



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nuno Gonçalo Lucas Marques dos Santos

MINERAIS E MEDICAMENTOS
UMA PARCERIA MILENAR

Dissertação no âmbito do mestrado em Engenharia Geológica e Minas orientada pelo Professor Doutor Fernando Antunes Gaspar Pita e pela Professora Doutora Lúcia Maria Gil Catarino e apresentada ao Departamento de Ciências da Terra da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Outubro de 2020

Faculdade de Ciências e Tecnologia
Universidade de Coimbra

MINERAIS E MEDICAMENTOS
UMA PARCERIA MILENAR

Nuno Gonçalo Lucas Marques dos Santos

Dissertação no âmbito do mestrado em Engenharia Geológica e Minas orientada pelo Professor Doutor Fernando Antunes Gaspar Pita e pela Professora Doutora Lúcia Maria Gil Catarino Departamento de Ciências da Terra da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Outubro de 2020

Agradecimentos

Aos meus orientadores Lidia Catarino e Fernando Pita por toda a ajuda, e
incentivos .

Aos meus filhos Gonçalo e Carlota, que são a minha fonte de inspiração e a minha razão de
viver. Para os dois o meu amor infinito.

À minha mulher Carla, dona do meu coração e companheira de “viagem”, que me apoia
incondicionalmente em todas as situações e com quem compartilho os meus sonhos.

Nota do autor:

O tema deste trabalho, foi escolhido tendo por base a área de formação que escolhi para os meus estudos e a área de trabalho onde me encontro há quase duas décadas. Achei interessante conjugar estas duas áreas tão distintas. Sabia que não seria um desafio fácil, pelos escassos trabalhos científicos que exploram o tema. O que não sabia era que o ano de 2020 nos colocaria a todos em confinamento, profilático ou terapêutico, por causa de uma pandemia global e que esse facto, por diversas razões, dificultaria ainda mais esta procura de conhecimento. Agradeço aos meus orientadores que mesmo à distância foram sugerindo e corrigindo o que estava menos bem assim como os documentos que me fizeram chegar. Conte também com a ajuda de algumas empresas farmacêuticas e editoras científicas, no acesso a artigos e manuais científicos (de diversas áreas) que apesar de só poderem ser consultados mediante pagamento me foram disponibilizados gratuitamente.

Ao longo dos meses em que este trabalho foi sendo construído, consulte centenas de artigos, revistas, livros, trabalhos e fiz variadíssimas pesquisas online. Como em qualquer trabalho desta natureza, nem todas estas pesquisas foram frutuosas, mas na maioria dos casos obtive lições e aprendizagens que não conhecia e por isso estou grato a todos os autores cujos trabalhos, me permitiram obter conhecimentos que não possuía. Tal como muitos outros autores de dissertações, esta teve momentos de avanço e outros de recuo, foi escrita e reescrita diversas vezes até chegar a um produto final. Inicialmente pretendia adicionar a este trabalho as ocorrências no nosso país, dos minerais que são tema desta dissertação, o que julgo o tornaria ainda mais interessante. Tal não foi possível, em parte pela escassez de informação que está disponível, pouco actualizada ou à qual não me foi possível aceder, mas também pelo factor tempo que condiciona sempre alguém que é trabalhador/estudante.

Todos os erros, imprecisões e falta de informação que possam detectar neste trabalho são unicamente da minha responsabilidade.

Nuno

Resumo

Esta dissertação foca-se no binómio Minerais/Medicamentos e as relações existentes entre ambos. Desde o início da humanidade o Homem tem utilizando os minerais para diversos fins tais como o fabrico de utensílios, armas, adornos e até como objetos de adoração. Também ao longo da história os minerais têm sido utilizados na saúde humana. Inicialmente eram usados de forma muito primitiva, mas ao longo dos tempos esse uso foi ficando mais refinado e nos tempos modernos, existem diversos fármacos que possuem minerais na sua constituição ou que os utilizam devido às propriedades, quer físicas e/ou químicas dos mesmos. A investigação destes fármacos, utiliza o conhecimento existente relativamente aos minerais e seus efeitos na saúde, mas também desenvolve novos conhecimentos relativamente a estes. Para além do papel que desempenham actualmente, na indústria farmacêutica, os minerais são essenciais à vida e à manutenção de um organismo saudável uma vez que participam ou são responsáveis por inúmeros processos fisiológicos no nosso corpo. Habitualmente, a sua obtenção é feita através da dieta e a maioria dos indivíduos saudáveis não necessita de uma suplementação com estes elementos. Por outro lado, a utilização de minerais nos fármacos não suplementos, é de utilização comum sejam estes elementos utilizados como excipientes ou como princípio activo. Tendo em mente esta relação íntima, a presente dissertação explora este tema para 10 dos minerais/elementos mais utilizados na indústria farmacêutica. É explorado o papel que cada um destes elementos tem na saúde humana e também os usos farmacêuticos que se faz de cada um deles.

Palavras chave: minerais, medicamentos, saúde humana, usos farmacêuticos.

Abstract

This dissertation focuses on the binomial Minerals / Medicines and the relationship between them. Since the beginning of humanity, man has been using minerals for various purposes such as the manufacture of utensils, weapons, ornaments and even objects of worship. Minerals have also been used in human health throughout history. Initially they were used in a very primitive way, but over time this use has become more refined and in modern times, there are several drugs that have minerals in their constitution or that use them due to their physical and / or chemical properties. The investigation of these drugs uses the existing knowledge regarding minerals and their effects on health, but also develops new knowledge regarding them. In addition to the role they currently play in the pharmaceutical industry, minerals are essential to life and the maintenance of a healthy organism as they participate in or are responsible for numerous physiological processes in our body. Usually, they are obtained through diet and most healthy individuals do not need supplementation with these elements. On the other hand, the use of minerals in non-supplement drugs is in common use whether these elements are used as excipients or as an active principle. Bearing this intimate relationship in mind, this dissertation explores this theme for 10 of the most used minerals/elements in the pharmaceutical industry. The role that each of these elements have in human health is explored, as well as the pharmaceutical uses of each of them.

Keywords: minerals, medicines, human health, pharmaceutical uses.

Índice

Agradecimentos	II
Nota do Autor	III
Resumo	IV
Abstract	V
Índice	VI
Índice de Figuras	VIII
Índice de Quadros	IX
1. Introdução	1
2. Medicamentos	4
3. Minerais	9
4. Principais minerais utilizados na indústria farmacêutica	12
4.1. Calcite	13
4.1.1. O papel do Cálcio na saúde humana	15
4.1.2. Usos farmacêuticos	15
4.2. Ferro	17
4.2.1. O papel do Ferro na saúde humana	19
4.2.2. Usos farmacêuticos	22
4.3. Magnésio	22
4.3.1. O papel do Magnésio na saúde humana	24
4.3.2. Usos farmacêuticos	26

4.4. Zinco	27
4.4.1. O papel do Zinco na saúde humana	29
4.4.2. Usos farmacêuticos	30
4.5. Platina	30
4.5.1. O papel da Platina na saúde humana	32
4.5.2. Usos farmacêuticos	34
4.6. Lítio	36
4.6.1. O papel do Lítio na saúde humana	38
4.6.2. Usos farmacêuticos	39
4.7. Selênio	40
4.7.1. O papel do Selênio na saúde humana	43
4.7.2. Usos farmacêuticos	45
4.8. Talco	46
4.8.1. O papel do Talco na saúde humana	47
4.8.2. Usos farmacêuticos	48
4.9. Enxofre	49
4.9.1. O papel do Enxofre na saúde humana	51
4.9.2. Usos farmacêuticos	53
4.10. Argilominerais	54
4.10.1. O papel das Argilominerais na saúde humana	59
4.10.2. Usos farmacêuticos	61
5 – Considerações finais	64
6 - Referências bibliográficas	66

Índice de Figuras

Figura 1 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (calcite). Fonte: Mindsat.org (s.d.)	14
Figura 2 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (ferro). Fonte:Mindsat.org (s.d.)	19
Figura 3 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (magnésio). Fonte:Mindsat.org (s.d.)	24
Figura 4 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (zinco). Fonte:Mindsat.org e Mont Isa mines (s.d.)	28
Figura 5 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (platina). Fonte: Mindsat.org e Mogalakwena mines (s.d.)	32
Figura 6 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (lítio). Fonte:Mindsat.org e USGS 2019 (s.d.)	37
Figura 7 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (selênio). Fonte:Mindsat.org (s.d.)	42
Figura 8 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (talco). Fonte:Mindsat.org (s.d.)	47
Figura 9 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (enxofre). Fonte:Mindsat.org (s.d.)	51
Figura 10 – Classificação das argilominerais (fonte: Encylopedia Britannica – Set. 2020)	55
Figura 11 - Características mineralógicas e principais depósitos minerais (caulinite). Fonte:Mindsat.org (s.d.)	56
Figura 12 - Características mineralógicas e principais depósitos minerais (bentonite). Fonte:Mindsat.org (s.d.)	58
Figura 13 - Características mineralógicas e principais depósitos minerais (atapulgite). Fonte:Mindsat.org (s.d.)	59

Índice de Quadros

Quadro 1 – Cronologia da inovação no medicamento (fonte EFPIA e Roche – Junho 2020)	5
Quadro 2 - Da descoberta da substância até ao acesso ao doente (fonte EFPIA – s.d.)	7
Quadro 3 – Impacto dos medicamentos na esperança média de vida (fonte: EFPIA – s.d.)	8
Quadro 4 – Actividades farmacêuticas e mecanismo de acção das argilominerais (fonte: US National Library of Medicine National Institutes of Health – Jul. 2020)	63

1- Introdução

O Homem e os minerais. Esse “casamento” milenar que remonta a tempos imemoriais.

Desde os primórdios da formação do planeta Terra e através dos processos geológicos os minerais formaram-se em variadas localizações dependendo das condições geológicas mais predominantes de cada lugar.

