

Catarina Isabel Costa Azevedo

A importância dos minerais na Indústria Farmacêutica e Cosmética



Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2018

Catarina Isabel Costa Azevedo

A importância dos minerais na Indústria Farmacêutica e Cosmética



Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2018

Catarina Isabel Costa Azevedo

A importância dos minerais na Indústria Farmacêutica e Cosmética

Atesto a originalidade deste trabalho

Catarina Isabel Costa Azevedo

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção de grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Professora Doutora Carla Sousa e Silva

Coorientadora: Professora Doutora Ana Cristina Vinha

Resumo

Um mineral é definido com base na sua constituição química e estrutura cristalina, e para se qualificar como tal, deve englobar uma combinação dessas propriedades. É uma substância natural de origem inorgânica. Os minerais são essenciais para a nossa saúde, pois a sua presença é determinante para a atividade celular.

No âmbito desta dissertação, percebeu-se que a nível da indústria farmacêutica, os minerais enquadram-se essencialmente como substâncias ativas da fórmula farmacêutica, podendo assim ser usados na prevenção e tratamento de diversas patologias, que podem estar relacionadas ou não com a carência dos mesmos na alimentação diária. O ferro, por exemplo, é utilizado no tratamento da anemia por deficiência deste mineral, o cálcio previne o aparecimento da osteoporose, enquanto a deficiência em magnésio está relacionada com doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo II, entre outras. Por outro lado, a platina é aplicada no tratamento de diversos cancros, o zinco na terapêutica da doença de Wilson e o lítio na doença bipolar.

Na indústria cosmética os minerais são também de grande importância, podendo ser usados como substâncias ativas ou como excipientes, no tratamento ou prevenção de diversas patologias da pele, e em produtos de cuidados pessoais, que são utilizados pelos consumidores como parte das suas atividades diárias de higiene e beleza. A acne e a dermatite seborreica são dois exemplos de patologias que afetam a pele e na qual os minerais são usados como parte do tratamento, respetivamente pelo recurso a composto de zinco e de selénio.

Contudo, apesar dos minerais já serem explorados desde a pré-história, ainda hoje em dia são objeto de diversos estudos, com o intuito de estudar novas formas de os aplicar, quer no âmbito da indústria farmacêutica, quer no da cosmética.

Palavras Chave: Minerais, Indústria Farmacêutica, Cosmética, Cálcio, Zinco, Platina, Ferro, Magnésio, Lítio, Talco, Selénio, Argilas.

Abstract

A mineral is defined based on its chemical constitution and crystalline structure, and to qualify as such, should encompass a combination of these properties. It is a natural substance of inorganic origin. Minerals are essential for our health because their presence is key to cellular activity.

Within the scope of this dissertation, it was noticed that at the level of the pharmaceutical industry, the minerals are essentially as active substances of the pharmaceutical formula, and can thus be used in the prevention and treatment of several pathologies, which may or may not be related to the lack of diets. Iron, for example, is used in the treatment of deficiency anemia in this mineral, calcium prevents the onset of osteoporosis, while magnesium deficiency is related to cardiovascular diseases, diabetes mellitus type II, among others. On the other hand, platinum is applied in the treatment of several cancers, zinc in the therapy of Wilson's disease and lithium in bipolar disease.

In the cosmetics industry minerals are also of great importance and can be used as active substances or as excipients in the treatment or prevention of various skin conditions, and personal care products which are used by consumers as part of their daily activities of hygiene and beauty. Acne and seborrheic dermatitis are two examples of conditions that affect the skin and in which the minerals are used as part of the treatment, respectively by the use of zinc and selenium compounds.

However, although the minerals have already been exploited since prehistory, they are still the subject of several studies, in order to study new ways of applying them both in the pharmaceutical industry and in cosmetics.

Keywords: Minerals, Pharmaceutical Industry, Cosmetics, Calcium, Zinc, Platinum, Iron, Magnesium, Lithium, Talc, Selenium, Clays.

Agradecimentos

Este projeto de dissertação representa a conclusão de um objetivo de vida, um sonho por fim realizado. Foram cinco anos incríveis, cheios de momentos de muita alegria, mas também de muitas lágrimas.

Quero agradecer, em primeiro à minha mãe, por todo o apoio que me deu, não só ao longo destes cinco anos, mas também nesta última etapa que, em alguns momentos, se tornou mais espinhosa. Sem ti, não se tinham proporcionado todas as condições para realizar este curso.

À Professora Carla Sousa Silva, orientadora desta dissertação, por todo o auxílio, interesse e disponibilidade sempre demonstrados e por todas as reflexões e incentivos ao longo do trabalho. Sem dúvida que a sua experiência facilitou a execução da dissertação.

À Professora Ana Cristina Vinha, coorientadora desta dissertação, por toda a disponibilidade, respeito e força que me transmitiu nesta etapa da minha vida.

Agradeço também do fundo do coração a todas as pessoas que acompanharam o meu percurso, ao meu namorado que é o meu pilar, á minha família e aos meus amigos Emanuel Faria, Georgina Ferreira, Rita Araújo e Rui Resende. Deram-me sempre a força e o apoio que precisei para continuar e chegar ao fim desta grande e especial etapa da minha vida.

A todos, os meus sinceros agradecimentos!

Índice

Resumo	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iii
I. Introdução.....	1
II. Os Minerais.....	4
III. Na indústria Farmacêutica.....	7
3.1. Cálcio	8
3.2. Ferro.....	14
3.3. Lítio.....	22
3.4. Magnésio.....	24
3.5. Zinco	27
3.6. Platina	31
3.7. Argilas.....	34
IV. Na Indústria Cosmética	36
4.1. Zinco	38
4.2. Talco	48
4.3. Selênio	49
4.4. Argilas.....	50
V. Conclusão	52
VI. Bibliografia.....	53

Índice de Figuras

Figura 1- Tipos de anemias e suas diferenças (adaptado de Maham et al., 2012).	17
Figura 2 - Causas da anemia por deficiência em ferro (adaptado de Maham et al., 2012).	18
Figura 3- Priadel®, medicamento cuja substância ativa é o lítio (retirado de http://resizeme.club/picresize-275_14.html)	23
Figura 4- Argila verde (retirado de https://www.natue.com).	50

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Exemplos de medicamentos em que a substância ativa é o mineral cálcio (adaptado de Infarmed, 2018).....	11
Tabela 2 - Exemplos de fármacos, cuja substância ativa é o ferro (adaptado de Infarmed, 2018).....	20
Tabela 3 -Exemplos de fármacos, cuja substância ativa é o magnésio (adaptado de Infarmed, 2018).	27
Tabela 4 - Diferença entre tumor benigno e tumor maligno (adaptado de Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2018).	32
Tabela 5 - Função dos minerais utilizados na maquiagem mineral (adaptado de Oliveira & Ferreira, 2017).	40
Tabela 6 - Exemplos de proteção solar constituída por filtros minerais (adaptado de Avène, 2018; Bioderma, 2018; Cantabria, 2018, Isdin, 2018, Uriage, 2018).	43
Tabela 7 - Exemplos de MNSRM e de cosméticos que contém o mineral zinco na sua composição (adaptado de Eau Thermale Avene, 2018; Edol, 2018; Infarmed, 2018)...	45

Tabela 8 - Exemplos de produtos cosméticos que contém o mineral talco (adaptado de Johnson`s, 2018; Klorane, 2018; Nivea, 2018; Teraderme, 2018).....	48
Tabela 9 - Exemplos de produtos cosméticos que contém o mineral selênio (adaptado de Vichy, 2018).	50
Tabela 10- Exemplo de produtos cosméticos com argilas (adaptado de L'Oréal, 2018).	51

Abreviaturas

ADF - Anemia por deficiência em ferro

ADME - Absorção, distribuição, metabolismo e eliminação

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AIM - Autorização de introdução no mercado

AINES - Anti-inflamatórios não esteroides

ARN - Ácido ribonucleico

ATP - Trifosfato de adenosina, do inglês *adenosine triphosphate*

DC - Denominação comum

DM - Diabetes *mellitus*

DW - Doença de Wilson

HIV - Vírus da imunodeficiência humana, do inglês *human immunodeficiency virus*

IECAS - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

INFARMED - Autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde

MSRM - Medicamento sujeito a receita médica

MNSRM - Medicamento não sujeito a receita médica

PARP - Poli (ADP-ribose) polimerase

PTH - Hormona paratiroide, do inglês *parathyroid hormone*

UV - Ultravioleta

WHO - Organização mundial de saúde, do inglês *World Health Organization*

I. Introdução

Ao longo da história do planeta Terra, os minerais formaram-se através de diversos processos geológicos e em diferentes locais, dependendo das condições geológicas predominantes. As primeiras civilizações extraíam minerais e rochas para diversas finalidades: se o material fosse resistente, era utilizado na construção; caso o mineral apresentasse um aspeto atraente, era usado em adornos pessoais pelas civilizações antigas. Posteriormente, os minerais começaram a ser extraídos para uma infinidade de aplicações, com base nas suas propriedades químicas e físicas. Atualmente, grandes volumes de diferentes minerais são necessários para a sociedade, e o seu interesse continua a aumentar (Westholm & Alderton, 2015).

Segundo Nickel (2005) minerais definem-se como “(...) *substâncias formadas por processos geológicos que ocorrem na Terra. Um mineral é definido com base na sua composição química e estrutura cristalina, e para se qualificar como uma espécie mineral, uma substância deve ter uma combinação dessas propriedades. Alguns minerais têm uma composição bem definida, mas muitos têm uma composição variável em que alguns constituintes químicos são substituídos por outros.*”

Os processos que acontecem na natureza são os grandes responsáveis pela formação de minerais. As forças endógenas da Terra permanecem no interior do nosso planeta, a forçar a crosta a mover-se, gerando assim o movimento das placas tectónicas. O movimento dos continentes, o afundamento de uma placa litosférica sob outra num limite convergente, e a formação de montanhas geram ambientes geológicos que podem levar à formação de depósitos minerais. Os magmas e os fluídos podem concentrar-se, transportar materiais e originar fraturas, o que permite o fluxo de fluídos para locais onde a temperatura, a pressão e a química do ambiente sejam diferentes e assim gerarem acumulações significativas de um mineral (Chernicoff, 1999).

Por outro lado, os minerais são substâncias inorgânicas que se encontram presentes nos tecidos e fluidos do organismo humano. A sua presença é necessária para a manutenção dos processos físico-químicos essenciais à vida (Soetan *et al.*, 2010). A alimentação é uma das maiores fontes de minerais, fornecendo, por exemplo, hortícolas que contêm quase todos os minerais essenciais para o bom funcionamento do nosso organismo. Os minerais são os responsáveis por grande parte da estrutura do esqueleto (ossos e dentes)

e são necessários ao metabolismo humano, atuando como cofatores essenciais para várias enzimas. Desta forma, embora os minerais sejam necessários em quantidades muito pequenas, estes são essenciais ao ser humano, que não pode utilizar a maioria dos alimentos sem as enzimas responsáveis pela sua digestão e absorção (Gupta & Gupta, 2013).

É do conhecimento geral que o ferro, o cálcio, a platina, entre outros minerais, são importantes para a saúde humana. Hoje em dia, o mundo da medicina e da bioquímica permitiu novos desenvolvimentos na prevenção e tratamento de diversas doenças, com recurso a estes elementos. O ferro, por exemplo, é usado para o tratamento de anemias, o cálcio na prevenção da osteoporose e a platina no tratamento de diversas neoplasias, o que os torna minerais de grande importância para a indústria farmacêutica. A indústria cosmética recorre, por exemplo, ao zinco por ajudar nos processos de cicatrização de feridas na pele e proteção solar e o selênio para tratar dermatites seborreicas. Por estas razões é que, nos dias de hoje, os minerais têm diversas aplicações, sendo a indústria farmacêutica e cosmética uma das suas áreas de intervenção (Sampaio *et al.*, 2011; Abbaspour *et al.*, 2014; Kogan *et al.*, 2017; Pais *et al.*, 2018).

Na indústria farmacêutica, os minerais enquadram-se como excipiente ou substância ativa da fórmula farmacêutica, podendo assim, neste último caso, ser usados na prevenção e tratamento de diversas patologias. No caso de um mineral estar presente como excipiente numa formulação, este não tem benefícios intrínsecos para a saúde, sendo utilizado como transportador de substâncias ativas, podendo, no entanto, influenciar a absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação desta última (Elder *et al.*, 2016). No âmbito desta dissertação, a revisão bibliográfica realizada incidiu na utilização de minerais como substâncias ativas (indústria farmacêutica e cosmética) e como excipientes (indústria cosmética) em formas farmacêuticas.

Saunders *et al.* (2009) referem que a pesquisa bibliográfica é um processo complexo, pois exige o relacionamento de grandes quantidades de informação, tornando o processo de pesquisa longo e moroso. De tal modo, é fundamental estruturar a pesquisa bibliográfica para atingir o sucesso pretendido. Para este trabalho de conclusão de ciclo, o período de pesquisa ocorreu entre os meses de outubro de 2017 e outubro de 2018. De modo a obter um conhecimento sólido sobre o tema em investigação, a recolha de informação para a revisão bibliográfica incidiu em duas fontes de dados distintas; (i) primários - livros,

artigos e revistas científicas; (ii) secundários - teses e relatórios. Relativamente às fontes, foram utilizados repositórios científicos online, pois facilitam o processo de obtenção de informação, dos quais: (i) B-on; (ii) ISI Web of Knowledge; (iii) Science Direct; (iv) Scopus; (v) Google Scholar; (vi) Pubmed.

Na primeira fase da pesquisa foram definidos termos ou palavras chave de acordo com a importância que representam na investigação, permitindo o aumento da eficácia da pesquisa. Para garantir a eficácia da pesquisa o apoio do orientador foi fundamental. Os termos escolhidos foram “*minerais*”, “*minerais na saúde*”, “*minerais na indústria farmacêutica*”, “*minerais na cosmética*”, “*cálcio*”, “*ferro*”, “*zinco*”, “*platina*”, “*magnésio*”, “*lítio*” “*selênio*” “*talco*” “*argilas*”. Apenas foram consideradas áreas de estudo relacionadas com a saúde, indústria farmacêutica e cosmética. Entre as referências bibliográficas pesquisadas, apenas foram selecionadas as que coincidiam com o tema de pesquisa, escritas em inglês ou português, e com datas de publicação dos últimos 10 anos, ou de anos anteriores no caso da informação nelas contida ser relevante.

II. Os Minerais

Os minerais são substâncias inorgânicas e são divididos em: (i) minerais principais (macrominerais) e (ii) minerais secundários (microminerais). São considerados macrominerais o cálcio (Ca), o magnésio (Mg), o potássio (K), o sódio (Na), o cloro (Cl), o fósforo (P) e o enxofre (S), pois são os minerais de que necessitamos em maior quantidade, enquanto os microminerais são o iodo (I), o zinco (Zn), o selênio (Se), o ferro (Fe), o manganês (Mn), o cobre (Cu), o cobalto (Co), o molibdênio (Mo), o flúor (F), o crômio (Cr) e o boro (B), que precisamos de consumir em pequenas quantidades. Ambos são importantes para uma boa saúde e devem ser consumidos consoante as necessidades do organismo (Maham *et al.*, 2012; Gharibzahedi & Jafari, 2017; Fox & Zimba, 2018).

Uma vez que não são produzidos pelos seres vivos, devem ser obtidos através da dieta, pois realizam funções essenciais ao organismo humano (Drago, 2017). De facto, os minerais desempenham funções essenciais para uma vida longa e saudável, sendo necessários ao fortalecimento ósseo, à transmissão de impulsos nervosos ou à estrutura enzimática. A existência de uma variedade significativa de minerais no nosso organismo está relacionada com as diferentes funções que estes têm, embora alguns desempenhem papéis semelhantes. Determinados macro e microminerais são encontrados nas estruturas dos dentes (Ca, P e F) e ossos (Ca, Mg, Mn, P, B e F), enquanto a maioria dos microminerais (Cu, Fe, Mn, Se e Zn) desempenham um papel importante na fração estrutural das enzimas. Os macrominerais (Ca, Mg, P, Na e K) exercem funções mais importantes na transmissão de sinais pelas células nervosas (transmissão e sinalização) do que os microminerais, embora estes últimos tenham um papel fundamental na formação das células eritrocitárias (Co, I e Fe), na regulação dos níveis de glicose (Cr) e na proteção da via de ativação de enzimas antioxidantes (Mo). Os macrominerais, como o Ca e K, possuem a capacidade de controlar a pressão arterial, sendo que outros minerais estão envolvidos nos diversos processos do sistema imune (Ca, Mg, Cu, Se e Zn) (Gharibzahedi & Jafari, 2017).

