



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Pedro Alexandre Gomes Alves

Relatórios de Estágio sob a orientação de Dr. Daniel Alves Ribeiro e Dra. Maria Adelaide Rodrigues Reis e Monografia intitulada “O Biossensor Eletroquímico da Glicose na Diabetes Mellitus: do Auto-Teste à Monitorização Contínua”, sob orientação do Professor Doutor Rui Manuel da Silva Gomes Barbosa 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

Pedro Alexandre Gomes Alves

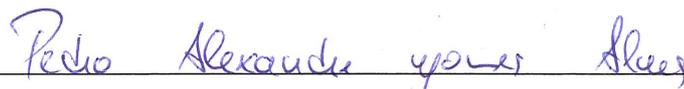
Relatórios de Estágio sob a orientação de Dr. Daniel Alves Ribeiro e Dra. Maria Adelaide Rodrigues Reis e Monografia intitulada “O Biossensor Eletroquímico da Glicose na Diabetes *Mellitus*: do Auto-Teste à Monitorização Contínua”, sob orientação do Professor Doutor Rui Manuel da Silva Gomes Barbosa 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

Eu, Pedro Alexandre Gomes Alves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018281791, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Biossensor Eletroquímico da Glicose na Diabetes *Mellitus*: do Auto-Teste à Monitorização Contínua” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 2 de setembro de 2023.



(Pedro Alexandre Gomes Alves)

AGRADECIMENTOS

A toda a equipa da Pharmilab, pela forma simpática com que me receberam, pela oportunidade de estágio e por se terem demonstrado totalmente disponíveis no esclarecimento e orientação do meu trabalho.

À Dra. Maria Adelaide Rodrigues Reis, o meu especial agradecimento pela oportunidade de estágio e pela generosidade com que me acolheu na Farmácia Vidigal. Agradeço todos os conhecimentos transmitidos, a confiança que me dispensou e a forma como me acolheu.

A toda a equipa da Farmácia Vidigal, um enorme obrigada a todos, por toda a ajuda e disponibilidade, tendo sido sempre um exemplo a seguir, pela amizade e carinho.

Ao Professor Doutor Rui Manuel da Silva Gomes Barbosa, um agradecimento muito especial, pela inextinguível ajuda, aconselhamentos e disponibilidade.

Aos meus pais, pelos valores transmitidos e por toda a compreensão, pela presença constante e apoio incondicional.

A todos os meus amigos e colegas que me acompanharam neste longo percurso, pelo enorme apoio.

A todos, Obrigado!

ÍNDICE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

LISTA DE ABREVIATURAS	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. ANÁLISE SWOT	9
2.1 PONTOS FORTES	9
2.1.1 <i>Abrangência do estágio em diferentes áreas da Indústria Farmacêutica</i>	9
2.1.2 <i>Aplicação e desenvolvimento das competências desenvolvidas no MICF</i>	12
2.1.3 <i>Análise e aplicação prática de informação e documentação científica e regulamentar</i>	12
2.1.4 <i>Trabalho de Equipa</i>	12
2.2 PONTOS FRACOS	13
2.2.1 <i>Staff reduzido, em relação ao volume de trabalho a realizar</i>	13
2.3 OPORTUNIDADES	13
2.3.1 <i>Execução de procedimentos laboratoriais de CQ</i>	13
2.3.2 <i>Aprofundamento dos conhecimentos na área Regulamentar</i>	13
2.3.3 <i>Contacto estabelecido com empresas e entidades reguladoras</i>	13
2.4 AMEAÇAS	14
2.4.1 <i>Aprendizagem dependente de situações propostas pelos clientes</i>	14
3. CONCLUSÃO	14
BIBLIOGRAFIA	15

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS	18
1. INTRODUÇÃO	19
2. ANÁLISE SWOT	21
2.1 PONTOS FORTES	21
2.1.1 <i>Integração na equipa técnica e farmacêutica</i>	21
2.1.2 <i>Entreajuda entre os elementos da equipa</i>	22
2.1.3 <i>Plano de estágio</i>	22
2.1.4 <i>Serviços disponibilizados</i>	22
2.1.5 <i>Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento®</i>	23
2.2 PONTOS FRACOS	23
2.2.1 <i>Designação comercial</i>	23
2.2.2 <i>Conhecimento em áreas específicas</i>	23
2.3 OPORTUNIDADES	24
2.3.1 <i>Formações realizadas</i>	24
2.4 AMEAÇAS	24
2.4.1 <i>Identificativo de estagiário</i>	24
2.4.2 <i>Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica</i>	25
2.4.3 <i>Produtos em rutura de stock</i>	25
3. CASOS PRÁTICOS	26
4. CONCLUSÃO	26

BIBLIOGRAFIA	27
ANEXOS	29

MONOGRAFIA “O BIOSSENSOR ELETROQUÍMICO DA GLICOSE NA DIABETES MELLITUS: DO AUTO-TESTE À MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA”

LISTA DE ABREVIATURAS.....	39
RESUMO	40
ABSTRACT	41
1. INTRODUÇÃO.....	42
1.1 ASPETOS GERAIS.....	42
1.2 FISIOPATOLOGIA DA DIABETES MELLITUS TIPO 1 E 2.....	44
1.3 IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO DA GLICÉMIA NO CONTROLO DA DIABETES.....	44
1.4 CUSTOS DA DIABETES PARA O SNS.....	45
2. OS BIOSSENSORES ELETROQUÍMICOS NA MONITORIZAÇÃO DA GLICOSE.....	47
2.1 CONCEITO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO	47
2.2 BIOSSENSORES	48
2.2.1 Tipos de biossensores e evolução da tecnologia.....	48
2.2.2 Do sensor de Clark à atualidade.....	48
3. METODOLOGIAS DE MONITORIZAÇÃO DA GLICÉMIA.....	51
3.1 PRINCÍPIOS E LIMITAÇÕES DO AUTO-TESTE RÁPIDO	51
3.2 MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE	52
3.3 COMPARAÇÃO ENTRE SMBG E MCG	53
3.4 GLICOSE INTERSTICIAL	53
3.4.1 Limitações do uso da leitura no fluido intersticial.....	53
3.4.2 Determinação de glicose intersticial	54
4. SISTEMAS DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DISPONÍVEIS NO MERCADO.....	55
5. PERSPETIVAS FUTURAS NA MONITORIZAÇÃO DA GLICOSE.....	61
5.1 AVANÇOS TECNOLÓGICOS E NOVOS DESIGNS.....	61
5.1.1 Biossensores vestíveis.....	61
5.2 INTEGRAÇÃO DE BIOSSENSORES COM SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA.....	63
5.3 AVANÇOS NA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E BIG DATA PARA ANÁLISE DE DADOS GLICÉMICOS.....	65
6. CONCLUSÕES.....	67
BIBLIOGRAFIA	69

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA



pharmilab

LISTA DE ABREVIATURAS

BPF	Boas Práticas de Fabrico
CPNP	Portal de Notificação de Produtos Cosméticos, do inglês <i>Cosmetic Product Notification Portal</i>
CQ	Controlo de Qualidade
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
INCI	Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos, do inglês <i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i>
PUV	Produto de Uso Veterinário
SILiAmb	Sistema Integrado de Licenciamento do Ambiente
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças, do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

I INTRODUÇÃO

O estudo no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) termina com a unidade curricular “Estágio Curricular”. Nos cinco anos de formação efetuada, adquiri capacidades e competências fundamentais para o desempenho da minha futura atividade profissional enquanto farmacêutico, as quais foram aplicadas nos estágios realizados em farmácia comunitária e indústria farmacêutica.

O farmacêutico, profissional de saúde especializado no medicamento, de acordo com o Artigo 77.º do Decreto-Lei nº288/01 é capacitado para: “b) Registo, fabrico e controlo dos medicamentos de uso humano e veterinário e dos dispositivos médicos”; “c) Controlo de qualidade dos medicamentos e dos dispositivos médicos em laboratório de controlo de qualidade de medicamentos e dispositivos médicos”.¹ De modo a desenvolver o meu conhecimento nestas áreas, candidatei-me ao estágio na Pharmilab.

A Pharmilab é uma empresa em grande crescimento, sediada no Instituto Pedro Nunes, em Coimbra, tendo como área de atuação a Consultoria Regulamentar e Controlo de Qualidade. Esta abrange o setor de cosméticos, biocidas, dispositivos médicos, suplementos alimentares e químicos. Certificada pela ISO 9001 e membro da Cosmetics Consultants Europe, presta serviços que vão desde a revisão de fórmulas cosméticas, à conformidade com os requisitos do mercado nacional e internacional, marketing e acesso a canais de venda.^{2;3}

Possui uma equipa jovem, dinâmica e multidisciplinar, na qual fui integrado durante o período de estágio, e me permitiu desempenhar funções em duas áreas distintas: a área de Controlo de Qualidade e a área de Assuntos Regulamentares.

Este relatório descreve a minha experiência através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), onde apresento pontos fortes, pontos fracos, tal como oportunidades e ameaças, os quais a seguir apresento (Tabela I).^{4;5}

2 ANÁLISE SWOT

A análise SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) tem como objetivo sistematizar e relacionar os pontos fortes e fracos, bem como as oportunidades e ameaças inerentes ao estágio curricular, realizados na empresa Pharmilab.

Tabela I. Análise SWOT do estágio na Pharmilab

PONTOS FORTES (S)	PONTOS FRACOS (W)
<ul style="list-style-type: none">• Abrangência do estágio em diferentes áreas da Indústria Farmacêutica;• Aplicação e desenvolvimento das competências desenvolvidas no MICF;• Análise e aplicação prática de informação e documentação científica e regulamentar;• Trabalho de Equipa.	<ul style="list-style-type: none">• Staff reduzido, em relação ao volume de trabalho a realizar.
OPORTUNIDADES (O)	AMEAÇAS (T)
<ul style="list-style-type: none">• Execução de procedimentos laboratoriais de CQ;• Aprofundamento dos conhecimentos na área Regulamentar;• Contacto estabelecido com empresas e entidades reguladoras.	<ul style="list-style-type: none">• Aprendizagem dependente de situações propostas pelos clientes.

2.1 PONTOS FORTES

2.1.1 Abrangência do estágio em diferentes áreas da Indústria Farmacêutica

Iniciei as minhas funções na Pharmilab, no Laboratório de Controlo de Qualidade. Nas funções que me foram atribuídas, incluíram-se a realização de Testes de Estabilidade Acelerada e em Tempo Real, nos quais variavam as condições (tais como temperatura, humidade e exposição à luz) e estudos de Performance.

Durante a execução dos estudos de estabilidade eram avaliadas alterações físico-químicas de produtos em análise, como sabonetes, detergentes, produtos de utilização veterinária (PUV) ou velas aromáticas. Por alterações físicas incluíamos sedimentação, mudanças de densidade ou humidade. Relativamente à desestabilização química, referíamos-nos à degradação ou alteração da estrutura molecular (hidrólise, oxidação ou transesterificação).

As alterações químicas dificultam o funcionamento dos aditivos, para a inibição do crescimento microbiano. Estes estudos incluíam a análise da viscosidade, pH, extrato seco, peso, densidade e testes organoléticos (aparência, textura e coerência).

Os estudos de performance comparam um produto que se pretende inserir no mercado (Proposta), com um produto que seja uma referência no mercado (*Target*). Esta abrange a identificação dos dois produtos (lotes, códigos), determinação de variações de peso, pHs, densidades, extratos secos/conteúdo volátil, estabilidade térmica, solubilidade, análises por titulações ácido-base e influência da luz na degradabilidade do produto.

Posteriormente, fui incumbido da elaboração de relatórios de produtos, por mim anteriormente analisados, o que incluía a descrição do produto, resultados dos testes e análise dos mesmos, avaliação técnica da embalagem, verificação da rotulagem (requisitos regulamentares: nome e endereço da pessoa responsável, conteúdo nominal, data de durabilidade mínima, precauções de utilização, número de lote de fabrico, funções, lista de ingredientes na nomenclatura *INCI* (Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos), alegações e instruções de utilização.

A seguir, fui inserido na Área de Assuntos Regulamentares, na qual foram imensas as atividades que realizei. Inicialmente, foi-me pedido a elaboração de um documento sobre o Rótulo Ecológico, o qual foi depois inserido na base de dados da empresa. Este documento teve como base o Regulamento CE n.º 66/2010 do Parlamento europeu e do Conselho da Europa de 25/11/2009, relativo a um sistema de rótulo ecológico da EU.⁶ Este incluía: os produtos aos quais se aplica, os seus critérios, limites aplicáveis às substâncias, relação do impacto da embalagem (fórmulas, cálculo e limites aplicáveis), identificação e explicação biodegradabilidade dos produtos *rinse-off*, toxicidade química e biodegradabilidade dos produtos *leave-on*, substâncias excluídas e sujeitas a restrições, entre muitas outras informações.

Efetuei uma apresentação sobre as Boas Práticas de Fabrico (BPF) para divulgação a clientes. Esta teve como base a ISO 22716, na qual é referido o pessoal abrangido, instalações, equipamentos, matérias primas, material de acondicionamento, fabrico, produto acabado, controle de qualidade, tratamento de produto fora das especificações, resíduos, subcontratação, desvios, reclamações e a recolha do produto, controlo de mudança, auditorias internas, documentação.⁷ Posteriormente, foi-me solicitado em reunião, possíveis ideias de BPF para aplicar em operações de acondicionamento, operações de fabrico, controlo de qualidade e armazenamento.

A Pharmilab pretendia investir na área dos produtos de uso veterinário (PUV). Um PUV é uma substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas,

destinada à promoção do bem-estar e estado higio-sanitário.⁸ Nesse âmbito, foi-me pedido a análise e avaliação de todos os produtos existentes nas grandes superfícies e em lojas online. Elaborei um documento com todas as informações, incluindo também uma análise dos Decretos-Lei 232/1999, 237/2009, 148/2008 e 121/2002, relativos aos PUV, tendo posteriormente discutido o tema com a direção da Pharmilab.^{9; 10; 11; 12}

O Portal de Notificação de Produtos Cosméticos (CPNP) é um sistema de notificação em linha, relativo a produtos cosméticos. Após receber instruções sobre o seu funcionamento, fui incumbido de efetuar a notificação de produtos cosméticos (vernizes para unhas, produtos de alisamento, champôs e máscaras capilares).

A Gestão de Resíduos é um ponto fundamental na indústria, daí ser-me aconselhado a visualização de uma palestra gravada pela SiLiAmb sobre o preenchimento da declaração anual de Gestão de Resíduos, incluindo: tipos de declaração, reporte de embalagens, embalagens incluídas e embalagens penalizadas.¹³ Nesta temática, foi-me dada a oportunidade de elaborar um documento relativo à Sociedade Ponto Verde, efetuar a análise e documentação relativa à lei UNILEX (Decreto-Lei 152-D/2017) e esclarecer um cliente em questões deste âmbito.^{14; 15}

O Símbolo e, colocado junto da quantidade nominal de um produto, é indicativo de peso ou volume constante dos produtos. Dentro desta temática elaborei um documento interno que incluía definições, disposições de base, inserções e marcação, responsabilidade do embalador e do importador e requisitos para medição do conteúdo real das pré-embalagens. Estas informações foram obtidas pela análise dos Diretiva 76/211/CEE, 78/891/CEE e 75/106/CEE.^{16; 17; 18}

Por fim, a área da Sustentabilidade foi a última etapa do meu estágio. O uso sustentável de recursos, a procura crescente de alimentos e energia, e a dissociação entre crescimento económico e degradação ambiental são pontos cada vez mais visados, caso se pretenda que a Indústria de hoje seja competitiva no futuro. Nesta área, consciencializei-me sobre a temática relativa às empresas e sobre a cadeia de valor e economia circular. De modo a promover o desenvolvimento sustentável na indústria, discuti sobre sistemas solares, tratamento de águas cinzentas, uso de biogás, soluções de transporte com baixo teor de carbono e outras medidas que promovam a descarbonização da indústria e a eficiência energética. A Indústria 4.0 é fulcral neste desenvolvimento. Neste sentido informei-me sobre o que é, o que agrega (*BIG DATA* e *Advanced Analytis*), a implementação de Inteligência Artificial, *Cloud computing* e operações modulares, programa de investimento Call i4.0, de modo a poder facultar essas informações à Pharmilab.¹⁹

Os fornecedores são um dos pontos fulcrais na gestão de uma indústria, independentemente da área de atuação desta, e é de extrema importância que os fornecedores sejam cumpridores, tenham um pensamento sustentável e acima de tudo, tenham preços competitivos. Sendo assim, estruturei um esquema de avaliação destes parâmetros.

2.1.2 Aplicação e desenvolvimento das competências desenvolvidas no MICF

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas integra um vasto leque de unidades curriculares, as quais abrangem inúmeras temáticas. No Laboratório de Controlo de Qualidade conteúdos lecionados em Química Analítica, Farmácia Galénica, Microbiologia Geral, Métodos Instrumentais (I e II) e Tecnologias Farmacêuticas (I, II e III), permitiram-me uma rápida adaptação. A diversidade de aparelhos e de técnicas necessárias à análise de amostras tornam-se um desafio, ultrapassado pelas bases científicas adquiridas e o apoio prestado.

Na área regulamentar, unidades curriculares como, Assuntos Regulamentares e, Dermofarmácia e Cosmética, foram fundamentais para a realização das atividades requeridas.

