

Eduardo Figueiró e Abrantes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Papel da Disfunção Mitocondrial e do Stress do Retículo Endoplasmático na Resistência à Insulina” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Augusto Costa, da Dra. Karina Custódio e do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eduardo Figueiró e Abrantes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Papel da Disfunção Mitocondrial e do Stress do Retículo Endoplasmático na Resistência à Insulina” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Augusto Costa, da Dra. Karina Custódio e do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Eduardo Figueiró e Abrantes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012143204, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Papel da disfunção mitocondrial e do stress do retículo endoplasmático na resistência à insulina” 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, 12 de setembro de 2017.

Eduardo Figueiró e Abrantes

(Eduardo Figueiró e Abrantes)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor José Custódio, pela ajuda dada na elaboração da monografia;

Ao Dr. José Miguel, diretor técnico da Farmácia Cruz, pela oportunidade de estagiar na Farmácia Cruz e ainda pelo apoio e orientação ao longo de todo o estágio;

À Dra. Karina Custódio e à equipa técnica da Farmácia Cruz, pela disponibilidade com que me receberam e por todos os ensinamentos, opiniões e críticas que me fizeram evoluir enquanto pessoa e profissional;

Ao Dr. Augusto Costa, por me ter dado a oportunidade de realizar o meu estágio curricular na Phagecon;

À Dra. Sandra Lourenço e ao resto do Departamento de Assuntos Regulamentares, pelo apoio dado nesta fase profissional;

À minha família, que sempre me apoiou e que nunca deixou de acreditar nas minhas capacidades.

Aos meus amigos, por estarem presentes nos bons e maus momentos e que tanto me ajudaram a crescer.

Índice

Introdução geral.....	5
Capítulo I: Relatório de Estágio – Phagecon.....	7
Abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. Análise SWOT.....	10
2.1 Pontos Fortes (<i>Strenghts</i>)	11
2.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	13
2.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	14
2.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	15
3. Conclusão	16
4. Bibliografia.....	17
Capítulo II: Relatório de Estágio – Farmácia Cruz.....	18
Abreviaturas/Estrangeirismos	19
1. Introdução	20
2. Análise SWOT.....	21
2.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	22
2.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	25
2.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	26
2.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	27
3. Casos Práticos	29
3.1. Caso Prático 1: Tratamento da diarreia.....	29
3.2. Caso Prático 2: Tratamento da infecção urinária	30
3.3. Caso prático 3: Dores de cabeça e rinite alérgica.....	30
4. Conclusão	31
5. Bibliografia.....	32
6. Anexos.....	33
Capítulo III: Papel da disfunção mitocondrial e do stress do retículo endoplasmático na resistência à insulina.....	34
Resumo	35
Abstract.....	36
Abreviaturas	37
1. Introdução	38
2. Resistência à insulina	40
3. Mitocôndria	41
3.1. Função	41

3.2.	Disfunção mitocondrial e resistência à insulina.....	42
3.3.	Disfunções mitocondriais no músculo esquelético.....	43
3.4.	Disfunções mitocondriais no fígado	45
4.	Retículo Endoplasmático	46
4.1.	Função	46
4.2.	Stress do Retículo Endoplasmático e resistência à insulina	47
4.3.	Stress do retículo endoplasmático no músculo esquelético.....	48
4.4.	Stress do Retículo endoplasmático no fígado	50
5.	Mitocôndria associada à membrana do Retículo Endoplasmático (MAM)	52
6.	Conclusão	54
7.	Bibliografia.....	56

Introdução geral

No âmbito da unidade curricular “Estágio” procedi à elaboração do presente *Relatório de estágio e Monografia intitulada de ‘Papel da disfunção mitocondrial e do stress do retículo endoplasmático na resistência à insulina’* que visa finalizar o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Este documento está dividido em três capítulos. O primeiro capítulo aborda o estágio realizado durante três meses na Phagecon, uma consultora farmacêutica que tem como finalidade solucionar questões relacionadas com assuntos regulamentares, técnicos e científicos do medicamento. Optei pela área de assuntos regulamentares do medicamento, por ser uma área muito abrangente e que me proporcionaria uma visão global da indústria farmacêutica. Os assuntos regulamentares do medicamento são fundamentais, não só nos processos de desenvolvimento, registo, acesso ao mercado, informação e apoio aos profissionais de saúde, mas também na monitorização da utilização dos medicamentos de uso humano. A partir da tradução e atualização de vários documentos informativos, pude, então, compreender a importância que os assuntos regulamentares têm na sociedade, uma vez que asseguram que todos os produtos de saúde detenham a documentação e as medidas necessárias à sua integração no mercado. Foi durante a preparação desta documentação, mais especificamente no que diz respeito aos medicamentos antidiabéticos orais, que decidi o tema da minha monografia. É importante salientar que esta é uma área de investigação bastante atrativa, pois permite não só proceder ao desenvolvimento de novos fármacos e estratégias terapêuticas, como também adquirir mais e melhores conhecimentos relativamente à diabetes.

No capítulo dois irão constar não só as atividades realizadas na Farmácia Cruz, como também uma breve análise SWOT relativa ao respetivo estágio. No decorrer deste apercebi-me que a população diabética tem vindo a aumentar, muito devido à redução da atividade física, a estilos de vida não saudáveis e a alterações na alimentação. Assim, pude então constatar o importante papel do farmacêutico no aconselhamento e na medição de parâmetros bioquímicos nesta população. Atendendo à minha experiência foi-me possível contactar maioritariamente com diabéticos do tipo 2.

Por último no capítulo três, após uma pesquisa aprofundada sobre a diabetes do tipo 2, constatei que a resistência à insulina é um dos grandes fatores do desenvolvimento deste tipo de diabetes, podendo ser causada por acumulação lipídica, stress oxidativo, disfunções

mitocôndrias e *stress* do retículo endoplasmático. Desta forma, considerei, então, interessante, e uma mais valia pessoal e profissional, aprofundar os meus conhecimentos neste tema, razão pela qual optei pelo desenvolvimento do mesmo na minha monografia.

Capítulo I: Relatório de Estágio
Phagecon

Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ARM – Assuntos Regulamentares do Medicamento

BPCA – *Best Pharmaceuticals for Children Act*

CTD – *Common Technical Document*

eCTD – *electronic Common Technical Document*

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA – *Food and Drug Administration*

FI – Folheto Informativo

ICH – Conferência Internacional de Harmonização

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PREA – *Pediatric Research Equity Act*

QRD – *Quality Review of Documents*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SMUH-ALTER – Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano – Alterações

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

A profissão farmacêutica insere-se em diferentes campos: farmácia comunitária, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, análises clínicas, entre outros, fazendo com que esta Unidade Curricular, “Estágio Curricular”, seja muito importante para a vida profissional futura do estudante, uma vez que, de acordo com a Portaria n.º 528/88, o estágio tem como objetivo o contacto direto dos alunos com as áreas de formação profissional consideradas no curso e a integração no futuro meio profissional ¹.

No âmbito desta unidade, foi dada a oportunidade de realizar, para além do estágio em farmácia comunitária, outro estágio noutra área farmacêutica, optando, então, pela área da Indústria farmacêutica, mais propriamente no sector de Assuntos Regulamentares.

Assuntos Regulamentares é um exercício farmacêutico que contempla vários aspetos regulamentares associados ao registo do medicamento. Tem como objetivo solucionar questões relacionadas com a utilização de normas e procedimentos regulamentares da União Europeia e Conferência Internacional de Harmonização (ICH); pedidos de autorização de introdução no mercado (AIM) segundo vários procedimentos (centralizado, descentralizado, reconhecimento mútuo e nacional); alterações aos termos de uma AIM, entre outras ².

O meu estágio curricular decorreu na Phagecon - Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda., e iniciou-se no dia 9 de janeiro de 2017 e terminou no dia 31 de março de 2017, tendo efetuadas 455 horas na totalidade. Foi a Dra. Sandra Lourenço que coordenou o meu estágio, a quem agradeço desde já por todo o apoio e ensinamentos que me transmitiu.

A Phagecon é uma consultoria farmacêutica fundada em 2006 em Coimbra. Tem como objetivo principal fornecer às indústrias farmacêuticas vários serviços farmacêuticos especializados como solucionar pedidos relacionados com assuntos regulamentares, técnicos e científicos ³.

A Phagecon divide-se em quatro departamentos: *Pharmacovigilance Department* (PVD), *Scientific Affair Department* (SAD), *Quality Assurance Department* (QAD) e *Regulatory Affairs Department* (RAD), sendo, este último, o departamento onde realizei o meu estágio.

Durante o período de estágio desempenhei diversas tarefas, tais como:

- Elaboração de traduções técnicas nas línguas oficiais da União Europeia (UE), principalmente de português para inglês e vice-versa;

- Revisão de folhetos informativos (FI) e de resumos de característico de medicamentos (RCM) de acordo com o documento *Quality Review of Documents* (QRD), disponibilizado pela página *online* da Agência Europeia do Medicamento (EMA);
- Tipificação e submissão de pedidos de alterações aos termos de AIM através do portal eletrónico Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano - Alterações (SMUH-ALTER) disponibilizado pelo INFARMED;
- Preparação da documentação, não só de pedidos de alterações aos termos de AIM, como também renovações de AIM;
- Atualização de cadeias de fabrico através do portal eletrónico SMUH-ALTER disponibilizado pelo INFARMED;
- Atualização da codificação dos dispositivos médicos;
- Preparação da documentação para isenções da aplicação do *Sunset clause*;
- Validação de certificados de análise.

De referir, ainda, que tive a oportunidade contactar com inúmeros Regulamentos, Diretivas, *Guidelines* e Leis, entre elas a Diretiva 2001/83/EC, o *Notice to Applicants*, o Decreto-Lei nº176/2006 e todos os documentos associados à informação do medicamento que se encontram na página *online* da EMA.

Estagiar na Phagecon permitiu-me, para além de testar os meus conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), também adquirir competências de forma a que no futuro próximo desempenhe um exercício profissional de qualidade.

Este relatório tem como finalidade expor uma análise crítica SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) acerca do estágio curricular realizado durante 3 meses.

2. Análise SWOT

Uma análise SWOT consiste na identificação de pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*). Esta análise é um método de planeamento estratégico que permite conhecer quais os pontos fortes a fortalecer, os pontos fracos a resolver, as oportunidades a potenciar e explorar e ainda saber quais as ameaças a ter em conta⁴.

Esta a análise pode ser dividida em dois tipos de análise: a interna (pontos fortes e pontos fracos) e a externa (oportunidades e ameaças), sendo que, a partir destas, a Phagecon poderá delinear objetivos e estratégias nos próximos estágios de forma a garantir uma melhor qualidade⁵.

2.1. Pontos Fortes (Strenghts)

Os pontos fortes do estágio, que de seguida enumerarei, são características positivas do estágio e que poderá favorecer o mesmo num futuro próximo.

Utilização da Língua Inglesa

Como é do nosso conhecimento, a língua inglesa é uma ferramenta muito útil na vida quotidiana, não só por ser considerado uma língua global, que permite comunicar entre pessoas de todo mundo, mas também por ser considerado uma língua da tecnologia e da ciência.

Uma das tarefas que realizei durante o meu estágio, como referi anteriormente, foi a realização de traduções de documentos técnicos de português para inglês e vice-versa. O facto de ter contactado com documentação em inglês, quer na tradução de documentação, quer como nos regulamentos disponibilizados pela EMA, possibilitou alargar o meu vocabulário inglês técnico, que inicialmente não era o mais vasto.

Este desenvolvimento da minha competência em relação à língua inglesa foi sem dúvida um dos pontos fortes do estágio.

Aplicação dos conhecimentos aprendidos

Outro ponto forte a salientar está relacionado com presença da unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM) no plano de estudos do MICEF, lecionada pelo Professor Doutor João José Sousa. Esta cadeira foi uma mais-valia pois permitiu uma melhor integração no RAD.

Com este estágio, consegui colocar em prática os conhecimentos adquiridos nas aulas teóricas e práticas da cadeira ARM, revelando-se então de grande utilidade. Consegui aplicar, principalmente, alterações aos termos de AIM e renovações de AIM e o formato *Common Technical Document* (CTD).

Este último é um documento técnico comum que permite a organização, em módulos, de um pedido de autorização de introdução no mercado de medicamentos para

uso humano⁶. Tem como finalidade, ainda, harmonizar os procedimentos entre as Autoridades Regulamentares e a Indústria Farmacêutica de forma a eliminar, não só os atrasos o desenvolvimento dos medicamentos, mas também a duplicação de estudos. Tive o privilégio de participar na elaboração dos módulos 1 e 2.

Submissão de pedidos de alterações de AIM

Uma atividade que tive oportunidade de realizar com alguma frequência durante o período do meu estágio foi a submissão de alterações aos termos de AIM, que são precedidos de procedimentos padronizados e posteriormente devem ser avaliados e autorizados pela INFARMED.

Estas alterações são importantes na fase pós-AIM, uma vez que, a documentação tem que estar sempre atualizada de forma a garantir qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Podemos encontrar 5 tipos de alterações de AIM: alterações menores de tipo IA, alterações menores de tipo IB, alterações maiores de tipo II, extensões e restrições urgentes de segurança. A submissão destes efetua-se através do portal eletrónico Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano - Alterações (SMUH-ALTER) disponibilizado pelo INFARMED⁷.

A meu ver, destaco esta atividade como sendo um ponto forte do meu estágio, pois, como disse anteriormente, foi uma tarefa que realizei com alguma frequência e ainda despertou a minha curiosidade pelas diferentes atividades que a empresa oferece.

