta de canábis	31
3.4.2. Baixa prevalência de farmacêuticos na Indústria Farmacêutica.....	31
4. Conclusão.....	31
5. Referências Bibliográficas.....	33

Parte III - O impacto do consumo de *Cinnamomum* spp. em doentes com diabetes tipo 2

Resumo	35
Abstract	36
Lista de siglas e abreviaturas	37
1. Introdução.....	39
2. A Doença	40
2.1. Prevalência.....	40
2.2. Caracterização.....	40
2.3. Fisiopatologia da diabetes tipo 2	41
2.3.1. A resistência à insulina e a alteração na secreção de insulina como os fatores patogénicos principais na diabetes tipo 2.....	42
2.3.2. Nutrição, atividade física e a disfunção das células-beta	43
2.4. Fatores de risco	44
3. Canela (<i>Cinnamomum</i> spp.).....	45
4. Efeitos da canela na diabetes tipo 2 e suas complicações.....	46
4.1. Efeito da canela no controlo da glicemia.....	46
4.2. Efeito da canela no controlo do perfil lipídico.....	49
4.3. O poder antioxidante da canela	51
4.4. O efeito da canela na inibição da atividade enzimática da α -amilase e da α -glucosidase	52
4.5. O efeito da canela na microbiota intestinal	52
4.6. O efeito da canela nas Doenças Cardiovasculares	53
4.7. O efeito da canela na Doença Renal Crónica	55
5. Eficácia e segurança associadas ao consumo de canela	56
6. Relação benefício/risco associada à suplementação com canela em doentes com diabetes tipo 2	57
7. Produtos Comercializados	59
8. Aconselhamento farmacêutico de suplementos alimentares à base de canela	63
9. Considerações Finais	63
10. Referências Bibliográficas.....	65
11. ANEXOS	73

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Sob orientação da Dra. Sheila Mendes de Vasconcelos

Lista de Abreviaturas

Colesterol LDL - “mau colesterol”

ESA - Sociedade Europeia de Aterosclerose

ESC - Sociedade Europeia de Cardiologia

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PIM - Preparação Individualizada de Medicação

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

1. Introdução

O 2º ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) termina com a realização da unidade curricular “Estágio” que tem a duração mínima de seis meses, incluindo passagem obrigatória pela farmácia comunitária.

Em muitas zonas do território nacional, as farmácias são a única estrutura de saúde disponível para servir a população, pelo que o farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros bioquímicos, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis.

Face à importância do farmacêutico comunitário como agente de saúde, a realização de um estágio em farmácia comunitária é uma excelente oportunidade para pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo da nossa formação académica.

O presente relatório diz respeito às atividades e conhecimentos adquiridos durante o meu Estágio Curricular em farmácia comunitária, realizado na farmácia Mendes de Vasconcelos em Vilarinho do Bairro, sob atenta orientação da Dra. Sheila Mendes de Vasconcelos, Diretora Técnica da mesma. O estágio teve início a 9 de janeiro de 2023 e findou a 19 de abril de 2023, contabilizando com um total de 650h.

2. Análise SWOT

Tal como indicado nas “Normas Orientadoras de Estágio do MICF”, o Relatório de Estágio deve ter a forma de uma análise SWOT.¹ A Análise SWOT, acrónimo das palavras inglesas *Strengths* (Forças/Pontos Fortes), *Weaknesses* (Fraquezas/Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), é uma ferramenta de planeamento estratégico que permite tomar decisões importantes ou até mesmo cruciais para o crescimento e desenvolvimento de uma empresa.²

As Forças e Fraquezas consistem numa análise interna da empresa, neste caso da farmácia, que ajudam a identificar os pontos fortes e fracos relativamente à concorrência. As Oportunidades e Ameaças permitem a análise externa do meio envolvente e perceber como este influencia a gestão da farmácia.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização da farmácia e horário de funcionamento

A farmácia Mendes de Vasconcelos encontra-se localizada na rua dos Tanoeiros que pertence à freguesia de Vilarinho do Bairro, concelho de Anadia. Esta farmácia exerce a sua atividade há 60 anos, o que demonstra a excelência dos serviços prestados pela farmácia aos utentes fidelizados que vivem nas redondezas ou que trabalham na proximidade da farmácia bem como a todos os utentes que por lá já passaram.

A farmácia encontra-se muito bem localizada dado que à frente da farmácia está o centro de saúde de Vilarinho do Bairro, e na sua proximidade outros estabelecimentos como uma clínica dentária, uma clínica veterinária e vários estabelecimentos comerciais. A localização da farmácia combate a célebre frase, de Bernardo Trujillo, “*no parking, no business*” pois é rodeada por 2 grandes estacionamento.

O contexto geográfico da farmácia permitiu que contactasse com uma grande heterogeneidade de utentes, dos mais novos aos mais velhos, com diferentes graus de conhecimento e poder económico, permitindo-me aprender a lidar com diferentes tipos de pessoas e como abordar cada utente da forma correta, porque cada utente é único.

O horário de funcionamento da farmácia é das 9h às 20h nos dias úteis. Aos sábados funciona das 9h às 19h e aos domingos das 9h às 13h. Este horário permite que a farmácia sirva os utentes que saem tarde do trabalho e os doentes com consultas até ao fim do dia.

A localização da farmácia juntamente com o seu horário de funcionamento permitiu-me perceber a importância da localização de uma empresa e da flexibilidade de horário para prestação de auxílio à população.

2.1.2. Fácil e rápida integração na equipa técnica da farmácia

A equipa da farmácia Mendes de Vasconcelos, constituída por 5 membros, acolheu-me de braços abertos desde o primeiro momento de contacto. Todos os membros da equipa acompanharam o meu trabalho, transmitiram-me o seu conhecimento, e deram-me a liberdade de colocar qualquer questão que surgisse.

Trabalhar com esta equipa fez-me ter ainda mais gosto e a consciência de que necessitava sobre o que é ser farmacêutico. A simpatia com que me receberam e a forma como me incluíram na equipa, fez-me “sentir em casa” e este ambiente acolhedor permitiu que me desenvolvesse tanto a nível profissional como pessoal e sobretudo que me sentisse feliz todos os dias no meu primeiro “emprego”.

2.1.3. Organização e gestão da farmácia

A função da gestão é fazer com que as pessoas trabalhem juntas para alcançar as metas e os objetivos de uma organização. A gestão traz eficiência e eficácia através do planeamento, da organização, do pessoal, da direção e do controlo. Uma gestão eficaz motiva os funcionários a adotar mudanças, convencendo-os de que a mudança é benéfica.³ A gestão e organização são inerentes a qualquer atividade que realizamos no dia-a-dia e têm impacto no nível de vida, na qualidade de vida e no bem-estar social.

Na farmácia Mendes de Vasconcelos, pude experienciar a aplicação de um bom plano de gestão e organização de tarefas. A cada membro da equipa eram atribuídas tarefas que têm de ser cumpridas de forma a assegurar o correto funcionamento da farmácia e todos os membros da equipa trabalham para as cumprir. Tive a oportunidade de participar em várias, tais como, o registo semanal das condições de temperatura e humidade, regularização de notas de devolução e de crédito, controlo mensal da entrada e saída de medicamentos psicotrópicos, verificação do fecho de caixa, reposição de *stock*, organização e divulgação das campanhas, listagens diversas (prazos de validade, produtos sem rotatividade), entre outras. O cumprimento de todas as tarefas que são atribuídas a cada membro da equipa permite alcançar mais qualidade e produtividade no trabalho porque todas as tarefas propostas são realizadas, evitando assim situações de desentendimento e o desgaste do colaboradores.

2.1.4. Consultas de nutrição

Na farmácia Mendes de Vasconcelos este serviço é realizado por nutricionistas de uma empresa externa, de uma forma individualizada e personalizada. Este tem uma grande importância pois permite prevenir e controlar o aparecimento de diversas doenças muito prevalentes atualmente tais como a obesidade, diabetes, dislipidemias e problemas gástricos.

Para além das consultas de nutrição serem uma mais-valia para os clientes da farmácia na medida em que promovem uma maior qualidade de vida, também a nível económico são vantajosas dado que permitem a organização e planificação semanal de refeições e consequentemente a poupança de dinheiro. Estas consultas promovem a educação nutricional com valorização de uma boa alimentação, respeitando sempre as crenças, práticas e comportamentos em torno da alimentação de cada indivíduo, com o intuito de alcançar a saúde e o bem-estar. Assim, estas consultas contribuem para melhorar o estado nutricional da cada utente e consequentemente o seu estado emocional para além de permitirem o estabelecimento de uma relação saudável e correta com a comida.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Falta de separação entre balcões

O espaço interior da farmácia deve ser profissional, permitindo a comunicação eficaz com os utentes. Segundo a norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos, deve promover-se uma separação entre os vários balcões de modo a permitir a privacidade do utente.⁴ A proximidade dos balcões de atendimento da farmácia dificultou várias vezes a minha comunicação com o doente, sobretudo quando a farmácia estava lotada pelo que o espaço deve ser reorganizado para que se possa obter mais privacidade na interação farmacêutico-utente.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações internas

Ao longo do meu estágio pude fazer várias formações que me permitiram conhecer vários produtos com os quais nunca tive qualquer tipo de contacto. O conhecimento mais profundo destes permitiu-me direccionar vários atendimentos para um produto em concreto com as especificidades mais adequadas à condição do utente. Para além destas formações nos manterem atualizados, lembram-nos de alguns conceitos que já tinham sido esquecidos ou que, entretanto, foram atualizados pelo que são uma mais-valia para a formação de cada colaborador.

2.3.2. Acompanhamento farmacoterapêutico do doente

De acordo com a definição do ato farmacêutico, o farmacêutico tem por obrigação prestar informação sobre medicamentos a outros profissionais de saúde e a pessoas que vivem com doença ou seus cuidadores/representantes, de forma a promover a sua correta utilização, bem como acompanhar a sua utilização, despistar eventuais problemas relacionados com a medicação, reconciliar a medicação, monitorizar os fármacos de estreita margem terapêutica ou determinar os seus parâmetros farmacocinéticos, entre outros, com vista a otimizar os regimes terapêuticos e estabelecer esquemas posológicos adequados.⁵ Todas estas atividades contribuem para assegurar a efetividade e segurança da terapêutica farmacológica e não farmacológica.

No contexto de farmácia comunitária, o acompanhamento farmacoterapêutico do doente pode ser realizado de várias formas tais como pela medição de parâmetros bioquímicos como a tensão arterial, o colesterol total e a glicemia, pela consulta de informação sobre a terapêutica de cada utente e pela Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Estas práticas

influenciam positivamente a farmácia e a atividade farmacêutica na medida que nos permitem prestar os melhores cuidados possíveis ao perceber se o doente está a tomar a medicação da forma correta, propor alterações no estilo de vida e perante a obtenção de valores de parâmetros bioquímicos preocupantes ou outra qualquer situação onde não podemos atuar, encaminhar o doente ao médico. O separador “Terapêutica ativa” no Sistema Sifarma®, permite ao Farmacêutico perceber qual é o histórico de medicação que o doente faz, desta forma podemos realizar uma intervenção ativa de forma a otimizar os regimes terapêuticos através, por exemplo, do aconselhamento/desaconselhamento dum suplemento alimentar que interaja com a medicação habitual do doente. Já a PIM supõe uma melhoria substancial na saúde dos utentes, dado que é a farmácia que assume a gestão da sua medicação o que permite que os medicamentos passem a ser tomados na dosagem certa e sem esquecimentos.

Para enaltecer a importância do acompanhamento farmacoterapêutico apresentam-se, de seguida, 5 casos práticos com os quais me deparei no meu período de estágio.

2.3.2.1. Caso Prático 1

A utente A, do sexo feminino e com 41 anos, deslocou-se à farmácia à procura de uma solução para uma ferida de tamanho considerável na mão, próximo do polegar. Perante esta situação, coloquei algumas questões à utente: “Já aplicou algum produto na ferida?”, “Como fez a ferida?” e “Quando fez a ferida?”. A senhora explicou-me que se tinha queimado há cerca de duas horas ao usar o forno em casa e que tinha aplicado Betadine®.

Perante esta situação, e uma vez que a utente já tinha aplicado Betadine® que tem uma ação antisséptica e desinfetante⁶, indiquei à utente a aplicação de um penso impregnado com mel de grau clínico a 30% que tem indicação de uso em queimaduras.⁷ As vantagens da utilização destes pensos prendem-se com o facto do mel ter uma ação antibacteriana de largo espectro e anti-inflamatória. Para além disso o penso atua como um agente desbridante autolítico, reduz e elimina o mau odor, mantendo um ambiente húmido que promove a cicatrização. Expliquei também que o penso pode permanecer na ferida entre 3-5 dias. Passado uns dias a utente dirigiu-se à farmácia para nos mostrar a mão cuja pele já se encontrava num bom estado de cicatrização.

2.3.2.2. Caso Prático 2

O utente B, do sexo masculino e com 45 anos, deslocou-se à farmácia para fazer a medição dos valores de colesterol. Após a medição, o nível de colesterol total que o senhor apresentava era de 220 mg/dL. Segundo as recomendações de 2019 da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Sociedade Europeia de Aterosclerose (ESA) acerca do controlo

das dislipidemias, para as pessoas saudáveis com baixo risco para doenças cardiovasculares, os valores de colesterol total devem ser inferiores a 155 mg/dL.⁸ Apesar de ser o nosso organismo a produzir cerca de 75% do colesterol total, a outra parte (25%) provém da dieta mais concretamente dos alimentos de origem animal que consumimos.⁹ Por esta razão, abordei primeiramente o senhor à cerca da importância da adoção de um estilo de vida saudável e como a prática de exercício físico e a redução do consumo de alimentos ricos em gordura podem dar-lhe mais qualidade de vida.⁸ O senhor explicou-me que é muito difícil para ele adotar um estilo de vida diferente daquele que já leva que inclui não praticar qualquer tipo de exercício físico e comer alimentos ricos em gorduras.

Perante esta situação, sugeri ao senhor que experimentasse a toma de um suplemento que tem como principal constituinte a levedura de arroz vermelho. Esta é rica em monocolina K que inibe a síntese de colesterol no fígado tal como as estatinas, mas a sua ação é menos marcada.¹⁰ De facto, a ESC e a ESA recomendam a utilização de suplementos de levedura de arroz vermelho com um nível de evidência A (informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou de meta-análises).⁸

Também recomendei ao senhor que voltasse a fazer a medição dos níveis de colesterol para perceber se continuavam altos. Se sim, reencaminharia o doente ao médico para que este tomasse uma decisão sobre a necessidade de uma intervenção farmacológica.

2.3.2.3. Caso Prático 3

O utente C, do sexo masculino e com cerca de 20 anos, dirigiu-se à farmácia à procura de uma solução para as borbulhas que lhe surgiram na face. Perante esta situação coloquei algumas perguntas ao utente: “Alguma vez teve acne?”, “Já fez algum tratamento específico para a acne e se sim quais foram os produtos que usou?”. O utente disse-me que nunca aplicou nenhum produto na face porque os cremes lhe deixavam a pele oleosa. Posto isto, expliquei ao utente que existem alguns mitos sobre o tratamento da acne e que era essencial que começasse a adotar uma rotina de cuidados com a pele com produtos adequados para a pele acneica. Comecei por sugerir uma pequena rotina de cuidados de pele que incluíam essencialmente 3 produtos, todos adequados para a pele oleosa: gel de lavagem facial, um creme hidratante facial e por fim um protetor solar que é essencial em qualquer rotina para qualquer tipo de pele.^{11,12,13} Uma vez que o utente não mostrou interesse pela utilização dos produtos que referi, dado que ainda se encontrava reticente ao seu efeito, cedi amostras dos mesmos bem como de um concentrado anti-imperfeições que reduz as imperfeições da pele oleosa com tendência acneica e apresenta uma textura leve e aquosa o que facilita a sua aplicação.¹⁴ Passados 2 dias, o utente dirigiu-se à farmácia

com o intuito de adquirir os produtos, uma vez que as texturas e o efeito dos mesmos o tinham deixado surpreendido.

2.3.2.4. Caso Prático 4

A utente D, dirigiu-se à farmácia com o intuito de procurar uma solução para o seu cão de estimação. Disse-me que o seu cão se coçava muito e que a pele já estava muito irritada e com pequenas feridas. Perante esta situação coloquei algumas perguntas à senhora: “Já realizou a desparasitação interna e externa do seu animal?”, “Já verificou se tem pulgas em casa?”, “Já usou algum produto no pelo e na pele do cão?” “Quando surgiu a coceira intensa?”. A senhora disse-me que faz sempre a desparasitação do cão, que este não apresenta pulgas, que deu banho ao cão com o shampoo que ela utiliza e que a coceira tinha começado à cerca de 1 semana.

Posto isto, sugeri a utilização de dois produtos: a aplicação de Omnimatrix[®], 2 vezes por dia, até que a pele readquirira de novo uma aparência normal. O Omnimatrix[®] é um creme promotor da cicatrização da pele que favorece a reepitelização, previne a contaminação de feridas, tem um efeito anti-inflamatório e analgésico, antioxidante e nutre a pele.¹⁵ Para além de lhe ter indicado a utilização deste creme, alertei a utente para a importância de usar um *shampoo* adequado para o seu cão e sugeri-lhe a utilização de Dermocanis[®], que é um *shampoo* antipruriginoso e hidratante com uma ação preventiva contra problemas dermatológicos.¹⁶ Este deve ser aplicado duas vezes por semana até ao desaparecimento dos sinais dérmicos. Passadas duas semanas, a utente dirigiu-se de novo à farmácia e disse-me que o seu cão já não se coçava e que a sua pele já não apresentava quaisquer feridas.

2.3.2.5. Caso Prático 5

A utente E, do sexo feminino e de 36 anos, dirigiu-se à farmácia em busca de uma solução para o ardor e prurido que sentia na zona íntima. Perante esta situação coloquei as seguintes questões à utente: “Apresenta mais alguma sintomatologia para além do prurido e do ardor?”, “Já aplicou algum produto para aliviar a comichão?”, “Tem algum cuidado diário com a zona íntima?” e “Há quanto tempo começou o prurido?” A senhora disse-me que não aplicou nenhum produto para aliviar o prurido e que este começou há cerca de 3 a 4 dias, disse-me também que as relações sexuais se tornaram dolorosas, que tinha um corrimento vaginal branco, grumoso, espesso e inodoro e que apresentava vermelhidão e pequenas fissuras na zona vulvar. Disse-me ainda que se costuma lavar com sabão azul e que usa um gel lubrificante que lhe causa alguma irritação.