São várias as fontes alimentares às quais se pode recorrer para a obtenção de macro e microminerais, sendo uma alimentação variada e equilibrada, rica em hortícolas e frutas, e em alimentos de origem animal, importante para a obtenção de uma série de minerais necessários ao nosso organismo (Gharibzahedi & Jafari, 2017; Fox & Zimba, 2018).

Os macrominerais, existentes no organismo e nos alimentos, encontram-se essencialmente na sua forma iónica, como catiões ou aniões. Estes também existem como componentes de compostos orgânicos, tais como fosfoproteínas, fosfolípidos, metaloenzimas e metaloproteínas, como a hemoglobina. Com a exceção do ferro heme, os minerais normalmente são absorvidos no seu estado iónico, portanto, os minerais que permanecem ligados às moléculas orgânicas (quelatos) ou que permanecem como complexos inorgânicos após a digestão normalmente não podem ser absorvidos e não são considerados como sendo biodisponíveis. Contudo, alguns minerais podem ser absorvidos quando se encontram na forma de quelato se estabelecerem uma ligação covalente apropriada com um aminoácido, de que é exemplo a selenometionina, que contém selénio ligado ao aminoácido essencial metionina (Maham *et al.*, 2012).

A quantidade total de um mineral num alimento não reflete a quantidade que vai ficar disponível no organismo para absorção. A biodisponibilidade dos macro e microminerais é definida como a fração do mineral ingerido que é absorvida e, por sua vez, usada para as funções fisiológicas. Por isso, a biodisponibilidade de um mineral, que pode ser considerada baixa ou alta, é dependente da digestão, da sua libertação da matriz alimentar, da taxa de absorção do ingrediente alvo pelas células intestinas e da quantidade que é transportada para as células do organismo (Maham *et al.*, 2012; Gharibzahedi & Jafari, 2017).

Em geral, os minerais estão presentes nas secreções gastrointestinais e os alimentos ingeridos são absorvidos nas diferentes partes que compõem o sistema gastrointestinal (duodeno, íleo e jejuno). Os minerais que são absorvidos pelas células epiteliais intestinais são transferidos, através do citosol, e transportados através da membrana para o sangue, por um mecanismo de transporte ativo. Se um mineral não for transportado através da membrana, vai permanecer na célula intestinal ligado às proteínas. Por exemplo, os iões de cálcio ligam-se a calbindinas, o ferro à ferritina e o zinco à metalotioneína. Se os minerais não forem transportados para o sangue, eles são excretados quando as células intestinais morrem, sendo libertados no lúmen intestinal. Assim, os minerais que não são absorvidos são geralmente excretados nas fezes. Estes mecanismos parecem existir para proteger o organismo contra a potencial toxicidade que a absorção excessiva de minerais pode causar (Maham *et al.*, 2012; Gharibzahedi & Jafari, 2017).

No caso dos minerais, essenciais ao organismo, não serem fornecidos em quantidade suficiente, surgem deficiências, que podem manifestar-se através de sintomas específicos e inespecíficos. Uma deficiência severa de um mineral essencial só pode ser corrigida mediante suplementação do mesmo. De facto, a quantidade de minerais fornecida pelos alimentos nem sempre é suficiente para atender às necessidades, caso a biodisponibilidade do mineral seja baixa. Então, para se tornarem biodisponíveis, os minerais devem ser absorvíveis e, portanto, bioacessíveis (Drago, 2017).

III. Na Indústria Farmacêutica

A indústria farmacêutica funciona, classicamente, com o objetivo de encontrar soluções terapêuticas para as necessidades médicas. Nos últimos anos, procura opções que acrescentem valor terapêutico e, na perspectiva da sociedade, rácios custo/efetividade mais favoráveis (Marques, 2014).

Antes de se comercializar um medicamento, é necessário, em primeiro lugar, demonstrar sempre a sua eficácia, qualidade e segurança. Por forma a garantir os resultados pretendidos nestes três critérios, são feitos vários ensaios clínicos, nos quais se vão recolhendo informações que suportam os dados que irão servir de base ao processo de obtenção de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Neste sentido, quando um medicamento já se encontra no mercado, significa que este cumpre todas os requisitos necessários, garantindo a eficácia, qualidade e segurança para o consumidor (Decreto-Lei n. °176/2006).

Existem, no mercado farmacêutico diversos minerais, como o ferro, cálcio, magnésio, zinco, manganês, entre outros, na composição de uma variedade de medicamentos, na forma de substância ativa ou excipiente. Estes são considerados especialmente importantes por causa dos seus papéis fisiológicos e da sua participação numa variedade de processos biológicos (McGinity & O'Donnell, 1996; Cole & Kramer, 2016).

Praticamente todos os medicamentos contêm excipientes, que são adicionados com a finalidade de melhorar a produção, a estabilidade ou a aceitabilidade do paciente, controlar a libertação, entre outros fatores. Tipicamente, os excipientes são os principais componentes de um medicamento, com a molécula ativa apenas presente em quantidades relativamente pequenas. Contudo, os excipientes podem ter impacto nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME) do fármaco coadministrado, sendo uma informação importante quando se selecionam excipientes para qualquer nova formulação. Eles são adicionados por várias razões e podem melhorar o desempenho do produto ou fornecer uma medicação mais eficiente e segura. Esta última pode ser alcançada, por exemplo, com a garantia que as concentrações plasmáticas máximas sejam mantidas abaixo do efeito adverso ou até mesmo dos níveis tóxicos (Elder *et al.*,2016). Hoje em dia, é possível encontrar a presença de minerais, quer em medicamentos sujeitos

a receita medica (MSRM), quer em medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou em suplementos alimentares de venda livre.

Segundo o Decreto-Lei nº136/2003 de 28 junho no artigo nº 3, os suplementos alimentares são definidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e / ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida". Um suplemento alimentar pode conter minerais, vitaminas, nutrientes, aminoácidos, diversas plantas, fibras, extratos de ervas e ácidos gordos essenciais.

3.1. Cálcio

O cálcio (Ca) é o mineral mais abundante no organismo e encontra-se envolvido em diversos processos fisiológicos e patológicos, constituindo cerca de 1% a 2% do peso corporal. Mais de 99% do cálcio total do corpo humano está armazenado nos ossos e dentes, sob a forma de cristais de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, o que permite a sustentação do esqueleto e a manutenção das concentrações de cálcio sérico. O 1% restante está distribuído por todo o organismo, existindo no sangue, músculo e meio intracelular (Maham *et al.*, 2012; Pu *et al.*, 2016; Premaor & Brondani, 2016).

O osso, na sua constituição, contém uma matriz orgânica e uma inorgânica. A orgânica é constituída por 90% a 95% de fibras de colagénio, sendo fortalecida por um depósito inorgânico de sais cristalinos de cálcio e fosfato. A matriz inorgânica contém cálcio que existe na forma mineral como hidroxiapatita, estando presente na estrutura óssea. O osso é um tecido dinâmico que sofre constantemente formação e reabsorção. As células vivas encontram-se entre a matriz de cálcio e o colagénio (Schmeil *et al.*, 2015).

Os ossos são constituídos por quatro tipo de células:

- ✓ Células de revestimento - cobrem a superfície entre o osso e o sangue,
- ✓ Osteoblastos - sintetizam a matriz óssea,

- ✓ Osteócitos: são osteoblastos maduros, que perderam a capacidade de sintetizar matriz e estão presos aos ossos,
- ✓ Osteoclastos: são células que removem o tecido ósseo, ou seja, são responsáveis pela reabsorção óssea.

Assim sendo, os osteoblastos formam uma matriz proteica com colagénio, a qual é mineralizada com hidroxapatita. Para ocorrer a mineralização, é necessária a presença de cálcio e fosfato. Os osteoblastos são responsáveis por secretar a enzima fosfatase alcalina, que, por sua vez, liberta grupos fosfato de moléculas orgânicas (Schmeil *et al.*, 2015).

O cálcio está relacionado com a ingestão, a digestão, o tempo de trânsito intestinal e a excreção. Assim sendo, a necessidade corporal neste mineral é dependente do estado em que se encontra o metabolismo do cálcio, e que por sua vez é regulado por três mecanismos principais: absorção intestinal, reabsorção renal e remodelação óssea. No organismo humano, estes são controlados por um conjunto de interações hormonais, do qual fazem parte a hormona paratiroide (PTH), a 1,25-di-hidroxivitamina D (vitamina D, que é importante para a absorção do cálcio ser adequada), o cálcio ionizado e os seus recetores correspondentes no intestino, rim e ossos. Assim sendo, um estímulo para a síntese de PTH acontece quando ocorre a redução do cálcio plasmático, que, por sua vez, aumenta a reabsorção de cálcio no osso, e que vai aumentar a sua concentração em circulação. Assim sendo, a quantidade de cálcio a ser excretada é muito pequena (Bedani & Rossi, 2005; Premaor & Brondani, 2016).

O cálcio é absorvido pelo trato digestivo por meio de transporte ativo, que ocorre predominantemente no duodeno e jejuno proximal, estando a difusão passiva localizada no jejuno distal e no íleo. O cálcio é saturável e, por sua vez, estimulado pelo calcitriol (1,25(OH)D₃) que é regulado pela ingestão alimentar e pelas necessidades do nosso organismo. A influência que o calcitriol exerce sobre o transporte ativo gera o aumento da permeabilidade da membrana e regula a migração do cálcio através das células intestinais, aumentando o nível de calbindina (proteína transportadora de cálcio). A quantidade de cálcio que é absorvida aumenta conforme a ingestão diminui. Assim sendo, o transporte ativo é definido como o principal mecanismo de absorção de cálcio quando a ingestão deste está diminuída. Contudo, existe uma maior participação na absorção de cálcio pela difusão passiva quando a ingestão deste mineral tende a aumentar (Pereira *et al.*, 2009).

A biodisponibilidade do cálcio é influenciada por fatores exógenos e endógenos. Os fatores exógenos interferem na absorção e excreção do cálcio e comportam os alimentos ingeridos, como os fitatos (ex: cereais e sementes), os oxalatos (ex: espinafres e nozes) e os taninos (ex: chá), que conseguem reduzir a absorção de Ca, por formarem complexos insolúveis com este. Os fatores endógenos consistem na idade, na genética e na condição hormonal, de que é exemplo a hormona de crescimento que pode promover a absorção do cálcio indiretamente, ativando a 1- α -hidroxilase renal e, por sua vez, aumentando a concentração sérica do calcitriol (Pereira *et al.*, 2009).

O cálcio desempenha um papel importante na fisiologia humana, mediando diversas funções, o que inclui o relaxamento e a contração muscular, a coagulação sanguínea e a regulação da pressão arterial. É um constituinte básico que fornece rigidez à rede de colagénio do osso maduro. O acréscimo insuficiente de cálcio pode gerar picos de massa óssea abaixo da ideal e baixa mineralização óssea, situações que favorecem o aparecimento da osteoporose e de fraturas ósseas (Gharibzahedi & Jafari, 2017; Cano *et al.*, 2018).

O cálcio é um dos principais constituintes do osso, ajudando a vitamina D a manter a homeostase deste mineral. Os suplementos de cálcio e vitamina D são reconhecidos há muito tempo como os pilares para prevenção e tratamento da osteoporose e possíveis fraturas (Chen *et al.*, 2014).

A vitamina D é administrada juntamente com o cálcio por ser fundamental para melhorar a absorção gastrointestinal deste último, a mineralização do tecido osteoide e o atraso da perda óssea. Por sua vez, a vitamina D tem diversas funções fisiológicas, incluindo a força muscular, a coordenação neuromuscular, a libertação hormona, a redução de certos tipos de cancros. Além de afetar negativamente a saúde dos ossos, a sua deficiência também pode prejudicar a saúde reprodutiva, podendo mesmo causar infertilidade. Os suplementos de cálcio devem ser administrados somente quando a alimentação não fornece a quantidade adequada deste mineral. Os suplementos são eficientemente absorvidos quando a dose é inferior a 500 mg/dia, não devendo esta exceder os 1200 mg de cálcio diários (Zhu & Prince, 2012; Wimalawansa *et al.*, 2018).

A suplementação de cálcio está disponível em forma de sal, sendo os mais usados o carbonato de cálcio e o citrato de cálcio. O carbonato de cálcio é muito barato, mas quando

usado na prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopausa é pouco tolerado por algumas, que se queixam de efeitos adversos relacionados com o seu consumo, nomeadamente cólicas abdominais e inchaço. Por outro lado, o citrato de cálcio é mais facilmente absorvido em jejum, enquanto o carbonato de cálcio é absorvido mais facilmente se ingerido com alimentos. O citrato de cálcio é recomendado a indivíduos com historial de cálculos renais (Zhu & Prince, 2012; Chen *et al.*, 2014; Cano *et al.*, 2018; Wimalawansa *et al.*, 2018).

Uma das vantagens do uso de suplementos está relacionada com a administração de uma quantidade definida de cálcio, não sendo esta ultrapassada. No entanto, existem três pontos de preocupação relativamente ao seu consumo: os picos de cálcio sistémico, a baixa adesão e a suplementação inadequada. Os níveis elevados de cálcio sistémico são acompanhados por uma redução concomitante na secreção da PTH, que, por sua vez, origina alterações nos marcadores do metabolismo ósseo horas depois da sua administração (Cano *et al.*, 2018).

Assim sendo, no mercado da indústria farmacêutica existem substâncias ativas derivadas do cálcio, como se pode ver na tabela 1, com aplicação na prevenção de carências e no tratamento de doenças, de que são exemplo a osteoporose, a osteomalacia, o raquitismo, entre outras (Infarmed, 2018).

Tabela 1 - Exemplos de medicamentos em que a substância ativa é o mineral cálcio (adaptado de Infarmed, 2018).

Denominação Comum	Nome Comercial	Tratamento
Folinato de cálcio	Lederfoline®	Intoxicações
	Medifolin®	Intoxicações
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Calcitab D®	Osteoporose, tirotoxicose, hipoparatiroidismo crónico, osteomalácia e raquitismo
	Densical D®	
	Ideos®	Carência em vitamina D e osteoporose

Denominação Comum	Nome Comercial	Tratamento
Calcitriol	Rocaltrol®	Osteoporose pós-menopausa, osteodistrofia, hipoparatiroidismo, raquitismo
Alfacalcidol	Etalpa®	Em perturbações do metabolismo do cálcio
Calcifediol	Dedrogyl®	Hipocalcemia, raquitismo, osteodistrofia, osteomalácia, hipoparatiroidismo, espamofilia, osteoporose, carência em vitamina D
	Vigantol®	Raquitismo, osteoporose, hipoparatiroidismo, prevenção da carência em vitamina D
Colecalciferol	Deltius®	Carência em vitamina D e osteoporose
	Egostar®	Carência em vitamina D
	Molinar®	Carência em vitamina D
Pangamato de cálcio	Pulsor®	Fraqueza identificada
Acetato de cálcio	Phosphosorb®	Aumento anormal da concentração sanguínea em fosfato em doentes com insuficiência renal crónica
Carbonato de cálcio	Calcitab®	Osteoporose, tirotoxicose, hipoparatiroidismo crónico, osteomalacia, raquitismo

Denominação Comum	Nome Comercial	Tratamento
Carbonato de cálcio + lactogliconato de cálcio	Calcium Sandoz Forte®	Osteoporose, associado a vitamina D: raquitismo e osteomalacia
Gluconato de cálcio + hidrogenofosfato de cálcio	Dagravit® D.Calcium®	Estados de carência em cálcio

A osteoporose é uma doença crónica, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e que consiste na diminuição da massa óssea o que, por sua vez, origina fragilidade dos ossos e possíveis fraturas. Assim sendo, os ossos vão-se tornando mais propensos a fraturas devido à sua baixa densidade óssea causada pela perda significativa do mineral cálcio. Porém, a alta ingestão de cálcio na alimentação é reconhecida como forma de prevenir a osteoporose, mas este deve estar na forma ionizada para que a sua absorção ocorra (Vavrusova & Skibsted, 2014; Premaor & Brondani, 2016).

A osteoporose é uma doença mais predominante nas mulheres do que nos homens, pela sua prevalência aumentar acentuadamente após a menopausa, por causa da deficiência de estrogénio na menopausa, que leva à diminuição da absorção intestinal de cálcio, pela reabsorção renal deste mineral, pelo aumento da secreção da PTH e pela reabsorção óssea, estando também esta patologia associada ao envelhecimento (Zhu & Prince, 2012).

