



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CRÓMIO, FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Trabalho submetido por
Cláudia Maria Beirão da Costa Barros
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Jorge Celso Dias Correia da Fonseca

Novembro de 2014

Dedico esta tese aos meus pais, ao meu marido
e em especial à minha querida filha Beatriz.
Vocês são as pessoas mais importantes da
minha vida.

Agradecimentos

O meu especial agradecimento vai para o Prof. Dr. Jorge Correia Fonseca, por me ter dado a oportunidade de desenvolver este trabalho, pela sua orientação e empenho.

Agradeço à minha família, em particular aos meus pais, por tudo o que sempre fizeram por mim e por me terem inculcido espírito de luta e de sacrifício para atingir os meus objetivos. Um beijo especial à minha filha Beatriz que de tanto foi privada para que a mãe conseguisse acabar este curso. E também ao meu querido marido por ser um bom companheiro nos bons e maus momentos.

Aos meus amigos de infância, de faculdade e aos mais recentes que tanto me elogiaram e estimularam a terminar este segundo curso. Em particular às minhas grandes amigas Maria da Luz e Sílvia que tanto esperam por ter de novo uma amiga disponível.

Aos colegas de faculdade em especial às minhas colegas e grande amigas, Sara e Vera, que tanto me ajudaram e contribuíram para que eu chegasse aqui.

A todos os professores sem exceção por toda a dedicação e empenho. E em especial a todos os que sempre acreditaram em mim.

Resumo

O crómio é um metal que desempenha funções essenciais no organismo em quantidades escassas, sendo por isso considerado um oligoelemento. Este micronutriente é um componente muito importante no metabolismo dos hidratos de carbono, dos lípidos e das proteínas. Assim, em condições de carência ou excesso de crómio, ocorre uma desregulação da sua atividade, que resulta no desenvolvimento de patologias graves, tais como *diabetes mellitus* e doenças cardiovasculares.

Na presente dissertação é descrita a quantidade de crómio necessária ao organismo, as suas funções metabólicas, bem como as fisiopatologias a ele associadas. Visto que o crómio é essencial para o bom funcionamento do nosso organismo, a sua deficiência pode ser tratada com suplementos existentes no mercado.

Uma das situações que pode levar à disfunção do metabolismo do crómio é a administração de nutrição parentérica, que quando aplicada sem suplementação deste oligoelemento pode levar a doenças associadas à sua carência. Porém, quando existe suplementação de crómio na nutrição parentérica é extremamente importante o controlo dos níveis deste metal, de forma a evitar situações de toxicidade para o organismo. Todos estes temas são também desenvolvidos neste trabalho.

Por último, são salientadas as situações quotidianas, como é o caso da perda de peso, onde se usam suplementos alimentares ricos em crómio. Até à data, no mercado português, a maioria dos produtos dietéticos possuem elevadas quantidades de crómio na sua composição.

Palavras-Chave: Crómio, Carências, Toxicidade, Nutrição.

Abstract

Chromium is a metal with essential functions in the body in scarce quantities and are therefore considered to be a trace element. This micronutrient is a very important component in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. Thus, in a condition of deficiency or overload chromium occurs deregulation of their activity, which results in development of severe pathologies such as *diabetes mellitus* and cardiovascular disease.

In the present work, it is describe the necessary amount of chromium in the body, its metabolic functions as well as the pathophysiology associated with him. As chromium is essential for the proper functioning of our body, its lack can be treated with supplements on the market.

One of the situations that can lead to dysfunction of the metabolism of chromium is the administration of parenteral nutrition. This type of nutrition when applied without treatment can lead to diseases associated with chromium deficiency. However, when there is supplementation of chromium in parenteral nutrition is extremely important to control the levels of this metal in order to avoid situations of toxicity for the body. All these interactions are also developments in this work.

Finally, are highlight everyday situations, such as the loss of weight, which uses food supplements rich in chromium. Since, in the Portuguese market to date, the majority of dietary products have high amounts of chromium in its composition.

Key words: Chromium, Deficiency, Toxicity, Nutrition.

Índice

Resumo	3
Abstract.....	4
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	8
Lista de Abreviaturas.....	9
Introdução.....	10
Desenvolvimento	12
1. Oligoelementos.....	12
1.1. Importância dos Oligoelementos	12
2. Crômio.....	14
2.1. Toxicidade e Formas Biológicas	14
2.2. Fontes Alimentares	16
2.3. Metabolismo do Crômio.....	17
2.3.1. Absorção.....	17
2.3.2. Transporte.....	19
2.3.3. Armazenamento e Reservas.....	19
2.3.4. Excreção	20
2.4. Funções fisiológicas	21
2.5. Fisiopatologia: Excesso e Carência	24
2.5.1. Excesso de Crômio	24
2.5.2. Carência de Crômio	26
3. Crômio e Nutrição Artificial.....	31

4.	Suplementação de Crómio em Populações Especiais	36
4.1.	Adultos com idade igual ou superior a 50 anos.....	36
4.2.	Gravidez e Aleitamento	36
4.3.	Doentes renais	38
4.4.	Situações de stress	38
4.5.	Doentes cardiovasculares	38
4.6.	Atletas.....	40
5.	Suplementos de Crómio	41
6.	Terapêutica	44
6.1.	Indicações	44
6.2.	Interações com medicamentos.....	45
	Conclusão	46
	Bibliografia.....	47
	Anexos.....	56
	I - Suplementos alimentares contendo crómio comercializados nas Farmácias Portuguesas:.....	56
	II - Únicos medicamentos contendo crómio sujeitos a receita médica.....	60
	III - Medicamentos contendo crómio revogados pela INFARMED	62

Índice de Figuras

Figura 1- Tabela periódica dos elementos químicos	10
Figura 2- Mecanismo proposto para a ativação do recetor de insulina pelo low-molecular-weight chromium-binding substance (LMWCr) ou cromodulina em resposta à insulina (Adaptado de Moukarzel, 2009)	23
Figura 3- Algoritmo para decisão da via de administração de nutrientes em caso de necessidade de nutrição assistida (Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 2012).....	31

Índice de Tabelas

Tabela 1- Lista de conteúdo de crómio nos alimentos (Adaptada de Kobla e Volpe, 2000).....	16
Tabela 2- Sintomas e aspetos relevantes em situações de excesso de crómio (Adaptado de Cerulli et al., 1998).	26
Tabela 3- Sintomas e aspetos relevantes em situações de carência de crómio (Adaptado de Kobla e Volpe, 2000).....	27
Tabela 4 - Efeitos do suplemento de crómio em indivíduos com diversos níveis de glucose e insulina (Adaptado de Kobla e Volpe, 2000)	28
Tabela 5- Dose diária de crómio recomendada para a nutrição parentérica (Adaptado de Moukarzel, 2009)	33
Tabela 6- Concentração de crómio acumulada após suplementação (Adaptado de Lamson e Plaza, 2002).....	42
Tabela 7- Interações entre crómio e medicamentos (Adaptado de National Institute of Health, 2011)	45

Lista de Abreviaturas

ADN - Ácido desoxirribonucleico

Cr - Crómio

EDTA - Ácido etilenodiamino tetra- acético

HDL - Lipoproteína de alta densidade

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

LMWCr - *Low-molecular-weight chromium-binding substance*

Introdução

O crómio é um metal de transição que está presente na natureza, nomeadamente no ar, na água, no solo e nos materiais biológicos nas mais diferentes concentrações (Biradar, 2012). É o 21º elemento que mais abunda na terra (Stern, 2010). A maioria das fontes de crómio na crosta terrestre estão no estado trivalente, pelo que são poucos os compostos naturais no estado hexavalente (National Toxicology Program, 2010). O crómio é usado na sua maioria pela indústria química no fabrico de pigmentos (Cr III e VI), no acabamento de metais (Cr VI), no curtimento de couro (Cr III) e na preservação da madeira (Cr VI). O Cr (0) é usado para a produção de aço inoxidável, ligas ferrosas e não ferrosas (National Toxicology Program, 2010).

O crómio é um mineral que se apresenta entre as valências (número que indica a capacidade que um elemento tem de se ligar com outros átomos) -2 e +6. As valências mais usuais são 0, +2, +3 e +6 (Kobla e Volpe, 2000; Gomes *et al.*, 2005). O seu nome surge do latim *chroma*, significando cor e apresentando-se como um cristal vermelho como um rubi (National Toxicology Program, 2010).

Este metal está inserido no grupo 6 e período 4 da tabela periódica, tendo como número atómico 24 e massa atómica 51,9961 (Parsons e Dixon, 2013). (Figura 1).

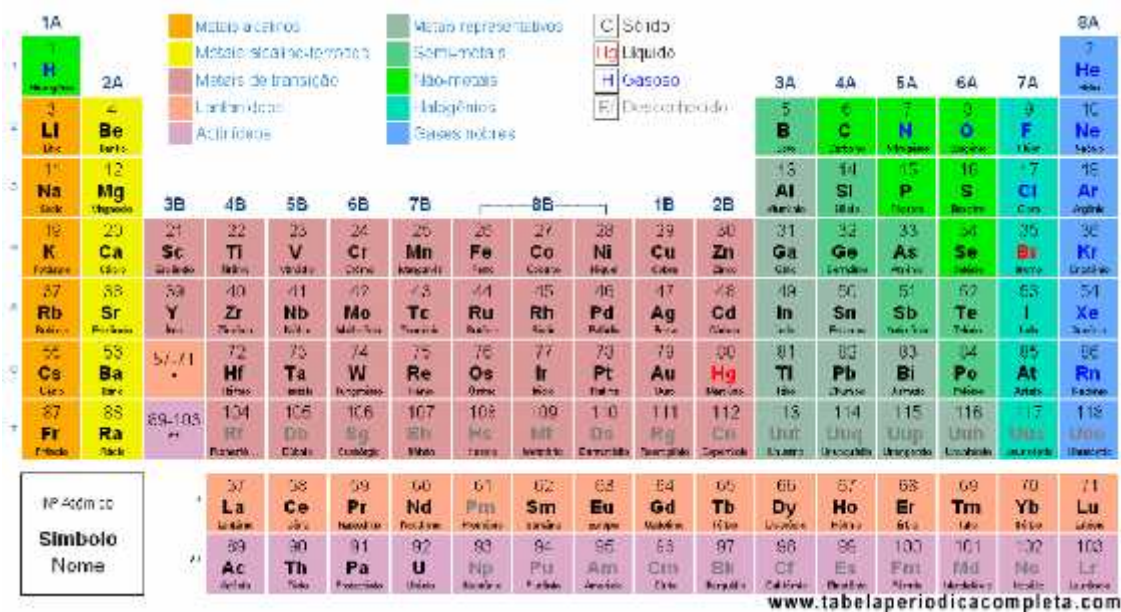


Figura 1- Tabela periódica dos elementos químicos

O crómio é um oligoelemento essencial, presente em alimentos como, cereais integrais, brócolos, feijão-verde e em alguns vinhos e cervejas (Anderson, 1997). Este micronutriente desempenha um papel fundamental no metabolismo dos lípidos e dos hidratos de carbono (Anderson, 1997). O crómio trivalente forma um complexo com o ácido nicotínico e a glutatona, adquirindo um papel como mineral essencial na função insulínica e na regulação da glicémia em mamíferos. O nome dado a este complexo na forma ativa é o fator de tolerância à glicose ou GTP (Offenbacher e Pi-sunyer, 1980; Gomes *et al.*, 2005).

De fato, para além do efeito lipolítico atribuído ao crómio (Gomes *et al.*, 2005), sabe-se que este é essencial na normalização da atividade da insulina, pois melhora a tolerância à glucose (Mertz, 1993). Porém, por estimular a sensibilidade à insulina, o crómio pode também intervir no metabolismo das proteínas, estimulando a captação de aminoácidos e assim aumentando a síntese de proteínas (Anderson, 1998a; Gomes *et al.*, 2005).

Adicionalmente, o crómio tem a capacidade de diminuir a concentração plasmática de colesterol, uma vez que inibe a ação da enzima hepática hidroximetilglutaril-CoA-redutase (Zima *et al.*, 1998). Em conjunto, estes dados poderão indicar que uma alimentação suplementada com crómio, em pessoas que demonstrem a sua carência, poderá reduzir os fatores de riscos associados a doenças cardiovasculares e *diabetes mellitus* (Anderson, 1997).