2.1.3 Análise e aplicação prática de informação e documentação científica e regulamentar

A área Regulamentar está em constante atualização, daí a necessidade de uma constante busca por informações mais recentes. A análise contínua de Decretos-Lei, com os quais não contactamos diariamente, promove o crescimento do estudante num ambiente que não lhe é familiar.

2.1.4 Trabalho de Equipa

No primeiro dia fui apresentado aos elementos da Pharmilab e desde então acompanhei as suas rotinas. O espírito de entreatajuda promoveu um ótimo ambiente de trabalho, sendo que qualquer dúvida que suscitasse era prontamente esclarecida, o que beneficiou o meu desempenho. O fato de ter sido inserido desde muito cedo nos projetos da empresa e de auxiliar na resolução de problemas, permitiu-me obter um leque muito variado de conhecimentos.

2.2 PONTOS FRACOS

2.2.1 Staff reduzido, em relação ao volume de trabalho a realizar

A Pharmilab é uma empresa com poucos anos de existência e em grande crescimento, devido à excelência dos seus trabalhos e dos resultados obtidos. O trabalho cada vez mais intenso, acrescenta uma pressão crescente nos seus colaboradores. Assim sendo, às vezes é desafiante concluir tudo aquilo que nos é proposto, exigindo um enorme esforço de gestão, que a longo prazo se torna gratificante pelos objetivos alcançados.

2.3 OPORTUNIDADES

2.3.1 Execução de procedimentos laboratoriais de CQ

A oportunidade de aplicar num ambiente exógeno à faculdade, os conhecimentos adquiridos nas aulas teóricas e práticas nas diversas unidades curriculares de Química e Métodos Instrumentais (I e II), desafia o aluno a aumentar a sua destreza na manipulação dos diferentes aparelhos e conhecimento de novas técnicas laboratoriais.

2.3.2 Aprofundamento dos conhecimentos na área Regulamentar

A área regulamentar abrange uma enorme vastidão de assuntos, aos quais os alunos apenas tiveram contato em Assuntos Regulamentares e Dermofarmácia e Cosmética. Na Pharmilab, tive contacto com inúmeras normas e plataformas de diferentes países, com as quais a empresa trabalha, tendo-me confrontado com a necessidade de adaptação e aprendizagem constante. Exigiu da minha parte um trabalho minucioso que me ajudou a crescer e a ganhar confiança por todos os obstáculos superados.

2.3.3 Contacto estabelecido com empresas e entidades reguladoras

Durante o estágio na área regulamentar foram diversos os contatos com diferentes entidades, tais como clientes e DGAV. No decorrer do estágio, clientes da Pharmilab questionavam sobre temáticas que estava a desenvolver, tal como sobre a declaração anual de Gestão de Resíduos. Tive a oportunidade de ajudar a Pharmilab e de crescer enquanto aprendiz nesta área, respondendo a algumas questões sobre PUV. Quando foi necessário contactei a DGAV, a qual prontamente me ajudou. ⁸

2.4 AMEAÇAS

2.4.1 Aprendizagem dependente de situações propostas pelos clientes

Cada cliente da Pharmilab pode trazer consigo uma nova proposta/desafio, o que direciona o trabalho que nos é proposto defender, não permitindo prever atividades futuras. Esta variedade torna-se um desafio e é imprevisível na sua origem. Cria o desafio de procurar continuamente novas informações, colaborar em equipa e desenvolver novas capacidades. É um trabalho que nos obriga a sair das rotinas e enfrentar algo novo todos os dias.

3 CONCLUSÃO

A minha presença na Pharmilab foi muito enriquecedora, técnica e cientificamente, dado ter-me proporcionado um vasto leque de aprendizagens, quer na área de Laboratório de Controlo de Qualidade, quer na de Assuntos Regulamentares. No âmbito dos Assuntos Regulamentares, este estágio veio permitir-me uma experiência muito gratificante, dada a diversidade de áreas da atividade industrial, em que tive oportunidade de intervir. Foi-me dada orientação para as tarefas a desempenhar e autonomia na sua realização. A inovação constante na Indústria Farmacêutica exige do colaborador uma constante atualização e oportunidade de crescimento e aprendizagem.

BIBLIOGRAFIA

1. Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de Novembro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 261/2001, Série I-A de 2001-11-10. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/288-2001-607724>
2. NORMA PORTUGUESA – Sistemas de Gestão da Qualidade - **ISO 9001:2015** [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.iso.org/standard/62085.html>
3. COSMETICS CONSULTANTS EUROPE - [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.ccecosmetic.org>
4. TEOLI, Dac; SANVICTORES, Terrence; AN, Jason - **SWOT Analysis**. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30725987.
5. GÜREL, Emet - **SWOT ANALYSIS: A THEORETICAL REVIEW**. Journal of International Social Research. ISSN 1307-9581. 10:51 (2017) 994–1006. doi: 10.17719/jisr.2017.1832
6. Regulamento (CE) n.º 66/2010 do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia de 25 de Novembro de 2009. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu>
7. Cosmetics - Guidelines on Good Manufacturing Practices - **ISO 22716:2007**. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.iso.org/standard/36437.html>
8. DIREÇÃO-GERAL DA ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA- [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.dgav.pt>
9. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Diário da República n.º 145/2008, Série I de 2008-07-29. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/148-2008-454810>
10. Decreto-Lei n.º 237/2009 de 15 de setembro do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Diário da República n.º 179/2009, Série I de 2009-09-15, páginas 6473 – 6482. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/237-2009-489712>
11. Decreto-Lei n.º 232/99 de 24 de Junho do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Diário da República n.º 145/1999, Série I-A de 1999-06-

- 24, páginas 3755 – 3769. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/232-1999-390250>
12. Decreto-Lei n.º 121/2002 de 3 de Maio do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 102/2002, Série I-A de 2002-05-03, páginas 4226 – 4263. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/121-2002-371034>
13. SISTEMA INTEGRADO DE LICENCIAMENTO DO AMBIENTE- [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://siliamb.apambiente.pt>
14. SOCIEDADE PONTO VERDE - [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.pontoverde.pt>
15. Decreto-Lei n.º 152-D/2017, de 11 de dezembro do Ministério do Ambiente. Diário da República n.º 236/2017, 2º Suplemento, Série I de 2017-12-11, páginas 88 – 135. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/152-d-2017-114337042>
16. Regulamento (CE) n.º 76/211/CEE do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia de 20 de janeiro de 1976. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu>
17. Regulamento (CE) n.º 78/891/CEE do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia de 28 de setembro de 1978. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu>
18. Regulamento (CE) n.º 75/106/CEE do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia de 19 de dezembro de 1974. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu>
19. COMPETE 2020 – **Indústria 4.0**. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: https://www.compete2020.gov.pt/destaques/detalhe/Industria_4ponto0

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária Farmácia Vidigal

Sob orientação da Dra. Adelaide Reis



LISTA DE ABREVIATURAS

MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
PA	Pressão Arterial
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças, do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

I INTRODUÇÃO

As farmácias constituem um espaço profissional, ao serviço da comunidade no qual os farmacêuticos, dotados de um alargado conjunto de conhecimentos técnicos e científicos, podem ter um papel na educação para a saúde.¹ O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, ao longo dos cinco anos de formação, dota os seus alunos de uma base científica diversificada que lhes permite desempenhar essa função.

Com a finalidade de permitir aos alunos a aplicação em situações reais dos conceitos teóricos adquiridos no curso e para conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra requer a realização de um “Estágio Curricular”, realizado no quinto ano de formação académica.

Os alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) estão obrigados a realizar um estágio em farmácia comunitária, necessário para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Com todas as bases adquiridas, o farmacêutico contribui para a defesa da saúde pública, promovendo-a pela educação, proteção e prevenção. Na sua posição privilegiada, próxima do utente, com o elevado grau de confiança/prestígio que lhe é atribuído pela população, o farmacêutico ocupa uma posição que lhe permite intervir na população. Segundo a Ordem dos Farmacêuticos “Educar para a Saúde consiste em dotar os cidadãos de conhecimentos, atitudes e valores que os ajudem a fazer opções e a tomar decisões adequadas à sua saúde e prevenção da doença, ao seu bem-estar físico, social e mental, bem como à saúde dos que os rodeiam, capacitando-os para que assumam um papel mais interventivo”.²

É disso exemplo na farmácia comunitária, o apoio à população, tanto na administração das diferentes terapêuticas, no aconselhamento e apoio clínico, ou na realização de testes de diagnóstico e análise da terapêutica.

Realizei o meu estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Vidigal. A Farmácia Vidigal teve o início da sua atividade em 1947, em Figueiró dos Vinhos, distrito de Leiria. Em janeiro de 1991 foi adquirida pela Dra. Adelaide Reis, que se mantém atualmente como Diretora Técnica e Proprietária.

A Farmácia encontra-se organizada em várias áreas: entrada (acesso, montra e fachada), zona de atendimento, gabinete de atendimento personalizado, casa de banho, zona de conferência de encomendas, sala de acondicionamento de medicamentos e produtos de saúde, armazém, escritório, sala de convívio e jardim.

A zona de atendimento encontra-se segmentada. Neste espaço encontram-se as áreas de: ortopedia, produtos cartão de fidelidade, emagrecimento, protetores solares, dermocosmética, higiene e cuidados pessoais e bucodentários, produtos naturais, suplementação alimentar, produtos capilares, espaço bebê e espaço promocional.

Este relatório descreve a minha experiência através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), onde apresento pontos fortes, pontos fracos, tal como oportunidades e ameaças no meu estágio, os quais apresento a seguir (Tabela I).^{3;4}

2 ANÁLISE SWOT

A análise SWOT, realizada nas dimensões interna e a externa, corresponde a um método de análise que permite avaliar uma determinada atividade. Os fatores internos e externos poderão afetar o desempenho da atividade de forma positiva ou negativa. Nos fatores internos encontram-se incluídos os pontos fortes e os pontos fracos e nos fatores externos as oportunidades e ameaças.

Tabela 1. Análise SWOT do estágio na Farmácia Vidigal

PONTOS FORTES (S)	PONTOS FRACOS (W)
<ul style="list-style-type: none">✓ Integração na equipa técnica e farmacêutica✓ Entreaajuda entre os elementos da equipa✓ Plano de estágio✓ Serviços disponibilizados✓ Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento®	<ul style="list-style-type: none">✓ Designação comercial✓ Conhecimento em áreas específicas
OPORTUNIDADES (O)	AMEAÇAS (T)
<ul style="list-style-type: none">✓ Formações realizadas	<ul style="list-style-type: none">✓ Identificativo de estagiário✓ Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica✓ Produtos em rutura de stock

2.1 PONTOS FORTES

2.1.1 Integração na equipa técnica e farmacêutica

A Farmácia Vidigal é constituída por uma equipa dinâmica de dois farmacêuticos, três técnicos de farmácia, um técnico auxiliar e uma funcionária de limpeza. Já conhecia os colaboradores pelo estágio de verão anteriormente realizado nesta mesma farmácia, o que me permitiu uma rápida adaptação.

Desde o início das minhas funções na farmácia, fui acolhido como membro pleno da equipa. Sempre me senti integrado, apoiado e impulsionado na minha aprendizagem. As naturais inseguranças de um início de estágio foram sendo minoradas pelo apoio da equipa, que se rege por um excelente ambiente de trabalho, sempre com um propósito comum – prestar o melhor atendimento aos seus utentes.

2.1.2 Entreatada entre os elementos da equipa

O espírito de entreatada e boa disposição entre colaboradores, permitiu-me uma plena integração, sentindo-me como elemento da equipa.

A valorização de um atendimento de qualidade, para que o utente receba o melhor atendimento é algo muito prezado, o que torna a farmácia numa segunda casa para os seus utentes. Tanto utentes nacionais como estrangeiros, cuja língua e costumes são por vezes uma barreira, receberam um atendimento de excelência. É recorrente o auxílio na marcação de exames médicos fora da localidade, àqueles que, por baixa literacia, não o conseguem fazer.

Este ambiente facilitou a minha adaptação, permitindo um enorme crescimento pessoal e profissional. É uma equipa que conhece muito bem a população com a qual trabalha, e à qual serve com zelo profissional, disponibilidade e simpatia, sempre com o seu foco na saúde e bem-estar do utente.

2.1.3 Plano de estágio

Tendo realizado previamente um Estágio de Verão nesta mesma farmácia encontrava-me já adaptado ao processo de receção e armazenamento de medicamentos e demais produtos de saúde. Estes são então entregues mediante encomenda, ao longo do dia, pelos armazenistas habituais (Plural + Udifar e Empifarma, entre outros).

Deste modo, as minhas funções no estágio do 5ºano rapidamente se estenderam ao atendimento e aconselhamento ao público. Tive também contacto com a gestão de produtos fora do prazo de validade, regularização de devoluções e verificação do receituário.

2.1.4 Serviços disponibilizados

A Farmácia Vidigal para além dos serviços baseados na dispensa de medicamentos, facilita aos seus utentes a determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol e triglicéridos) e fisiológicos (pressão arterial) no gabinete de atendimento personalizado, de modo a permitir um maior conforto e privacidade para os utentes.⁵

A Farmácia Vidigal aderiu ao projeto Farmácias Apoteca Natura e durante o mês de maio facultou à população rastreios cardiovasculares, pela medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e resposta a um questionário sobre comportamentos de risco, era efetuada a determinação do risco cardiovascular do utente, ao qual era disponibilizado um relatório informativo para o utente apresentar ao seu médico (Anexo 2).

A Farmácia Vidigal dispõe também de uma clínica no primeiro piso das suas instalações, a Clínica ADIR, que dispõe de inúmeras valências médicas (entre as quais, dentista, neurologista e pediatra), permitindo um maior apoio ao utente.

A recolha de sangue também poderá ser efetuada nas instalações, dado as farmacêuticas deterem formação específica para o ato.

A variedade de serviços disponibilizados evidencia a importância do farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, sendo uma oportunidade para aplicar os seus conhecimentos e desempenhar um papel positivo na promoção da saúde da população.

2.1.5 Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento®

A Farmácia Vidigal dispõe de dois sistemas de gestão, o Sifarma 2000® e o Sifarma Módulo de Atendimento®. O Sifarma 2000® é utilizado na gestão da farmácia (efetuar e rececionar encomendas, gerir *stocks*, entre outras funções de âmbito financeiro). No atendimento, era usado o Sifarma Módulo de Atendimento®, sistema mais recente e intuitivo, com um rápido acesso ao histórico do utente e informações científicas dos medicamentos.⁶

O fato de usar as duas versões do Sifarma permitiu um maior capacitação profissional e um atendimento mais seguro e cuidado.

2.2 PONTOS FRACOS

2.2.1 Designação comercial

Além da alargada gama de produtos disponibilizados, os inúmeros laboratórios e nomes comerciais, tornam especialmente complicado o atendimento numa fase inicial de estágio. No mercado são diversos os medicamentos com designações comerciais distintas para o mesmo princípio ativo. No entanto, o apoio de colegas com maior prática e especializações em determinadas áreas, a ajuda do Sifarma e o decorrer dos atendimentos, permitiram ultrapassar essa dificuldade inicial.

2.2.2 Conhecimento em áreas específicas

Durante o atendimento na área dermocosmética, deparei-me com a grande variedade de produtos existentes, tendo sentido dificuldades ao efetuar o seu aconselhamento.

A cadeira de Dermofarmácia e Cosmética inserida no 4^a ano do plano de estudos é exígua para o conhecimento da grande variedade de produtos cosméticos. Mesmo com semelhanças nas formulações, um aconselhamento completo é, por vezes, difícil.

No entanto, a informação técnica facultada presencialmente por diversas marcas veio colmatar algumas inseguranças. Estas, em conjunto com o auxílio prestado pela equipa, a visualização de outros aconselhamentos na farmácia e o diálogo com os utentes, foram essenciais para a minha aprendizagem.

2.3 OPORTUNIDADES

2.3.1 Formações realizadas

A formação é uma necessidade constante no dia a dia de um farmacêutico. É uma oportunidade perfeita para a aprendizagem e crescimento, num meio em que há uma permanente evolução.

Durante o estágio na Farmácia Vidigal tive a oportunidade de poder assistir a diversas formações. Logo no início do estágio, assisti a uma palestra presencial de 8h relativa a vendas, efetuada pela Ideias & Desafios, na qual obtive a classificação máxima (cinco). Nesta, foram apresentados métodos corretos de venda e foram-nos propostos casos clínicos específicos para estudo, com os quais avaliávamos as nossas aprendizagens (Anexo 3).⁷

Em conjunto com uma delegada de informação médica da MartiDerm, a farmácia facultou um rastreio individual gratuito à pele dos nossos utentes, tendo efetuado diversos aconselhamentos, aos quais eu assisti.

A Farmácia Vidigal está inscrita no Portal Apoteca Natura, empresa que possui uma gama variada de produtos naturais cientificamente desenvolvidos e escolhidos pelo seu elevado índice terapêutico.⁸ O portal permite o acesso a diversas palestras e vídeos educativos sobre os seus produtos, assim como tutoriais para estudar casos típicos de doença (como hemorróidas e infeções urinárias), aos quais assisti.

Tive ainda oportunidade de assistir às visitas dos delegados de informação médica, de inúmeros laboratórios, contribuindo para o meu conhecimento e tornando-me mais autónomo e capacitado.