Uma vez que a sintomatologia apresentada está associada à candidíase vaginal, consultei brevemente o protocolo de dispensa de *Lomexin*[®] 200 mg, óvulos, dado que este é um medicamento de dispensa exclusiva em farmácia que tem na sua constituição fenticonazol que é indicado para o tratamento de candidíases vulvovaginais em mulheres com idade superior a 16 anos e inferior a 60 anos.^{17,18}

Ao verificar as condições de dispensa deste medicamento, verifiquei que a sintomatologia para o qual é indicado era semelhante à que a senhora apresentava e verifiquei também que este é contraindicado em utentes imuno-comprometidas e não é recomendado em grávidas e/ou lactantes, pelo que questionei a utente se estava grávida ou a amamentar e se tinha alguma doença que afetasse o sistema imunitário. Ainda questionei a doente sobre qual é o método contraceptivo que usa dado que durante o tratamento com fenticonazol, a utilização de contraceptivos feitos de latex como preservativos e diafragmas não é recomendada porque os excipientes gordos e os óleos presentes nos óvulos podem danificá-los.¹⁸ A senhora disse-me que é saudável e que não está grávida nem a amamentar e que faz a toma da pilula anticoncepcional. Assim, e uma vez que há o cumprimento das condições de dispensa do *Lomexin*[®], cedi este medicamento à utente e expliquei à senhora que deveria introduzir um óvulo profundamente na vagina, ao deitar, durante 6 dias consecutivos. No entanto recomendei que a utente fosse ao médico caso os sintomas não melhorassem após uma semana de tratamento.

No que respeita a utilização de sabão azul, expliquei à senhora que o mesmo promove a secura vaginal e não respeita o pH da zona íntima o que leva ao desequilíbrio da flora vaginal podendo mesmo ocorrer infeções e sintomas de desconforto como secura, comichão ou dores durante as relações sexuais pelo que desaconselhei o seu uso. De seguida, alertei a senhora para a importância de manter uma higiene diária adequada, com produtos formulados especialmente para a zona íntima e indiquei a utilização de *ISDIN*[®] Woman higiene íntima que é um gel de lavagem diária sem sabão que hidrata, refresca, desodoriza e ajuda a aliviar o prurido, constituído por prebióticos que ajudam a reforçar a flora benéfica.¹⁹ Dado que o lubrificante que a utente usa lhe causa irritação aconselhei a senhora a utilizar um lubrificante diferente também da *ISDIN*[®] visto que nos tem sido dado um bom feedback acerca do mesmo.²⁰

Felizmente, passado algum tempo a utente voltou à farmácia para nos agradecer porque tinha recuperado a sua saúde íntima.

2.4. Ameaças

2.4.1. Escassez de medicamentos

A garantia do acesso dos cidadãos aos medicamentos de que necessitam assume-se como uma das vertentes mais relevantes do direito fundamental à proteção da saúde.

Durante o meu estágio deparei-me diariamente com grandes listas de medicamentos esgotados. Na maioria dos atendimentos que realizei existiu quase sempre algum medicamento que não tínhamos em *stock* e que não era possível encomendar devido à sua indisponibilidade. A falta de medicamentos estende-se por todo o país e a Comissão Europeia aponta várias razões para a escassez de medicamentos tais como alterações de preço, limitações de fabrico, quotas da indústria, comércio paralelo e picos de procura.²¹

Esta escassez de medicamentos coloca os pacientes em risco e os sistemas nacionais de saúde sob pressão, levando também a uma perda de fidelidade dos doentes à farmácia dado que, frequentemente, os doentes encontram esses mesmos medicamentos noutras farmácias ficando insatisfeitos com o nosso serviço.

2.4.2. Solicitação de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem apresentação da respetiva receita

A solicitação de MSRM sem apresentação da receita respetiva é muito frequente no dia-a-dia da farmácia. No entanto este problema agravou-se uma vez que os doentes fidelizados da farmácia Mendes de Vasconcelos ficaram sem médico devido à ausência de médicos de família nos centros de saúde das redondezas como Bolho e Sepins. Esta situação faz com que seja colocada uma grande pressão nos farmacêuticos porque por um lado não podemos ceder MSRM sem apresentação da receita e por outro lado queremos tratar o doente. Muitas vezes os doentes acabam por pensar que agimos de má-fé porque insistem que podem pagar o medicamento na sua totalidade, mas não entendem que a venda de MSRM sem receita coloca em causa a nossa carteira profissional.

3. Conclusão

O estágio curricular em farmácia comunitária foi essencial para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. Para além de me ter permitido adaptar os conhecimentos que adquiri ao longo da minha formação académica a diversas situações com que me deparei diariamente, permitiu-me também entender a importância e a relevância do que é ser farmacêutico comunitário. Durante o estágio tive a oportunidade de atuar na promoção da literacia em Saúde, no uso racional e responsável do medicamento, atuar na prevenção da doença e

sobretudo promover a saúde pelo que foi ao encontro das minhas expectativas que visavam o meu desenvolvimento.

Quero agradecer novamente a toda a equipa da farmácia Mendes de Vasconcelos pela dedicação e paciência que tiveram comigo e por me proporcionarem um estágio inesquecível e enriquecedor. As farmácias são sem qualquer dúvida um pilar imprescindível no sistema de saúde e todas as valências que desenvolvi a nível pessoal e profissional vão, decerto, contribuir para um futuro mais promissor.

4. Referências Bibliográficas

1. FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA - Normas Orientadoras da Unidade Curricular «Estágio» do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Coimbra (FFUC). (2023).
2. **Análise SWOT o que é - Vendus** - [Consult. 21 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.vendus.pt/blog/analise-swot/>
3. CALLAGHAN, Ramon - **A importância de um boa gestão nas empresas | PBS** - [Consult. 24 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.pbs.up.pt/pt/artigos-e-eventos/artigos/uma-boia-gestao-e-mais-dificil-do-que-se-possa-pensar/>
4. FARMACÊUTICOS, Ordem Dos - **Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos**
5. Lei n.º 173/2015. **Diário da República Série I, n.º173, (04-09-2015)** (2015) 7010–7048.
6. INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Betadine® 100 mg/ml solução cutânea**
7. **L-Mesitran® - Active Large** - [Consult. 3 set. 2023]. Disponível em:<https://mesitran.com/products/>
8. MACH, François *et al.* - 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. **European Heart Journal**. ISSN 0195-668X. 41:1 (2020) 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
9. **Colesterol: o que é, sintomas e tratamento | CUF** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em:<https://www.cuf.pt/saude-a-z/colesterol>
10. MENDES, Lígia - **Arroz vermelho e colesterol | Hospital da Luz** [Consult. 21 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/saude-e-bem-estar/arroz-vermelho-e-colesterol>
11. **Gel de Limpeza Cleanance I Eau Thermale Avène®** - [Consult. 3 set. 2023]. Disponível em: <https://www.eau-thermale-avene.pt/p/gel-de-limpeza-cleanance-328277020774-2a18b894>
12. **Cleanance Cuidado Matificante, seborredutor e hidratante I Eau Thermale Avène®** - [Consult. 3 set. 2023]. Disponível em:<https://www.eau-thermale-avene.pt/p/cleanance-cuidado-matificante-3282770207828-2a18b894>

13. **Cleanance Solar SPF 50+ Proteção muito elevada I Eau Thermale Avène®**
[Consult. 3 set. 2023]. Disponível em:<https://www.eau-thermale-avene.pt/p/cleanance-solar-spf-50-protecao-muito-elevada-3282770112634-2a18b894>
14. **Cleanance Comedomed - Concentrado Anti-imperfeições I Eau Thermale Avène®** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.eau-thermale-avene.pt/p/cleanance-comedomed-3282770202854-2a18b894>
15. HIFARMAX - **Omnimatrix®** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.hifarmax.com/pt/ac/produtos/omnimatrix>
16. ECUPHAR - **Dermocanis® Atocare** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em:<https://ecuphar.pt/produto/dermocanis-atocare/>
17. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Lomexin® 200 mg Óvulos**
18. **Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) - Fenticonazol® 200 mg**
19. **ISDIN WOMAN Higiene Intima I ISDIN®** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em:<https://www.isdin.com/producto/isdin-woman/higiene-intima>
20. **ISDIN WOMAN Lubrificante I ISDIN®** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em:<https://www.isdin.com/producto/woman-isdin/lubrificante>
21. PARLAMENTO EUROPEU - **Escassez de medicamentos na UE: causas e soluções** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.europarl.europa.eu/news/pt/headlines/society/20200709STO83006/escassez-de-medicamentos-na-ue-causas-e-solucoes>

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



Sob orientação de Eng^a. Olga Santos

Lista de Abreviaturas

CQ - Controlo de Qualidade

EPI's - Equipamentos de Proteção Individual

GACP - Boas Práticas de Agricultura e Colheita

GMP - Boas Práticas de Fabrico

INFARMED I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e dos produtos de Saúde I.P

IPC - Controlo de qualidade em processo do inglês "*in quality control*"

MCT Oil - triglicéridos de cadeia média, do inglês *medium-chain tryglicerides*

QA - *Quality Assurance*

QC Lab - Laboratório de Controlo de Qualidade

SAGe - Sistema de apoio à gestão

SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SOPs - Normas operativas padrão, do inglês *Standard Operating Procedures*

1. Nota Introdutória

Tal como mencionado anteriormente, o 2º ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas termina com a realização da unidade curricular “Estágio” que tem a duração mínima de seis meses, incluindo passagem obrigatória pela farmácia comunitária e a realização de outro estágio numa área à nossa escolha, nomeadamente em Indústria farmacêutica, farmácia hospitalar e na distribuição.

Dado o meu interesse em conhecer o trabalho que é realizado na Indústria farmacêutica, esta foi a área em que decidi realizar o meu segundo estágio, visto que também me permitia adquirir novas competências e perceber se é uma área em que gostaria de trabalhar no futuro. Desta forma propus-me a realizar o estágio na Tilray Medical no departamento de Controlo de Qualidade.

O presente relatório pretende retratar o Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica, mais propriamente na Tilray, que teve início a 2 maio de 2023 e posterior conclusão a 20 de julho de 2023, sob atenta orientação da Eng^a. Olga Santos.

2. Indústria Farmacêutica

O crescimento da Indústria Farmacêutica potenciou a descoberta de novos medicamentos para doenças até então incuráveis. Novos fármacos trouxeram uma maior esperança média de vida, melhor qualidade de vida e enormes ganhos em saúde para a humanidade.¹ A longa e complexa jornada necessária para demonstrar que determinado produto tem qualidade, é seguro e eficaz, torna a Indústria Farmacêutica uma das mais reguladas do mundo. Para além de contribuir para melhorar a qualidade de vida de toda a população, a Indústria farmacêutica emprega milhões de pessoas, tendo também um papel crucial no aumento da economia global.

2.1. Tilray Medical

A Tilray foi fundada no Canadá em 2013 e é uma das empresas líder na investigação, desenvolvimento, produção e distribuição de canábis medicinal a nível mundial. É a primeira empresa de canábis medicinal com certificação de Boas Práticas de Fabrico (GMP) o que lhe permite fornecer preparações e substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais de acordo com os mais elevados padrões de qualidade a dezenas de milhares de pacientes em 21 países dos cinco continentes do mundo. A Tilray acredita que os doentes devem ter um acesso seguro a produtos de canábis medicinal cuja qualidade e pureza seja devidamente comprovada e avaliada.² O campus da Tilray localizado em Cantanhede, no qual tive a oportunidade de estagiar, serve de centro de apoio à investigação clínica, desenvolvimento de produtos e

distribuição da Tilray na Europa e noutros mercados internacionais. As instalações de cultivo e as instalações de produção de Cantanhede estão entre as mais avançadas no mundo. Incluem locais de cultivo ao ar livre e em estufa, laboratórios de investigação, bem como locais de processamento, acondicionamento e de distribuição de preparações à base de canábis medicinal.³

2.2. Canábis para fins medicinais

Os primeiros relatos do uso de canábis para fins medicinais remontam à época do Imperador chinês *Shen Nung*, a cerca de 2700 a.c. onde era usada para tratar uma variedade de doenças, incluindo para tratamento de convulsões e da epilepsia. No século XX, o uso da planta de canábis nos mais diversos países entrou em declínio, em parte devido à proibição do seu cultivo. Contudo, os avanços científicos sobre as propriedades da planta continuaram e os investigadores e farmacologistas começaram o seu trabalho na caracterização química dos seus ingredientes ativos e na relação entre a estrutura molecular e a atividade biológica.⁴

Para garantir que os doentes têm acesso a produtos que demonstraram a respetiva qualidade e segurança, a Lei nr.º 33/2018, de 18 de julho, estabeleceu o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia, tendo o Decreto-Lei n.º8/2019, de 15 de janeiro, procedido à sua regulamentação.^{5,6} Este quadro legal teve como objetivo tornar acessível o tratamento com medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis garantindo que as preparações disponibilizadas cumprem todos os requisitos necessários no que concerne à demonstração da respetiva qualidade e segurança, contribuindo dessa forma para a salvaguarda e proteção da saúde pública e a prevenção do uso indevido de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis de acordo com a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas.⁵ Assim, toda a cadeia de produção desde o cultivo da planta à sua preparação e distribuição, é conhecida e controlada, sendo possível garantir que os produtos são produzidos de acordo com todas as boas práticas e requisitos aplicáveis.⁵

As preparações à base da planta de canábis para fins medicinais da Tilray, são desenvolvidas de acordo com documentação exaustiva, incluindo perfis de estabilidade, certificados de análise, monografias e master files de medicamentos.³ A utilização de toda a gama de produtos desenvolvida pela Tilray depende da avaliação clínica, efetuada pelo médico, face às indicações aprovadas pela Autoridade Nacional do Medicamento e dos produtos de Saúde I.P, abreviadamente designada por INFARMED I.P. no caso de Portugal,

sendo que a dispensa destes produtos apenas pode ser realizada na farmácia mediante apresentação de receita médica.³

Atualmente a canábis medicinal está disponível em duas formas primárias: solução oral e flor seca. As soluções orais devem ser administradas por via oral e a flor seca deve ser administrada por via inalatória.

2.3. Controlo de Qualidade

O controlo de qualidade (CQ) é essencial a qualquer empresa que produz produtos ou que fornece serviços e implica um nível superior de intervenção quando se pretende manter suficiente controlo sobre os processos produtivos, ou de prestação de serviços de modo que eles operem de forma previsível e quando tal não aconteça as adequadas medidas corretivas sejam tomadas para repor o processo dentro da normalidade. Os princípios do CQ são estabelecidos em normas ISO e destinam-se a cumprir os requisitos de qualidade estabelecidos. A ISO 9001 é uma das mais conhecidas no campo da gestão de qualidade focando-se essencialmente no crescimento das empresas, na qualidade demonstrável, maior satisfação do cliente, maior eficiência, redução dos custos e aumento da capacidade de adaptação a um mercado em constante mudança.⁷

O CQ não se limita às operações de laboratório, mas deve ser envolvido em todas as decisões que possam dizer respeito à qualidade do produto. Preocupa-se com a amostragem, especificações e testes, bem como com a organização, documentação e procedimentos de libertação que garantem que os testes relevantes e necessários sejam levados a cabo, e que os materiais e produtos para venda e/ou fornecimento não são libertados até a qualidade ser considerada satisfatória.

O departamento da qualidade da Tilray é constituído pelo *Quality Assurance (QA)*, pelo laboratório de Controlo de Qualidade (*QC Lab*) onde são feitas as análises químicas e físicas aos produtos de canábis e pelo controlo de qualidade em processo do inglês "*In process control*" (IPC) que consiste no controlo de qualidade do produto durante o seu processo de produção e embalagem, no qual tive a oportunidade de realizar o meu estágio.

O trabalho de IPC inicia-se na fase de receção da flor fresca, onde se realiza a amostragem e análise da mesma para perceber se esta reúne as condições adequadas para que possa entrar na zona GMP da produção. Se reunir as condições necessárias a flor fresca passa pelo processo de secagem que tem uma duração de 2 a 3 dias. O processo de secagem é monitorizado pela equipa do fabrico que ao longo do processo faz testes à humidade. Quando os valores de humidade se encontram dentro dos parâmetros estabelecidos, a equipa de IPC é chamada para fazer a medição da humidade.

Depois do processo de secagem, iniciam-se os processos de *trimming*, de *sorting* e de *grading*. De uma forma resumida, o processo de *trimming* consiste em aparar a flor. Este normalmente é realizado na área de cultivo, no entanto, em Portugal é exigido que este processo seja feito numa zona GMP. O processo de *sorting* é realizado pela equipa do fabrico e consiste na escolha da flor atendendo ao seu aspeto e o *grading* consiste na escolha da flor por tamanhos que é feita usando grelhas. Ao longo destes processos, a equipa de IPC é chamada se for detetado algum problema na flor, como a presença de fungo. Se este for detetado o IPC recolhe amostras, do início, do meio e do fim do processo, da flor que está conforme, ou seja, que já foi selecionada pela equipa de fabrico. Se a flor estiver conforme as especificações após a análise do IPC, todos os processos acima são retomados e no final, o IPC faz uma amostragem a que se designa de amostragem final que consiste na recolha de amostras para análises químicas e físicas, bem como a recolha de uma amostra de retenção que fica armazenada em farmacoteca.

A partir daqui a flor pode ser selecionada para o processo de extração ou para embalagem em sacos de 15 g. O processo de extração envolve a trituração da flor e a extração dos compostos de interesse. No fim do processo de extração temos um produto que se designa de extrato que segue para um processo de formulação, onde se mistura com MCT *oil* e o produto final é designado de óleo formulado que é posteriormente embalado. No fim da formulação, o IPC recolhe uma amostra de óleo para a farmacoteca, a que chamamos de referência e outra amostra para análise.

De seguida, no processo de embalagem de óleos, o IPC atua em três fases: no início, no meio e no fim do processo. Cada uma destas fases requer a verificação dos rótulos e do aspeto visual dos frascos e a execução de três testes: *fill weight*, o teste de estanquicidade do inglês *leak test* e o *torque test*. O teste de *fill weight* consiste em verificar se o volume de produto em cada frasco está dentro dos parâmetros requeridos. O teste de estanquicidade ou *leak test* consiste em submeter os frascos com óleo a condições de pressão elevadas durante um curto espaço de tempo e verificar a integridade do frasco, e o *torque test* consiste na medição da força de desaperto dos frascos. Se conforme, os óleos passam para o embalagem secundário onde o IPC verifica o aspeto visual das caixas, os componentes que vão dentro das mesmas e a impressão dos dados variáveis a *laser*.

Já no processo de embalagem primário da flor, o IPC realiza os três testes acima mencionados, aos sacos que contém a flor embalada, bem como a verificação dos respetivos rótulos e das caixas onde estes serão posteriormente embalados.

O IPC realiza também vários processos extra ao acompanhamento do fabrico como amostragens, a identificação da flor de canábis e respetiva determinação da presença de matéria estranha bem como a determinação da aparência da flor, entre outros.

Todas as operações acima referenciadas são realizadas de acordo com os procedimentos escritos e devem ser registadas nos respetivos *forms* e *logbooks*, que são no fundo livros de registo diário de operações em equipamentos, sistemas e/ou salas onde são registadas todas as atividades levadas a cabo na mesma.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Duração do período de estágio

O estágio na Tilray teve a duração de 3 meses (420h). Este período de estágio, ainda que curtinho, permitiu-me conhecer o trabalho desenvolvido pela Tilray, contactar com pessoas de diferentes áreas, adquirir novos conhecimentos, conhecer novos equipamentos e como se efetuam os diferentes processos bem como participar nos mesmos, pelo que foi ao encontro do que eu pretendia com o estágio que no fundo era vivenciar o ambiente de trabalho existente na Indústria Farmacêutica e adquirir novas competências. Assim, considero que o período de 3 meses de estágio na Indústria Farmacêutica é suficiente para um primeiro contacto com a mesma.