Já na pré-história, as rochas, pela sua dureza, eram os materiais mais utilizados no fabrico de utensílios (flechas, instrumentos de corte, ferramentas). A utilização dos minerais acompanha também o surgimento das primeiras civilizações, nesse período o Homem passa a usar também na construção de casas e outras estruturas os minerais e rochas que o rodeavam. Com o evoluir da civilização, o Homem passou a utilizar também os minerais metálicos, por serem mais resistentes e menos quebradiços, nomeadamente no fabrico de armas e outros utensílios. Também ao longo da história da humanidade o Homem tem utilizado diversos minerais, nomeadamente os mais atraentes, como adorno pessoal ou como decoração e até como elemento de adoração.

Mais recentemente o Homem começou a utilizar os minerais na saúde humana, utilizando inicialmente unguentos, lamas e pastas fabricadas à base dos minerais disponíveis mas também minerais que depois de pulverizados eram passíveis de ser ingeridos. Também os minerais dissolvidos nas águas eram considerados por vezes medicinais e tais águas eram utilizadas em diversas maleitas.

Já *Hipócrates* (460-377 a.C.), considerado o pai da medicina, refere a utilização dos minerais no seu tratado “*Ares, Águas e Lugares*”, que pode ser considerado o primeiro tratado de saúde pública, de geografia médica, de climatologia e fisioterapia. Várias citações do médico grego no tratado, mostram que a ideia de que a saúde e a localização estão relacionadas e é muito antiga e por vezes potenciada pelos minerais presentes em cada lugar.

Posteriormente *Galeno* (129-217 d.C.), considerado o pai das ciências farmacêuticas, deu continuidade a alguns trabalhos de Hipócrates nomeadamente nas suas obras “*Comentários a Hipócrates*” e “*Método terapêutico*” onde também refere o uso de substâncias minerais de forma terapêutica.

Já na civilização moderna o uso dos minerais como parte integrante dos medicamentos é algo comum e amplamente utilizado. É sobre esta utilização dos minerais e o seu papel nos medicamentos e conseqüentemente na saúde humana que esta dissertação se foca.

De acordo com *Ernest H. Nickel (2005)* pode definir-se mineral da seguinte forma: “(...) 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.”

Alguns minerais ou os seus elementos constituintes, são hoje em dia amplamente utilizados na saúde humana. Por exemplo, o cálcio, o ferro e a platina entre outros, são dos exemplos mais comuns. É bastante conhecido o uso do ferro no tratamento da anemia, assim como o cálcio na prevenção de doenças ósseas e também da platina na mitigação de algumas doenças neoplásicas. Também o selénio ou o zinco têm efeitos bastante conhecidos no tratamento e alívio de sintomas em patologias dermatológicas como é o caso das seborreias e cicatrização de feridas. Hoje em dia a Ciência Molecular, a Bioquímica e a Medicina, entre outras, têm desenvolvido terapêuticas baseadas no uso de minerais em diversas aplicações, o que torna o uso dos minerais na indústria farmacêutica uma constante.

Na indústria farmacêutica os minerais utilizados na formulação de um medicamento podem ser utilizados como excipiente ou como princípio ativo. O excipiente é a parte mais importante de um medicamento, em termos de volume total da formulação e tem as funções importantes de garantir a dose, a estabilidade e biodisponibilidade do princípio ativo. As substâncias utilizadas como excipientes devem apresentar as características exigidas pela sua função, mas como acontece com qualquer substância administrada ao homem, devem também corresponder aos requisitos de segurança exigidos.

No caso do mineral ser usado com princípio ativo ele tem o papel fundamental na prevenção ou tratamento das patologias a que o medicamento se destina.

Após a decisão sobre o tema a abordar nesta dissertação, a realização da mesma iniciou-se com a pesquisa bibliográfica, que foi realizada entre janeiro e setembro de 2020 por forma a obter a informação mais sólida e atual possível. Dado a magnitude de informação relativa a estes dois vetores (minerais e medicamentos), apenas foram consideradas fontes que relacionem os dois ou que tenham interesse neste binómio. Para consolidar ainda mais esta informação foram consultados várias teses e relatórios assim como trabalhos de vários especialistas.

Considerando todas estas variáveis este trabalho é constituído por 5 capítulos. Após a introdução no capítulo 1, o capítulo 2 é dedicado ao medicamento na sua generalidade, começando pela definição do estatuto do medicamento em Portugal, passando por uma breve nota histórica da importância dos medicamentos na história humana, bem como a sua cronologia até aos dias de hoje. Será abordado também neste capítulo um breve resumo do desenvolvimento de um medicamento até o mesmo, estar disponível para uso generalizado. No capítulo 3, será abordado a definição de mineral e as suas diversas categorias. No quarto capítulo o tema são os minerais e elementos químicos mais usados na indústria farmacêutica. Serão

objecto deste capítulo, a calcite, o ferro, o magnésio, o zinco, a platina, o lítio, o selénio, o talco, o enxofre e as argilominerais. Para cada um deles será considerada uma breve nota histórica bem como as características mineralógicas e principais reservas mundiais. Dentro deste capítulo irei explorar também o papel de cada mineral e elemento na saúde humana e nos usos farmacêuticos. No quinto capítulo será apresentada uma conclusão.

2- Medicamentos

O Estatuto do Medicamento foi aprovado através do Decreto -Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, que transpôs para o ordenamento jurídico nacional a Diretiva 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um Código Comunitário relativo aos medicamentos de uso humano. A Diretiva 2001/83/CE tem sido alvo de sucessivas alterações decorrentes não apenas da necessidade de adaptação do ordenamento europeu à evolução e desenvolvimento técnico que se tem verificado no ordenamento internacional, mas também à necessidade de responder a ameaças sérias à saúde pública.

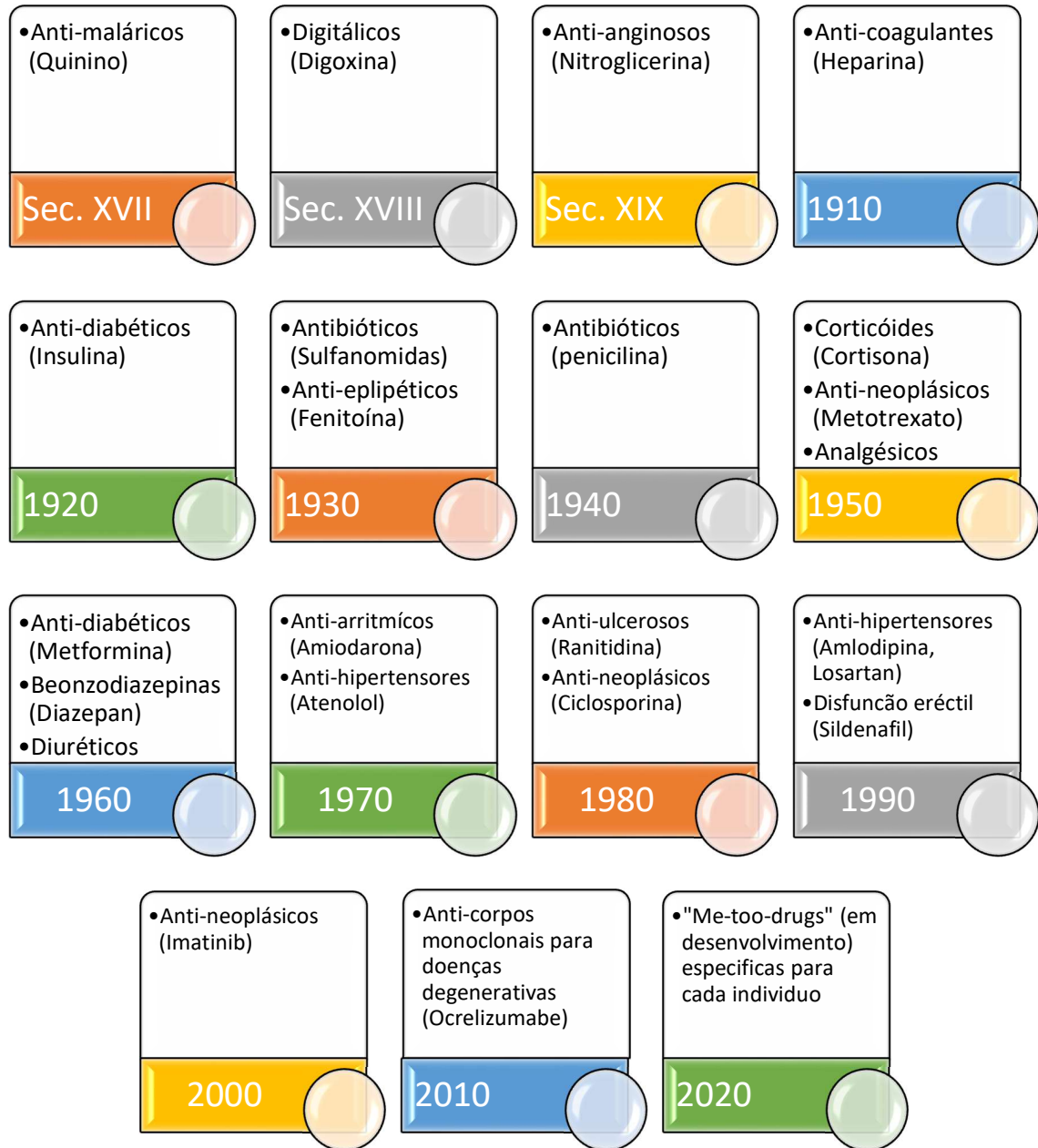
O Decreto -Lei n.º 26/2018, de 24 de abril procedeu à décima primeira alteração ao Decreto -Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua redação atual, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, transpondo para o ordenamento jurídico nacional a Diretiva (UE) 2017/1572, da Comissão, de 15 de setembro de 2017, que complementa a Diretiva 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, no que se refere aos princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano.