A deficiência em vitamina D causa raquitismo em crianças e osteomalacia em adultos (Paterson, 2017). A osteomalacia é uma desordem óssea caracterizada por uma mineralização diminuída do osso que, nos adultos, pode anteceder ou ser confundida com a osteoporose. É frequentemente, mas nem sempre, causada por deficiência em vitamina D ou metabolismo anormal da vitamina D. A osteomalacia é geralmente causada por um defeito na formação do osso, mas existem outros fatores que a podem originar, e o seu tratamento pode incluir uma alimentação adequada, toma de medicamentos e o aumento da exposição solar. O tratamento não reverte as consequências da doença, como por

exemplo, a baixa estatura (Anderson, 2005; Johnson, 2007; Lafage & Proust, 2013; Paterson, 2017).

O raquitismo aparece devido a uma mineralização irregular da placa de crescimento e está geralmente associado a níveis séricos anormais de cálcio e fosfato. Existem vários subtipos de raquitismo, incluindo raquitismo hipofosfatêmico (raquitismo resistente à vitamina D e que leva a uma hipofosfatemia), raquitismo dependente de vitamina D (doença do metabolismo da vitamina D) e raquitismo nutricional (causado por deficiência alimentar de vitamina D, cálcio e/ou fosfato). A maioria dos subtipos de raquitismo manifestam-se como deformidades ósseas, dor óssea e velocidade de crescimento comprometida. O diagnóstico desta doença é estabelecido através da história médica, exames físicos e bioquímicos e radiografias (Lambert & Linglart, 2018).

O tratamento, tanto da osteomalacia, como do raquitismo, pode ser alcançado com suplementos de vitamina D e cálcio e consumo aumentado de alimentos ricos neste mineral (brócolos, leite e derivados, tofu fortificado, leite de soja fortificado, conservas de peixe (salmão, sardinha, etc.)) (Anderson, 2005; Gharibzahedi & Jafari, 2017).

3.2. Ferro

O ferro (Fe) é um elemento essencial para quase todos os organismos vivos, pois participa numa ampla diversidade de processos metabólicos, incluindo o transporte de oxigénio, a síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) e o transporte de eletrões. O ferro também desempenha funções importantes durante a inflamação e a resposta imune à infeção. Porém, como este mineral pode formar radicais livres, a sua concentração no organismo deve ser cuidadosamente regulada, uma vez que o seu excesso pode originar danos nos tecidos. As perturbações relacionadas com o metabolismo do ferro estão entre os problemas de saúde mais comuns dos seres humanos e abrangem um amplo espectro de doenças com diversas manifestações clínicas, que variam entre a deficiência à sobrecarga de ferro e as doenças neurodegenerativas (Abbaspour *et al.*, 2014; Ibanez *et al.*, 2016; Anderson *et al.*, 2018).

É um metal de transição, podendo existir como catião ferroso (Fe^{2+}) e catião férrico (Fe^{3+}). Existem compostos que podem inibir ou facilitar a absorção do ferro proveniente da

alimentação, que acontece principalmente no duodeno e no jejuno superior. Como inibidores destacam-se os fitatos, os polifenóis (taninos, ácido fenólico e flavonoides), a fibra alimentar, a proteína e o cálcio. A absorção do ferro é facilitada por carne, peixe, aves, ácido ascórbico, ácido cítrico e aminoácidos (Abbaspour *et al.*, 2014; Ibanez *et al.*, 2016; Resnick, 2017).

O ferro dietético existe nas duas formas químicas: ferro heme, que é encontrado na hemoglobina, mioglobina e em algumas enzimas, e é biodisponível; e o ferro não-heme, que existe principalmente em alimentos de origem vegetal, mas também em alguns de origem animal, assim como em enzimas não-heme e na ferritina (Maham *et al.*, 2012; Bjorklund *et al.*, 2017).

A hemoglobina é uma proteína conjugada que contém quatro subunidades formadas por uma porção proteica (globina) e um grupo prostético (heme), sendo responsável por transportar 97% do oxigênio dos pulmões para os tecidos periféricos. Quando as concentrações de hemoglobina ou de glóbulos vermelhos diminuem, como no caso da anemia, menos oxigênio é entregue às células, fazendo com que o coração e os pulmões aumentem a sua atividade para compensar a redução da capacidade de transporte de O₂ do sangue. A redução acentuada da concentração de hemoglobina leva mesmo a alterações comportamentais e cognitivas (Shamah *et al.*, 2008; Maham *et al.*, 2012).

Num indivíduo saudável, o ferro é mantido em concentrações estáveis no plasma e nos tecidos, principalmente pela regulação entre a absorção de ferro da alimentação e a conservação das reservas de ferro no organismo. Essa homeostase sistêmica do ferro é controlada por uma variedade de proteínas, sendo a hepcidina o principal regulador, através da sua ligação com a ferroportina. A hepcidina exerce a sua função através da sua ligação à ferroportina (Maham *et al.*, 2012). Uma vez no plasma, o ferro circula ligado à transferrina, que transporta a maior parte do Fe para a medula óssea para a síntese da hemoglobina nos glóbulos vermelhos. No final do seu ciclo de vida, os glóbulos vermelhos são fagocitados nos macrófagos do sistema reticuloendotelial, onde o ferro é libertado da hemoglobina e armazenado como ferritina (proteína solúvel) ou exportado de volta para o plasma como exigido para a eritropoiese. Este ferro é responsável pela maior parte do Fe existente no plasma e apenas uma pequena percentagem do ferro plasmático é derivado da absorção deste mineral dos alimentos (Means, 2014; Whittaker, 2017; Wong, 2017).

A anemia consiste na diminuição da quantidade de glóbulos vermelhos ou de hemoglobina no sangue, o que limita as trocas de oxigénio e dióxido de carbono entre o sangue e as células dos tecidos. Esta doença pode ser classificada com base no tamanho e número de hemácias, assim como de acordo com a quantidade de hemoglobina que estas contêm. No estado inicial, a anemia tende a passar despercebida, sendo confundida com fadiga e é difícil de detetar. Nos estados mais avançadas, a fadiga começa a associar-se a falta de força, palidez, dores de cabeça, irritabilidade, alterações de sono, tonturas, dificuldade de concentração, depressão, tensão arterial baixa, ritmo cardíaco e respiração acelerados, desmaios, unhas quebradiças, perda de apetite e extremidades frias, sendo neste estado e com estes sintomas mais facilmente detetável. Se a anemia evoluir sem qualquer tratamento, poderá gerar e agravar outros problemas de saúde, como a insuficiência cardíaca, por exigir um esforço acrescido ao desempenho do coração (Maham *et al.*, 2012; Ibanez *et al.*, 2016; CUF, 2018).

A classificação das anemias, que se encontra representada na figura 1, baseia-se no tamanho das células, dividindo-se em macrocítica (tamanho dos glóbulos vermelhos aumentado), normocítica (tamanho dos glóbulos vermelhos normal) e microcítica (menor tamanho dos glóbulos vermelhos), e no conteúdo de hemoglobina, que pode ser hipocrómica (cor pálida, devido à menor concentração de hemoglobina) e normocrómica (concentração de hemoglobina normal) (Shamah *et al.*, 2008; Maham *et al.*, 2012).

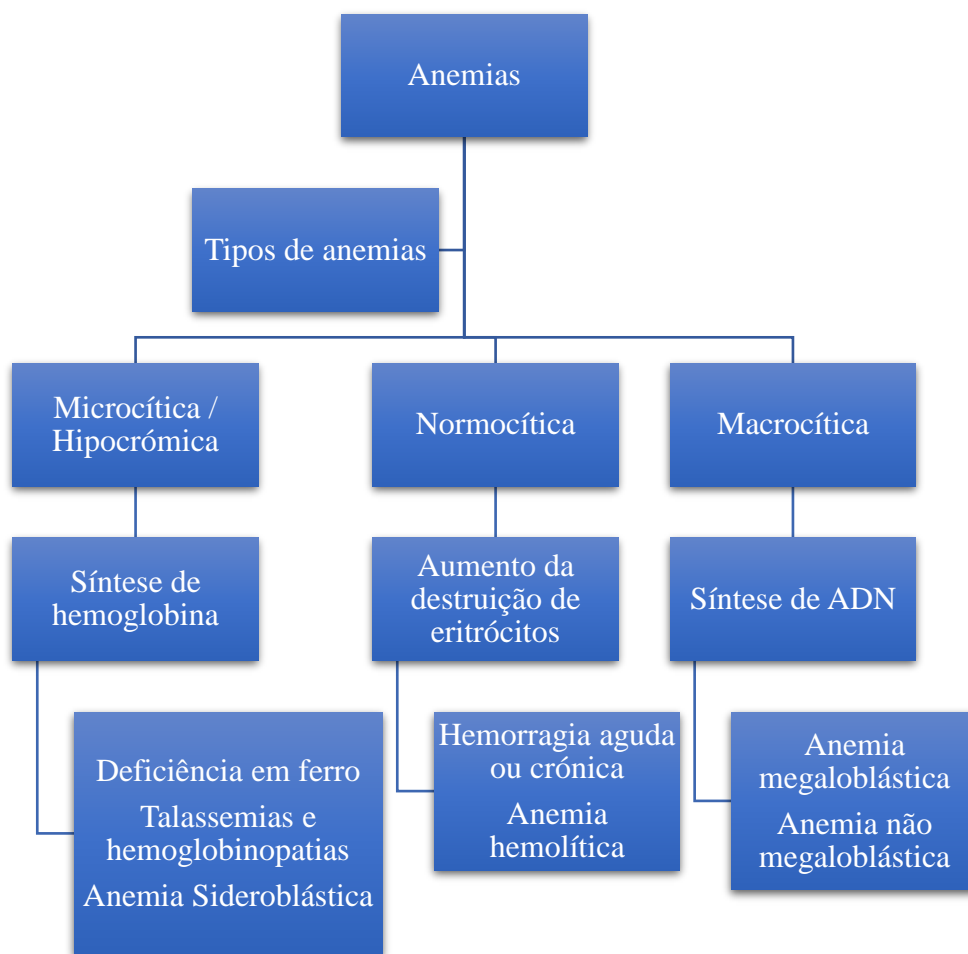


Figura 1- Tipos de anemias e suas diferenças (adaptado de Maham *et al.*, 2012).

A maioria das anemias é causada pela falta de nutrientes necessários para a síntese normal dos eritrócitos, principalmente ferro, cobalamina (vitamina B12) e ácido fólico (vitamina B9). Outras resultam de várias condições como hemorragia, deficiências genéticas, doenças crônicas ou toxicidade de fármacos. As anemias que resultam da ingestão inadequada de ferro, proteínas e determinadas vitaminas (cobalamina, ácido fólico, piridoxina e ácido ascórbico), cobre e outros metais são frequentemente denominadas anemias nutricionais. A anemia nutricional mais comum é a deficiência em ferro ou ácido fólico (Maham *et al.*, 2012; Shamah *et al.*, 2017).

A anemia por deficiência em ferro (ferropriva) caracteriza-se pela produção de eritrócitos mais pequenos do que o normal (microcíticos) e pela diminuição do índice de hemoglobina circulante (Maham *et al.*, 2012; Abbaspour *et al.*, 2014).

Há várias causas possíveis de anemia por deficiência em ferro, que se encontram agrupadas na figura 2.



Figura 2 - Causas da anemia por deficiência em ferro (adaptado de Maham *et al.*, 2012).

Com base na prevalência e efeitos na saúde, a anemia por deficiência em ferro ou anemia ferropriva é considerada um importante problema de saúde pública. Os principais fatores que levam à alta prevalência desta deficiência são a perda de sangue (excesso de fluxo menstrual nas mulheres, hemorragia por ferimentos ou perda crónica de sangue em virtude de úlcera estomacal, hemorroidas, varizes, parasitoses, colite ulcerativa ou doenças malignas do útero e cólon); a baixa ingestão de ferro biodisponível (devido à alimentação vegetariana com ingestão de uma quantidade insuficiente de ferro heme); a absorção inadequada (resultante de possíveis diarreias e distúrbios intestinais como doença celíaca, gastrite atrófica, gastrectomia parcial ou total ou interferência de diversos fármacos); a existência de inibidores em dietas alimentares (cereais e leguminosas); o aumento das necessidades de ferro, que não foi conseguido, durante a infância,

adolescência, gravidez e lactação para o crescimento do volume de sangue; a falha na libertação de ferro das reservas para o plasma e uso defeituoso desse mineral em virtude de uma inflamação ou doença crônica (Maham *et al.*, 2012; Abbaspour *et al.*, 2014; Shamah *et al.*, 2017).

A anemia por deficiência em ferro (ADF) é a mais comum de todas as doenças de deficiência nutricional. A ADF é uma das alterações nutricionais mais devastadoras, que afeta o crescimento físico e o desenvolvimento mental de crianças pequenas (Hunt, 2005; Maham *et al.*, 2012; Shamah *et al.*, 2017).

A anemia pode ser corrigida por administração de suplementos orais de ferro, nomeadamente, sais de ferro (II) em altas doses, sendo mais comum o uso de sulfato ferroso ou gluconato ferroso, que são os mais aplicados devido ao seu baixo custo e alta biodisponibilidade. Estes sais de ferro são administrados até que os parâmetros sanguíneos retomem os valores de referência. Para prevenir a possível deficiência em ferro, os indivíduos devem ser sempre aconselhados a ter uma alimentação com um aporte de ferro apropriado (Shamah *et al.*, 2017).

A prevenção e o tratamento da deficiência em ferro baseiam-se na mudança de hábitos alimentares, na fortificação de alimentos e na suplementação. O ferro proveniente de fontes animais, ou ferro heme, é a melhor fonte deste mineral. A fortificação de alimentos é considerada a melhor abordagem para prevenir a deficiência em ferro, sendo usados, nesta situação, o sulfato ferroso, o fumarato ferroso, o pirofosfato férrico e pó de ferro eletrolítico. A suplementação de ferro, por sua vez, é comum na prevenção e tratamento da anemia por deficiência em ferro, especialmente durante a gravidez. Os suplementos de ferro devem ser tomados por via oral, exceto em certas circunstâncias (intolerância a sais orais de ferro, falha do tratamento), em que a administração por via intravenosa é a estabelecida (Abbaspour *et al.*, 2014; Ibanez *et al.*, 2016; Whittaker, 2017).

Embora a absorção de ferro seja maior quando os suplementos deste mineral são administrados com o estômago vazio, caso surjam náuseas e dor epigástrica, efeitos colaterais mais frequentes quando se administram doses mais elevadas, deve-se fornecer o ferro com as refeições e em doses menores (Maham *et al.*, 2012; Abbaspour *et al.*, 2014).

A suplementação de ferro durante a gravidez é aconselhável, porque as mulheres muitas vezes iniciam a gestação com baixos níveis de ferro no sangue e a anemia na gravidez pode ser agravada por várias condições, como sangramentos uterinos ou placentários e sangramentos gastrointestinais. Além das consequências gerais da anemia, existem riscos específicos durante a gravidez para a mãe e para o feto, como o atraso do crescimento intrauterino, a prematuridade, a morte fetal e o maior risco de transfusão sanguínea periparto. Além da importância da profilaxia da deficiência em ferro, as principais opções terapêuticas para o tratamento da anemia na gravidez são as preparações orais de ferro e o ferro intravenoso (Abbaspour *et al.*, 2014; Breymann, 2015).

A indústria farmacêutica tem no mercado vários fármacos, cuja substância ativa é o ferro, como se pode observar na tabela 2, usados na prevenção e tratamento de anemias provocadas por carência de ferro (Infarmed, 2018).

Tabela 2 - Exemplos de fármacos, cuja substância ativa é o ferro (adaptado de Infarmed, 2018).

Denominação Comum	Nome Comercial	Tratamento
	Legofer®	
Proteínosuccinilato de ferro	Fervit®	
	Fetrival®	
	Ferro-Gradumet®	
Sulfato ferroso	Ferro-Tardyferon®	Anemias por défice em ferro
Gluconato ferroso	Hemototal®	
	Maltofer®	

Denominação Comum	Nome Comercial	Tratamento
Complexo hidróxido férico - polimaltose	Ferrum Hausmann®	
Ácido fólico + Complexo hidroxidoferrico polimaltose	Ferrum Fol Hausmann®	Prevenção dos défices em ferro e em ácido fólico durante a gravidez e lactação
Sulfato ferroso + Ácido fólico	Ferro-Tardyferon Fol® Ferrograd Fólico®	
Ácido fólico + Ferro	Folifer®	

O ácido fólico é usado pelas células humanas para sintetizar e reparar o ADN, sendo também um importante cofator em várias reações biológicas no organismo. Com o aumento da produção de glóbulos vermelhos e o crescimento dos tecidos fetais, ocorre uma queda dos níveis sanguíneos de folato durante a gravidez. Contudo, o folato, muito importante para o desenvolvimento embrionário, é obtido a partir da vitamina B9, sendo esta encontrada nos alimentos. Mesmo assim, a suplementação em ácido fólico é essencial antes da concepção e no início da gravidez, sendo esta última fase um período crucial para o desenvolvimento do tubo neural. O ácido fólico tem como objetivo prevenir as malformações que podem ocorrer na fase inicial do desenvolvimento fetal no tubo neural. Por estas razões, é que existem fármacos que associam ferro e ácido fólico, de modo a que a sua administração garanta níveis de referência destes no organismo e que o crescimento do feto ocorra sem nenhuma carência (Talaulikar *et al.*, 2011; Valentin *et al.*, 2018).