3.1.2. Equipa multidisciplinar

A Tilray é uma empresa farmacêutica constituída por profissionais das mais diversas áreas que trabalham diariamente em equipa com visto a desenvolverem e comercializarem produtos de alta qualidade para que possam ser utilizados com segurança pela comunidade.

O departamento de CQ contacta com vários departamentos como o armazém, o cultivo, o fabrico, entre outros. Para além disto permitir uma troca de conhecimentos muito ampla, fomenta a comunicação entre os diferentes membros da equipa e impulsiona cada membro da equipa a dar o seu melhor contributo em qualquer função que seja da sua responsabilidade. O trabalho em equipa, realizado pelo departamento de CQ, é um dos pilares do sucesso organizacional, pois leva a melhores resultados e a uma melhor convivência entre os colegas de trabalho, que passam a confiar mais uns nos outros e conseqüentemente tornam-se melhores funcionários e acabam por trabalhar com maior satisfação, o que interfere também no rendimento, aumentando significativamente a qualidade e a produtividade. Por fim, saliento o bom ambiente existente dentro da empresa que contribui não só para o

desenvolvimento pessoal e profissional de cada indivíduo, mas também para a minha integração como estagiária.

3.1.3. Formação interna

A Tilray promove, como parte do seu plano de integração, um conjunto de formações internas, que permitem o aumento do conhecimento dos seus colaboradores em diferentes áreas da Indústria Farmacêutica, dando a conhecer as práticas da empresa e os procedimentos adequados a adotar no exercício das nossas funções. Como resultado, nos primeiros dias de estágio, é necessária a leitura de algumas Normas Operativas Padrão do inglês *Standard Operating Procedures (SOPs)* adequadas às funções a desempenhar. No meu caso foram aplicáveis SOPs de gestão documental, gestão de resíduos, certificados de análise, IPC – fabrico, entre outros.

Nos primeiros cinco dias úteis, os Recursos Humanos asseguram que todos os novos colaboradores participam em três sessões: a primeira formação foi a de Recursos Humanos onde ficamos com várias noções tais como uma visão global da empresa e processos, o código conduta e ética da empresa, regras básicas e questões práticas. A outra formação foi em saúde, segurança e ambiente que incluía noções como os direitos e deveres dos trabalhadores, riscos no local de trabalho, Equipamentos de Proteção Individual- EPI's, lesões musculoesqueléticas, sinalética de segurança, o que fazer em caso de acidente, o que fazer em caso de emergência e boas práticas ambientais. A terceira formação foi em GMPs e Boas Práticas de Agricultura e Colheita (GACP): Introdução ao GMP, GACP e Farmacovigilância. Tivemos também a oportunidade de ter uma formação básica de primeiros socorros e formação em SAGe que é no fundo um sistema de apoio à gestão. As formações internas são realizadas de forma contínua através, por exemplo, da solicitação, a todos os colaboradores, de treino em diferentes SOPs que vão sendo atualizados. Os colaboradores podem também solicitar formações que considerem necessárias para a execução das suas tarefas, como por exemplo formações à cerca do que fazer em caso de derrames e à cerca da segurança e cuidados a ter no transporte de cargas pesadas.

3.1.4. Localização da empresa

A Tilray encontra-se localizada na zona industrial de Cantanhede e pertence à união de freguesias de Cantanhede e Pociça. A sua localização traz duas grandes vantagens. A primeira e a título pessoal, é a rapidez com que consigo deslocar-me até ao local de trabalho, o que me permite fazer uma melhor gestão do meu tempo. A segunda vantagem prende-se com o facto de apesar da empresa se inserir em Cantanhede, que é uma cidade, esta não

deixa de estar situada numa zona rural o que permite a criação de vários postos de trabalho, tanto para pessoas formadas como não formadas e permite ainda que as pessoas formadas não se tenham de deslocar para as grandes cidades se pretenderem trabalhar numa grande Indústria Farmacêutica. Assim, a localização da empresa cria diversos postos de trabalhos no meio envolvente permitindo o combate ao desemprego, promovendo o aumento populacional nas zonas rurais próximas e o aumento da economia local.

3.1.5. Sistema de qualidade

Um sistema de qualidade é um conjunto de medidas organizacionais capazes de transmitirem a máxima confiança de que um determinado nível de qualidade aceitável está a ser alcançado ao mínimo custo.⁸ O sistema de qualidade é um subsistema da gestão porque atribui sistematicamente recursos e responsabilidades de modo que a organização para a qualidade se torne viável, efetiva e competitiva. Os objetivos de um sistema de qualidade são, resumidamente, fornecer uma abordagem sistemática de todas as atividades que possam afetar a qualidade desde a conceção ao fabrico e desde o estudo de mercado até à assistência pós-venda, privilegiar as atividades de prevenção em vez de confiar apenas na inspeção e fornecer uma evidência objetiva de que a qualidade foi alcançada.⁸ Assim, a implementação de um sistema de gestão de qualidade permite demonstrar a aptidão para, de forma consistente, proporcionar produtos ou serviços que vão ao encontro dos requisitos do cliente e requisitos regulamentares aplicáveis e melhorar a satisfação do cliente através, entre outros, da melhoria contínua da eficácia do sistema.

A Tilray, tem um sistema de qualidade implementado bastante eficaz, isto é, que permite atingir os objetivos e resolver os problemas de uma forma sistemática, de acordo com os procedimentos definidos. Como estagiária, foi muito bom ter tido a oportunidade de assistir a um cumprimento rigoroso dos procedimentos do sistema de qualidade e respetivas políticas que enaltecem o brio e as políticas de trabalho da Tilray que têm como fim a entrega de produtos de qualidade, seguros e eficazes a todos os seus clientes.

3.1.6. Subsídio de alimentação

A atribuição de subsídio de alimentação não é obrigatória por lei. De facto, a obrigatoriedade da sua atribuição não consta no Código de Trabalho.⁹ Face à crise económica que o país, e na verdade o mundo inteiro enfrenta atualmente, a atribuição deste cartão constituiu uma mais-valia no meu período de estágio.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Localização do laboratório de controlo de qualidade

Apesar de, atualmente, a Tilray ser uma empresa com uma dimensão bastante considerável, em 2018, quando se alocou em Portugal, a empresa estava situada nas instalações do *Biocant Park* onde se realizavam as mais diversas funções. Quando as novas instalações começaram a ser construídas, algumas funções permaneceram alocadas nas instalações do *Biocant*, tais como o *QC Lab* onde se realizam diferentes análises químicas e físicas. O afastamento deste laboratório do edifício principal da Tilray, onde se alocam as zonas de cultivo e fabrico, dificulta a receção de todos os materiais necessários à prática laboratorial bem como o fluxo das amostras e conseqüentemente a sua análise.

3.2.2. Necessidade de realização de análises externas

As instalações da Tilray, ainda não reúnem condições necessárias para que se possa fazer uma análise completa das amostras. As análises de microbiologia e presença de pesticidas requerem equipamento e validações técnicas que as instalações da Tilray em Cantanhede não possuem. Para isto, as amostras são enviadas para laboratórios de microbiologia e de análises de pesticidas creditados. Isto mais uma vez dificulta o fluxo da amostra e leva a deslocações e a medidas de prevenção de risco acrescidas bem como a um gasto maior de recursos e à perda de tempo, visto que cada uma destas análises é feita em cerca de 10 dias úteis. No entanto, a Tilray está em via de obter financiamento para avançar com a instalação do laboratório de microbiologia, o que internamente permite ganhar tempo e recursos e ainda realizar análises externas.

3.2.3. Reestruturação da empresa

Em janeiro de 2023, a empresa fez um despedimento coletivo com o intuito de adaptar o tamanho da empresa ao mercado existente. Apesar desta medida trazer vantagens no que respeita a gestão da empresa e a utilização de recursos, esta reestruturação acabou por levar a um reajuste de funções dentro dos vários departamentos da empresa e conseqüentemente ao aumento da quantidade de funções atribuídas a cada colaborador. Isto leva a que ocorra o aumento dos níveis de stress no trabalho e à exaustão dos colaboradores, tendo por isso um impacto negativo tanto a nível pessoal como a nível produtivo uma vez que o aumento do stress diminui a rentabilidade no trabalho.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Uso de canábis medicinal – uma área em investigação e em desenvolvimento

A utilização de produtos de canábis depende da avaliação clínica, efetuada pelo médico, face às indicações terapêuticas aprovadas. Nos termos do n.º 4 do artigo 17.º do Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, o Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. deliberou uma lista de indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta de canábis. Estas incluem: espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; náuseas e vômitos resultantes da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C; estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), entre outros.¹⁰

Como dito anteriormente a lista refere indicações terapêuticas consideradas apropriadas, pelo que ainda há muita trabalho de pesquisa que necessita de ser realizado para que se possam conhecer efetivamente as propriedades terapêuticas das preparações e substâncias à base da planta de canábis e quais as suas aplicações na prática clínica. Ter a oportunidade de estagiar numa área em crescimento com profissionais de excelência que desenvolvem um trabalho extraordinário foi um privilégio e sem dúvida um excelente ponto de partida para desenvolver trabalho numa área onde ainda muito pouco se conhece.

3.3.2. Contacto com a Indústria Farmacêutica

A área profissional de Indústria Farmacêutica sempre foi uma área onde quis estagiar. Face à oportunidade de estagiar na Tilray, que é uma empresa líder a nível mundial, eu não hesitei e decidi embarcar numa nova aventura. Dedicados à investigação, desenvolvimento, e comercialização de medicamentos, a Tilray foca-se em contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas em todo o mundo. Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de aplicar conhecimentos que adquiri ao longo da minha formação académica, mas também adquiri novos conhecimentos e competências devido ao contacto diário aplicado ao contexto profissional. Portanto, este estágio, para além de me ter permitido aplicar e adquirir novos conhecimentos, também permitiu que contactasse com um contexto real de trabalho na Indústria Farmacêutica, onde há prazos e normas a cumprir e seguir. Para além de ter contribuído para o meu desenvolvimento profissional através dos conhecimentos e competências técnicas adquiridas, este estágio permitiu o desenvolvimento de competências pessoais e interpessoais como o trabalho em equipa, sentido de

responsabilidade, flexibilidade, adaptabilidade, entre outras. No seu conjunto, considero que este estágio me deu peças fundamentais que devem acompanhar qualquer profissional competente.

Assim, o facto de a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra ser a única que proporciona a realização de um estágio em Indústria Farmacêutica, constitui uma forma de diferenciação para os estudantes de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas em Coimbra, permitindo a distinção dos nossos currículos.

3.4. Ameaças

3.4.1. Concorrência – crescente número de laboratórios a produzir produtos à base da planta de canábis

Apesar da Tilray ter sido a primeira empresa instalada em Portugal que obteve certificação de GMPs para produção de produtos à base de canábis, como esta é uma área em desenvolvimento e constante crescimento, existem já diversas empresas sediadas cá que desenvolvem o mesmo tipo de trabalho.¹¹ No entanto a Tilray desenvolve uma série de processos de ponta para fornecer produtos únicos aos seus clientes. Do cultivo à expedição, a equipa da Tilray contribui para a precisão, profissionalismo e cuidado a cada etapa do processo, tornando-a uma empresa de excelência que é pioneira nesta área. Apesar da concorrência, o longo tempo de permanência da Tilray no mercado e a qualidade dos serviços e produtos prestados garantem a fidelização de vários clientes e o interesse de novas parcerias, permitindo que esta se mantenha à frente no mercado.

3.4.2. Baixa prevalência de farmacêuticos na Indústria Farmacêutica

Apesar de ser de extrema importância a existência de uma equipa multidisciplinar constituída por profissionais de diversas áreas, notei que a presença de farmacêuticos na indústria não é assim tão prevalente. A multiplicidade das funções que um farmacêutico pode exercer apresenta um ponto negativo, que é a ocupação de diversos postos de trabalho que poderão ser do nosso interesse por profissionais de outras áreas como química, biotecnologia, biologia, entre outras.

4. Conclusão

Iniciei o meu estágio no departamento de Controlo de Qualidade na Tilray com a vontade de aprender mais sobre a Indústria Farmacêutica e graças à equipa acolhedora que me recebeu, tenho o enorme gosto de afirmar que esta foi concretizada. Sou grata por esta oportunidade

e por ter contactado com uma empresa que se prima pela qualidade e a excelência necessárias à entrega de produtos seguros à comunidade. Tive o privilégio de participar nos vários processos realizados na empresa o que me permitiu adquirir várias competências.

Em todos os processos que realizei tentei sempre dar o meu melhor e ajudar no que pude, tentando sempre contribuir para o bom ambiente com que fui acolhida desde o início e com a mesma amabilidade que me foi prestada. Agradeço a todos com quem me cruzei a sua disponibilidade para partilharem comigo o seu conhecimento.

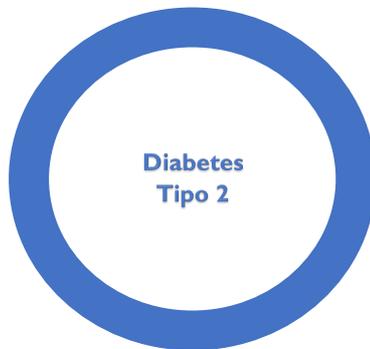
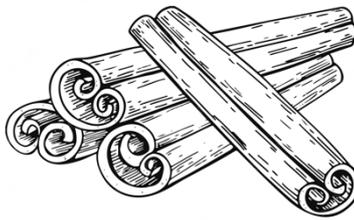
Este estágio aumentou o meu leque de valências e com certeza impulsionará a abertura de várias portas no mercado de trabalho.

5. Referências Bibliográficas

1. **Indústria Farmacêutica - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 25 ago. 2023]. Disponível em:<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>
2. **Sobre a Tilray - Tilray Portugal** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em: <https://tilraymedical.pt/sobre-a-tilray/>
3. **Produção - Tilray Portugal** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em:<https://tilraymedical.pt/producao/>
4. OPCM - **Canábis Medicinal** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em:<https://opcm.pt/canabis-medicinal/>
5. INFARMED, I. P. - **Canábis para fins medicinais** [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em:<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>
6. Decreto-Lei n.º 8/2019. **Diário da República n.º 10/2019, Série I (15-02-2019)** (19-184–191).
7. **Quality Control (QC)** - [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.toolshero.com/quality-management/quality-control/>
8. PIRES, António Ramos - Sistemas de Gestão da Qualidade Ambiente, Segurança, Responsabilidade Social, Indústria e Serviços. Em **Sistemas de Gestão da Qualidade Ambiente, Segurança, Responsabilidade Social, Indústria e Serviços**. 2º edição ed. Lisboa : Edições Sílabo, 2016. p. 720.
9. Lei n.º 7/2009. **Diário da República Série I , n.º 30, (12-02-2009)** (2009) 926–1029.
10. INFARMED - **Deliberação N.º 11/CD/2019**
11. **Portal Licenciamento : Listagem de Entidades do Circuito da Distribuição e da Produção e Aquisição Direta** - [Consult. 16 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/LicenciamentoMais-fo/pages/public/listaECPAD.xhtml>

Parte III

O impacto do consumo de *Cinnamomum* spp. em doentes com diabetes tipo 2



Sob orientação do Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Figueirinha

Resumo

A diabetes tipo 2 (DT2) tem uma alta prevalência e incidência a nível mundial, contribuindo consideravelmente para a morbidade e mortalidade em todo o mundo. O seu tratamento passa pela adoção de medidas não farmacológicas como a prática diária de exercício físico, perda de peso e modificações na dieta, bem como pela adoção de medidas farmacológicas através do uso de fármacos anti-hiperglicemiantes, podendo mesmo ser necessário a administração de insulina.

Os tratamentos não farmacológicos e farmacológicos da DT2 permitem a redução dos níveis de glucose no sangue, a melhoria do perfil lipídico e o adiamento das complicações de longo termo associadas a esta doença. No entanto, a população diabética continua a recorrer a plantas para complementar a terapêutica convencional porque acreditam que, por ser de origem natural, o seu consumo não apresenta qualquer risco. Uma das plantas a que os diabéticos recorrem é a canela que é obtida a partir da casca interna de várias espécies de árvores do género *Cinnamomum* (família Lauraceae). Esta, bem como os seus extratos, demonstraram ter potencial terapêutico em doentes com Diabetes *Mellitus* no controlo da glicemia e suas complicações. Embora possa ter efeitos benéficos, o consumo de canela pode, no entanto, apresentar também alguns riscos que poderão comprometer a saúde do doente.

Assim, este trabalho visa a avaliação dos efeitos da canela e seus extratos no controlo da glicemia, do perfil lipídico e das principais complicações associadas à diabetes e perceber qual a relação benefício/risco associada à sua utilização. Desta forma procura-se evidenciar a importância de revisões científicas atuais sobre este tipo de produtos, bem como o importante papel do farmacêutico comunitário no aconselhamento de produtos naturais para controlo dos níveis de glucose no sangue.

Palavras-Chave: Diabetes Tipo 2, Canela, Glicemia, Perfil Lipídico, Complicações associadas à Diabetes, Suplementação com canela.

Abstract

*Type 2 diabetes has a high prevalence and incidence worldwide, contributing considerably to morbidity and mortality. Its treatment involves the adoption of non-pharmacological measures such as daily physical exercise, weight loss, and changes in diet, as well as the adoption of pharmacological measures using anti-hyperglycemic drugs. Sometimes there may be a need to administer insulin. The pharmacological and non-pharmacological treatment of type 2 diabetes allows the reduction of blood glucose levels, improves the lipid profile, and delays the long-term complications associated with type 2 diabetes. However, the diabetic population continues to use plants to complement conventional therapy because they believe that these are “natural”, and their consumption poses no risk. One of the plants that diabetics resort to is cinnamon, which is obtained from the inner bark of several species of trees of the genus *Cinnamomum* (Lauraceae family). This, as well as its extracts, have been shown to have therapeutic potential in Diabetes Mellitus in terms of glycemic control and its complications. Although it can have beneficial effects, the consumption of cinnamon can also present some risks that could compromise the health of the patient.*

Thus, this work aims to evaluate the effects of cinnamon and its extracts on glycemic control, the lipid profile, and the main complications associated with diabetes and understand the benefit/risk ratio associated with its use. This work also highlights the importance of current scientific reviews on this type of product considered natural, as well as the important role of the community pharmacist in the advising natural products to control blood glucose levels.