De acordo com o Decreto-Lei nº 26/2018 de 24 de abril; Artigo 3º; alínea II), a legislação portuguesa define medicamento como, *“toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”*

Apesar da definição de medicamento estar contemplada na lei portuguesa, o conceito de medicamento é muito antigo e remonta ao antigo Egipto. Nos manuscritos da época pode-se encontrar a palavra *“shêrtu”* que significava pecado, doença ou mesmo castigo divino. Nessa altura era atribuído um conceito quase mágico aos medicamentos, que atuariam por intervenção divina através de um efeito de catarse no corpo humano.

Mais tarde na Grécia antiga, tem origem a palavra fármaco a partir do termo grego *pharmak*, que significa *“aquilo que tem o poder de transladar as impurezas”*. Nesse tempo, as vítimas oferecidas aos deuses em sacrifício eram chamadas de *pharmakó* e o alimento utilizado durante as cerimónias de comunhão tinha o nome de *phármakon*. Posteriormente, este termo passou a ser utilizado para definir aquilo que poderia trazer tanto o bem quanto o mal, manter a vida ou causar a morte. Então o termo *phármakon*, passou a integrar a terminologia médica grega e que deu origem á palavra fármaco, utilizada nos nossos dias.

Já na idade moderna o uso de medicamentos tornou-se comum e veio revolucionar a saúde humana sendo que algumas substâncias e/ou respectivos grupos terapêuticos, vieram demonstrar claramente o valor terapêutico e preventivo dos medicamentos, assim como os ganhos em saúde e a redução dos custos da doença (Quadro 1).



Quadro 1 – Cronologia da inovação no medicamento (fonte EFPIA e Roche – Junho 2020)

Mas estes ganhos em saúde ao longo do tempo são o culminar de um processo, que vai desde a compreensão da doença até ao seu tratamento. Este processo é longo, difícil e

dispendioso, mas é a missão da Indústria Farmacêutica que se dedica à investigação para responder a estes desafios.

Em média, apenas 1 entre 5000 a 10000 moléculas ultrapassa os obstáculos do complexo processo de investigação e desenvolvimento, é comercializada e, conseqüentemente, fica disponível para o doente. As principais fases de I&D são denominadas:

- Fase 1, onde se avalia a segurança e a toxicidade nos humanos. Nesta fase diferentes quantidades do composto investigado são administradas a um pequeno número (normalmente 20 a 80) de voluntários, habitualmente indivíduos jovens, saudáveis, geralmente do sexo masculino, para determinar a dose de toxicidade.

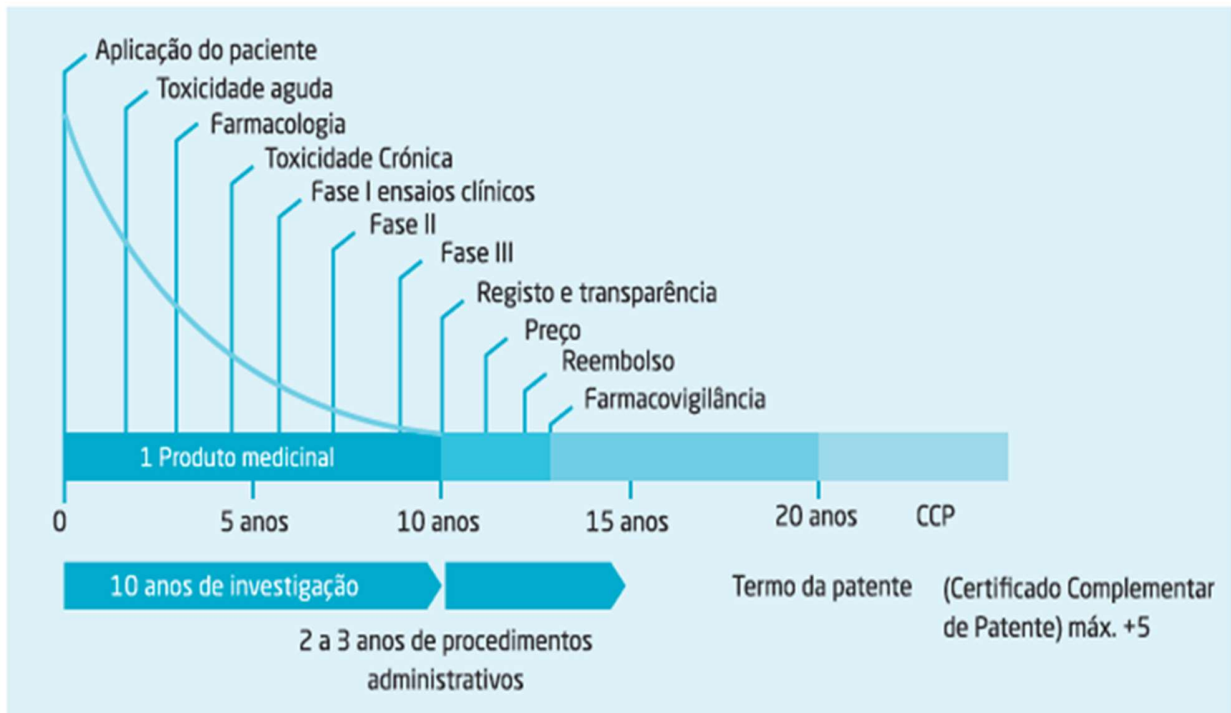
- A fase 2 é determinante para entender se o composto é eficaz contra a doença-alvo. O composto é administrado até cerca de 100 pacientes voluntários que padecem da doença-alvo. Adicionalmente tenta determinar-se as doses-respostas adequadas.

- Na fase 3 avaliam-se os efeitos e a eficácia do fármaco em populações maiores (normalmente centenas a milhares de pessoas por estudo) e numa população mais heterogénea, na tentativa de reproduzir o uso clínico proposto para o fármaco. Na fase 3 também, habitualmente, se compara o fármaco com outros tratamentos existentes, placebo ou ambos. Os estudos de um fármaco por norma envolvem muitos médicos e variados locais de pesquisa. O objectivo desta fase é verificar a eficácia e detectar os efeitos — bons e maus — que possam não ter sido observados durante as fases 1 e 2.

- A fase 4 (farmacovigilância) acontece depois do medicamento ter sido aprovado e comercializado e pode incluir estudos formais, conjuntamente com relatórios contínuos dos efeitos adversos. A fase 4 compreende populações maiores e durações mais longas do que as fases 1, 2 e 3, o que ajuda a detectar efeitos adversos mais raros ou que aparecem lentamente e que não conseguem ser reconhecidos em estudos menores e/ou mais curtos. Para além disso, o uso real dos fármacos não se limita apenas aos pacientes que preenchem os rigorosos critérios de elegibilidade usados nos ensaios clínicos. Com alguma frequência, são estudadas subpopulações especiais (grávidas, crianças, idosos, etc.). Alguns fármacos aprovados pelos diversos reguladores (FDA, EMEA, INFARMED) após a fase 3, acabaram por ser retirados do mercado após o aparecimento de efeitos adversos graves ocorridos na fase 4.

O desenvolvimento de um novo medicamento demora, em média, entre 10 a 15 anos e tem um custo médio estimado entre 800 mil milhões de dólares e 1 bilião de dólares (Quadro 2).

DA DESCOBERTA DA SUBSTÂNCIA ATÉ AO ACESSO AO DOENTE



Fonte: EFPIA

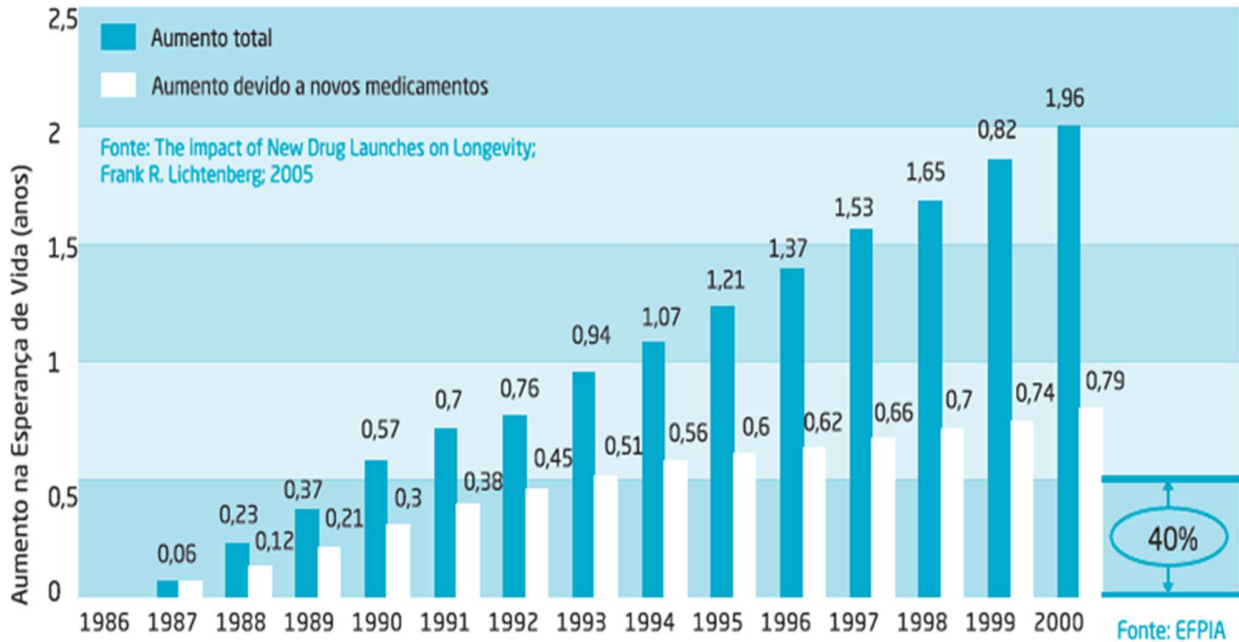
Quadro 2 - Da descoberta da substância até ao acesso ao doente (fonte EFPIA – s.d.)