Formação

Uma atividade que me deram oportunidade de realizar durante o estágio curricular foi de conceder uma pequena formação ao meu departamento acerca das diferenças entre os incentivos nos medicamentos órfãos e pediátricos da EMA e da *Food and Drug Administration* (FDA).

Com esta formação percebi, de uma forma geral, que os incentivos para os medicamentos órfãos passam por exclusividades de mercado, isenção/redução de taxas e procedimentos de AIM mais rápidos, existindo uma grande diferença entre a EMA e FDA: a oferta de um *voucher* por parte da FDA caso haja aprovação de um medicamento para uma doença pediátrica rara, e que poderá ser trocado por uma revisão prioritária de um pedido de AIM para um medicamento totalmente diferente. É também importante de referir de que os critérios de designação para os medicamentos órfãos são diferentes entre as duas agências^{8,9}. Já para os medicamentos pediátricos, os incentivos da EMA são normalmente

extensões dos certificados complementares de proteção e/ou conceder anos de exclusividade de dados e de mercado. Na FDA, existe duas legislações: a *Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)*, que incentiva a indústria farmacêutica a concluir os estudos em crianças, proporcionando mais 6 meses de exclusividade, e a *Pediatric Research Equity Act (PREA)* que confere à FDA a autoridade para exigir aos fabricantes de completarem os estudos em crianças para as mesmas indicações nos adultos^{10,11}.

De um modo geral, esta experiência foi extremamente motivadora e enriquecedora.

2.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

Já os pontos fracos, são pontos negativos que considereei aquando da realização do meu estágio curricular e que podem ser melhorados de forma a garantir um estágio de melhor qualidade no futuro:

Duração da Frequência do Estágio (3 meses)

Considero a duração do estágio, que é, por acordo das entidades, de 3 meses, como um ponto fraco uma vez que não consegui aprender tudo o que tinha para aprender não só devido aos assuntos regulamentares serem uma vasta área, mas também por achar pouco tempo para a integração do estagiário na entidade, na perceção das tarefas e na assimilação de determinados conceitos. Durante o meu período de estágio gostaria de ter tido mais tempo para trabalhar no *electronic Common Technical Document (eCTD)* ou mais preparações de documentação do CTD.

Apesar disso, o tempo foi o suficiente para conseguir uma autonomia no trabalho e contactar de forma próxima com o papel desempenhado pela Phagecon na resolução de pedidos relacionados com assuntos regulamentares, técnicos e científicos.

Plano de estágio integrado

Um plano de estágio visa garantir de que o estudante realize o estágio de forma a alcançar objetivos desenhados pela empresa e ainda desenvolver qualidades e conhecimento.

Na minha opinião, durante o meu período de estágio, não existia um plano de estágio integrado. Aquando dos tempos mortos poderia ter realizado mais tarefas relacionadas com os Assuntos Regulamentares.

Acesso à rede

No que diz respeito à base de dados da Phagecon, considere um dos pontos fracos do meu estágio a limitação do acesso à rede. O acesso reduzido à rede da Phagecon limitou-me em certos trabalhos que poderia ter realizado. Houve certos momentos em que poderia ter realizado mais trabalhos relacionados com Assuntos Regulamentares, mas não conseguia.

No meu ponto de vista, este pormenor pode bem facilmente ser resolvido no próximo estágio de forma a garantir de que o estudante farmacêutico não esteja limitado e consiga realizar todos os trabalhos propostos.

2.3. Oportunidades (*Opportunities*)

As oportunidades que irei mencionar são aspetos positivos com potencial a serem desenvolvidos ou melhorados de forma que possam constituir Pontos Fortes no futuro.

Assuntos Regulamentares, uma saída profissional

No decorrer da realização do meu Estágio Curricular na Phagecon consegui perceber de que Assuntos Regulamentares é uma das áreas farmacêuticas com mais saída profissional a nível da Indústria Farmacêutica. Os ARM contemplam vários aspetos não só a cerca do registo do medicamento, mas também o acompanhamento e manutenção do ciclo de vida dos produtos e a garantia de conformidade regulamentar e logo é considerado uma vasta área.

Durante o estágio trabalhei muito na preparação da documentação do CTD, mais especificamente o Módulo 1 (Administrativos) e o Módulo 2 (Resumos), mas gostaria de ter tido contacto com os outros módulos do CTD: Módulo 3 (Qualidade), Módulo 4 (Relatórios de estudos não clínicos) e Módulo 5 (Relatórios de estudos clínicos). Considero que o contacto com vários setores melhora tanto a qualidade do estágio como também o desenvolvimento de qualidades e conhecimento por parte do estagiário.

Plano de estágio integrado

Como dito anteriormente, o plano de estágio é um elemento crítico para o sucesso de um estágio quer curricular, quer profissional. Penso que um plano de estágio bem estruturado leva consequentemente a um estágio bem-sucedido.

Durante o estágio, senti a falta de um plano de estágio e por isso coloco este ponto como um aspeto a ser melhorado.

Formação

A realização de formações por parte do estagiário permite não só desenvolver interesse à cerca do ponto em questão, mas também adquirir conhecimentos e desenvolver as suas competências. Penso que seja importante a integração deste tipo de atividade num estágio curricular de forma a aumentar a proatividade e o dinamismo, permitindo adquirir competências que impelem ao aumento da produtividade e inovação. Além destas vantagens, ainda motiva o estagiário, ensinando-lhe a gostar da área do estágio em causa.

Pela minha experiência, a formação ofereceu uma oportunidade de conhecer a realidade regulamentar dos medicamentos órfãos e pediátricos e que num futuro próximo pode ser uma mais valia.

2.4. Ameaças (*Threats*)

As ameaças são pontos externos negativos, que, num futuro próximo, podem lesar a qualidade do estágio e ainda prejudicar o desempenho e o alcance dos objetivos do estágio curricular. Nesta última secção irei descrever quais as ameaças que o estágio poderá enfrentar.

Duração do estágio

Apesar da oportunidade de realizar um segundo estágio curricular, creio que um estágio em Indústria Farmacêutica deveria ter mais do que 3 meses de forma a que não só o estudante consiga gradualmente integrar conhecimentos e competências de forma autónoma para as tarefas do dia-a-dia, mas também para que a empresa tenha o tempo necessário de se adaptar ao perfil do estagiário.

É de salientar que, o tempo de estágio oferecido pelo atual MICF em Indústria Farmacêutica, não nos prepara para a realidade profissional, pelo que a carência de uma formação prática representa, assim, um ponto fraco e um ameaça aos estudantes de Ciências Farmacêuticas.

Sistema de informática

Ao longo do estágio apercebi-me de que o funcionamento portal eletrónico SMUH-ALTER disponibilizado pelo INFARMED tinha algumas falhas e que, por vezes, os próprios serviços do INFARMED de resolução de incidentes informáticos eram demorados, comprometendo, assim, as tarefas concedidas, tais como a submissão de pedidos de alterações aos termos de AIM e a atualização de cadeias de fabrico.

Considero, então, este ponto uma ameaça, pois neste caso a Phagecon não tem como resolver o problema, uma vez que o problema é externo (INFARMED), prejudicando o rendimento do estagiário.

3. Conclusão

Após o término do meu primeiro período de estágio curricular realizado na Phagecon, posso concluir que a experiência obtida foi muito positiva e muito enriquecedora. Não só permitiu fortalecer todos os conhecimentos que adquiri ao longo do curso, mas também desenvolver competências importantes para o meu futuro profissional, pessoal e social.

Estes três meses de estágio permitiram desenvolver tanto o meu conhecimento da língua inglesa, como também a minha gestão de tempo, a minha organização e a minha confiança e motivação necessárias para o futuro profissional.

No que diz respeito aos Assuntos Regulamentares, estes são um campo muito importante na Indústria Farmacêutica pois asseguram que todos os medicamentos tenham uma documentação necessária para que possam ser introduzidos no mercado.

Com este relatório de estágio, penso que consegui realizar uma boa identificação e análise dos Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças relativos ao estágio efetuado. É de salientar novamente, que os Pontos Fracos identificados devem ser considerados críticas construtivas e que as Oportunidades devem ser potenciadas com o objetivo de aperfeiçoar o estágio no futuro.

Finalmente, nunca é demais agradecer a todos os que me apoiaram nesta etapa enquanto estagiário. Muito obrigado!

4. Bibliografia

1. Ordem dos farmacêuticos - Portaria N.º 528/88 relativa ao grau de licenciado em Ciências Farmacêuticas. Acedido a 12 de abril de 2017. Disponível em: <http://arquivo.ordemfarmaceuticos.pt/archeevo/details?id=1004540&ht=porto>.
2. Universidade de Coimbra - Assuntos Regulamentares do Medicamento. Acedido a 12 de abril de 2017. Disponível em: https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/77422/17341/2017-2018?common_core=true&type=ram&id=1172.
3. Phagecon. Acedido a 12 de abril de 2017. Disponível em: <http://www.phagecon.pt/>
4. Pickon, D.W.; Wright, S., 1998. What 's swot in strategic analysis? Strategic Change, 7(2), 101–109.
5. Leigh, D., 2010. SWOT Analysis, Handbook of Improving Performance in the Workplace, 2, 115-140.
6. European Medicines Agency - Volume 2B, Notice to Applicants, Medicinal products for human use (2008). Disponível em: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf
7. Infarmed - Alterações aos termos de AIM / Transferência de titular. Acedido a 12 de abril de 2017. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim
8. European Medicines Agency - Orphan designation. Acedido a 12 de abril de 2017. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp
9. Food and Drug Administration - Developing Products for Rare Diseases & Conditions. Acedido a 12 de abril de 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>
10. European Medicines Agency - Paediatric medicines: Overview. Acedido a 12 de abril de 2017. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000023.jsp&mid=Wc0b01ac05800240cd.
11. Food and Drug Administration - Pediatric Regulations. Acedido a 12 de abril de 2017. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cderworld/index.cfm?action=newdrugs:main&unit=4&lesson=1&topic=8>

Capítulo II: Relatório de Estágio
Farmácia Cruz

Abreviaturas/Estrangeirismos

ACSS – Centro de Conferência de Faturas da Administração Central de Sistemas de Saúde

ANF – Associação Nacional das Farmácias

FS – Farmacêutica Substituta

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Opportunities – Oportunidades

SNS – Sistema Nacional de Saúde

Strengths – Pontos Fortes

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Threats – Ameaças

Weaknesses – Pontos Fracos

I. Introdução

A Farmácia Comunitária é um dos campos farmacêuticos mais importante no que toca aos cuidados de saúde, não só porque permite melhorar a qualidade de vida dos utentes, como também permite ao farmacêutico, como especialista do medicamento, educar e acompanhar os utentes e ainda aconselhar sobre o uso racional dos fármacos. De acordo com o artigo 9º do código deontológico da ordem dos farmacêuticos, o dever geral do farmacêutico, como agente de saúde pública, é de ‘executar todas as tarefas que ao medicamento concernem, todas as que respeitam às análises clínicas ou análises de outra natureza de idêntico modo suscetíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde’¹.

Este relatório insere-se no âmbito do Estágio Curricular em farmácia comunitária do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Este estágio curricular é muito importante na vida do estudante: permite consolidar os conhecimentos obtidos ao longo dos cinco anos do MICF e colocá-los em prática, aprender novas responsabilidades e adquirir competências importantes para contactar com a realidade do mercado de trabalho.

O meu estágio em farmácia comunitária realizou-se na Farmácia Cruz, em Cantanhede, entre o dia 3 de abril a dia 4 de agosto. A equipa da farmácia é composta pelo Diretor Técnico, a Farmacêutica Substituta, sete Farmacêuticos, dois Técnicos de Farmácia e uma Técnica auxiliar de Farmácia.

A Farmácia Cruz faz parte de um grupo de farmácias incluindo farmácias como Farmácia São Cosme e Farmácia São Damião. Tive a oportunidade de realizar uma pequena parte do estágio, na Farmácia São Damião, que se situa em Cordinhã.

Durante o período do estágio desempenhei diversas tarefas, tais como:

- Atendimento e dispensa de medicamentos com receita e sem receita;
- Receção de encomendas e armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde;
- Preparação de encomendas diárias;
- Preparação de manipulados e preenchimento da respetiva ficha de preparação e rótulos de acordo com as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados;

- Verificação e atualização de datas de validade e separação dos produtos a expirar;
- Preparação do receituário;
- Fecho dos contentores do Valormed e preenchimento das suas fichas;
- Determinações de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

Ao longo do estágio deparei-me rapidamente com a importância do aconselhamento farmacêutico. Este tem como componentes gerais a educação para a saúde, a orientação farmacêutica, a dispensa, a entrevista e o seguimento/acompanhamento do uso dos medicamentos. Durante o atendimento, o farmacêutico deve adotar um tipo de comunicação que seja científico, mas ao mesmo tempo simples de modo a que os utentes consigam interpretar a mensagem passada. Deve-se, antes da dispensa de qualquer medicamento, tentar perceber a situação que levou o utente à farmácia com o intuito de o farmacêutico dispensar a correta medicação e ainda otimizar a terapia medicamentosa e resolver problemas relacionados com os medicamentos.

O objetivo deste relatório é avaliar e criticar construtivamente o meu estágio curricular a partir de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) de modo a que num futuro próximo se alcance não só os objetivos do estágio, mas também se melhore a sua qualidade.