2.4 AMEAÇAS

2.4.1 Identificativo de estagiário

A equipa da Farmácia Vidigal não tem sofrido alterações nos últimos anos, havendo uma relação de muita confiança entre os colaboradores da farmácia e os utentes. O fato de o estagiário ser uma cara nova, cria só por si alguma desconfiança aos seus clientes, que é rapidamente ultrapassada com boa disposição e um olhar acolhedor.

Este comportamento dos utentes é algo inevitável e compreensível, perante o qual apenas nos resta esforçarmo-nos para o revertermos, pois, o tempo desenvolve a amizade e a confiança.

2.4.2 Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

A partir de 2005 foi permitida a venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) fora das farmácias, pelo Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto, o que veio a constituir um risco para os utentes e para as farmácias comunitárias.⁹

Para as farmácias, o fato destes locais disponibilizarem MNSRM a preços muito reduzidos, dado efetuarem a sua aquisição em grande escala, obriga à redução da sua margem de lucro.

Do ponto de vista do utente, promove a automedicação sem o aconselhamento de um farmacêutico, donde podem advir danos para a sua saúde. Estes pontos de venda encontram-se normalmente em locais de elevado tráfego, tais como super e hipermercados, o que potencia e facilita esta aquisição.

2.4.3 Produtos em rutura de stock

Durante o período de estágio foram vários os medicamentos que sofreram rutura de stock. Esta realidade cria uma grande frustração e instabilidade no doente, que deles necessita e um desafio ao farmacêutico na tentativa de encontrar uma solução. Este problema foi muito visível no semaglutido (Ozempic®). O Ozempic® é um medicamento para a diabetes utilizado no tratamento de adultos cuja diabetes tipo 2 não se encontra satisfatoriamente controlada. Disponível na forma de solução injetável em caneta pré-cheia, só pode ser obtido mediante receita médica.¹⁰

Deste modo, registava o contato do utente para o informar, assim que fosse disponibilizado e duplicávamos os esforços junto dos fornecedores, para solucionar o problema.

3 CASOS CLÍNICOS

Nos atendimentos que efetuei, pude aplicar conhecimentos obtidos em unidades curriculares, tais como Farmacologia (I e II), Farmacoterapia, Farmácia Clínica e Indicação Farmacêutica. No Anexo I apresento algumas situações, que ocorreram durante o atendimento ao público.

4 CONCLUSÃO

Após concluir o meu estágio na Farmácia Vidigal, reconheço o enriquecimento que esta experiência me trouxe, tanto pessoal como profissionalmente. Durante este período, pude confirmar a importância vital do farmacêutico na comunidade, desempenhando um papel fundamental na promoção de saúde e prevenção da doença, através da capacitação e literacia da população.

A atenção prestada pela equipa da Farmácia Vidigal, foi fundamental ao sucesso do meu estágio, pelo à vontade em que me colocou e que me permitiu fortalecer e evoluir pessoal e cientificamente.

BIBLIOGRAFIA

1. DUARTE, Alzira; NUNES, Francisco; MARTINS, Luís - **Responsabilidade Social no Setor das Farmácias em Portugal**. [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma específica sobre educação para a saúde- OF.C-N007-00 | P 1 / 7**. [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt>
3. TEOLI, Dac; SANVICTORES, Terrence; AN, Jason - **SWOT Analysis**, atualizado em setembro 2020. Em: StatPearls [Internet], StatPearls Publishing. Treasure Island, Florida
4. GÜREL, Emet - SWOT ANALYSIS: A THEORETICAL REVIEW. **Journal of International Social Research**. ISSN 1307-9581. 10:51 (2017) 994–1006. doi: 10.17719/jjsr.2017.1832
5. SANTOS, H. J.; CUNHA, I.N.; COELHO, P.V.; CRUZ, P.; BOTELHO, R.; FARIA, G.; MARQUES, C.; GOMES, A. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. Conselho Nacional de Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos. 3a edição (2009)
6. GLINTT – **SIFARMA**. [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/SoftwareSolutions>
7. IDEIAS & DESAFIOS - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em: <https://www.ideiasedesafios.com>
8. APOTECA NATURA – **Portal**. [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em: <https://portal.apotecanatura.pt>
9. Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto do Ministério da Saúde. Diário da República: Série I-A, n.º 156 (2005). [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/243692>
10. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - **Ozempic**. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
11. PHYTODERM - **Fisiodepur**. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://phytoderm.pt/fisiodepur-2>

12. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - **Microlax** [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
13. JABA-RECORDATI- **Microlax**. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.jaba-recordati.pt/pt/produtos-farmaceuticos/microlax>
14. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - **DulcoSoft**[Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
15. SANOFI – **Dulcosoft**. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.dulcolax.com/pt-pt/dulcosoft>
16. APOTECA NATURA – **Vias Urinárias**. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.apotecanatura.pt/produtos/vias-urinarias-capsulas>
17. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - **Fluimucil 40 mg/ml Solução Oral**. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
18. VELVET-MED – **Boulactis Plus**. [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://velvet-med.pt/produto/boulactis-plus-2>
19. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.who.int>
20. AGAMENNONE, Valeria *et al.* - **A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands**. BMC Gastroenterology. ISSN 1471230X. 18:1 (2018). doi: 10.1186/s12876-018-0831-x

ANEXO I - CASOS PRÁTICOS

Caso Prático I

Durante o mês de maio, mês do coração, foram realizados na Farmácia Vidigal rastreios cardiovasculares, com base no inquérito do Portal Apoteca Natura, da qual a farmácia é aderente.⁸ Durante os atendimentos, selecionou-se um dos utentes, ao qual nos pareceu importante realizar o rastreio cardiovascular. O indivíduo era do sexo masculino, com 51 anos de idade e pesava 75 Kg.

No âmbito do Serviço "Cuidamos de si de coração" – em colaboração com a SIMG (Sociedade Italiana de Medicina Geral), a AMD (Associação Médica de Diabetologia) e a Apoteca Natura, foi desenvolvido um questionário (Anexo I), cujas respostas permitem atingir quatro objetivos importantes:

- avaliar a probabilidade de desenvolver um problema cardiovascular importante (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral) nos próximos 10 anos, com base no "Mapa de Risco Cardiovascular" ISS (Instituto Superior de Saúde);
- identificação de indivíduos com risco de desenvolver Diabetes *Mellitus* tipo 2, com base no teste FINDRISC OMS (Organização Mundial de Saúde);
- elaboração do "Mapa de Saúde Cardiovascular" que permite que o utente seja acompanhado no percurso de saúde mais adequado;
- deteção de quaisquer fatores de risco para o utente partilhar com o seu médico para uma avaliação mais detalhada.

Neste contexto, foi efetuada a medição dos valores glicémicos, perímetro abdominal, peso, altura, colesterol e pressão arterial (com análise de fibrilação auricular) e aplicámos o questionário, no qual foram efetuadas perguntas sobre o seu consumo de tabaco, atividade física e problemas hereditários. Com um IMC de 23.15, o utente apresentava parâmetros normais de tensão arterial e colesterol. Verificou-se também que o utente apresentava um perímetro abdominal excessivo e a uma reduzida atividade física. Estes dois elementos tornaram-se o nosso foco de preocupação.

Durante o questionário, o utente informou-nos que consumia regularmente bebidas alcoólicas e não tinha uma alimentação equilibrada, acrescentando ainda que tinha a gama GT elevada. Este facto veio trazer-nos a indicação de uma atividade hepática alterada.

A APOTECA disponibiliza suplementos alimentares e dispositivos médicos com base em produtos naturais. Tendo o utente manifestado interesse em apenas utilizar produtos de base natural, aconselhei o Fisiodepur da ABOCA.

O Fisiodepur é destinado a efetuar a depuração e detox do organismo. Este tem ação depurativa no fígado (Cardo Mariano, Alcachofra, Dente-de-Leão), nos rins (*Orthosiphon*, Dente-de-Leão), no intestino (*Aloé Vera*) e anti-radicais livres (Roiboos, *Aloé Vera*).¹¹

É Indicado para o emagrecimento, após excessos alimentares (álcool ou tabaco), para o bem-estar do organismo e retenção de líquidos. É um produto 100% natural, sem conservantes e isento de álcool. Garante um funcionamento correto dos órgãos excretores, permitindo uma adequada eliminação de toxinas.

Indiquei que deveria ingerir meia ampola por dia, de preferência de manhã, diluída num copo grande de água, de acordo com as indicações referidas na embalagem.

Caso Prático 2

Homem adulto com queixas de prisão de ventre. Durante o atendimento, referiu que não evacuava há 3 dias, contudo tinha vontade de evacuar. Questionei-o sobre possíveis mudanças na medicação ou hábitos alimentares, ao que me referiu que não tinham sofrido alterações. O utente sentia muito desconforto e barriga inchada, para além de não conseguir evacuar.

Sendo assim, sugeri o uso do medicamento Microlax[®]. Este contém citrato de sódio e laurilsulfoacetato de sódio, e age como um laxante de contato, com alívio imediato. Informei que deveria usar uma bisnaga por dia, colocada no reto.^{12; 13}

Para complementar o efeito do Microlax[®], de modo a regular o funcionamento dos intestinos mais rapidamente, facultei um DulcoSoft[®].^{14; 15} Este é um laxante osmótico, que contém macrogol 4000 e aumenta o teor de água no cólon, tornando as fezes menos duras. Recomendei o uso de uma saqueta por 8 dias.

Pelo fato do DulcoSoft[®] necessitar de 24 a 72 horas para induzir efeito, optei por manter a toma de Microlax[®], com atuação rápida (entre 5 a 20 minutos).

Informei ainda da necessidade de consumir alimentos ricos em fibras, tais como legumes e frutas, e aumentar a ingestão de líquidos. Destaquei também a importância de procurar assistência médica, caso verificasse a continuidade dos sintomas.

Caso Prático 3

Senhora adulta pretendia um produto natural para prevenir as infeções urinárias, das quais sofria continuamente. Questionei acerca de outras morbilidades e se estava com uma

infecção a decorrer, tendo obtido resposta negativa para ambas as questões, referindo ter feito análises nesse sentido.

Nesse sentido, indiquei o produto Vias Urinárias da Apoteca, um produto natural, para o tratamento preventivo de infecções urinárias, que permite não usar continuamente antibióticos. ¹⁶

A formulação é composta pelo extrato seco de bagas de Arando, conhecido também como Mirtilo Vermelho americano, caracterizado por procianidinas, e plantas funcionais como Vara-de-Ouro, que coadjuva as funções urinárias fisiológicas. Contém também *Echinacea pallida*, conhecida pelas suas características de suporte das defesas naturais do organismo.

Recomendei, começar com a toma de 4 cápsulas por dia, 2 de manhã e 2 à noite fora das refeições, durante os primeiros 3-5 dias. Depois, continuar com 2 cápsulas uma vez por dia, de manhã, com água abundante. Durante o período de tratamento, aconselhei beber pelo menos 1,5 litros de água por dia para favorecer os processos fisiológicos das vias urinárias, como recomendado nas indicações da embalagem.

Caso Prático 4

Idosa dirigiu-se à farmácia com queixas de tosse persistente. Perguntei o tipo de tosse (seca ou produtiva) e qual a medicação usual, tendo a utente indicado que se tratava de uma tosse com muita expetoração, que durava há alguns meses. De seguida, indicou que costumava tomar o xarope Levotuss®.

Perguntei sobre era asmática, ao referiu que não. Questionei sobre outras patologias, tendo a senhora respondido que era diabética.

Assim, expliquei os motivos pelos quais o Levotuss® não era o indicado no caso específico da senhora. Este contém sacarose, o que não é apropriado para pessoas com Diabetes. O xarope é composto por Levodropropizina, antitússico, apenas indicado para casos de tosse seca e irritativa, o que não se verificava na senhora.

Deste modo, sugeri o uso do xarope Fluimucil 40 mg/ml Solução Oral®, isento de sacarose. O Fluimucil® contém 40 mg da substância ativa acetilcisteína, agente expetorante que atua como mucolítico, auxiliando na diluição das secreções pulmonares. O Fluimucil fluidifica as secreções mucosas sem aumentar o seu volume, facilita a expetoração e ajuda a desobstruir as vias respiratórias. Recomendei uma dose de 15 mL por dia. ¹⁷

Para a abordagem não farmacológicas, enfatizei a importância de uma hidratação adequada, com preferência para o consumo de água. A água potencializa a ação do mucolítico, mas também contribui para uma recuperação mais eficaz.

Caso os sintomas persistissem, aconselhei a ida a um médico.

Caso Prático 5

Idoso deslocou-se à farmácia queixando-se de diarreia. No decorrer do atendimento, apercebi-me que a diarreia tinha aparecido após a toma de um antibiótico de largo espectro (amoxicilina + ácido clavulânico). A diarreia é um efeito secundário frequentemente associado à utilização de antibióticos de largo espectro.

Sendo assim aconselhei um probiótico, o Boulactis Plus[®]. Este repõe a flora intestinal após um ciclo de antibióticos, sendo composto por estirpes bacterianas e enriquecido com vitaminas. Segundo a OMS, os probióticos são "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício para a saúde do hospedeiro". A composição mais detalhada do Boulactis Plus[®] é FOS (Fruto-oligossacáridos), *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus faecium*, *Saccharomyces boulardii*, Vitamina B1, B2 e B6. A vitamina B2 contribui para a manutenção e integridade da mucosa intestinal e, conseqüentemente, para a manutenção de uma flora intestinal normal. Aconselhei a toma de 1 saqueta por dia.^{18; 19}

Um dos principais problemas associados ao tratamento com antibióticos é o aparecimento de diarreia, frequentemente causada por *Clostridium difficile*. Este organismo não é invulgar num trato intestinal saudável, mas a perturbação da microbiota pelos antibióticos leva a uma elevação anormal do seu número e a sintomas subsequentes relacionados com a produção de toxinas.²⁰

Por conseguinte, a justificação para a utilização de probióticos é que, nestes doentes, há a necessidade de restaurar a microflora para esta se aproxime da flora normal antes da terapêutica antibiótica.

Como medidas não farmacológicas, recomendei a manutenção da hidratação do organismo e uma alimentação cuidada. Aconselhei a ida a um médico, caso os sintomas persistissem.

ANEXO 2



Cuidamos de si de coração

Questionário de Prevenção Cardiovascular

No âmbito do Serviço "Cuidamos de si de coração" – em colaboração com a SIMG (Sociedade Italiana de Medicina Geral), a AMD (Associação Médica de Diabetologia) e a Apoteca Natura - um Questionário cujas respostas permitem atingir quatro objetivos importantes:

- a avaliação da probabilidade de desenvolver um problema cardiovascular importante (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral) nos próximos 10 anos, com base no "Mapa de Risco Cardiovascular" ISS (Instituto Superior de Saúde);
- a identificação de indivíduos com risco de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2, com base no teste FINDRISC OMS (Organização Mundial de Saúde);
- a elaboração do "Mapa de Saúde Cardiovascular" que permite que seja acompanhado no percurso de saúde mais adequado para si;
- a deteção de quaisquer fatores de risco para partilhar com o seu médico para uma avaliação mais detalhada.

Para preencher o questionário é necessário inserir os valores da sua pressão arterial atual e de colesterol referentes aos últimos 6 meses. Se não tiver estes dados disponíveis, pode contactar a sua Farmácia Apoteca Natura para um inquérito de autodiagnóstico*.

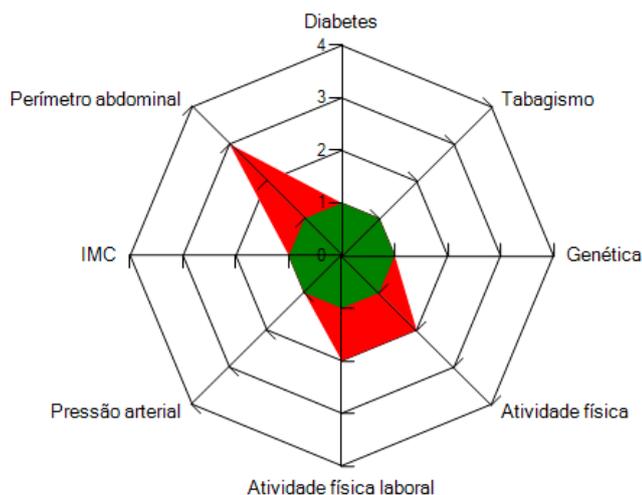
Aqueles que já estão em tratamento farmacológico com receita médica para problemas cardiovasculares não terão que preencher o questionário, mas ainda poderão seguir os conselhos do farmacêutico sobre os hábitos diários a serem adotados ou alterados para melhorar a sua qualidade de vida.

O questionário não tem propósito de diagnóstico e não substitui de forma alguma a opinião do médico.

* Lembramos que o "Mapa de Risco Cardiovascular" prevê a deteção de colesterolemia no sangue que só pode ser realizada em laboratórios de análises. Os dados obtidos na farmácia em sangue capilar permitem uma avaliação global do risco, que o médico pode decidir repetir com análises ao sangue.

Teste concluído na Farmácia Vidigal,

Mapa do Bem-Estar Cardiovascular Individual



Comente sobre o Mapa de Saúde Cardiovascular

Valores elevados do perímetro abdominal aumentam o risco de alterações metabólicas e doenças cardíacas devido ao tecido adiposo que se acumula no abdómen e é ainda mais perigoso do que o próprio excesso de peso. Por esta razão, é importante medi-lo e tentar combater o seu aumento.