Por outro lado, a hemocromatose é uma forma geneticamente determinada de sobrecarga de ferro que resulta em lesões progressivas no fígado, pâncreas, coração e em outros órgãos, em virtude dos indivíduos absorverem três vezes mais ferro dos alimentos do que

aqueles que não sofrem desta doença. Os homens são particularmente mais suscetíveis a esta doença, pelo facto de não terem mecanismos fisiológicos para a libertação de ferro, como a menstruação, a gravidez e a lactação (Maham *et al.*, 2012).

3.3. Lítio

O lítio (Li) é um mineral essencial presente na natureza e usado principalmente no tratamento da doença bipolar. O lítio apresenta também efeito neuroprotetor, diminuindo a possibilidade de morte neuronal e aumentando as conexões neuronais nas várias áreas cerebrais (Thomas & Doroudgar, 2017; Oruch *et al.*, 2014). Este vem sendo utilizado no tratamento da doença bipolar há várias décadas, sendo que o conjunto de evidências resultantes das investigações clínicas confirmam que o lítio é fundamental na terapêutica deste transtorno mental (Rust *et al.*, 2018).

A doença bipolar é considerada, desde há algum tempo, uma doença maníaco-depressiva, caracterizada por variações acentuadas do humor, com crises repetidas de depressão e com a conhecida forma de “mania”. As crises da doença bipolar podem ser graves, moderadas ou leves, dependendo da atitude e sintomas que o doente apresenta. As variações acentuadas de humor são o que mais caracteriza esta doença, com crises repetidas entre extremos de “mania” e depressão, ou com um "misto" de depressão e “mania”. Inicialmente, o individuo pode sentir-se feliz, social, falador, autoconfiante, inteligente e proactivo, podendo seguir-se alterações psíquicas e de humor progressivas, o que desencadeia os seguintes sintomas: irritabilidade extrema, alterações emocionais súbitas e imprevisíveis, reação excessiva a estímulos, diminuição da necessidade de dormir, perda de noção da realidade, abuso do álcool e de outras substâncias (fármacos, tabaco, entre outras) e a própria incapacidade de reconhecer a doença (Tondo & Baldessarini, 2015; Young & Fristad, 2016; Luu & Rodway, 2018).

Assim, o doente bipolar, durante uma crise, manifesta sintomas de depressão e de “mania”, o que corresponde a uma crise mista. No tratamento da “mania” são usados antipsicóticos e medicamentos sedativos e na depressão são usados antidepressivos (Tondo & Baldessarini, 2015).

Todavia, uma pessoa com doença bipolar pode ter associada também uma depressão, em que os principais sintomas são tristeza e desespero. O doente que sofre de depressão geralmente tem outros sintomas associados, como incapacidade, baixa autoestima, pensamentos negativos, sentimento de inutilidade, sentimento de culpa, dificuldade de concentração, perda do interesse pelo que tem em redor (trabalho, família, atividades, etc.), cansaço, perda de apetite e de peso, agitação, dificuldade em dormir (Oruch *et al.*, 2014).

O tratamento com sais de lítio tem um efeito preventivo dos sintomas da depressão e ajuda a evitar recidivas de episódios mistos e depressivos (Pinto *et al.*, 2018).

O lítio é considerado há décadas, e continua a ser hoje em dia, um princípio ativo de primeira linha para a doença bipolar. No entanto, no mercado da indústria farmacêutica, apenas se encontra um medicamento com lítio a ser comercializado em Portugal, sendo este o Priadel®, como se ver na figura 3 (Infarmed, 2018).

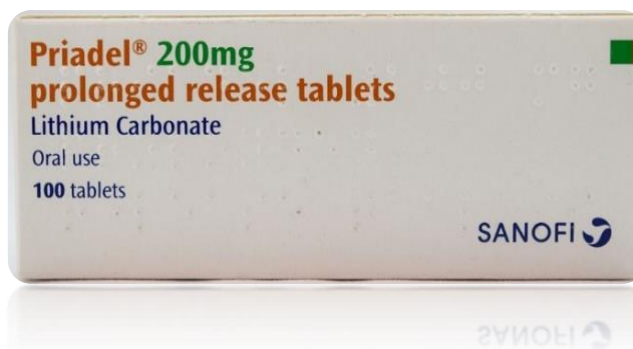


Figura 3- Priadel®, medicamento cuja substância ativa é o lítio (retirado de http://resizeme.club/picresize-275_14.html)

Os comprimidos de lítio, usados no tratamento desta doença, são fabricados sob a forma de carbonato de lítio, sendo que este sal assegura a libertação de níveis controlados de Li no sangue, durante o período de ação. Assim sendo, o lítio é relativamente bem tolerado, sendo uma substância ativa com grande potencial em tratamentos psiquiátricos. No entanto, necessita de monitorização, devido à sua estreita janela terapêutica (Thomas *et al.*, 2017; Infarmed, 2018; Luu *et al.*, 2018).

O lítio é eficaz quando administrado em monoterapia ou em combinação com antipsicóticos usados no tratamento de episódios mistos e depressivos. De facto, esta forma farmacológica apresenta efeitos colaterais leves a moderados, quando administrado em crianças e adolescentes, sendo que em adultos se verifica que existem riscos associados a longo prazo (Amerio *et al.*, 2018).

Este mineral é excretado, principalmente, a nível renal, podendo estar associado, desta forma, a insuficiência renal ligeira a moderada. Assim, pode ser contraindicado em doentes com insuficiência renal grave, devendo-se neste caso monitorizar rigorosamente os níveis séricos de lítio e adaptar a dose, de forma a garantir que estes valores se encontram dentro do intervalo recomendado (Rust *et al.*, 2018).

Os valores séricos podem aumentar quando o lítio é utilizado juntamente com fármacos diuréticos, ou em situações de desequilíbrio eletrolítico ou desidratação. O lítio tem tendência para interagir com qualquer fármaco que altere os níveis de equilíbrio do sódio, como esteroides, IECAS e AINES (Oruch *et al.*, 2014).

A eficiência do lítio na profilaxia foi já demonstrada, provando-se que sempre que este é usado num período continuado e com uma aderência apropriada à terapêutica, se verifica que o Li diminui a ideia e a possível tentativa de suicídio. O lítio reduz a ocorrência dos sintomas nos dois estados da doença bipolar (depressão e “mania”) (Tondo & Baldessarini, 2015; Luu *et al.*, 2018; Kapur *et al.*, 2018).

3.4. Magnésio

O magnésio (Mg) é o segundo catião mais abundante no organismo, sendo fundamental em todas as fases da vida, desde o embrião inicial até à fase adulta. Este mineral é importante para um grande número de funções celulares, incluindo a fosforilação oxidativa, a glicólise, a transcrição de ADN e a síntese de proteínas (Allen, 2013; Komiya & Runnels, 2017). As principais fontes de magnésio são os hortícolas, as nozes, o feijão e os cereais integrais, havendo algumas águas de consumo que também contribuem significativamente para a ingestão deste elemento (Mazur & Maier, 2016). A sua deficiência pode estar associada a diversos distúrbios metabólicos, incluindo doenças cardiovasculares (síndrome metabólica de hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas), disfunção imunológica, diabetes *mellitus* tipo II, doenças de Parkinson e Alzheimer e danos causados pelos radicais livres (Allen, 2013; Komiya & Runnels, 2017; Ramirez, 2017).

A absorção deste mineral no organismo ocorre no intestino delgado (jejuno e íleo), variando entre 11% a 65% do total de magnésio ingerido, sendo que possíveis distúrbios gastrointestinais (vómitos e diarreia) ou existência de doença de Crohn podem limitar a

capacidade de absorção de Mg. O magnésio circula no sangue ligado à albumina, sendo este mineral armazenado nos ossos, músculos, tecidos moles e fluídos corporais. A sua excreção é maior pela via urinária do que pela via fecal. Contudo, os rins conservam o magnésio de forma eficiente, mais precisamente quando a ingestão deste se encontra num nível baixo. O rim é considerado o principal regulador da homeostase do magnésio, pelo que os distúrbios renais podem levar à depleção de Mg e à sobrecarga, o que por sua vez aumenta o risco de doença cardiovascular (Soetan *et al.*, 2010; Maham *et al.*, 2012; Ramirez, 2017; Tangvoraphonkchai & Davenport, 2018).

O magnésio está relacionado com centenas de reações enzimáticas do organismo humano, sendo um cofator de enzimas que fazem parte do metabolismo de lípidos, glícidos, proteínas e ácidos nucleicos, da síntese de transportadores de hidrogénio e de todas as reações que envolvem a formação ou aplicação de trifosfato de adenosina (ATP). A principal função do magnésio é estabilizar a estrutura do ATP, bem como a estrutura terciária do ADN (Maham *et al.*, 2012; Ramirez, 2017; Kateb & Topf, 2019).

Porém, o magnésio é responsável pelo relaxamento do músculo liso, pela inibição da transmissão neuromuscular colinérgica e pela estabilização dos mastócitos. É considerado um antagonista do cálcio e um cofator responsável pelos sistemas enzimáticos relacionados com o fluxo de sódio e potássio através da membrana celular (Ramirez, 2017).

Portanto, a capacidade que o magnésio possui a nível do relaxamento da musculatura lisa dos vasos cardíacos faz com que este atue na dilatação das coronárias, o que melhora a contratilidade do miocárdio, reduz a probabilidade de ocorrência de espasmos coronarianos e inibe a agregação plaquetária, aumentando a relação prostaciclina /tromboxano. Como o sulfato de magnésio tem um efeito vasodilatador, é capaz de diminuir a pressão arterial. Este mineral tem ainda a capacidade de estabilizar o ritmo cardíaco (Ramirez, 2017; Rios *et al.*, 2017).

O magnésio possui um papel fundamental na replicação e reparação do ADN, na transcrição de ácido ribonucleico (ARN), na síntese de aminoácidos, na formação de proteínas e no metabolismo da glicose. Existem evidências de que o magnésio está relacionado com a secreção de insulina, e alguns ensaios clínicos indicam que este potencia melhores perfis metabólicos em diabéticos com suplementação em magnésio.

De facto, este mineral tem sido associado ao controle glicémico em pacientes diabéticos, mais precisamente a hipomagnesemia, que é a mais comum nestes pacientes. À medida que os valores de glicemia vão aumentando, o magnésio tem tendência a diminuir e, por sua vez, a sensibilidade à insulina vai diminuindo. Contudo, a toma de suplementos de magnésio por pacientes diabéticos tipo II tem favorecido a sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, o controlo metabólico (Kateb & Topf, 2019).

A hipomagnesemia ocorre quando a excreção renal do magnésio está aumentada e a absorção intestinal diminuída, estando estas alterações associadas a um grupo de patologias. Os sintomas são inespecíficos, mas incluem espasmos musculares, fadiga e depressão. As principais causas abrangem ingestão desajustada de magnésio e diminuição da absorção, aumento da eliminação por ocorrência de diarreia ou vômitos, assim como pelo consumo de fármacos (diuréticos, imunossupressores, antibióticos, entre outros). A hipomagnesemia também pode ocorrer devido a problemas renais, gastrointestinais ou ósseos. Esta é tratada inicialmente por via oral, via intramuscular ou via endovenosa com sais de magnésio (Gad & Pham, 2014; Rios *et al.*, 2017).

Estudos de coorte têm demonstrado que a baixa ingestão de magnésio tem sido associada a um risco aumentado no desenvolvimento de hipertensão. Contudo, os ensaios clínicos indicam que a suplementação em magnésio reduz a pressão arterial, devido ao seu efeito dilatador e controla positivamente as doenças cardiovasculares (Ramirez, 2017; Schutten *et al.*, 2018).

A hipermagnesemia, por sua vez, é menos comum e a sua principal causa é a ocorrência de insuficiência renal. Os sintomas incluem sonolência, fraqueza muscular grave, hipotensão, bradicardia, diminuição dos reflexos, coma e ocorrência de distúrbios na condução elétrica. O controlo destes sintomas é conseguido através da administração de cálcio, por via endovenosa, repetidas vezes ou recorrendo a gluconato de cálcio e cloreto de cálcio, usados como antídotos (Luisi, 2009; Gad & Pham, 2014). Embora o excesso de magnésio possa inibir a calcificação óssea, é pouco provável que se este resultar de fontes dietéticas, inclusive de suplementos, resulte em toxicidade (Maham *et al.*, 2012).

Os sais de magnésio mais usados na terapêutica de suplementação das diferentes doenças e patologias são o sulfato de magnésio, o óxido de magnésio e o hidróxido de magnésio

(Luisi, 2009; Rios *et al.*, 2017). Para além destes, são comercializados outros compostos deste mineral, como se pode verificar na tabela 3 (Infarmed, 2018).

Tabela 3 -Exemplos de fármacos, cuja substância ativa é o magnésio (adaptado de Infarmed, 2018).

Nome Comercial	Denominação Comum	Tratamento
Maalox Plus	Hidróxido de alumínio + Hidróxido de magnésio + Simeticone	Alívio sintomático de perturbações do sistema digestivo como a pirose (azia), enfartamento e flatulência (gases no trato intestinal)
Magnesiocard	Aspartato de magnésio	Prevenção e alívio de queixas sugestivas de falta de magnésio, tais como fraqueza, fadiga, irritabilidade, náuseas, câibras e parestesias (formigueiros)
Magnoral	Cloreto de magnésio	
Magnespasmil	Lactato de magnésio	
Magnesona	Pidolato de magnésio	

3.5. Zinco

O zinco (Zn) é o segundo elemento vestigial mais prevalente no organismo humano, sendo essencial para os indivíduos se manterem saudáveis. Está presente em todos os órgãos e tecidos, estando a sua maior concentração presente no fígado, pâncreas, rins, ossos e músculos. Os principais locais de armazenamento deste mineral e que, por isso, também contém elevadas concentrações do mesmo, incluem olhos, próstata, espermatozoides, pele, cabelo e unhas. Este desempenha uma ampla variedade de funções no organismo humano, como a manutenção dos processos fisiológicos, do metabolismo, da sinalização, da transdução, do crescimento celular e diferenciação. Devido ao seu tamanho e às características de carga, o zinco é usado por inúmeras proteínas para estabilizar a estrutura e auxiliar a sua função. Estas proteínas são, em grande parte, enzimas e fatores de transcrição, que se encontram envolvidos em muitos

processos que incluem o crescimento e a função imunológica (Maham *et al.*, 2012; Freake & Sankavaram, 2013; Zhong *et al.*, 2016; Bylund, 2017).

O zinco é ainda importante para a atividade catalítica de diversas enzimas, na função imunológica, na síntese de proteínas, na cicatrização de feridas, na síntese de ADN e na divisão celular. Este mineral é também essencial para o desenvolvimento normal da gravidez, assim como para o crescimento durante a infância e adolescência (Bylund, 2017).

Assim sendo, a sua deficiência pode levar a oligospermia, perda de peso e hiperamonemia, atraso no crescimento, hipogonadismo em machos, pele áspera, falta de apetite, atraso na cicatrização de feridas, paladar, olfato e visão noturna comprometidos, dermatite bolhoso-pustulosa, alopecia, diarreia, perda de peso, anorexia, depressão e infecções intercorrentes. Uma deficiência severa do zinco, se não for detetada, pode mesmo ser fatal (Zhong *et al.*, 2016; Kogan *et al.*, 2017; Garland, 2018).

O zinco é absorvido principalmente a nível do duodeno. Liga-se a muitas proteínas no plasma, incluindo a albumina. A comida e a bebida reduzem a absorção deste mineral, variando a sua biodisponibilidade com o sal inorgânico. De facto, a ingestão alimentar não é garantia de utilização celular deste mineral, visto que pode ocorrer interação química com outras substâncias, como oxalatos, fitatos, fibras e outros minerais, prejudicando a absorção e limitando a sua biodisponibilidade. Os fitatos podem ligar-se ao zinco, formando complexos insolúveis a pH alcalino. Da mesma forma, a absorção de zinco é diminuída pela presença de fosfatos e de cálcio na dieta. No entanto, proteínas de origem animal parecem aumentar a absorção de zinco, talvez porque os seus aminoácidos mantêm o zinco numa forma solúvel. A excreção de zinco é feita principalmente através das fezes, com uma pequena percentagem deste mineral a ser excretada na urina (Freake & Sankavaram, 2013; Ackland & Michalczyk, 2016; Bylund, 2017; Garland, 2018).