2. Análise SWOT

A análise SWOT é uma análise construtiva que permite identificar e analisar os fatores internos (pontos fortes e pontos fracos) e externos (oportunidades e ameaças) que tenham impacto na qualidade do estágio². E, portanto, esta análise SWOT tem como objetivo a avaliação do meu estágio curricular em farmácia comunitária.

A partir desta análise, espero que a Farmácia Cruz consiga fortalecer os pontos fortes (*Strengths*), minimizar os pontos fracos (*Weaknesses*), tirar proveito das oportunidades (*Opportunities*) e ter em conta das ameaças (*Threats*) de forma a garantir que, num futuro próximo, o estagiário consiga atingir um bom desempenho no estágio e alcance os objetivos do mesmo³.

2.1. Pontos Fortes (Strengths)

Neste tópico anunciarei os aspetos positivos que tiveram relevância na realização deste estágio e que poderão ser importantes para o meu percurso profissional.

Dossier do estagiário

No meu ponto de vista, um grande ponto forte do estágio que realizei na Farmácia Cruz foi a existência de um dossier do estagiário, onde se podia encontrar vários protocolos de indicação farmacêutica, circulares relativas a gripes, hepatite e entre outros, caracterização de situações usuais na farmácia, normas relativas à dispensa do medicamento e produtos de saúde, guia prático de 'Medicamentos e Idosos', e outros documentos. Este dossier permitiu-me não só desenvolver certos pontos fracos, mas também relembrar e consolidar os conhecimentos obtidos durante a faculdade.

Duração do estágio

Considero que a duração do estágio em farmácia comunitária seja um Ponto Forte do estágio pois permite desenvolver mais conhecimentos e competências nessa mesma área. Ainda permite tirar proveito de todas as atividades associadas ao farmacêutico, como o aprovisionamento/armazenamento, a dispensa de medicamento ao público, preparação de medicamentos, gestão, entre outros.

Além da aquisição de competências, o tempo foi o necessário para conseguir autonomia e desenvolver responsabilidades de forma a resolver situações relacionadas com o dia de um farmacêutico comunitário.

Farmácia São Damião

Na minha opinião, a realização do estágio numa outra farmácia foi tanto uma experiência enriquecedora como também estimulante e, por esses motivos, este ponto encontra-se nos pontos fortes. A Farmácia São Damião, que se situa em Cordinhã, permitiu não só contactar com outro tipo de utentes, maioritariamente população idosa, mas também realizar a conferência do receituário, o qual talvez não fosse possível fazer na farmácia Cruz de uma forma tão clara, uma vez que a mesma é bastante movimentada.

O controlo do receituário é uma tarefa de extrema importância para a farmácia, uma vez que, permite à farmácia ser reembolsada pelo Estado se obedecer a critérios descritos na Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Um dos critérios que está descrito nessa norma é que a receita, independentemente do tipo, para ser validada e dispensada deverá conter informação relativa à numeração, à identificação do médico prescriptor, ao local de prescrição, aos dados do utente, à entidade financeira responsável, à identificação do medicamento, à posologia e duração do tratamento, às participações especiais (caso existam), ao número de embalagens, à data da prescrição e validade da prescrição⁴.

Após a verificação do receituário a farmácia terá que enviar, mensalmente, ao Centro de Conferência de Faturas da Administração Central de Sistemas de Saúde (ACSS) uma fatura, uma nota de crédito/débito, uma relação resumo de lotes, os verbetes de identificação e as respetivas receitas médicas que dizem respeito ao SNS, isto no caso de as receitas serem materializadas. Quando as receitas são desmaterializadas, estas são enviadas diretamente pelo SIFARMA 2000[®] para a ACSS. As receitas de outros organismos são enviadas para a ANF.

SIFARMA 2000[®]

O SIFARMA 2000[®] é o software utilizado nos computadores da Farmácia Cruz, tratando-se de uma ferramenta com bastantes funcionalidades, como atendimento ao público, criação de encomendas e receção das mesmas, devoluções, consultar e elaborar a listagem de verificação de prazos de validade, entre outras funções. Este *software* ainda disponibiliza informações científicas relativas à composição qualitativa e quantitativa do produto de saúde, à sua posologia, indicações terapêuticas, precauções, possíveis interações e contraindicações, permitindo promover o aconselhamento no ato da dispensa e, assim, uma maior interação entre os farmacêuticos e o utente.

Uma outra funcionalidade importante do SIFARMA 2000[®] é a possibilidade de criar fichas de clientes, onde se podem colocar dados importantes relativos a cada utente, permitindo que o mesmo tenha um acompanhamento mais personalizado.

Apesar de inicialmente ter sentido dificuldades, no final do estágio este programa permitiu-me desenvolver competências que poderão ser úteis para o futuro e ainda contribuiu para que aumentasse a minha confiança no atendimento ao público, que não tinha no início do estágio, e por esses motivos, penso que seja um ponto forte.

Formações

De acordo com o artigo 12º do código deontológico da ordem dos farmacêuticos, o farmacêutico, como agente de saúde pública, 'deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade, por forma que possa desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais perante a sociedade'¹, e por esses motivos, este deverá procurar frequentar o máximo de formações que lhe for possível.

Na realização do meu estágio tive a oportunidade de assistir a pequenas formações dadas por vários delegados de informação médica direcionado para a cosmética, suplementação alimentar, proteção solar, insuficiência venosa, produtos de higiene íntima, entre outros. Para além destas formações realizadas na farmácia, tive ainda a oportunidade de participar em formações fora da farmácia.

Considero este tipo de experiências, um ponto forte do estágio porque permitiu-me não só conhecer novos produtos como também desenvolver capacidades úteis para melhorar os atendimentos.

Variedade de funções

Na minha opinião, um dos pontos fortes do meu estágio foi a diversidade de tarefas que tive a oportunidade de executar na Farmácia Cruz, como a receção de encomendas, arrumação dos produtos, gestão de *stock*, medição de parâmetros bioquímicos, atendimento ao público, entre outros.

As primeiras fases do estágio, em que realizei tarefas *backoffice*, tiveram como objetivo não só relacionar os nomes das substâncias ativas, estudadas durante a faculdade, com os seus respetivos nomes comerciais, como também perceber o modo de funcionamento da farmácia. Durante esta fase também foi possível estudar tanto o conteúdo que se encontrava no *dossier* do estagiário como também as normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde de forma a que tivesse bases aquando da realização da fase posterior, que coincidia com o atendimento ao público.

Esta variedade de tarefas permitiu-me por um lado perceber a importância do farmacêutico na gestão da farmácia e por outro adquirir mais competências para que esteja pronto a ingressar no mercado de trabalho.

2.2. Pontos Fracos (Weaknesses)

Os pontos fracos são todos os pontos que considere que podem ser melhorados ou minimizados no decorrer do estágio.

Medicamentos Manipulados

Um medicamento manipulado, de acordo com a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, é ‘qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico’⁵. São prescritos essencialmente em patologias específicas, como a sarna, para situações de ajuste de dose, como por exemplo em pediatria, ou para preparações que ainda não existam no mercado. Por estes motivos, a preparação destes é muito diminuta.

Durante deste estágio tive a oportunidade de realizar dois manipulados com a colaboração de farmacêuticos. Gostaria de ter tido mais oportunidades de preparar manipulados, e por isso, coloco como um dos pontos fracos. Um dos manipulados que preparei foi uma vaselina + ácido salicílico + ureia, cuja constituição era: 10 gramas de ácido salicílico, 20 gramas de ureia, e 70 gramas de vaselina. Esta pomada está indicada para tratamento de psoríase, pois tanto contém ácido salicílico, que terá propriedades queratolíticas de forma a reduzir a espessura a camada córnea da pele, como também contém ureia a 20%, que terá como principal propriedade hidratar a pele, de modo a evitar quer a secura quer a irritação da pele.

Após a preparação do medicamento manipulado é necessário preencher tanto a ficha de preparação como também o rótulo. Este passo é importante pois ao registar toda a informação relativa à manipulação (data de preparação, método utilizado, matérias-primas, ensaios e controlos) permite garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado. Na secção do Anexo poderá visualizar a ficha de preparação do manipulado e o rótulo do mesmo.

Acompanhamento farmacoterapêutico

O acompanhamento farmacoterapêutico tem como principal objetivo contribuir para a melhoria do estado de saúde e qualidade de vida do utente, através da monitorização ativa da sua terapêutica. Na minha opinião, este foi um ponto fraco durante o meu estágio. Este

acompanhamento deverá ser feito por todos os profissionais de saúde de forma a maximizar a eficácia da terapêutica instituída ao utente e diminuir os efeitos negativos e problemas relacionados com a medicação.

O SIFARMA 2000[®] permite o acompanhamento dos utentes possibilitando ao farmacêutico a recolha de toda a informação da terapêutica farmacológica, os registos dos parâmetros bioquímicos realizados na farmácia e sinalizar possíveis interações e/ou contraindicações. Durante o estágio não tive a oportunidade de usufruir desta funcionalidade e por isso penso que deverá ser uma oportunidade a melhorar no estágio, para que este tenha mais qualidade num futuro próximo.

2.3. Oportunidades (*Opportunities*)

Nesta secção abordarei as oportunidades que a farmácia tem para desenvolver ou melhorar de forma que possam constituir Pontos Fortes no futuro.

Serviços Farmacêuticos

O farmacêutico tem responsabilidade de prestar um serviço eficiente e de qualidade, de forma a educar para a saúde, promover a adesão à terapêutica e acompanhar o utente em toda a sua terapêutica medicamentosa. A farmácia comunitária não deverá ser reconhecida apenas pela dispensa de medicamentos, deverá também trabalhar na prestação de outros serviços farmacêuticos de forma a assegurar a melhoria da saúde do utente.

Durante o meu estágio tive oportunidade de realizar diversos serviços farmacêuticos, nomeadamente, a medição da tensão arterial, glicémia e colesterol total. Além destes serviços, a Farmácia Cruz oferecia outros serviços realizados por outros profissionais, como consultas de podologia, audiologia e nutrição, sendo estes dois últimos ainda recentes. As apostas nestes tipos de serviços e outros, como campanhas de informação, ajudam tanto a farmácia na fidelização dos utentes, como também o estagiário na aquisição de novos conhecimentos.

Medicamentos Manipulados

A preparação de medicamentos manipulados sempre foi uma área exclusiva da responsabilidade do farmacêutico. Constitui um processo complexo de forma a responder às necessidades específicas que mencionei anteriormente. Porém esta área tem vindo a retrair não só devido ao avanço na área da tecnologia farmacêutica, como também à escassez de prescrições. Por estes motivos, considero importante que durante a realização do estágio o estudante experiencie várias preparações de medicamentos manipulados com o objetivo que este consiga executar a tarefa de forma autónoma e com qualidade.

Acompanhamento farmacoterapêutico

Como já referido anteriormente no tema 'Pontos Fracos', o SIFARMA 2000[®] tem uma funcionalidade que permite acompanhar o utente no que toca à sua terapêutica medicamentosa, aos registos de parâmetros, às interações e contraindicações, e ao qual gostaria de ter tido contacto. Por esses motivos, considero que este ponto deva ser melhorado para que o próximo estágio seja de melhor qualidade e mais instrutivo.

Com este serviço o farmacêutico poderá estudar, de forma contínua, o perfil farmacoterapêutico, as patologias e as preocupações de saúde do doente e ainda trabalhar em equipa com os médicos e outros profissionais de saúde, de forma a melhorar a qualidade de vida do utente, prevenir interações e efeitos secundários da medicação.

2.4. Ameaças (*Threats*)

Aqui irei referenciar as ameaças que são pontos externos que podem afetar negativamente o estágio, na medida que afetam a farmácia e as atividades exercidas.

Falha do sistema informático

Apesar das vantagens e funcionalidades do SIFARMA 2000[®] mencionadas na secção 'Pontos Fortes', este programa contém algumas falhas informáticas. A incapacidade de abrir uma receita eletrónica, quer desmaterializada, quer materializada foi um dos problemas que ocorreu durante a realização do meu estágio. A farmácia fica malvista quando este tipo de problemas ocorre porque os utentes têm que esperar que o problema se resolva. A outra

consequência que poderá a vir acontecer, se ocorrer com muita frequência, é a perda da fidelidade dos utentes à farmácia.

Considero, portanto, que as falhas do SIFARMA 2000[®], sejam uma ameaça não só para a farmácia, mas também para o estágio pois não permite a realização de um atendimento de qualidade. Espero que num futuro próximo possam atualizar o sistema de forma a solucionar este problema.

Parafarmácias

As parafarmácias são estabelecimentos que têm como objetivo a venda de produtos de saúde fora das farmácias, mais concretamente medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos de cosmética, puericultura, ortopédicos e de nutrição. São estabelecimentos que têm um regime de preços livre e, que, em grandes superfícies comerciais, conseguem ter preços mais apelativos, uma vez que geram um maior volume de compras.

De forma a combater este tipo de problema, as farmácias portuguesas têm o cartão Sauda que permite acumular pontos na compra de produtos de saúde e bem-estar, MNSRM e serviços farmacêuticos, em que 1€ equivale a 1 ponto. Quando existem pontos suficientes, os pontos podem ser trocados diretamente por produtos ou podem ser transformados em vales de dinheiro.

As farmácias partem em vantagem em relação às parafarmácias, por serem um espaço de saúde onde a principal preocupação é o utente e o aconselhamento farmacêutico, refletindo-se posteriormente na fidelização dos utentes e no conseqüente aumento do volume de vendas. Deste modo, as farmácias deverão apostar em atendimentos competentes, cuja primeira preocupação seja o utente.