Esta investigação e desenvolvimento de fármacos, combinada com outros factores relevantes, acompanhou o aumento da esperança média de vida, que cresceu de forma significativa no final do sec. XX. Em 1960 a esperança média de vida no mundo era de 53,1 anos, aumentou para 62,8 anos em 1980, para 67,6 anos em 2000, e em 2017 foi de 72,4 anos. A esperança de vida em Portugal teve semelhante evolução, em 1960 foi de 64 anos, em 1980 foi de 71,5, em 2000 foi de 76,8 anos e em 2018 foi de 81,5 anos. Este valor é semelhante ao da média da Comunidade Europeia, que em 2018 foi de 81,0 anos. O aumento significativo da esperança média de vida, deve-se em grande parte à redução da mortalidade infantil e juvenil, mas também a outros factores, como condições socioeconómicas, condições de trabalho e acesso a cuidados de saúde. Registe-se que o Japão apresenta o maior valor, 88 anos, e a Republica Centro Africana o menor valor, 53 anos em 2018.

Com o objetivo de estabelecer o impacto dos medicamentos na longevidade humana, *Frank R. Lichtenberg* (economista na área da saúde) realizou um estudo, em 2005, que visava estabelecer esta relação (*Lichtenberg* 2005). O estudo de *Lichtenberg* concluiu que nos últimos 15 anos do século passado a esperança média de vida no planeta cresceu cerca de 2 anos em

média, sendo que 40% desse crescimento pode ser atribuído ao desenvolvimento de novos medicamentos (Quadro 3).

IMPACTO DOS MEDICAMENTOS NA ESPERANÇA DE VIDA



Quadro 3 – Impacto dos medicamentos na esperança média de vida (fonte: EFPIA – s.d.)

Analisando todos estes factos, é fácil perceber que os medicamentos conjuntamente com medidas de saúde pública, têm tido ao longo da história, um papel contributivo muito significativo na melhoria da qualidade de vida e no aumento da longevidade humana.

3- Minerais

A palavra mineral deriva do termo em latim *minerale* que significava produto das minas. Ao longo da história este termo foi sendo usado para designar mais do que apenas o produto da extração mineira e actualmente é usado de forma muito mais abrangente. Ainda assim a definição actual de mineral, tal como muitas outras não está isenta de controvérsia.

Alguns definem mineral como: toda a substância homogénea, sólida ou líquida, de origem inorgânica e que surge, naturalmente, na crosta terrestre, normalmente com composição química definida e, que se formada em condições favoráveis, terá estrutura atómica ordenada condicionando a sua forma cristalina e as suas propriedades físicas.

Para outros, trata-se de: substância com estrutura interna ordenada (cristais), de composição química definida, origem inorgânica e que ocorre naturalmente na crosta terrestre ou em outros corpos celestes.

Assim, de acordo com o geólogo alemão *Heinz Ebert* (1907- 1983), um mineral é considerado:

“(...) i) um sólido homogéneo (quanto às suas propriedades físicas e químicas) ou que exhibe variações sistemáticas restritas; ii) de composição química definida (composições variáveis dentro de certos limites); iii) com estrutura cristalina (estrutura reticular = ordem atómica tridimensional dos seus átomos, denominado de estrutura do cristal); iv) de origem inorgânica; v) de ocorrência natural na crosta terrestre”

De acordo com o primeiro item, os minerais, com exceção do mercúrio nativo (Hg), na grande maioria são substâncias sólidas; logo estão excluídos desta definição os gases e os líquidos. A água no estado líquido e/ou gasoso, segundo alguns autores, não é considerada um mineral, no entanto apresentando-se no estado sólido, o gelo, constitui um mineral.

Relativamente ao segundo item, os minerais para serem considerados da mesma espécie, têm de ter sempre a mesma composição ou pequenas variações dentro desta. Os minerais podem ser constituídos por um elemento ou um composto químico. Como exemplo podemos referir o enxofre (S) ou a platina (Pt) entre outros, representados pelos seus respetivos símbolos químicos, enquanto que no caso da pirite (FeS₂) e da calcite (CaCO₃), por exemplo, a representação é feita pela sua fórmula química. A composição de muitos minerais varia dentro de certos limites ou intervalos, ou seja, não possuem uma composição fixa. A olivina é um claro exemplo, podendo variar desde um silicato puro de Mg₂SiO₄ (forsterite) até silicato puro de Fe₂SiO₄ (faialite).

De acordo com o terceiro item, as moléculas e átomos dos minerais estão dispostos sistematicamente e organizados de forma tridimensional em agrupamentos geométricos, que, por vezes, quando as condições são favoráveis, manifestam-se exteriormente

constituindo sólidos geométricos, ou seja, formam cristais – sendo este o critério do estado cristalino.

Segundo o quarto item na definição de mineral, são excluídos todas as substâncias que são produzidas por plantas e animais. Assim este critério estabelece que, por exemplo, o carbonato de cálcio, resultante da precipitação química, depositado no fundo dos oceanos, deve ser considerado um mineral - especificamente a calcite (CaCO_3), mas o carbonato de cálcio presente nas conchas calcárias dos moluscos conhecida como calcite biogénica, não pode ser considerado um mineral. Esta definição exclui da categoria de mineral substâncias como, o carvão, o petróleo, o âmbar, as pérolas produzida por animais, ou ainda as substâncias formadas nos rins e vesículas de animais. No entanto para alguns mineralogistas, a procedência orgânica não é um obstáculo à atribuição da designação de mineral, mas exige-se que os caracteres externos tenham desaparecido, bem como a estrutura e forma orgânica, que possam ser reveladores da origem de tal natureza. De acordo com estes parâmetros, não são considerados como minerais: as petrificações fósseis, apesar da sua matéria ser de natureza mineral e os combustíveis fósseis (hulha, petróleo), misturas pertencentes ao grupo das rochas sedimentares.

Conforme o quinto item, uma substância para ser considerada um mineral deve ser resultante de processos formativos naturais, estando excluídas assim, todas as substâncias fabricadas pelo homem. A título de exemplo, não se pode considerar o vidro, o cimento e minerais ou cristais sintéticos como é o caso do rubi sintético (Al_2O_3), da esmeralda sintética [$\text{Be}_3(\text{Cr},\text{Al})_2(\text{Si}_2\text{O}_{18})$], entre outros, pois embora apresentem composições químicas iguais às substâncias ou compostos encontrados na natureza, não são considerados minerais uma vez que são produzidos artificialmente.

Mais recentemente a IMA (*International Mineralogical Association*) estabeleceu os seguintes requisitos para que uma substância seja considerada um mineral:

i) *“Deve ser uma substância de ocorrência natural formada por processos geológicos naturais, na Terra ou em outros corpos extraterrestres”*. Isso exclui compostos gerados direta e exclusivamente por atividades humanas (antropogénicas) ou em seres vivos (biogénicos), como carboneto de tungsténio, cálculos urinários, cristais de oxalato de cálcio em tecidos vegetais e conchas do mar. No entanto, substâncias com tais origens podem ser qualificadas, se processos geológicos estiverem envolvidos na sua génese (como é o caso de evenkite, derivado de material vegetal ou a taranakite, de guano de morcego). Substâncias hipotéticas também são excluídas, mesmo se for previsto que ocorram em ambientes naturais atualmente inacessíveis como o núcleo da Terra ou outros planetas.

ii) *“Deve ser uma substância sólida na sua ocorrência natural”*. A grande exceção a esta regra é o mercúrio nativo: ainda é classificado como um mineral pelo IMA, embora cristalize apenas abaixo de -39°C . A água e dióxido de carbono não são considerados minerais, embora

sejam frequentemente encontrados como inclusões noutros minerais; mas o gelo é considerado um mineral.

iii) “*Deve ter uma estrutura cristalográfica bem definida; ou um arranjo atómico ordenado*”. Essa propriedade implica várias propriedades físicas macroscópicas, como forma do cristal, dureza e clivagem. Exclui ozocerite, limonite, obsidiana e muitos outros materiais amorfos (não cristalinos) que ocorrem em contextos geológicos.

iv) “*Deve ter uma composição química bem definida*”. No entanto, certas substâncias cristalinas com uma estrutura fixa, mas de composição variável, podem ser consideradas espécies minerais únicas. Tal é o caso da maquinawite, $(\text{Fe,Ni})_{1+x}\text{S}$ ($x = 0-0.07$), que é principalmente um sulfureto ferroso com uma fração significativa de átomos de ferro substituídos por átomos de níquel. Também algumas substâncias que possuem uma série contínua de composições podem ser arbitrariamente divididas em vários minerais. O exemplo típico é o grupo olivina $(\text{Mg}^{2+}, \text{Fe}^{2+})_2\text{SiO}_4$, cujos membros finais ricos em magnésio e ferro são considerados minerais separados (forsterite e faialite).

No entanto, tal como outras definições anteriores, estas regras são controversas e contestadas ao nível do pormenor, por outros autores. A título de exemplo, continuam a existir tentativas de classificar substâncias amorfas como minerais, também alguns defendem que nanopartículas que ocorram naturalmente devam ser consideradas.

Actualmente a presença dos minerais, na generalidade aceites pelas diversas definições, é de extrema importância, na sociedade moderna, sendo que estes desempenham um papel central em diversas áreas da sociedade. Dependemos de inúmeros minerais para as indústrias química, de construção, cerâmica, farmacêutica, metalúrgica entre tantas outras.

Os minerais encontram-se presentes tanto em tecidos como em fluidos do organismo humano. Uma vez que não são produzidos pelos seres vivos, os minerais são obtidos através da dieta. A sua presença é necessária e por vezes fundamental para os processos físico-químicos essenciais à vida pois realizam funções essenciais ao organismo humano. A maior fonte de minerais é obtida nos alimentos hortícolas e frutas, que contêm a maioria dos minerais que permitem o bom funcionamento do organismo.