Desenvolvimento

1. Oligoelementos

Os oligoelementos são micronutrientes que estão presentes nas células do corpo humano em concentrações vestigiais (Reinhold, 1975). Porém, a sua ausência no organismo tem como consequência o mau funcionamento metabólico, que pode levar a doenças graves, no qual as reações enzimáticas são altamente prejudicadas (Mertz, 1981). Os oligoelementos são considerados catalisadores das funções enzimáticas essenciais para a diferenciação e crescimento celular bem como para a reprodução, permitindo assim a vida humana (Reinhold, 1975). Segundo Reinhold (1975), os oligoelementos estavam divididos em três grupos: os essenciais, os possivelmente essenciais e por fim os não essenciais.

Para Underwood (1977) um oligoelemento era considerado essencial se estivesse presente na totalidade dos tecidos saudáveis de quaisquer organismos, se apresentassem uma concentração constante nesses mesmos tecidos e se em caso de carência extrema, causassem anomalias estruturais e fisiológicas na totalidade das espécies. Anomalias essas que teriam que desaparecer em caso de suplementação desse oligoelemento em falta (Reinhold, 1975). Dentro deste grupo encontra-se o crômio, que é o objeto de estudo desta dissertação.

1.1. Importância dos Oligoelementos

Como já foi mencionado, os oligoelementos são catalisadores de diversas reações enzimáticas necessárias para o bom funcionamento do corpo humano (Mertz, 1981). Oligoelementos esses, que no plasma estão ligados a proteínas como a albumina e ou a transferrina. A diminuição no plasma dessas proteínas, implica também a diminuição total plasmática desses mesmos oligoelementos (Reinhold, 1975). De facto, a maioria das enzimas presentes nas células contém um número constante de gramas de

átomos de metal por mole, que são necessários para que estas se tornem ativas (Reinhold, 1975).

Aliás, estudos científicos demonstram que a remoção destes metais causa o decréscimo ou mesmo a inibição da atividade enzimática por desnaturação irreversível da enzima. E que mais do que um oligoelemento pode ser necessário para a correta ativação enzimática (Reinhold, 1975).

A interação entre oligoelementos e a saúde humana tem sido sujeita a poucos estudos (Houtman, 1996). Oligoelementos como o crómio, manganês, selénio, cobre e zinco têm sido apontados como benéficos na doença cardiovascular (Houtman, 1996).

Os oligoelementos são necessários no corpo humano em todas as fases da vida, bem como perante diferentes situações fisiológicas, nutritivas e ambientais. Num estudo com 80 ratos suplementados com uma levedura enriquecida com três oligoelementos (crómio, selénio e zinco), durante 8 semanas, verificou-se melhorias no metabolismo dos glúcidos e dos lípidos, diminuição do stress oxidativo, da deterioração da função imunitária, assim como diminuição dos danos nos ilhéus de Langerhans em ratos diabéticos (Liu *et al.*,2012).

2. Crómio

2.1. Toxicidade e Formas Biológicas

Como referido anteriormente, o crómio apresenta diversos estados de oxidação. Sendo que a forma de crómio mais comum nos alimentos e processos biológicos é a trivalente Cr (III), como minério de cromita (Stern, 2010). O crómio deste estado de valência (+3) é uma forma estável sob condições de redução (Kobla and Volpe, 2000), uma vez que sob esta forma constrói complexos estáveis com a água, ureia, amónia, sulfatos e ácidos orgânicos (Harland e Oberleas, 2014).

O Cr (III) apresenta um nível de toxicidade muito reduzido, porém quando presente em grandes quantidades torna-se perigoso (Kobla and Volpe, 2000). Estudos têm sugerido capacidades genotóxicas ao Cr (III), no entanto os ensaios genéticos de toxicidade dão resultados negativos, atribuídos à baixa absorção dos sais de Cr (III) (National Toxicology Program, 2010).

Em meio ácido, o Cr (III) pode existir como catião hidratado ou como um complexo inorgânico, sendo estes compostos insolúveis em água num intervalo pH entre 4 e 11. Estas formas de Cr (III) formam complexos estáveis com diferentes bioligantes (Katz, 1991). Porém, num meio alcalino, o Cr (III) oxida-se muito rapidamente em Cr (VI), resultado na formação de cromatos, que por sua vez se condensam originam dicromatos bastante solúveis (Katz, 1991).

Outra forma comum de crómio, é o crómio hexavalente Cr (VI), que é extremamente tóxico e que apresenta um potencial carcinogénico muito elevado (Holmes *et al.*, 2008). Esta forma de crómio pode ser encontrada a nível industrial, pois é usada para a produção de inox, pigmentos, soldagem de aço inoxidável e produção de ferrocromo (Gatto *et al.*, 2010). Os profissionais destas indústrias exibem um maior risco de cancro de pulmão pela grande exposição e inalação do Cr (VI), no entanto o mesmo não se verifica noutros tipos de cancros como os gastrointestinais, quando comparados com populações não expostas a essa forma de crómio (Gatto *et al.*, 2010). Contudo um estudo com ratos expostos oralmente a Cr (VI), evidencia nesta forma de crómio, poder carcinogénico para o trato gastrointestinal desses mesmos ratos (Stern,

2010). Estudos relatam que a exposição do homem ao Cr (VI) resulta em sintomas tóxicos devido à sua inalação, podendo muitas vezes dar origem a cancro do pulmão (Von Burg e Liu, 1993; Holmes *et al.*, 2008). E que a toxicidade quer aguda quer crónica da Cr (VI) está associada a perfuração ou ulceração do septo nasal, inflamação da mucosa nasal e da laringe, bronquite crónica, enfisema pulmonar entre outras doenças respiratórias (Von Burg e Liu, 1993).

Casos de irritação e ulceração da pele e ou de dermatite de contacto foram dados como resultado da exposição dérmica de crómio em indivíduos sensíveis (National Toxicology Program, 2010). Níveis elevados de Cr (VI) podem surgir na água potável, pelo uso de cloro como desinfetante. Cloro esse que em contacto com os sistemas de abastecimento de água à população, pode oxidar o Cr (III) em Cr (VI) (Stern, 2010). É importante também referir que o aumento da ocorrência de Cr (III) na água pode ser devido á corrosão dos tubos de aço ricos em crómio, usados nos sistemas de distribuição de água potável (Stern, 2010).

Para minimizar os danos devido ao Cr (VI) nos trabalhadores das indústrias acima referenciadas, o “National Institute for Occupational Safety and Health” (NIOSH) implementou as seguintes diretivas (Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Hexavalent Chromium, 1975; Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Hexavalent Chromium, 2013).

1. A concentração aérea de Cr (VI) carcinogénico em zonas respiráveis não pode ultrapassar $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, e o tempo de exposição não poderia ser superior a 10 h/diárias ou mais de 40 h/semanais, devendo ser controlada periodicamente.

2. Atualmente as recomendações são de que a exposição de crómio em zonas respiráveis seja inferior a $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ por 8 h/ diárias e com um máximo de 40 h/ semanais.

Torna-se assim imperativo para a saúde pública, avaliar o efeito carcinogénico da ingestão de Cr (VI) (Stern, 2010). O consumo a longo prazo de crómio trivalente é também uma preocupação. Pelo que estudos feitos em culturas celulares demonstram que a ingestão de crómio na forma de picolinato de crómio estimula danos no ADN (Moukarzel, 2009).

2.2.Fontes Alimentares

O crómio pode ser encontrado em quantidades consideráveis em carnes processadas, cereais integrais, gemas, café, nozes, feijão-verde, levedura de cerveja, brócolos e em alguns vinhos e cervejas (Cefalu *et al.*, 2004). Porém as frutas e vegetais são fracas fontes deste mineral (Kobla e Volpe, 2000). (Tabela1)

Alimento	Quantidade (g)	Crómio (~g/g alimento)
Requeijão	72	1,4
Leite gordo	224	2,4
Carne de frango	90	2,7
Manteiga	5	0,3
Carne de porco	90	2,7
Ostras	90	12,6
Cereais (corn flakes)	25	1,8
Pão integral	25	0,8
Arroz integral	66	2,0
Arroz normal	66	1,3
Maça	150	7,5
Passas	20	2,0
Cogumelos	35	16,4
Esparguete	52	2,1
Cerveja	360	3,2
Levedura de cerveja	8	3,3
Vinho de mesa	102	7,6

Tabela 1- Lista de conteúdo de crómio nos alimentos (Adaptada de Kobla e Volpe, 2000)

Como este oligoelemento não se encontra em grandes quantidades num único alimento, uma dieta variada é fundamental para que o organismo adquira os níveis apropriados de crómio (National Reserach Council, 1989).

Apesar do crómio ser considerado um elemento essencial, até à data não existe uma ingestão recomendada, devido às limitações da estimativa da sua ingestão (Gomes *et al.*, 2005). Contudo, baseado na ingestão dietética típica das sociedades de nutrição alemãs, inglesas, suíças, espanholas e americanas, considera-se que uma ingestão média diária de 30-160 µg de crómio será adequada para adultos (Scientific Committee on Food, 2003). Esta quantidade está de acordo com as recomendações recentes da União Europeia que considera necessária uma ingestão diária de cerca de 40 µg de Cr (III) (DIRETIVA 2008/100/CE).

Um estudo científico demonstrou que a ingestão média diária de Cr (III) adequada para homens e mulheres difere. Assim, estes autores reportaram que numa amostragem de 32 indivíduos, a ingestão diária média de Cr (III) para homens é cerca de 33 µg e para as mulheres é cerca de 25 µg (Anderson e Kozlovsky, 1985).

2.3. Metabolismo do Crómio

2.3.1. Absorção

A captação de crómio ocorre, na sua maioria, no jejuno, podendo também acontecer na porção anterior (duodeno) e posterior (íleo) do intestino delgado, sendo que a taxa de absorção dá-se numa escala muito baixa entre 0,5-3% (Kobla e Volpe, 2000). Contudo, a eficácia de absorção do Cr (VI) é muito superior que a do Cr (III) (Kobla e Volpe, 2000). Esta maior absorção de Cr (VI) comparativamente ao Cr (III) é atribuída ao facto de o Cr (VI) entrar nas células por transportadores de aniões, contrariamente ao Cr (III) que entra nas células por difusão ou fagocitose (National Toxicology Program, 2010). O Cr (VI) depois de entrar na célula é reduzido a Cr (V), Cr (IV) ou Cr (III) por substâncias como a cisteína, a glutatona ou o ácido ascórbico (Nickens *et al.*, 2010).

Estudos demonstram que a percentagem de crómio ingerido na dieta americana demonstra ter um coeficiente de correlação inversamente proporcional à percentagem de crómio absorvido (Anderson e Kozlovsky, 1985). E que alimentos ricos em lípidos saturados, potássio e sódio são geralmente ricos em crómio. Assim, numa dieta cuja quantidade de crómio ingerido é cerca de 10 µg, a sua absorção foi de 2%. Por outro lado, quando uma dieta possui cerca de 40 µg de crómio, a percentagem absorvida foi apenas de 0,5% (Anderson e Kozlovsky, 1985). Altos coeficientes de correlação foram também verificados entre a ingestão de crómio e a ingestão de nutrientes como o ácido oleico, fósforo, proteína, vitamina B6, cobre e hidratos de carbono completos (Anderson e Kozlovsky, 1985). No entanto a absorção deste oligoelemento não está apenas dependente da sua quantidade na dieta, existindo outros fatores dietéticos que podem inibir ou aumentar a absorção deste mineral (Kobla e Volpe, 2000). A ligação do crómio a aminoácidos no intestino delgado aumenta a sua absorção, pela prevenção de ligações entre os iões de crómio e os grupos OH. Evitando assim a formação de óxidos de crómio hidratados (Kobla e Volpe, 2000).

Também, o tipo de hidrato de carbono presente numa dieta pode alterar a taxa de absorção de crómio (Seaborn e Stoecker, 1989). Neste estudo foi demonstrado que a absorção deste metal é mais eficaz em animais alimentados com amido do que em animais alimentados com glucose, frutose ou sacarose ou seja com açúcares simples. E que a concentração de crómio em todos os tecidos analisados, com a exceção do osso, foi afetada pelo tipo de hidrato de carbono consumido (Seaborn e Stoecker, 1989).

Mais ainda, o ácido ascórbico é também um ativador da absorção de crómio (Kobla e Volpe, 2000). E que também agentes quelantes como os fitatos e o oxalato parecem influenciar a absorção deste mineral (Lamson e Plaza, 2002). Estudos com ratos alimentados com crómio e oxalato e outros com crómio e fitatos apresentaram respetivamente, maiores e menores níveis de crómio tanto nos tecidos como no sangue (Lamson e Plaza, 2002).