Medicamentos esgotados

Durante o estágio constatei que um ponto que afeta negativamente o exercício profissional do farmacêutico é a escassez de certos produtos de saúde. Este tipo de problema resulta, na maioria das vezes, na insatisfação por parte dos utentes. Um dos principais motivos é a rutura de stock quer no armazenista quer no laboratório. Apesar de a Farmácia Cruz pertencer a um grupo de farmácias, que permite uma troca de medicamentos rápida e eficaz, e ter boas relações com vários armazenistas, algumas vezes não conseguia

encomendar o medicamento por este se encontrar esgotado, exemplo disso foi o Thyrax[®], indicado para o tratamento do hipotireoidismo.

De forma a que os utentes não ficassem sem tratamento, oferecemos sempre soluções, como por exemplo a escolha de uma alternativa de outra marca, caso a receita o permitisse. Nesta situação aconselhava-se ou uma mudança para o Eutirox[®] ou ida ao médico para que este lhe prescrevesse uma alternativa de tratamento.

3. Casos Práticos

Durante o estágio na Farmácia Cruz fui confrontado com vários casos práticos, o que me permitiu ter uma experiência enriquecedora. No decorrer dos casos, constatei a importância de questionar o utente e tentar adquirir toda informação mais relevante de forma a selecionar o medicamento não sujeito a receita mais adequado para situação em causa. Especificarei em seguida as situações que tive oportunidade de contactar.

3.1. Caso Prático I: Tratamento da diarreia

Uma senhora com cerca de 40 anos solicita um medicamento que ajude a resolver a diarreia que a mãe sofre desde o dia anterior. A mãe queixava-se de desconforto e dores abdominais, afirmando que não tinha febre nem sangue nas dejeções. Quando questionada se a mãe tinha tomado alguma medicação, respondeu que só tomava medicação habitual para a tensão arterial.

Após algum tempo de reflexão e com ajuda de uma farmacêutica, recomendamos o Atyflor[®], uma saqueta uma vez ao dia. Este é um suplemento alimentar que contém uma mistura solúvel de 7 estirpes de bactérias benéficas e frutooligossacarídeos⁶, que ajudam a restabelecer a microflora intestinal sem ter de diminuir o peristaltismo do intestino como acontece com o Imodium[®], podendo causar ainda mais dores abdominais, uma vez que este é um dos seus efeitos secundários. Para as dores abdominais aconselhamos o Buscopan[®] comprimidos, um comprimido três vezes ao dia. Estes comprimidos contêm brometo de butilescopolamina e são indicados para o alívio de dor ou desconforto abdominal associado a espasmos transitórios e moderados do trato gastrointestinal⁷.

3.2. Caso Prático 2: Tratamento da infecção urinária

Uma senhora, com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia com sintomas de infecção urinária, dores, vontade constante de urinar e ainda um mau cheiro da urina. Antes de ceder qualquer medicamento tive o cuidado de questionar à pessoa a frequência da ocorrência da infecção urinária e o tempo que haveria tido os sintomas. Após obter toda a informação, aconselhei o uso de Intimella Uri SOS[®] cápsulas, duas vezes por dia durante cinco dias. Este é um suplemento indicado especificamente para a infecção urinária. A sua constituição, UTIrose[™], permite não só ajudar a diminuir a aderência das bactérias às paredes do trato urinário, como também promover o conforto urinário. O UTIrose[™] possui também a capacidade de descontaminar o meio urinário. Estas cápsulas contêm ainda vitamina C que permite diminuir o pH, prevenindo outra infecção⁸.

Ao longo do atendimento, referi algumas medidas não farmacológicas como ingerir muita água, uma vez que ajuda resolver mais rápido a infecção, ir sempre à casa de banho quando sentir vontade e ter uma higiene que respeite a flora vaginal. Alertei ainda, caso não sentisse melhorias para ir com urgência ao médico.

3.3. Caso prático 3: Dores de cabeça e rinite alérgica

Uma utente apresenta-se na farmácia a solicitar um medicamento para as dores de cabeça e para o corrimento nasal, rinorreia, que tinham começado no dia anterior. Existem muitos medicamentos para tratar este tipo de sintomas gripais, tais como o Antigrippine[®], Cêgripe[®] e Griponal[®], que, no geral, contêm na sua composição paracetamol para aliviar a dor e um anti-histamínico para reduzir o corrimento nasal.

Antes de aconselhar qualquer um destes medicamentos, comecei por questionar se tomava alguma medicação em particular, à qual respondeu que tomava para o colesterol, para as dores normalmente tomava o ibuprofeno. De seguida, perguntei se tinha alguma alergia e respondeu que tinha ao paracetamol. Como tal, não podia aconselhar nenhum dos medicamentos acima mencionado. Aconselhei, então, um Nurofen[®] 400 cápsulas, uma cápsula de ibuprofeno de oito em oito horas sempre depois das refeições, que está indicado para as dores⁹. Aconselhei ainda um Telfast120[®], um comprimido a cada vinte e quatro

horas. Este medicamento contém fexofenadina, um anti-histamínico indicado para o tratamento da rinite alérgica e sintomas alérgicos similares¹⁰.

4. Conclusão

A farmácia é, muitas vezes, o primeiro estabelecimento de saúde que os utentes recorrem de forma a resolver os seus problemas de saúde e, por esses motivos, o farmacêutico tem um papel importante, tanto na promoção do bem-estar e da saúde pública, como também na educação da sociedade.

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária permitiu-me aplicar os conhecimentos adquiridos estes quatro anos e meio na faculdade e ainda adquirir aptidões que futuramente poderão facilitar na integração do mercado de trabalho.

Considero que esta experiência na Farmácia Cruz foi enriquecedora e positiva, uma vez que me ajudou a desenvolver competências e responsabilidades, permitindo-me crescer a nível pessoal e profissional e ainda a compreender a importância do papel que o farmacêutico tem na vida do utente.

Com a elaboração desta análise SWOT, pretendo avaliar o meu estágio realizado a partir de uma análise crítica, apontando tanto aspetos que ajudaram o estágio a ser uma experiência única, como também pontos que possam ser melhorados de forma a que num futuro próximo o estágio tenha mais qualidade.

Gostaria de agradecer a todos na Farmácia Cruz pelo apoio durante a realização deste estágio, pois estiveram sempre disponíveis para ajudar e a esclarecer dúvidas o que me fez evoluir enquanto pessoa e profissional. Um obrigado!

5. Bibliografia

1. Ordem dos farmacêuticos. Código deontológico da ordem dos farmacêuticos. Acedido a 25 de junho de 2017. Disponível em: www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc10740.pdf
2. Pickton, D.W., Wright, S., 1998. What 's swot in strategic analysis? *Strategic Change*, 7(2), 101-109.
3. Leigh, D., 2010. SWOT Analysis, *Handbook of Improving Performance in the Workplace*, 2, 115-140.
4. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho do Ministério da Saúde, *Diário da República*, I.ª série, n.º 144 de 27 de julho de 2015.
5. Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho do Ministério da Saúde, *Diário da República*, Série I-B, n.º 129/2004 de 2 de junho de 2004.
6. Resumo das características do medicamento – Atyflor[®]. Acedido a 28 de junho de 2017. Disponível em: www.infarmed.pt/infomed.
7. Resumo das características do medicamento – Buscopan[®]. Acedido a 28 de junho de 2017. Disponível em: www.infarmed.pt/infomed.
8. Resumo das características do medicamento – Intimella Uri SOS[®]. Acedido a 28 de junho de 2017.. Disponível em: www.infarmed.pt/infomed.
9. Resumo das características do medicamento – Nurofen[®]. Acedido a 28 de junho de 2017. Disponível em: www.infarmed.pt/infomed.
10. Resumo das características do medicamento – Telfast 120[®]. Acedido a 28 de junho de 2017. Disponível em: www.infarmed.pt/infomed.

6. Anexos

Anexo I – Ficha de Preparação de um Manipulado.

Farmácia Cruz		QUANTIDADE	LOTE	006/17	Data	26-04-17
Manipulado Ác. Salicílico 10g + ureia 20g + Vaselina 70g						
Nome do Doente						
Posologia	AO DEITAR					
Via de Administração	Aplicação Topica					
Matérias Primas						
	Ac Salicílico	Ureia	Vaselina	Matéria Prima 4	Matéria Prima 5	Matéria Prima 6
Lote	RAS 1334300	141762-N-1	35615			
Preço Custo Embalagem (s/IVA)	9,90	4,02	5,28	0,00	0,00	0,00
Quantidade Embalagem	100,00	250,00	900,00	1,00	1,00	1,00
Preço Custo Unitário (s/IVA)	0,099000	0,016080	0,004810	0,000000	0,000000	0,000000
Quantidade	10,000000	20,000000	70,000000	0,000000	0,000000	0,000000
Custo da Quantidade Necessária	0,990000	0,321600	0,336700	0,000000	0,000000	0,000000
Factor Multiplicativo						
Kg	1,3	1,28700	0,41808	0,43771	0,00000	0,00000
Hg	1,6	1,58400	0,51456	0,53872	0,00000	0,00000
Dg	1,9	1,88100	0,61104	0,63973	0,00000	0,00000
g	2,2	2,17800	0,70752	0,74074	0,00000	0,00000
dg	2,5	2,47500	0,80400	0,27071	0,00000	0,00000
cg	2,8	2,77200	0,90048	0,30319	0,00000	0,00000
						TOTAL Mat. Primas
						3,13
Preparação				Operador		
Limpar hélice do agitador mecanico com água destilada, secando-o com papel absorvente						
Verificar o estado de limpeza do recipiente de mistura						
Pesar separadamente os componentes						
Pulverizar separadamente a ureia e o ác salicílico						
Adicionar os ácidos à vaselina branca e misturar						
Elevar e Baixar repetidamente o recipiente no misturador por forma a homogeneizar totalmente						
Accionar repetidamente o agitador por forma a destacar a pomada aderida à hélice						
Limpar hélice com papel absorvente, lavar com água quente e deseguida com água destilada						
Verificação				Operador		
Características Organolépticas				✓		
Cor	Pomada de cor branca					
Odor	Pomada inodora					
Aspecto	Pomada com aspecto homogéneo ligeiramente granuloso					
Conformidade com a definição da monografia "Preparações Semi-Sólidas para aplicação local" da FP VI						
Quantidade	100			+ - 5g		
Prazo de Validade	Condições de conservação					
3 Meses	Guardar em local fresco e seco					

Farmácia Cruz Unipessoal, Lda			
Propr. e Dir. Técnica - Dr. José Miguel Castro Gonçalves			
Nome do Doente			
Medicamento Manipulado	Manipulado Ác. Salicílico 10g + ureia 20g + Vaselina 70		
Lote	006/17		
Data	26/04/2017	Prazo de Validade	3 Meses
Conservação	Guardar em local fresco e seco		
Precauções Especiais	-		
Uso / Via de Administração	Aplicação Topica		
Posologia	AO DEITAR	Preço	27,14 €
Largo D. João Crisóstomo, 32; 3060 -130 Cantanhede			
NIF – 501 487 492; Telf – 231422256			

Capítulo III

Papel da disfunção mitocondrial e do *stress* do retículo endoplasmático na resistência à insulina

Resumo

A *Diabetes Mellitus* é uma das doenças emergentes do século XXI, caracterizada por uma hiperglicemia crônica. Esta poderá ser devida a uma deficiência na secreção de insulina, uma deficiência na ação da própria insulina, podendo em alguns casos resultar da conjugação de ambas. Como complicações, a hiperglicemia pode conduzir a neuropatias, retinopatias, nefropatias e doenças cardiovasculares ou em casos mais graves à morte. Neste seguimento, é importante tanto diagnosticar a doença precocemente, como também melhorar a terapêutica farmacológica para desta forma garantir o bem-estar e saúde do doente. Existem vários tipos de *Diabetes Mellitus*, das quais se destacam a diabetes do tipo 1 e a diabetes do tipo 2.

Na diabetes do tipo 2 o organismo apesar de ser capaz de produzir insulina, ou é resistente à mesma ou não a consegue excretar, diminuindo, assim, a sua eficácia. A nível molecular, a resistência à insulina explica-se por alterações da sua via de sinalização. Isto traduz-se não só em alterações do recetor de insulina e do transportador de glicose, como também em modificações nas moléculas de sinalização. Existem inúmeros fatores que podem estar na origem das referidas alterações, nomeadamente alguns tipos de *stress* metabólico quer a nível hepático e quer muscular, tais como a acumulação lipídica, a inflamação, o *stress* oxidativo, a disfunção mitocondrial e o *stress* do retículo endoplasmático.

Alguns estudos têm vindo a apontar alterações fisiológicas na mitocôndria como determinantes na diminuição da sensibilidade à insulina quer no músculo esquelético quer no fígado, uma vez que comprometem as suas funções primárias, vias de regulação e proteínas antioxidantes. Por outro lado, também ao nível do retículo endoplasmático se tem observado que a resposta a proteínas mal enoveladas poderá levar a ativação de várias vias, como ativação de quinases e de fatores de transcrição, que por sua vez irão alterar a sinalização da insulina. Assim, conclui-se que tanto a mitocôndria como o retículo endoplasmático têm surgido como novo horizonte na descoberta da fisiopatologia da diabetes e da sua terapêutica, uma vez que são importantes em inúmeros processos celulares, contribuindo para a homeostase da célula e de todo o organismo.