Keywords: *Type 2 Diabetes, Cinnamon, Glycemia, Lipid profile, Complications associated with Diabetes, Cinnamon Supplementation.*

Lista de siglas e abreviaturas

- ABCA1 - transportador de cassete de ligação ATP I, do inglês “*ATP-binding cassette transporter A1*”
- ABCG5 - “*ATP-binding cassette transporter G5*” (também denominada esterolina I)
- ACSL1 - Acyl-CoA sintetase de longa cadeia da família I
- AP-1 - Ativador da proteína I
- Apo B48 - Apolipoproteína B48
- AVC - Acidente Vascular Cerebral
- Ca²⁺ - Ião Cálcio
- CAT - Catalase
- COX-2 – Ciclooxigenase-2
- CT - Colesterol Total
- CTA - Capacidade Total Antioxidante
- CYP2A6 - Citocromo P450 2A6
- CYP450 - Citocromo P450
- DCV - Doenças Cardiovasculares
- DM - Diabetes *Mellitus*
- DRC - Doença Renal Crónica
- DT1 - Diabetes Tipo I
- DT2 - Diabetes Tipo 2
- ERK/JNK/p38 MAPK - proteínas cinases ativadas por mitogénio: cinases reguladas por sinais extracelulares (ERK), cinase C-JUN com terminal N (JNK) e p38
- EUA - Estados Unidos da América
- FDA - *Food and Drug Administration*
- FFA - Ácidos gordos livres do inglês “*Free Fatty Acids*”
- G6Pase - Glucose-6-fosfatase
- Glicerol-3-P - Glicerol-3- fosfato
- GLUT2 - Transportador de glucose 2
- GLUT4 - Transportador de glucose 4
- GPx-I - Glutationa peroxidase I
- GRAS - “geralmente reconhecido como seguro”, segundo a designação da *Food and Drug Administration*
- GS - Glicogénio Sintase
- GSH - Glutationa

GSK3 - Glicogénio sintase cinase 3 beta
HbA1c - Hemoglobina Glicada A1c
HDL-C - Lipoproteína de alta densidade
HO-1 - Heme oxigenase I
IC50 - Concentração de amostra que exhibe 50% da atividade máxima
IL-1 - Interleucina - I
IL-6 - Interleucina - 6
LC-MS - Cromatografia líquida com detetor de espectrofotometria de massa
LDL-C - Lipoproteína de baixa densidade
MDA - Malondialdeído - espécie reativa complexa
NADPH - nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NF-κB - Fator nuclear kappa B
NLRP3 - Família de pirinas NLR que contêm o domínio 3
NQO-1 - NAD(P)H: Quinona Oxireductase I
Nrf2 - Fator nuclear eritróide 2
OGTT - Teste Oral de Tolerância à Glucose do inglês “*Oral Glucose Tolerance Test*”
OIPM - Observatório de Interações Planta-Medicamento
OMS - Organização Mundial de Saúde
PCR - Proteína C Reativa
PEPCK - Fosfoenolpiruvato carboxil cinase
PGE2 - Prostaglandina E2
PI3K/AKT – Cinase fosfoinositido 3/proteína cinase serina/treonina
PPAR - Receptores Ativados por Proliferadores Peroxissomais
Ratio ATP/ADP - Ratio Adenosina Trifosfato/ Adenosina Difosfato
RI - Resistência à insulina
ROS - Espécies reativas de oxigénio
SOD - Superóxido Dismutase
Srebp 1c - Proteína 1c ligadora do elemento regulatório de esterol, do inglês “*Sterol regulatory element-binding protein-1c*”
STZ - Estreptozotocina
TGA - Triacilglicerol
TNF-α - Fator de Necrose Tumoral
VEFG - Fator de crescimento Endotelial Vascular
VLDL - Lipoproteínas de muito baixa densidade do inglês “*Very-Low Density Lipoprotein*”

I. Introdução

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença metabólica crônica complexa que se caracteriza por uma elevação permanente da glicemia (concentração de glucose no sangue). A diabetes ocorre quando o pâncreas produz insulina em quantidade insuficiente, quando não é capaz de produzir insulina ou quando o organismo não responde adequadamente à insulina produzida, ao que se chama resistência à insulina (RI) ou insulino-resistência.¹ A classificação da diabetes estabelece a existência de quatro tipos clínicos, etiologicamente distintos: diabetes tipo 1 (DT1), diabetes tipo 2 (DT2), diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes.²

Cerca de 90% dos casos de diabetes são classificados como DT2.¹ A adoção de um estilo de vida saudável, através de uma alimentação equilibrada, controlo do peso e aumento da atividade física, constituem a base do tratamento da DT2. No entanto, na maior parte dos casos, é necessário iniciar a toma de antidiabéticos orais. Se o tratamento com antidiabéticos orais não for capaz de atingir os objetivos esperados, passa a ser necessária a administração de insulina.³

Embora os tratamentos clínicos atuais possam efetivamente controlar a sintomatologia da diabetes e retardar a sua progressão, a população diabética continua a fazer o uso de plantas para controlo da glicemia. Tal pode estar relacionado com a crença de que, como são naturais, são eficazes, não apresentam toxicidade, não possuem efeitos adversos, contra-indicações ou interações. Contudo, existe muito pouca informação acerca da eficácia e segurança destes produtos, o que pode pôr em causa a saúde do doente. Para além disso, desconhece-se muitas vezes a sua composição química, o que significa que estes podem estar contaminados/adulterados com tóxicos e compostos inertes.

A evidência científica de que a canela poderá ter efeitos benéficos na DT2 tem vindo a aumentar nos últimos anos. Estudos *in vitro* sugerem que a canela possui atividade antidiabética através da redução da absorção de glucose por inibição de enzimas gastrointestinais, da modulação da sensibilidade e resposta à insulina, melhoria da captação de glucose pelos tecidos, inibição da gluconeogénese e aumento da síntese de glicogénio. No entanto, estudos *in vivo* apresentam resultados contraditórios.⁴

Nesta monografia, pretende-se fazer o levantamento bibliográfico da informação disponível acerca do uso da canela na DT2, nomeadamente no que respeita aos seus mecanismos de ação, segurança e eficácia, procurando assim perceber qual a relação benefício/risco associada ao seu uso. Pretende-se igualmente fazer uma avaliação dos produtos à base de canela existentes no mercado, explorar interações que já se encontram reportadas, bem como

realçar a importância que o farmacêutico tem no aconselhamento de produtos naturais à base de canela para controlo dos níveis de glicemia.

2. A Doença

2.1. Prevalência

Nas últimas três décadas a prevalência da diabetes aumentou drasticamente. De acordo com os dados da Federação Internacional da Diabetes, em 2021 aproximadamente 537 milhões de pessoas, dos 20 aos 79 anos, viviam com diabetes. Espera-se que este número aumente para 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045.⁵

A diabetes foi responsável por 6,7 milhões de mortes em 2021, uma a cada 5 segundos e nos Estados Unidos representou cerca de 966 biliões de dólares em gastos de saúde, um aumento de 315% face aos últimos 15 anos.

A nível europeu, existem cerca de 61 milhões de diabéticos (1 em cada 11 pessoas) e 1 a cada 3 (35%) ainda não estão diagnosticados. Espera-se que em 2030, o número de pessoas com diabetes na Europa aumente para 67 milhões.⁵ Em 2018, a prevalência estimada da diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) foi de 13,6%, isto é, mais de 1 milhão e meio de portugueses nesta grupo etário tem diabetes e esta patologia esteve na origem de mais de 3,8% dos óbitos ocorridos em 2018.⁶

2.2. Caracterização

A diabetes é uma doença metabólica crónica caracterizada por níveis elevados de glucose no sangue. Mais de 90% das pessoas com diabetes têm DT2, que ocorre quando o organismo não produz insulina suficiente ou se torna resistente à insulina. Este tipo de diabetes era comumente observado em adultos, no entanto, ocorre com uma frequência cada vez maior em crianças.⁷

Os sintomas incluem poliúria, polidipsia, fome extrema, visão turva, cansaço, cicatrização lenta de feridas, infeções recorrentes, dormência e formigamento nas mãos e pés. Uma vez que, os sintomas são semelhantes aos da DT1, mas menos marcados, pode demorar vários anos a ser diagnosticada. Normalmente o seu diagnóstico é feito quando as complicações associadas se instalam.⁷

As complicações de longo termo associadas à DT2 incluem a doença cardíaca e enfarte, lesões renais, oculares e neurológicas, problemas nos pés (lesões nervosas, problemas de circulação e infeções), doença do foro dentário, disfunção sexual, entre outras.⁸ Dados da

Organização Mundial de Saúde (OMS) referem que os diabéticos têm um risco 2 a 3 vezes maior de sofrer ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Combinado com um fluxo sanguíneo reduzido, a neuropatia (danos nos nervos) nos pés aumenta a probabilidade de desenvolvimento de úlceras nos pés, infecção e eventual amputação dos membros. Também os danos acumulados nos pequenos vasos sanguíneos da retina (retinopatia diabética) causam cegueira. Para além disso, a diabetes é uma das principais causas de insuficiência renal.⁷

O tratamento da DT2 passa pelo uso de fármacos hipoglicemiantes (Anexo 1) e pela implementação de medidas não farmacológicas como a prática diária de exercício físico, perda de peso e modificações na dieta.³ O tratamento farmacológico e não farmacológico da DT2 permite a redução dos níveis de glucose no sangue, melhorar o perfil lipídico e atrasar as complicações de longo termo associadas à DT2.

2.3. Fisiopatologia da diabetes tipo 2

Nas últimas décadas, a investigação tem-se dedicado à fisiopatologia da DT2, não só pela crescente incidência desta patologia, mas também pelo aumento do interesse na descoberta de novas terapêuticas, que permitam atingir os objetivos recomendados e diminuir o risco das complicações associadas.⁹

A fisiopatologia da diabetes é complexa, envolvendo fatores genéticos e ambientais, responsáveis por 3 mecanismos principais: RI a nível periférico, deficiente secreção insulínica e aumento da produção hepática de glucose. Para compreender a complexidade dos mecanismos celulares e moleculares responsáveis pela DT2, é necessário, em primeiro lugar, entender o metabolismo normal da glucose.⁹

Nos indivíduos saudáveis, a homeostase da glucose é minuciosamente regulada para manter os níveis de glucose no sangue em jejum inferiores a 100 mg/dL, os níveis de hemoglobina glicada A1c (*HbA1c*) abaixo dos 5,7% e os níveis sanguíneos de glucose abaixo dos 140 mg/dL até duas horas após uma refeição.¹⁰ No estado de jejum, o fígado mantém a homeostase da glucose via glicogenólise (degradação do glicogénio) e via gliconeogénese (produção de glucose a partir de compostos não glucídicos). Após uma refeição, os níveis de glucose no sangue aumentam o que leva a uma aumento da produção e libertação de insulina. A elevação dos níveis de insulina na corrente sanguínea leva a que ocorra a inibição da glicogenólise hepática, da gliconeogénese e da secreção de glucose, levando também ao aumento da estimulação da captação de glucose pelo tecido adiposo e pelo músculo esquelético.

2.3.1. A resistência à insulina e a alteração na secreção de insulina como os fatores patogênicos principais na diabetes tipo 2

Sabe-se que a disfunção das células-beta e a RI são fatores preditivos da diabetes.¹¹ A normal secreção pancreática de insulina, pelas células-beta, é essencial para a manutenção de níveis fisiológicos de glucose no nosso organismo. A disfunção destas células leva à diminuição da secreção de insulina e conseqüentemente a distúrbios na manutenção da homeostase da glucose. Apesar da disfunção das células-beta ser tradicionalmente associada à sua morte, a evidência emergente sugere que a disfunção das células-beta se deve a um conjunto de interações complexas e implica diferentes mecanismos moleculares.¹² A disfunção das células-beta pode estar geneticamente determinada ou resultar de vários mecanismos possíveis: quer pela glucotoxicidade (efeito direto da hiperglicemia na fisiologia da célula e/ou expressão gênica), pela exaustão da célula-beta (resultante do aumento compensador da secreção não sustentado por esgotamento da própria célula), por transcrição inadequada de proinsulina (resultante da hiperglicemia) ou pela lipotoxicidade (que resulta da ação dos produtos metabólicos decorrentes do excesso de ácidos gordos, que induzem disfunção e morte celular).⁹

A RI é também um fator preponderante na patogênese da DT2. Esta traduz-se numa resposta biológica diminuída à insulina que contribui para o aumento da produção de glucose no fígado e diminuição do *uptake* de glucose pelo músculo, fígado e tecido adiposo.

Após uma refeição, aproximadamente dois terços da glucose ingerida é utilizada pelo músculo esquelético através da ação da insulina. Esta promove a migração do transportador de glucose 4 (GLUT4) do compartimento intracelular para a membrana plasmática, permitindo assim a captação de glucose para ser usada como fonte de energia ou armazenada sob a forma de glicogénio, que é usado quando necessário.¹²

O desenvolvimento de RI no tecido muscular, poderá dever-se à ocorrência de mutações que reduzam a expressão do recetor da insulina e do GLUT4. Estas vão levar à redução da absorção de glucose pelo tecido muscular o que resulta num estado permanente de hiperglicemia.¹²

Já no tecido adiposo, a insulina atua de duas formas distintas: estimula a captação de glucose e a síntese de triglicérides bem como a supressão da hidrólise dos triglicérides e o aumento da captação de ácidos gordos livres (FFA) e glicerol da corrente sanguínea.¹²

O transportador GLUT4 permite a captação de glucose da corrente sanguínea para os adipócitos ativando a glicólise, na qual o glicerol-3- fosfato (glicerol-3-P) juntamente com os ácidos gordos provenientes das lipoproteínas de baixa densidade (VLDL's) são esterificados

formando triacilglicerol (TGA) que é armazenado para ser usado como fonte de energia por outros tecidos, quando necessário, geralmente em jejum.¹²

O desenvolvimento da RI no tecido adiposo, leva a uma diminuição da captação de glucose da corrente sanguínea por este tecido e faz com que a captação de ácidos gordos livres do sangue fique prejudicada ocorrendo, de forma compensatória, a lipólise. Os ácidos gordos livres na corrente sanguínea podem acumular-se noutros órgãos, como o fígado, afetando também a sensibilidade à insulina. Sabe-se que o aumento do tamanho do tecido adiposo está associado a fibrose, hipoxia, inflamação mediada por macrófagos e vascularização patológica, pelo que as dietas ricas em gordura são responsáveis pela inflamação e disfunção do tecido adiposo. As alterações no tamanho dos adipócitos e a infiltração de células imunes induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas, como a interleucina 6 (IL-6) e a interleucina 1 (IL-1), que causam um estado crónico de inflamação conhecido como inflamação metabólica ou de baixo grau, que desempenha um papel significativo na RI e, conseqüentemente, no desenvolvimento da DT2.¹²

No fígado, a insulina é responsável por regular vários processos como a produção de glicogénio, a gluconeogénese, a glicólise e o metabolismo lipídico. É a ação combinada do glucagon e da insulina que permitem regular a produção hepática de glucose. Enquanto que o glucagon induz a produção hepática de glucose, a insulina atua como um potente inibidor da síntese de glucose quando a sua concentração no sangue é elevada.¹² O desenvolvimento da RI no fígado prejudica a resposta à insulina nos hepatócitos, o que resulta na inibição da síntese de glicogénio e no aumento da gluconeogénese hepática, lipogénese e síntese de proteínas pró-inflamatórias, como a proteína C reativa (PCR), o que culmina num estado inflamatório contínuo no fígado que exacerba a RI.¹²

Assim, a ação defeituosa da insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado geralmente precede a RI sistémica, levando ao desenvolvimento progressivo de DT2.

2.3.2. Nutrição, atividade física e a disfunção das células-beta

Como mencionado anteriormente, fatores nutricionais como as dietas ricas em gordura bem como as ricas em açúcares, favorecem a inflamação crónica e a RI. Esta inflamação resulta na promoção do stress oxidativo com formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) que inibem a mobilização de cálcio e ativam sinais pró-apoptóticos que levam à perda de função das células-beta.

Não são apenas as dietas hipercalóricas que levam à disfunção das células-beta. A prática reduzida de atividade física está associada ao aumento de marcadores de inflamação crónica tais como a IL-6, a CRP, TNF- α e IL-1. O exercício físico consegue atenuar o stress oxidativo

induzido pela DT2 através do aumento da síntese de antioxidantes tais como a glutathione (GSH), um grande antioxidante não enzimático, e outras enzimas antioxidantes que levam a uma redução, a longo termo, de radicais livres.¹²

Assim, é essencial que todo o doente com DM tenha aconselhamento alimentar como parte integrante do seu tratamento. Este também deve incluir a prática de exercício físico, uma vez que este ajuda a melhorar o controlo da glicemia, aumenta a sensibilidade à insulina (já que aumenta a utilização de glucose pelos músculos), diminui a glicemia durante e após o esforço do exercício, diminui a massa gorda, aumenta a massa muscular e melhora os fatores de risco para as doenças cardiovasculares (excesso de peso, hipertensão arterial, colesterol elevado). Na obesidade, independentemente da perda de peso, por si só, a atividade física ajuda a melhorar a saúde do obeso dado que faz com que a perda de peso seja mais à custa da gordura abdominal, melhorando a RI e o perfil glicémico do diabético, já que 80 a 90% dos diabéticos têm excesso de peso ou são obesos. Para além disso a prática de exercício físico dá uma maior qualidade de vida e maximiza a ação da dieta, não sendo necessárias dietas tão restritivas.¹³

2.4. Fatores de risco

Relativamente aos fatores de risco para o desenvolvimento de DT2, estes podem discriminar-se em dois grandes grupos: os fatores de risco não modificáveis que se referem à etnicidade e ao histórico familiar/predisposição genética e os fatores de risco modificáveis que consistem na obesidade, falta de atividade física e uma alimentação pouco saudável.¹⁴

Apesar da predisposição individual ter uma forte base genética, a evidência de estudos epidemiológicos sugere que muitos casos de DT2 podem ser evitados melhorando os principais fatores de risco modificáveis.¹²

Assim, a DT2 é muito mais que uma doença pancreática. É mesmo uma doença multi-sistémica, não só nas complicações que pode provocar, mas também na sua origem, envolvendo desde o pâncreas ao intestino, o tecido adiposo, o músculo e o fígado, através da ação complexa de várias hormonas, citocinas e afins, resultante da interação entre genes e fatores externos. Daí a quantidade e variedade de abordagens terapêuticas que procuram minimizar o impacto de tantos mecanismos interrelacionados, e controlar os parâmetros metabólicos do doente diabético, segundo as recomendações em vigor.⁹

3. Canela (*Cinnamomum* spp.)

A canela é usada há milhares de anos estando mencionada em manuscritos chineses que remontam a 2800 a.C. O seu nome deriva do termo árabe e hebraico “amomon” que significa planta de especiarias perfumadas. No primeiro século depois de Cristo, 350 g de canela equivaliam, em valor, a mais de cinco quilos de prata, pelo que era oferecida aos monarcas e aos deuses.¹⁵ Para além de ser considerada um presente valioso, a canela era usada na medicina para tratar vários tipos de condições como tosse, diferentes tipos de dor, inflamação, reumatismo e problemas cardiovasculares.