A diabetes *mellitus* (DM) é uma das principais doenças que causa mortalidade em todo o mundo. A diabetes tipo I (DM1) tem origem na falta de produção de insulina e a diabetes tipo II (DM2) é uma doença metabólica crónica produzida pela inaptidão do pâncreas em aumentar a secreção de insulina para equilibrar a sua atividade diminuída em tecidos sensíveis à insulina, advindo daí uma condição de hiperglicemia persistente. A DM2 está associada a diversas patologias, incluindo retinopatia, nefropatia, neuropatia e aumento

de risco de doenças cerebrovasculares e cardiovasculares, o que aumenta o risco de morte (Wang *et al.*, 2016; Perez *et al.*, 2018).

O zinco é um mineral essencial ao pâncreas endócrino, onde se encontra em concentração significativa, participando em várias funções relacionadas com a homeostase da glicose sanguínea. Quantias apropriadas ou aumentadas de zinco no pâncreas podem ser benéficas na DM2, favorecendo a construção de hexâmeros de insulina e a regulação da secreção de insulina e glucagon, bem como a depuração hepática de insulina. A suplementação em sulfato de zinco de doentes com DM2 parece ter efeitos benéficos, pois ao elevar a concentração deste mineral no soro, há uma melhoria a nível do controlo glicémico. Contudo, são necessárias mais pesquisas para ser avaliado o papel do zinco em pacientes com deficiência de zinco, pois as associações encontradas entre o consumo de zinco e o controlo glicémico não são significativas para o uso deste mineral na respetiva terapêutica (Cruz & Soares, 2011; Wang *et al.*, 2016; Perez *et al.*, 2018).

A infância é uma fase crítica da vida, que requer nutrição adequada para sustentar o crescimento e o desenvolvimento. A deficiência de zinco é um importante problema de saúde que afeta particularmente crianças pequenas e contribui para a ocorrência de doenças infecciosas, incluindo diarreia, pneumonia e malária. A deficiência em zinco é um fator-chave no aumento da suscetibilidade à infeção encontrada em estados de carência nutricional, sendo, neste caso, recomendada a suplementação do mineral em causa, mais precisamente com sulfato de zinco (Sena & Pedrosa, 2005; Ackland & Michalczyk, 2016).

A doença de Wilson (DW) é uma doença genética autossómica recessiva caracterizada pela diminuição da incorporação de cobre na ceruloplasmina e, conseqüentemente, por um aumento da excreção do excesso de cobre, resultando numa acumulação de compostos tóxicos no fígado, cérebro e em outros tecidos e órgãos. As reservas tóxicas de cobre podem ser removidas com terapia de quelação ou com zinco para inibir a absorção de cobre intestinal (Vierling & Sussman, 2019). O sulfato de zinco é importante no tratamento da DW, devendo este ser aplicado quando outras terapias não se encontram a mostrar os resultados esperados. O zinco tem um mecanismo de ação diferente dos quelantes orais e, portanto, pode servir como substituto para esses fármacos no tratamento da DW quando a intolerância se desenvolve ou para situações de terapia de manutenção após transplante hepático (Roberts, 2019; Vierling & Sussman, 2019).

Pesquisas recentes sugerem que, nos hepatócitos, o zinco pode potencializar certos mecanismos da função celular que garantem proteger a célula contra possíveis danos. Por essas razões, o zinco é considerado um tratamento potencialmente eficaz para a DW. A experiência clínica demonstrou que o zinco, administrado como sal (sendo o sulfato, o acetato e o gluconato os mais frequentemente utilizados), é eficaz como terapia de manutenção em pacientes que foram tratados inicialmente com um quelante oral, incluindo aqueles que se tornaram intolerantes a esse quelante. O maior problema com o zinco é que este exige uma dosagem consistente de três vezes ao dia e, assim, a não-adesão à terapêutica pode limitar sua eficácia geral (Roberts, 2019).

Existem ainda pesquisas efetuadas recentemente que evidenciam que o zinco tem um papel importante no tratamento da doença hepática alcoólica. Uma vez que a deficiência em zinco é um fator importante no desenvolvimento e progressão desta doença, a toma de suplementação neste mineral pode atuar na reversão da mesma. No entanto, deve ser salientado que, embora o zinco seja inócuo em comparação com outros iões metálicos com propriedades químicas semelhantes, a administração do mesmo em altas doses pode afetar a homeostase do cobre. Assim sendo, é necessário a monitorização cuidadosa do zinco e do cobre durante esta terapia de suplementação (Zhong *et al.*, 2016).

Para além das patologias referidas, em que a suplementação em Zn tem resultados positivos, o sulfato de zinco tem sido aplicado com sucesso no tratamento de diversas doenças e problemas de saúde, tais como a acrodermatite enteropática, a anorexia nervosa, a artrite, a diarreia, a síndrome de má absorção, a irritação ocular, o controlo da infeção, a infertilidade, a demência senil, a anemia falciforme, a talassemia e a constipação (Scholar, 2009).

A toxicidade do zinco é considerada extremamente rara, pois este é considerado um mineral não tóxico, especialmente quando administrado por via oral. Contudo, a sua ingestão excessiva pode originar sintomas como náuseas, vômitos, dor epigástrica, letargia e fadiga. Quando há ingestão de zinco dez a vinte vezes acima das quantidades diárias recomendadas, pode ocorrer deficiência em cobre e, conseqüentemente, sintomas de anemia e neutropenia (Kogan *et al.*, 2017).

3.6. Platina

A platina (Pt) é um metal de transição com imensas aplicações na indústria. Na área da saúde, a platina tem um papel fundamental, estando inserida nos medicamentos usados no tratamento de várias neoplasias. Os compostos de platina fazem parte de uma classe de agentes anticancerígenos que atuam sobre o ADN, sendo muito utilizados como agentes quimioterápicos (Alonso *et al.*, 2015; Edwards & Prozialeck, 2018; Pais *et al.*, 2018).

O cancro é um grande problema de saúde e uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo (Pais *et al.*, 2018). A palavra cancro é usada para definir diferentes doenças de características idênticas, sendo essas o crescimento celular descontrolado, o aumento da angiogénese (crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos que já existem) e/ou redução da morte celular programada. Apesar de existirem bastantes diferenças entre os diferentes tipos de cancro, na generalidade estes têm origem numa primeira célula que adquire mutações genéticas e que, por sua vez, começa a dividir-se incorretamente e a produzir mais células mutadas. Estas células mutadas vão evoluindo para uma displasia suave, moderada e severa, seguindo-se um cancro invasivo (invasão de células através da membrana basal) e, no fim, uma doença metastizada (Alberts & Hess, 2008; Burton, 2018; Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2018).

A maioria das neoplasias não são cancros, tratando-se antes de neoplasias benignas. A diferença entre neoplasia benigna e neoplasia maligna (cancro) é que a maligna invade os tecidos à sua volta, isto é, não respeita as fronteiras tecidulares. As neoplasias benignas, pelo contrário, são frequentemente encapsuladas, o que facilita a sua remoção por cirurgia. As neoplasias malignas podem resultar da progressão de neoplasias benignas preexistentes, ou da progressão de outro tipo de lesões, nomeadamente metaplasias (consistem numa alteração reversível quando uma célula adulta é substituída por outra de outro tipo celular) e displasias (Alberts & Hess, 2008). Na tabela 4 resumem-se as principais diferenças entre tumor benigno e maligno que, embora tenha uma definição própria, grande parte das vezes pode ser usado como sinónimo de neoplasia.

Tabela 4 - Diferença entre tumor benigno e tumor maligno (adaptado de Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2018).

Tumores benignos - não são cancro	Tumores malignos - são cancro
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Raramente colocam a vida em risco ▪ Regra geral, podem ser removidos e, muitas vezes regredem ▪ As células dos tumores benignos não se "espalham", ou seja, não se disseminam para os tecidos em volta ou para outras partes do organismo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mais graves que os tumores benignos ▪ Podem colocar a vida em risco ▪ Podem ser removidos, embora possam voltar a crescer ▪ As células dos tumores malignos podem invadir e danificar os tecidos e órgãos circundantes ▪ Podem libertar-se do tumor primitivo e entrar na corrente sanguínea ou no sistema linfático e formar novos tumores noutros órgãos

A quimioterapia é o principal pilar do tratamento atual do cancro. Desde que esta foi descoberta na década de 1960, os quimioterápicos de platina, em particular, têm desempenhado um papel determinante no tratamento de um conjunto de doenças malignas, incluindo o cancro da cabeça e pescoço, pulmão, cólon e reto, ovário, mama, testículos, útero e bexiga (Imran *et al.*, 2018; McQuade *et al.*, 2018).

Porém, a eficácia dos medicamentos à base de platina é, em diversas ocasiões, comprometida por surgir uma imensidade de situações de toxicidade grave, incluindo a neuropatia sensorial e entérica. A neurotoxicidade aguda e crónica após quimioterapia com a platina é um dos principais constrangimentos, contribuindo para diminuições de dose, atrasos no tratamento e a possível cessação do mesmo, o que compromete significativamente os seus resultados. A identificação de medicamentos que previnam essas complicações tóxicas é indispensável para melhorar a eficácia do tratamento antineoplásico e a respetiva qualidade de vida do paciente (McQuade *et al.*, 2018; Muggia & Kudlowitz, 2018).

O *stress* oxidativo e a disfunção mitocondrial têm sido considerados como fatores importantes na fisiopatologia da neuropatia induzida pela quimioterapia da platina. A inibição da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), que consiste numa enzima nuclear ativada após ocorrência de danos no ADN, demonstrou ter uma capacidade neuroprotetora sensorial e entérica substancial quando administrada em combinação com quimioterápicos de platina. Além disso, verificou-se que a administração de inibidores da polimerase, juntamente com a quimioterapia com platina, melhora significativamente a vida de pacientes com cancro de mama e de ovário, quando comparados àqueles que recebem apenas quimioterapia (McQuade *et al.*, 2018).

Os agentes que danificam o ADN estão entre os fármacos anticancerígenos de largo espectro mais utilizados e incluem uma família de moléculas à base de platina, da qual fazem parte a cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina, heptaplatina e lobaplatina, com eficácia e toxicidade diferentes. A cisplatina é a substância ativa mais usada nessa família e integra o padrão de tratamento de diversos cancros. No entanto, a quimioterapia à base de cisplatina está associada a sérios efeitos colaterais, incluindo nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade e perda de massa muscular. De facto, uma perda significativa de peso corporal é frequentemente observada em pacientes com cancro tratado com cisplatina, principalmente devido à perda de massa muscular (Edwards & Prozialeck, 2018; Pais *et al.*, 2018).

No entanto, os sintomas causados pelos quimioterápicos de platina podem ser excessivamente agonizantes, conseguindo reduzir a capacidade funcional e gerar uma diminuição da qualidade de vida do doente. Juntamente com esta neuropatia periférica, os agentes que contém platina estão ligados a um conjunto de efeitos colaterais gastrointestinais que levam o doente a ter vômitos, náuseas, diarreia e/ou constipação durante e após a quimioterapia (Sharma *et al.*, 2005; McQuade *et al.*, 2018).

Mesmo que esses agentes sejam úteis numa ampla variedade de cancros, todos eles têm um potencial significativo para causar lesão nefrotóxica, o que muitas vezes é um fator limitante no uso clínico destas substâncias ativas. De facto, dos vários fármacos à base de platina, a cisplatina tem sido a mais estudada em relação à lesão renal, de forma a serem identificadas formas que reduzam o seu potencial nefrotóxico. Além destes produtos farmacêuticos derivados de platina, várias são as novas formulações baseadas

em lipossomas e nanomateriais contendo platina que estão a ser desenvolvidas (Edwards & Prozialeck, 2018).

3.7. Argilas

As argilas são matérias-primas naturais destinadas à aplicação tópica. Alvo de vários estudos de pesquisa e desenvolvimento por parte das indústrias cosmética e farmacêutica, originam produtos com usos diversificados, que continuam a ser constantemente lançados no mercado (Moraes *et al.*, 2017).

Os minerais argila são materiais cristalinos, com granulometria fina, que são compostos quimicamente por silicatos de alumínio hidratados, com magnésio, ferro, cálcio, potássio ou sódio (Moraes *et al.*, 2017).

Os minerais argila são amplamente utilizados na indústria farmacêutica como substâncias ativas (possuindo propriedades terapêuticas) ou como excipientes sendo utilizados para melhorar as características organolépticas (sabor e cor), melhorar as propriedades físico-químicas como a viscosidade (através de agentes emulsionantes e espessantes), facilitar a sua preparação (lubrificantes, diluentes, aglutinantes e agentes isotônicos) ou conservação (dessecantes e opacificantes) e, por último, auxiliar a libertação da substância ativa no organismo (Carretero & Pozo, 2009).

Na forma de substâncias ativas na indústria farmacêutica, os minerais de argila têm ação terapêutica como antiácidos, protetores gastrointestinais, antidiarreicos, laxantes orais, homeostáticos, antieméticos e suplementos minerais. Tópicamente eles podem ser usados como antissépticos, desinfetantes, anti-inflamatórios, protetores dermatológicos e anestésicos locais. A argila mineral está presente em diferentes tipos de formulações, como comprimidos, cápsulas e pós (administração oral), pomadas, cremes, emulsões fluídas e suspensões (administração tópica) (Carretero & Pozo, 2009; Moraes *et al.*, 2017). Os minerais que servem como substâncias ativas podem ser administrados oralmente ou topicamente, embora, quando previamente dissolvidos, possam ser administrados por via parental (Carretero & Pozo, 2009).

Os minerais de argila que fazem parte de preparações farmacêuticas e de produtos cosméticos, encontram-se divididos em diferentes grupos: óxidos (rutilo, periclase,

zincita), carbonatos (calcita, magnesita, hidrocincita e smithsonita), sulfatos (epsomita, mirabilita, melanterita, calcitanita, zincosita, goslarita e alúmen), cloretos (halita e syvite), hidróxidos (brucite, gibbsita e hidrotalcite), elementos (enxofre), sulfetos (greenockite), fosfatos (hidroxiapatita), nitratos (nitratos), boratos (bórax) e filossilicatos (esmectita, paligorsquita, sepiolita, caulinita, talco e mica) (Carretero & Pozo, 2010).

IV. Na Indústria Cosmética

O sistema tegumentar é constituído pela pele e pelas estruturas anexas, tais como o cabelo, as unhas e as respetivas glândulas. Tegumento significa cobertura que reveste na totalidade o exterior do nosso corpo e é facilmente observável. De uma forma geral, os seres humanos preocupam-se muito com a aparência do sistema tegumentar, pois uma pele sem defeitos é considerada atraente. Contudo, a acne é um obstáculo para muitos adolescentes, enquanto o aparecimento de rugas, o embranquecimento ou a queda do cabelo são sinais de envelhecimento que muitas pessoas consideram desagradáveis e, por causa destes sentimentos, gastam muito tempo, esforço e dinheiro para mudar a sua aparência, recorrendo a produtos cosméticos (Seeley, 2008).

A pele é o maior órgão do organismo humano, sendo responsável por cinco funções importantes: proteção (contra a abrasão e a luz ultravioleta, prevenindo também a entrada de microrganismos e a desidratação com a redução de perda de água corporal); sensação (devido aos seus recetores sensoriais, tem a capacidade de detetar calor, frio, tato, pressão e dor); regulação da temperatura (a temperatura corporal é regulada pelo controlo do fluxo de sangue através da pele e pela atividade das glândulas sudoríparas); produção de vitamina D (quando exposta à luz ultravioleta, a pele participa na produção desta vitamina) e excreção (pequenas quantidades de detritos são eliminadas através da pele e da secreção das glândulas) (Seeley, 2008; Rodrigues *et al.*, 2018).

Estudos clínicos e epidemiológicos indicam que a exposição da pele a espécies reativas de oxigénio e azoto, ao *stress*, bem como à radiação ultravioleta (UV), têm efeitos prejudiciais que geram o envelhecimento intrínseco e extrínseco, imunossupressão, inflamação ou até cancro. Desta forma, a indústria cosmética está sempre à procura de novos compostos ativos que ajudem na prevenção e diminuição dessas consequências adversas. Contudo, o uso de produtos cosméticos com compostos naturais está cada vez mais na moda, sendo hoje considerado um sério desafio para a indústria (Rodrigues *et al.*, 2018).