Os minerais e os elementos químicos que os constituem têm um papel primordial no metabolismo, atuando como cofatores de diversas enzimas. São responsáveis por grande parte da estrutura de ossos (Ca, Mg, Mn, P, B e F), e dentes (Ca, P e F). Também na transmissão de sinais pelas células nervosas (Ca, Mg, P, Na, K) os minerais exercem funções importantes e ainda na formação das células sanguíneas (Co, Fe) bem como na regulação dos níveis de glicose do organismo (Cr). É ainda conhecido o papel do cálcio (Ca) e do potássio (K) no controlo da pressão arterial (Gharibzahedi 2017).

Em resumo, embora em quantidades muito pequenas, os minerais são essenciais à vida e ao bom funcionamento do organismo humano.

4 - Principais Minerais Utilizados na Indústria Farmacêutica

De acordo com a utilização pretendida existe uma grande variedade de minerais que são actualmente utilizados na indústria farmacêutica.

Estes minerais são sujeitos a intensos e rigorosos processos de beneficiação, tratamento e purificação de forma a poderem ser utilizados em funções específicas nos fármacos (princípio activo, excipiente, etc) que estão directamente relacionadas com as propriedades físicas e/ou químicas que apresentam.

Os minerais são utilizados na indústria farmacêutica em duas vertentes principais: nos fármacos propriamente ditos, ou na cosmética mais conhecida como farmocosmética, quando a cosmética se relaciona com a farmacologia.

A síntese de produtos farmacêuticos exige altos padrões de qualidade e segurança dos seus constituintes. Os minerais utilizados por esta indústria têm volumes muito reduzidos quando comparados por outros sectores industriais. Por essa razão o custo da exploração e beneficiação para alguns tipos de minerais não é economicamente viável para a indústria farmacêutica, se a exploração for dedicada a obter materiais em exclusivo para este sector. Quando isso acontece esta indústria, opta por análogos sintéticos. No entanto, existem muitos minerais que continuam a ser utilizados, devido à sua abundância e/ou facilidade de exploração e beneficiação, bem como devido a propriedades físicas e/ou químicas muito difíceis de mimetizar por substâncias sintéticas. Registe-se, no entanto, que a maioria dos minerais têm múltiplas utilizações, sendo em alguns casos também utilizados na indústria farmacêutica.

Dado o enorme número de minerais passíveis de serem utilizados ou constituintes de um medicamento, este trabalho irá focar-se apenas nos mais utilizados e naqueles com maior importância neste binómio mineral/medicamento.

Também devido ao baixo volume utilizado, na indústria farmacêutica, comparativamente a outras indústrias (vidro, fertilizantes, armamento, cerâmica, etc), não será considerada a quantidade explorada para este fim (medicamentos) mas apenas as principais ocorrências mundiais.

Assim nesta dissertação, por serem mais usados na indústria farmacêutica, serão abordados os seguintes minerais e elementos químicos: i) calcite, ii) ferro, iii) magnésio, iv) zinco, v) platina, vi) lítio, vii) selénio, viii) talco, ix) enxofre, x) argilominerais

4.1 – Calcite (CaCO_3)

O nome calcite, deriva do latim *calx* que significa cal. A calcite é a forma mais comum de carbonato de cálcio (CaCO_3) e é o principal constituinte do calcário. É um dos minerais mais abundantes na Terra uma vez que as rochas calcárias, cobrem quase 40 % da sua superfície. O calcário é amplamente utilizado pelas indústrias químicas e farmacêutica como fonte de calcite para a obtenção de cálcio que é utilizado posteriormente nos medicamentos e nos suplementos.

Normalmente nas grutas de calcário as estalagmites e estalactites são constituídas por calcite. Quando a calcite se dissolve, os seus sais escorrem pelas grutas e formam as estalactites e as estalagmites. A chamada água dura, é uma água encontrada em regiões ricas em calcite contendo uma alta concentração de cálcio.

A calcite é reconhecida pela sua baixa dureza na escala de *Mohs* (3) e pela sua alta reactividade com ácidos fracos, como vinagre.

A calcite é incolor ou de cor branca, quando pura, mas pode variar noutras cores (avermelhada, rosa, amarela, esverdeada, azulada, lavanda, preta ou castanha) devido à presença de diversas impurezas.

O brilho da calcite pode variar de vítreo a sub-vítreo. Muitos cristais, especialmente os incolores, são vítreos, enquanto as massas granulares, especialmente aquelas de granulação fina, tendem a ser sub-vítreas.

Como descrito anteriormente a calcite apresenta uma alta reactividade na presença de ácidos, de facto a calcite efervesce vigorosamente com ácido clorídrico diluído (muriático) o que nos permite distinguir a calcite da dolomite, dado que ambas se assemelham na aparência e na ocorrência. A dolomite efervescente apenas quando pulverizada e numa ação lenta e latente.)

De acordo com (*Klein 2012*), a calcite, para além da ocorrência em calcários, dolomites e mármore, pode também ser encontrada em:

- Veios hidrotermais (sob a forma de cristais maiores e bem formados, que são o resultado da precipitação de soluções hidrotermais ricas em cálcio).
- Conchas e recifes de corais (formados por ação biogénica, sob a forma de cristais microcristalinos constituintes de recifes e conchas).
- Cavernas (em estalactites, colunas, estalagmites e outras esculturas minerais diversas).

- Carbonatitos (como componente de rochas ígneas formadas a partir do arrefecimento de um tipo específico de magma predominantemente composto por cálcio-magma carbonatítico).

Na figura 1 podemos observar as principais características mineralógicas da calcite bem como os principais depósitos mundiais deste mineral.



Calcite (CaCO₃)

Classe Mineral - Carbonato

Brilho - Vítreo, sub-vítreo, resinoso, ceroso, nacarado

Transparência - Transparente, translúcido

Cor - Branco, amarelo, vermelho, laranja, azul, verde, castanho, cinza

Dureza - 3 (escala de Mohs)

Densidade - 2,71g/cm³

Tenacidade - Frágil

Clivagem - Perfeita

Reactividade - Alta com ácidos fracos

Ocorrência - Abundante

Minerais semelhantes - Aragonite, Dolomite



Principais depósitos mundiais

Austrália - Broken Hill

Áustria - Bad Bleinberg

Bélgica - Mont-sur-Marchienne

Espanha - Lérida

Estados Unidos - Fort Drum

Irlanda - Ballysadare

Rússia - Dalnegorsk

Figura 1 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (calcite). Fonte: Mindsat.org (s.d.)

4.1.1 – O papel do cálcio na saúde humana

O cálcio (Ca) é o elemento mais abundante no corpo humano e é fundamental em numerosos processos patológicos e fisiológicos. Este elemento é tão importante para o corpo humano que representa cerca de 2% do peso corporal (99% do qual está localizado nos ossos e dentes sob a forma de cristais de hidroxilapatite $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ e o 1% restante está distribuído por todo o organismo, existindo no sangue, músculo e meio intracelular) (Maham 2012; Pu 2016; Premaor 2016).

O cálcio está diretamente relacionado com o funcionamento do aparelho digestivo, desempenhando um papel fundamental na digestão, no tempo de trânsito intestinal e finalmente na excreção. Desta forma as necessidades que o corpo humano tem de cálcio são variáveis e dependem do estado em que se encontra o metabolismo deste mineral, metabolismo esse, que por sua vez é regulado por três mecanismos principais: absorção intestinal, reabsorção renal e remodelação óssea.

O cálcio é também um importante mediador de algumas funções na fisiologia humana. Essa mediação passa por papéis tão importantes como: o relaxamento e a contração muscular, a coagulação sanguínea e a regulação da pressão arterial. O cálcio é também um constituinte básico do osso ao fornecer rigidez à rede de colagénio do osso maduro (Gharibzahedi 2017). Desta forma o cálcio desempenha um papel fundamental na prevenção de carências e no tratamento de doenças, tais como a osteoporose, a osteomalacia, o raquitismo, entre outras (Infarmed 2018).

4.1.2 – Usos farmacêuticos

Dadas as suas características, o cálcio é utilizado em diversas classes de medicamentos e num ainda maior número de indicações. Este elemento é utilizado pela indústria farmacêutica, essencialmente, como princípio activo e como excipiente

Em 2019 estavam registadas 18 patentes de medicamentos originais que utilizam o cálcio como princípio activo em Portugal. Se somarmos a todas estas patentes, os genéricos com autorização de comercialização, chegamos facilmente à conclusão que existem em Portugal mais de meia centena de fármacos cujo princípio activo é o cálcio isoladamente ou o cálcio associado a outra(s) substâncias (fonte: INFARMED 2020).

Como princípio activo o cálcio é maioritariamente utilizado nos medicamentos nas classes dos: i) Antiácidos, ii) Antidiarreicos, iii) Suplementos (Carretero 2010).

Na classe dos antiácidos o cálcio através do carbonato de cálcio, é utilizado para elevar o pH estomacal. O carbonato de cálcio actua como antiácido ao reagir com o ácido clorídrico (HCl) libertado, por vezes em demasia, pelo estômago. Esta libertação exagerada de ácido clorídrico causa desconforto, sensação de ardor, azia, refluxo gástrico entre outras. O carbonato de cálcio estimula o consumo de H^+ , diminuindo assim o pH dos fluidos estomacais. Este processo tem como subprodutos o dióxido de carbono (CO_2), a água (H_2O) e iões Ca^{2+} . Estes subprodutos são depois eliminados pelo organismo via urina e via eructação.

Nos antidiarreicos o cálcio proveniente do carbonato de cálcio, actua no intestino. Nesse local o carbonato de cálcio fornece iões Ca^{2+} que apresentam tropismo para se ligarem a outros iões presentes no intestino, dando origem a sais insolúveis. Estes sais precipitam e ajudam a solidificar as fezes. Apesar do carbonato de cálcio não actuar na causa da diarreia, que é na grande maioria das vezes causada por um agente patogénico, atenua os sintomas da mesma, reduzindo a quantidade de água que chega ao intestino grosso, ajudando assim a diminuir a fluidez das fezes e a conseqüente frequência de evacuação.