A canela é obtida a partir do interior da casca de árvores do género *Cinnamomum* (família Lauraceae), originárias do Ceilão, atual Sri Lanka. Existem cerca de 250 espécies diferentes, mas apenas quatro têm um uso mais frequente a nível mundial: *Cinnamomum cassia*, também chamada de canela comum, canela da China ou canela falsa; *Cinnamomum burmanii*; *Cinnamomum loureirii* e *Cinnamomum zeylanicum*, também denominada de canela do Ceilão ou canela verdadeira. As duas espécies de canela mais consumidas são a canela Cássia e a canela do Ceilão.⁴ A canela Cássia é a mais comum, mais consumida, mais produzida, mais barata e a menos benéfica dado que apresenta níveis elevados de cumarina, que pode revelar-se tóxica para o fígado se consumida em grandes quantidades. Já a canela do Ceilão também contém cumarina, mas não em quantidades significativas. O seu sabor delicado e os baixos níveis de cumarina fazem dela a espécie de preferência. Visualmente, a canela do Ceilão distingue-se das outras pois é composta por rolos de camadas de cores suaves e claras, enquanto nas outras espécies de canela os rolos são escuros, duros e ocos constituídos apenas por uma camada.¹⁶

Hayward e colaboradores (2019) verificaram que os principais componentes que compõem os extratos hidroetanólicos da canela são ácido cinâmico, eugenol, cinamaldeído, metoxicinamaldeído, cumarinas e, em menor e variável quantidade, proantocianidinas. As 4 principais espécies de canela acima mencionadas apresentam todos estes compostos em quantidades variáveis. A variabilidade na composição das diferentes espécies de canela deve-se a vários fatores como o clima de crescimento da caneleira, a intensidade da luz a que foi exposta, o tipo de solo e as práticas agronómicas aplicadas.⁴ A *C. zeylanicum* apresenta os níveis mais baixos de cumarina, enquanto a *C. loureirii* apresenta os níveis mais altos, seguida da *C. cassia* e *C. burmanii*. A canela do Ceilão apresenta os níveis mais altos de eugenol e metoxicinamaldeído. As quatro espécies de canela apresentaram níveis altos de cinamaldeído, mas a *C. loureirii* e *C. zeylanicum* apresentam o teor mais elevado. Existem também diferenças claras, mas menores no teor de proantocianidinas, que é mais elevado em *C. burmanii* e *C. zeylanicum*.⁴ Assim sendo, é a canela do Ceilão que apresenta o melhor potencial bioativo. Em

Anexo II, apresenta-se o teor de cada um destes compostos presentes nos extratos hidroetanólicos das 4 principais espécies de canela acima referenciadas.⁴

E a canela que usamos para salpicar as nossas sobremesas preferidas? Embora o pó de casca de canela seja consumido amplamente com vários alimentos, as quantidades são inadequadas para fornecer níveis fisiologicamente relevantes de bioativos, o que é também prejudicado devido à fraca biodisponibilidade da matriz celulósica.⁴ Vários estudos têm demonstrado que são os extratos hidroetanólicos que apresentam as melhores propriedades, nomeadamente melhores propriedades antioxidantes dado que estes maximizam a extração de compostos bioativos orgânicos e solúveis em água e minimizam a extração de polissacarídeos.⁴

4. Efeitos da canela na diabetes tipo 2 e suas complicações

A evidência científica de que a canela tem efeitos benéficos na DT2 tem vindo a aumentar. De seguida apresentam-se possíveis mecanismos de ação da canela na DT2, propostos pela literatura científica, bem como duas das complicações mais graves associadas à diabetes: as Doenças Cardiovasculares (DCV), que são a principal causa de morte em pessoas com DT2 e a Doença Renal Crónica (DRC) visto que a diabetes é a principal causa de insuficiência renal.

4.1. Efeito da canela no controlo da glicemia

O principal mecanismo de ação da canela é baseado na hipótese de que esta tem um efeito insulino-mimético através da regulação das vias de sinalização da insulina. Pensa-se que a canela poderá ter efeitos benéficos na homeostase da glucose através das seguintes vias:

- a) Aumento do *uptake* de glucose no músculo e tecido adiposo através da indução da produção do transportador da glucose 4 (GLUT4) e translocação do mesmo
 - O GLUT4 é o principal transportador de glucose no músculo esquelético e no tecido adiposo, tendo um papel essencial no *uptake* de glucose da corrente sanguínea, permitindo assim o seu armazenamento sob a forma de glicogénio e posterior oxidação para que possa ser usado como fonte de energia quando necessário. O transportador GLUT4 está sob o controlo da insulina que promove a sua translocação do compartimento intracelular para a membrana plasmática. Uma vez que, na DM existe a ausência ou insuficiente sensibilidade à insulina, os níveis de GLUT4 estão diminuídos impossibilitando o armazenamento da glucose e levando a que se mantenham níveis de glicemia elevados.¹⁷ Estudos *in vitro* e *in vivo*, especificados na tabela I (Anexo IV), demonstraram que a canela promove a

translocação de GLUT4 para a membrana das células, permitindo assim a captação de glucose da corrente sanguínea.^{18,19,20}

- b) Promoção da síntese de glicogénio no fígado através da inibição da cinase 3 beta da glicogénio sintase (GSK3)
- A GSK3 tem importantes funções de regulação no metabolismo da glucose, na atividade da insulina, e na homeostase energética. A GSK3 ativada inibe a glicogénio sintase (GS) via fosforilação. Em resposta à insulina, a GSK3 é fosforilada e inativada, o que leva à ativação da GS e consequentemente ao armazenamento da glucose sob a forma de glicogénio. O tratamento agudo ou crónico de modelos animais com obesidade e/ou DT2, com pequenas moléculas inibidoras de GSK3, estimula a atividade da GS, o metabolismo da glucose, a ação da insulina no músculo esquelético e no fígado, culminando no aumento da sensibilidade à insulina e na homeostase da glucose.^{17,21} Estudos *in vivo* e *in vitro*, especificados na tabela 2 (Anexo IV), demonstraram que a canela diminuiu os níveis de GSK3.^{22,20}
- c) Diminuição da expressão génica de dois reguladores da gluconeogénese no fígado: Fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK) e glucose-6-fosfatase (G6Pase).²³
- Existem duas formas principais de manter os níveis de glucose no sangue entre as refeições: através da degradação do glicogénio e da gluconeogénese. A gluconeogénese consiste na síntese de glucose a partir de compostos não glucídicos (piruvato, succinato, lactato, oxaloacetato, etc.). As duas principais enzimas envolvidas na gluconeogénese são a G6Pase e a PEPCK. A G6Pase catalisa a hidrólise da glucose-6-fosfato que resulta em glucose livre enquanto a enzima PEPCK converte o oxaloacetato em fosfoenolpiruvato e dióxido de carbono. Foi demonstrado, em estudos *in vivo* e *in vitro*, que se encontram especificados na tabela 3 (Anexo IV), que a canela diminui a expressão génica de PEPCK e G6Pase.^{24,25} Ao diminuir a expressão de PEPCK e G6Pase, não é produzida mais glucose pelo fígado, o que é vantajoso nos doentes diabéticos visto que estes já possuem níveis elevados de glucose no sangue.²⁶
- d) Aumento da sensibilidade à insulina através da inibição da tirosina fosfatase
- Pensa-se que a canela poderá ter uma ação insulina mimética dado que existem alguns estudos, indicados na tabela 4 (Anexo IV), que indicam que esta aumenta a sensibilidade à insulina ao inibir a tirosina fosfatase - enzima que inativa os recetores

da insulina.^{27,28,29} Quando a insulina se liga à subunidade alfa do recetor da insulina, ocorre a fosforilação do resíduo da proteína tirosina da unidade beta. A enzima cinase ajuda a fosforilar o aminoácido tirosina denominado de tirosina cinase. A tirosina fosfatase tem uma ação oposta, dado que remove o grupo fosfato da molécula alvo causando desfosforilação. A desfosforilação do recetor da insulina pela proteína tirosina fosfatase inativa os recetores da insulina. Ao inibir a tirosina fosfatase, não ocorre a desfosforilação dos recetores da insulina mas sim a sua fosforilação, permitindo que estes sejam ativados.¹⁷

Apesar destas hipóteses, existe ainda alguma controvérsia acerca do efeito da canela sobre a glicemia. Um estudo clínico randomizado controlado por placebo, realizado entre janeiro e outubro de 2017 em Portugal e que envolveu 36 doentes com DT2 separados aleatoriamente em dois grupos: grupo de intervenção (n=18) ao qual foi administrado um extrato aquoso de *C. burmanii* (6g/100 mL) após a realização do teste oral de tolerância à glucose (OGTT) e o grupo controlo (n=18) que bebeu a solução de glucose para realização do OGTT, sem consumo do extrato aquoso de canela, demonstrou que não houve alteração significativa dos valores de glicemia ($p=0,870$) entre o grupo de intervenção e o grupo controlo.³⁰ Os resultados deste estudo estão de acordo com outros autores como *Talaei* e colaboradores (2017) que verificaram, através da realização de um ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo com a duração de 8 semanas envolvendo 39 doentes com DT2, em que 20 tomaram 3 g/dia de canela (espécie não especificada) e 19 tomaram placebo, que a suplementação com canela (ingestão de 3 g/dia durante 8 semanas) não demonstrou efeitos significativos no controlo da glicemia. Também *Hasanzade* e colaboradores (2013) verificaram, através da realização de um ensaio clínico duplo cego randomizado controlado por placebo que envolveu 70 doentes com DT2, que a toma diária de cápsulas contendo 1 g de *C. cassia* durante um período de 60 dias não demonstrou ter efeito no controlo dos níveis de glicemia.^{31,32} No entanto, um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo que envolveu 41 pessoas saudáveis divididas em 3 grupos que consumiram diferentes quantidades de *C. cassia* durante 40 dias, verificou que ocorreu uma diminuição significativa dos valores de glicemia no pós-pandrial nos indivíduos que consumiram 1g ($p=0,028$), 3 g ($p=0,018$) e 6 g ($p=0,017$) de *C. cassia*.³³

Estes estudos apresentam resultados diferentes acerca do efeito da canela no controlo da glicemia. A heterogeneidade dos resultados dos estudos deve-se a vários fatores tais como a espécie e a dose de canela utilizada, o tipo e tamanho da população de estudo bem como as suas características (idade, sexo, presença de doenças concomitantes, entre outras), o tipo de

estudo que foi realizado e a duração do mesmo. Para além da heterogeneidade dos resultados, os autores dos mesmos não avaliaram quais foram os bioativos responsáveis pela potencial atividade da canela no controlo glicémico o que não permite o estabelecimento de uma relação entre a composição da mesma e a sua atividade, o que constitui uma lacuna no conhecimento das propriedades da canela sobre a qual deve haver mais investigação. Assim, a canela não deve ser vista como uma alternativa aos fármacos hipoglicemiantes já existentes devido à heterogeneidade e a escassez de estudos que avaliem quais os compostos bioativos responsáveis pela atividade da canela no controlo glicémico.

4.2. Efeito da canela no controlo do perfil lipídico

O fator de risco mais significativo para DCV em doentes com DT2, é a dislipidemia. A dislipidemia diabética é caracterizada por valores de colesterol total elevados (CT), aumento dos triglicéridos (TG) e dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Apesar dos avanços no tratamento clínico, o controlo da dislipidemia continua a ser um grande desafio. Os fibratos e as estatinas são os medicamentos mais prescritos na prática clínica. No entanto, apesar destes conseguirem baixar, de forma eficiente, os níveis de lípidos no sangue, têm como principais efeitos secundários hepatotoxicidade e miopatia.³⁴

Devido a estas limitações, tem sido dada muita atenção a compostos bioativos que modulam a dislipidemia, quer em combinação com os fármacos hipolipemiantes quer usados sozinhos. Existem várias plantas com potenciais propriedades hipolipemiantes e a canela é uma delas. O mecanismo de ação pelo qual a canela consegue regular o perfil lipídico não é claro, mas existem alguns mecanismos possíveis que se apresentam de seguida e que se encontram sumarizados na tabela 5 (Anexo IV):

- (a) Redução da secreção de Apo B48, pelos enterócitos, responsável pelo transporte de lípidos exógenos derivados da alimentação para o fígado e tecidos periféricos.³⁵
- (b) Diminuição da expressão de ABCG5 e indução da expressão de ABCA1, permitindo o efluxo de colesterol dos enterócitos para o lúmen intestinal.³⁵
- (c) *Down-regulation* da lipogénese através da diminuição da expressão de Srebp 1c.^{35,36}
- (d) *Up-regulation* dos Recetores Ativados por Proliferadores Peroxissomais (PPAR) no tecido adiposo que resulta na *up-regulation* da lipoproteína lipase, aumento da captação de ácidos gordos livres e melhoria do metabolismo lipídico.^{34,36,37}
- (e) Ativação do sistema de defesa antioxidante e dos fatores de transcrição relacionados

- Tuzco e colaboradores (2017) verificaram que a suplementação com canela, aumentou a expressão de proteínas antioxidantes tais como o fator nuclear eritróide 2 (Nrf2) e a Heme Oxigenase-1 (HO-1) em ratos com uma dieta rica em gordura.³⁶ Tanaka e colaboradores (2008) verificaram que o Nrf2 inibe o stress oxidativo e a acumulação de lípidos no fígado de ratos com dietas ricas em gordura.³⁸ Isto indica que a indução de proteínas que fazem parte do sistema de defesa antioxidante (especialmente Nrf2) poderá ser outro mecanismo pelo qual a canela reduz a quantidade de lípidos no sangue.³⁴
- (f) *Down-regulation* da síntese lipídica ao reduzir os níveis de Acyl-CoA sintetase de longa cadeia da família I (ACSLI)
- A ACSLI tem um papel muito importante na regulação da síntese de lípidos. A sua expressão está aumentada nos doentes diabéticos comparativamente com indivíduos saudáveis.³⁹ Um estudo realizado *in vivo* e *in vitro*, verificou que a canela diminuiu significativamente a quantidade de mRNA que codifica para ACSLI, diminuindo a lipogénese bem como a incorporação de ácidos gordos nos adipócitos e nos hepatócitos. Para além disso, a inibição da ACSLI estimulou o *uptake* de glucose, contribuindo assim para a diminuição dos níveis de açúcar no sangue.⁴⁰

Apesar destas hipóteses, que propõem possíveis mecanismos de ação da canela sobre o perfil lipídico, existe ainda alguma controvérsia acerca do efeito da canela no controlo do perfil lipídico. No que respeita os resultados de estudos acerca do efeito da canela no perfil lipídico, foi demonstrado, num estudo clínico randomizado triplo-cego controlado por placebo que envolveu 140 participantes com DT2, que a toma de cápsulas de canela (espécie não especificada), 2 vezes ao dia, durante 3 meses diminuiu de forma significativa os níveis de colesterol total (CT) e de LDL.⁴¹ Também uma revisão sistemática e meta-análise de estudos clínicos randomizados controlados por placebo envolvendo, no total, 1025 doentes com DT2, verificou que a suplementação com canela reduziu significativamente as concentrações séricas de TG ($p < 0,001$), CT ($p = 0,020$) e LDL-C ($p = 0,009$), sem alterar os níveis de HDL-C ($p = 0,128$).³⁴ É de notar que os estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentam características diferentes nomeadamente no que respeita a espécie de canela que é utilizada (*C. cassia*, *C. zeylanicum*, entre outras), a dose de canela usada, que varia entre 0,12 g/dia e 6 g/dia e a duração dos mesmos.

No entanto, uma meta-análise e meta-regressão que incluíram 16 estudos clínicos controlados e randomizados verificou que a suplementação com canela não teve um efeito significativo no controlo do perfil lipídico (níveis de CT, TG, LDL).⁴² É de notar também que

os estudos incluídos nesta meta-análise apresentam características diferentes nomeadamente no que respeita a espécie de canela usada (*C. cassia*, *C. zeylanicum*, entre outras), a dose de canela usada, que varia entre 1 g/dia e 14,4 g/dia e a duração dos estudos.

Portanto, os estudos referidos acima apresentam resultados diferentes acerca do efeito da canela no controlo do perfil lipídico. A heterogeneidade dos resultados dos estudos deve-se a vários fatores tais como as diferentes espécies e doses de canela estudadas, ao tipo e tamanho da população em estudo bem como as suas características (idade, sexo, presença de doenças concomitantes, entre outras), ao tipo de estudo que foi realizado e à duração do mesmo. Para além da heterogeneidade dos resultados dos estudos, os autores dos mesmos não avaliaram quais são os bioativos responsáveis pela potencial atividade da canela no controlo do perfil lipídico o que não permite o estabelecimento de uma relação entre a composição da mesma e a sua atividade. Assim, a canela não deve ser vista como uma alternativa aos fármacos já existentes para controlo do perfil lipídico dado a heterogeneidade e a escassez de estudos que avaliem efetivamente quais os compostos bioativos responsáveis pela atividade da canela no controlo do perfil lipídico.

4.3. O poder antioxidante da canela

A produção de uma grande quantidade de ROS e de nitrogénio e uma reduzida capacidade antioxidante conduzem ao stress oxidativo que está na patogénese de várias doenças crónicas como a diabetes, a DRC e as DCV.⁴³ Ao modular a produção de enzimas antioxidantes é possível reduzir a formação de ROS e o stress oxidativo, diminuindo a progressão destas doenças.

Vários estudos *in vivo* e *in vitro*, especificados na tabela 6 (Anexo IV), relatam que a canela poderá exercer uma atividade antioxidante por vários mecanismos, entre os quais:

- Inibição do fator nuclear kappa B (NF- κ B), do ativador da proteína I (AP-1) e da família de pirinas NLR que contêm o domínio 3 (NLRP3), reduzindo assim a produção de citocinas inflamatórias tais como TNF, CRP e, IL-6 bem como de IL-1 β e IL-18 que são também mediadores da inflamação.^{43,36,44}
- Supressão da expressão de vários mediadores da inflamação como a ciclooxigenase-2, da sintase de óxido nítrico e da prostaglandina E2 (PGE2).^{45,46}
- Ativação da transcrição de Nrf2 que medeia a regulação positiva de genes que codificam para enzimas antioxidantes, tais como a dismutase superóxido (SOD), catalase (CAT), heme oxigenase I (HO-1), glutatona peroxidase I (GPx-1) e NADPH desidrogenase quinona I (NQO-1).^{43,44,36}

4.4. O efeito da canela na inibição da atividade enzimática da α -amilase e da α -glucosidase

A inibição da atividade das enzimas digestivas é uma abordagem interessante para reduzir a glicemia no pós-prandial. Em comparação com outras plantas, a canela demonstrou ter efeitos inibidores.⁴⁷

De facto, a acarbose que é um antidiabético oral indicado para o tratamento da DT2, atua através da inibição da α -glucosidase intestinal. A α -glucosidase é responsável pela conversão dos carboidratos em glucose e pela redução da sua absorção no intestino delgado. Já a α -amilase é responsável pela digestão do amido. A inibição da atividade destas enzimas é uma abordagem terapêutica interessante pois permite retardar a digestão do amido e da sacarose de uma refeição que contenha hidratos de carbono, reduzindo a sua absorção e consequentemente os níveis de glicemia pós-prandial. No Anexo III, a figura demonstra a atividade inibitória enzimática de diferentes extratos hidroetanólicos de canela, expressa em valores de IC50, determinada num estudo realizado *in vitro*. *C. cassia*, *C. burmanii*, *C. loureirii* e *C. zeylanicum* demonstraram inibir eficazmente a α -glucosidase, enquanto que *C. cassia* demonstrou inibir significativamente a α -amilase.⁴ A *C. cassia* apresentou o nível de IC₅₀ mais baixo (5,3 μ g/mL) que é estatisticamente similar ao fármaco acarbose (4,2 μ g/mL), sugerindo que esta pode ser uma alternativa natural.⁴ No entanto, é necessária mais pesquisa científica para esclarecer qual o efeito da canela sobre as enzimas gastrointestinais, nomeadamente a realização de ensaios *in vivo* dado que os resultados dos estudos *in vitro* não garantem que o efeito observado se pode reproduzir *in vivo*.