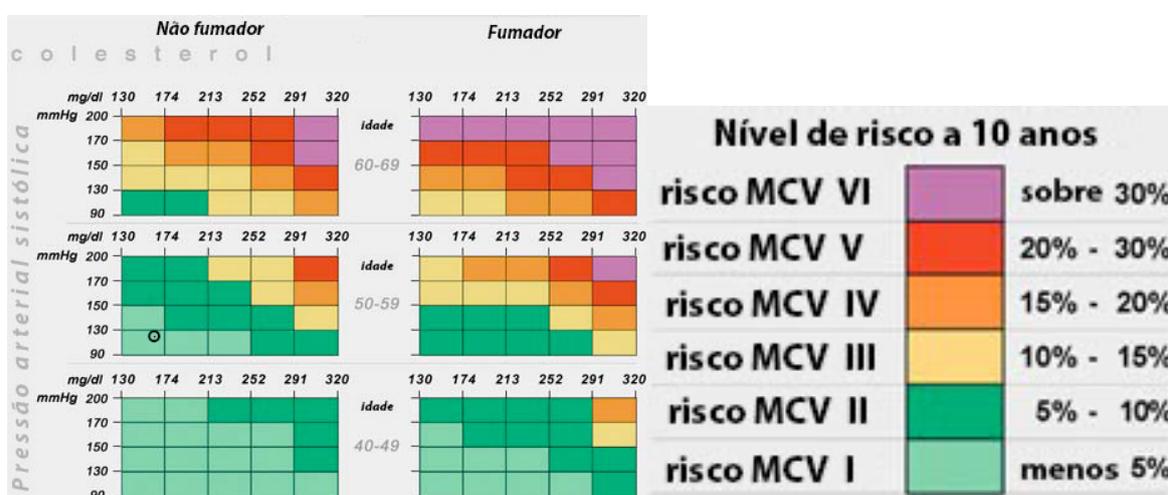
Mais informações

Na verdade, o risco relacionado com o colesterol também depende de outros fatores (diabetes, tabagismo, idade, género, pressão arterial): se não forem baixos, o risco é maior. Por esta razão, referimo-nos à "Carta" do ISS que os considera em conjunto e, portanto, quando aplicável, expressa uma maior probabilidade para sofrer de um problema cardíaco nos próximos 10 anos. Em qualquer caso, é aconselhável avaliar periodicamente o valor do colesterol.

Plantas úteis

Para reduzir a lipogênese (acumulação de gordura) e a sensação de fome é importante controlar os picos de glicemia após as refeições, em que aumenta a concentração de glicose e insulina no sangue. Para este propósito, podem ser indicados complexos macromoleculares polissacarídicos para a formação de um gel que atua sobre os hidratos de carbono no intestino, reduzindo a sua quantidade e a velocidade de absorção (efeito retardado). Além disso, o complexo macromolecular polissacarídico também limita a absorção de gorduras, diminuindo a sonolência pós-prandial, favorece o trânsito intestinal e regulariza a consistência das fezes.

Avaliação do risco cardiovascular



A Avaliação do Risco Cardiovascular é realizada através de Mapas de Risco Cardiovascular elaborados pelo Instituto Superior de Saúde que prevê o uso de um valor de colesterol no plasma venoso nos últimos 6 meses. Se usou o valor obtido da autoanálise de sangue capilar, o resultado permitirá uma avaliação geral do risco cardiovascular e o médico poderá possivelmente decidir repetir o teste de plasma venoso.

O valor de colesterolemia foi detetado no autodiagnóstico na Farmácia

Com base nas respostas dadas, o Mapa de Risco Cardiovascular indica uma probabilidade de um evento cardiovascular, nos 10 anos seguintes, menos de 5%.

Avaliação do risco de Diabetes de Tipo II

O processamento da resposta de acordo com a pontuação do FINDRISC OMS mostra um valor menor que 15. Portanto, é improvável o aparecimento de diabetes nos próximos anos. De qualquer forma, é sempre importante a monitorização de outros fatores como por exemplo, excesso de peso, estilo de vida sedentário ou alimentação incorreta.

Fatores de risco para reportar ao médico

As respostas que forneceu não revelam fatores que possam estar ligados a um risco potencial e, portanto, devem ser encaminhados ao médico para uma avaliação completa.

Resumo das respostas

Idade	51
Gênero	M
Distrito	Leiria
Peso	kg 75
Altura	cm 180
Colesterolemia	mg / dl 170
Tipo de colesterolemia	Autodiagnóstico em Farmácia
Pressão arterial - Diastólico (min)	79
Pressão arterial - Sistólica (max)	124
Durante a avaliação da pressão arterial, o dispositivo indicou ter risco de fibrilação atrial?	Não
IMC	23,15
Perímetro abdominal	cm 130
Diabetes Tipo 1	Não
Fumador (não fumadores são considerados aqueles que pararam há, pelo menos, 12 meses)	Não
Já tomou medicamentos para a hipertensão?	Sim
Já teve valores de glicemia alta? (num check-up ou gravidez, por exemplo?)	Não
Pais, irmão ou irmã com ataque cardíaco /AVC	Não
Com que frequência come frutas ou legumes?	Quase todos os dias
Atividade física nos tempos livres	média
Atividade física laboral	média
Alguém da sua família foi diagnosticado com diabetes?	Não
Episódio anterior de AVC ou EAM (enfarte) ou diagnóstico de intervenções de ANGINA PECTORIS ou REVASCULARIZAÇÃO (by-pass, stents coronarianos)?	Não
Diagnóstico conhecido por ANEURISMA DA AORTA ou INTERVENÇÃO VASCULAR (prótese vascular, stent, bypass, endarterectomia carotídea)	Não

Certificado de Formação Profissional

Certifica-se que Pedro Alexandre Gomes Alves natural de Coimbra nascido em 31/03/2000, com o N.º de Identificação Civil (CC/BI) 14003853 válido até 17/05/2027, concluiu com aproveitamento o curso de Formação Profissional de VENDAS, em 26/03/2023, com a duração de 8:00 horas.

Unidades de Formação/Módulos/Outras Designações	Horas (hh:mm)	Classificação 0..5
VENDAS	8:00	5
Nota Final		5

Lisboa, 19 de abril de 2023

O(A) Responsável pelo(a) José Almeida - Formação Profissional Unipessoal, Lda
Formação Profissional, Lda.
808 506 905

(Assinatura e selo branco ou carimbo)

Certificado n.º 99/2023 de acordo com o modelo publicado na Portaria n.º 474/2010

PARTE III

Monografia

“O Biossensor Eletroquímico da Glicose na Diabetes *Mellitus*: do Auto-Teste à Monitorização Contínua”

LISTA DE ABREVIATURAS

AI	Inteligência artificial, do Inglês <i>Artificial Intelligence</i>
BGM	Medidores de glicose no sangue, do inglês <i>Blood Glucose Meters</i>
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
DRC	Doença Renal Crônica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FBG	Glicemia em jejum, do inglês <i>Fasting Blood Glucose</i>
HbIAc	Hemoglobina glicada
IDF	Federação Internacional de Diabetes do inglês <i>International Diabetes Federation</i>
ISF	Fluído Intersticial, do inglês <i>Interstitial Fluid</i>
MARD	Diferença relativa absoluta média, do inglês <i>Mean Absolute Relative Difference</i>
MCG	Monitorização Contínua da Glicose
OGTT	Teste Oral de Tolerância à Glicose, do inglês <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
SMBG	Auto-monitorização da glicemia capilar, do inglês <i>Self-monitoring of blood glucose</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
WBS	Biossensores vestíveis, do inglês <i>Wearable Biosensors</i>

Resumo

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença metabólica crónica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue e classificada em diferentes tipos, incluindo DMI e DM2. Atualmente, enfrenta uma prevalência global crescente, sendo considerada uma “epidemia”, que exige medidas de controlo e prevenção adequadas. A monitorização dos níveis de glicose desempenha um papel crucial no controlo eficaz da diabetes, permitindo um tratamento personalizado e a deteção de alterações rápidas da sua concentração plasmática.

O notável desenvolvimento dos biossensores de glicose, proporciona hoje uma solução simples, rápida e económica de auto-monitorização dos níveis glicose pelos doentes diabéticos. Os biossensores eletroquímicos oferecem várias vantagens em relação a outros tipos, o que tem levado a um investimento significativo no seu aperfeiçoamento, e na otimização do seu desempenho analítico.

A monitorização contínua da glicose (MCG) tem demonstrado vantagens sobre a auto-monitorização tradicional (SMBG) no controlo glicémico em doentes com DMI ou DM2. As bombas de insulina e os dispositivos híbridos melhoraram o controlo glicémico, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a necessidade de monitorização contínua da glicose. Além disso, a inteligência artificial e os Big Data desempenham um papel essencial na análise e na tomada de decisões nos cuidados da diabetes, o que exige uma atenção cuidadosa à proteção ética e dos dados pessoais.

Apesar dos avanços significativos na monitorização da diabetes, o futuro reside em abordagens não invasivas, incluindo o desenvolvimento de biossensores vestíveis e a exploração de outros fluidos biológicos para a determinação da glicose, a fim de minimizar o impacto das abordagens invasivas na qualidade de vida dos doentes diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus*; Epidemia; Biossensores; Auto-monitorização tradicional; Monitorização contínua.

Abstract

Diabetes *Mellitus* (DM) is a chronic metabolic disease characterized by high blood glucose levels and classified into different types, including DM1 and DM2. It is currently facing an increasing global prevalence and is considered an “epidemic”; that requires appropriate control and prevention measures. Monitoring glucose levels plays a crucial role in the effective management of diabetes, allowing personalized treatment and detection of rapid changes in its plasma concentration.

The remarkable development of glucose biosensors now provides a simple, fast and cost-effective solution for self-monitoring of glucose levels by diabetic patients. Electrochemical biosensors offer several advantages over other types, which has led to significant investment in their improvement and optimization of analytical performance.

Continuous glucose monitoring (CGM) has demonstrated advantages over traditional self-monitoring (SMBG) in glycemic control in patients with DM1 or DM2. Insulin pumps and hybrid devices have improved glycemic control, improving quality of life and reducing the need for continuous glucose monitoring. In addition, artificial intelligence and big data play an essential role in analysis and decision-making in diabetes care, which requires careful attention to ethical and personal data protection.

Despite significant advances in diabetes monitoring, the future lies in non-invasive approaches, including the development of wearable biosensors and the exploration of other biological fluids for glucose determination, to minimize the impact of invasive approaches on the quality of life of diabetic patients.

Keywords: Diabetes *Mellitus*; Epidemic; Biosensors; Traditional self-monitoring; Continuous monitoring.

I INTRODUÇÃO

I.1 Aspetos gerais

Definição e classificação

A Diabetes *Mellitus* (DM) é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença crónica, metabólica, caracterizada por elevados valores de glicose no sangue. ¹ Apresenta diversos tipos, incluindo a Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), Diabetes gestacional e outros menos frequentes. ²

A DM1 é uma doença autoimune na qual ocorre a destruição das células β pancreáticas produtoras de insulina. ^{3:4} Por outro lado, a DM2 é uma doença crónica que resulta da interação entre fatores genéticos, ambientais e metabólicos. Adicionalmente, fatores de risco como a obesidade e o sedentarismo contribuem também para o seu desenvolvimento. Entre os diferentes tipos de diabetes, a DM2 predomina, com uma incidência de 90-95%, e está associada a complicações que representam um sério desafio global de saúde. ⁵

Epidemiologia

De acordo com o relatório da OMS, a DM foi responsável por 1,5 milhões de mortes em 2019 a nível global. Estima-se que cerca de 530 milhões de indivíduos sejam afetados por esta doença, sendo aproximadamente 90% dos casos DM2. Um estilo de vida saudável, prática de exercício físico, alimentação correta num ambiente saudável são fatores cruciais de controlo da DM2.⁶ As projeções da Federação Internacional da Diabetes (IDF) até 2045 revelam uma perspetiva alarmante; aproximadamente 1 em cada 8 adultos, o equivalente a cerca de 783 milhões, terá DM, o que representa um aumento de 46% em relação aos números atuais.⁷ A nível europeu, dados de 2021, indicam que 61 milhões de adultos eram portadores da DM, correspondendo a 1 em cada 11 adultos. As projeções estimam que esse número suba para 67 milhões em 2030 e 69 milhões até 2045.⁶

No ano de 2021, a taxa de prevalência estimada da DM na população portuguesa, abrangendo indivíduos entre 20 e 79 anos (totalizando 7,8 milhões de indivíduos), alcançou 14,1%. Isso implica que cerca de 1,1 milhões de portugueses pertencentes a esta faixa etária são afetados pela doença. É importante destacar um aumento significativo na prevalência à medida que a faixa etária avança; mais precisamente, mais de um quarto das pessoas entre 60 e 79 anos apresentam DM. A taxa de incidência em Portugal para esse período foi estimada em 680 novos casos por cada 100 000 habitantes, valor próximo da média calculada na última década, a qual reportou 670 novos casos diagnosticados por cada 100 000 residentes. ⁸

A DMI é mais prevalente durante a infância e adolescência. Sendo originada pela insuficiência na produção de insulina pelas células β do pâncreas, como referimos anteriormente, os doentes são dependentes de injeções de insulina para manter sob controle os seus níveis glicêmicos. Embora a DMI seja menos comum em comparação com a DM2, correspondendo a menos de 10% dos casos de DM, essa percentagem está a aumentar, devido a fatores como a alimentação, ou a exposição a infeções virais, que têm desencadeado respostas autoimunes.⁹

A DM2 apresenta uma estreita associação com a obesidade, uma vez que esta é responsável por causar uma resistência periférica à ação da insulina. O quadro clínico pode, por vezes, ser assintomático caracterizando-se por uma produção insuficiente de insulina ou uma incapacidade na sua adequação. Na DM2, verifica-se uma diminuição na captação de glicose pelas células musculares e do tecido adiposo. Nestas condições, ocorre maior libertação de glicose pelo fígado, desencadeando uma resposta em que o pâncreas responde com uma elevada produção de insulina. No entanto, ao longo do tempo as células β pancreáticas gradualmente vão-se tornando disfuncionais, resultando numa diminuição na produção de insulina.⁹

Diversos fatores de risco contribuem para a progressão da DM2. Estes incluem a influência genética, a idade mais avançada, a hipertensão arterial, os níveis elevados de colesterol, a obesidade e o sedentarismo.^{10;11} No entanto, é importante notar que, com um acompanhamento adequado, muitos desses fatores podem ser mitigados. Apesar da forte componente hereditária, ainda não foram identificados os principais genes que predisõem para a DM.¹¹ Caso a dieta associada com antidiabéticos não insulínicos não tenha os efeitos pretendidos, a DM2 pode requerer intervenção com a administração de insulina.

A diabetes gestacional ocorre transitoriamente durante a gravidez. É importante destacar que pode persistir, e eventualmente evoluir para DM2. O controle da glicémia é fulcral, pois os níveis elevados de glicose da mãe podem resultar em complicações para o bebé, tais como anomalias congénitas, macrossomia, traumatismo de parto, hipoglicémia ou icterícia.⁴

1.2 Fisiopatologia da Diabetes Mellitus tipo 1 e 2

Complicações crônicas

O doente diabético enfrenta diversos riscos para a sua saúde, com especial impacto nos sistemas cardiovascular e renal.¹² O deficiente controlo da DM resulta na exposição contínua à hiperglicémia, desencadeando uma série de alterações que acarretam danos celulares que comprometem a integridade de vasos sanguíneos, o que potencia a hipertensão, a aterosclerose e a doença renal crónica (DRC).^{13; 14} Além disso, a DM está associada a um risco aumentado de danos nos membros inferiores, incluindo neuropatia diabética, artropatia diabética e condições como feridas nos pés (pé diabético).¹⁵ Outras alterações, como obesidade visceral, hipertensão arterial e dislipidémia ocorrem frequentemente associadas à DM2.¹⁶

Estratégias de prevenção e controlo

O controlo da glicémia dentro de intervalos fisiológicos, em jejum e no pós-prandial, depende das características e morbidades do doente diabético (e.g. idade e atividade física). Esse controlo pode ser alcançado através da determinação da hemoglobina A1c ou por constantes medições da glicémia capilar.¹⁷ A hemoglobina A1c é útil na identificação de elevados níveis de glicémia durante períodos prolongados, por exemplo nos últimos 3 meses, o que possibilita ajustes na terapêutica caso necessário.¹⁸ A realização de testes diários de glicémia, permite o autocontrolo da glicémia, de modo que possam ser efetuadas alterações no estilo de vida, incluindo a dieta, exercício físico ou a administração de insulina.¹⁹

A monitorização contínua da glicose (MCG) demonstrou ser vantajosa em indivíduos com DM1 quando comparada com a auto-monitorização da glicose no sangue (SMBG) para orientar as decisões de tratamento. Na DM2, a MCG permite que médicos e pacientes controlem a dieta, o exercício físico, o stress e adaptem a medicação.²⁰

1.3 Importância da monitorização da glicémia no controlo da Diabetes

A OMS estabeleceu os valores de referência para a glicémia em jejum (FBG) de pessoas normais e euglicémicas em 70-100 mg/dL, e em 140 mg/dL para a glicémia após 2 horas de teste oral de tolerância à glicose (OGTT).¹

Dois estudos sobre a DM, o United Kingdom Prospective Diabetes Study e o Diabetes Control and Complication Trial chegaram a uma conclusão convergente: a monitorização da glicémia deve ser considerada parte integrante do tratamento e gestão intensivos da DM.^{21; 22}

O número de testes que é necessário realizar diariamente, o incômodo da picada e possíveis complicações do seu uso continuado, são fatores a não descurar. Acrescem ainda, os elevados custos que este método acarreta para o Estado, que os comparticipa.²³ No caso da DM2, é usual efetuar-se a dosagem da HbA1c, para o controlo da glicémia. Estes pacientes não tratados usualmente com insulina, ou que não apresentam hipoglicémia com outras terapêuticas para o controlo da glicémia, requerem uma menor monitorização dos seus valores glicémicos.¹¹

A MCG, em conjunto com uma terapêutica adequada, contribui para o sucesso do tratamento, minimizando as complicações associadas DM. A MCG, transmite um vasto leque de informações, a partir das quais nos podemos basear de forma mais consistente. Permite avaliar o controlo glicémico nos períodos noturnos e pós-prandiais, detetar flutuações glicémicas, identificar hipoglicémias assintomáticas e mesmo, avaliar o efeito da alimentação e exercício físico no controlo glicémico. Torna-se assim mais útil para personalizar um plano de tratamento.