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, um produto cosmético define-se como “*qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a*

finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”.

Os cosméticos são um subconjunto de produtos de cuidados pessoais, usados pelos consumidores como parte das suas atividades diárias de higiene e beleza. No entanto, um medicamento com aplicação dermatológica consiste num produto com uma ação definida, mais precisamente uma ação terapêutica. Se a intenção é limpar e embelezar a pele, cabelo ou unhas tendo como perspetiva a aparência, então esse produto é um cosmético. Tanto um produto cosmético, como um medicamento dermatológico, para ser colocado à disposição dos consumidores, tem necessariamente de cumprir os requisitos necessários de forma a garantir que são seguros em condições de utilização normais ou bastante previsíveis. Em especial, considerações de risco-benefício não poderão justificar um risco para a saúde humana (Infarmed, 2018; Turnbull, 2018).

Com base nas suas propriedades físicas e físico-químicas, assim como na sua composição química, há minerais que são utilizados em diferentes produtos cosméticos. São usados em protetores solares, pastas dentífricas, cremes, pós e emulsões, sais de banho, desodorizantes, etc. Os compostos de zinco (óxido de zinco, gluconato de zinco, etc.) e selénio, assim como o talco, são dos mais frequentemente usados em produtos cosméticos, tendo diversas aplicações (Carretero & Pozo, 2010; Moezi *et al.*, 2012; Kogan *et al.*, 2017).

Por exemplo, minerais que contenham um índice de refração elevado podem ser usados como protetores solares, enquanto espécies de minerais hidrossolúveis podem ter aplicação em pastas dentífricas ou em sais de banho. Minerais com elevada capacidade de absorção e grande área de superfície de contacto podem funcionar como protetores dermatológicos. Se, para além de elevada capacidade de absorção e grande área de superfície de contacto, forem opacos e tiverem grande capacidade de reflexão podem ser aplicados em cremes, pós e emulsões. Da mesma forma, os minerais com elevada adstringência estão incluídos nos desodorizantes (Carretero & Pozo, 2010).

4.1. Zinco

O zinco, como já anteriormente mencionado, é um mineral essencial com inúmeras funções fisiológicas, enzimáticas e estruturais importantes (Kogan *et al.*, 2017). Para além disto, uma grande variedade de produtos cosméticos (hidratantes, batons, loções, cremes, etc.) utilizam compostos de zinco, pois estes ajudam na aderência dos mesmos à pele, na cicatrização de feridas (mantêm as feridas húmidas e limpas) e na proteção solar. São também utilizados no tratamento da acne, de infeções fúngicas e da caspa (presença em champós) e nos desodorizantes (Moezzi *et al.*, 2012; Kogan *et al.*, 2017). Há vários produtos cosméticos em que os compostos de zinco estão associados a outros minerais, tais como enxofre (tratamento tópico da acne) (Neto *et al.*, 2015; Fox *et al.*, 2016; Hall, 2018), oxicloreto de bismuto, dióxido de titânio e mica (maquilhagem mineral) (Oliveira & Ferreira, 2017), dióxido de titânio (proteção solar) (Ruskiwicz *et al.*, 2017), entre outros.

Compostos de zinco, tais como o cloreto e o sulfato, são úteis em produtos dentários, de que são exemplo pastas dentífricas, mas podem causar um sabor persistente e desagradável. No entanto, o óxido de zinco é usado em composições dentífricas a 0,1 a 10%, como agente anti-placa, anti-gengivite, antibacteriano ou antitártaro (Moezzi *et al.*, 2012).

A acne é uma doença inflamatória crónica do folículo pilossebáceo, que aparece maioritariamente na adolescência e pode prolongar-se até à vida adulta, acometendo ambos os sexos (Neto *et al.*, 2015; Moigne *et al.*, 2017). Habitualmente a acne consiste em lesões cutâneas que incluem comedões abertos e fechados, pápulas eritematosas, pústulas, nódulos, cistos e cicatrizes, sendo o rosto a zona mais afetada (Oliveira & Ferreira, 2017). Quatro fatores chave são os responsáveis pelo aparecimento da acne, sendo estes: o aumento da produção de sebo, a alteração da queratinização, a colonização do folículo pela *Propionibacterium acnes* e a inflamação da pele. Outros fatores podem ser responsáveis pelo seu aparecimento, tais como a hereditariedade, o *stress*, alguns fatores ambientais (calor e humidade), a aplicação de certos cosméticos (gordurosos) que impedem a pele de respirar, o uso de medicamentos (corticosteroides, hormonas, anabolizantes, quimioterápicos, etc.) (Neto *et al.*, 2015; Fox *et al.*, 2016; Kazandjieva & Tsankov, 2017; Moigne *et al.*, 2017; Oliveira & Ferreira, 2017).

A acne vulgar é uma afeção cutânea mais comum e frequente. Esta é caracterizada pelo aparecimento de lesões resultantes de alterações hormonais que agem sobre as glândulas sebáceas da pele. Assim, as zonas mais afetadas são as que contém maior quantidade de folículos sebáceos e que vão ser obstruídos com gordura, nomeadamente, a face, a parte superior do tórax e o dorso (Oliveira & Ferreira, 2017). O desconforto, o *stress* emocional, a desfiguração e possíveis cicatrizes da pele são efeitos negativos que a acne causa à faixa etária dos adolescentes e jovens (Fox *et al.*, 2016).

O objetivo principal do tratamento da acne é controlar e tratar lesões já existentes, prevenindo ao máximo cicatrizes permanentes, limitar a duração da doença e minimizar a morbidade. A acne pode ser tratada por via tópica ou por via sistémica (medicamentos orais). As medidas terapêuticas são escolhidas tendo em conta o tipo de lesão de acne predominante, sendo, às vezes, necessário associar diferentes tipos de tratamento. O tratamento tópico deve ser usado preferencialmente à noite e na superfície afetada pela acne, sem friccionar a pele. É uma via de tratamento que aumenta a exposição dos folículos pilosebáceos à terapêutica e diminui a absorção sistémica, provocando, no entanto, a aplicação tópica deste tipo de produto a irritação da pele (Fox *et al.*, 2016; Moigne *et al.*, 2017).

No tratamento da acne é possível recorrer a minerais de enxofre e zinco. O enxofre integra a nossa alimentação, mas em concentrações excessivas pode ser tóxico. No entanto, pelas suas propriedades antimicrobianas e queratolíticas, é utilizado por via tópica no tratamento da acne. É considerada uma opção clínica plausível, podendo ser associada ao ácido salicílico, por atuar de forma sinérgica, quando veiculado em formulações como sabonetes e géis de limpeza. Uma desvantagem do enxofre é o seu odor característico e a probabilidade, embora baixa, de causar irritações (Neto *et al.*, 2015; Fox *et al.*, 2016; Hall, 2018).

O zinco é usado no tratamento da acne na forma de gluconato de zinco e de óxido de zinco. No caso do gluconato de zinco, este atua essencialmente nas lesões inflamatórias da acne. É usado no tratamento sistémico, na forma de suspensão oral, sendo ingerida fora das refeições para evitar a sua absorção diminuída. O consumo concomitante de soja, milho e pão integral deve ser evitado, pois os fitatos reduzem a absorção do gluconato de zinco. Este composto de zinco não origina fotossensibilização e, caso seja necessário, pode ser utilizado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, bem como durante a lactação (Moigne *et al.*, 2017). O óxido de zinco é utilizado na terapia da acne,

geralmente associado ao ácido salicílico, em diversos produtos que se encontram à venda no mercado de cosméticos (Chularojanamontri *et al.*, 2014).

Geralmente, com o aparecimento desta doença inflamatória, surge o interesse crescente pelo uso de maquiagem, não só por esta ser uma alternativa de camuflar as lesões, mas também por melhorar e uniformizar o aspeto da pele e, assim melhorar a qualidade de vida das pessoas que a têm. No entanto, alguns profissionais de saúde incentivam os seus pacientes a não usarem produtos de maquiagem, por serem considerados um dos fatores que agravam o aparecimento de mais lesões. Porém, a maquiagem mineral pode ser uma solução para este problema, tendo em conta que não é prejudicial à pele. Sob a ótica da tecnologia farmacêutica, a maquiagem mineral não contém talco, substâncias potencialmente irritantes para a pele ou ingredientes comedogénicos, que são desvantajosos para pacientes com acne. A maquiagem mineral consiste antes em pós soltos, que têm na sua constituição essencialmente minerais inertes. Esta maquiagem diferencia-se da tradicional por conter minerais como óxido de ferro e zinco, oxiclreto de bismuto, dióxido de titânio e mica. Estes minerais são utilizados pois camuflam as lesões, contêm proteção UV, não são comedogénicos e possuem uma ação anti-inflamatória. Os minerais utilizados são inorgânicos e são considerados primários, isto é, podem ser utilizados sozinhos ou em associações para os seus benefícios e efetividade serem maximizados. Para além disto, estes minerais desempenham diversas funções, como se pode ver na tabela 5, motivo pelo qual são utilizados (Oliveira & Ferreira, 2017).

Tabela 5 - Função dos minerais utilizados na maquiagem mineral (adaptado de Oliveira & Ferreira, 2017).

Mineral	Função
Mica	Pertence ao grupo de minerais de silicato de potássio hidratado e pode ser utilizada como corante, podendo as suas partículas de elevado tamanho ser usadas para brilho e as menores para um efeito fosco; contém ação absorvente sendo um benefício para pacientes com pele oleosa

Mineral	Função
Dióxido de titânio	Tem a capacidade de formar uma barreira sobre a pele e com a capacidade de bloquear os raios UVA e UVB; aprovado como um filtro físico em protetores solares e como anti-inflamatório
Caulim (argila de caulim)	Consiste numa combinação de vários silicatos de alumínio, sendo utilizado em pós e máscaras em virtude das suas propriedades absorventes, abrasivas, opacificantes e não comedogénicas; contém grande capacidade de adesão na pele e absorve o óleo e água que esta secreta
Óxido de zinco	Contém propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas, sendo considerado um filtro físico de proteção solar; é protetor contra raios UVA e UVB
Óxido de ferro	Usado como corante com o dióxido de titânio, sendo possível obter várias tonalidades para a pele
Oxicloreto de bismuto	Com origem no mineral bismuto, sendo utilizado em cosméticos pelo seu brilho, embora possa causar irritação

As radiações ultravioletas que atingem a superfície da terra são responsáveis pelo aparecimento de cancro de pele, que atinge diversos indivíduos, e tem vindo cada vez mais a aumentar. Todavia, esta é a razão principal pela qual o uso de filtros solares é muito importante e indiscutível. Investigações recentes têm demonstrado que a radiação UV tem um efeito negativo, isto é, que danifica o ADN e o seu material genético, oxidando os lípidos e estimulando a produção de perigosos radicais livres que causam inflamação, quebram a comunicação celular, modificam a expressão genética em resposta ao *stress* e enfraquecem a resposta imunológica da pele. Os raios UV são causadores de queimaduras e do envelhecimento precoce (Araújo & Sousa, 2008).

A aplicação de protetor solar é a principal estratégia usada para prevenir os efeitos negativos provocados pelas radiações UV. Embora o uso global de filtros solares esteja

cada vez mais generalizado, a prevalência de melanoma maligno também tem aumentado, sendo este causado pela exposição ao sol (Ruszkiewicz *et al.*, 2017). Atualmente estão a ser usados dois tipos de filtros UV para minimizar os efeitos adversos da radiação solar, sendo estes orgânicos (usados em protetores solares por causa da sua capacidade de filtrar raios UV sem deixar marcas brancas, desagradáveis na pele) e inorgânicos (filtram eficazmente os raios UV, embora deixem marcas brancas desagradáveis na pele) (Gilbert *et al.*, 2012; Ruszkiewicz *et al.*, 2017). Os filtros inorgânicos utilizados são os minerais óxido de zinco e dióxido de titânio. Embora os filtros solares químicos ainda dominem os produtos cosméticos de proteção solar, o uso de filtros físicos, apresentados na tabela 6, está cada vez mais em crescimento. Uma das razões para este crescimento reside no amplo espectro de proteção de ambos os compostos, potenciado quando estes estão combinados. O dióxido de titânio é eficaz na absorção da radiação UVB e o óxido de zinco absorve principalmente a UVA, porém outras vantagens destes filtros é a sua falta de sensibilização e penetração limitada na pele (Ruszkiewicz *et al.*, 2017).

Todavia, estes dois filtros têm uma fraca dispersão de partículas, o que os torna de difícil aplicação, pois resultam numa película branca visível e indesejável por refletirem e dispersarem a luz. Para combater essa desvantagem, a nanotecnologia reduz o tamanho das partículas até nanopartículas, tornando-as mais fáceis de aplicar e transparentes na pele (Araújo & Sousa, 2008; Ruszkiewicz *et al.*, 2017).

No entanto, surgiram recentemente preocupações quanto à segurança da sua utilização em produtos. Com a micronização das partículas, as suas propriedades são alteradas, podendo tornar-se biorreativas e penetrar mais facilmente na pele e noutros tecidos, levantando questões quanto à sua segurança. Os resultados sugerem que os protetores solares de nanopartículas induzem a citotoxicidade e a genotoxicidade através do *stress* oxidativo. Contudo, ainda são necessários mais estudos para se avaliar o verdadeiro risco dos protetores solares com filtros inorgânicos (Lu *et al.*, 2015; Ruszkiewicz *et al.*, 2017).

O cabelo fornece funções sensoriais, de proteção e atratividade para os seres humanos. O cabelo está obrigatoriamente associado ao couro cabeludo, sendo a relação entre os dois muito semelhante à existente entre o solo e as plantas. Portanto, a manutenção de boas condições fisiológicas do couro cabeludo é a garantia para o crescimento do cabelo. Os cosméticos utilizados para o cabelo e couro cabeludo são divididos em várias categorias com base nas suas funções e benefícios direcionados para o consumidor (Yang, 2017).

Tabela 6 - Exemplos de proteção solar constituída por filtros minerais (adaptado de Avène, 2018; Bioderma, 2018; Cantabria, 2018, Isdin, 2018, Uriage, 2018).

Nome Comercial	Denominação Comum	Função
Photoderm Mineral SPF 50 ⁺		Proteção solar invisível para a pele sensível, atópica ou intolerante a filtros químicos.
Fotoprotector ISDIN		
Fusion Fluid Mineral SPF 50 ⁺		
Fotoprotector ISDIN	Filtro solar óxido de zinco +	Fotoprotetor fluído especialmente formulado para a pele frágil do bebé.
Fusion Fluid Mineral		
Baby Pediatrics SPF 50 ⁺		
Uriage - Bariésun Creme Minérale SPF 50 ⁺	Filtro solar dióxido de titânio	Proteção solar para pele intolerante e sensível ao sol.
Uriage - 1 Ére Crème Minérale SPF 50 ⁺		Proteção solar para pele intolerante e mais sensível dos bebés
Avène Creme Mineral SPF 50 ⁺		Proteção solar de pele intolerante e sensível.
Avène Fluído Mineral SPF 50 ⁺		
Heliocare 360 Mineral SFP 50 ⁺		

O benefício mais importante para o consumidor é a limpeza do cabelo e couro cabeludo, ou seja, a remoção de gordura e sujidade que esteja presente e a garantia de higiene e boa aparência. O champô é o produto básico para cuidados de cabelo, sendo utilizado para limpar o cabelo, mas também pode ser usado para tratamento de diversos problemas no couro cabeludo. Um deles é a caspa que é um distúrbio comum do couro, frequentemente acompanhado de prurido, e pode estar associado a um fungo específico, *Malassezia sp.* Os champôs usados neste caso são anticaspa e contêm na sua constituição minerais com ação antifúngica para inibir o fungo, como o piritionato de zinco, o sulfeto de selênio e o enxofre (Yang, 2017).

Pela observação da tabela 7, é possível verificar a presença de zinco em diversos produtos cosméticos e de dermofarmácia, existentes no mercado, e com diferentes ações terapêuticas.

Tabela 7 - Exemplos de MNSRM e de cosméticos que contém o mineral zinco na sua composição (adaptado de Eau Thermale Avene, 2018; Edol, 2018; Infarmed, 2018).