Palavras chave: diabetes, insulina, resistência, mitocôndria, retículo endoplasmático.

Abstract

Diabetes Mellitus is one of the emerging diseases of the 21st century, characterized by chronic hyperglycaemia. This can be explained due to a deficiency in insulin secretion, insulin action or in some cases, may result from the combination of both. As complications, hyperglycaemia can lead to neuropathies, retinopathies, nephropathies and cardiovascular diseases, or even lead to death. For these reasons, it is important not only to diagnose the disease early but also to improve the pharmacologic treatment to assure the patient's well-being and health. There are several types of diabetes, among which stand out the type 1 diabetes and the type 2 diabetes.

In the type 2 diabetes the body is capable to produce insulin, however either is resistant to it or cannot excrete it, therefore its effectiveness is decreased. At molecular level, the insulin resistance can be explained by variations in the insulin signalling pathway. This is triggered not only by variations of the insulin receptor and glucose transporter but also by modifications in the signalling molecules. There are several factors that may lead to these changes, namely some types of metabolic stress, both hepatic and muscular, such as lipid accumulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress.

Some studies have pointed out the physiological changes in mitochondria as determinants in decreasing the insulin sensitivity in skeletal muscle and liver, since they compromise the primary functions, quality control regulation pathways and antioxidant proteins. In the other hand, the studies about the endoplasmic reticulum stress has been shown that the unfolded protein response will lead to activation of several pathways, such as activation of kinases and transcription factors, which will change the insulin signalling. Therefore, the mitochondria and the endoplasmic reticulum have emerged as new horizon in the discovery of the diabetes physiopathology and its therapeutics, since they are very important in several cellular processes, contributing to the cell homeostasis and the whole organism.

Key words: diabetes, insulin, resistance, mitochondria, endoplasmic reticulum.

Abreviaturas

- ATF6** – Fator de ativação da transcrição 6
- ATP** – Trifosfato de adenosina
- BiP** – Proteína ligada à imunoglobulina
- CoA** – Coenzima A
- DAG** – Diacilgliceróis
- eIF2 α** – Subunidade alfa do fator de iniciação da tradução em células eucarióticas
- FADH2** – Dinucleótido de flavina e adenina
- FoxO1** – *Forkhead box*
- Grp75** – Proteínas reguladas por glucose
- IFN γ** – Interferão gama
- IKK** – Quinase I κ B
- IL-1** – Interleucina 1
- IL-2** – Interleucina 2
- IL-6** – Interleucina 6
- IP3R** – Recetor inositol-1,4,5-trifosfato
- IRE1** – Proteína quinase dependente de inositol
- JNK** – Quinase Jun N-terminal
- MAM** – Mitocôndria associada às membranas do retículo endoplasmático
- Mfn2** – Miofusina-2
- NADH** – Dinucleótido de nicotinamida e adenina
- NF- κ B** – Factor nuclear kappa B
- nPKCs** – novel Proteína Quinase C
- PERK** – Proteína quinase do retículo endoplasmático semelhante à proteína quinase R
- PGC1 α** – Co-ativador-1 alfa do recetor ativado por proliferador do peroxissoma
- PTP** – Poro de transição de permeabilidade
- PTP1B** – Proteína tirosina fosfatase 1B
- ROS** – Espécies reativas de oxigénio
- Ser/Thr** – Serina/Treonina
- XBPI** – *X-box binding-1*
- TNF- α** – Fatores de necrose tumoral
- UPR** – Resposta a proteínas mal enoveladas
- VDAC** – Canal aniónico dependente de voltagem

I. Introdução

As células β dos ilhéus de Langerhans são as únicas células no organismo capazes de produzir insulina, uma hormona essencial à vida, uma vez que é fundamental na regulação do metabolismo da glucose, de lípidos e de proteínas¹. A sua secreção depende muito dos níveis de glucose no sangue (glicémia), no entanto também é regulada por outros sinais fisiológicos, como níveis de aminoácidos, glucagon, ácido gordos, acetilcolina excretada pelo sistema nervoso parassimpático entre outros¹.

A glucose vai estimular a produção de um precursor da insulina, a preproinsulina que, posteriormente, é clivada por proteases, dando origem à insulina propriamente dita¹. Esta irá ligar-se ao recetor de insulina que se encontra em vários tecidos, ativando uma cascata de fosforilação, que se inicia nos substratos deste recetor ativando a proteína fosfatidilinositol-3-quinase. Consequentemente, esta proteína fosforila lípidos membranares que, com a ajuda da proteína quinase Akt2, permitem a entrada de glucose por abertura do transportador de glucose (figura I)².

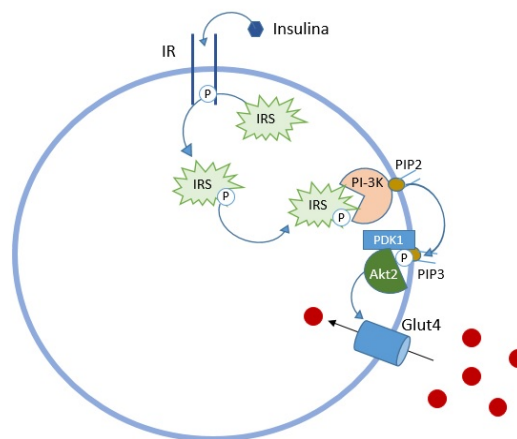


Figura I - O recetor de insulina (IR) é uma glicoproteína transmembranar constituída por uma tirosina quinase que se autofosforila e fosforila várias proteínas intracelulares como os substratos do recetor de insulina (IRS). Estas proteínas ao serem fosforiladas ligam-se aos domínios homólogos Src 2 (SH2), ativando uma outra proteína, a fosfatidilinositol-3-quinase (PI-3K)⁴². A PI-3K posteriormente fosforila um lípido membranar, o fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2), passando para fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3): O PIP3 com a ajuda de uma enzima liga-se à proteína quinase Akt2, permitindo não só a ativação do transportador de glucose (GLUT4), e consequentemente a entrada de glucose, mas também a ativação da glicogénese e a regulação da expressão génica².

A *Diabetes Mellitus* é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo da glucose, lípidos e proteínas, do qual deve-se a uma deficiência na secreção de insulina, uma deficiência na ação da própria insulina, podendo em alguns casos resultar da conjugação de ambas. O aparecimento de diabetes leva a um frequente aumento de complicações no organismo, nomeadamente de doenças cardiovasculares (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina de peito), lesões oculares (retinopatia), problemas nos pés (pé diabético), doença do foro dentário, entre outros^{3,4}.

A diabetes está dividida em vários grupos sendo que os dois mais importantes são: a diabetes do tipo 1 e a diabetes do tipo 2⁵. Para cada tipo de diabetes existe uma terapêutica específica consoante o tipo de fisiopatologia. No caso da diabetes do tipo 1, o tratamento é conseguido a partir de administração exógena de insulina, enquanto que para a diabetes do tipo 2 o tratamento é realizado preferencialmente através de antidiabéticos orais, como metformina, sulfonilureias, glitazonas, inibidores DPP4, entre outros.

A diabetes do tipo 1 é uma doença crônica autoimune, caracterizada pela incapacidade de produzir insulina devido à destruição das células β dos ilhéus de Langerhans, resultando numa deficiência total de insulina. A patogénese desta destruição pode ser explicada pela produção de certas substâncias, tais como interferão gama (IFN γ) e interleucina 2 (IL-2) por parte dos linfócitos T CD4⁺ ou fatores de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1) por parte dos macrófagos⁵.

Já a diabetes do tipo 2, o tipo de diabetes mais frequente, está relacionado com uma resistência à insulina ou uma deficiência na libertação da insulina. A sua incidência tem vindo a aumentar ao longo do tempo, não só por maus hábitos alimentares mas também pela urbanização, envelhecimento e pela redução da atividade física⁵. Na patogénese da diabetes do tipo 2, a resistência à insulina é o defeito metabólico mais comum, em que ocorre uma diminuição da entrada de glucose para dentro dos tecidos alvos, como o músculo esquelético e fígado⁶.

2. Resistência à insulina

A resistência à insulina, como descrito anteriormente, está associada com a diabetes tipo 2 e com a obesidade, sendo definida por um estado em que as células não conseguem responder a níveis normais de insulina⁷. Esta resposta deficitária pode ser explicada pelo mau funcionamento da via de sinalização da insulina, por alterações do recetor de insulina e transportador de glucose ou por modificações nas moléculas de sinalização^{7,8}.

Uma das principais causas desta resistência é a promoção da fosforilação da Serina/Treonina (Ser/Thr) no recetor de insulina ou nas moléculas de sinalização, por substâncias como o TNF α , interleucina 6 (IL-6), novel Proteína Quinase C (nPKCs), entre outros (Figura 2)^{9, 10}. O aumento deste tipo de substâncias deve-se muito à acumulação de lípidos (obesidade), disfunções mitocondriais, inflamações e stress do reticulo endoplasmático, que, conseqüentemente, diminui a ligação entre insulina e o seu respetivo recetor, a atividade tirosina quinase do recetor de insulina e ainda a acumulação da glucose¹.

A resistência à insulina está, então, muito relacionada com o consumo excessivo de lípidos e com a sua acumulação. Quando os ácidos gordos entram na célula, são rapidamente esterificados pela coenzima A (CoA), originando os acil-CoAs que posteriormente ligam-se aos gliceróis para dar monoacilgliceróis, diacilgliceróis (DAG), ou triacilgliceróis. Os ácidos gordos ainda são capazes de esterificar com o esfingosina dando ceramidas⁹. Estes metabolitos lipídicos, DAG e ceramidas, levam à ativação dos nPKCs que inativam posteriormente os substratos do recetor de insulina, causando uma resistência à insulina¹¹.

Sob certas condições, como por exemplo jejum, a libertação de quimiocinas e/ou lipólise do tecido adiposo promove a inflamação, pela ativação de macrófagos. Os macrófagos ativados sinalizam para outros tecidos através da libertação de várias citocinas, que podem levar à ativação de vias necróticas na célula, como a via da Quinase Jun-N-terminal (JNK) e a via da Quinase I κ B (IKK). Nas células musculares, as citocinas ainda promovem um aumento da oxidação lipídica e em situações extremas podem promover a atrofia muscular por aumento da proteólise. No fígado, a sinalização de citocinas aumentam a lipogénese diminuindo a oxidação lipídica. Estas sinalizações podem ditar alterações no balanço energético, que posteriormente podem levar a acumulação lipídica e conseqüentemente ao desenvolvimento da resistência à insulina^{9, 12}.

O stress oxidativo devido ao aumento de espécies reativas de oxigênio e/ou de sistemas antioxidantes comprometidos são também outros fatores importantes para a diminuição da sensibilidade à insulina¹³. Mas, quer a disfunção mitocondrial, quer a disfunção do retículo plasmático têm vindo a ser estudados como novos horizontes na fisiopatologia da resistência à insulina, uma vez que estão sempre envolvidos no stress metabólico.

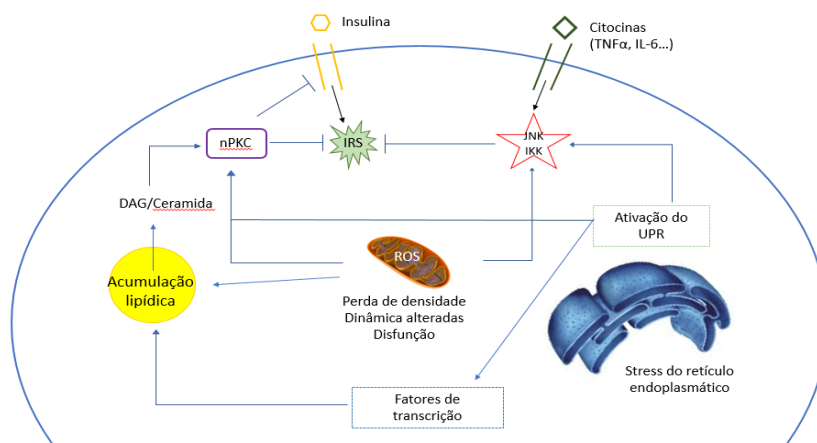


Figura 2 - Os substratos do recetor de insulina (IRS) são moléculas muito importantes na transdução do sinal da insulina e, por esta razão, quando fosforiladas podem conduzir, consequentemente, a uma resistência à insulina. A lipotoxicidade, a inflamação, e o stress oxidativo, como também a disfunção mitocondrial e o stress do retículo endoplasmático, levam todos à ativação de Ser/Thr quinases, que inibirão, por fosforilação da Ser/Thr, o recetor de insulina, os substratos do recetor e o Akt^{9,12}.

3. Mitocôndria

3.1. Função

A mitocôndria é um organelo celular complexo localizado no citoplasma das células. Tem como principal função produzir energia sob forma de trifosfato de adenosina (ATP), através da fosforilação oxidativa. Este é um processo catalisado por proteínas que se encontram na membrana interna da mitocôndria, e que tem como objetivo não só produzir energia sob forma de ATP, como também oxidar o NADH e o FADH₂ (provenientes da glicólise, do ciclo de Krebs e da beta-oxidação) com o auxílio do oxigênio^{14,15}.