Muito embora o controlo da glicémia e os diferentes medicamentos disponíveis no mercado tenham vindo a verificar avanços significativos ao longo dos últimos anos, as taxas de mortalidade relacionadas com a diabetes têm vindo a crescer.²⁴

Para além do sangue, outros fluidos biológicos têm vindo a tornar-se alvos preferenciais de investigação. No entanto, a concentração de glicose não é idêntica nos diferentes fluidos biológicos, o que levanta, entre outros desafios, a questão da inter-relação dos valores entre estes.¹⁹

Sendo reconhecido que os níveis de glicose nos diferentes fluidos biológicos, tais como o suor, a saliva, as lágrimas e a urina, apresentam correlação com os valores de glicose no sangue, estes têm vindo a ser objeto de interesse para o desenvolvimento de biossensores (não invasivos) para a monitorização da glicose. No entanto, o nível de glicose nestes fluidos é inferior ao da corrente sanguínea, o que requer conhecimento da correlação exata entre eles de forma a definir a sua aplicação fiável na monitorização da glicémia. O seu intervalo de concentração varia entre 36-720 mg/dL no sangue, 36-400 mg/dL no fluido intersticial, 0,0001-32 mg/dL na saliva, 0,00018-20 mg/dL no suor e 0,0009- 90 mg/dL nas lágrimas.²⁵

1.4 Custos da Diabetes para o SNS

A existência de um elevado número de diabéticos na atualidade e a perspetiva do seu aumento no futuro, associada à necessidade de um diagnóstico precoce da doença para uma

diminuição das complicações secundárias, têm sido elementos potenciadores do crescimento do mercado de biossensores, muito embora a sua aplicação não esteja restringida apenas à DM.

A gestão da DM, desde o diagnóstico à monitorização e tratamento, representa anualmente um elevado custo para o SNS. Na DMI, a auto-monitorização da glicose no sangue é parte integrante da autogestão do doente na manutenção do controlo da glicémia, enquanto a DM2 necessita de menor monitorização nos doentes não tratados com insulina ou que não apresentam hipoglicémia (com outras terapêuticas para o controlo da glicémia). A monitorização da glicémia capilar deve ser individualizada, em função das características específicas de cada paciente diabético tipo 2, não generalizando o uso do Auto-Teste Rápido.

26

2 Os biossensores Eletroquímicos na Monitorização da Glicose

2.1 Conceito e Princípio de Funcionamento

Um biossensor pode ser definido como um "dispositivo analítico compacto que incorpora um elemento de reconhecimento biológico ou biorrecetor integrado associado a um transdutor físico-químico" ²⁷. Os biossensores são dispositivos capazes de identificar e quantificar substâncias químicas presentes numa amostra, com elevada especificidade e sensibilidade. ²⁸ Os biossensores são largamente utilizados em testes rápidos de diagnóstico clínico, na indústria alimentar ou meio ambiente ²⁹

Os biossensores apresentam vários componentes (Figura 1), destacando-se:

- Biorrecetor: responsável por reconhecer o analito;
- Transdutor: fornece um sinal elétrico mensurável;
- Componentes eletrónicos: processam o sinal e permitem a leitura dos resultados.

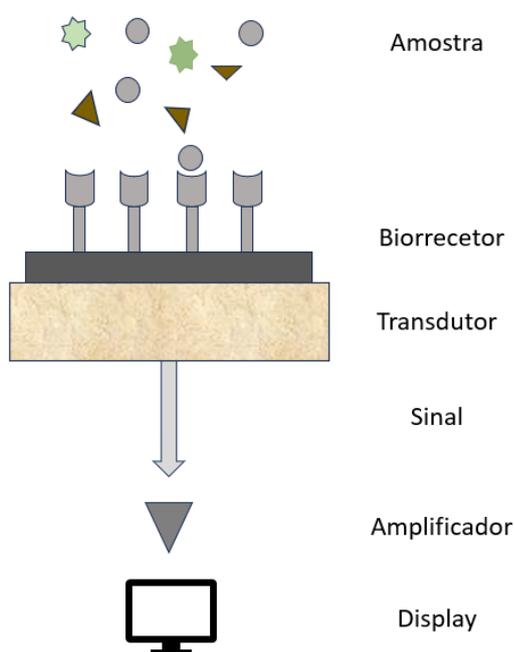


Figura 1. Representação esquemática dos principais componentes de um biossensor.

2.2 Biossensores

2.2.1 Tipos de biossensores e evolução da tecnologia

Clark e Lyons (1962), descreveram o primeiro biossensor amperométrico para a determinação da glicose no sangue. Em 1964, foi desenvolvida uma tira reagente modificada para determinação da glicose no sangue, a Dextrotix - primeira tira de teste de glicémia. Nesta, era usada a reação da glicose oxidase/peroxidase e uma membrana exterior semipermeável que permitia a retenção dos glóbulos vermelhos e a difusão da glicose.³⁰

Os primeiros medidores de glicose no sangue foram desenvolvidos entre 1970-1980, tendo sido desenvolvido pela Yellow Spring, em 1970, o Yellow Spring 24AM. Na década seguinte, deu-se uma evolução nos medidores de glicémia, que se tornaram mais pequenos e de utilização mais simples. Estes novos dispositivos requeriam também um menor volume de sangue para análise.³¹

Surgiu nesta fase o Glucometer I, desenvolvido em 1981 pela Ames. No final desta década (1980-1990), foram introduzidas as primeiras tiras de eléctrodos enzimáticos, utilizando transdução por refletância ou eletroquímicos, seguindo-se o desenvolvimento de medidores mais pequenos (1991-2000), assim como melhorias nos sistemas de controlo da glicémia.

O número de BGMs mais pequenos e portáteis continuou a aumentar. A Bayer, a Abbott e a Roche entraram neste mercado através da aquisição de empresas pioneiras como a Ames, MediSense e Boehringer Mannheim.³⁰

2.2.2 Do sensor de Clark à atualidade

Leland C. Clark Jr. demonstrou que, ao utilizar uma membrana hidrofóbica, uma membrana semipermeável, glicose oxidase e um eléctrodo de pO_2 , era possível avaliar o teor de glicose numa solução, dado que o oxigénio é consumido a partir da solução, proporcionalmente ao teor de glicose - base do biossensor amperométrico. A enzima GOx catalisa uma reação de oxidação, usando glicose e oxigénio como substratos. Quando a glicose e o oxigénio se difundem da amostra, a GOx oxida a glicose, transformando-a em ácido glucónico e peróxido de hidrogénio.

Nos primeiros biossensores o oxigénio (co-substrato) era proporcional ao teor de glicose e a sua quantificação era efetuada pelo eléctrodo de pO_2 . Este mecanismo é fortemente influenciado pelo nível de oxigénio na solução que afeta negativamente a exatidão do biossensor.³²

Guilbault *et al.* (1973) descreveram um biossensor de glicose baseado na medição eletroquímica do peróxido de hidrogénio, proveniente da catálise enzimática, mas foi em 1975 que surgiu o primeiro biossensor para a medição direta da glicose, segundo a reação (Figura 2) no qual se mede o peróxido de hidrogénio formado na reação por amperometria utilizando um elétrodo de platina polarizado a +0.6-0.7 V vs Ag/AgCl. São designados como biossensores de **1ª geração**.³³

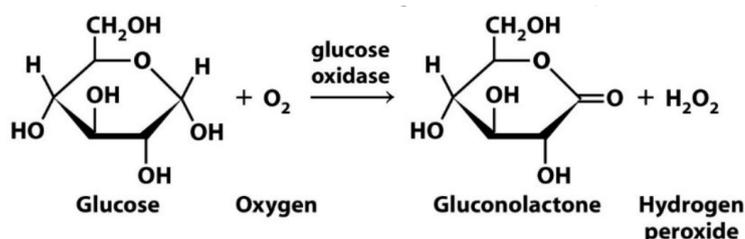


Figura 2. Reação da glicose com O₂, catalisada pela glicose oxidase.³⁴

Ao invés de usar o oxigénio como substrato natural, aceitador de eletrões, e a formação de peróxido de hidrogénio, os biossensores de **2ª geração** (Figura 3), usam aceptadores artificiais ou mediadores. Através de um sistema eletroquímico, com um volume de amostra muito reduzido (cerca de 1 µl) e uma maior sensibilidade, os testes tornaram-se menos dolorosos e mais eficazes.

Por fim, os sensores de **3ª geração** (Figura 3) baseiam-se na transferência direta de eletrão da enzima para a superfície do elétrodo, evitando a utilização de um mediador. Para algumas enzimas, como é o caso da GOx não é possível ocorrer este processo, dado que o centro ativo da enzima (FAD) está muito protegido no interior da enzima e muito afastado da superfície do elétrodo.

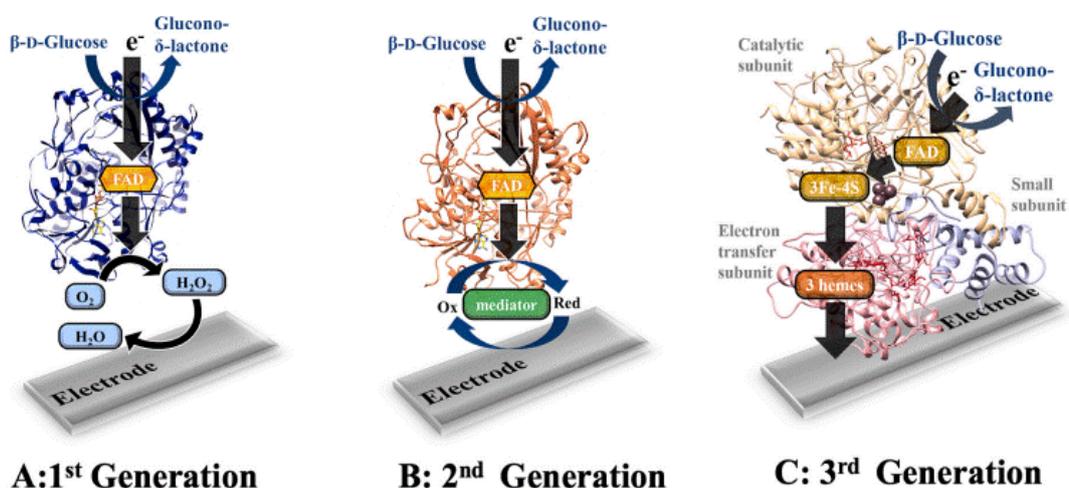


Figura 3. Principais tipologias de biossensores eletroquímicos da glicose³²

Apesar dos avanços biotecnológicos, a enzima GOx continua a ser a enzima de referência na determinação da glicose, dada a sua estabilidade. No entanto, são utilizadas atualmente outras enzimas, como a glicose desidrogenase (GDH) ou a PQQGDH, com maior especificidade ao substrato e insensível à presença do oxigênio.

Têm sido feitos estudos com biossensores potenciométricos de glicose baseados na medida de pH, devido à formação de ácido glucônico. No entanto, não apresentam interesse comercial devido ao fraco desempenho analítico.³²

3 Metodologias de monitorização da glicémia

3.1 Princípios e limitações do auto-teste rápido

De forma a reduzir o risco de complicações inerentes à DM, deverá haver um rígido controlo nos valores da glicémia. Assim, o diabético necessita de medir os níveis de açúcar no sangue diversas vezes ao dia. Um dos métodos mais comuns para a quantificação da glicémia no sangue é ainda hoje, o auto-teste rápido tradicional. Este, baseia-se na utilização de um biossensor incorporado numa tira-teste ou palheta que permite o seu fácil transporte e utilização, apresentando ainda uma boa exatidão e precisão na determinação dos valores de glicémia.³⁵

As limitações deste tipo de monitorização resultam da dificuldade em antecipar períodos de hipoglicémia ou hiperglicémia, e durante o sono, o que dificulta a obtenção de uma rigorosa informação clínica por parte do médico.²⁵

Na avaliação da glicémia por SMBG, a recolha de sangue é invasiva sendo necessário efetuar uma picada para recolha da amostra, e dispendiosa dado o número de testes que é necessário realizar por dia. É um método incómodo para o paciente, dado ser repetido continuamente, com risco de ocorrência de infeção e dor.

Este método refere-se principalmente à monitorização da concentração de glicose no sangue periférico num período de amostragem específico, através da tira-teste (Figura 4). No entanto, devemos considerar que a colheita de sangue a nível capilar resulta numa concentração de glicose mais elevada do que no sangue venoso, e é afetada pelo estado metabólico, podendo os resultados apresentar um desvio. Atualmente, existem diversos SMBG comerciais disponíveis de empresas farmacêuticas, como a Roche, Johnson and Johnson e Abbott, entre outras.³⁶

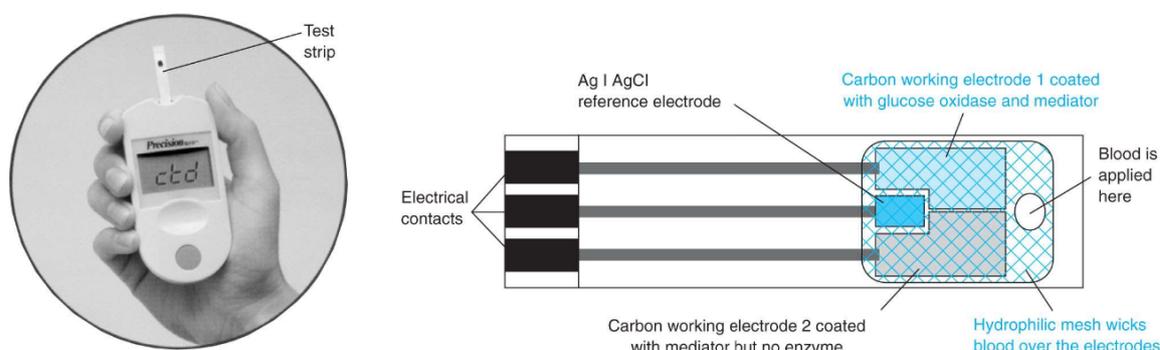


Figura 4. Detalhes de uma tira-teste descartável, na qual é aplicada uma gota de sangue.³⁴

3.2 Monitorização Contínua da Glicose

A MCG utiliza métodos geralmente de transdução eletroquímica que medem os valores no tecido subcutâneo. Estimam os níveis de glicose no plasma sanguíneo pela conversão dos valores medidos de glicose no fluido intersticial (ISF).

Para o acompanhamento médico a monitorização contínua é mais vantajosa e a tomada de decisões é melhor fundamentada. Com base nestes dados, cada vez mais precisos, poderão ser feitas alterações nos planos de tratamento. Tem como vantagem permitir a correção de erros alimentares por parte do doente, por exemplo, e uma maior consciência da sua doença, graças ao histórico mais completo dos seus valores glicémicos. Outra vantagem é a análise dos valores registados, o que permite prever situações de hipoglicémia ou hiperglicémia.