4.5. O efeito da canela na microbiota intestinal

Alguns estudos apontam que a disbiose intestinal, que consiste num desequilíbrio da flora intestinal com perda da diversidade microbiana e aumento dos patobiontes, promove a RI e consequentemente o desenvolvimento de DT2 ao reduzir a produção de ácidos gordos de cadeia curta que são responsáveis pela manutenção da integridade das paredes do intestino, proliferação das células-beta e síntese de insulina.¹² Existem vários estudos que relatam uma ligação direta entre o aumento da permeabilidade do intestino, fruto da disbiose intestinal, e o desenvolvimento da DT2.

A microbiota intestinal normal é dominada por bactérias anaeróbicas da filo dos *Firmicutes* e dos *Bacteroidetes*. Num estudo onde foi administrado cinamaldeído (100 a 200 mg/Kg), sem identificação da espécie de onde foi extraído, a ratos macho com 17 dias de vida que foram posteriormente sacrificados para remoção dos tecidos do colón, verificou-se que o

cinamaldeído levou à melhoria da barreira do intestino acompanhada pelo aumento da produção de mucina, redução da inflamação, e aumento da diversidade da microbiota.⁴⁸ Verificou-se ainda que o consumo de cinamaldeído enriqueceu efetivamente a microbiota intestinal ao aumentar a abundância de *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*.⁴⁸ No entanto, o estudo apresentado e a escassa informação disponível na literatura científica acerca do efeito da canela na microbiota intestinal não são suficientes e são necessárias mais pesquisas, nomeadamente pesquisas relativas aos bioativos da canela que atuam na microbiota intestinal, que elucidem a ligação entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento da DT2, bem como o efeito da canela na microbiota intestinal.

4.6. O efeito da canela nas Doenças Cardiovasculares

As DCV afetam o sistema circulatório, ou seja, o coração e os vasos sanguíneos (artérias, veias e vasos capilares). Quase todas as DCV são provocadas por aterosclerose, ou seja, pelo depósito de placas de gordura e cálcio no interior das artérias que dificultam a circulação sanguínea nos órgãos e podem mesmo chegar a impedi-la. Quando a aterosclerose aparece nas artérias coronárias, pode causar sintomas e doenças como angina de peito, ou provocar um enfarte do miocárdio. Quando se desenvolve nas artérias do cérebro, pode originar sintomas como, por exemplo, alterações de memória, tonturas ou causar um Acidente Vascular Cerebral (AVC).⁴⁹

O enfarte do miocárdio e o AVC são as principais causas de morte em Portugal, mas esta situação pode ser alterada, já que estas doenças podem ser prevenidas pela adoção de um estilo de vida saudável e vigilância médica regular.⁴⁹

Os fatores de risco não modificáveis da doença são a idade, o sexo e genética que inclui a história familiar de DCV. Os fatores de risco modificáveis da doença cardiovascular incluem níveis elevados de glucose no sangue (diabetes), colesterol elevado (hipercolesterolemia), triglicerídeos elevados, pressão arterial elevada, excesso de peso e obesidade, hábito de fumar, abuso de bebidas alcoólicas e sedentarismo. O controlo dos fatores de risco é a melhor forma de prevenir as DCV.⁴⁹

A DT2 tem uma forte correlação com o aparecimento da DCV devido às complicações microvasculares e macrovasculares que vão ocorrendo ao longo da progressão da doença. As alterações resultam sobretudo do stress oxidativo que leva à redução da elasticidade ventricular, fibrilhação atrial, neuropatia cardíaca, alterações na contração do miocárdio, aumento da fibrose intersticial, disfunção mitocondrial, alterações no sistema renina-angiotensina, ativação da maquinaria apoptótica e autofagia.^{50,51}

Os mecanismos pelos quais a canela poderá exercer efeitos benéficos nas doenças cardiometabólicas permanecem desconhecidos, mas pensa-se que estarão relacionados com o efeito nos biomarcadores de inflamação e de stress oxidativo tais como a PCR, IL-6, Malondialdeído (MDA) e a capacidade total antioxidante (CTA).⁵²

Os resultados de uma meta análise que reuniu vários estudos clínicos controlados por placebo, onde foram usadas diversas espécies de canela como *C. cassia* e *C. zeylanicum*, em quantidades variáveis (1,5 a 4 g/dia), avaliou o efeito da suplementação com canela e a sua relação com a alteração dos biomarcadores de inflamação e de stress oxidativo - PCR, IL-6, MDA e a CTA tendo demonstrado que houve uma redução significativa dos níveis de PCR, dos níveis de IL-6, dos níveis de MDA e aumento significativo dos níveis de CTA após a suplementação com canela. De notar que níveis baixos de CTA indicam uma suscetibilidade aumentada ao dano oxidativo celular.⁵² Sendo que estes biomarcadores estão relacionados com a inflamação de baixo grau pode-se reforçar que a suplementação com canela poderá ser útil na diminuição da inflamação pré-existente presente na DT2.

Outro estudo, realizado em ratos com diabetes induzida pela administração de estreptozotocina (STZ) administrados com pó de casca de *C. zeylanicum*, a 3% durante 3 meses, verificou que a *C. zeylanicum* preveniu o dano pericardial no coração de ratos diabéticos bem como a vacuolização perinuclear, fibrose intersticial, arteriolar e do músculo liso e aumentou os níveis do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF). Este resultado é muito positivo pois a diabetes reduz significativamente, em cerca de 70,6%, a expressão de VEGF. Curiosamente a *C. zeylanicum* conseguiu aumentar a sua expressão em cerca de 51,08%.⁵⁰

No entanto, um estudo clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo que envolveu 44 adultos, dos 20 aos 79 anos, com DT2, verificou que a administração de 3 g de canela por dia (espécie não especificada) durante 8 semanas, não reduziu de forma significativa os níveis de vários mediadores da inflamação como PCR e IL-6.⁵³ *Talaei* e colaboradores (2017) também realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo que envolveu 44 doentes com DT2 com idades compreendidas entre os 58 e os 65 anos e não verificaram nenhuma diferença significativa nos níveis de MDA e CTA, entre o grupo onde foram administradas 3 g de canela por dia, durante 8 semanas e o grupo administrado com placebo.³¹ Também os investigadores de um outro estudo, que envolveu cerca de 30 participantes saudáveis mas com excesso de peso, acerca do efeito da canela sobre os níveis de vários marcadores cardiometabólicos após a toma de um pequeno almoço hipercalórico e rico em gorduras pulverizado com canela em pó, mais propriamente *C. cassia*, concluíram que

esta reduziu os níveis de PCR, não ocorrendo alteração dos níveis de IL-6 comparativamente ao pequeno almoço hipercalórico e rico em gorduras sem adição de canela.⁵⁴

Mais uma vez, a falta de consistência nos resultados dos estudos que avaliam o efeito da canela nas DCV, não permite que se possa afirmar que efetivamente a canela previne ou retarda a progressão destas doenças. A falta de consistência deve-se a vários fatores tais como a espécie e a quantidade de canela usada, o tamanho e as características da população em estudo (idade, presença de doenças concomitantes, entre outras), a duração e o tipo de estudos realizados, pelo que há a necessidade de se fazerem mais estudos com as mesmas condições e com um número significativo de pessoas, bem como uma pesquisa mais profunda acerca dos bioativos da canela responsáveis pela sua ação no sistema cardiovascular para que se possa definir qual a ação da canela nas DCV.

4.7. O efeito da canela na Doença Renal Crónica

Mais de um terço das pessoas que começam uma diálise regular têm em comum a nefropatia diabética.⁵⁵ Esta complicação grave da diabetes é, atualmente, a principal causa de DRC que consiste na lesão renal com perda progressiva e irreversível da função renal.⁵⁶

Como mencionado anteriormente, a hiperglicemia aumenta a produção de ROS e estas têm um papel muito preponderante no desenvolvimento de hiperplasia e hipertrofia tubulointersticial na nefropatia diabética.⁵⁷ Um estudo *in vitro* realizado com fibroblastos renais NRK-49F avaliou quais os mecanismos moleculares do cinamaldeído, extraído de folhas de *C. osmophloeum*, responsáveis pela inibição da hipertrofia induzida por altos níveis de glucose nos fibroblastos intersticiais renais e verificou que o tratamento dos fibroblastos com cinamaldeído nas concentrações de 10 μ M e 100 μ M reverteu a hipertrofia dos fibroblastos, inativou a via ERK/JNK/p38 MAPK, cuja ativação está aumentada na hipertrofia renal e inibiu a mitogénese celular induzida por altos níveis de glucose, não ocorrendo morte celular por apoptose e necrose, sugerindo assim que o cinamaldeído pode ter uma ação anti-fibrótica e anti-hipertrófica.⁵⁷ Xiao e colaboradores (2022) realizaram um estudo *in vivo* com ratos modelo de senescência administrados com 40 mg/kg/dia de cinamaldeído (espécie não especificada) durante 6 semanas e verificaram que o cinamaldeído presente na canela atenuou a senescência celular, que é um processo inevitável de regressão do tecido renal com a idade, e a lesão renal através da autofagia mediada pela via PI3K/Akt.⁵⁸

Apesar dos estudos apresentados sugerirem um benefício geral, a heterogeneidade dos mesmos, no que respeita a espécie de canela usada, que não está indicada num dos estudos e a dose de canela usada que é diferente em ambos, não permite que se possa afirmar que a canela tem efetivamente um efeito protetor da função renal, dado que os estudos não foram

realizados nas mesmas condições. Para além disso, existem poucos estudos que abordem o efeito da canela na função renal pelo que é necessário realizar mais estudos, nomeadamente estudos que pesquisem quais são efetivamente os bioativos da canela que atuam sobre os diferentes parâmetros renais, para que se possa avaliar qual o efeito da canela na proteção da função renal.

5. Eficácia e segurança associadas ao consumo de canela

Os estudos existentes acerca do efeito da canela na DT2 usam diferentes doses da mesma, em tratamentos com durações também variáveis. No entanto, a canela não tem indicação de uso para o tratamento da DT2, pelo que não existe uma dose eficaz estabelecida. Enquanto não houver um conhecimento mais aprofundado dos seus bioativos não é possível estabelecer qual a dose eficaz e conseqüentemente a eficácia associada ao consumo de canela.

Relativamente à segurança associada ao consumo de canela, esta é reconhecida como sendo segura, podendo ocorrer eventualmente reações alérgicas. As cumarinas, um dos compostos da canela, apresentam alguma toxicidade, nomeadamente hepatotoxicidade, no entanto esta é de rara ocorrência. A análise LC-MS realizada por *Hayward* e colaboradores (2019) demonstrou que a *C. zeylanicum* possui a concentração mais baixa de cumarinas, cerca de 0.2% enquanto que a *C. cassia* contém níveis altos de cumarinas, que se encontram entre os 0.8% e os 10.63%, o que torna a utilização da *C. zeylanicum* mais segura.⁴

De facto, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (EUA) listou a canela (*C. zeylanicum*, *C. cassia* e *C. loureirii*) como uma substância geralmente reconhecida como segura (GRAS) para consumo.⁵⁹ Além disso, de acordo com o Departamento de Saúde dos EUA, o consumo de canela parece ser seguro para a maioria das pessoas quando tomada por via oral até 6 gramas por dia durante 6 semanas. A Autoridade Europeia para a Segurança dos Medicamentos define a “ingestão diária tolerável” como cerca de uma colher de chá por dia ou 0,1 mg/Kg de peso corporal.¹⁷

No entanto, é de notar que a maioria dos estudos que envolvem plantas medicinais são projetados para avaliar a eficácia destes produtos e não a sua segurança pelo que muitas vezes a recolha de informação acerca de eventos adversos é negligenciada. Também a percepção errada, de que as plantas medicinais são seguras devido à sua origem natural e por isso não apresentam qualquer risco de toxicidade, reforça a necessidade da standardização de eventos adversos associados ao uso de plantas medicinais de forma a melhorar a avaliação da segurança destes produtos. Esta avaliação deve incluir uma identificação exata com a respetiva análise do perfil químico bem como a dose e a duração do tratamento, que muitas vezes não são especificados nos estudos.⁶⁰

6. Relação benefício/risco associada à suplementação com canela em doentes com diabetes tipo 2

Como visto anteriormente, há vários estudos que revelam que a canela pode ter uma potencial função hipoglicemiante. Esta função pode colocar o doente com DT2 em risco.

Num doente devidamente tratado com fármacos hipoglicemiantes, a suplementação com canela pode colocar o doente em risco de hipoglicemia devido ao efeito sinérgico/potencialização do efeito farmacológico. A forma de responder aos baixos valores de glucose no sangue é através da estimulação do sistema nervoso de forma que as glândulas suprarrenais libertem adrenalina. Isto, por sua vez, provoca a libertação de glucose pelo fígado para ajustar a sua concentração no sangue. Se a hipoglicemia for grave, o fornecimento de glucose ao cérebro reduz-se e aparecem sintomas como vertigens, confusão, esgotamento, dores de cabeça, perturbações da visão, convulsões e coma. A hipoglicemia prolongada pode lesar o cérebro de forma irreversível.⁶¹

Para além do risco de hipoglicemia, associado ao consumo de canela, podem ocorrer reações de hipersensibilidade⁶², bem como interações com o metabolismo de outros fármacos.

Um estudo *in vitro* que fez a pesquisa sobre os mecanismos de interação planta-medicamento envolvendo a canela, mais precisamente dois dos seus constituintes: *trans*-Cinamaldeído (CA) e o 2-metoxicinamaldeído (MCA), e a CYP2A6 concluiu que CA e MCA inibem a CYP2A6 através da degradação do grupo heme e modificação de apoproteínas. Ora, a CYP2A6 faz parte do sistema CYP450, sendo responsável pela metabolização de vários xenobióticos. Os constituintes da canela, ao competir com os fármacos metabolizados pela CYP2A6, como o ácido valpróico, colocam em risco a sua metabolização e por isso a segurança do doente, podendo mesmo ocorrer toxicidade.⁶³

Um outro estudo, também *in vitro*, demonstrou que a canela, mais especificamente *C. zeylanicum* e *C. cassia*, inibe de forma eficaz a atividade de CYP3A4 e de CYP2C9 que são responsáveis pela metabolização de vários fármacos como a sinvastatina, a atorvastatina e as sulfonilureias.^{64,65,66,67} Estes fármacos são largamente usados pela população diabética para controlo do perfil lipídico e controlo glicémico, respetivamente. A inibição da metabolização das estatinas resulta no aumento do risco de miopatia e rabdomiólise e a inibição da metabolização das sulfonilureias resulta no aumento da sua concentração sistémica com risco de toxicidade.

Apesar da informação apresentada ser baseada em estudos *in vitro*, ou seja, não há evidência que se obtenham os mesmos resultados *in vivo*, deve considerar-se que a administração

concomitante destes fármacos com inibidores ou indutores destas isoformas pode levar a interações farmacocinéticas que podem alterar a eficácia e a segurança do tratamento farmacológico dos doentes.

- **Casos práticos**

De seguida encontra-se um caso de interação planta-medicamento. O caso abordado foi acompanhado no Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM) que tem como principal objetivo estudar e divulgar as interações planta-medicamento mais frequentes e preocupantes que ocorrem em Portugal e noutros países, atuando na prevenção da sua ocorrência.⁶⁸

- Doente sexagenária do sexo feminino, caucasiana, diabética insulino-dependente, medicada com insulina há dois anos. Sofria ainda de hipertensão arterial e de hipercolesterolemia. Consumia chá de maçã e canela. Referiu que apresentava valores de hemoglobina glicada normais, mas que por vezes sofria de episódios de hipoglicemia que ocorriam de manhã ou ao almoço.⁶⁸

Como já visto anteriormente, o consumo de canela leva ao aumento da sensibilidade à insulina o que resulta na diminuição dos valores de glicemia, pelo que o seu consumo, num doente devidamente medicado e estabilizado pode perturbar o tratamento em curso e alterar os níveis de glicemia com possibilidade de ocorrência de hipoglicemia. Este caso reforça que a utilização de canela necessita de ser feita com especial precaução em doentes diabéticos.

O seguinte caso refere-se a uma reação de hipersensibilidade acentuada que foi resolvida após a diminuição do consumo/contacto com a canela.

- Doente do sexo feminino, com 26 anos idade e com pele atópica, apresentou-se nas urgências com uma erupção cutânea maculopapular generalizada e pruriginosa que lhe tinha aparecido à cerca de uma semana. As lesões começaram por aparecer no abdómen e espalharam-se para os braços, tórax, pernas e cochas. A doente não apresentava nenhuma doença prévia nem fazia uso de qualquer tipo de medicação. A mesma explicou que no dia anterior ao aparecimento destes sintomas, bebeu várias canecas com infusão que continha cerca de 27,1% de *C. zeylanicum*. A utente foi aconselhada a evitar alimentos que contêm canela bem como a evitar o contacto com produtos cosméticos como cremes e fragrâncias com canela na sua

composição. A utente não apresentou nenhuma recorrência após um seguimento de 6 anos.⁶⁹

A hipersensibilidade é uma contraindicação associada ao consumo de canela que foi estabelecida pelo uso tradicional⁶², pelo que perante o aparecimento de um caso destes torna-se mais fácil estabelecer uma ligação entre o consumo de canela e as reações de hipersensibilidade.

A apresentação destes dois casos práticos, realça a importância dos registos de eventos adversos associados ao consumo de canela para que se possam conhecer os riscos associados ao seu consumo e perceber como atuar face aos mesmos. De forma a promover o registo de eventos adversos, os esquemas de notificação espontânea devem ser mais referenciados aos utilizadores de produtos fitoterápicos.

7. Produtos Comercializados

Apesar da inexistência de monografias que indiquem a segurança e eficácia da utilização de canela como adjuvante no tratamento da diabetes, existem imensos suplementos alimentares no mercado indicados para o “controlo da diabetes” contendo canela na sua composição. É de notar que os suplementos alimentares não são medicamentos, são considerados géneros alimentícios, ainda que apresentem algumas especificidades, como o facto de se apresentarem como formas farmacêuticas.

Os suplementos alimentares constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico e destinam-se a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal, não devendo ser utilizados como substitutos de uma dieta variada.⁷⁰ Para serem comercializados devem respeitar o Decreto-Lei n.º 136/2003 na sua redação atual, o qual transpõe a Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de junho de 2002 e como tal não podem mencionar propriedades profiláticas, de tratamento ou de cura de doenças ou seus sintomas.⁷¹ É ainda importante salientar que a indústria de suplementos à base de plantas não é obrigada a realizar ensaios clínicos controlados e randomizados.