Nos suplementos de cálcio, o principal elemento constituinte é por norma o ião Ca^{2+} . Estes suplementos actuam, fornecendo ao organismo, quantidades determinadas deste mineral, a pacientes que apresentem défice do mesmo e que podem estar em risco de desenvolver patologias tão graves como a osteoporose ou o raquitismo.

A suplementação de cálcio mais usada na saúde humana apresenta-se sob a forma de carbonato de cálcio e citrato de cálcio. O carbonato de cálcio é muito barato, mas menos bem tolerado pelo trato gastrointestinal. Por outro lado, o citrato de cálcio é melhor tolerado e mais facilmente absorvido em jejum, enquanto o carbonato de cálcio é absorvido mais facilmente se ingerido com alimentos. O citrato de cálcio é habitualmente mais recomendado a indivíduos com historial de cálculos renais.

Também como excipiente se utiliza o carbonato de cálcio. Como excipiente este mineral pode servir vários propósitos ou ser utilizado para diversos fins: i) Excipiente de dissolução e ligante, ii) Excipiente desintegrante (*Carretero 2009*).

Como agente ligante o carbonato de cálcio é utilizado para garantir a coesão entre as partículas dos comprimidos, tirando partido da sua maleabilidade. Já como agente de dissolução este mineral serve para diluir o princípio activo e conferir carga ao medicamento.

Como agente desintegrante, o carbonato de cálcio é utilizado como excipiente, dada a sua facilidade em desintegrar-se quando em presença dos ácidos estomacais, permitindo assim uma rápida absorção do princípio activo.

4.2 – Ferro (Fe)

O nome ferro tem origem no latim *Ferrum*, que significava, “ser firme, rígido”. A utilização do ferro é conhecida já desde os anos 4000 a.C. Nessa época, o ferro era obtido de meteoritos e por essa razão era extremamente raro. No século XII a.C. passou a substituir-se o bronze pelo ferro no fabrico de armas. Esta substituição aconteceu devido a melhorias na tecnologia para trabalhar o ferro. No final do século XVIII e início do século XIX o ferro começou também a ser utilizado como elemento estrutural em edifícios, pontes, etc. A primeira ponte de ferro fundido foi construída por *John Wilkinson* e *Abraham Darby* em 1779.

No princípio do século XIX, em Inglaterra, *Mathew Boulton* e *James Watt* utilizaram pela primeira vez ferro na construção de edifícios. Algumas das estruturas ou edifícios mais conhecidas do mundo foram construídas com recurso ao ferro no século XIX. Dois bons exemplos são o "Palácio de Cristal" construído para a Exposição Universal de Londres em 1851, autoria do arquiteto *Joseph Paxton*, ou a Torre *Eiffel*, em Paris, construída em 1889 para a Exposição Universal (Foto 1).

O ferro é um dos elementos mais abundantes do Universo. Sabe-se também que o ferro é relativamente abundante no Sol e noutras estrelas. Este metal é o elemento mais abundante da Terra como um todo, representando cerca de 35%, da sua constituição. Para esse facto muito contribui o núcleo da Terra, que é, essencialmente constituído por ferro e níquel (Ni,Fe). O ferro constitui 5% da crosta terrestre e é o segundo mais abundante depois do alumínio de entre os metais e o quarto em abundância, logo a seguir ao oxigénio (46,6%), silício (26,72%) e alumínio (8,13%), seguindo-se-lhe o cálcio (3,63%), sódio (2,83%), potássio (2,59%) e magnésio (2,09%). Estes elementos correspondem aproximadamente a 97,59% da massa da crosta terrestre (Hélio 2020).

Apesar de ser o quarto elemento mais abundante na crosta terrestre, raramente se encontra o ferro isolado na natureza, habitualmente ocorre em minérios combinado com outros elementos, os principais minerais de ferro são: a hematite (Fe_2O_3), a magnetite (Fe_3O_4), a siderite (FeCO_3), a limonite ($\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e a pirite (FeS_2).

Como referido, muitos dos minerais de ferro são óxidos. Para obter a redução dos óxidos e assim ser possível a extração o ferro é oxidado em forno. Nesse processo o metal é extraído por fundição com carbono (coque) e calcário. São adicionados os minerais de ferro, na presença de coque (tipo de combustível derivado da hulha), e carbonato de cálcio, (CaCO_3), que irá actuar como escorificante reagindo com as impurezas presentes.

O ferro apresenta propriedades que o tornam importante em processos químicos e físicos, no ambiente mineral e nos sistemas biológicos. É um metal de coloração prateada a cinza, maleável com propriedades magnéticas. É também um bom condutor térmico e eléctrico. É claramente o metal mais usado pelo Homem, representando cerca de 95% em peso, da produção

mundial de metais. O uso mais frequente dado ao ferro é através da sua liga metálica denominada aço. Para que uma liga de ferro seja considerada aço deve conter uma percentagem de carbono inferior a 2%. Se a percentagem de carbono for superior a 2% o ferro é denominado ferro fundido. Uma das principais desvantagens do ferro é a sua fácil oxidação, para combater este processo químico natural, são muitas vezes adicionados ao ferro outros elementos como é o caso do crómio que ajudam a combater este processo.

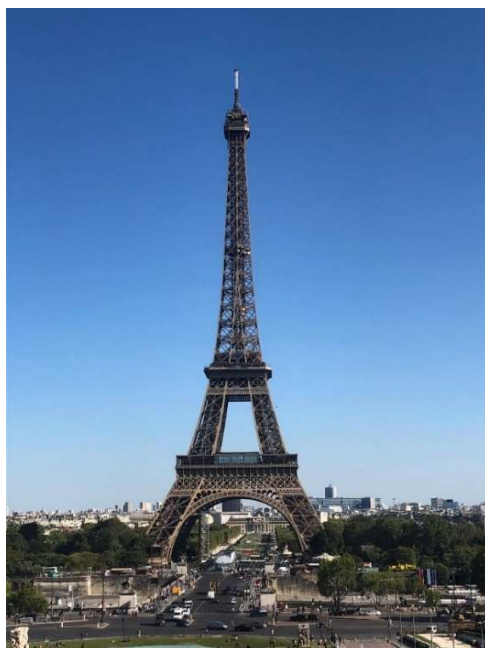


Foto 1 – Torre Eiffel (uma das estruturas de ferro mais conhecidas do mundo) fonte: acervo do autor

Na figura 2 apresenta-se as principais características mineralógicas do ferro bem como os principais depósitos mundiais.



Principais depósitos mundiais

Austrália - Emmaville, Boxhole Crater

Brasil - Sete Lagoas, Morro do Rócio

Canadá - Peace River, Great Bear Lake

China - Shaoguan, Nantong

Estados Unidos - White Hills, Goose Lake

Rússia - Mekensk, Primanych

Suécia - Västervik, Enköping



Ferro (Fe)

Classe Mineral - Metais

Brilho - Metálico

Transparência - Opaco

Cor - Cinzento, prateado, preto

Dureza - 4,5 (escala de Mohs)

Densidade - 7,3 a 7,8 g/cm³

Tenacidade - Maleável

Clivagem - Imperfeita /Justa

Magnetismo - Ferromagnético

Ocorrência - Muito abundante

Minerais semelhantes -Carltonite, Kamacite

Figura 2 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (ferro).

Fonte:Mindsat.org (s.d.)

4.2.1 – O papel do ferro na saúde humana

O ferro é um elemento essencial para a grande maioria dos seres vivos. Este metal encontra-se presente em diversos processos metabólicos. É conhecido o papel do ferro no: i)

transporte de oxigénio no sangue de mamíferos, aves e peixes (através da hemoglobina), ii) no armazenamento de oxigénio no tecido muscular (mioglobina), iii) no transporte de eletrões em plantas, animais e bactérias (citocromos), iv) para armazenamento e remoção de ferro em animais (ferritina e transferrina), v) como componente da nitrogenase (enzima das bactérias fixadoras de N₂), vi) com presença em diversas enzimas com papéis diversos - aldeído-oxidase (oxidação de aldeídos), catalase e peroxidase (decomposição de H₂O₂), e de hidrogenase succínica (oxidação aeróbica de carboidratos).

O ferro é também fundamental na resposta às infeções e inflamações. No entanto a concentração de ferro no organismo humano tem de ser bem doseada e regulada uma vez que em excesso, pode causar danos, nomeadamente nos tecidos. A deficiência (anemia) ou excesso (hemocromatose) de ferro, presente no corpo humano estão entre as perturbações de saúde mais comuns no Homem e são responsáveis por um conjunto significativo de doenças (*Abbaspour 2014; Ibanez 2016*).

A quantidade média de ferro presente no corpo humano é de cerca de 4,5 gramas (representa 0,004% do peso corporal em média), do qual aproximadamente 65% está sob a forma de hemoglobina, que transporta oxigénio molecular dos pulmões para todo o corpo, 1% presente nas várias enzimas que controlam a oxidação intracelular; e o restante armazenado em diversos órgãos (fígado, baço, medula óssea) e que é utilizado para conversão em hemoglobina.

O ferro é obtido através dos alimentos e de acordo a sua forma (orgânica ou inorgânica) é classificado em (*Maham 2012*):

- Ferro heme (disponível na forma orgânica) está presente na hemoglobina mioglobina e em algumas enzimas e é obtido principalmente nos alimentos de origem animal (fígado de animais, peixes e frutos do mar)

- Ferro não heme (forma inorgânica) não faz parte do complexo heme da hemoglobina e pode ser encontrado em enzimas não-heme e na ferritina. Está presente essencialmente nos alimentos de origem vegetal (ovos, ervilhas, feijões, lentilhas, nozes, chocolate, etc.) e em pequenas quantidades também na carne e peixe.

A hemoglobina é uma proteína composta (globina+heme) e é responsável pelo transporte do oxigénio dos pulmões para os tecidos através dos glóbulos vermelhos. Se a concentração de glóbulos vermelhos diminuir e conseqüentemente existir menor concentração de hemoglobina no organismo a quantidade de oxigénio disponível para as células dos tecidos diminui, resultando num aumento da actividade do coração e dos pulmões com o objetivo de compensar a redução de oxigénio no sangue. Uma redução acentuada da concentração de hemoglobina pode levar a alterações comportamentais e cognitivas (*Maham 2012*).