Os sistemas de MCG são considerados minimamente invasivos, dado requererem a implantação do biossensor sob a pele, que efetua medições a cada poucos minutos (Figura 5). A investigação centra-se atualmente no desenvolvimento de biossensores não invasivos que utilizem outros fluidos biológicos, tais como o suor, saliva ou a urina, para a determinação dos valores da glicose nos diferentes fluidos biológicos.³²

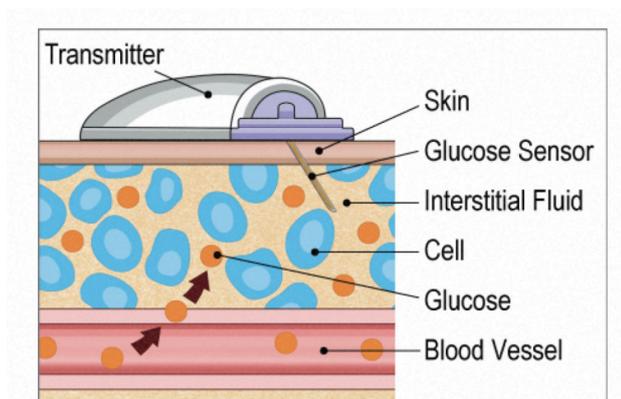


Figura 5. Esquema ilustrativo do funcionamento de um biossensor MCG³⁷

Do avanço tecnológico, resultou o primeiro sistema de medição contínua da glicose, o FreeStyle Libre® da Abbott, aprovado pela FDA em dezembro de 2016 e em Portugal, pelo Infarmed, a partir de 2017. Este não necessitava de confirmação pelo teste tradicional para a tomada de decisões na terapêutica do doente, e beneficiava de uma comparticipação a 85% para doentes com DMI.³⁸

3.3 Comparação entre SMBG e MCG

No SMBG, monitorização da concentração de glicose no sangue periférico, apesar da colheita de sangue invasiva, características como a portabilidade, a relativa simplicidade do seu funcionamento, e a elevada precisão, permitem uma ampla utilização destes dispositivos. No entanto, devido à sua contínua utilização, e apesar do seu baixo custo, a longo prazo torna-se dispendioso. Em alternativa, podem ser utilizados sensores implantáveis para a monitorização contínua da glicose.²⁶

Os sistemas de MCG não necessitam de confirmação pelo teste tradicional de picada, para a tomada de decisões na terapêutica do doente. Apresentam ainda como vantagem, a visualização dos resultados num smartphone, tendo a capacidade de alertar o doente em caso de hipoglicémia ou hiperglicémia. Os sistemas de MCG tornaram-se uma mais valia para os diabéticos, em especial com DMI. No estudo de Beck (2017), foi verificado num grupo de 158 adultos com níveis de HbA1c entre 7,5 e 9,9%, a HbA1c reduziu em 1%, comparativamente aos 0,4%, que tiveram os cuidados habituais durante 24 semanas.³⁹

3.4 Glicose intersticial

As alterações da concentração de glicose nas células devido à sua maior ou menor atividade metabólica e ao seu consumo de glicose afetam a relação entre a sua concentração no plasma e no fluido intersticial. Esta relação é conhecida como tempo de atraso fisiológico entre a glicose plasmática e o fluido intersticial, tendo um tempo de retardamento médio entre 5-15 minutos, podendo em alguns casos atingir os 45 minutos.^{40; 41}

3.4.1 Limitações do uso da leitura no fluido intersticial

A troca de glicose através das paredes capilares ocorre por difusão simples, na qual se verifica o transporte passivo de substâncias através da membrana celular, através de um gradiente de concentração. O processo de difusão é influenciado pelo fluxo sanguíneo e pela permeabilidade capilar. A difusão simples tende a igualar as concentrações de soluto que se encontram em diferentes meios ou compartimentos. Daí resulta que a concentração de glicose no fluido intersticial dos tecidos muscular e adiposo, estabelece um equilíbrio relativamente lento com a glicose plasmática (Figura 6).

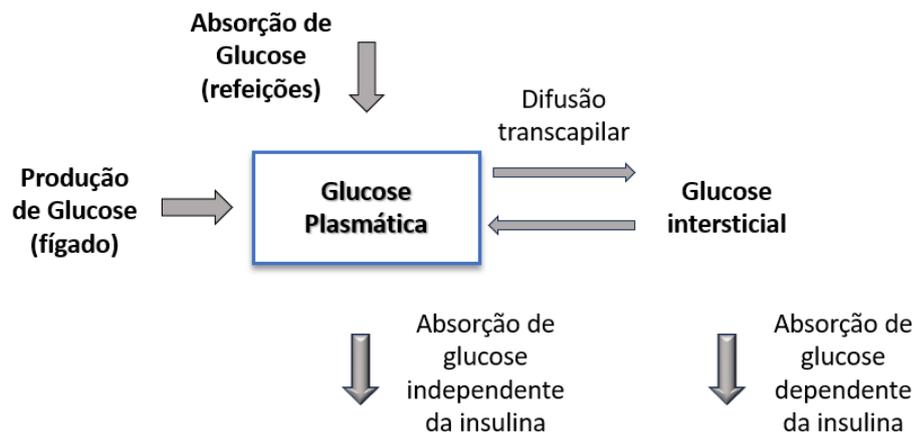


Figura 6. Relação entre glicose plasmática e intersticial ⁴¹

3.4.2 Determinação de glicose intersticial

Na atualidade existem dois tipos de configuração para a medição da glicose no espaço intersticial, medida pelo MCG. Os dois tipos de configuração diferem relativamente ao número de elétrodos que incorporam. Uma das configurações utiliza 3 elétrodos: elétrodo de trabalho, elétrodo auxiliar e elétrodo de referência, enquanto a outra utiliza apenas 2 pela combinação do elétrodo auxiliar com o de referência. A Medtronic e Abbott disponibilizam a primeira configuração, a mais comum, enquanto a Dexcom utiliza a configuração de 2 elétrodos. A corrente redox é medida após a aplicação de um potencial (+0,6 V vs. Ag/AgCl) entre o elétrodo de trabalho e um elétrodo de referência. Este método é utilizado nos sistemas MCG comercializados pela Medtronic e DexCom. No entanto, estes dispositivos apresentam algumas limitações, dado que outras moléculas electroativas, tais como ácido ascórbico ou ácido úrico podem interferir na medição. Para reduzir as interferências químicas são aplicadas membranas que limitam o acesso destas moléculas à superfície do elétrodo, ou são construídos elétrodos que requerem um potencial inferior. A concentração de glicose é mais elevada do que a concentração de oxigénio, pelo que deve ser obtida uma proporção adequada de glicose-oxigénio. Para este fim, são aplicadas membranas que limitam a difusão da glicose para a superfície do elétrodo). ^{32; 41; 42}

4 Sistemas de monitorização contínua disponíveis no mercado

Na atualidade, encontram-se disponíveis diversos dispositivos médicos para monitorização contínua da glicémia, que se analisam seguidamente, e cuja análise comparativa se encontra sintetizada nas Tabelas 1 e 2. De entre estes, o Freestyle Libre 2 é o que mais se destaca em Portugal, por se encontrar aprovado e participado pelo Infarmed.

Dexcom

Em Portugal, apenas está aprovada pelo Infarmed a geração Dexcom G6. No entanto foi aprovado na Europa, em 2022, a sétima geração da série 'G' de MCG da Dexcom, o Dexcom G7, 60% mais pequeno que o anterior. Estes efetuam a deteção eletroquímica da glicose, através da enzima glicose oxidase. Apresentam um sensor subcutâneo com calibração de fábrica, com a possibilidade de ser calibrado também pelo utilizador, opcionalmente.⁴³

O sensor da geração G6 utiliza 2 elétrodos, um eléctrodo de trabalho que é de platina, ou platina-irídio, e um eléctrodo de referência/auxiliar de Ag/AgCl. O eléctrodo de trabalho promove a oxidação do peróxido de hidrogénio. O biossensor é revestido por polímeros do tipo da poliimida, poliuretano ou perileno. Este possui uma membrana barreira à difusão da glicose, limitando a difusão da glicose e assegurando a quantidade de oxigénio suficiente para a reação.³²

Comparativamente ao G6, o sensor G7 dispõe de dimensões mais reduzidas, uma interface mais intuitiva e maior precisão (MARD entre 8,2% a 9,1%). O sensor tem 10 dias de vida útil e o transmissor 3 meses. Utiliza tecnologia Bluetooth para enviar os valores de ISF para o leitor a cada 5 minutos. Apresenta como vantagem a partilha dos dados até um máximo de 10 pessoas. Possui alertas dos níveis de glicose que não estejam na zona alvo, caso os níveis de glicose estejam a 55 mg/dL ou menos ou quando se prevê que previsão a glicose alcance esses valores em 20 minutos. Outra vantagem, é a compatibilidade com outros dispositivos e plataformas, incluindo bombas de insulina.⁹

Guardian

Em Portugal, apenas está aprovado pelo Infarmed a geração Guardian 3, no entanto, o sensor Guardian Sensor 4 obteve Conformidade Europeia em 2021. Ambos são sensores de primeira geração e possuem o mesmo formato e dimensões. Contudo o sensor Guardian 4 não necessita obrigatoriamente de calibrações, enquanto a geração 3 necessita de calibração duas vezes ao dia.⁴⁴

O sensor Guardian 3, ao contrário do sensor da Dexcom, possui 3 elétrodos distintos, um eléctrodo de trabalho, um auxiliar e um eléctrodo de referência. As funções dos elétrodos são idênticas às utilizadas pelo Dexcom, com exceção do facto de o eléctrodo auxiliar e o de referência serem separados. O sensor inclui materiais como poliaminas e siloxanos (polioxipropileno-diamina e polidimetilsiloxano, respetivamente) para criar uma membrana semipermeável à glicose. A polioxipropileno-diamina é permeável à glicose e o grupo siloxano é impermeável. Utiliza diferentes proporções destes dois polímeros para controlar a difusão da glicose.³²

O sensor Guardian 4 apresenta MARD entre 8,7% a 10,6%. Este varia de acordo com a idade do utente, local de inserção e frequência de calibrações. Para uma medição mais precisa, pode necessitar de 3 a 4 calibrações diárias, especialmente entre pacientes acima de 14 anos. O Guardian 4 é indicado para pacientes entre 14 e 75 anos, e é colocado no abdómen ou na região superior do braço, possuindo um transmissor, com garantia de 12 meses, recarregável a cada 6 dias. Os níveis de glicose presentes no ISF são avaliados a cada 5 minutos e os resultados são transmitidos via Bluetooth. Possui alertas para quando o nível de glicose cai para valores abaixo de 55 mg/dL permitindo ainda incluir alarmes personalizados.⁹

FreeStyle Libre

O FreeStyle Libre 2, participado pelo SNS desde 2017, é o que mais se destaca nas farmácias portuguesas, no entanto, já se encontra disponível no mercado europeu, uma geração mais recente, o FreeStyle Libre 3. Em comparação com os sistemas SMBG, o FreeStyle Libre 2 demonstrou uma diminuição do tempo em hipoglicémia de:

- DM1: redução de 1.24 horas/dia (IC95% -1.71, - 0.77; $p < 0.0001$)
- DM2: redução de 0.47 horas/dia (IC95% -0.73, -0.20; $p < 0.001$)
- Crianças com DM1: redução de até 50% do tempo diário total.²⁶

Este sistema utiliza 3 elétrodos distintos: trabalho, auxiliar e de referência. Uma das suas principais vantagens reside na utilização do complexo de ósmio como mediador artificial de electrões, pois o potencial de oxidação é inferior ao do peróxido de hidrogénio. Isto permite aplicar um menor sobrepotencial ao eléctrodo de trabalho, reduzindo assim as interferências químicas. O sistema utiliza membranas poliméricas, como a poli-piridina ou o poli-imidazol, para controlar o fluxo de glicose para a camada enzimática.^{31; 32; 45}

O FreeStyle Libre 3, com aprovação na Europa em 2020, e nos Estados Unidos em 2022, não exige que os utilizadores aproximem o recetor do sensor para obterem a leitura de glicose, ao contrário das versões anteriores (1 e 2). Os dados são transmitidos

automaticamente para o leitor ou para a aplicação móvel do paciente. Utiliza a detecção eletroquímica de glicose de segunda geração, com base na enzima glicose-oxidase. Com um peso reduzido de apenas 1 grama, tem a capacidade de ser usado durante 14 dias sem necessidade de calibração e MARD entre 7,6% a 8,7%. Está autorizado para indivíduos com mais de 4 anos de idade. Efetua medições contínuas dos níveis de glicose intersticial e envia, de forma automática, leituras de glicose minuto a minuto para o leitor, possuindo alertas em tempo real, tais como nos restantes sensores. Este sensor também foi autorizado para ser utilizado com outros dispositivos médicos, tais como bombas de insulina.⁹

Eversense E3

O Eversense E3, da Senseonics, aprovado na CE, encontra-se disponível no mercado desde meados de 2022 (Figura 7). Permite monitorizar os níveis de glicose no ISF de forma contínua em adultos com 18 anos ou mais (excluindo gestantes) até 90 dias nos EUA e 180 dias na Europa. Com MARD (%) que varia entre 8,5% e 9,1%, este é dos sistemas MCG mais precisos disponíveis no mercado. É necessário efetuar uma calibração uma vez por dia após o vigésimo primeiro dia, ou quando os sintomas não correspondam aos dados do MCG, ou ainda quando se utilizam medicamentos da classe tetraciclina, limitando assim a sua utilização. É o único sistema MCG com um sensor implantável, completamente inserido sob a pele. O processo de inserção e remoção é realizado por um profissional de saúde, através de uma pequena incisão (inferior a 1 cm). Para minimizar reações inflamatórias o dispositivo possui ainda um anel de silicone com acetato de dexametasona. Por requerer inserção por um profissional de saúde e pela necessidade de realizar testes com tiras SMBG duas vezes por dia, a aceitação por parte dos pacientes é limitada. O biossensor efetua medições de glicose a cada 5 minutos e envia os dados para o transmissor. O transmissor externo é fixado na pele com um adesivo descartável, contudo, é necessário recarregar o transmissor por 15 minutos diariamente, sendo este recolocado no braço utilizando um novo adesivo.

O aplicativo Eversense exhibe as medições de glicose, a taxa de mudança, as direções e as tendências gráficas dos níveis de glicose, incluindo alertas valores que não se encontrem no intervalo permitido. Alertas preditivos opcionais permitem ainda que o usuário seja informado com antecedência (10, 20 ou 30 minutos), sobre a possibilidade de ocorrer um evento de glicose alta ou baixa. Este MCG por enquanto, não permite a integração com bombas de insulina.⁹

O Senseonics distingue-se dos restantes, por utilizar uma detecção baseada na fluorescência, derivada da interação entre o ácido borónico ligado a um fluoróforo e a glicose.

Quando as concentrações de glicose são baixas, o ácido borónico não ligado extingue a fluorescência através da transferência de elétrons fotoinduzida (PET), enquanto a concentrações mais elevadas de glicose a PET é interrompida, devido a interações com a glicose, aumentando o sinal fluorescente. O mecanismo envolve a formação de ligações boro/nitrogénio que impedem a PET de ocorrer, a partir da amina.

Ao contrário dos sensores baseados em enzimas, a ligação com a glicose e o ácido borónico não produz qualquer produto, apenas uma interação com a glicose.^{32; 46}

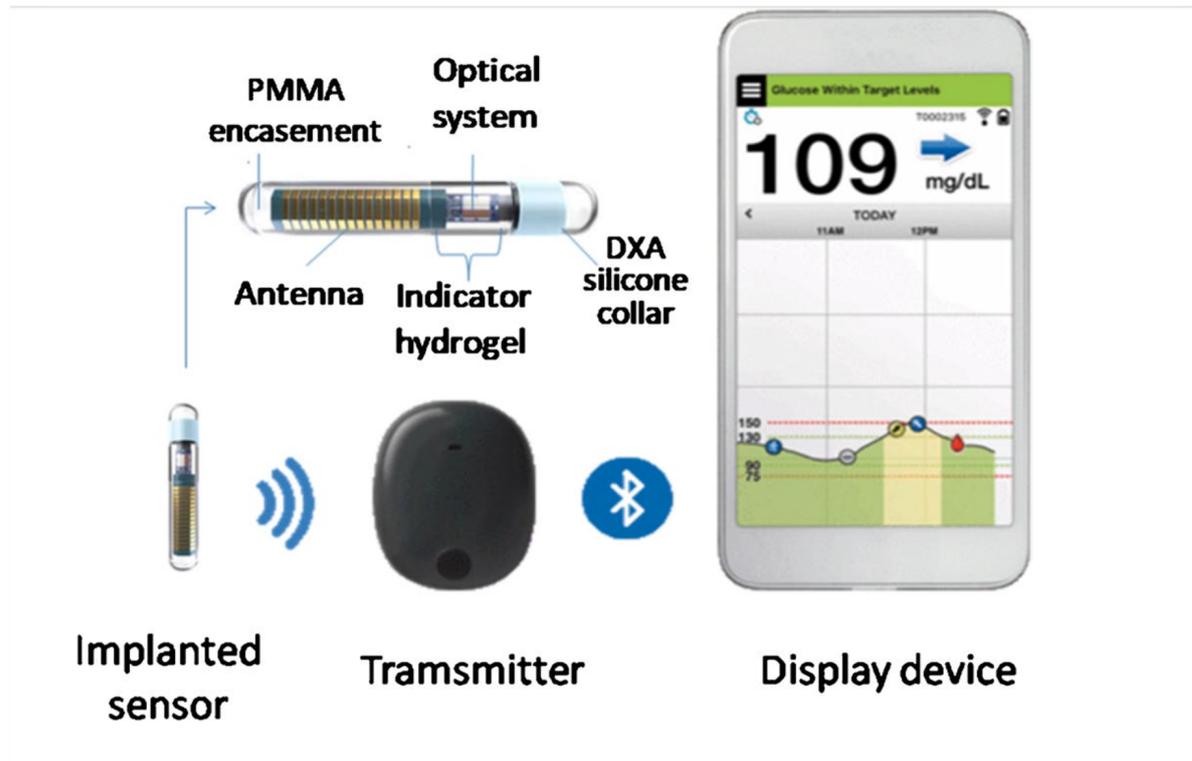


Figura 7. Elementos constituintes do sistema Eversense (Adaptado de 9)

Tabela I. Comparação dos MCGs mais recentes com aprovação pela FDA (Adaptado de 9)