O processo de oxidação de NADH e de FADH₂, de forma a regenerar NAD⁺ e FAD, é catalisada pelos complexos da cadeia respiratória (I, II, III, IV). Os complexos I, III e

IV, ao obter a energia proveniente deste processo oxidativo, irão bombear prótons para o espaço intermembranar de forma a criar um gradiente electroquímico. Ao criar este gradiente, os prótons têm tendência a passar do espaço intermembranar para a matriz mitocondrial. Porém, não conseguem reentrar para a matriz por terem uma carga positiva e, portanto, a sua reentrada para o espaço intermembranar faz-se com o apoio da proteína ATP sintetase (complexo V) que, como o nome indica, irá determinar, conseqüentemente, a síntese de ATP¹⁴.

No entanto, poderá ocorrer falhas no processo de oxidação, como por exemplo a saída de eletrões do fluxo oxidativo, que, conseqüentemente, poderá gerar espécies reativas de oxigénio (ROS). Estas espécies, que incluem o radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e o radical hidroxil (OH^{\cdot}), são das principais responsáveis pelo aparecimento de doenças crónicas, uma vez que reagem com uma grande variedade de moléculas. Apesar destas se formarem diariamente, o organismo apresenta mecanismos de defesas que permitem controlar os seus níveis, tais como a glutatona e a superóxido dismutase¹⁶.

A mitocôndria tem múltiplas funções e por essas razões, é de esperar que a regulação da função mitocondrial tenha um papel fundamental não só no bom funcionamento da célula como também na prevenção de algumas doenças^{17,18,19}.

3.2. Disfunção mitocondrial e resistência à insulina

A disfunção mitocondrial pode resultar de uma diminuição não só da biogénese e do conteúdo mitocondrial, mas também da atividade das proteínas oxidativas mitocondriais (como por exemplo uma diminuição dos complexos da cadeia respiratória), que, conseqüentemente, conduz a reduções na oxidação de substrato e na produção de ATP e ainda a um aumento da produção de ROS. A redução do substrato, particularmente nos ácidos gordos, leva à acumulação lipídica o que, como mencionado anteriormente, irá aumentar os mediadores lipídicos metabolicamente ativos, tais como DAG e ceramidas, que inibirão as vias de sinalização da insulina¹⁹.

A redução na oxidação do substrato pode ainda diminuir o fluxo de eletrões na cadeia respiratória, provocando um aumento da produção de espécies reativas de oxigénio acompanhado de *stress* oxidativo. Em condições normais, a mitocôndria reage aos danos

celulares com mitofagias (remoção de mitocôndrias danificadas por autofagia, prevenindo a morte celular), mas, em condições de elevados níveis de *stress* celular, leva à apoptose. Em ambas as condições, é perceptível uma maior diminuição da utilização do substrato²⁰.

3.3. Disfunções mitocondriais no músculo esquelético

O músculo esquelético é o local primário de entrada da glucose na resposta à insulina pois, estima-se que 80% da glucose seja absorvida pelo músculo esquelético durante os estados de hiperinsulinémia. Assim, é possível explicar a importância de entender os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da resistência à insulina no músculo esquelético, de forma a assegurar uma estratégia terapêutica de restaurar a homeostase da glucose. Estudos realizados em pacientes diabéticos do tipo 2, apontaram a disfunção mitocondrial no músculo esquelético como uma das principais causas para a diminuição da sensibilidade à insulina^{21,22}.

Esta disfunção mitocondrial pode ser explicada pelo consumo excessivo de lípidos que, conseqüentemente, leva a alterações no ciclo de krebs, perda da atividade dos complexos mitocondriais respiratórios I, IV e V e redução da respiração mitocondrial e da produção de ATP¹⁵. Nestes tipos de alimentação podemos encontrar também a estimulação da produção de ROS na mitocôndria do músculo, uma vez que a promoção da oxidação de ácidos gordos na mitocôndria gera grandes quantidades de ROS quando comparado com a glicólise¹⁵.

As mitocôndrias são reguladoras chave na vida das células e, portanto, é essencial que estas contenham um mecanismo de controlo de qualidade de forma assegurar o bom funcionamento da mitocôndria. Dentro deste controlo de qualidade mitocondrial encontram-se vias como a formação de novas mitocôndrias (biogénese mitocondrial), a troca de componentes entre mitocôndrias (dinâmica mitocondrial) e a remoção de mitocôndrias danificadas. Estudos têm vindo a demonstrar que estas vias de regulação poderão estar modificadas devido a alterações na expressão génica de proteínas, como o co-ativador-I alfa do recetor ativado por proliferador do peroxissoma (PGC1 α) e a Mitofusina-2¹⁶.

O PGC1 α é um regulador crucial no metabolismo/biogénese mitocondrial, que interage com um grande complemento de fatores de transcrição e com recetores hormonais nucleares de forma a sintetizar componentes mitocondriais²³. Estudos realizados em ratos com a expressão de PGC1 α reduzida demonstraram que esta sobexpressão leva à diminuição da fosforilação oxidativa e à oxidação de ácidos gordos incompleta, provocando, conseqüentemente, uma resistência à insulina²⁴. Além disso, outros estudos indicaram que a sobreexpressão de PGC1 α melhora a sensibilidade à insulina, indicando também que a ativação aguda e direcionada de vias dependentes de PGC1 α , como por exemplo o deacetilase SIRTuin 1, terá provavelmente potencial terapêutico para o tratamento da resistência à insulina^{16,19}.

As mitocôndrias são organelos altamente dinâmicos movendo-se ao longo do citoesqueleto, e podendo fundir ou dividir-se para adaptar o seu metabolismo de acordo com o meio ambiente. A mitofusina-2 é uma proteína importante na fusão da membrana mitocondrial externa e que tem sido estudada como um dos potenciais mecanismos para a resistência à insulina no músculo, pois diabéticos do tipo 2 e pessoas obesas demonstraram ter uma expressão reduzida de mitofusina-2²⁵. Estudos realizados em ratos com sobexpressão de mitofusina-2 demonstraram uma redução na respiração mitocondrial, um aumento de ROS e alterações na sinalização da insulina (por exemplo a fosforilação do Akt reduzida). Além disso, outros estudos feitos também em ratos, mas agora com uma sobreexpressão de mitofusina-2 mostraram uma redução nos intermediários lipídicos (DAG e ceramidas), um aumento da expressão do transportador de glucose e da sensibilidade à insulina¹⁹.

Portanto, a desregulação nas funções mitocondriais primárias e nas vias de regulação do controlo de qualidade mitocondrial são os elementos chave na resistência à insulina no músculo esquelético, como podemos observar na figura 3.

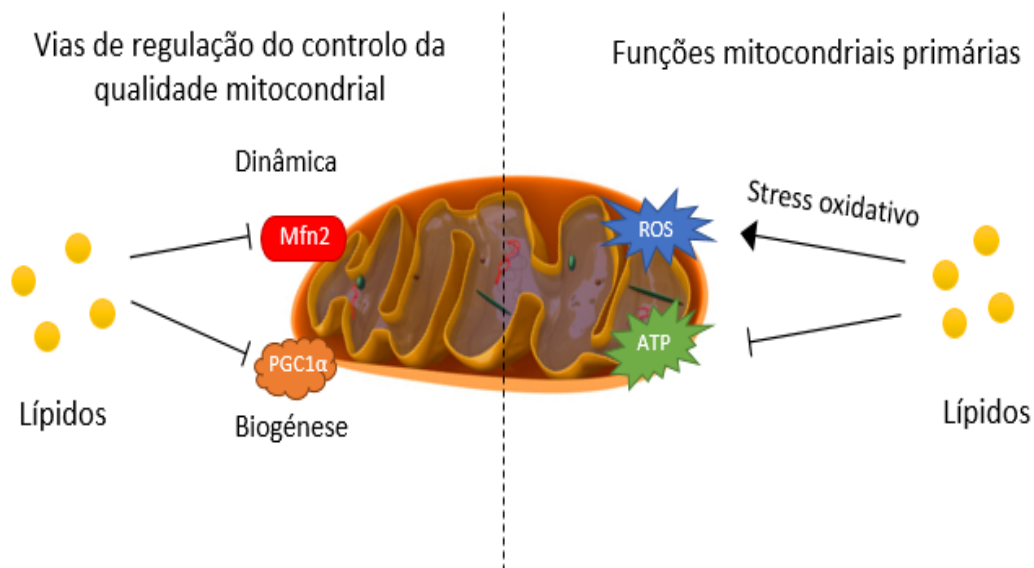


Figura 3 - Principais alvos na disfunção mitocondrial induzida por lipídios no músculo esquelético. Os defeitos ao nível das funções mitocondriais primárias e das vias de regulação do controle de qualidade mitocondrial são as principais consequências do excesso de consumo de lipídios que leva posteriormente à resistência à insulina no músculo esquelético, diretamente, por modulação da sinalização ou, indiretamente, por indução da atrofia/apoptose. O excessivo consumo de lipídios leva a uma inibição na produção de ATP por alterações no ciclo de Krebs e na fosforilação oxidativa (perda da atividade dos complexos mitocondriais respiratórios I, IV e V). Os lipídios também estão relacionados com a indução do stress oxidativo aumentando as espécies reativas de oxigénio (ROS). Quanto às vias de regulação, os lipídios reduzem a expressão gênica de proteínas relacionadas com a biogénese, dinâmica e mitofagia da mitocôndria. Esta redução provoca consequentemente diminuições na fosforilação oxidativa e na oxidação de ácidos gordos, aumento da produção de ROS e alterações na sinalização da insulina¹⁹.

3.4. Disfunções mitocondriais no fígado

O fígado é o principal interveniente na regulação da homeostase energética de todo o organismo e na patogénese de desordens metabólicas relevantes, como a obesidade e a diabetes²⁶. O consumo excessivo de ácidos gordos promove não só a acumulação de metabolitos lipídicos como também o stress oxidativo no fígado. Este consumo excessivo está relacionado com o desenvolvimento da resistência à insulina pois, a acumulação hepática de DAG e de ceramida modificam a sinalização da insulina²⁷.

A velocidade a que a gordura acumula nos tecidos depende de fatores como a entrada ácidos gordos para a corrente sanguínea e a sua consequente utilização dentro dos tecidos. A mitocôndria é o principal local onde ocorre a oxidação dos ácidos gordos, por estas razões, a disfunção mitocondrial tem vindo a ser estudada como uma das causas para a perda da sensibilidade à insulina no fígado²⁸. Muitos estudos têm vindo demonstrar que as

alterações mitocondriais, como lesões a nível estrutural, depleção do DNA mitocondrial, diminuição da atividade dos complexos da cadeia respiratória (I-IV) e oxidação mitocondrial (V), têm um papel importante na patogenicidade das desordens metabólicas^{25,27}.

Um estudo recente com o objetivo de descobrir possíveis ligações entre disfunções mitocondriais no fígado e a resistência à insulina induzida por uma dieta rica em ácidos gordos, aponta que a capacidade oxidativa da mitocôndria se encontra comprometida, por diminuição do gradiente eletroquímico. O estudo demonstrou ainda um aumento da produção de ROS sem que ocorresse um aumento compensatório da atividade da superóxido dismutase, uma condição que permite o desenvolvimento não só da resistência à insulina, mas também de doenças hepáticas²⁷.

A capacidade oxidativa da mitocôndria é importante para a manutenção da sensibilidade à insulina no fígado, uma vez que a inibição na beta-oxidação, por deficiência no Acil-CoA desidrogenase (enzima envolvida na primeira etapa da oxidação dos ácidos gordos), levará à acumulação lipídica o que, conseqüentemente, provocará a esteatose hepática²⁵.

4. Retículo Endoplasmático

4.1. Função

O retículo endoplasmático é um componente celular constituído por túbulos membranosos e sáculos achatados, cuja função depende muito se tiver ou não ribossomas¹⁷. O primeiro denomina-se por retículo endoplasmático rugoso, enquanto o segundo por retículo endoplasmático liso. O retículo endoplasmático tem um papel fundamental em várias atividades celulares quer na homeostase da célula quer na síntese e enovelamento de proteínas, livres ou ancoradas nas membranas²⁹.

No retículo endoplasmático ocorrem modificações pós-translacionais, como a N-glicosilação e a oligomerização, para que a proteína possa desempenhar o seu papel. Por estas razões, o retículo endoplasmático apresenta-se como principal local de enovelamento proteico, apresentando também um controlo de qualidade muito restrito de forma a garantir que as proteínas corretamente enoveladas sejam libertadas e as incorretas sejam ubiquinadas e degradadas por proteases³⁰.

As outras importantes funções do retículo endoplasmático são o seu armazenamento de cálcio por ligação a proteínas lumiais (foldases e chaperonas) e a biossíntese do colesterol, fosfolípidos, triglicerídeos, esteroides e lípidos secundários como as ceramidas³⁰.

4.2. Stress do Retículo Endoplasmático e resistência à insulina

O stress do retículo é causado por várias condições fisiopatológicas, tais como a expressão de proteínas mutantes, as infecções virais, os níveis insuficientes de chaperona ou de cálcio no retículo endoplasmático, as alterações no sistema redox ou na produção de ATP e ainda, a acumulação de lípidos³⁰.

O stress do retículo endoplasmático leva à ativação de uma resposta celular denominada resposta a proteínas mal enoveladas (UPR), como descrito na figura 4. Esta resposta é um processo celular adaptativo que assegura o enovelamento próprio das proteínas e sua maturação no retículo endoplasmático, sendo a obesidade e a diabetes do tipo 2 os principais motivos pela ativação desta resposta¹². Este processo é mediado por três proteínas transmembranares do retículo endoplasmático nomeadamente a proteína quinase dependente de inositol, a proteína quinase do retículo endoplasmático semelhante à proteína quinase R e o fator de ativação da transcrição 6. Sob condições normais, estas proteínas encontram-se inativas por estarem ligados a uma chaperona, a proteína ligada à imunoglobulina, contudo esta liberta-se quando ocorre um stress do retículo endoplasmático³¹.