A homeostase do ferro, no corpo humano, permite manter o mesmo dentro de concentrações estáveis, nomeadamente nos tecidos e no plasma. Este mecanismo regula a absorção, do ferro obtido através da alimentação e a manutenção de reservas deste metal no

organismo. A maioria do ferro que circula no plasma é transportado para a medula óssea onde é utilizado na síntese de hemoglobina dos glóbulos vermelhos. Quando se dá a fagocitose das células sanguíneas o ferro é libertado e fica armazenado sob a forma de ferritina ou é libertado de novo para o plasma (*Means 2014*).

Tal como foi referido ao défice de ferro no corpo humano dá-se o nome de anemia e esta é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal, levando à diminuição da capacidade de transporte de oxigénio. A hemoglobina é a substância que o nosso corpo utiliza para transportar o oxigénio. Níveis baixos de hemoglobina têm como consequência imediata, a diminuição das trocas gasosas entre o sangue e as células dos tecidos.

A maioria dos estados de anemia são causados pelo défice de nutrientes necessários para a síntese normal dos glóbulos vermelhos, nomeadamente ferro, vitamina B12 e ácido fólico. A anemia causada por uma deficiência de ferro, denominada Anemia Ferropriva, é a mais comum (estima-se que mais de 90% das anemias sejam causadas por carência de ferro). Por vezes as anemias podem ter como origem outros vetores, tais como hemorragia, deficiências genéticas, doenças crónicas ou toxicidade de fármacos.

Nos estadios iniciais a anemia é normalmente confundida com fadiga e por isso de difícil de deteção. Os estados mais avançados de anemia exibem um quadro que inclui: irritabilidade, alterações de sono, falta de força, palidez, dores de cabeça, tonturas, dificuldade de concentração, tensão arterial baixa, ritmo cardíaco e respiratório acelerado, desmaios, unhas quebradiças, perda de apetite e extremidades frias. Se o quadro anémico evoluir sem tratamento, poderá resultar noutros problemas de saúde, tais como a insuficiência cardíaca, por exigir um esforço acrescido do coração (*Maham 2012*).

Ao nível oposto, ou seja, excesso de ferro no organismo, dá-se o nome de hemocromatose. A hemocromatose é uma doença genética caracterizada pelo armazenamento excessivo de ferro que resulta em lesão tecidual. As manifestações mais comuns incluem distúrbios hepáticos, miocardiopatia, diabetes, disfunção erétil e artropatia (doenças das articulações). O diagnóstico é realizado observando os níveis séricos de ferritina, ferro e saturação da transferrina, sendo posteriormente confirmado por um exame genético.

Apesar dos níveis normais de ferro no organismo serem muito mais baixos, os sintomas da hemocromatose aparecem apenas quando o ferro atinge concentrações entre 10 e 20 g no corpo humano. Este facto faz com que a doença só seja reconhecida mais tarde na vida apesar de ser uma condição adquirida geneticamente. No sexo feminino, as manifestações clínicas são incomuns antes da menopausa porque a perda do ferro na menstruação (e, às vezes, na gestação e no parto) tende a compensar a acumulação. O que torna os homens mais susceptíveis à doença pelo facto de não possuírem estes mecanismos fisiológicos para a libertação de ferro (fonte: MSDmanuals, s.d.).

4.2.2 – Usos farmacêuticos

Como vimos anteriormente o ferro é obtido e regulado no nosso organismo por processos enzimáticos e proteicos. Exceptuando os distúrbios genéticos o ferro armazenado e utilizado no nosso organismo provém quase em exclusivo dos alimentos. Assim a forma mais eficaz de prevenir a deficiências de ferro, é através de uma dieta adequada. Da mesma forma quando se pretende tratar uma concentração baixa deste elemento no organismo, recorre-se à dieta como primeira linha, utilizando alimentos com alto teor de ferro.

Por vezes é necessário suplementar os alimentos ingeridos por forma a obter concentrações de ferro no corpo humano de forma mais rápida. Para esses casos a indústria farmacêutica tem no mercado alguns suplementos de ferro que são usualmente utilizados. É o caso do sulfato ferroso, do pirofosfato férrico, do fumarato ferroso e também do pó de ferro electrolítico.

Também durante a gravidez é comum o uso de ferro como suplemento da dieta, para tratamento ou prevenção de estados anémicos muito comuns nessa condição porque muitas vezes as mulheres iniciam a gravidez com níveis insuficientes de ferro no sangue. Para além disso a anemia durante a gestação pode ser agravada por sangramentos uterinos ou placentários e sangramentos gastrointestinais. Durante esta fase da vida da mulher, para além dos riscos que a anemia traz para a mãe, existem riscos muito relevantes para o feto, nomeadamente atrasos de crescimento, parto prematuro e mesmo morte fetal. Os suplementos de ferro têm habitualmente duas apresentações, oral e intravenosa. A forma mais comum de administração é a via oral excepto quando as circunstâncias exigem um tratamento intravenoso (*Abbaspour 2014*). A indústria farmacêutica tem disponível no mercado uma ampla variedade de fármacos usados para o tratamento e prevenção de anemias provocadas por carências de ferro.

4.3 – Magnésio (Mg)

O nome magnésio vem do grego *Magnésia*, uma região da *Tessália* na Grécia onde o mineral magnésia alba foi encontrado pela primeira vez. O escocês *Joseph Black*, reconheceu o magnésio como um elemento químico em 1755 e foi isolado pela primeira vez em 1808 por Sir *Humphry Davy*, que evaporou o mercúrio de um amálgama de magnésio feito pela electrólise de uma mistura de magnésia húmida e óxido de mercúrio.

O magnésio é o oitavo elemento mais abundante na crosta terrestre representando 2,5% da sua constituição e é, depois do alumínio e do ferro, o terceiro metal estrutural mais abundante. Ocorre como carbonato (magnesite - $MgCO_3$ e dolomite - $CaMg (CO_3)_2$) e em muitos

silicatos comuns, incluindo o talco, a olivina e a maioria dos tipos de amianto. Também pode ser encontrado como hidróxido (brucite), cloreto (carnalite, $\text{KMgCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) e sulfato (quieserite). É distribuído em minerais como serpentine e crisólite. A água do mar contém cerca de 0,13% de magnésio, principalmente na forma de cloreto dissolvido, e que lhe confere o seu sabor amargo característico.

O magnésio é comercialmente produzido por eletrólise de cloreto de magnésio (MgCl_2), sendo processado principalmente a partir da água do mar e pela redução direta de seus compostos com agentes redutores adequados (*Hanusa 2015*).

No passado o magnésio era usado para fitas e pó de flash fotográfico, porque, quando finamente moído, queima no ar com uma luz branca intensa. Essa característica faz com que, ainda nos dias de hoje o magnésio seja utilizado em dispositivos explosivos e pirotécnicos. Também na indústria aeroespacial é muito utilizado devido à sua baixa densidade (apenas dois terços da do alumínio).

Mas como o magnésio apresenta baixa resistência estrutural na sua forma pura, é utilizado principalmente sob a forma de ligas, nomeadamente com 10% ou menos de alumínio, zinco e manganês que visam melhorar a sua dureza, resistência à tração e capacidade de ser fundido e soldado. As ligas de magnésio são usadas em peças de aeronaves, espaçonaves, máquinas, automóveis, ferramentas portáteis e eletrodomésticos.

O magnésio é o metal estrutural mais fácil de trabalhar mecanicamente e é frequentemente utilizado, quando um grande número de operações, cuja finalidade seja atribuir formato à matéria-prima, são necessárias.

A condutividade térmica e elétrica do magnésio e o seu ponto de fusão são muito semelhantes aos do alumínio. O magnésio é resistente à maioria dos álcalis, mas é prontamente atacado pela maioria dos ácidos. Em temperaturas normais, é estável no ar e na água devido à formação de uma fina película protetora de óxido, mas é atacado pelo vapor. O magnésio é um poderoso agente redutor e é usado para produzir outros metais a partir de seus compostos (por exemplo, titânio, zircônio) (*Hanusa 2015*).

O magnésio possui uma coloração prateada brilhante, este brilho perde-se quando se expõe o magnésio ao ar, por se formar óxido de magnésio. Este elemento quando se encontra pulverizado e exposto ao ar é extremamente inflamável produzindo uma chama branca. Reage com a água apenas se estiver em ebulição, formando hidróxido de magnésio e libertando hidrogénio. O magnésio deve ser manipulado com precaução pois em contacto com o ar reage rapidamente, libertando calor.

Na figura 3 apresenta-se as principais características mineralógicas do magnésio bem como os principais depósitos mundiais.



Magnésio (Mg)

Classe Mineral - Metais
Brilho - Metálico
Transparência - Opaco
Cor - Branco metalizado
Dureza - 2,5 (escala de Mohs)
Densidade - 1,72 g/cm³
Tenacidade - Maleável
Clivagem - Pobre / Indistinta
Reactividade - Reactivo à maioria dos ácidos
Ocorrência - Abundante



Principais depósitos mundiais

China - *Mina Batai*
Costa Rica - *Alajuela Province*
França - *Mont Dore*
Rússia - *Vilyui River Basin*
Tujiquistão - *Gissar Range*

Figura 3 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (magnésio).
Fonte: Mindsat.org (s.d.)

4.3.1 – O papel do magnésio na saúde humana

O magnésio é um dos eletrólitos que está presente no corpo humano (minerais que carregam uma carga eléctrica quando dissolvidos em líquidos corporais). Mas a maioria do

magnésio no organismo não tem carga eléctrica e liga-se a proteínas ou é armazenado nos ossos. Este elemento é fundamental desde o embrião até à fase adulta.