Relativamente a interação com outros metais, foi observado que o zinco e o ferro diminuem a percentagem de crómio absorvido devido ao facto de partilharem cascatas metabólicas e transportadores proteicos, respetivamente (Kobla e Volpe, 2000). E que baixos níveis de zinco aumentavam a absorção de crómio (Lamson e Plaza, 2002).

Também em estudos *in vitro*, com ratos verificou-se que os minerais ferro, manganês, cálcio e titânio diminuía a absorção do crómio a nível intestinal (Lamson e Plaza, 2002). Para além de certos nutrientes, a absorção do crómio é igualmente afetada por alguns medicamentos de venda livre, tais como a aspirina e antiácidos que aumentam e/ou diminuem respetivamente a absorção (Kobla e Volpe, 2000).

2.3.2. Transporte

Após a absorção, o crómio entra na corrente sanguínea e liga-se na sua maioria à β -globulina. Só uma diminuta parte do crómio liga-se à albumina e à γ , α_1 e α_2 globulina (Kobla e Volpe, 2000). O ferro é um competidor ativo nesta ligação, pois a transferrina tem maior afinidade para este metal do que para o crómio (Kobla e Volpe, 2000). O que faz do crómio um oligoelemento que prejudica o metabolismo e armazenamento do ferro (Biradar *et al.*, 2012). Sendo assim, quando ocorre uma saturação de ferro sérico, o crómio liga-se à albumina, α_1 e α_2 - globulina de modo a este ser transportado até aos locais que o armazenam (Kobla e Volpe, 2000). Concluiu-se que cada mililitro de soro possui 2 a 3mg de transferrina em que 30 por cento está saturada de ferro, pelo que os restantes 70 por cento estão disponíveis de se ligarem ao crómio trivalente (Lamson e Plaza, 2002).

2.3.3. Armazenamento e Reservas

Como referido anteriormente, o crómio é encontrado em concentrações muito baixas no organismo humano, sendo que a quantidade total estimada de crómio entre 4-6 mg (Kobla e Volpe, 2000). E até à data, não se determinou qual o tecido responsável pelo seu armazenamento pois dependendo do tempo de análise, este metal pode-se encontrar nos mais diversos órgãos, tais como coração, fígado, pâncreas, pulmões, cérebro, baço (Kobla e Volpe, 2000). Num estudo verificou-se que apenas 13,5% de uma dose de crómio injetada em ratos, se manteve até 72 dias após a sua administração. Desta forma, estes autores concluíram que o crómio não se armazena no tecido humano

(Kobla e Volpe, 2000). Kottwitz e seus colegas estudaram a biodisponibilidade do crómio como picolinato de crómio (CrPic3) e como Cloreto de crómio (CrCl3) em ratos e verificaram maiores concentrações deste último composto nos tecidos musculares e adiposo (Kottwitz *et al.*,2009). Embora seja importante referir que 2 a 3 dias após a administração destes dois compostos de crómio, verificou-se uma idêntica distribuição de ^{51}Cr , de ambos os compostos em todos os tecidos avaliados, levando a concluir que os dois compostos de crómio contribuem de igual modo para o total do armazenamento (Kottwitz *et al.*,2009).

2.3.4. Excreção

A excreção de crómio ocorre, na sua maioria, através dos rins, mas pequenas quantidades podem ser perdidas pelo cabelo, suor e bÍlis (Kobla e Volpe, 2000). Apesar dos níveis de ingestão de crómio nas mulheres serem inferiores à dos homens, a taxa da sua excreção pela urina é semelhante, uma vez que esta diferença apenas é influenciada pela taxa de absorção do crómio (Anderson e Kozlovsky, 1985). Segundo Kottwitz e seus colegas num estudo efetuado sobre a biodisponibilidade do crómio em ratos usando compostos de ^{51}Cr , na forma de Cloreto de crómio (CrCl3) e de Picolinato de crómio (CrPic3), verificaram que a maioria do crómio absorvido nesta última forma, tinha sido excretado pela urina nos dois dias após a sua administração (Kottwitz *et al.*,2009).

2.4. Funções fisiológicas

A nível biológico, as funções do Cr (III) são atribuídas principalmente ao metabolismo dos hidratos de carbono, mas também participa no metabolismo dos lípidos e das proteínas (Gomes *et al.*, 2005). No tecido, o Cr (III) para efetuar as suas funções liga-se a pequenas moléculas, designadas *low-molecular-weight chromium-binding substance* (LMWCr) (Vincent, 1999). Molécula esta, que foi isolada nos tecidos de mamíferos e que parece ser muito idêntica à levedura GTF (Lamson e Plaza, 2002). Estes oligopeptídeos possuem um peso molecular de cerca de 1500 daltons e são constituídos por quatro tipos de aminoácidos (glicina, cisteína, glutamato e aspartato) que se ligam equilibradamente a quatro iões de Cr (III), adquirindo um aspeto tetranuclear (Vincent, 2000a). O LMWCr difere do GTF pois não possui ácido nicotínico (Lamson e Plaza, 2002). O LMWCr também é designado *cromodulina* quando ligado aos quatro iões Cr (III), enquanto que na sua forma livre é denominado *apocromodulina*, visto que se encontra predominantemente no citosol e no núcleo celular (Vincent, 2000a). Sendo armazenado no citoplasma das células sensíveis à insulina numa forma não ativa (Lamson e Plaza, 2002). O LMWCr é encontrado no fígado dos mamíferos mas também existe em quantidades significativas nos rins, devido ao fato do crómio ser excretado em complexo com esta molécula (Vincent, 1999).

A principal função do LMWCr consiste na sua capacidade de potenciar os efeitos da insulina na conversão da glucose em dióxido de carbono ou lípidos, sendo que esta potenciação não é dependente da concentração de insulina existente, mas sim do conteúdo de crómio existente no LMWCr (Vincent, 2000a). Está bem estabelecido que, em resposta a um aumento da glicémia, a insulina é rapidamente excretada para a circulação sanguínea e aloja-se nas células dos tecidos-alvo. Aí, liga-se à subunidade externa do seu recetor membranar, alterando a sua forma, o que resulta na autofosforilação de resíduos de tirosina na subunidade , transformando o recetor numa quinase ativa (Vincent, 2000a). Esta ativação do recetor, resultou de uma série de cascatas de sinalização provocadas pela insulina (Lamson e Plaza, 2002). O LMWCr proporciona um aumento da interação entre a insulina e o seu recetor, aumenta a eficiência da atividade da tirosina quinase através da inibição da enzima fosfotirosina fosfatase (Lamson e Plaza, 2002). Quando os níveis de insulina descem, os seus

recetores diminuem a sua atividade e o LMWCr é transportado da célula para o sangue e posteriormente excretado pelos rins (Lamson e Plaza, 2002). Se o crómio fôr absorvido no intestino, o transporte é feito pela transferrina até à apo-LMWCr. O crómio que está em excesso é transportado pela albumina (Lamson e Plaza, 2002).

Assim, foi proposto um modelo, que visa explicar a ação do crómio sobre a atividade insulínica (Moukarzel, 2009) (Figura 2). Esta teoria propõe que o aumento da insulina induz uma maior mobilidade do crómio, mediada pela transferrina, para o interior das células-alvo ou seja para as células dependentes de insulina (Vincent, 2000a; Moukarzel, 2009). É uma mobilização de recetores de transferrina a partir de vesículas para a membrana plasmática. Assim, a transferrina saturada com crómio ligar-se-á aos seus recetores e sofre endocitose (Vincent, 2000a).

Já no meio intracelular, o crómio libertado, pela digestão da transferrina e do seu recetor pelo pH ácido da célula, liga-se à apocromodulina, presente no citoplasma, tornando-a ativa sob a forma de cromodulina. Esta forma ativa, por sua vez, liga-se a um domínio intracelular do recetor de insulina, permitindo assim a amplificação da sua cascata de sinalização (Vincent, 2000a; Vincent 2000b). Ou seja, o LMWCr, rico em crómio, majora a atividade do recetor da insulina (Moukarzel, 2009).

Quando as concentrações de glucose no sangue e conseqüentemente de insulina diminuem para valores fisiologicamente normais, o recetor de insulina volta à sua forma inativa e a cromodulina é libertada (Vincent, 2000a). Esta eliminação da cromodulina das células coincide com o aumento da concentração de crómio na urina, após a ingestão de açúcares de digestão rápida e de digestão lenta (Vincent, 2000a).

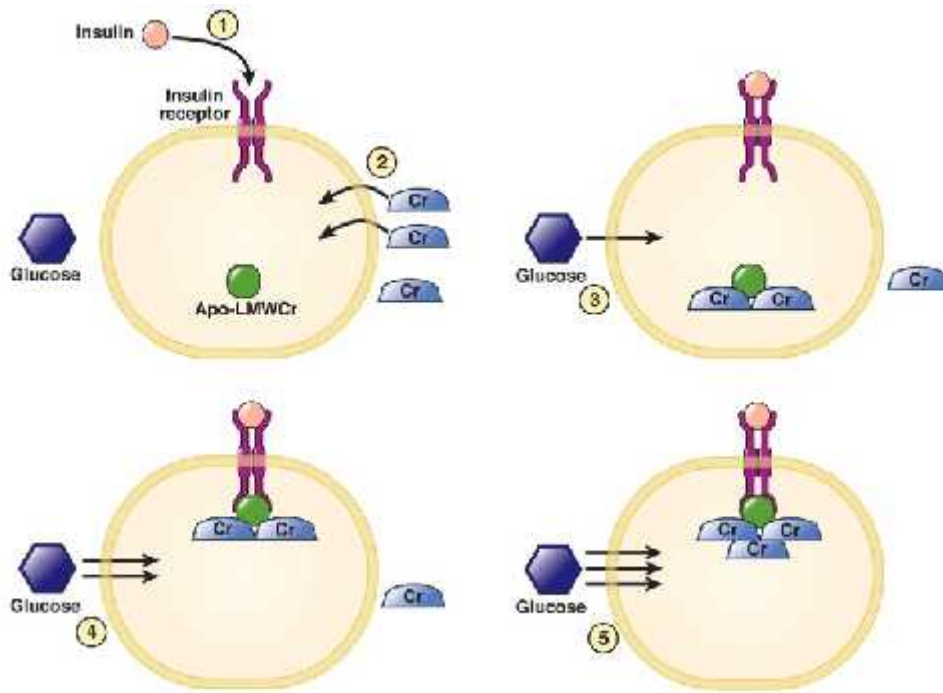


Figura 2- Mecanismo proposto para a ativação do recetor de insulina pelo low-molecular-weight chromium-binding substance (LMWCr) ou cromodulina em resposta à insulina (Adaptado de Moukarzel, 2009)

O crómio também pode atuar a nível do metabolismo proteico, pois ao proporcionar a ativação de cascatas de sinalização insulínicas, pode induzir a síntese e captação de aminoácidos (Gomes *et al.*, 2005). Existem, igualmente, correlação entre este oligoelemento e o metabolismo dos lípidos (Stout, *et al.*, 2009). Esta relação verifica-se essencialmente com o aumento das concentrações de colesterol HDL e com a redução do colesterol total e das lipoproteínas de baixa densidade (colesterol-LDL e colesterol-VLDL), (Gomes *et al.*, 2005). A redução de colesterol plasmático deve-se ao fato do crómio estimular a inibição da enzima hepática hidroximetilglutaril-CoA redutase, causando consequentemente uma ação hipolipemiante (Gomes *et al.*, 2005).