A ativação da resposta a proteínas mal enoveladas leva à oligomerização da quinase dependente de inositol e da quinase semelhante à proteína quinase R e ainda ao deslocamento do fator de ativação da transcrição 6 para o complexo de Golgi. A quinase dependente de inositol atua como uma endonuclease, cortando a proteína *X-box binding-1* (XBP1) para originar o XBP1 fragmentado (Figura 4). O quinase do retículo endoplasmático semelhante à proteína quinase R fosforila a subunidade alfa do fator de iniciação da tradução em células eucarióticas (eIF2 α) o que, posteriormente, ativa o fator de ativação da transcrição 4. Por último, o fator de ativação da transcrição 6 é processado por proteases localizadas na membrana do complexo de Golgi. Todas as proteínas até então formadas neste processo irão translocar-se para o núcleo de forma a promover a expressão de chaperonas, enzimas antioxidantes e enzimas envolvidas no processo de degradação. Caso o

stress seja contínuo, a resposta a proteínas mal enoveladas também poderá ativar a apoptose e as vias pró-inflamatórias que, posteriormente, levam à resistência à insulina³².

Estudos realizados em ratos obesos demonstraram de que estes possuíam as vias da proteína quinase dependente de inositol e da proteína quinase do retículo endoplasmático semelhante à proteína quinase R ativadas. A ativação destas vias irá fosforilar então os substratos dos recetores de insulina por parte da JNK e da IKK¹².

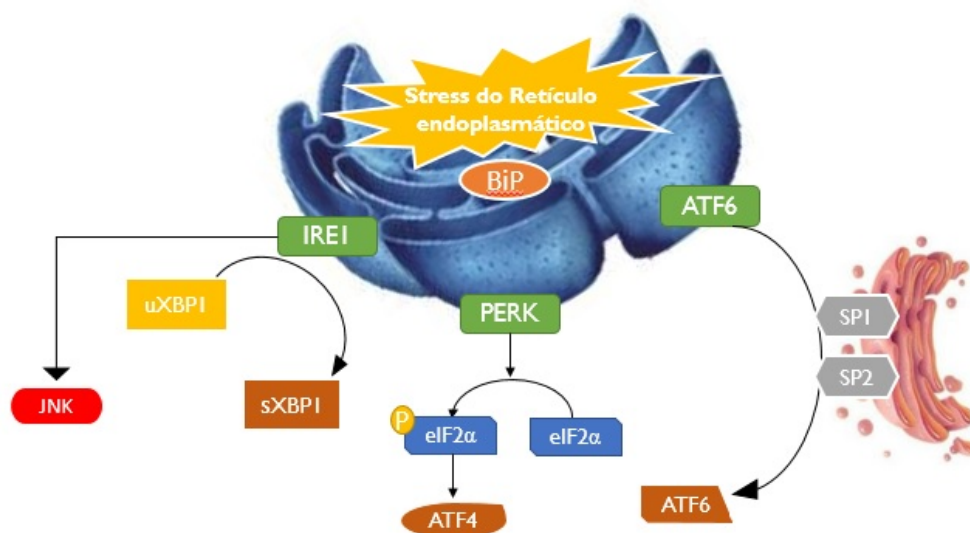


Figura 4 - Esquema da resposta a proteínas mal enoveladas (UPR). Após o retículo ser submetido a um stress, as proteínas desenoveladas ou mal enoveladas ligam-se à proteína ligada à imunoglobulina (BiP) e, conseqüentemente, ativam a resposta UPR. Os mediadores desta resposta, proteína quinase dependente de inositol (IRE1), proteína quinase do retículo endoplasmático semelhante à proteína quinase R (PERK) e fator de ativação da transcrição (ATF6), traduzem informações importantes sobre a situação funcional do retículo para o núcleo e citoplasma, de forma a restaurar a capacidade de enovelamento. A ativação da atividade endonucleásica do IRE1, a fosforilação subunidade alfa do fator de iniciação da tradução em células eucarióticas (eIF2 α) por parte do PERK e a translocação do ATF6 origina, respetivamente, a spliced X box-binding protein 1 (sXBP1), a ATF4 e a ATF6 clivado. O sXBP1 irá controlar a transcrição de genes, codificando proteínas importantes no enovelamento proteico, na síntese de fosfolípidos e no controlo de qualidade proteico. O ATF4 controla a transcrição de genes envolvidos na autofagia, apoptose, metabolismo e resposta antioxidante. Por último, ATF6 clivado controla genes de componentes da degradação associada ao retículo e ainda o XBP1. O JNK pode ser ativado pela IRE1, que irá, conseqüentemente, fosforilar os substratos do recetor de insulina^{15,32}.

4.3. Stress do retículo endoplasmático no músculo esquelético

O músculo esquelético é sensível aos estímulos fisiológicos que ativam resposta a proteínas mal enoveladas, tais como a hipoxia, a estimulação anabólica devido à carência de glucose, a acumulação lipídica e os desequilíbrios na homeostase do cálcio. Como estes

estímulos também estão associados a alterações na sinalização da insulina, é de prever que a ativação desta resposta no músculo esquelético esteja envolvida na modulação da sensibilidade à insulina²⁵. Estudos realizados demonstraram que a exposição do músculo esquelético, mais propriamente dos miotubos primários humanos, ao palmitato, precursor dos ácidos gordos de cadeias mais longas, induzia um *stress* no retículo endoplasmático. Assim conclui-se que este *stress* poderá ser induzido por estados de lipotoxicidade no músculo^{33,34}. Para além deste, um outro estudo, *in vitro*, que demonstrou que o *stress* do retículo endoplasmático nas células musculares induzidas pela tunicamicina, provocava uma redução na sinalização da insulina devido à fosforilação do substrato do recetor de insulina através da via da IRE1/JNK²⁵.

A ativação da resposta a proteínas mal enoveladas modifica diretamente a sinalização da insulina por ativação de fatores de inflamação como o fator nuclear kappa B, por ativação da JNK, e ainda através da proteína tirosina fosfatase IB, como podemos observar na figura 5. Esta última, encontra-se na membrana do retículo endoplasmático e é um regulador negativo da sinalização da insulina por desfosforilar os resíduos do recetor de insulina e ainda os seus substratos³⁵.

O cálcio é um outro forte modulador do *stress* do retículo endoplasmático no músculo esquelético. Ficou demonstrado que o aumento da expressão da bomba de cálcio/ATPase do retículo endoplasmático consegue normalizar a sinalização da insulina em miotubos resistentes à insulina¹⁵.

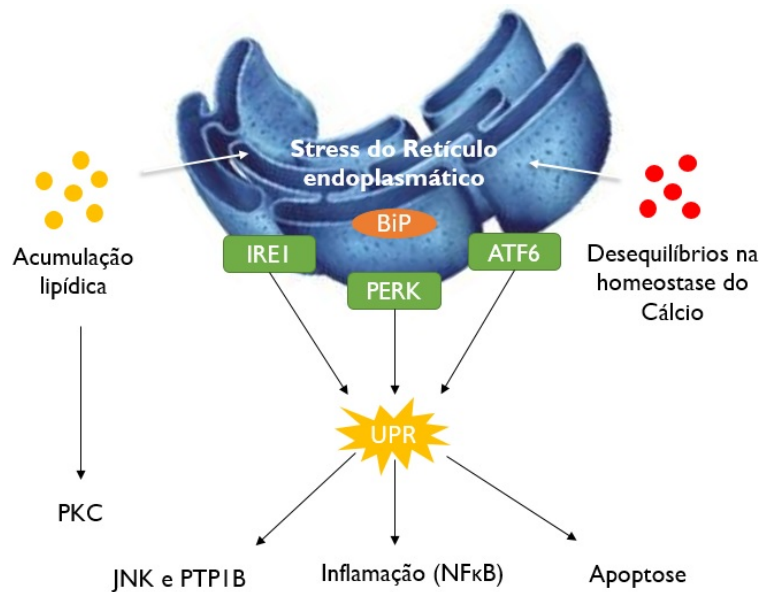


Figura 5 - No retículo endoplasmático, a acumulação de lipídios, os desequilíbrios na homeostase do cálcio e o stress do retículo endoplasmático são as principais vias que levam à resistência da insulina no músculo esquelético. Estas vias levam a que desencadeie a resposta UPR no retículo, que diretamente modifica a sinalização por ativação de várias proteínas como a proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B), quinase jun N-terminal (JNK) e fator nuclear kappa B (NF-κB). A resposta ainda contribui indiretamente para a resistência à insulina pois promove a atrofia muscular por ativar apoptose celular. Para além disso, a acumulação lipídica está envolvida na ativação da proteína quinase c (PKC) que provoca consequentemente uma diminuição na sensibilidade à insulina¹⁵.

4.4. Stress do Retículo endoplasmático no Fígado

O fígado desempenha um papel fundamental no metabolismo da glucose, dos lípidos e das proteínas. Pós-prandialmente, a insulina não só ativa o armazenamento da glucose por formação do glicogénio, como também a síntese dos ácidos gordos e ainda inibição da produção de glucose. A nível molecular, a neoglicogénese é controlada pela insulina. Esta ativa a quinase Akt que, posteriormente, fosforila o fator de transcrição da proteína *Forkhead box* (FoxO1), resultando na sua saída do núcleo e, consequentemente, na sua degradação proteossomal. O fator de transcrição FoxO1 é um dos principais ativadores da transcrição da glucose-6-fosfatase, uma enzima chave da neoglicogénese. Esta ao ser expulsa do núcleo, vê a sua atividade diminuída o que levará a um redução na produção de glucose³⁰. Quando existe um consumo excessivo de glucose, a insulina também ativa a transcrição do gene *sterol regulatory element binding protein 1c* e atuando ainda na clivagem da proteína precursora para sua forma ativa, levando assim à ativação da via lipogénica³⁶.

O *stress* do retículo aparece então como um dos responsáveis pelo desenvolvimento da resistência à insulina no fígado, que, esquematicamente, poderá ser causado a partir de três vias diferentes²⁹:

- (i) Fatores de transcrição ativados pela resposta a proteínas mal enoveladas modificam diretamente a transcrição de enzimas hepáticas chave envolvidas na neoglicogénese ou na lipogénese;
- (ii) Ativação pela resposta a proteínas mal enoveladas consegue inibir diretamente a sinalização da insulina por estimulação de quinases. A ativação da proteína quinase dependente de inositol IRE1 conduz ao recrutamento de quinases, como JNK e IKK, o que, conseqüentemente, interferem na sinalização da insulina por fosforilação dos substratos do recetor de insulina. A ativação da proteína quinase do retículo endoplasmático semelhante à proteína quinase R leva à inibição da Akt e, diminuindo, assim, os efeitos da insulina;
- (iii) Resposta a proteínas mal enoveladas contribui indiretamente para resistência à insulina por acumulação de ácidos gordos nos hepatócitos, uma vez que metabolitos lipídicos, como diacilgliceróis e ceramidas, interferem na sinalização da insulina.

A alteração na composição fosfolipídica das membranas do retículo endoplasmático e, conseqüentemente, alteração na homeostase do cálcio podem levar ainda a *stress* do retículo endoplasmático. A acumulação de colesterol livre e de ácidos gordos saturados inibe atividade da bomba Ca^{2+} -ATPase do retículo endoplasmático por perda da estabilidade da membrana. Estudos em ratos conseguiram demonstrar, então, que o *stress* do retículo endoplasmático no fígado leva a níveis baixos de cálcio no lúmen do retículo endoplasmático³⁷.

5. Mitocôndria associada à membrana do Retículo Endoplasmático (MAM)

Quer a mitocôndria quer o retículo endoplasmático são organelos muito importantes para o bom funcionamento da célula. Ambos estão interligados funcionalmente pois trocam metabolitos e moléculas sinalizadoras, incluindo lípidos e cálcio. Estes estão envolvidos na regulação de funções biológicas chave como por exemplo a homeostase lipídica, metabolismo mitocondrial e regulação da apoptose. O cálcio na mitocôndria pode ser captado e libertado por proteínas, tendo, por isso, um papel importante na modulação da atividade enzimática mitocondrial. Para além disso, o cálcio é também fundamental na síntese de ATP e no funcionamento dos canais do retículo endoplasmático. Por outro lado, a homeostase do retículo depende muito dos níveis de ATP e ROS, ambos formados na mitocôndria. E portanto, uma alteração funcional num dos organelos pode influenciar o funcionamento do outro²⁵.

A mitocôndria e o retículo endoplasmático estão organizados como uma rede com pontos de contacto específicos, à qual se dá o nome de mitocôndria associada às membranas do retículo endoplasmático (MAM)³⁸. Esta rede tem um papel importante na transferência de cálcio e na troca de lípidos, como podemos observar na figura 6.

A transmissão de cálcio do retículo para a mitocôndria é mediada através da interação do canal aniónico dependente de voltagem (VDAC) da membrana exterior da mitocôndria com o recetor inositol-1,4,5-trifosfato (IP3R) do retículo por via de proteínas reguladas por glucose (Grp75). A entrada de cálcio na mitocôndria é essencial para a regulação tanto do metabolismo mitocondrial como da homeostase do retículo. Uma alteração desta interação poderá levar a um desequilíbrio na transferência de cálcio e ao stress do retículo endoplasmático³⁹.