Nome Comercial	Denominação Comum	Forma Farmacêutica	Tratamento
Avene Cicalfate	Óxido de zinco + Sulfato de cobre + Sulfato de zinco + Sulfato de magnésio	Creme	Creme cicatrizante e antibacteriano especialmente indicado para queimaduras, dermite peri-oral, dermite zona da fralda, eczemas, boqueiras, radiodermite, suturas, fissuras, irritações das mucosas, exéreses, pós-laser vascular e electrocoagulação
Caladryl®	Difenidramina + Óxido de zinco + Cânfora	Creme	Acalma e alivia irritações da pele associadas a urticária, dermatites de contacto, outras afeções ligeiras da pele, picadas de insetos e queimaduras do sol
Carena®	Óxido de zinco + Óleo de fígado de bacalhau	Pomada	Queimaduras de 1º grau, frieiras, feridas superficiais, eritema nas nádegas do lactente e eritema glúteo
Halibut®	Óxido de zinco	Pomada	Em afeções cutâneas, adjuvante na cicatrização, ação regeneradora de tecidos, ação protetora, calmante, adstringente e antisséptica

Nome Comercial	Denominação Comum	Forma Farmacêutica	Tratamento
Hemofissural®	Óxido de zinco + Dióxido de titânio + Cloridrato de tetracaina	Pasta Cutânea	Anti-hemorroidais, indicado para o tratamento de hemorroidas externas e internas, fissuras, pruridos e irritações anais
Lassadermil®	Óxido de zinco + Amido de trigo	Pomada	Em situações de prurido, pequenas escoriações, queimaduras superficiais, dermatite de contacto, dermatite amoniacal e eczemas
Lauroderme®	Óxido de zinco + Ácido bórico + Ácido salicílico + Outras associações	Pasta Cutânea	Desinfecção e higiene da pele e mucosas, feridas superficiais e dermatite das fraldas
		Pó Cutâneo	
		Líquido Cutâneo	
		Creme	
Óleo Dermosina Simples®	Óxido de Zinco	Suspensão Cutânea	Eczemas, dermatites de diversa etiologia (particularmente na fase aguda, exsudativa) e queimaduras de primeiro grau, isto é, sem formação de bolhas ou flitenas

Nome Comercial	Denominação Comum	Forma Farmacêutica	Tratamento
Olidermil®	Óxido de zinco	Suspensão Cutânea	Dermatites irritativas e eczemas alérgicos agudos, intertrigos exsudativos, micoses inflamatórias, balanite candidiásica, dermatite das fraldas, dermatite de estase e, dum maneira geral, em todas as dermatoses agudas e exsudativas
Zincoderma	Óxido de zinco + Talco	Pomada	Prevenção das irritações da pele de bebés e doentes acamados
ZP dermil®	Piritiona de zinco	Suspensão Creme	Controlo da caspa e da dermatite seborreica
Oratol	Cloreto de zinco	Solução para gargarejar	Higiene oral e da orofaringe, no tratamento das gengivites e estomatites (excluindo graves) e no alívio da odontalgia (dores de dentes)

4.2. Talco

O talco é um mineral que tem tido diversas aplicações, como por exemplo, pó talco, tintas, produtos farmacêuticos e cosméticos. O talco cosmético consiste principalmente em talco relativamente puro, enquanto o talco usado industrialmente pode conter outros minerais como os silicatos (tremolite, antofilite e serpentinas). Com base em alguns relatos referentes à possibilidade da presença de amianto nos produtos cosméticos contendo talco, foram levantadas questões de possíveis riscos de mesotelioma pleural decorrentes do uso dos mesmos (Barlow *et al.*, 2018).

Estudos recentes realizados pelo Barlow *et al.* (2018) concluíram que não há evidências epidemiológicas para apoiar estas questões e que a exposição ao talco cosmético não está associada a mesotelioma pleural.

Pela análise da tabela 8, é possível verificar a presença de talco em diversos produtos cosméticos existentes no mercado, com diferente aplicação.

Tabela 8 - Exemplos de produtos cosméticos que contém o mineral talco (adaptado de Johnson`s, 2018; Klorane, 2018; Nivea, 2018; Teraderme, 2018).

Nome Comercial	Denominação comum	Tratamento
Teraderme Care Pó Talco		Absorve o excesso de humidade para ajudar a pele a sentir-se confortável
Johnson`s® baby talco	Pó de Talco	
Klorane ® Pó de talco com calêndula		Absorve a humidade, acalma as pequenas vermelhidões e as irritações e deixa uma película protetora de toque suave
Nivea Talc Sensation	-	Antitranspirante (usa o mineral talco para aromatizar, sendo usado nesta situação como excipiente)

4.3. Selênio

O selênio é um mineral essencial, sendo importante na biologia humana e na saúde. Este mineral, através da sua incorporação em várias selenoproteínas, está envolvido numa variedade de processos biológicos no corpo humano. Por exemplo, o selênio tem efeitos de antioxidantes, anti-inflamatórios e intracelulares, e influencia a diferenciação, ativação e proliferação das células imunes (Mistry *et al.*, 2012; Deyab *et al.*, 2018). Na cosmética, este mineral está essencialmente associado ao tratamento de infecções da pele e couro cabeludo (Berker, 2009; Naldi & Rebora, 2009; Sampaio *et al.*, 2011; Dessioniti & Katsambas, 2013).

A infecção fúngica do couro cabeludo afeta principalmente crianças pré-adolescentes, e é causada pelos fungos *Dermatophytes trichophyton tonsurans*, *T. rubrum* ou *Microsporum sp* (Berker, 2009).

Esta doença pode apresentar-se com uma descamação do couro cabeludo, quebra e perda do cabelo. Em situações raras, há uma reação inflamatória caracterizada por uma placa dolorosa, com aparecimento de supuração, podendo a queda de cabelos evoluir para alopecia cicatricial definitiva, sendo geralmente neste caso causada por fungos de origem animal, como *T. Schoenleinii*. Após o seu diagnóstico, realizado através de uma raspagem, é definido o tratamento a aplicar. Neste tipo de infecção, o tratamento oral é necessário, e como terapia tópica adicional é aconselhado o uso de um champô antifúngico que na sua constituição tem sulfeto de selênio (Berker, 2009).

A dermatite seborreica é uma doença inflamatória crônica, não contagiosa e que ocorre nas áreas da pele onde existe um maior número de glândulas sebáceas. Caracteriza-se por placas eritemato-descamativas, em áreas com mais prevalência de gordura, como couro cabeludo, face, dorso e peito. Esta doença caracteriza-se por dois picos de incidência, sendo um nos recém-nascidos até aos três meses de vida e o segundo na fase adulta. No entanto, esta doença inflamatória também é conhecida por estar associada à presença do fungo *Malassezia sp*. (Formariz *et al.*, 2005; Sampaio *et al.*, 2011).

Para o tratamento da dermatite seborreica usam-se champôs, que contêm minerais como o sulfeto de selênio e o piritionato de zinco, usados nesta situação como antifúngicos, e enxofre como ceratolítico para ajudar na remoção das escamas aderentes. O sulfeto de selênio está disponível em várias formas farmacêuticas, como champô, loção, creme, espuma e suspensão (Naldi & Rebora, 2009; Sampaio *et al.*, 2011; Dessioniti & Katsambas, 2013).

O selênio tem várias aplicações em alguns produtos cosméticos, geralmente champôs, disponíveis atualmente no mercado, como se pode ver na tabela 9.

Tabela 9 - Exemplos de produtos cosméticos que contêm o mineral selênio (adaptado de Vichy, 2018).

Nome Comercial	Denominação Comum	Tratamento
Dercos Vichy® –Champô Anticaspa para cabelos secos		Combate a caspa e o seu reaparecimento
Dercos Vichy® – Champô Anticaspa cabelos normais a oleosos	Sulfeto de selênio	Combate a caspa e regula a microbiota do couro cabeludo

4.4. Argilas

Desde a pré-história até aos dias de hoje, que são conhecidos os benefícios da argila mineral em diversas áreas, sendo esta de extrema importância na indústria farmacêutica e cosmética. Estes minerais são facilmente encontrados na natureza em qualquer lugar, o que associado ao facto da sua eliminação não causar danos ao meio ambiente, faz com que exista cada vez mais interesse no seu uso (Carretero, 2002; Moraes *et al.*, 2017).



Figura 4- Argila verde (retirado de <https://www.natue.com>).

As argilas podem ser de diferentes cores e ser usadas para diferentes propósitos, de que são exemplo os cuidados pessoais e de saúde, quando aplicados diretamente na pele ou mucosas ou quando adicionadas em produtos de dermocosmética ou farmacêuticos de aplicação tópica (Moraes *et al.*, 2017).

Acredita-se que a argila amarela é eficaz contra as infeções bacterianas, a argila vermelha é

usada para limpar a pele e reduzir as dores nas articulações, a argila azul é eficaz contra a acne e a argila verde, que se pode ver na figura 4, é usada para reduzir a quantidade de sebo libertado pelas glândulas sebáceas, enquanto as argilas mais escuras são usadas para a nutrição geral da pele (Gamoudi & Srasra, 2018).

As argilas são biocompatíveis e muito procuradas para aplicações cosméticas. São utilizados para a limpeza da pele, na proteção contra a radiação UV, em processos anti-inflamatórios e na suplementação de nutrientes transdérmicos de minerais, como o cálcio, o ferro, o magnésio e o potássio. A função da argila é influenciada pela sua cor, tamanho das suas partículas, pH, superfície de contacto, composição química, plasticidade e capacidades de troca iónica, hidratação e reológica. A argila mineral também faz parte da composição de pasta dentífrica, sais de banho e desodorizantes (Carretero & Pozo, 2009; Carretero & Pozo, 2010; Gamoudi & Srasra, 2018).

Na indústria cosmética, a principal função dos minerais de argila é como excipiente, com o objetivo de regular as propriedades reológicas e estabilizar as emulsões, evitando a coalescência de gotículas de óleo/água. Os minerais argila atuam como uma barreira entre essas gotículas, garantindo a estabilidade físico-química do sistema (Moraes *et al.*, 2017).

A argila mineral está presente no nosso dia a dia, em diversos produtos cosméticos, de que são exemplo as máscaras referidas na tabela 10, existentes atualmente no mercado.

Tabela 10- Exemplo de produtos cosméticos com argilas (adaptado de L'Oréal, 2018).

Nome Comercial	Indicações
L'Oréal Mascara purificante	Pele normal a oleosa
L'Oréal Mascara Iluminadora	Pele normal a oleosa
L'Oréal Mascara Exfoliante	Pele normal a seca

V. Conclusão

Apesar de já serem conhecidos desde a pré-história, os minerais são, nos dias de hoje, cada vez mais importantes para o consumo humano. Consumimos diariamente na nossa alimentação uma variedade significativa de minerais, mas, por vezes, estes não são ingeridos em quantidade suficiente para combater enfermidades que aparecem com a sua deficiência. No entanto, o consumo excessivo dos mesmos pode originar da mesma forma o aparecimento de possíveis situações patológicas, em alguns casos decorrentes de toxicidade.

Desta forma, considerando a importância de cada mineral e as suas propriedades físicas e químicas, pode-se afirmar que estes são essenciais para uma boa qualidade de vida, mas o seu défice ou excesso podem ser percursos do aparecimento de diversas doenças.

Na indústria farmacêutica, os minerais fazem parte de diversos medicamentos e suplementos que estão a ser comercializados hoje em dia nas farmácias. Os minerais mais utilizados são importantes para prevenir e tratar patologias como osteoporose, anemias por deficiência em ferro, doença bipolar, diabetes *mellitus* tipo II, doença de Wilson, cancro, entre outras.

Na indústria cosmética, o uso de minerais é relevante, fazendo parte integrante de diversos produtos cosméticos, que podem ser utilizados para o tratamento de diversas patologias da pele e para a prevenção das mesmas. Os minerais incorporam produtos usados para a acne, proteção solar, dermatite seborreica, cicatrização de feridas e infeções do couro cabeludo. Porém, os minerais também são importantes em produtos de higiene e beleza, pois a vontade de se sentir bem e de elevar a autoestima é, cada vez mais, um fator importante. Assim sendo, os minerais fazem parte de diversos produtos cosméticos, como maquilhagem e cremes faciais.

A argila mineral tem atualmente grande utilidade, tanto na indústria farmacêutica, como na área da cosmética, sendo aplicada pela ação terapêutica ou como excipiente. Vulgarmente conhecida pela sua aplicação na limpeza da pele, tem usos tão diversos como antiemético, anestésico local ou antiemético, entre muitos outros, sempre com a grande vantagem de não ser poluente.

VI. Bibliografia

Abbaspour, N.; Hurrell, R. & Kelishadi, R. (2014). Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences*, 19 (2), pp. 164-174.

Ackland, M.L. & Michalczyk, A.A. (2016). Zinc and infant nutrition. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 611, pp. 51-57.

Alberts, D.S. & Hess, L.M. (2008). *Fundamentals of Cancer Prevention*. Spain, Springer.

Allen, L.H. (2013). Magnesium. *Encyclopedia of Human Nutrition*, 3, pp. 131-135.

Alonso, M.C., Rigoldi, A., Ibba, A., Zicca, L., Deplano, P., Mercuri, M.L., Cocco, P. & Serpe, A. (2015). A simple, sensitive analytical method for platinum trace determination in human urine. *Microchemical Journal*, 122, pp. 1-4.

Amerio, A., Ossola, P., Scagnelli, F., Odone, A., Allinovi, M., Cavalli, A., Lacopelli, J., Tonna, M., Marchesi, C. & Ghaemi, S.N. (2018). Safety and efficacy of lithium in children and adolescents: A systematic review in bipolar illness. *European Psychiatry*, 54, pp. 85-97.

Anerson, J.J.B. (2005). Rickets and Osteomalacia. *Encyclopedia of Human Nutrition*, 2, pp. 378-382.

Anderson, G.J.; Lu, Y.; Frazer, D.M. & Collins, J.F. (2018). Intestinal Iron absorption. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 1, pp. 119-140.

Araújo, T.S. & Souza, S.O. (2008). Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. *Scientia Plena*, 4 (11), pp. 1-7.

Argila. [Em Linha]. <https://www.natue.com>. [Consultado em: 27/09/2018].

Avene. [Em Linha]. <https://www.eau-thermale-avene.pt/>. [Consultado em: 27/09/2018].

Barlow, C.A. (2018). The mineralogy and epidemiology of cosmetic talc. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1, pp. 1.

Bedani, R. & Rossi, E.A. (2005). O consumo do cálcio e a osteoporose. *Ciências Biológicas e da Saúde*, 26 (1), pp. 3-14.

Berker, D. (2009). Nails and Hair. *Medicine*, 37(6), pp. 286-290.

Bioderma. [Em Linha]. <https://www.bioderma.pt/>. [Consultado em: 27/09/2018].

Bjorklund, G., Aaseth, J., Skalny, A.V., Suliburska, J., Skalnaya, M.G., Nikonorov, A.A. & Tinkov, A.A. (2017). Interactions of iron with manganese, zinc, chromium, and selenium as related to prophylaxis and treatment of iron deficiency. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 41, pp. 41-53.

Breyman, C. (2015). Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Seminars in Hematology*, 52 (4), pp. 339-347.

Bylund, D.B. (2017). Zinc. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 1, pp. 568-572.

Cano, A., Chedraui, P., Goulis, D.G., Lopes, P., Mishra, G., Mueck, A., Senturk, L.M., Simoncini, T., Stevenson, J.C., Stute, P., Tuomikoski, P., Rees, M. & Lambrinoudaki, I. (2018). Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide. *Maturitas*, 107, pp. 7-12.

Carretero, M.I. (2002). Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review. *Applied Clay Science*, 21 (3,4), pp. 155-163.

Carretero & Pozo. (2009). Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry: Part I. Excipients and medical applications. *Applied Clay Science*, 46, pp. 73-80.

Carretero & Pozo. (2010). Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active ingredients. *Applied Clay Science*, 47, pp. 171-181.

Chen, L.R. Wen, Y.T., Kuo, C.L. & Chen, K.H. (2014). Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Health: Current Evidence and Recommendations. *International Journal of Gerontology*, 8 (4), pp. 183-188.

Chernicoff, S. (1999). *Geology- Na Introduction to Physical Geology*. 2nd edition. Houghton Mifflin, USA.

Chularojanamontri, L. Tuchinda, P., Kulthanan, K. & Pongparit, K. (2014). Moisturizers for Acne – What are their Constituents? *Clinical Aesthetic Dermatology*, 7 (5), pp. 36-44.