2.5. Fisiopatologia: Excesso e Carência

2.5.1. Excesso de Crômio

O crômio é um oligoelemento usado pelo organismo em quantidades escassas, considerando-se que a ingestão diária adequada para um adulto é de 50-200µg/d (Stearns *et al.*, 1995). Apesar, do crômio obtido através de uma dieta equilibrada ser suficiente para manter os níveis de crômio no organismo, este também pode ser obtido através da ingestão de suplementos nutricionais (Kobla e Volpe, 2000). Como o crômio em suplemento demonstra ser melhor absorvido que o crômio da dieta, esses suplementos adquiriram alguma notoriedade pois aparentemente induzem a perda de peso, reduzindo a massa gorda e aumentando a massa magra (Vincent, 2004). Contudo, quando este mineral se encontra em excesso no corpo pode desencadear efeitos secundários tóxicos, pois a excreção de crômio das células e tecidos ocorre lentamente dando-se a sua acumulação (Cerulli *et al.*, 1998; Stearns *et al.*, 1995). Até hoje, foram identificados várias ocorrências que denunciam o excesso de crômio no organismo (Tabela 2), sendo que os mais preocupantes são as toxicidades observadas nos rins e no fígado, assim como os danos a nível de ácido desoxirribonucleico (ADN). Pelo que de fato, existem vários autores que reportam a toma continuada de suplementos de crômio como indutora de disfunções no metabolismo do fígado e dos rins (Stearns *et al.*, 1995; Cerulli *et al.*, 1998; Wani *et al.*, 2006). Relativamente aos danos no ADN, sabe-se que a acumulação de crômio nas células leva a processos mutagénicos, pois este oligoelemento é um importante regulador da expressão genética, nomeadamente da atividade da ADN polimerase (Stearns *et al.*, 1995). É importante referir que embora o Cr (III) seja pouco absorvido, vários estudos demonstram a sua acumulação em tecidos animais e humanos (Stearns *et al.*, 1995). Esta forma de crômio ao apresentar uma baixa capacidade de atravessar a membrana celular liga-se ao ADN podendo produzir danos genéticos e consequentemente instabilidade genómica (Nickens *et al.*, 2010). Um estudo usando Cr (III) *in vivo* com larvas de *Drosophila melanogaster*, demonstram a ausência de efeitos nas células deste inseto. Ausência essa que é reportada à insuficiente permeabilidade celular desta forma de crômio. No entanto em certos compostos de Cr (III) como o cloreto de crômio, óxido de crômio e suplementos com crômio são mencionados como genotóxicos *in vitro* (Mishra, et al., 2011).

Embora a toxicidade inerente ao crómio trivalente seja escassa, existem relatos de casos de toxicidade associada ao uso de suplementos de crómio, nomeadamente picolinato de crómio, sendo eles:

- Após a ingestão de 1,2 mg de picolinato de crómio durante dois dias, uma mulher de 24 anos começou a ter câibras musculares, sendo-lhe diagnosticado rabdomiólise (lise rápida de músculo esquelético). A remoção do programa de suplementação bem como tratamentos hospitalares específicos permitiram a resolução da patologia apresentada, porém a doente ficou com uma disfunção renal (Martin e Fuller, 1998)
- A ingestão diária de 600 mg picolinato de crómio durante cinco meses por uma mulher, resultou numa nefrite intersticial severa e posterior insuficiência renal aguda (Porter *et al.*, 1999).
- A toma repetida de picolinato de crómio em três tomas distintas (200, 400 e 400 mg) causou episódios de distúrbios cognitivos, perceptuais e motores a um doente do sexo masculino (Lamson e Plaza, 2002).

Apesar do relato destes casos de toxicidade, é importante ter em atenção que estas reações também podem ser influenciadas e/ou agravadas pela história clínica do paciente (Lamson e Plaza, 2002). O consumo excessivo de crómio, através de suplementos, é muitas vezes associado ao aumento rápido de massa muscular, tanto nos homens como nas mulheres praticantes de exercício físico (Anderson, 1998b). Porém, para além dos efeitos *per se* do exercício, nos níveis de glucose e insulina, crescem-se os efeitos mediados pelo crómio suplementado, o que pode levar a mecanismos compensatórios de absorção de crómio pelo organismo (Anderson, 1998b). As reações agudas ao excesso de crómio (Tabela 2) podem-se tornar crónicas, se forem ignoradas. Pelo que, sobrecargas crónicas deste metal podem levar ao desenvolvimento de insuficiência renal crónica (Cerulli *et al.*, 1998). No entanto foi demonstrado num ensaio, que tratamentos com doses de 1gr/dia de crómio por 64 meses, não revelam nenhum efeito tóxico (Cefalu *et al.*, 2004).

Sintomas/Sinais
Asma
Danos renais
Danos no fígado
Mutações/danos no ADN
Alergias
Deficiência de cálcio
Deficiência de ferro
Diarreia
Sinusite
Úlceras
Náuseas/Vômitos

Tabela 2- Sintomas e aspetos relevantes em situações de excesso de crômio (Adaptado de Cerulli et al., 1998).

2.5.2. Carência de Crômio

Na literatura, os efeitos de carência de crômio são mais documentados, que o seu excesso, talvez por ocorrerem em situações de nutrição parentérica, nutrição deficiente, exercício intenso, stress e gravidez (Stearns *et al.*, 1995). Existem diversos sintomas que podem surgir numa situação de deficiência de crômio (Tabela 3), sendo que o mais importante e descrito é a redução no metabolismo de glucose e conseqüentemente o desenvolvimento de diabetes (Kobla e Volpe, 2000).

Sintomas/Sinais
Hiperglicémia em jejum e baixa tolerância à glucose
Glucosúria
Hipoglicémia
Elevada concentração de insulina sérica
Diminuição dos níveis de recetores de insulina
Diminuição da atividade insulinérgica
Redução da massa muscular
Aumento da percentagem da massa corporal gorda
Aumento da pressão intraocular
Neuropatia periférica
Encefalopatias
Redução da taxa respiratória
Metabolismo de nitrogénio anormal
Distúrbios de crescimento e diminuição da longevidade
Elevadas taxas de colesterol e de triglicéridos
Aumento do aparecimento de placas arterioscleróticas

Tabela 3- Sintomas e aspetos relevantes em situações de carência de crómio (Adaptado de Kobla e Volpe, 2000).

Outra situação preocupante de carência ou deficiência deste mineral, ocorre normalmente em pacientes sujeitos a longos períodos de nutrição parentérica (Scientific Committee on Food, 2003), sendo que este assunto irá ser convenientemente abordado mais abaixo. Existem estudos que evidenciam uma diminuta concentração de crómio no plasma em idosos assim como em indivíduos com intolerância à glucose, *diabetes mellitus* e hipercolesterolemia (Zima *et al.*, 1998). De forma, a minimizar a deficiência de crómio na dieta, deve-se prescrever suplementos de crómio (Stearns *et al.*, 1995).

Contudo, é importante ter em atenção que o crômio é um nutriente, pelo que deve ser usado para prevenir a diabetes e não para a sua cura (Anderson, 1992). Como tal, a suplementação de crômio deve ter em conta os níveis de glucose e a insulina do paciente em questão (Kobla e Volpe, 2000), (Tabela 4). No entanto é importante também salientar que muitos estudos demonstram que nem sempre é válida a suplementação com crômio (Stearns *et al.*, 1995).

Nível de glucose	Nível de insulina	Efeitos do crômio
Normal	Normal	Não tem efeito
Normal	Elevado	Diminui os níveis de insulina
Elevado	Elevado	Diminui os níveis de insulina e glucose
Elevado	Normal ou reduzido	Não tem efeitos
Reduzido	Normal ou elevado	Normaliza os níveis de insulina e glucose

Tabela 4 - Efeitos do suplemento de crômio em indivíduos com diversos níveis de glucose e insulina (Adaptado de Kobla e Volpe, 2000)

O crômio possui efeitos anabólicos promovidos pela insulina nos tecidos, promovendo a captação de glucose, aminoácidos e a síntese de proteínas. Assim, a ingestão insuficiente de crômio pode resultar no desenvolvimento ou agravamento de doenças crónicas, tais como (Kobla e Volpe, 2000):

1. *Diabetes Mellitus*: a deficiência de crômio está intimamente ligada à intolerância à glucose e à redução de produção de insulina, podendo assim originar a diabetes (Kobla e Volpe, 2000). Estudos indicam que a suplementação com crômio é efetiva no tratamento das diabetes tipo 1, tipo 2 e gestacional, melhorando os níveis de glucose, HbA1c e insulina séricos (Lamson e Plaza, 2002; Biradar *et al.*, 2012).

2. Hipercolesterolemia: deficiência de crômio pode estar relacionado com o aumento sérico dos níveis de colesterol total e com a diminuição dos níveis de colesterol HDL (Kobla e Volpe, 2000). Estudos demonstram que a suplementação com crômio trivalente pode ser útil na diminuição dos níveis de colesterol sanguíneos tanto em humanos, como em animais (Lamson e Plaza, 2002; Biradar *et al.*, 2012).

3. Doenças cardiovasculares: Estudos indicam que uma adequada ingestão de crômio, possivelmente irá contribuir para a eliminação dos fatores de risco cardiovasculares, devido a melhorias no perfil lipídico (Kobla e Volpe, 2000).

Vários estudos têm demonstrado que a deficiência de crômio em humanos é manifestada por doenças como neuropatia periférica ou hiperglicémia (Burjonrappa e Miller, 2012). De fato, existe um estudo que descreve o caso de um paciente sujeito a um longo período de nutrição parentérica com ausência de crômio, e que desenvolveu intolerância à glucose bem como neuropatia periférica do tipo axonal (Verhage *et al.*, 1996). Contudo, houve uma remissão nestes sintomas após 2 semanas da infusão diária de 250 µg de crômio (Verhage *et al.*, 1996).

Também é importante salientar que o consumo mínimo ou nulo de crômio está muito associado a doenças cardiovasculares, levando certos autores a considerar esses baixos níveis de crômio, como um fator de risco primário da patologia cardiovascular (Simonoff *et al.*, 1984). Aliás, indivíduos com doença coronária arterial apresentam baixos níveis de crômio sérico quando comparados com indivíduos normais (Simonoff *et al.*, 1984). Um estudo envolvendo 66 pessoas com doença coronária arterial, foram sujeitas a uma suplementação de 250 µg crômio durante 11 meses e os níveis de colesterol HDL foram eficazmente aumentados, assim como os níveis de triglicéridos comparativamente ao grupo placebo (Abraham *et al.*, 1992). Adicionalmente, outros

estudos revelaram que a suplementação com crómio previne a hipertensão em modelos animais, sendo que estudos em humanos estão a ser desenvolvidos (Preuss *et al.*, 1995).

O metabolismo do crómio aumenta com situações de stress e conclui-se que este efeito é devido em parte à interação crómio-sistema imune (Anderson, 1998b). Durante uma situação de stress são produzidos elevados níveis de cortisol, que por sua vez leva a perdas urinárias de crómio (Anderson 1998b). Para além disso, o cortisol também atua como antagonista da insulina, promovendo a entrada de açúcar em órgãos como o fígado ou o cérebro em detrimento da entrada de açúcar no tecido periférico (Anderson 1998b). Logo o comprometimento do sistema imune está aliado a um défice de crómio (Anderson, 1998b).

Assim, a suplementação com crómio na dieta, tem efeitos benéficos na imunidade celular em situações de stress (Anderson 1998b). Estes efeitos positivos de uma suplementação com crómio são mediados pelo aumento à sensibilidade da insulina, diminuição dos níveis de cortisol e aumento da monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) (Striffler *et al.*, 1995; Anderson, 1998b). O aumento da cAMP, demonstra influenciar positivamente o funcionamento das células e a tolerância à glucose em células animais (Striffler *et al.*, 1995). E que o crómio parece também ter uma ação positiva sobre as células preservando a sua sensibilidade à glucose (Striffler *et al.*, 1995).

3. Crómio e Nutrição Artificial

A nutrição num indivíduo saudável é feita através da ingestão oral de alimentos correntes (Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 2012). Porém, perante casos patológicos (doentes críticos) a nutrição pode ser feita artificialmente com intuito terapêutico (Paula Castelões, 2007).

Existem dois tipos de nutrição artificial: a nutrição entérica e a nutrição parentérica, sendo que a escolha de qualquer uma delas, deve ter em conta a situação clínica do doente em causa (Ana Gomes, 2007) e a orientação do algoritmo de decisão da via de administração (Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 2012), (Figura 3)



Figura 3- Algoritmo para decisão da via de administração de nutrientes em caso de necessidade de nutrição assistida (Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 2012)

A nutrição entérica é a forma de nutrição no qual os nutrientes são administrados por sonda nasogástrica e por ostomias (Ana Gomes, 2007). Existem dietas entéricas administradas por via oral como suplemento quando a ingestão alimentar é insuficiente

ou como única forma de nutrição oral (Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 2012). A sonda nasogástrica é a primeira tentativa de melhorar o aporte nutricional, no entanto o seu uso prolongado acarreta problemas como a dificuldade da sua colocação, risco de aspiração recorrente, mau desenvolvimento da linguagem, para além do mau impacto da sua visibilidade (Cotrim, 2012). Todas estas situações levam à administração da nutrição por via percutânea (Cotrim, 2012). A gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) parece ser neste tipo de nutrição e em caso de longa duração, a via de eleição (Santos et al., 2012). As maiorias das dietas entéricas apresentam-se na forma líquida. No adulto a sua administração é por sonda e contêm micronutrientes nas proporções mais variadas e ajustadas à patologia em causa (Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 2012). A Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo tem como recentes linhas de orientação o aconselhamento de uma precoce administração de nutrição parentérica sempre que a nutrição por via entérica não seja possível (Marinho et al., 2012).