De seguida encontram-se alguns suplementos com canela na sua composição comercializados em farmácias e dietéticas, bem como a respetiva análise dos seus rótulos:

I. Nutergia® Vectipur 60 cápsulas ⁷²

Detalhes do produto: “Vectipur é um suplemento alimentar à base de plantas constituído por canela, que contribui para o metabolismo normal da glucose e da insulina. A vitaminas B6, B9 e B12 contribuem para o metabolismo normal da homocisteína.”

Posologia: 1 a 3 cápsulas por dia durante a refeição.



Informação nutricional (média) por:	3 cápsulas	* % VRN
canela do Ceilão	2400mg	
L-arginina	405mg	
L-carnitina	240mg	
L-metionina	210mg	
coenzima Q10	105mg	
crómio	25µg	62
vitamina B6	2mg	143
vitamina B9	200	100
vitamina B12	1µg	40
vitamina E	30mg	250
* valor de referência do nutriente		

Fig. I - Nutergia® Vectipur 60 cápsulas ⁷²

Ao analisar este suplemento verificamos que o mesmo não está corretamente identificado dado que no rótulo identificam a espécie de canela usada pelo seu nome comum sem a especificar, o que deixa dúvidas quanto à espécie que está a ser efetivamente usada. Este suplemento também não se encontra padronizado visto que os constituintes que o compõem não estão quantificados. Para além disso, o tipo de produto usado (pó, extrato aquoso ou extrato hidroetanólico) também não está identificado.

Relativamente à posologia recomendada, 1 a 3 cápsulas por dia, que equivalem a cerca de 800 mg a 2400 mg por dia, esta está correta de acordo com a dose considerada segura pelo Departamento de Saúde dos EUA, que indica que o consumo de canela parece ser seguro para a maioria das pessoas quando tomada por via oral até 6 gramas por dia durante 6 semanas.

No entanto, o fabricante afirma que a canela contribui para o metabolismo normal da glucose e da insulina quando não existe evidência científica suficiente que suporte esta informação. Para além disso e como já foi mencionado anteriormente, não existem estudos suficientes que abordem quais os bioativos presentes na canela responsáveis pelo seu potencial antidiabético, o que torna difícil sustentar a segurança e a eficácia da dose recomendada.

A ausência das características acima mencionadas e as afirmações feitas pelo fabricante comprometem a fiabilidade deste produto.

2. NutriFlair® Organic Ceylon Cinnamomum Supplement ⁷³

Detalhes do produto: “A canela do Ceilão ajuda a manter níveis saudáveis de açúcar no sangue, melhora a saúde cardíaca e circulatória e pode ajudar no metabolismo de gordura”.

Posologia: 2 cápsulas, 1 vez por dia.



Fig.2 – NutriFlair® Organic Ceylon Cinnamomum Supplement ⁷³

Este produto em específico encontra-se esgotado de momento o que demonstra a sua aderência. Cerca de 73% das avaliações feitas ao mesmo, reportam que os níveis de glicemia baixaram e que ocorreu perda de peso. No entanto, é importante lembrar que não existe suporte científico suficiente para justificar estes efeitos.

Ao analisar o rótulo do produto, verificamos que este está corretamente identificado com a espécie de canela usada e com a parte da planta usada. No entanto, não se encontra corretamente padronizado dado que os seus constituintes não se encontram quantificados.

Relativamente à posologia, 2 cápsulas por dia, que equivalem a 2400 mg por dia, esta está correta de acordo com a dose considerada segura pelo Departamento de Saúde dos EUA, que indica que o consumo de canela parece ser seguro para a maioria das pessoas quando tomada por via oral até 6 gramas por dia durante 6 semanas. No entanto, e como já foi mencionado anteriormente, não existem estudos suficientes que abordem quais os bioativos presentes na canela responsáveis pelo seu potencial antidiabético, o que torna difícil sustentar a segurança e a eficácia da dose recomendada. Para além disso, o fabricante alega que a canela do Ceilão ajuda a manter níveis saudáveis de açúcar no sangue, melhora a saúde cardíaca e circulatória e pode ajudar no metabolismo de gordura quando não existe evidência científica suficiente que suporte esta informação.

A ausência das características acima mencionadas e as afirmações feitas pelo fabricante comprometem a fiabilidade deste produto.

3. Nature's Way® Blood Sugar Manager⁷⁴

Detalhes do produto: contribui para o metabolismo do açúcar no sangue.

Posologia: 3 cápsulas, 2 vezes ao dia.



Fig.3 - Nature's Way® Blood Sugar Manager⁷⁴

Ao analisar o rótulo do produto verificamos que este não está corretamente identificado nem padronizado dado que a espécie de canela não se encontra especificada e os constituintes que o compõem não estão doseados. Quanto à posologia apresentada, 3 cápsulas, 2 vezes por dia que equivalem a 2400 mg por dia, esta está correta de acordo com a dose considerada segura pelo Departamento de Saúde dos EUA, que indica que o consumo de canela parece ser seguro para a maioria das pessoas quando tomada por via oral até 6 gramas por dia durante 6 semanas. No entanto, como mencionado anteriormente, não existem estudos suficientes que abordem quais os bioativos presentes na canela responsáveis pelo seu potencial antidiabético, o que torna difícil sustentar a segurança e a eficácia da dose recomendada.

Para além disso, e apesar de ter sido referenciado anteriormente que a *C. zeylanicum* possui a concentração mais baixa de cumarinas, cerca de 0,2% enquanto que a *C. Cassia* contém níveis altos de cumarinas, que se encontram entre os 0,8% e os 10,63%, o que torna a utilização da *C.zeylanicum* mais segura¹⁷, com base numa compilação de 51 casos reportados de hepatotoxicidade induzida pela cumarina, chegou-se à conclusão que a dose mais baixa passível de causar tal efeito tóxico era de 0,4 mg de cumarina por kg de peso corporal por dia⁷⁵. Face à possível toxicidade associada às cumarinas, podemos questionar se nos rótulos destes suplementos as mesmas deviam vir doseadas. O doseamento das cumarinas permitiria ao consumidor avaliar a segurança do produto.

8. Aconselhamento farmacêutico de suplementos alimentares à base de canela

No contexto de farmácia comunitária, o farmacêutico pode ser confrontado com a questão da toma de suplementos com canela para controlo da diabetes e se estes apresentam algum risco para a saúde. Perante esta situação, o farmacêutico deve informar o utente que o consumo de suplementos alimentares não é isento de riscos dado que a informação sobre alguns ingredientes é escassa, e, muitas vezes, o alegado efeito benéfico não tem o devido suporte científico. Se forem mal utilizados (consumidos em excesso ou ultrapassando as doses recomendadas), os suplementos alimentares deixam de ser benéficos, e passam a ter efeitos nefastos. Situações deste tipo podem também acontecer perante a toma simultânea de suplementos com objetivos diferentes ou medicamentos, ocorrendo sobredosagem ou interações ⁷⁶, pelo que o farmacêutico deve alertar o utente acerca da importância de informar o seu médico ou farmacêutico acerca dos suplementos alimentares que está a tomar para que possam ser feitas as melhores escolhas.

Dado a informação existente na literatura científica acerca de quais são os compostos bioativos da canela responsáveis pelos seus efeitos benéficos na DT2 e dado a heterogeneidade dos resultados dos estudos que avaliam o seu efeito, não é possível estabelecer uma base racional para aconselhar suplementos à base de canela pelo que, perante a solicitação de suplementos à base de canela para controlo dos níveis de glicemia, o farmacêutico deve explicar ao utente que não há evidência científica suficiente que suporte o uso de canela como um agente antidiabético e deve abordar a importância da implementação da terapêutica de primeira linha que consiste na adoção de um estilo de vida mais saudável que inclui fazer uma alimentação adequada com poucas gorduras, muitas fibras e poucas calorias, controlar o peso de forma que este se mantenha dentro dos níveis normais e praticar exercício físico com alguma regularidade. Se mesmo com a adoção de um estilo de vida saudável o doente não consegue controlar os níveis de glicemia, o farmacêutico deve referenciar o doente ao médico para que este possa tomar a decisão de iniciar a terapêutica medicamentosa antidiabética.

9. Considerações Finais

Apesar da pesquisa considerável que se tem feito, as evidências acerca das propriedades antidiabéticas da canela permanecem equívocas pelo que se torna difícil esclarecer qual o impacto do seu consumo na DT2.

A falta de evidências claras acerca da atividade da canela na DT2, deve-se à heterogeneidade dos resultados dos estudos que avaliam a sua potencial ação antidiabética. A heterogeneidade de resultados deve-se a vários fatores tais como, aos diferentes materiais de teste usados que

variam em tipo (pó da casca, extratos aquosos, destilados), quantidade e espécie usada, bem como ao tamanho e características das populações em estudo (idade, sexo, presença de doenças concomitantes), bem como o tipo e duração dos estudos. A espécie da canela, em particular, recebe pouca atenção de pesquisa e isso é evidente pelo número de estudos que avaliam o seu efeito antidiabético sem menção da mesma. A composição da canela varia com a parte da árvore que foi usada (topo, centro ou segmentos inferiores) e a etapa de crescimento em que foi colhida e o tipo de método de extração usado pelo que é importante que os estudos especifiquem qual a espécie de canela que está a ser estudada.⁷⁷

Uma vez que a informação acerca de quais são efetivamente os compostos bioativos responsáveis pela atividade da canela também é escassa, não é possível sustentar a eficácia e a segurança associadas ao seu consumo, pelo que a suplementação com canela não deve ser vista como uma alternativa para o controlo da diabetes.

A falta de consenso sobre o potencial antidiabético da canela destaca a necessidade da padronização e da realização de mais estudos, nomeadamente estudos que pesquisem quais os compostos bioativos presentes na canela com atividade na DT2 para que se possa esclarecer qual o impacto do seu consumo em doentes com DT2.

10. Referências Bibliográficas

1. CUF - **Diabetes: o que é, sintomas e tratamento** [Consult. 1 mai. 2023]. Disponível em:<https://www.cuf.pt/saude-a-z/diabetes>.
2. **Norma da Direção-Geral de Saúde nº002/2011 - Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus** - . [S.l.] : DGS, 2011
3. DUARTE, Rui *et al.* - Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2-Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD*. **Revista Portuguesa de Diabetes**. 13:4 (2018) 154–180.
4. HAYWARD, Nicholas J. *et al.* - Cinnamon Shows Antidiabetic Properties that Are Species-Specific: Effects on Enzyme Activity Inhibition and Starch Digestion. **Plant Foods for Human Nutrition**. ISSN 0921-9668. 74:4 (2019) 544–552. doi: 10.1007/s11130-019-00760-8.
5. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - **Diabetes around the World** [[Consult. 30 abr. 2023]. Disponível em:<https://diabetesatlas.org/>.
6. SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA - **Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2016, 2017 e 2018**. ISBN 978-989-96663-2-0.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Diabetes** [Consult. 30 abr. 2023]. Disponível em:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
8. **Complicações associadas à Diabetes Mellitus** - [Consult. 30 abr. 2023]. Disponível em:<https://controlardiabetes.pt/entender-a-diabetes/complicacoes-associadas-a-diabetes-mellitus>.
9. GUIMARÃES, Joana - Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2. Em **Diabetes uma abordagem global**. Aveiro : [s.n.]. p. 21–27.
10. EVANS, Parker L. *et al.* - Regulation of skeletal muscle glucose transport and glucose metabolism by exercise training. **Nutrients**. ISSN 20726643. 11:10 (2019). doi: 10.3390/nu11102432.
11. LAAKSO, Markku - Epidemiologia da Diabetes Tipo 2. Em **Diabetes Tipo 2, Princípios e Prática**. Segunda Ed ed. [S.l.] : Euromédice. Edições Médicas, Lda., 2008. p. 5.
12. GALICIA-GARCIA, Unai *et al.* - Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 1422-0067. 21:17 (2020) 6275.

doi: 10.3390/ijms21176275.

13. CÉSAR, Rui - Papel do exercício físico na terapêutica da diabetes mellitus. Em **Diabetes uma abordagem global**. p. 49–54.

14. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - **Type 2 diabetes** [Consult. 30 abr. 2023]. Disponível em: <https://idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>.

15. THE SPRUCEEATS - **Cinnamon History and Uses** [Consult. 1 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.thespruceeats.com/history-of-cinnamon-1807584>.

16. **Os diferentes tipos de canela - from my orchid kitchen** - [Consult. 2 set. 2023]. Disponível em :<https://frommyorchidkitchen.blogs.sapo.pt/os-diferentes-tipos-de-canela-4525>.

17. SHARMA, Suresh *et al.* - Is Cinnamon Efficacious for Glycaemic Control in Type-2 Diabetes Mellitus? **JPKMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**. ISSN 0030-9982. 70:11 (2020) 2065–2069.

18. ABSALAN, Abdorrahim *et al.* - Hydro-Alcoholic Cinnamon Extract, Enhances Glucose Transporter Isotype-4 Translocation from Intracellular Compartments into the Cytoplasmic Membrane of C2C12 Myotubes. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**. ISSN 0970-1915. 27:4 (2012) 351–356. doi: 10.1007/s12291-012-0214-y.

19. SHEN, Yan *et al.* - Verification of the Antidiabetic Effects of Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) Using Insulin-Uncontrolled Type I Diabetic Rats and Cultured Adipocytes. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**. ISSN 0916-8451. 74:12 (2010) 2418–2425. doi: 10.1271/bbb.100453.

20. EL-ASHMAWY, Nahla *et al.* - Upregulation of GLUT4 and PI3K, and downregulation of GSK3 mediate the anti-hyperglycemic effects of proanthocyanidins. **Medicine International**. ISSN 2754-3242. 2:3 (2022) 14. doi: 10.3892/mi.2022.39.

21. WANG, Li; LI, Jiajia; DI, Li-jun - Glycogen synthesis and beyond, a comprehensive review of GSK3 as a key regulator of metabolic pathways and a therapeutic target for treating metabolic diseases. **Medicinal Research Reviews**. ISSN 0198-6325. 42:2 (2022) 946–982. doi: 10.1002/med.21867.

22. CAO, Heping; GRAVES, Donald J.; ANDERSON, Richard A. - Cinnamon extract regulates glucose transporter and insulin-signaling gene expression in mouse adipocytes. **Phytomedicine**. ISSN 09447113. 17:13 (2010) 1027–1032. doi: 10.1016/j.phy med.2010.03.023.

23. SILVA, Maria Leonor *et al.* - Cinnamon as a Complementary Therapeutic Approach for Dysglycemia and Dyslipidemia Control in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Molecular Mechanism of Action: A Review. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 14:13 (2022) 2773. doi:10.3390/nu14132773.
24. CHENG, Diana M. *et al.* - In vivo and in vitro antidiabetic effects of aqueous cinnamon extract and cinnamon polyphenol-enhanced food matrix. **Food Chemistry**. ISSN 03088146. 135:4 (2012) 2994–3002. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.06.117.
25. MOHAMMED, Kamal A. A. *et al.* - Encapsulation of cinnamon oil in whey protein counteracts the disturbances in biochemical parameters, gene expression, and histological picture of the liver and pancreas of diabetic rats. **Environmental Science and Pollution Research**. ISSN 0944-1344. 27:3 (2020) 2829–2843. doi: 10.1007/s11356-019-07164-w.
26. HE, Lina *et al.* - Regulation of basal expression of hepatic PEPCK and G6Pase by AKT2. **Biochemical Journal**. ISSN 0264-6021. 477:5 (2020) 1021–1031. doi: 10.1042/BCJ20190570.
27. MANDAL, Anindita *et al.* - Efficacy of Young Cinnamomum zeylanicum Blume Bark on Hyperglycemia and PTPase Activity in Type 2 Diabetes. **Cureus**. ISSN 2168-8184. 15:2 (2023). doi: 10.7759/cureus.35023.
28. KOSTRZEWA, TOMASZ *et al.* - Curcumin and Cinnamaldehyde as PTP1B Inhibitors With Antidiabetic and Anticancer Potential. **Anticancer Research**. ISSN 0250-7005. 39:2 (2019) 745–749. doi: 10.21873/anticancer.13171.
29. SAIFUDIN, Azis; KADOTA, Shigetoshi; TEZUKA, Yasuhiro - Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of Indonesian herbal medicines and constituents of Cinnamomum burmannii and Zingiber aromaticum. **Journal of Natural Medicines**. ISSN 1340-3443. 67:2 (2013) 264–270. doi: 10.1007/s11418-012-0674-7.
30. RACHID, Ana Paula *et al.* - Effect of Aqueous Cinnamon Extract on the Postprandial Glycemia Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 14:8 (2022) 1576. doi: 10.3390/nu14081576.
31. TALAEI, Behrouz *et al.* - Effects of Cinnamon Consumption on Glycemic Indicators, Advanced Glycation End Products, and Antioxidant Status in Type 2 Diabetic Patients. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 9:9 (2017) 991. doi: 10.3390/nu9090991.
32. HASANZADE, Farzaneh *et al.* - The Effect of Cinnamon on Glucose of Type II Diabetes Patients. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**. ISSN 22254110.

3:3 (2013) 171–174. doi: 10.4103/2225-4110.114900.

33. KIZILASLAN, Nildem; ERDEM, Nihal Zekiye - The Effect of Different Amounts of Cinnamon Consumption on Blood Glucose in Healthy Adult Individuals. **International Journal of Food Science**. ISSN 2356-7015. (2019) 1–9. doi: 10.1155/2019/4138534.

34. JAMALI, Navid *et al.* - The effect of cinnamon supplementation on lipid profiles in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Complementary Therapies in Medicine**. ISSN 09652299. 55:September (2020) 102571. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102571.

35. QIN, Bolin *et al.* - Cinnamon polyphenols regulate multiple metabolic pathways involved in insulin signaling and intestinal lipoprotein metabolism of small intestinal enterocytes. **Nutrition**. ISSN 08999007. 28:11–12 (2012) 1172–1179. doi: 10.1016/j.nut.2012.03.020.

36. TUZCU, Zeynep *et al.* - Cinnamon Polyphenol Extract Inhibits Hyperlipidemia and Inflammation by Modulation of Transcription Factors in High-Fat Diet-Fed Rats. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. ISSN 1942-0900. (2017) 1–10. doi: 10.1155/2017/1583098.

37. SHENG, Xiaoyan *et al.* - Improved Insulin Resistance and Lipid Metabolism by Cinnamon Extract through Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. **PPAR Research**. ISSN 1687-4757. (2008) 1–9. doi: 10.1155/2008/581348.

38. TANAKA, Yuji *et al.* - NF-E2-Related Factor 2 Inhibits Lipid Accumulation and Oxidative Stress in Mice Fed a High-Fat Diet. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. ISSN 0022-3565. 325:2 (2008) 655–664. doi: 10.1124/jpet.107.135822.

39. KANTER, Jenny E. *et al.* - Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase I. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. ISSN 0027-8424. 109:12 (2012). doi: 10.1073/pnas.1111600109.

40. NISHIKAI-SHEN, Tsubame *et al.* - Cinnamon extract improves abnormalities in glucose tolerance by decreasing Acyl-CoA synthetase long-chain family I expression in adipocytes. **Scientific Reports**. ISSN 2045-2322. 12:1 (2022) 12574. doi: 10.1038/s41598-022-13421-9.