	Dexcom G7 [®] (Dexcom Inc.)	Guardian Sensor 4 (GS4) [®] (Medtronic)	Freestyle Libre 3 [®] (Abbott)	Eversense E3 [®] (Senseonics)
Princípio de deteção	Glicose / desidrogenase baseada em enzimas eletroquímicas			Ótico
	1 ^a geração		2 ^a geração	Fluorometria
Tipo	Invasivo (também categorizado como minimamente invasivo) com sensor subcutâneo			Implantável / Invasivo
Inserção	Parte superior do braço e abdômen para crianças de 2 anos ou mais ou a parte superior das nádegas para crianças de 2 a 17 anos Auto-inserido	Abdômen ou parte superior do braço Auto-inserido	Parte superior do braço Auto-inserido	Parte superior do braço, colocado pelo médico através de uma pequena incisão (procedimento de 10 minutos)
Vida útil do sensor	10 dias	7 dias	14 dias	90 dias nos EUA e até 180 dias na Europa
Vida útil do transmissor	3 meses	12 meses	14 dias	12 meses
Precisão (MARD %)	8,2% a 9,1%	8,7% a 10,6%	7,6% a 8,7%	8,5% a 9,1%
Frequência de leitura de glicose	5 min	5 min	1 min	5 min
Protocolos de calibração de acordo com os fabricantes	Calibrado de fábrica			4 no primeiro dia e depois 2 por dia, usando leituras de dedo de um medidor SMBG

Tabela 2. Comparação entre MCGs (Adaptada de 47)

Eversense® E3	Eversense®	Guardian™ Sensor 4	Sensor Guardian™ 3	G7	G6	FreeStyl e® Libre 3	FreeStyle® Libre 2	Sensor
Senseonics	Senseonics	Medtronic	Medtronic	Dexcom	Dexcom	Abbott	Abbott	Empresa
MCG em tempo real	MCG em tempo real	MCG em tempo real	MCG em tempo real	MCG em tempo real (opcional) ou digitalizado	Tipo			
Admitivo (2 calibrações por dia)	Admitivo (2 calibrações por dia)	Não adjuvante	Admitivo (2 calibrações por dia)	Não adjuvante	Não adjuvante	Não adjuvante	Não adjuvante	Calibração
Aplicativo Eversense	Aplicativo Eversense	n/a, mas espera-se que seja iCGM	Recetor integral à bomba no sistema G6	n/a, mas espera-se que seja iCGM	iCGM	Aplicativo móvel FreeStyle® Libre 3	iCGM	Trabalha com
CE (2017) FDA (2021)	CE (2017) FDA (2019)	CE (2021)	CE (2018) FDA (2018)	CE (2022)	CE (2018) FDA (2018)	CE (2020) FDA (2020)	CE (2018) FDA (2020)	Aprovação

5 Perspetivas Futuras na Monitorização da Glicose

5.1 Avanços tecnológicos e novos designs

A pesquisa e o desenvolvimento de dispositivos para efetuar a medição da glicémia tem apresentado avanços significativos, tais como maior exatidão e precisão, portabilidade e miniaturização. Entre os avanços conseguidos, destaca-se o desenvolvimento de dispositivos de MCG, que permitem a associação a sistemas de administração de insulina, tais como as bombas de insulina ou os dispositivos de pâncreas artificial.²⁵

Os avanços tecnológicos permitiram ainda encontrar soluções para as limitações dos biossensores. As perspetivas futuras apontam para o desenvolvimento de sensores vestíveis para monitorização não invasiva ou minimamente invasiva da glicémia no suor, lágrimas e saliva (Figura 8). Apontam ainda para o recurso a nanomateriais para utilização na interface enzima-eléctrodo, sensores eletroalimentados e dispositivos de diagnóstico baseados em papel e de baixo custo.³⁵

5.1.1 Biossensores vestíveis

Para uma melhor e menos invasiva monitorização da glicémia, têm vindo a ser desenvolvidos diferentes sensores nas últimas décadas. Uma nova perspetiva passa pelo desenvolvimento de biossensores vestíveis. Um dispositivo vestível na área da Saúde é uma tecnologia que pode ser colocada no corpo do indivíduo para efetuar a monitorização do seu estado fisiológico. Estes são geralmente não invasivos ou minimamente invasivos.⁴⁸

Para além do sangue, outros fluidos biológicos têm vindo a tornar-se alvos preferenciais de investigação, como novas alternativas para a monitorização da glicémia. No entanto, como referimos anteriormente a percentagem de glicose não é idêntica nos diferentes fluidos biológicos tais como o suor, a saliva, as lágrimas e a urina. O intervalo de concentração da glicose é muito variável obrigando a uma correlação entre o fluido analisado e os valores de referência no sangue, assim como a uma grande sensibilidade e seletividade analítica.²⁵

Controlo da glicose no suor

Wang *et al.* desenvolveram um dispositivo de utilização única que tinha como característica principal ser compatível com o corpo, flexível e económico. No entanto, a necessidade de suar sempre que se pretende efetuar uma medição, torna o processo impraticável para muitos utilizadores.⁴⁹

Controlo da glicose na saliva

A saliva pode ser recolhida de forma não invasiva, não requerendo equipamento específico ou de pessoal qualificado, o que poderá ser útil em crianças e idosos.

Tecnologias recentes levaram ao desenvolvimento de métodos fáceis e de baixo custo para a análise de glicose salivar. Para além da medição de glicose, a saliva pode ser utilizada para avaliar outros analitos de interesse clínico, tais como o lactato e o colesterol. Estes dispositivos têm como contraindicações o desconforto provocado numa utilização contínua e a limitada quantidade da amostra.³⁵

Controlo da glicose nas lágrimas

A análise da glicose no fluido lacrimal tem sido apontada como uma alternativa à análise no sangue. No entanto, as técnicas de deteção requerem um limite de deteção muito baixo uma vez que a glicose está presente no fluido lacrimal a níveis 50-100 vezes inferiores aos do sangue, uma sensibilidade e seletividade analíticas elevadas e a capacidade de medir quantitativamente uma amostra muito pequena num curto período de tempo. Foi desenvolvido por Yao et al. um biossensor que integrava lentes de contacto funcionais que permitia a monitorização dos níveis de glicose nas lágrimas sem fios, de forma contínua e não invasiva.^{35; 50}

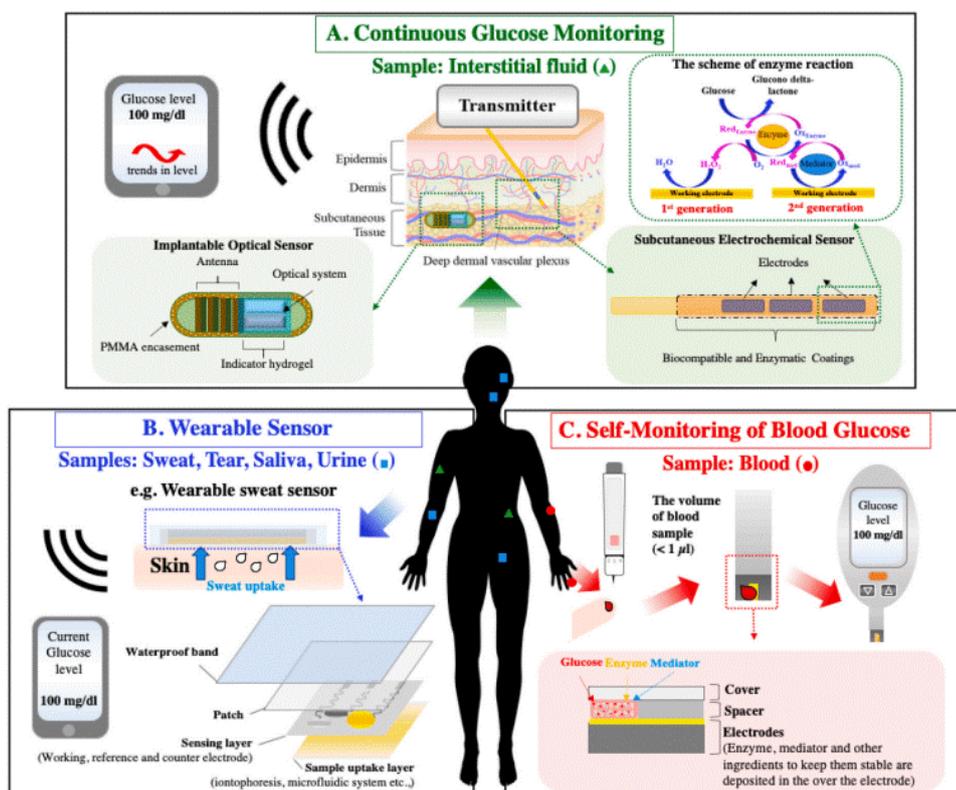


Figura 8. Esquema dos sensores e sistemas. A: MCG; B: sensor vestível; C: SMBG³²

5.2 Integração de biossensores com sistemas de administração de insulina

Segundo dados da Direção Geral da Saúde (DGS), mais de 4.100 doentes com DMI estão em tratamento com bombas de insulina, dos quais 47% são crianças. A DGS destaca que em 2015, esse número era de 1313 doentes, evidenciando um aumento significativo que triplicou ao longo do tempo.

O Plano Nacional da Diabetes sustenta a importância de disponibilizar dispositivos híbridos a todas as pessoas com DMI que tenham indicação clínica, independentemente da faixa etária, além de abranger crianças e jovens afetados por esta condição. Está prevista uma expansão da cobertura desses dispositivos já no ano de 2023.

Uma bomba infusora de insulina consiste num dispositivo médico que permite a perfusão subcutânea contínua da insulina contida num reservatório descartável. Os modelos mais recentes incluem um sistema híbrido que ajusta automaticamente a perfusão da insulina aos níveis de glicose, medida continuamente por um sistema acoplado à própria bomba de insulina. Esta funcionalidade é especialmente importante durante a noite, reduzindo o risco de variação dos valores glicémicos.

Existem dois tipos distintos de sistemas de pâncreas artificial: os sistemas abertos e os sistemas fechados. Nos sistemas abertos, a bomba infusora de insulina administra uma quantidade pré-definida de insulina de forma contínua e, além disso, administra maiores quantidades de insulina para compensar as refeições ou para corrigir episódios de hiperglicémia. Este sistema aberto incorpora um algoritmo, que utiliza os dados da glicose obtidos. Quando deteta uma hipoglicémia iminente ou prevista, o sistema interrompe automaticamente a perfusão de insulina. Por outro lado, nos sistemas fechados, a bomba infusora de insulina ajusta automaticamente o débito basal ao longo das 24 horas, de acordo com as indicações fornecidas pelo algoritmo.

O primeiro dispositivo deste tipo foi aprovado pela FDA em 2016, para doentes com DMI. Este dispositivo consiste num sistema de *loop* fechado híbrido (MiniMed 670G da Medtronic), que mede os níveis de glicose a cada 5 minutos e gere a administração de insulina, consoante as necessidades (Figura 9). Devido à elevada sensibilidade dos biossensores, os sistemas terapêuticos contínuos de infusão de insulina subcutânea, têm a capacidade de interromper a infusão quando os níveis de glicose estão baixos, bem como atuar quando estão elevados. Proporcionam assim uma melhoria na qualidade de vida, visto que os doentes não necessitam de monitorizar continuamente os seus níveis de glicose e administrar insulina

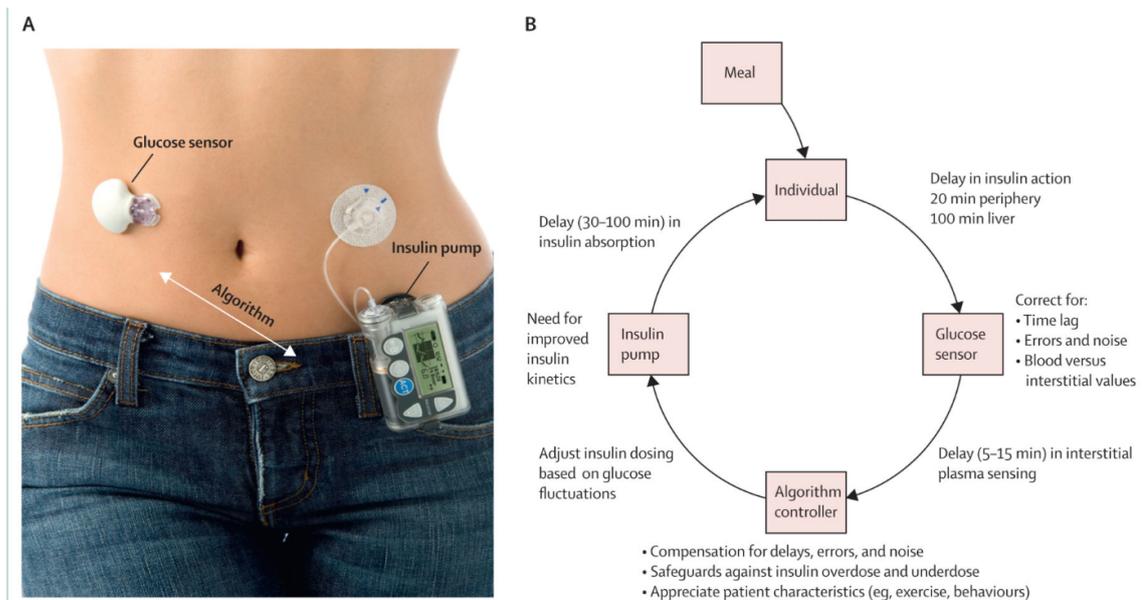


Figura 9. Pâncreas Artificial - Sistema de circuito fechado(A) Sistema de circuito fechado (B) Componentes ⁵¹

Em 2017 foram desenvolvidos 3 tipos de sistemas que simulam a função pancreática: o Sistema de Dispositivos de Suspensão de Limiar, o Sistema Somente Insulina e o Sistema de Controlo Bi-Hormonal. ⁵²

O Sistema de Dispositivos de Suspensão de Limiar proporciona a capacidade de suavizar uma redução abrupta da glicose, ao suspender a administração de insulina em situações de glicémia baixa. Porém, há a necessidade dos doentes monitorizarem os níveis de glicose e se necessário controlar os seus níveis através da dieta ou insulina. O Sistema Somente Insulina administra a insulina consoante as necessidades do doente de modo a atingir um nível adequado de glicose. Por sua vez, o Sistema de Controlo Bi-Hormonal inclui duas hormonas, a insulina e o glucagão.

O sistema mais recente aprovado pelo Infarmed, é o sistema MiniMed 780G. Este ajusta automaticamente a administração de insulina com base nas necessidades individuais. Proporciona assim, uma forma mais eficaz de estabilizar os níveis de glicose, conseguindo corrigir níveis elevados (Figura 10). Associado ao Guardian™ Sensor 3, mede os níveis de glicose a cada 5 minutos, o que corresponde a 288 vezes por dia, e fornece informações atualizadas para o utente e para a bomba de insulina sobre como estão os seus níveis de glicose e qual a respetiva tendência. ⁵³

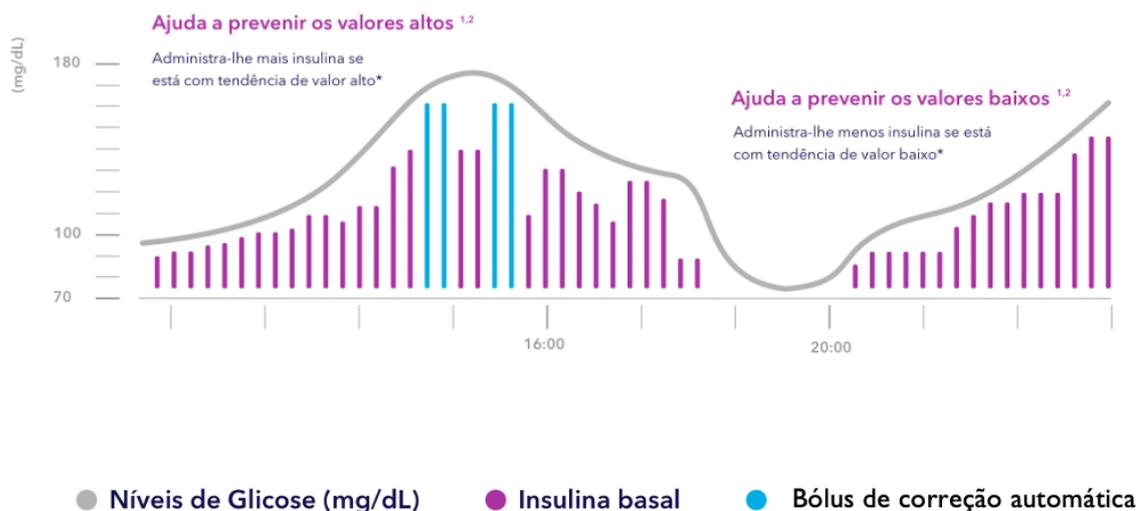


Figura 10. Sistema de pâncreas artificial ⁵⁴

De acordo com os estudos realizados, o uso do sistema MiniMed 780G corroborou a viabilidade de controlar a glicemia através de sistemas de “pâncreas artificial”. Este sistema demonstrou a sua eficácia em manter os níveis glicêmicos dentro dos intervalos desejados, prevenindo episódios de hipoglicemia e ainda resultando na redução do nível de HbA1c. Considerando a situação atual do controlo glicémico, torna-se evidente a possibilidade de alcançar níveis quase normais de glicemia. ^{55; 56; 57}

5.3 Avanços na Inteligência Artificial e Big Data para análise de dados glicêmicos

O recurso à Inteligência Artificial (AI) também se revela promissor, uma vez que a AI analisa continuamente os valores medidos de glicemia. Além disso, é capaz de antecipar situações de hipoglicemia e hiperglicemia, possibilitando decisões médicas preventivas.