A nutrição parentérica é a forma mais sofisticada e complexa de nutrição artificial, consistindo na administração de quase todos os nutrientes por via endovenosa (Leung, 1995). Esta é utilizada quase em exclusivo em doentes cujas necessidades nutricionais não são atingidas por via oral ou entérica (Leung, 1995). Estas formulações são preparações injetáveis que podem estar prontas ou para preparação posterior (Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 2012). Os macronutrientes são veiculados nas mais variadas concentrações, como soluções de aminoácidos, emulsões lipídicas ou como soluções concentradas de glucose (Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 2012).

As formulações de micronutrientes são preparadas para serem adicionadas às bolsas de nutrição parentérica bi ou tricompartmentadas. Essa adição de eletrólitos, vitaminas e oligoelementos deverá ser feita sob rigorosas regras de assépsia, em câmaras de fluxo laminar, visto que as misturas binárias ou ternárias comercializadas de nutrientes não contêm vitaminas nem oligoelementos (Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 2012).

Os oligoelementos tais como o crómio, cobre, manganésio, molibdénio, selénio ou zinco, devem ser adicionados aos fluidos parentéricos, de forma a prevenir o desenvolvimento de outras complicações. Contudo, é importante monitorizar a

concentração destes metais, que chegam ao doente sujeito a uma nutrição parentérica de curta duração ou total, de forma a evitar a sua deficiência ou toxicidade (Leung, 1995).

Ao longo do tempo, tem sido descrito que doentes, sujeitos a uma nutrição parentérica total sem suplementos de crómio, desenvolviam sintomas de carência de crómio incluindo intolerância à glucose, perda de peso e alterações neurológicas, como consequência direta da diminuição da ação da insulina (Anderson, 1995; Moukarzel, 2009). Por este motivo foram elaboradas diretrizes para a suplementação rotineira de crómio dos fluidos parentéricos (Nutrition Advisory Group of American Medical Association, 1979), (Tabela 5).

Faixa Etária	Concentração de Crómio
Prematuros <3 kg ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$)	0,05 - 0,2
Neonatais 3-10 kg ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$)	0,2
Crianças 10-40 kg ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$)	0,14-2
Adolescentes > 40 kg ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	5-15
Adultos ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	10-15

Tabela 5- Dose diária de crómio recomendada para a nutrição parentérica (Adaptado de Moukarzel, 2009)

O primeiro caso de insuficiência de crómio num doente sujeito a uma nutrição parentérica foi descrito numa mulher que recebia fluidos parentéricos sem suplemento de crómio durante cerca de três anos (Jeejeebhoy *et al.*, 1977). A doente em questão apresentava neuropatia periférica, perda de peso, hiperglicémia, elevados níveis plasmáticos de ácidos gordos, decréscimo do quociente respiratório e aumento de necessidade de insulina, o que demonstra uma utilização deficiente de glucose (Moukarzel, 2009). Contudo, todas estas alterações desapareceram após a adição diária

de 250 µg de crômio por nutrição parentérica durante duas semanas (Jeejeebhoy *et al.*, 1977; Moukarzel, 2009).

Como o crômio tem como principal função aumentar a ação metabólica da insulina e conseqüentemente da tolerância à glucose, é possível postular que a carência deste metal em doentes sujeitos a nutrição parentérica, pode desencadear o desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Moukarzel, 2009).

Porém, a principal preocupação da introdução de crômio da nutrição parentérica consiste na sua acumulação no soro e nos tecidos, que resulta em efeitos tóxicos nos rins (Leung e Galbraith, 1995). Devido ao aumento de crômio nos tecidos de doentes sujeitos a nutrição parentérica total, suplementada com este mineral, concluiu-se que esta suplementação não era necessária numa situação de nutrição parentérica de curta duração (Moukarzel, 2009). Sendo que desta forma evita-se a toxicidade por este metal, visto este ser um contaminante dos aminoácidos (Moukarzel, 2009). Mais ainda, esta retirada de crômio da nutrição parentérica de curta duração previne danos renais induzidos pelo excesso deste metal (Moukarzel, 2009). Em doentes sujeitos a uma nutrição parentérica de longa duração, cujo risco de toxicidade pelo crômio está aumentado, deve-se monitorizar periodicamente os níveis de crômio (Moukarzel, 2009).

Foi realizado um estudo em dois pacientes a receber nutrição entérica com o objetivo de avaliar o efeito do crômio no controle da glicémia. Apenas um dos pacientes era diabético, no entanto a administração de crômio indicou que as necessidades de insulina eram menores em ambos os casos (Phung *et al.*, 2010).

Apesar de os níveis de crómio serem difíceis de detetar no organismo, existem alguns métodos que permitem a sua avaliação de forma fiável, sendo eles (Moukarzel, 2009):

– Análise da urina: a excreção de crómio pela urina reflete a quantidade de crómio ingerido, sendo que níveis elevados de crómio na urina são um bom indicador de uma exposição excessiva a este metal (Moukarzel, 2009);

– Análise dos níveis de crómios nos tecidos: embora a análise de crómio em tecidos possa ser errónea devido à dificuldade de colheita de amostras bem como à sua análise, quando se obtém amostras fiáveis é fácil identificar o excesso deste metal. É importante salientar que os métodos de avaliação de Cr nos tecidos fornecem a concentração deste metal como crómio trivalente mas também em todas as outras valências (Moukarzel, 2009);

– Análise de cabelo e unhas: a quantidade de crómio no cabelo e nas unhas sugere a presença deste metal devido a contaminações. Não obstante a sua concentração no cabelo diminui numa situação de carência. Nas unhas a concentração de crómio verifica-se na totalidade das valências e não apenas como crómio trivalente (Moukarzel, 2009);

– Análise dos níveis de crómio sérico: Os níveis de Cr sérico não se correlacionam com os níveis de Cr no tecido. Isto verifica-se em pacientes sujeitos a nutrição parentérica em que a concentração de Cr nos tecidos nada tem a ver com os níveis séricos. Níveis esses que se relacionam com a quantidade infundida. Visto que os limites de deteção de crómio sérico pelos métodos analíticos disponíveis, serem muito idênticos aos níveis de crómio sérico, pelo que se verifica-se pouca confiança nesta técnica. No entanto estudos bem elaborados alteraram as concentrações de crómio no plasma para valores de 2 a 3 nmol/L, contrariamente aos 3000 nmol/L verificados em estudos dos anos 50 (Moukarzel, 2009);

– Análise dos níveis de crómio no sangue ou nos eritrócitos: A concentração de crómio detetada nos glóbulos vermelhos é unicamente na forma hexavalente, visto que o crómio trivalente não consegue passar a membrana nestas células (Moukarzel, 2009).

4. Suplementação de Crômio em Populações Especiais

4.1. Adultos com idade igual ou superior a 50 anos

Vários estudos sugerem que os idosos têm mais tendência a terem deficiência em crômio que populações mais jovens. E que a tolerância à glucose parece diminuir com a idade (Anderson, 1992). Existem estudos que evidenciam uma diminuta concentração de crômio no plasma em idosos (Zima *et al.*, 1998). Carências essas que quando colmatadas com suplementação de crômio relatam melhorias na sensibilidade à insulina e conseqüentemente maior tolerância à glucose (Anderson, 1992). Um estudo com 24 idosos verificou que a suplementação com levedura de cerveja naturalmente rica em crômio, aumentou a tolerância à glucose e diminuiu a concentração de lípidos totais, reforçando a ideia, que os idosos têm os níveis séricos de crômio baixos, e que o aumento da ingestão de levedura de cerveja, como fonte de crômio, poderá ser benéfico na tolerância à glucose e na dislipidemia (Offenbacher e Pi-Sunyer, 1980).

Esta vulnerabilidade dos idosos, deve-se à alimentação rica em fibra e também à influência do excesso de medicação no metabolismo do crômio (Moukarzel, 2009). A diminuição da concentração de crômio no cabelo e no suor e o aumento da intolerância à glucose, são características da maior tendência para perdas de crômio durante o envelhecimento (Moukarzel, 2009). Assim, em idosos estima-se que a quantidade diária de ingestão de crômio seja de 30 µg e 20 µg para homens e mulheres, respectivamente (Moukarzel, 2009).

4.2. Gravidez e Aleitamento

Existem estudos que demonstram que durante a gravidez ocorre uma perda dos níveis de crômio, especialmente em casos de gravidez múltipla (Moukarzel, 2009). Também é sabido que os níveis de crômio no homem são maiores aquando do seu nascimento e sofrem um decréscimo ao longo do seu crescimento. Isto pressupõe que durante o tempo de gestação ocorre transferência deste metal de mãe para filho (Moukarzel, 2009). Para isso recomenda-se que a mulher a amamentar faça uma

suplementação de crómio para restabelecer os seus níveis (Moukarzel, 2009). Para além disto durante a amamentação, a criança consome pouco crómio através do leite materno, logo terá que usar as reservas construídas durante a gestação (Moukarzel, 2009).

Vários estudos sugerem que a dieta materna durante a gravidez, ou seja, a ocorrência de restrição de macro ou micronutrientes durante este período, pode estar na origem de anomalias metabólicas e do desenvolvimento de resistência à insulina mais tarde na idade adulta (Ozanne *et al.*, 1999; Lewis *et al.*, 2001). Resistência essa que leva à diminuição na capacidade da insulina usar e armazenar a glucose (Anderson, 2003). Uma vez que o crómio está envolvido na regulação da glucose e no metabolismo dos ácidos gordos, a sua restrição dietética durante o período perinatal e pós-natal pode regular a percentagem de gordura corporal em fetos de ratos (Padmavathi *et al.*, 2010).

De fato, recorrendo a estudos animais com ratos, sujeitos a restrições dietéticas crónicas de crómio durante a gravidez, verifica-se um aumento da adiposidade visceral observada nesses fetos, assim como o aparecimento de alterações do metabolismo lipídico. Estas alterações podem desenvolver uma predisposição para a obesidade e doenças a ela associadas na vida adulta (Padmavathi *et al.*, 2010).

Um estudo com 30 mulheres com diabetes gestacional, suplementadas com 4 a 8gr/Kg de peso, com picolinato de crómio durante 8 semanas, revelou uma diminuição nos níveis de glicémia em jejum, de insulina e de péptido C, em comparação com o grupo placebo (Cefalu *et al.*, 2004). Contudo, estudos animais com fêmeas de murgancho grávidas saudáveis ou com diabetes gestacional, descrevem que a suplementação quando é dada durante muito tempo ou em doses muito elevadas, torna-se nefasta para o desenvolvimento saudável do feto (Bailey *et al.*, 2006). Após a administração de doses elevadas de picolinato de crómio em fêmeas de murgancho grávidas, originou o nascimento de fetos com anomalias no esqueleto (Bailey *et al.*, 2006).

4.3. Doentes renais

Doentes renais não devem ser suplementados com crómio, pois possuem um risco acrescido de toxicidade induzida por esse mineral (Moukarzel, 2009). Assim, quando sujeitos a uma nutrição parentérica, a suplementação com crómio deve ser muito reduzida ou descontinuada (Moukarzel, 2009).

4.4. Situações de stress

Ao longo dos tempos tem vindo a ser demonstrado que o stress pode levar a alterações do metabolismo do crómio. Porém, a suplementação com crómio pode neutralizar os efeitos do stress, em parte devido à sua influência a nível do sistema imunitário (Anderson, 1998c). Em situações de stress, ocorre um aumento do metabolismo da glucose e dos níveis de cortisol, pelo que conseqüentemente vai haver também um aumento nas perdas e/ou eliminação de crómio (Anderson *et al.*, 1991). Assim, o aumento de cortisol está em estreita correlação com a perda de crómio (Anderson *et al.*, 1991). Por outro lado, também é conhecido o efeito imuno-depressor do stress (Kahansari *et al.*, 1990). Desta forma, estudos posteriores reportaram que a suplementação com crómio em animais stressados leva a uma redução do cortisol sérico e aumenta os níveis de imunoglobulinas (Chang e Mowat, 1992).