Sob certas condições, a entrada excessiva de cálcio na matriz mitocondrial causa a abertura do poro permeabilidade transitória (PTP) provocando a morte celular. Estudos demonstram de que a ciclofilina D, uma proteína mitocondrial conhecida por regular o poro PTP, interage com o complexo VDAC–Grp75–IP3R na interface da MAM. A perda desta proteína reduz as interações entre os organelos e, logo, diminui a transferência de cálcio e aumenta o seu armazenamento no retículo endoplasmático. Esta desregulação na homeostase do cálcio provoca quer disfunções mitocondriais, quer stress no retículo

endoplasmático, contribuindo, assim, para a acumulação lipídica. Esta acumulação levará à ativação das vias JNK e PKC e, conseqüentemente, à resistência à insulina³⁸.

Quanto à troca de lípidos, sabe-se que o retículo endoplasmático é o principal local de síntese de fosfolípidos e desempenha um papel fundamental na biossíntese da membrana mitocondrial. A fosfatidilserina, sintetizada no retículo, é transportada para a mitocôndria. Uma vez na mitocôndria, a fosfatidilserina é convertida a fosfatidiletanolamina por uma enzima denominada fosfatidilserina descarboxilase. Em seguida, a fosfatidiletanolamina regressa ao retículo, onde será transformado a fosfatidilcolina, que é finalmente transferido de volta para mitocôndria onde irá ocorrer a biossíntese da membrana mitocondrial^{40,41}.

A resistência à insulina está associada a eventos moleculares relacionados com modificações na MAM, incluindo alterações na homeostase de cálcio e de lípidos, *stress* do retículo e alterações a nível mitocondrial. Isto sugere que as modificações em proteínas que se encontram na interface MAM alteram a sinalização da insulina. Estudos demonstraram que a modificação de proteínas como Akt e mitofusina-2 levam à diminuição da sensibilidade à insulina^{25,40}.

De facto, quer a homeostase dos lípidos quer a homeostase do cálcio controlam a ação da insulina no fígado e no músculo e, portanto, explicam o porquê da mitocôndria e do retículo endoplasmático serem dois organelos importantes na patogenicidade da diabetes do tipo 2.

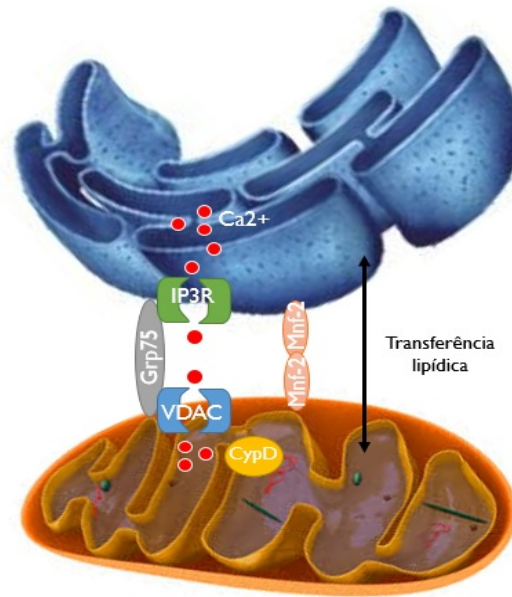


Figura 6 - Mitocôndria associada às membranas do retículo endoplasmático (MAM). Representação esquemática da interação entre o retículo endoplasmático e mitocôndria, incluindo a transferência de lipídios, integridade, e troca de cálcio. O transporte de lipídios está bem descrito, a fosfatidilserina é transportada para a mitocôndria para se converter em fosfatidiletanolamina, que posteriormente retorna ao retículo para se transformar em fosfatidilcolina, componente estrutural essencial para a mitocôndria. Em relação à transferência de cálcio, é conseguido através do complexo proteico, recetor inositol-1,4,5-trifosfato (IP3R) – proteínas reguladas por glucose (Grp75) – canal aniônico de voltagem dependente (VDAC) – ciclofilina D (CypD). Este último tanto regula transferência de cálcio, como também a integridade da MAM. A proteína mitofusina-2 (Mfn-2) que se encontra tanto na membrana exterior da mitocôndria como também do retículo endoplasmático, é importante na integridade da MAM^{25,40}.

6. Conclusão

A diabetes tem vindo a aumentar em todo o mundo, e, portanto, é importante ter um melhor conhecimento sobre a etiologia, patogénese e fisiopatologia desta doença de forma a conseguir melhorar as terapêuticas.

Ao longo desta monografia, apercebi-me de que a acumulação de lipídios é um dos principais fatores que leva à resistência à insulina e, conseqüentemente, à diabetes do tipo 2. Uma das soluções não farmacológicas é a realização frequente de exercício físico, uma vez que, está mais que comprovado que atividade física em indivíduos obesos e/ou diabéticos desencadeia a biogénese mitocondrial, melhora o funcionamento da mitocôndria, reduz a produção de peróxido de hidrogénio (H₂O₂) e aumenta a oxidação dos ácidos gordos. Para além destes benefícios, recentemente foi observado que obesos exercitados aumentam a expressão dos genes da mitofusina-2¹⁵.

Existem no mercado medicamentos que já atuam na sensibilização da insulina, como a pioglitazona. Esta atua por ativação de receptores nucleares específicos que consequentemente aumentam a fosforilação de uma quinase (AMPK) e a transcrição de genes envolvidos na oxidação lipídica e na função mitocondrial¹⁵. Porém de forma a oferecer novas oportunidades terapêuticas é necessário apresentar novos pontos de vista, como por exemplo o facto de a mitocôndria associada às membranas do retículo endoplasmático.

Todos os estudos analisados demonstraram que existe uma correlação entre a diabetes e as disfunções quer na mitocôndria quer no retículo endoplasmático. Por estas razões, é de extrema importância o estudo não só dos processos envolventes entre estes organelos como também o papel que eles têm quer na fisiologia da célula quer na génese da patologia.

7. Bibliografia

1. Skyler, J.S., 2012. Atlas of Diabetes. Fourth Edition. Springer.
2. Tatulian, S. A., 2015. Structural Dynamics of Insulin Receptor and Transmembrane Signaling Structural Dynamics of Insulin Receptor and Transmembrane Signaling. *Biochemistry*. 54, 5523–5532.
3. Internacional Diabetes Federation, 2015. Diabetes Atlas. Seventh Edition.
4. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z., 1998. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*. 5, 539–553.
5. Ozougwu, J.C., Obimba, K.C., Belonwu, C.D., Unakalamba, C.B., 2013. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. 4, 46–57.
6. Yang, J., 2014. Enhanced Skeletal Muscle for Effective Glucose Homeostasis. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 121, 133–163.
7. Paz, K., Hemi, R., LeRoith, D., Karasik, E., Kanety, H., Zick, Y., 1997. A Molecular Basis for Insulin Resistance. *The Journal of Biological Chemistry*. 272, 29911–29918.
8. Sesti, G., Federici, M., Lauro, D., Sbraccia, P., Lauro, R., 2001. Molecular mechanism of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: role of the insulin receptor variant forms. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 17, 363–373.
9. Samuel, V.T., Shulman, G.I., 2012. Integrating Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell*. 148, 852–871.
10. Carvalho, M.H.C., Colaço, A.L., Fortes, Z.B., 2006. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 50, 304–312.
11. Affourtit, C. 2016. Mitochondrial involvement in skeletal muscle in insulin resistance - A case of imbalanced bioenergetics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 1857, 1678–1693.
12. Boucher, J. Kleinridders, A., Kahn, C.R., 2014. Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1–23.
13. Wei, Y., Chen, K., Whaley-Connell, A.T., Stump, C.S., Ibdah, J.A., 2008. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Physiology*. 294, 673–680.

14. Navarro, A., Boveris, A., 2007. The mitochondrial energy transduction system and the aging process. *The American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 292, 670–686.
15. Boulinguez, A., Staels, B., Duez, H., Lancel, S., 2017. Mitochondria and Endoplasmic Reticulum: targets for a better Insulin Sensitivity in Skeletal Muscle?. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1862, 901–916.
16. Sivitz, W., Yorek, M., 2010. A. Mitochondrial Dysfunction in Diabetes: and Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*. 12, 537–577.
17. Seely, R.R. ; Stephens, T.D., Tate, P., 2005. *Anatomia e Fisiologia*. Sexta Edição. McGraw-Hill Higher Education.
18. Meo, S., Iossa, S., Venditti, P., 2017. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. *Journal of Endocrinology*. 233, 15–42.
19. Montgomery, M.K., Turner, N., 2015. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocrine Connections*. 4, 1–15.
20. Kim, J., Wei, Y., Sowers, J.R., 2008. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. *Circulation Research - Journal of American Heart Association*. 102, 401–414.
21. Pagel-Langenickel, I., Bao, J., Pang, L., Sack, M.N., 2016. The Role of Mitochondria in the Pathophysiology of Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Endocrine Reviews*. 31, 25–51.
22. Dela, F., Helge, J.W., 2013. Insulin resistance and mitochondrial function in skeletal muscle. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 45, 11–15.
23. Scarpulla, R.C., 2011. Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1813, 1269–1278.
24. Leone, T.C., Lehman, J.C., Fink, B.N., Schaeffer P.J., Wende, A.R., *et al.*, 2005. PGC-1 α Deficiency Causes Multi-System Energy Metabolic Derangements: Muscle Dysfunction, Abnormal Weight Control and Hepatic Steatosis. *PLoS Biol* 3, 672–687.
25. Rieusset, J., 2015. Contribution of mitochondria and endoplasmic reticulum dysfunction in insulin resistance: Distinct or interrelated roles? *Diabetes and Metabolism*. 41, 358–368.
26. Roden, M., 2006. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes - pathogenesis and clinical relevance. *Nature Clinical Practice Endocrinology Metabolism*. 2, 335–348.
27. Crescenzo, R., Bianco, F., Mazzoli, A., Giacco, A., Liverini, G., Iossa, S., 2015. A

- possible link between hepatic mitochondrial dysfunction and diet-induced insulin resistance. *European Journal of Nutrition*. 55, 1–6.
28. Turner, N., Heilbronn, L.K., 2010. Is mitochondrial dysfunction a cause of insulin resistance? *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 19, 324–330.
 29. Nakatani, Y., Kaneto, H., Kawamori, D., Yoshiuchi, K., Hatazaki, M., Matsuoka, T., Ozawa, K., Ogawa, S., Hori, M., Yamasaki, Y., Matsuhisa, M., 2015. Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress in Insulin Resistance and Diabetes. *The Journal of Biological Chemistry*. 280, 847–851.
 30. Falmmont, M., Hajduch, E., Ferre, P., 2012. New insights into ER stress-induced insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 23, 381–390.
 31. Wang, M., Kaufman, R.J., 2014. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nature Reviews Cancer*- 14, 581–597.
 32. Hetz, C., 2012. The unfolded protein response : controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 13, 89–102.
 33. Peter, A., Weigert, C., Staiger, H., Staigerm, H., Machicao, F., Schick, F., Machann, J., Stefan, N., Thamer, C., Haring, HU., Schleicher, E., 2009. Individual Stearoyl-CoA Desaturase I Expression Modulates Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammation in Human Myotubes and Is Associated Sensitivity In Vivo. *Diabetes*. 58, 1757–1765.
 34. Deldicque, L., Proeyen, K.V., Francaux, M., Hespel, P., 2011. The unfolded protein response in human skeletal muscle is not involved in the onset of glucose tolerance impairment induced by a fat-rich diet. *European Journal of Applied Physiology*. 70, 1553–1558.
 35. Kenner, K.A., Anyanwu, E., Olefsky, J.M., Kusari, J., 1996. Protein-tyrosine Phosphatase 1B Is a Negative Regulator of Insulin- and Insulin-like Growth Factor-I-stimulated Signaling. *The Journal of Biological Chemistry*. 271, 19810–19816.
 36. Fofelle, F., Ferr, P., 2010. Hepatic steatosis : a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 12, 83–92.
 37. Li, Y., Ge, M., Ciani, L., *et al.*, 2004. Enrichment of Endoplasmic Reticulum with Cholesterol Inhibits Sarcoplasmic-Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase-2b Activity. *The Journal of Biological Chemistry*. 279, 37030–37039.
 38. Vance, J.E., 2014. MAM (mitochondria-associated membranes) in mammalian cells: Lipids and beyond. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1841, 595–609.
 39. Rieusset, J., Fauconnier, J., Paillard, M., Belaidi, E., Tubbs, E., Chauvin, M.A., Durand, A.,

- Bravard, A., Teixeira, G., Bartosch, B., Michelet, M., Theurey, P., Vial, G., Demion, M., Blond, E., Zoulim, F., Gomez, L., Vidal, H., Lacampagne, A., Ovize, M., 2015. Disruption of calcium transfer from ER to mitochondria links alterations of mitochondria-associated ER membrane integrity to hepatic insulin resistance. *Diabetologia*. 59, 614–623.
40. Theurey, P., Rieusset, J., 2017. Mitochondria-Associated Membranes Response to Nutrient Availability and Role in Metabolic Diseases. *Trends in Endocrinology Metabolism*. 28, 32–45.
41. López-crisosto, C., Bravo-Sagua, R., Peña, M.R., Mera, C., Castro, P.F., Quest, A., Rothermel, B.A., Cifuentes, M., Lavandero, S., 2015. ER-to-mitochondria miscommunication and metabolic diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 1852, 2096–2105.
42. White, M.F., Kahn, C.R., 1994. The Insulin Signaling System. *The Journal of Biological Chemistry*. 269. 1–4.