- Cole, L. & Kramer, P.R. (2016). Vitamins and Minerals. *Human Physiology, Biochemistry and Basic Medicine*, 1, pp. 165-175.
- Cruz, J.B.F. & Soares, H.F. (2011). Uma revisão sobre o zinco. *Ensaaios e Ciências. Biológicas Agrárias e da Saúde*, 15, pp. 208-222.
- CUF [Em Linha]. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/anemia>. [Consultado em: 27/09/2018].
- Dessinioti, C. & Katsambas, A. (2013). Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 31(4), pp. 343-351.
- Deyab, G., Hokstad, I., Aaseth, J., Smastuen, M. C., Whist, J.E., Agewall, S., Lyberg, T., Tveiten, D., Hjeltnes, G., Zibara, K. & Hollan, I. (2018). Effect of anti-rheumatic treatment on selenium levels in inflammatory arthritis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 49, pp. 91-97.
- Drago, S.R. (2017). Minerals. *Nutraceutical and Functional Food Components*, 1, pp. 129-157.
- Edwards, J.R. & Prozialeck, W.C. (2018). Renal Toxicology/Nephrotoxicity of Metals and Nanometallic Particles: Arsenic, Bismuth, Cadmium, Chromium, Indium, Lead, Platinum, Uranium, and Metallic Mixtures. *Comprehensive Toxicology*, 14, pp. 487-506.
- Élder, D.P., Kuentz, M. & Holm, R. (2016). Pharmaceutical excipients – quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87, pp. 88-99.
- Fox, J.M. & Zimba, P.V.; (2018). Minerals and Trace Elements in Microalgae. *Microalgae in Health and Disease Prevention*, 1, pp. 177-193.
- Fox, L., Csongradi, C., Aucamo, M., Plessis, J. & Gerber, M. (2016). Modalidades de tratamento para a acne. *Moléculas*, 21 (8), pp. 1-16.
- Freake, H.C. & Sankavaram, K. (2013). Zinc: Physiology, Dietary Sources, and Requirements. *Encyclopedia of Human Nutrition*, 3, pp. 437-443.

- Gad, S.C. & Pham, T. (2014). Magnesium. *Encyclopedia of Toxicology*, 3, pp. 127-129.
- Gamoundi & Srasra. (2018). Green synthesis and characterization of colored Tunisian clays: Cosmetic applications. *Applied Clay Science*, 165, pp. 17-21.
- Garland, T. (2018). Zinc. *Veterinary Toxicology*, 3, pp. 489-492.
- Gharibzahedi, S.M.T. & Jafari, S.M. (2017). The importance of minerals in human nutrition: Bioavailability, food fortification, processing effects and nanoencapsulation. *Trends in Food Science & Technology*, 62 pp.119-132.
- Gilbert, E., Pirot, F., Bertholle, V., Roussel, L., Falson, F. & Padois, K. (2012). Commonly used UV filter toxicity on biological functions: review of last decade studies. *International Journal of Cosmetic Science*, 35, pp. 208-219.
- Gupta, U.C. & Gupta, S.C. (2014). Sources and Deficiency Diseases of Mineral Nutrients in Human Health and Nutrition: A Review. *Pedosphere*, 24(1), pp.14-38.
- Hall, J.O. (2018). Selenium. *Veterinary Toxicology*, 3, pp. 469-477.
- Heliocare [Em Linha] <https://www.cantabrialabs.pt>. [Consultado em: 27/09/2018].
- Hunt, J.R. (2005). Iron. *Encyclopedia of Human Nutrition*, 2, pp. 82-89.
- Ibanez, G.B.; Sanchez, A.S. & Penafiel, C.O.R. (2016). Iron deficiency anaemia. *Revista Médica del Hospital General de México*, 79 (2), pp. 88-97.
- Imran, M., Ayub, W., Butler, I.S. & Rehman, Z. (2018). Photoactivated platinum – based anticancer drugs. *Coordination Chemistry Reviews*, 376, pp. 405-429.
- Isdin. [Em Linha]. <https://www.isdin.com/pt-PT/>. [Consultado em: 27/09/2018].
- Johnson. [Em Linha]. <https://www.johnsonsbaby.pt/>. [Consultado em: 27/09/2018].
- Johnson, M. (2007). Osteomalacia. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1, pp. 1-3.
- Kapur, V., Nadella, R.K., Raghuraman, B.S., Saraf, G., Mishra, S., Srinivasmurthy, N., Jain, S., Zompo, M.D. & Viswanath, B. (2018). Clinical factors associated with lithium

treatment response in bipolar disorder patients from India. *Asian Journal of Psychiatry*, 1, pp. 1-4.

Kateb, M.E. & Topf, J.M. (2019). Disorders of magnesium metabolism. *Nephrology Secrets*, 4, pp. 539-548.

Kazandjieva, J. & Tsankov, N. (2017). Drug – induced acne. *Clinics in Dermatology*, 35 (2), pp. 156-162.

Klorane. [Em Linha]. <https://www.klorane.com>. [Consultado em: 27/09/2018].

Kogan, S., Sun, Q. & Zhou, Z. (2017). Zinc and Wound Healing: A Review of Zinc Physiology and Clinical Applications. *Wounds*, 29 (4), pp. 102-106.

Komiya, Y. & Runnels, L.W. (2017). Magnesium and Embryonic Development. *Molecular, genetic, and Nutritional Aspects of Major and trace Minerals*, 1, pp. 343-351.

Lafage, M.H. & Proust, M.H. (2013). Osteomalacia. *EMC- Aparato Locomotor*, 4, pp. 14-114.

Lambert, A.S. & Linglart, A. (2018). Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1, pp. 455-476.

Legislação Farmacêutica Compilada. *Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro*. [Em Linha]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt>. [Consultado em: 27/09/2018].

Legislação Farmacêutica Compilada. *Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 agosto*. [Em Linha]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt>. [Consultado em: 27/08/2018].

Liga Portuguesa Contra o Cancro [Em Linha]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt>. [Consultado em: 28/09/2018].

L'Oréal. [Em Linha]. <https://www.lorealparis.pt/>. [Consultado em: 27/09/2018].

Lu, P., Huang, S.C., Chen, Y., Chiueh, L. & Shih, D.Y. (2015). Analysis of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in cosmetics. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23(3), pp. 587-594.

Luisi, R. (2009). Magnesium. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology*, 1, pp. 1-9.

Luu, B. & Rodway, G. (2018). Lithium Therapy for Bipolar Disorder. *The Journal for Nurse Practitioners*, 14 (2), pp. 93-99.

Maham, L. K.; Escott-stump, S.; & Raymond, J.L. (2012); *Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia*. 13ª edição. Rio de Janeiro.

Mazur, A. & Maier, J.A. (2016). Magnesium. *Encyclopedia of Food and Health*, 1, pp. 587 – 592.

McGinity, J.W. & O`Donnell, P.B. (1996). Nine – Pharmaceuticals. *Industrial Minerals and Their Uses*, 1, pp. 401-433.

McQuade, R.M., Stojanovska, V., Bornstein, J.C. & Nurgali, K. (2018). Parp inhibition in platinum – based chemotherapy: chemopotential and neuroprotection. *Pharmacological Research*, 137, pp. 104-113.

Means, R.T. (2014) Iron metabolismo and related disorders. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 3, pp. 1-10.

Mistry. H.D. & Kurlak, L.O. (2012). Selenium in reproductive health. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206 (1), pp. 261-272.

Moezzi, A., McDonagh, A.M. & Cortie, M.B. (2012). Zinc oxide particles: Synthesis, properties and applications. *Chemical Engineering Journal*, 185-186, pp. 1-22.

Moigne, M.L., Saint-Jean, M. & Dreno, B. (2017). Acné. *EMC – Tratado de Medicina*, 21(3), pp. 1-8.

Moraes, J.D.D., Bertolino, S.R.A., Cuffini, S.L., Ducart, D.F., Bretzke, P.E. & Leoardi, G.R. (2017). Clay minerals: properties and applications to dermocosmetic products and perspectives of natural raw materials for therapeutic purposes- A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 534, pp. 213-219.

Muggia. F. & Kudlowitz, D. (2018). Platinum type is key in determining degree of neuropathy. *Gynecologic Oncology Reports*, 26, pp. 32.

Naldi, L. & Rebora, A. (2009). Seborrheic Dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, 360 (4), pp. 387-396.

- Neto, E.M.R., Barros, K.B.N.T., Junior, F.J.G., Lobo, P.L.D. & Fonteles, M.M.F. (2015). Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica. *Boletim informativo Geum*, 6 (3), pp. 59-66.
- Nickel, E.H. (2005). Minerals, definition and classification. *Encyclopedia of Geology*, 1, pp. 498-503.
- Nivea. [Em Linha]. <https://www.nivea.pt>. [Consultado em: 27/09/2018].
- Oliveira, R.A.G. & Ferreira, L.A. (2017). Os efeitos da camuflagem cosmética na qualidade de vida de pacientes com acne. *Psicologia e Saúde em Debate*, 3(2), pp. 15-29.
- Paterson, C.R. (2017). Vitamin D Deficiency, Rickets and Osteomalacia. *Reference Module in Biomedical Sciences*.
- Pais, A.M., Ferreira, R. & Costa, R.G. (2018). Platinum-induced muscle wasting in cancer chemotherapy: Mechanisms and potential targets for therapeutic intervention. *Life Sciences*, 208, pp. 1-9.
- Pereira, G.A.P., Genaro, P.S., Pinheiro, M.M., Szejnfeld, V.L. & Martini, L.A. (2009). Cálcio dietético – estratégias para otimizar o consumo. *Reumatologia*, 2, pp. 164-80.
- Perez, A., Rojas, P., Carrasco, F., Basti-fer, K., Bravo, F.P., Codoceo, J., Inostroza, J., Galgani, J.E., Gilmore, L.A. & Ruz, M. (2018). Association between zinc nutritional status and glycemic control in individuals with well-controlled type-2 diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 50, pp. 560-565.
- Premaor, M.O. & Brondani, J.E. (2016). Nutrição e saúde óssea: a importância do cálcio, fosforo, magnésio e proteínas. *Revista da AMRIGS*, 3, pp. 253-263.
- Pinto, A.G., Pena, P.L., Ampudia, C.B., Vieta, E. & Cengotitabengoa, M.M. (2018). Can lithium salts prevent depressive episodes in real world?. *European Neuropsychopharmacology*, 1, pp.1-9.
- Priadel [Em Linha]. Disponível em: http://resizeme.club/picresize-275_14.html. [Consultado em: 27/09/2018].

Prontuário terapêutico [Em Linha]. Disponível em: <http://m.infarmed.pt/Prontuario/Home.aspx>. [Consultado em: 27/09/2018].

Pu, F.; Ning, C. & Xue, S. (2016). Calcium intake, calcium homeostasis and health. *Food Science and Human Wellness*, 5 (1), pp. 8-16.

Oruch, R., Elderbi, M.A., Khattab, H.A., Pryme, I. & Lund, A. (2014). Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *European journal of Pharmacology*, 740, pp. 464-473.

Ramirez, A.V.G. (2017). A importância do magnésio na doença cardiovascular. *International Journal of Nutrology*, 9 (4), pp. 242-253.

Resnick, M.W. (2017). Iron: Basic Nutritional Aspects. *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*, 1, pp. 161-173.

Rios, F.J., Montezano, A.C., Antunes, T.A. & Touyz, R.M. (2017). Magnesium, Vascular Function, and Hypertension. *Molecular, genetic and nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*, 1, pp. 353-364.

Roberts, E.A. (2019). Treatment of Wilson Disease with Zinc Salts. *Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE*, 1, pp. 373-381.

Rodrigues, F., Cádiz-Gurrea, M.L., Nunes, M.A., Pinto, D., Vinha, A.F., Linares, I.B., Oliveira, M.B.P.P. & Carretero, A.S. (2018). Cosmetics. *Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications*, 1, pp. 393-427.

Rust, C.; Ford, H. & Ray, S.D. (2018). Lithium. *Side Effects of Drugs Annual*, 1, pp. 1-8.

Ruszkiewicz, J.A., Pinkas, A., Ferrer, B., Peres, T.V., Tsatsakis, A. & Aschner, M. (2017). Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Toxicology Reports*, 4, pp. 245-259.

Sampaio, A.L.S.B., Mameri, A.C.A., Vargas, T.J.S., Nunes, A.P. & Carneiro, S.C.S. (2011). Dermatite Seborreica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86 (6), pp. 1061-1074.

Schmeil, C.; Thieme, R.D. & Scieferdecker, M.E.M. (2016); Vitaminas, minerais e Eletrólitos: *Aspetos Fisiológicos, nutricionais e Dietéticos*. Rio de Janeiro: Editora Rubio.

- Scholar, E. (2009). Zinc. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1, pp. 1-6.
- Schutten, J.C., Joosten, M.M., Borst, M.H. & Bakker, S.J. (2018). Magnesium and Blood Pressure: A Physiology-Based Approach. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 25 (3), pp. 244-250.
- Seeley, S.T. (2008). *Anatomia & Fisiologia Oitava Edição*. Loures, Lusociência.
- Sena, K.C.M. & Pedrosa, L.F.C. (2005). Efeitos da suplementação com zinco sobre o crescimento, sistema imunológico e diabetes. *Revista de Nutrição*, 18 (2), pp. 251-259.
- Shamah, T.; Villalpando, S. & Moreno, L. (2008). Anemia. *International Encyclopedia of Public Health*, 1, pp. 174-184.
- Shamah, T.; Villalpando, S. & Cruz, V.D. (2017). Anemia. *Reference Module in Biomedical Sciences - International Encyclopedia of Public Health*, 2, pp. 103-112.
- Sharma, R., Tobin, P. & Clarke, S.J. (2005). Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *The lancet Oncology*, 6 (2), pp. 93-102.
- Soetan, K.O., Olaiya, C.O. & Oyewole, O.E. (2010). The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review. *African Journal of Food Science*, 4 (5), pp. 200-222.
- Talaulikar, V. & Arulkumaran, S. (2011). Folic acid in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 5, pp. 147-148.
- Talaulikar, V. & Arulkumaran, S. (2013). Folic acid in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 23 (9), pp. 286-288.
- Tangvoraphonkchai, K. & Davenport, A. (2018). Magnesium and Cardiovascular Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 25 (3), pp. 251-260.
- Teraderme. [Em Linha]. <http://teraderme.pt/pt/>. [Consultado em: 27/09/2018].
- Thomas, K.L. & Doroudgar, S. (2017). Lithium. *Side Effects Of Drugs Annual*, 39, pp. 23-30.

- Tondo, L. & Baldessarini, R.J. (2015). Bipolar (Manic – Depressive) Disorder. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, 2 (2), pp. 683-690.
- Turnbull, S.E. (2018). Cosmetics. *Na Overview of FDA regulated products*, 1, pp. 217-229.
- Uriage. [Em Linha]. <https://www.uriage.com/PT/pt>. [Consultado em: 27/09/2018].
- Valentin, M., Mazeau, P.C., Zera, M., Ceccaldi, P.F., Benachi, A. & Luton, D. (2018). Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Annales d` Endocrinologie*, 79 (2), pp. 91-94.
- Vavrusova.M. & Skibsted, L.H. (2014). Calcium nutrition. Bioavailability and fortification. *LWT – Food Science and Tecnology*, 59 (2), pp. 1198 – 1204.
- Vichy. [Em Linha]. <https://www.vichy.pt>. [Consultado em: 27/09/2018].
- Vierling, J.M. & Sussman, N.L. (2019). Wilson Disease in Adults: Clinical Presentations, Diagnosis, and Medical Management. *Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE*, 1, pp. 165-177.
- Wang, S., Liu, G.C., Wintergerst, K.A. & Cai, L. (2016). Metaals in Diabetes: Zinc Homeostasis in Metabolic Syndrome and Diabetes. *Molecular Nutrition and Diabetes*, 1, pp. 169-182.
- Westholm, L.J & Alderton, D. (2015). Mineral Resources. *Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences*, 1, pp.1-3.
- Whittaker, P. (2017). Iron Deficiency and Its Prevention. *International Encyclopedia of Public Health*, 1, pp. 342-345.
- Wimalawansa, S.J.; Razzaque, M.S. & Al-Daghri, N.M. (2018). Calcium and vitamin D in human health: Hype or real?. *Journal of steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 180, pp. 4-14.
- Wong, C. (2017). Iron Defeciency anaemia. *Paediatrics and child health*, 27 (11), pp. 527-529.

Yang, J. (2017). Hair Care Cosmetics. *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications*, 36, pp. 601-615.

Young, A.S. & Fristad, M.A. (2016). Bipolar Disorder. *Encyclopedia of mental health*, 2, pp. 178-182.

Zhong, W., Sun, Q. and Zhou, Z. (2016). Role of Zinc in Alcoholic Liver Disease. *Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition*, 1, pp.143-156.

Zhu, K. & Prince, R.L. (2012). Calcium and bone. *Clinical Biochemistry*, 45 (12), pp. 936-942.