4.5. Doentes cardiovasculares

Vários estudos têm vindo a sugerir que a ingestão reduzida de crómio está associada ao aumento de risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Houtman, 1996). E que o crómio demonstra ter uma ação benéfica na regulação da ação da insulina, no síndrome metabólico e na doença cardiovascular (Hummel *et al.*, 2007). Um estudo verificou que a concentração de crómio sérico é mais baixa em pacientes com hiperlipidémia do que no grupo controlo (Zima *et al.*, 1998). Adicionalmente, verificou-se que a administração de crómio e fibra evitam a

hipertensão induzida pelo açúcar, num modelo animal de ratos hipertensos (Preuss et al., 1995). Um estudo com idosos verificou que sua suplementação com levedura de cerveja naturalmente rica em crómio, aumentou a tolerância à glucose e diminuiu a concentração de lípidos totais, reforçando a ideia, que o aumento da ingestão de crómio, poderá ser benéfico na tolerância à glucose e na dislipidémia (Offenbacher e Pi-Sunyer, 1980).

Indivíduos com hipertensão que por norma apresentam níveis reduzidos de colesterol HDL, níveis elevados de triglicéridos, uma marcada resistência à absorção da glucose, hiperglicémia e também hiperinsulinémia sofrem de síndrome metabólico e por isso apresentam riscos acrescidos de doença cardiovascular (Rydén *et al.*, 2007). O aumento da ação metabólica da insulina induzida por suplementos de crómio, pode reduzir alguns fatores de risco na doença cardiovascular em indivíduos obesos (Hummel *et al.*, 2007). Contudo, estudos epidemiológicos demonstram que uma dieta suplementada com crómio leva ao aumento do colesterol HDL e à redução de triglicéridos (Abraham *et al.*, 1992; Lee e Reasner, 1994).

A prova disto verificou-se num estudo feito com 76 pessoas com doença aterosclerótica que após tratamento de 7 a 16 meses com 250 microgramas de crómio na forma de cloreto de crómio, apresentaram uma maior diminuição dos níveis de triglicéridos e um aumento dos níveis de colesterol HDL comparativamente com o grupo placebo (Abraham *et al.*, 1992). Neste mesmo estudo não se verificou qualquer modificação nos níveis séricos e sanguíneos do colesterol e da glucose respetivamente (Abraham *et al.*, 1992). A redução dos níveis de triglicéridos séricos, foi verificada num grupo de 28 diabéticos não insulino-dependente suplementados com crómio (Lee e Reasner, 1994).

Porém, muitos mais estudos de longo prazo serão necessários para documentar e sustentar melhor o papel do crómio nas melhorias dos níveis lipídicos plasmáticos e assim na prevenção do desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Lee e Reasner, 1994). Um estudo com 40 diabéticos recentes demonstrou, melhorias no colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos assim como na glicémia em jejum e na HbA1c, após consumo de 9g de levedura de cerveja, ou seja 42 mg de crómio, durante 3 meses. Melhorias nos valores na pressão sanguínea também se verificaram (Sharma *et al.*, 2011).

Estudos demonstram também que suplementar mulheres diabéticas na menopausa com 17beta-estradiol e Cr (3) em conjunto, inibe o stress oxidativo, a secreção de citocina pró-inflamatória IL-6, assim como inibe a adesão de monócitos às células endoteliais, fatores estes de risco, na doença cardíaca (Jain *et al.*, 2004).

4.6. Atletas

O crómio é apontado como estimulador da massa muscular tanto em homens como em mulheres (Anderson, 1998b). Um dos prováveis mecanismos descritos para este efeito do crómio deve-se ao facto deste micronutriente regular a glicémia através da potenciação da ação da insulina, que por sua vez leva ao aumento da sua sensibilidade (Anderson, 1998b). Como o exercício físico altera tanto a distribuição como a excreção de crómio, a eficácia da utilização da glucose também se altera, verificando-se neste caso um aumento dessa mesma utilização (Anderson, 1998b). Quando ocorre uma suplementação de crómio em atletas, verifica-se que o organismo desenvolve mecanismos compensatórios para a conservação desse mesmo crómio (Anderson, 1998b).

Contudo esta temática continua a ser controversa, pois muitos mais estudos são necessários para determinar eficazmente o papel do crómio no desenvolvimento de massa muscular e ou no seu efeito anabólico (Lefavi *et al.*, 1992). Existem estudos que comprovam que o uso de um suplemento com 200 µg de crómio por dia, sob a forma de picolinato de crómio, leva ao aumento de 1,6 Kg de massa muscular em indivíduos sujeitos 40 dias de exercício intensivo, enquanto que a população placebo apenas aumenta 0.04 kg (Anderson, 1998b). Por outro lado, outros estudos demonstram que a suplementação com picolinato de crómio não tem qualquer influência no aumento de massa muscular em atletas, comparativamente com a população placebo (Clancy *et al.*, 1994).

5. Suplementos de Crómio

Neste momento, no mercado nacional existem três tipos de suplementos de crómio:

- Cloreto de crómio;
- Picolinato de crómio;
- Nicotinato de crómio.

Embora o cloreto de crómio seja um composto inorgânico, o picolinato e o nicotinato de crómio são compostos orgânicos, que os torna biologicamente mais ativos (Kobla e Volpe, 2000). Os suplementos de crómio têm ao longo dos últimos anos ganho muita popularidade devido ao facto da sua administração aumentar a massa muscular e reduzir a percentagem de massa gorda, levando a uma diminuição do peso corporal em humanos (Anderson, 1998a). O Picolinato de crómio é usado como suplemento oral para diminuir o peso e melhorar a composição corporal (Pittler *et al.*, 2003). Como já foi dito, ele é um composto orgânico de crómio trivalente, é um oligoelemento essencial e também atua como um cofator da insulina (Pittler *et al.*, 2003). O ácido picolínico deriva naturalmente do aminoácido triptofano (Pittler *et al.*, 2003).

Suplementos com picolinato de crómio parecem ser os mais usados pois a ligação do crómio ao ácido picolínico, permite uma absorção mais eficaz deste oligoelemento e porque também foi demonstrado, que este suplemento interage com neurotransmissores envolvidos na regulação do apetite e da saciedade (Anton *et al.*, 2008). Isto verificou-se num estudo feito durante 8 semanas com 42 mulheres adultas com excesso de peso, que manifestavam grande necessidade de consumir hidratos de carbono. Ao mesmo tempo foi feito um estudo de confirmação com ratos. (Anton *et al.*, 2008). Nesse estudo avaliou-se o efeito de CrPic na modulação da ingestão alimentar, assim como no excesso de peso. E verificou-se que a ingestão de CrPic, comparativamente com o grupo placebo, fez diminuir a ingestão alimentar, a fome, o desejo de gordura para além de uma visível tendência para a perda de peso. No estudo de confirmação com os ratos também se verificou uma ligeira diminuição da ingestão alimentar o que leva a concluir-se que o CrPic tem influência na ingestão alimentar que possivelmente é mediada centralmente (Anton *et al.*, 2008).

O uso prolongado destes suplementos pode levar a uma excessiva retenção de crômio em diversos órgãos, tais como fígado, rins e coração. Assim, estudos com roedores demonstraram que a acumulação de crômio é dependente do tipo de suplemento usado (Lamson e Plaza, 2002), (Tabela 6).

Suplemento de crômio (ng/g)	Rins	Fígado	Coração	Músculo
Control	20	4.7	12	16
Picolinato	374	49	28	25
Nicotinato	170	14	12	11
Cloreto	78	10	4.6	14

Tabela 6- Concentração de crômio acumulada após suplementação (Adaptado de Lamson e Plaza, 2002).

Porém, estes suplementos podem não ser inofensivos, uma vez que o excesso de crômio pode inibir a ligação do ferro à transferrina, dificultando o seu transporte e utilização (Lukaski et al., 2007). Verificou-se que ratos alimentados com diferentes compostos de crômio como o, picolinato de crômio, nicotinato de crômio, glicinato de crômio, histidinato de crômio, crômio de etilo e cloreto de crômio, baixavam os níveis de ferro no coração e aumentavam os níveis de ferro no fígado e baço (Lamson e Plaza, 2002). Mais ainda, o ácido picolínico demonstra ter grande capacidade de se ligar ao ferro assim como a outros oligoelementos (Lukaski et al., 2007). Neste estudo foi avaliado o efeito de suplementos de picolinato de crômio em mulheres com uma dieta padrão. Verificou-se assim que suplementos de picolinato de crômio não provocavam mudanças significativas na composição corporal assim como nos níveis de ferro dessas mulheres (Lukaski et al., 2007).

Assim, os efeitos do crômio na composição e peso corporal podem ser diferentes de individuo para individuo e está dependente da quantidade de crômio na dieta, do tipo e quantidade de suplemento utilizado, bem como do tempo de administração (Anderson, 1998a).

Vários estudos foram feitos no sentido de relacionar a suplementação de crômio com a diabetes. Um estudo avaliou três complexos de crômio com diferentes ligandos, ou seja, estudou o complexo crômio-rutina, crômio-folato e crômio-estaquiose verificando-se que um suplemento formado de crômio-folato apresentava potencialidade no controle da glicemia em diabéticos (Li *et al.*, 2012). Suplementos de crômio administrados em combinação com as vitaminas C e E, revelaram grandes benefícios no tratamento da diabetes tipo II (Sharma *et al.*, 2011). Num estudo *in vitro* feito durante 10 semanas com um suplemento de Picolinato de crômio, verificou-se mudanças positivas em diferentes fatores de risco metabólicos assim como em resultados de histopatologia do fígado, rim e pâncreas, pressupondo potenciais benefícios na diabetes (Sharma *et al.*, 2011).

São inúmeros os suplementos multiminerais e vitamínicos à venda em que o crômio está presente, no entanto, quando vendido isoladamente é disponibilizado em doses que variam entre as 200 e 600 mg. Contudo recentes estudos indicam que nos EUA muitas dietas ainda contêm apenas 50 mg de crômio/dia (Biradar *et al.*, 2012).

Um estudo avaliou o efeito do crômio picolinato na redução do peso corporal e concluiu que o crômio picolinato comparativamente com o grupo placebo demonstrou poucos efeitos nessa redução corporal. Considerando mesmo discutível o efeito clínico do crômio picolinato na perda de peso (Pittler *et al.*, 2003). O crômio parece ter uma pequena importância na perda de peso e no controle da composição corporal. No entanto o seu peso será pequeno, quando comparamos com o peso do exercício e de uma boa alimentação (Anderson, 1998a). Levando mesmo estudos a concluir que não existe qualquer fundamento em atribuir aos suplementos de picolinato de crômio, capacidades de fornecer benefício na composição corporal e ou na perda de peso (Lukaski *et al.*, 2007).

6. Terapêutica

6.1. Indicações

O crómio é usado terapêuticamente apenas em doentes sujeitos a nutrição parentérica (Anexo II). Estes medicamentos são, por norma, administrados intravenosamente para colmatar os déficits de oligoelementos apresentados pelos pacientes em questão (Jeejeebhoy *et al*, 1977). Assim, a administração destes fármacos evita o desenvolvimento de doenças induzidas pela carência de crómio (Kobla e Volpe, 2000)

No mercado português podem encontrar-se suplementos alimentares contendo crómio na sua composição (Anexo I), tanto em farmácias ou em parafarmácias. A finalidade da maioria destes suplementos é induzir o excesso de crómio no organismo, para que ocorra estimulação do metabolismo dos hidratos de carbono e, conseqüentemente, aumento da ação insulinérgica (Biradar, 2012). Desta forma, há controlo do apetite e perda de peso (Anton *et al*, 2008).

Contudo, no mercado também existem suplementos com crómio, tal como outros micronutrientes essenciais, na sua composição, cujo objetivo é a prevenção da sua carência. Funcionando, assim, como medidas preventivas e complementares no contexto de uma alimentação oral normal (Biradar, 2012).

6.2. Interações com medicamentos

O crómio pode interagir com certos medicamentos (Tabela 7), nomeadamente quando este é tomado assiduamente (National Institute of Health, 2011). Desta forma, é importante, que o uso de suplementos de crómio, assim como de qualquer outro suplemento alimentar, seja feito com o conhecimento de um médico ou farmacêutico (National Institute of Health, 2011).