41. ZARE, Roghayeh *et al.* - Efficacy of cinnamon in patients with type II diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. **Clinical Nutrition**. ISSN 02615614. 38:2 (2019) 549–556. doi: 10.1016/j.clnu.2018.03.003.

42. DEYNO, Serawit *et al.* - Efficacy and safety of cinnamon in type 2 diabetes mellitus and

- pre-diabetes patients: A meta-analysis and meta-regression. **Diabetes Research and Clinical Practice**. ISSN 01688227. (2019) 107815. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107815.
43. MOREIRA, Laís De Souza Gouveia *et al.* - Cinnamon: an aromatic condiment applicable to chronic kidney disease. **Kidney Research and Clinical Practice**. ISSN 2211-9140. 42:1 (2023) 4–26. doi: 10.23876/j.krcp.22.111.
44. WANG, Renjie *et al.* - Protective Effects of Cinnamaldehyde on the Inflammatory Response, Oxidative Stress, and Apoptosis in Liver of Salmonella typhimurium-Challenged Mice. **Molecules**. ISSN 1420-3049. 26:8 (2021) 2309. doi: 10.3390/molecules26082309.
45. QU, Shulan *et al.* - Suppression of miR-21 and miR-155 of macrophage by cinnamaldehyde ameliorates ulcerative colitis. **International Immunopharmacology**. ISSN 15675769. (2019) 22–34. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.045.
46. TUNG, Yu-Tang *et al.* - Anti-inflammation activities of essential oil and its constituents from indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*) twigs. **Bioresource Technology**. ISSN 09608524. 99:9 (2008) 3908–3913. doi: 10.1016/j.biortech.2007.07.050.
47. MEDAGAMA, Arjuna B. - The glycaemic outcomes of Cinnamon, a review of the experimental evidence and clinical trials. **Nutrition Journal**. ISSN 1475-2891. 14:1 (2015) 108. doi: 10.1186/s12937-015-0098-9.
48. QI, Lili *et al.* - Cinnamaldehyde Promotes the Intestinal Barrier Functions and Reshapes Gut Microbiome in Early Weaned Rats. **Frontiers in Nutrition**. ISSN 2296-861X. (2021) 748503. doi: 10.3389/fnut.2021.748503.
49. LUISADA, A. - Doenças cardio-vasculares. **American Heart Journal**. ISSN 00028703. 37:3 (1949) 475. doi: 10.1016/0002-8703(49)91116-3.
50. KUMAR, Chekilla Uday *et al.* - Protective effect of cinnamon on diabetic cardiomyopathy in nicotinamide-streptozotocin induced diabetic rat model. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**. ISSN 2251-6581. 21:1 (2022) 141–150. doi: 10.1007/s40200-021-00948-3.
51. PAREJA, José Carlos - Diabetes tipo 2 e o tratamento cirúrgico. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. ISSN 0100-6991. 34:4 (2007) 213–213. doi: 10.1590/S0100-69912007000400002.
52. ZHU, Changyou *et al.* - Impact of Cinnamon Supplementation on cardiometabolic Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Complementary Therapies in Medicine**. ISSN

09652299. 53:6 (2020) 102517. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102517.

53. DAVARI, Mina *et al.* - Effects of cinnamon supplementation on expression of systemic inflammation factors, NF-kB and Sirtuin-1 (SIRT1) in type 2 diabetes: a randomized, double blind, and controlled clinical trial. **Nutrition Journal**. ISSN 1475-2891. 19:1 (2020) 1. doi: 10.1186/s12937-019-0518-3.

54. FURLAN, Cibele Priscila Busch *et al.* - Effect of bilberries, lingonberries and cinnamon on cardiometabolic risk-associated markers following a hypercaloric-hyperlipidic breakfast. **Journal of Functional Foods**. ISSN 17564646. (2019) 103443. doi: 10.1016/j.jff.2019.103443.

55. BOTELHO, Carlos - **Nefropatia diabética: o que é?** [Consult. 1 mai. 2023]. Disponível em :<https://www.lusiadas.pt/blog/doencas/sintomas-tratamentos/nefropatia-diabetica-que>.

56. **Doença renal crónica: o que é, sintomas e tratamento** - [Consult. 1 mai. 2023]. Disponível em:<https://www.cuf.pt/saude-a-z/doenca-renal-cronica>.

57. CHAO, Louis Kuoping *et al.* - Cinnamaldehyde impairs high glucose-induced hypertrophy in renal interstitial fibroblasts. **Toxicology and Applied Pharmacology**. ISSN 0041008X. 244:2 (2010) 174–180. doi: 10.1016/j.taap.2009.12.030.

58. XIAO, Qi - Cinnamaldehyde attenuates kidney senescence and injury through PI3K/Akt pathway-mediated autophagy via downregulating miR-155. **Renal Failure**. ISSN 0886-022X. 44:1 (2022) 601–614. doi: 10.1080/0886022X.2022.2056485.

59. U.S FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Substances generally recognized as safe** [Consult. 1 mai. 2023]. Disponível em:<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=182.20>.

60. GU, Dan-Tong *et al.* - Safety of Cinnamon: An Umbrella Review of Meta-Analyses and Systematic Reviews of Randomized Clinical Trials. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 1663-9812. (2022) 1–8. doi: 10.3389/fphar.2021.790901.

61. CUF - **Hipoglicemia: o que é, sintomas e tratamento** [Consult. 1 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/hipoglicemia>.

62. EMA, Comité On Herbal Medicinal Products (HMPC) - **Community herbal monograph on Cinnamomum verum J.S. Presl, corticis aetheroleum**. [S.l.] : EMA, 2011

63. ESPIRITU, Michael J. *et al.* - Mechanisms of Herb-Drug Interactions Involving Cinnamon

and CYP2A6: Focus on Time-Dependent Inhibition by Cinnamaldehyde and 2-Methoxycinnamaldehyde. **Drug Metabolism and Disposition**. ISSN 0090-9556. 48:10 (2020) 1028–1043. doi: 10.1124/dmd.120.000087.

64. **Resumo das características do medicamento - Atorvastatina** - [Consult. 7 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

65. **Resumo das características do medicamento - Sinvastatina** - [Consult. 7 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

66. KIMURA, Yuka; ITO, Hideyuki; HATANO, Tsutomu - Effects of Mace and Nutmeg on Human Cytochrome P450 3A4 and 2C9 Activity. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. ISSN 0918-6158. 33:12 (2010) 1977–1982. doi: 10.1248/bpb.33.1977.

67. INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Glimepirida**

68. OIPM - OBSERVATÓRIO DE INTERAÇÕES PLANTA-MEDICAMENTO - **Poder hipoglicemiante da Canela** [Consult. 1 mai. 2023]. Disponível em: <http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=casos>.

69. MERTENS, Michelle et al. - Generalized systemic allergic dermatitis caused by Cinnamomum zeylanicum in a herbal tea. **Contact Dermatitis**. ISSN 01051873. 77:4 (2017) 259–261. doi: 10.1111/cod.12812.

70. MARTINS, A. et al. - Suplementos Alimentares: O que são e como notificar reações adversas. **Boletim de Farmacovigilância - INFARMED**. ISSN 0873-7118. 21:3 (2017) 1–4.

71. PARLAMENTO EUROPEU; COMISSÃO EUROPEIA - Diretiva 2002/46/CE do parlamento europeu e do conselho de 10 de Junho de 2002 relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos suplementos alimentares. **Jornal Oficial das Comunidades Europeias**. (2002) L 183/51-L 183/57.

72. **Nutergia® Vectipur 60 Cápsulas** - [Consult. 1 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.celeiro.pt/613927-nutergia-vectipur-60-capsulas-60-capsulas-cps-nutergia>.

73. NUTRIFLAIR - **NutriFlair® Organic Ceylon Cinnamon Supplement 1200mg, 120 Capsules - USDA Certified Organic Cinnamon** [Consult. 1 mai. 2023]. Disponível em: https://www.amazon.com/NutriFlair-Cinnamon-Organic-Serving-Capsules/dp/B01GNUJEZW/ref=zg_bs_3765271_sccl_1/138-94666599810633?psc=1#customerReviews.

74. **Blood Sugar Manager | Nature's Way®** - [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em: <https://nauresway.com/products/blood-sugar-manager?variant=43405105889494>.

75. FOTLAND, T. Ø. *et al.* - Risk assessment of coumarin using the bench mark dose (BMD) approach: Children in Norway which regularly eat oatmeal porridge with cinnamon may exceed the TDI for coumarin with several folds. **Food and Chemical Toxicology**. ISSN 02786915. 50:3–4 (2012) 903–912. doi: 10.1016/j.fct.2011.12.005.
76. **Suplementos Alimentares – DGAV** - [Consult. 8 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/faq/conteudo/alimentacao/alimentacao-humana/seguranca-alimentos/suplementos-alimentares/>.
77. RUPIN, Véronique - Le développement professionnel continu. **Soins Aides-Soignantes**. ISSN 17709857. 12:65 (2015) 22–23. doi: 10.1016/j.sasoi.2015.06.009.
78. CUI, Long *et al.* - Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors from Morus root bark. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. ISSN 0960894X. 16:5 (2006) 1426–1429. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.11.071.

Anexo II

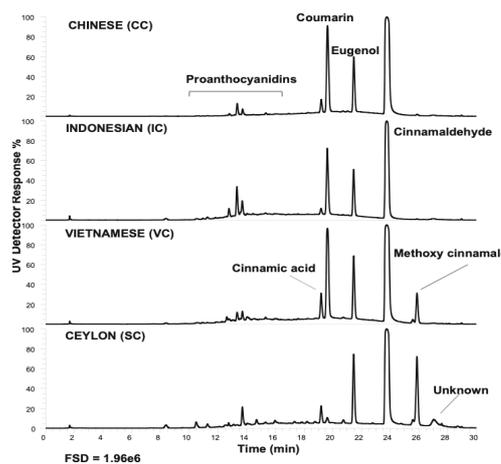


Fig.5 - Composições relativas dos extratos hidroetanólicos de 4 espécies de canela: *C. cassia*, *C. burmanii*, *C. loureirii* e *C. zeylanicum*, obtidas a partir de uma análise LC-MS. ⁴

Anexo III

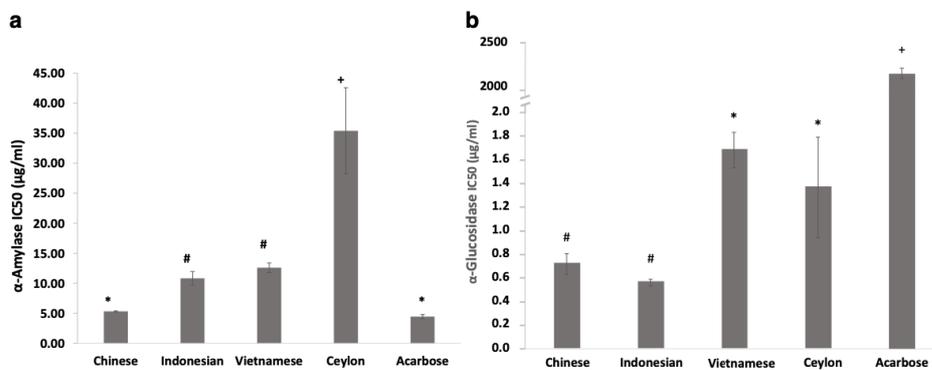


Fig. 3 Enzyme activity inhibition by cinnamon extracts. α -amylase (a) and α -glucosidase (b) inhibition activity of the cinnamon extracts expressed as IC₅₀ values. Error bars are standard deviations. Bars with different symbols are significantly different (One-way ANOVA, $P < 0.05$)

Fig.6 - Atividade inibitória enzimática de diferentes extratos de canela, expressa em valores de IC₅₀. ⁴

Anexo IV

Tabela 1 - Sumário de estudos acerca do efeito da canela no GLUT4.

Referência	Espécie de canela	Método experimental	Resultado
18	Extrato hidroalcolico de canela (HACE) (espécie não especificada) Concentrações do extrato usado: 100 µg/mL e 1000 µg/mL	<i>In vitro</i> (através da medição da quantidade de GLUT4 na membrana citoplasmática do retículo nuclear/ endoplasmático de miotubos C2C12 diferenciados)	HACE induz a translocação de GLUT4 dos compartimentos intracelulares para a membrana citoplasmática
19	Extrato aquoso de <i>C. Zeylanicum</i> (CE)	<i>In vivo</i> (ratos com diabetes induzida pela administração de estreptozotocina (STZ) administrados oralmente com diferentes concentrações (3 mg/Kg, 30 mg/Kg e 100 mg/Kg) de um extrato aquoso de <i>C. zeylanicum</i> durante 22 dias) <i>In vitro</i> (cultura de fibroblastos 3T3-L1)	Aumento da produção e translocação de GLUT4 para a membrana plasmática
20	Proantocianidinas oligoméricas (OPC) extraídas da casca de canela (espécie não especificada)	<i>In vivo</i> (ratos com diabetes induzida pela administração de STZ tratados com OPC (300 mg/Kg) e wortmannin durante 21 dias)	Estimulação da translocação de GLUT 4 para a membrana plasmática das células

Tabela 2 - Sumário de estudos referentes ao efeito da canela sob os níveis de GSK3.

Referência	Espécie de canela	Método experimental	Resultados
20	Proantocianidinas oligoméricas (OPC) extraídas da casca de canela (espécie não especificada)	<i>In vivo</i> (ratos com diabetes induzida pela administração de STZ tratados com OPC (300 mg/Kg) e wortmannin durante 21 dias)	Os níveis de GSK3 diminuíram significativamente ($p < 0,001$) no grupo diabético tratado com proantocianidinas oligoméricas e wortmannin
22	Extrato aquoso de <i>C. burmanii</i> Concentração do extrato: 100 µg/mL	<i>In vitro</i> (adipócitos 3T3-L1)	Diminuição dos níveis de mRNA codificante para GSK3

Tabela 3- Sumário de estudos que demonstram a atividade da canela sob a expressão de PEPCK e G6Pase.

Referência	Espécie de canela	Método experimental	Resultado
24	Extrato aquoso de <i>C. burmanii</i>	<i>In vitro</i> (hepatócitos H4IIE)	O extrato de <i>C. burmanii</i> (25 µg/mL) inibiu a expressão de PEPCK de forma significativa. A expressão gênica de G6Pase foi inibida de forma significativa através do uso de extrato de canela nas concentrações de 10 e 25 µg/mL.
25	Óleo essencial de <i>C. zeylanicum</i> (COE)	<i>In vivo</i> (ratos com diabetes induzida pela administração de STZ)	Down-regulation da expressão gênica hepática de PEPCK

Tabela 4 - Sumário de estudos referentes à ação da canela sobre a tirosina fosfatase.

Bibliografia	Espécie de canela	Método experimental	Resultados
27	Cápsulas de <i>C. zeylanicum</i>	Ensaio clínico duplo cego randomizado controlado com placebo que envolveu 154 doentes diabéticos que tomaram cápsulas de canela (1,5 g/dia) durante 120 dias Duração: Janeiro de 2020 a Março de 2022	Inibição da proteína tirosina fosfatase, de forma significativa ($p=0,039$) após o consumo de <i>C. zeylanicum</i> durante 4 meses
28	Cinamaldeído (espécie não especificada)	In vitro (cultura de células MCF-7- linha celular de cancro da mama)	O cinamaldeído, em concentrações superiores a 500 μ M, diminuiu a atividade enzimática da proteína tirosina fosfatase
29	Extrato aquoso de <i>C. burmanii</i> (86,6%) e extrato metanólico de <i>C. burmanii</i> (95,7%)	In vitro (numa microplaca de poliestireno de acordo com um procedimento já publicado ao qual foram realizadas ligeiras modificações ⁷⁸)	O extrato aquoso e o extrato metanólico de <i>C. burmanii</i> têm atividade inibitória sobre a proteína tirosina fosfatase

Tabela 5 - Sumário dos estudos acerca dos mecanismos de ação da canela no controlo do perfil lipídico.

Referência	Espécie de canela	Método experimental	Resultados
35	Extrato aquoso de canela (espécie não especificada)	<i>Ex vivo</i> (enterócitos intestinais isolados de ratos Wistar machos) Duração: 4 horas	- Diminuição da secreção de ApoB48 - Diminuição da expressão de Abcg5 - Aumento da expressão de Abca1 - Diminuição da expressão de Srebp-1c
36	Extrato polifenólico de <i>C. zeylanicum</i> (100 mg/Kg de peso corporal)	<i>In vivo</i> (ratos Wistar) com obesidade induzida pela alimentação suplementados posteriormente com um extrato polifenólico de <i>C. zeylanicum</i> (100 mg/Kg de peso corporal) Duração: 12 semanas	- Diminuição da expressão de Srebp-1c - Aumento da expressão de PPAR- α - Aumento da expressão de Nrf2 e de HO-1 - Reestabelecimento dos níveis de NF- κ B
37	Extrato aquoso de canela (espécie não especificada)	<i>In vivo</i> (ratos fêmea C57BL/6j) administradas com extrato de canela (400 mg/Kg/dia) <i>In vitro</i> (adipócitos 3T3-L1)	<i>In vivo</i> : ativação de PPAR- γ e PPAR- α levando à diminuição da RI e à diminuição dos níveis séricos de lípidos <i>In vitro</i> : Aumento da dos níveis mRNA que codificam para PPAR- γ e PPAR- α Nota: Os PPARs são fatores de transcrição envolvidos na regulação da RI e na adipogénese
40	Extrato de <i>C. zeylanicum</i>	<i>In vivo</i> (ratos com DT2 administrados com canela (100 mg/Kg de peso corporal) <i>In vitro</i> (adipócitos 3T3-L1 incubados num meio contendo 30 μ g/mL de extrato de canela)	Resultados <i>in vivo</i> : melhorias na tolerância à glucose (aumento do uptake de glucose) e diminuição da expressão de ACSL-1 Resultados <i>in vitro</i> : diminuição da expressão de ACSL-1, diminuição da lipogénese e da acumulação de lípidos

Tabela 6 - Sumário de estudos acerca da ação antioxidante da canela.

Referência	Espécie de Canela	Método Experimental	Resultados
44	Cinamaldeído (40mg/Kg) (espécie não especificada)	<i>In vivo</i> (ratos macho C57BL/6 com infecção por <i>Salmonella typhimurium</i> administrados com cinamaldeído)	-Redução da expressão de citocinas pro-inflamatórias como IL-1- β , IL-6 e TNF- α -Aumento da expressão gênica de Nrf2 e HO-1 -Aumento da atividade de SOD
45	Cinamaldeído (espécie não especificada)	<i>In vitro</i> (células RAW 264.7 tratadas com cinamaldeído)	-Redução dos níveis de COX2 - Redução da expressão de citocinas pro-inflamatórias como IL-1- β , IL-6 e TNF- α -Redução dos níveis de NO
46	Óleo essencial de <i>C. osmopholeum</i>	<i>In vitro</i> (células RAW 264.7 estimulados por lipopolissacarídeos (LPS))	- Excelente efeitos inibitórios sob PGE ₂ - Excelente inibição de NO (68,8% na presença de 25 μ g/mL de óleo essencial)