A termo *Big Data* (megadados) refere-se ao vasto volume de informação presente e adicionada permanentemente à Web, e cujo conteúdo pode ser passível de análise. Quase metade dessa informação é relativa à saúde. Dado o elevado número de diabéticos na atualidade, bem como as perspectivas de crescimento futuro desse número, a informação que pode ser extraída relativamente à DM pode ser fundamental para análise e tomada de decisões futuras. Dada a considerável quantidade de informações disponíveis, o processamento exige ferramentas de análise especializadas e, nos dias atuais, a utilização da Inteligência Artificial (IA) emerge como uma ferramenta de grande relevância. Ensaios relevantes foram conduzidos a partir de bancos de dados diversos, tais como MEDLINE, EMBASE, Cochrane.

No entanto, é crucial não negligenciar a dimensão ética relacionada à utilização de dados pessoais, sobretudo aqueles que dizem respeito à saúde. Muitos dos sistemas atuais possibilitam a exportação de dados para dispositivos móveis, os quais podem ser utilizados em estudos epidemiológicos. Nesse contexto, é imperativo garantir a privacidade dos doentes na utilização desses dados, assegurando que sejam estritamente utilizados em estudos devidamente autorizados e fundamentados.

Foram também desenvolvidas aplicações (*apps*) destinadas a dispositivos móveis, que permitem a recepção e gestão de dados da DM. Uma dessas aplicações, a *mySugr* recebeu aprovação do INFARMED como dispositivo médico e proporciona um meio de gerir a doença para indivíduos com qualquer tipo de diabetes, embora tenha um maior interesse para os doentes com DMI. Os dados coligidos por essa aplicação podem ser sincronizados com o dispositivo de MCG Libre Freestyle 2 e serem exportados para um relatório, de modo a serem partilhados com um profissional de saúde. Além disso, a aplicação organiza graficamente indicadores como glicémia, consumo de hidratos de carbono e administrações de insulina.⁵⁸

6 CONCLUSÕES

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença metabólica crónica, caracterizada por elevados níveis de glicose no sangue, e é classificada em diferentes tipos, incluindo a DM tipo 1 (DMI) e tipo 2 (DM2), e outros menos frequentes. A prevalência crescente da diabetes exige o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e controlo, para lidar com o aumento esperado de casos no futuro.

Neste contexto, a auto-monitorização discreta (SMBG) ou a monitorização contínua da glicose (MCG) desempenham um papel crucial no controlo efetivo da diabetes, permitindo tratamento personalizado e a deteção de variações da glicémia, sobretudo de hipoglicémia. O uso de biossensores tem tido um crescimento significativo, e representa uma solução eficaz para o rastreio da diabetes, possibilitando uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Os biossensores de transdução eletroquímica apresentam inúmeras vantagens na monitorização da glicose, o que tem levado a um grande investimento no seu aperfeiçoamento, e na otimização das suas características de desempenho analítico. A evolução dos biossensores eletroquímicos para monitorização de glicose tornou possível a medição quantitativa da concentração de glicose no sangue total, utilizando enzimas como a glicose oxidase ou glicose desidrogenase. Após o desenvolvimento de biossensores chamados de 1ª geração, em que era utilizada a glicose oxidase, e se media o peróxido de hidrogénio resultante da redução do oxigénio (mediador natural), foram introduzidos mediadores artificiais (biossensores de 2ª geração) e, posteriormente, desenvolveram-se biossensores de terceira geração em que pode ocorrer a transferência direta de eletrão da enzima para a superfície do eléctrodo. Atualmente, destacam-se os avanços no desenvolvimento de biossensores vestíveis, e outros de natureza não invasiva.

Comparativamente ao SMBG, a MCG tem-se mostrado vantajosa em relação ao acompanhamento médico, proporcionando melhor controlo da glicémica em pacientes com DMI ou DM2. Entre as inovações, destaca-se o dispositivo médico FreeStyle Libre, um sistema avançado de monitorização contínua de glicose. Ele garante melhor controlo da hipoglicémia e fornece um perfil da glicémia do paciente ao longo de 24 horas durante 14 dias.

O crescente número de pessoas com diabetes e o volume de dados disponíveis tornam a Inteligência Artificial (IA) e o Big Data ferramentas importantes para a análise e tomada de decisões no tratamento da diabetes. No entanto, é fundamental garantir a ética e a privacidade dos dados pessoais, especialmente os de saúde.

Para pacientes com DMI, a administração de insulina é essencial para reduzir a glicemia no organismo. Atualmente, existem bombas de insulina e dispositivos híbridos (pâncreas artificial) que combinam a bomba de insulina com um sistema de controle contínuo da glicose. Esses sistemas permitem melhorar o controle dos níveis elevados de glicose e proporcionar uma melhor qualidade de vida, reduzindo a necessidade de monitorização contínua dos níveis de glicose para administrar insulina.

Apesar do grande desenvolvimento verificado na monitorização da glicemia, em particular nos últimos cinquenta anos, em simultâneo com os avanços científicos e tecnológicos, o futuro da monitorização da glicemia e controlo da diabetes passa por uma abordagem não invasiva, cada vez mais miniaturizada e de elevada portabilidade. O desenvolvimento de biossensores vestíveis e a exploração de outros fluidos biológicos para a determinação da glicemia é cada vez mais o objetivo final da investigação neste domínio, minimizando os constrangimentos diários e impacto na saúde dos doentes diabéticos.

BIBLIOGRAFIA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Diabetes** - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE - Classification and Diagnosis of Diabetes: **Standards of Medical Care in Diabetes -2022** - Diabetes Care. ISSN 19355548. 45:2022) S17–S38. doi: 10.2337/dc22-S002.
3. ATKINSON, Mark A.; EISENBARTH, George S.; MICHELS, Aaron W. - **Type 1 diabetes**. The Lancet. ISSN 1474547X. 383:9911 (2014) 69–82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
4. REVISTA PORTUGUESA DE DIABETES, 12(4), 24–38. - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2018/02/RPD-Vol-12-no-4-Dezembro-2017-Artigo-Revisão-pág-24-38.pdf>
5. ZHENG, Yan; LEY, Sylvia H.; HU, Frank B. - **Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications**. Nature Reviews Endocrinology. ISSN 1759-5029. 14:2 (2018) 88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
6. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - **Diabetes Atlas 10th edition** - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em www.diabetesatlas.org
7. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION – **Diabetes Facts** - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <https://idf.org/about-diabetes/facts-figures/>
8. SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA - **Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes** - Edição de 2023 - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em www.spd.pt. ISBN 9789899666320.
9. CHMAYSEM, Ayman et al. - **Insight into continuous glucose monitoring: from medical basics to commercialized devices**. Microchimica Acta. ISSN 14365073. 190:5 (2023). doi: 10.1007/s00604-023-05743-w.
10. FLETCHER, Barbara; GULANICK, Meg; LAMENDOLA, Cindy - **Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus**. The Journal of Cardiovascular Nursing. ISSN 0889-4655. 16:2 (2002) 17–23. doi: 10.1097/00005082-200201000-00003.
11. WU, Yanling et al. - **Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention**. International journal of medical sciences. ISSN 14491907. 11:11 (2014) 1185–1200. doi: 10.7150/ijms.10001.

12. ANTÃO, C. F., Gallego, R., & Caldeira, J. (2007). **Complicações renais da diabetes Mellitus**. Revista Portuguesa De Medicina Geral E Familiar, 23(5), 577–94. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v23i5.10407>
13. GLOVACI, Diana; FAN, Wenjun; WONG, Nathan D. - **Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease**. Current Cardiology Reports. ISSN 15343170. 21:4 (2019). doi: 10.1007/s11886-019-1107-y.
14. SOCIEDADE PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA DIABETES E METABOLISMO - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <https://www.spedm.pt>
15. KRUSE, Ingrid; EDELMAN, Steven - **Evaluation and Treatment of Diabetic Foot Ulcers** [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <http://www.care.diabetes.com>
16. Doença Cardiovascular no Diabetes Mellitus: **Análise dos Fatores de Risco Clássicos e Não-Clássicos** - Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51/2:257-267
17. SARAIVA, J.; GOMES, L.; CARVALHEIRO, M. - **Classificação e Diagnóstico da Diabetes Mellitus-O Que Há de Novo em 2010** - Revista Portuguesa de Diabetes, 5(2): 77- 82
18. YAZDANPANA, Sara et al. - **Evaluation of glycated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review**. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. ISSN 1040-8363. 54:4 (2017) 219–232. doi: 10.1080/10408363.2017.1299684.
19. VIEIRA, A. et al. - **Good Glucose Control in Type 1 Diabetes-What Does it Mean? What's the Role of Continuous Glucose Monitoring?** - Revista Portuguesa de Diabetes. 2010; 5 (3): 106-109
20. CARLSON, Anders L.; MULLEN, Deborah M.; BERGENSTAL, Richard M. - **Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. Diabetes Technology and Therapeutics**. ISSN 15578593. 19:S2 (2017) S4–S11. doi: 10.1089/dia.2017.0024.
21. KING, Paromita; PEACOCK, Ian; DONNELLY, Richard - **The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes** Br J Clin Pharmacol. 1999 Nov;48(5):643-8. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x. PMID: 10594464; PMCID: PMC2014359.
22. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE – **The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term**

complications in insulin-dependent diabetes Mellitus - Vol 329, Number 14, September 30, 1993

23. RISSO, Teresa; FURTADO, Cláudia - **Rational use of blood glucose test strips for self-monitoring in patients with diabetes mellitus: Economic impact in the Portuguese healthcare system.** *Diabetes Research and Clinical Practice*. ISSN 01688227. 134:2017) 161–167. doi: 10.1016/j.diabres.2017.07.001.

24. A Mortalidade por Diabetes em Portugal- **Mortality from Diabetes in Portugal** - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em www.actamedicaportuguesa.com.

25. PULLANO, Salvatore Andrea et al. - **Glucose biosensors in clinical practice: Principles, limits and perspectives of currently used devices.** *Theranostics*. ISSN 18387640. 12:2 (2022) 493–511. doi: 10.7150/thno.64035.

26. Administração Regional de Saúde do Centro - Boletim-N.-2-2019-Monitorizacao-da-glicemia-capilar-e-intersticial-na-diabetes-mellitus-tipo-2 [Acedido a 28 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.arscentro.min-saude.pt/>

27. TURNER, Anthony P. F. - **Biosensors: Sense and sensibility.** *Chemical Society Reviews*. ISSN 14604744. 42:8 (2013) 3184–3196. doi: 10.1039/c3cs35528d.

28. MONOŠIK, Rastislav; STRED'ANSKY, Miroslav; ŠTURDÍK, Ernest - **Application of electrochemical biosensors in clinical diagnosis.** *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. ISSN 10982825. 26:1 (2012) 22–34. doi: 10.1002/jcla.20500.

29. BARANWAL, Jaya et al. - **Electrochemical Sensors and Their Applications: A Review.** *Chemosensors*. ISSN 22279040. 10:9 (2022). doi: 10.3390/chemosensors10090363.

30. CLARKE, S. F.; FOSTER, J. R. - **A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus** - *Br J Biomed Sci*. 2012;69(2):83-93. PMID: 22872934.

31. KUMAR DAS, Saroj et al. – Review - **Electrochemistry and Other Emerging Technologies for Continuous Glucose Monitoring Devices.** *ECS Sensors Plus*. 1:3 (2022) 031601. doi: 10.1149/2754-2726/ac7abb.

32. LEE, Inyoung et al. - Continuous glucose monitoring systems - **Current status and future perspectives of the flagship technologies in biosensor research** -. *Biosensors and Bioelectronics*. ISSN 18734235. 181:2021). doi: 10.1016/j.bios.2021.113054.

33. GUILBAULT, G. G.; LUBRANO, G. J. - **An enzyme electrode for the amperometric determination of glucose.** *Analytica Chimica Acta*. ISSN 00032670. 64:3 (1973) 439–455. doi: 10.1016/S0003-2670(01)82476-4.
34. DANIEL C. HARRIS - **QUANTITATIVE CHEMICAL ANALYSIS** - Eighth Edition
35. TEYMOURIAN, Hazhir; BARFIDOKHT, Abbas; WANG, Joseph - **Electrochemical glucose sensors in diabetes management: An updated review (2010-2020).** *Chemical Society Reviews*. ISSN 14604744. 49:21 (2020) 7671–7709. doi: 10.1039/d0cs00304b.
36. WANG, Joseph - **Electrochemical glucose biosensors.** *Chemical Reviews*. ISSN 00092665. 108:2 (2008) 814–825. doi: 10.1021/cr068123a.
37. DIABETES WISE - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <https://diabeteswise.org/>
38. DIA MUNDIAL DA DIABETES - COMUNICADO DE IMPRENSA - INFARMED CHEGA A ACORDO PARA FINANCIAMENTO DO FREESTYLE LIBRE PARA DIABÉTICOS TIPO I - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1879176>
39. BECK, Roy W. et al. - **Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type I diabetes using insulin injections the diamond randomized clinical trial.** Em *JAMA - Journal of the American Medical Association*. [S.l.] : American Medical Association, 24 Jan. 2017
40. CENGIZ, Eda; TAMBORLANE, William V - **A Tale of Two Compartments: Interstitial Versus Blood Glucose Monitoring** - *Diabetes Technol Ther*. 2009 Jun;11 Suppl 1(Suppl 1):S11-6. doi: 10.1089/dia.2009.0002. PMID: 19469670; PMCID: PMC2903977.
41. ROSSETTI, Paolo et al. - **Estimating plasma glucose from interstitial glucose: The issue of calibration algorithms in commercial continuous glucose monitoring devices.** *Sensors*. ISSN 14248220. 10:12 (2010) 10936–10952. doi: 10.3390/s101210936.
42. PULLANO, Salvatore Andrea et al. - **Glucose biosensors in clinical practice: Principles, limits and perspectives of currently used devices.** *Theranostics*. ISSN 18387640. 12:2 (2022) 493–511. doi: 10.7150/thno.64035.
43. DEXCOM – **Dexcom G-** [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <https://www.dexcom.com/en-za>
44. MEDTRONIC – **Guardian Sensor** - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <https://www.medtronic-diabetes.com/en-gb>

45. ABBOTT - **Freestyle Libre** [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <https://www.freestyle.abbott/pt-pt/home.html>
46. EVERSENSE – **Eversense E3** -[Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <https://global.eversenseddiabetes.com>
47. DOMINGO-LOPEZ, Daniel A. et al. - **Medical devices, smart drug delivery, wearables and technology for the treatment of Diabetes Mellitus**. *Advanced Drug Delivery Reviews*. ISSN 18728294. 185:2022). doi: 10.1016/j.addr.2022.114280.
48. MING, Damien K. et al. - **Continuous physiological monitoring using wearable technology to inform individual management of infectious diseases, public health and outbreak responses**. *International Journal of Infectious Diseases*. ISSN 18783511. 96:2020) 648–654. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.086.
49. KIM, Jayoung; CAMPBELL, Alan S.; WANG, Joseph - **Wearable non-invasive epidermal glucose sensors: A review**. *Talanta*. ISSN 00399140. 177:2018) 163–170. doi: 10.1016/j.talanta.2017.08.077.
50. YAO, Huanfen et al. - **A contact lens with embedded sensor for monitoring tear glucose level**. *Biosensors and Bioelectronics*. ISSN 09565663. 26:7 (2011) 3290–3296. doi: 10.1016/j.bios.2010.12.042.
51. ATKINSON, Mark A.; EISENBARTH, George S.; MICHELS, Aaron W. - **Type 1 diabetes**. *The Lancet*. ISSN 1474547X. 383:9911 (2014) 69–82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
52. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – **Artificial Pancreas** - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <https://www.fda.gov/medical-devices/artificial-pancreas-device-system/types-artificial-pancreas-device-systems#TSDS> -
53. MEDTRONIC - **MiniMed™ 780G** - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em: <https://resources.cloud.medtronic-diabetes.com/sites/prd/files/documents/>
54. MEDTRONIC - **MiniMed™ 780G** - [Acedido a 28 agosto 2023] Disponível em <https://www.medtronic-diabetes.com/pt-PT/minimed-system/minimed-780g-system>
55. ARRIETA, Arcelia et al. - **Comparison of MiniMed 780G system performance in users aged younger and older than 15 years: Evidence from 12 870 real-world users**. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. ISSN 14631326. 24:7 (2022) 1370–1379. doi: 10.1111/dom.14714.

56. MATEJKO, Bartłomiej et al. - **Transitioning of People With Type I Diabetes From Multiple Daily Injections and Self-Monitoring of Blood Glucose Directly to MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System: A Two-Center, Randomized, Controlled Study.** *Diabetes Care*. ISSN 19355548. 45:11 (2022) 2628–2635. doi: 10.2337/dc22-0470.
57. LOMBARDO, Fortunato et al. - **MiniMed 780G Six-Month Use in Children and Adolescents with Type I Diabetes: Clinical Targets and Predictors of Optimal Glucose Control.** *Diabetes Technology & Therapeutics*. ISSN 1520-9156. 25:6 (2023) 404–413. doi: 10.1089/dia.2022.0491.
58. DEBONG, Fredrick; MAYER, Harald; KOBER, Johanna - **Real-World Assessments of mySugr Mobile Health App.** *Diabetes Technology & Therapeutics*. ISSN 1520-9156. 21:S2 (2019) S2-35-S2-40. doi: 10.1089/dia.2019.0019.