Medicamentos	Natureza da interação
<ul style="list-style-type: none"> • Antiácidos • Corticosteróides • Bloqueadores dos recetores H₂ (ex. cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina) • Inibidores de bombas de protões (ex. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol e esomeprazol) 	Alteração da acidez do estômago, que pode dificultar a absorção de crómio e/ou aumentar a sua excreção
<ul style="list-style-type: none"> • Beta-bloqueadores (ex. atenolol ou propranolol) • Corticosteróides • Insulina • Ácido Nicotínico • Anti-inflamatórios não-esteróides • Inibidores de prostaglandinas (ex. ibuprofeno, indometacina, naproxeno, aspirina) 	Estes medicamentos podem sofrer aumento dos seus efeitos. Estes medicamentos podem aumentar a absorção do crómio

Tabela 7- Interações entre crómio e medicamentos (Adaptado de National Institute of Health, 2011)

Conclusão

O crômio é um oligoelemento, que, apesar de se apresentar em reduzidas quantidades no corpo humano, possui funções essenciais para o bom funcionamento do mesmo. Uma das principais funções deste micronutriente é a regulação do metabolismo dos hidratos de carbono, atuando com a insulina na melhoria da tolerância à glucose.

Tanto a carência como o excesso de crômio, podem levar ao desenvolvimento de inúmeras patologias, tais como a diabetes, doença cardiovascular e doença renal. Porém, estas duas situações podem ocorrer com frequência. Na dependência de nutrição parentérica é importante diagnosticar no doente, sintomas de carência de crômio, podendo ser necessário a suplementação deste metal. Contudo, se esta suplementação for feita de forma descontrolada, facilmente passa de uma situação de carência para uma situação de excesso. Excesso esse, que é possível verificar na automedicação de suplementos alimentares ricos em crômio. Pelo que, é aconselhável que em caso de necessidade de suplementação de crômio, seja por qual for o motivo, que esta seja feita de forma vigiada por um médico ou farmacêutico.

Bibliografia

Abraham, A.S., Brooks, B.A. e Eylath, U. (1992) “The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes”, *Metabolism*, 41(7), pp. 768-771.

Anderson, R. A. e Kozlovsky, A.S. (1985) “Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets”, *Am. J. Clin. Nutr.*, 41(6), pp. 1177-1183.

Anderson, R.A., Bryden, N.A., Polansky, M.M., Thorp, J.W. (1991) “Effects of carbohydrate loading and underwater exercise on circulating cortisol, insulin and urinary losses of chromium and zinc.” *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.*, 63(2), pp. 146-150.

Anderson, R. A. (1992) “Chromium, glucose tolerance, and diabetes”, *Biol. Trace Elem. Res.*, 32, pp. 19-24.

Anderson, R. A. (1995) “Chromium and parenteral nutrition”, *Nutrition*, 11(1 Suppl), pp. 83-86.

Anderson, R. A. (1997) “Chromium as an essential nutrient for humans”, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 26(1 Pt 2), pp. S35-S41.

Anderson R. A. (1998a) “Effects of chromium on body composition and weight loss”, *Nutr. Rev.*, 56(9), pp. 266-270.

Anderson, R.A. (1998b) “Recent advances in the clinical and biochemical manifestation of chromium deficiency in human and animal nutrition”, *J. Trace Elem. Exp. Med.*, 11, pp. 241-250.

Anderson, R. A. (2003). Chromium and insulin resistance. *Nutrition research reviews*, 16(02), 267-275.

Anton, S. D., Morrison, C. D., Cefalu, W. T., Martin, C. K., Coulon, S., Geiselman, P., Han, H., White, C. L. e Williamson, D. A. (2008) “Effects of chromium picolinate on food intake and satiety”, *Diabetes Technol. Ther.*, 10(5), pp. 405-412.

Bailey, M.M., Boohaker, J.G., Sawyer, R.D., Behling, J.E., Rasco, J.F., Jernigan, J.J., Hood, R.D. e Vincent, J.B. (2006) “Exposure of pregnant mice to chromium picolinate results in skeletal defects in their offspring.” *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 77(3), pp. 244-249.

Biradar, K. V. (2012). Chromium III Picolinate A Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archive*, 3(4).

Burjonrappa, S.C. e Miller, M. (2012) “Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate”, *J. Pediatr. Surg.*, 47(4), pp. 760-771.

Castelões, P. (2007). “Protocolos em nutrição artificial”, *Revista APNEP Vol. I - N. ° 1*, pp.54-56

Cefalu, W. T., & Hu, F. B. (2004). Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care*, 27(11), 2741-2751.

Cerulli, J., Grabe, D.W., Gauthier, I., Malone, M. e McGoldrick, M.D. (1998) “Chromium picolinate toxicity”, 32(4), pp. 428-431.

Chang, X., Mowat, D.N. (1992) “Supplemental chromium for stressed and growing feeder calves.” *J Anim Sci.*, 70(2), pp. 559-65.

Clancy, S. P., Clarkson, P. M., DeCheke, M. E., Nosaka, K., Freedson, P. S., Cunningham, J. J., e Valentine, B. (1994). Effects of chromium picolinate supplementation on body composition, strength, and urinary chromium loss in football players. *International journal of sport nutrition*, 4(2), 142-153.

Cotrim, J., Carvalho, J., Carvalho, L., & Soares, I. (2012). Alimentação por gastrostomia endoscópica percutânea: impacto na qualidade de vida dos prestadores. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 43(3), 118-121.

Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Hexavalent Chromium – Centers for Disease Control and Prevention. HEW publication Number 76-129 (1976), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), United States Department of Health, Education and Welfare, USA

Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Hexavalent Chromium – Centers for Disease Control and Prevention. Publication Number 2013-128 (2013), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, USA

DIRETIVA 2008/100/CE DA Comissão Europeia de 28 de outubro de 2008 [consultado em agosto de 2012]. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:285:0009:0012:PT:PDF>

Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, INFARMED 2012 [consultado em agosto 2012]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paaid=188>

Gatto, N. M., Kelsh, M. A., Mai, D. H., Suh, M., e Proctor, D. M. (2010). Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: a meta-analysis. *Cancer epidemiology*, 34(4), 388-399.

Gomes, A. (2007). “Nutrição artificial no Serviço de Cirurgia”, Revista APNEP Vol. I - N. ° 1, pp.15

Gomes, M. R., Rogero, M. M. e Tirapegui, J. (2005) “Considerações sobre cromo, insulina e exercício físico”, Rev. Bras. Med. Esporte, 11(5), pp. 262-266.

Harland, B., e Oberleas, D. (2014). Chromium 3+ as a therapy for diabetes type 2 (828.1). *The FASEB Journal*, 28(1 Supplement), 828-1.

Holmes, A. L., Wise, S. S. e Wise, J. P. Sr (2008) “Carcinogenicity of hexavalent chromium”, Indian J. Med. Res., 128(4), pp. 353-372.

Houtman, J.P. “Trace elements and cardiovascular diseases.” (1996) J Cardiovasc Risk, 3(1), pp. 18-25.

Hummel, M., Standl, E., Schnell, O. (2007) “Chromium in metabolic and cardiovascular disease.” Horm Metab Res, 39(10), pp. 743-51.

Jain, S. K., Rogier, K., Prouty, L., & Jain, S. K. (2004). Protective effects of 17 - estradiol and trivalent chromium on interleukin-6 secretion, oxidative stress, and

adhesion of monocytes: relevance to heart disease in postmenopausal women. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(11), 1730-1735.

Jeejeebhoy, K. N., Chu, R. C., Marliss, E. B., Greenberg, G. R. e Bruce-Robertson, A. (1977) "Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition", *Am. J. Clin. Nutr.*, 30(4), pp. 531-538.

Khansari, D.N., Murgo, A.J., Faith, R.E. (1990) "Effects of stress on the immune system." *Immunol Today*, 11(5), pp. 170-5.

Katz S. A. (1991) "The Analytic Biochemistry of Chromium", *Environ. Health Perspect.*, 92, pp. 13-16.

Kobla, H. V. e Volpe, S. L. (2000) "Chromium, Exercise, and Body Composition", *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 40(4), pp. 291-308.

Kottwitz, K., Laschinsky, N., Fischer, R., e Nielsen, P. (2009). Absorption, excretion and retention of ⁵¹Cr from labelled Cr-(III)-picolinate in rats. *Biometals*, 22(2), 289-295.

Lamson, D. W., Plaza, S. M. (2002) "The safety and efficacy of high-dose chromium", *Altern. Med. Rev.*, 7(3), pp. 218-235.

Lee, N. A., e Reasner, C. A. (1994). Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglyceride levels in NIDDM. *Diabetes Care*, 17(12), 1449-1452.

Lefavi, R. G., Anderson, R. A., Keith, R. E., Wilson, G. D., McMillan, J. L., e Stone, M. H. (1992). Efficacy of chromium supplementation in athletes: emphasis on anabolism. *International journal of sport nutrition*, 2(2), 111-122.

Leung, F. Y. (1995) "Trace elements in parenteral micronutrition", *Clin. Biochem.*, 28(6), pp. 561-566.

Leung, F.Y. e Galbraith, L. V. (1995) "Elevated serum chromium in patients on total parenteral nutrition and the ionic species of contaminant chromium", *Biol. Trace Elem. Res.*, 50(3), pp. 221-228.

- Lewis, R.M., Petry, C.J., Ozanne, S.E. e Hales, C.N. (2001) “Effects of maternal iron restriction in the rat on blood pressure, glucose tolerance, and serum lipids in the 3-month-old offspring.”, *Metabolism.*, 50(5), pp. 562-7.
- Li, F., Wu, X., Zou, Y., Zhao, T., Zhang, M., Feng, W., e Yang, L. (2012). Comparing anti-hyperglycemic activity and acute oral toxicity of three different trivalent chromium complexes in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 50(5), 1623-1631.
- Liu, J., Bao, W., Jiang, M., Zhang, Y., Zhang, X., e Liu, L. (2012). Chromium, selenium, and zinc multiminerally enriched yeast supplementation ameliorates diabetes symptom in streptozocin-induced mice. *Biological trace element research*, 146(2), 236-245.
- Lukaski, H. C., Siders, W. A. e Penland, J. G. (2007) “Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status”, *Nutrition*, 23(3), pp. 187-195.
- Martin, W. R. e Fuller, R. E. (1998) “Suspected chromium picolinate-induced rhabdomyolysis”, *Pharmacotherapy*, 18(4), pp. 860-862.
- Marinho, A., Cançado, L.R., Castelões, P., Castro, H., Lafuente, E., Afonso, O., Câmara, M., Marinho, R. (2012) “ Nutrição artificial no doente crítico”, *Revista APNEP_Vol. VI – N.º 1*, pp.10-14.
- Mertz, W. (1981) “The essential trace elements”, *Science*, 213(4514), pp. 1332-1338.
- Mertz, W. (1993). Chromium in human nutrition: a review. *The Journal of nutrition*, 123(4), 626-633.
- Mishra, M., Sharma, A., Negi, M. P. S., Dwivedi, U. N., & Chowdhuri, D. K. (2011). Tracing the tracks of genotoxicity by trivalent and hexavalent chromium in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 722(1), 44-51.
- Moukarzel, A. (2009) “Chromium in parenteral nutrition: too little or too much?” *Gastroenterology*, 137(5 Suppl), pp. S18-S28.

National Research Council (1989) "Recommened dietary allowances", 10th ed. Washington DC, National Academic Press.

National Toxicology Program. (2010). NTP toxicology and carcinogenesis studies of chromium picolinate monohydrate (CAS No. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). *National Toxicology Program technical report series*, (556), 1.

Nickens, K. P., Patierno, S. R., e Ceryak, S. (2010). Chromium genotoxicity: a double-edged sword. *Chemico-biological interactions*, 188(2), 276-288.

NIH Office of Dietary Supplements (2011) "Dietary Supplement Fact Sheet: Chromium, National Institute of Health, última atualização em 2012 [consultado em setembro 2012]. Disponível em <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Chromium-HealthProfessional/>

Nutrition Advisory Group of American Medical Association (1979) "Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use", J. Parenter. Enteral. Nutr. 3(4), pp. 263-267.

Offenbacher, E. G., e Pi-Sunyer, F. X. (1980). Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects. *Diabetes*, 29(11), 919-925.

Ozanne, S.E. e Hales, C.N. (1999) "The long-term consequences of intra-uterine protein malnutrition for glucose metabolism." *Proc Nutr Soc.*, 58(3), pp. 615-9.

Padmavathi, I.J., Rao, K.R., Venu, L., Ganeshan, M., Kumar, K.A., Rao, Ch.N., Harishankar, N., Ismail, A. e Raghunath, M. (2010) "Chronic maternal dietary chromium restriction modulates visceral adiposity: probable underlying mechanisms." *Diabetes*, 59(1), pp. 98-104.

Parsons, P., e Dixon, G. (2013). *The Periodic Table: An Indispensable Guide to the Elements*. Quercus.

Phung, O. J., Quercia, R. A., Keating, K., Baker, W. L., Bell, J. L., White, C. M., e Coleman, C. I. (2010). Improved glucose control associated with iv chromium administration in two patients receiving enteral nutrition. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67(7), 535-541.

Pittler, M. H., Stevinson, C., e Ernst, E. (2003). Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials. *International journal of obesity*, 27(4), 522-529.

Porter, D. J., Raymond, L. W., e Anastasio, G. D. (1999). Chromium: friend or foe?. *Archives of family medicine*, 8(5), 386.

Preuss, H.G., Gondal, J.A., Bustos, E., Bushehri, N., Lieberman, S., Bryden, N.A., Polansky, M.M. e Anderson, R.A. (1995) "Effects of chromium and guar on sugar-induced hypertension in rats", *Clin. Nephrol.*, 44(3), pp. 170-7.

Reinhold, J.G. (1975) "Trace elements - A selective survey", *Clin. Chem.*, 21(4), pp. 476-500.

Rydén, L., Standl, E., Bartnik, M., Van den Berghe, G., Betteridge, J., De Boer, M. J., e Wood, D. (2007). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*, 28(1), 88-136.

Santos, C., Gomes, C., Fonseca, J., "A hipocolesterolemia é um indicador de mau prognóstico em doentes sob nutrição entérica prolongada por disfagia de causa neurológica", *Revista APNEP_Vol. VI – N.º 1*, pp.15-18.

Scientific Committee on Food (2003) "Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of trivalent chromium" [consultado em agosto 2012] Disponível em http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out197_en.pdf.

Seaborn, C. D. e Stoecker, B.J. (1989) "Effects of starch, sucrose, fructose and glucose on chromium absorption and tissue concentrations in obese and lean mice", *J. Nutr.*, 119(10), pp. 1444-1451.

Sharma, S., Agrawal, R. P., Choudhary, M., Jain, S., Goyal, S., e Agarwal, V. (2011). Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 25(3), 149.

Simonoff, M. (1984) "Chromium deficiency and cardiovascular risk", *Cardiovasc. Res.*, 18(10), pp. 591-6.

Stearns, D. M., Belbruno, J.J. e Wetterhahn, K.E. (1995) "A prediction of chromium(III) accumulation in humans from chromium dietary supplements", *FASEB J.*, 9(15), pp. 1650-1657.

Stern, A. H. (2010). A quantitative assessment of the carcinogenicity of hexavalent chromium by the oral route and its relevance to human exposure. *Environmental research*, 110(8), 798-807.

Stout, M. D., Nyska, A., Collins, B. J., Witt, K. L., Kissling, G. E., Malarkey, D. E., e Hooth, M. J. (2009). Chronic toxicity and carcinogenicity studies of chromium picolinate monohydrate administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice for 2 years. *Food and chemical toxicology*, 47(4), 729-733.

Striffler, J.S., Law, J.S., Polansky, M.M., Bhathena, S.J. e Anderson, R.A. (1995) Chromium improves insulin response to glucose in rats. *Metabolism*, 44(10), pp. 1314-1320.

Underwood, E. J. (1977) "Trace Element in Human and Animal Nutrition", 4th ed., Academic Press, New York, EUA.

Verhage, A.H., Cheong, W.K. e Jeejeebhoy, K.N. (1996) "Neurologic symptoms due to possible chromium deficiency in long-term parenteral nutrition that closely mimic metronidazole-induced syndromes" *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 20(2), pp. 123-7.

Vincent, J. B. (1999) "Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance", *J. Am. Coll. Nutr.*, 18(1), pp. 6-12.

Vincent, J. B. (2000a) "The Biochemistry of Chromium", *J. Nutr.*, 130(4), pp. 715-718.

Vincent, J. B. (2000b) "Elucidating a Biological Role for Chromium at a Molecular Level", *Acc. Chem. Res.*, 33, pp. 503-510.

Vincent, J. B. (2004). Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proceedings of the Nutrition Society*, 63(01), 41-47.

Von Burg, R. e Liu, D. (1993) "Chromium and hexavalent chromium", *J. Appl. Toxicol.*, 13(3), pp. 225-230.

Wani, S., Weskamp, C., Marple, J. e Spry, L. (2006) "Acute tubular necrosis associated with chromium picolinate-containing dietary supplement", *Ann. Pharmacother.*, 40(3), pp. 563-566.

Zima, T., Mestek, O., Tesar, V., Tesarová, P., N mecek, K., Zák, A. e Zeman, M. (1998) "Chromium levels in patients with internal diseases", *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 46(2), pp. 365-74.

Anexos

I - Suplementos alimentares contendo crómio comercializados nas Farmácias Portuguesas:

1. Chromdiet
2. Dialevel
3. Spectrum
4. CitoModel Plus
5. Oenobiol
6. Magnesium OK
7. Vinalac Immunitum
8. Reviforce Adulto
9. Dieteffect Calory Blocker
10. Dieteffect Sacie Fast
11. Slim Burner
12. Bocoral
13. XLS Femina
14. XLS Thermo Slim
15. Ymea Sillhouette
16. Lipoleve QC
17. DrenaSlim
18. Optimal Nutrition
19. SlimZone Cintura
20. StarSlim
21. Elegante Extra Plus + Crómio
22. Nutridiver - Vitalidade
23. Multivitaminico Farmasierra
24. Absorvit Energia com Ginseng
25. Energia Power Adulto
26. Energia Power Junior
27. Turbo Slim Firmeza
28. Centrum Select 50
29. Centrum Cardio
30. Silm 15-D

31. Turbo Slim 24 + Men
32. Femme + Retenção de Água
33. 100% DéStock
34. Invasion Homme
35. Pronatal
36. Taxofil A-z
37. Serenca C
38. Multivitaminas + Minerais
39. Dietasero
40. Free-Flow
41. Diabion
42. Diasip
43. NutriniDrink Multi Fibre
44. Cubitan
45. Fortimel Solução
46. Fortimel Energy
47. Movitum - Multivitaminas e Minerais
48. Complexo Vitamínico Mineral
49. Vitabs
50. Emagril Açucares
51. Bioativo Elegante Plus
52. Bioativo Elegante Antioxidante
53. Bioativo Elegante Crómio
54. Bioativo Elegante Elegante
55. Affinex Moderador do Appetite
56. Menopace
57. Menopace Plus
58. VitaCélsia Plus Q10
59. Perfectil Tripla Ação
60. VitaSport
61. Natural Slim - Picolinato de Crómio
62. Alphabetic
63. Body Performance

64. Starfit Bio Drenante
65. Gerimax MutiEnergy 50+
66. Drenaslim
67. TurboSlim
68. Slimlady
69. Isosource Standard
70. Isosource Protein
71. Isosource Fibra
72. Resource Crema
73. Resource Enegy
74. Resource Sinlac
75. Resource Suport
76. Novasource Diabet
77. Farmavital Tcuida
78. Nordic Crómio + inulina
79. Siken form Fit 4 Men
80. Energy +
81. Multiséniór
82. Serepause
83. Prepause
84. Mamopause
85. Extra Complexo Vitaminico e Mineral Holon
86. Vitaminex
87. Kahama
88. Neurozan Plus
89. Cerebrum
90. Movitum Senior 50+
91. Fortal
92. Bactinel
93. Tonosol Adulto
94. Orthomol
95. Citomodel Plus Forte
96. Trifast

97. Dietlimão
98. Sexy
99. Terapharma Vita+
- 100.D-Slimer 2X + LipidCaps
- 101.YNC 25
- 102.Smaile
- 103.Magricell
- 104.Depuralina
- 105.Nutri
- 106.Vitamegas
- 107.Memofix
- 108.Mixvit
- 109.Trifast CLA
- 110.Win-fit
- 111.EasySlim
- 112.Siken Form Lipo Redur CLA
- 113.Kilocut Active
- 114.Cardiodiet Active
- 115.GoldNutrition
- 116.Redulip
- 117.CitriTHIN2
- 118.Nutri-Essentials
- 119.Energia Tigra + Men
- 120.Turbo Slim

II - Únicos medicamentos contendo crómio sujeitos a receita médica

1. ADDAMEL N

– Composição quantitativa e qualitativa

1 ml de ADDAMEL N contais como ingredientes ativos:

Cr 0,02 μmol

Cu 2 μmol

Fe 2 μmol

Mn 0,5 μmol

I 0,1 μmol

F 5 μmol

Mo 0,02 μmol

Se 0,04 μmol

Zn 10 μmol

Na 5,12 μmol

K 0,1 μmol

– Forma: Solução concentra para infusão

– Indicações terapêuticas: ADDAMEL N é indicado para doentes sujeito a nutrição intravenosa como suplemento, de forma a aumentar a quantidade de oligoelementos necessárias ao bom funcionamento do organismo.

– Posologia e método de administração: ADDAMEL N deve sempre ser diluído; a dose diária recomendada num paciente adulto é de 10 ml (corresponde a uma ampola); a dose diária recomendada para crianças com peso igual ou superior a 15 Kg é 0,1 ml/Kg/dia.

– Contraindicações: Obstrução total biliar

– Precauções: ADDAMEL N deve ser usado com precaução em doentes com função renal e/ou biliar deficientes, com evidência bioquímicas ou clínicas de disfunção do fígado (especialmente colestase), e quando o tratamento dura mais que quatro semanas.

– Interações: Não apresenta interação com outros tipos de medicamentos.

– Gravidez e aleitamento: Não são esperados efeitos adversos durante a gravidez ou aleitamento.

– Efeitos adversos: Não foram relatados efeitos adversos dos oligoelementos existe no ADDAMEL N.

- Sobredosagem: Pacientes com função renal ou biliar disfuncional podem o risco acrescido de toxicidade induzida pelos oligoelementos.
- Propriedades farmacodinâmicas: ADDAMEL N é uma mistura de oligoelementos em quantidades idênticas às normalmente absorvidas através de uma alimentação oral normal.
- Propriedades farmacocinéticas: Quando administrado intravenosamente, os oligoelementos presentes no ADDAMEL N são absorvidos de forma similar a uma alimentação oral normal, assim estes são transportados para diferentes tecidos e armazenados conforme as suas necessidades.

2. Decan

- Composição quantitativa e qualitativa

40 ml de Decan:

Fe 1 mg

Cu 0,48 mg

Mn 0,2 mg

Zn 10 mg

F 1,45 mg

Co 1,47 mg

I 1,52 mg

Se 0,07 mg

Mo 0,025 mg

Cr 0,015 mg

- Forma: Solução para perfusão.
- Indicações terapêuticas: ADDAMEL N é indicado para doentes sujeito a nutrição intravenosa como suplemento, de forma a aumentar a quantidade de oligoelementos necessárias ao bom funcionamento do organismo.
- Posologia e método de administração: ADDAMEL N deve sempre ser diluído; destina-se a doentes adultos, a dose diária recomendada num paciente adulto é de 40 ml (corresponde a um frasco).
- Contraindicações: Problemas renais e hepáticos

- Precauções: DECAN deve ser usado com precaução em doentes com função renal e/ou biliar deficientes, com evidência bioquímicas ou clínicas de disfunção hepática (especialmente colestase), não deve ser administrado em crianças.
- Interações: Não apresenta interação com outros tipos de medicamentos.
- Gravidez e aleitamento: Não deve ser utilizado durante a gravidez ou aleitamento, exceto quando aconselhado pelo médico
- Efeitos adversos: Não foram relatados efeitos adversos dos oligoelementos existe no DECAN.
- Sobredosagem: É altamente improvável.
- Propriedades farmacodinâmicas: DECAN é uma mistura de dez oligoelementos em quantidades idênticas às normalmente absorvidas através de uma alimentação oral normal.
- Propriedades farmacocinéticas: Quando administrado intravenosamente, os oligoelementos presentes no DECAN são absorvidos de forma similar a uma alimentação oral normal, assim estes são transportados para diferentes tecidos e armazenados conforme as suas necessidades.

III - Medicamentos contendo crómio revogados pela INFARMED

1. Edetato de Crómio

- Solução de EDTA de crómio injetável;
- Usada como radiofármaco.