Metade do magnésio contido no corpo humano está localizado nos ossos. Por sua vez o sangue contém muito pouco magnésio. Este elemento é fundamental na formação dos ossos e dentes e para o funcionamento normal dos nervos e dos músculos. Também diversas enzimas corporais dependem do magnésio para funcionarem normalmente. O magnésio também está intimamente relacionado com o metabolismo do cálcio e do potássio.

Os níveis de magnésio presentes no sangue dependem, na sua maioria do equilíbrio entre o magnésio obtido através de alimentos e a excreção na urina e nas fezes e em menor medida com a quantidade total de magnésio armazenada no organismo (*Lewis 2018*).

Os produtos hortícolas bem como o feijão, os cereais integrais e ainda algumas águas são as principais fontes de ingestão de magnésio para o corpo humano.

O défice de magnésio é conhecido por hipomagnesemia. Habitualmente níveis baixos de magnésio estão relacionados com baixo consumo de alimentos ricos neste elemento ou porque o intestino não consegue absorver nutrientes normalmente (um quadro clínico denominado má absorção). Por vezes, a hipomagnesemia também surge porque os rins ou intestino realizam uma excreção excessiva de magnésio.

A hipomagnesemia pode também ser causada por: i) o consumo de grandes quantidades de álcool, o que reduz o consumo de alimentos e aumenta a excreção de magnésio, ii) diarreia prolongada o que aumenta a excreção do magnésio iii) níveis elevados de aldosterona, vasopressina (hormona antidiurética) ou de hormonas tiroideas, o que aumenta a excreção de magnésio, iv) medicamentos que aumentam a excreção do magnésio, tais como os diuréticos, alguns medicamentos antifúngicos e o medicamento quimioterápico cisplatina, v) uso crónico de um inibidor da bomba de prótons (usados para reduzir o ácido do estômago), vi) amamentação, que aumenta as necessidades de magnésio (*Lewis 2018*).

Os sintomas da hipomagnesemia são habitualmente, náuseas, vómitos, sonolência, fraqueza, alterações na personalidade, espasmos musculares, tremores e perda de apetite. Em casos graves a hipomagnesemia pode causar convulsões, especialmente em crianças.

O diagnóstico é feito à base de análises sanguíneas que indicam qual nível o de magnésio. O tratamento passa pela administração de magnésio por via oral, intravenosa ou intramuscular quando os sintomas são muito persistentes. O magnésio costuma fazer parte do tratamento padrão no alcoolismo.

O excesso de magnésio presente no corpo humano é conhecido por hipermagnesemia e é, felizmente, incomum. Esta hipermagnesemia surge quando uma pessoa com insuficiência renal recebe sais de magnésio ou toma medicamentos que contêm magnésio (antiácidos ou laxantes).

A hipermagnesemia pode causar: i) fraqueza muscular, ii) pressão arterial baixa, iii) comprometimento da respiração (Lewis 2018).

Em quadros de maior gravidade a hipermagnesemia, pode provocar a paragem cardíaca.

O diagnóstico, tal como no caso da hipomagnesemia, é realizado com recurso a análises sanguíneas que indicam o nível de magnésio presente no organismo. O tratamento é feito à base de gluconato de cálcio por via intravenosa e através de diuréticos também por via intravenosa e têm como objetivo aumentar a excreção de magnésio dos rins. No entanto, se os rins não estiverem a funcionar correctamente ou se a hipermagnesemia for grave, a diálise é normalmente necessária.

4.3.2 – Usos farmacêuticos

Como referido anteriormente o magnésio é obtido naturalmente através da dieta e por essa razão a indústria farmacêutica dedicou-se a obter e estudar suplementos de magnésio ou, outros combinados em que este elemento tenha um papel fundamental, cujo objetivo é actuar nas situações de hipomagnesemia.

Estes suplementos têm diversas aplicações e muitas vezes apenas são prescritos quando um sintoma, relacionado com este défice de magnésio se torna persistente. É o caso da necessidade de actuar na redução da pressão arterial ou na estabilização do miocárdio uma vez que o magnésio relaxa a musculatura lisa dos vasos cardíacos e actua na dilatação das coronárias. Desta forma os suplementos à base de magnésio, para este efeito o sulfato de magnésio, melhoram a contratibilidade do miocárdio e reduzem a probabilidade de ocorrência de espasmos coronarianos, inibindo ainda a agregação plaquetária (Ramirez 2017).

Também no caso dos sintomas de pirose (azia), enfartamento ou flatulência existem suplementos farmacológicos cuja substância activa principal é o magnésio. É o caso do hidróxido de magnésio.

Na prática, tanto o hidróxido de magnésio assim como o sulfato de magnésio e também o óxido de magnésio são os sais mais usados nas suplementação terapêutica de magnésio.

Existem ainda outros princípios activos, disponíveis no mercado português, à base de magnésio, tais como aspartato de magnésio, o cloreto de magnésio, o lactato de magnésio e o pidolato de magnésio, estes mais usados na fraqueza, fadiga, náuseas e câibras provocadas por uma concentração insuficiente de magnésio no organismo (fonte:INFARMED - s.d.).

4.4 – Zinco (Zn)

O nome zinco deriva do latim *zincum* e a autoria do nome é atribuída ao médico suíço-alemão *Paracelso* (1493-1541). O zinco é um metal pouco abundante na crosta terrestre. De facto, estatisticamente, cada tonelada da crosta terrestre apresenta em média, 65 gramas de zinco.

As ligas metálicas de zinco são conhecidas e utilizadas há muitos séculos e têm acompanhado a história do Homem. Em Israel foram encontradas peças de latão que possuíam 87% de zinco, datadas de 1400-1000 a.C. Existem também algumas evidências de que os gregos sabiam da existência do zinco e davam-lhe o nome de *pseudargyras*, ou “falsa prata”, no entanto não possuíam os métodos para o produzir em quantidade. Pelo contrário, os romanos em 200 a.C. produziam quantidades consideráveis de latão, uma liga de zinco e cobre, aquecendo uma mistura de óxido de zinco e carvão coberto com pedaços de cobre metálico. A produção de latão era o único uso que os romanos davam ao zinco. Um milénio depois de Cristo existem relatos, numa obra indiana de autor desconhecido, da obtenção de zinco através da extração e fusão. A compreensão de que, para fazer o zinco, era necessário produzir o metal como um vapor e depois condensá-lo foi alcançado também na Índia no século XIII ou XIV.

Os metalúrgicos da China alcançaram a produção em grande escala de zinco no século XVI. No Ocidente, esse princípio foi aplicado pela primeira vez em Inglaterra em 1743, sob a liderança do metalúrgico *William Champion*. Mais tarde em 1746 o químico alemão *Andreas Sigismund Marggraf* isolou o elemento zinco. Embora o alemão não tenha sido o primeiro a fazê-lo, é atribuído a *Marggraf* a descrição do processo e o estabelecimento da teoria básica. No final do século XVIII na Bélgica e na Polónia, foram feitas melhorias significativas nos fornos e o processo permaneceu inalterado, até que um processo eletrolítico foi desenvolvido em 1917 (*fonte: Encyclopedia Britannica sd*).

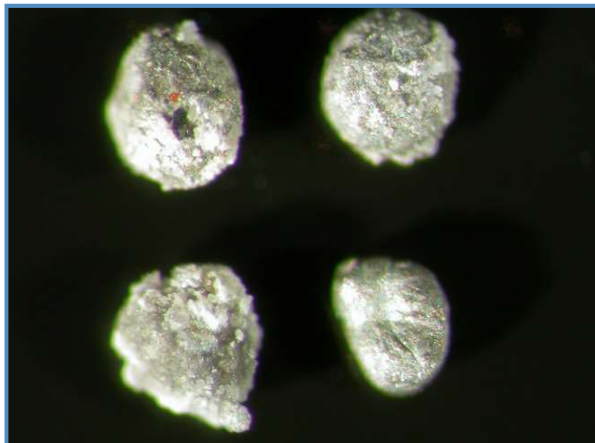
A esfalerite (Zn, Fe)S, que tem origem na palavra grega *sphaleros* (enganoso) é um mineral composto por sulfureto de zinco. Também chamada de blenda, o seu nome provém do alemão *blender*, que significa enganar.

Actualmente, o zinco é produzido oxidando os minérios de sulfureto e, em seguida, lixiviando o produto oxidado em ácido sulfúrico ou fundindo-o num forno. Posteriormente, o zinco é obtido da solução de lixiviação por eletrólise ou condensado do gás do forno e destilado das impurezas.

O zinco é utilizado principalmente na galvanização do ferro e do aço protegendo-os contra a corrosão mas também na fabricação de latão e outras ligas para fundição sob pressão. A galvanização, é realizada por imersão a quente, ou por eletro galvanização. O próprio zinco forma um revestimento impermeável quando exposto à atmosfera e é mais resistente ao ambiente comum do que o ferro uma vez que corrói a uma taxa muito menor.

O zinco possui uma cor branco-azulada. À temperatura ambiente é bastante resistente à deformação plástica, resistência que diminui com o aumento da temperatura. Arde com uma chama verde-azulada e não sofre alterações nos ambientes secos. Já em ambientes com teores de humidade mais elevados, forma um óxido superficial protetor contra a corrosão.

Na figura 4 apresenta-se as principais características mineralógicas do zinco bem como os principais depósitos mundiais.



Zinco (Zn)

- Classe Mineral** - Metal de transição
- Brilho** - Metálico
- Transparência** - Opaco
- Cor** - Branco azulado metalizado
- Dureza** - 2 (escala de Mohs)
- Densidade** - 6,9 a 7,2 g/cm³
- Tenacidade** - Frágil
- Clivagem** - Perfeita
- Reactividade** - Reactivo a ácidos não oxidantes
- Ocorrência** - Pouco Abundante



Principais depósitos mundiais

- Austrália** - Brunswick
- China** - Qianxinan, Yili Hasake
- Casaquistão** - Aiyrtau
- Estados Unidos** - Klamath Mountains
- Noruega** - Indre Fosen
- Rússia** - Koryak Mountains, Nizhnii Tagil

Figura 4 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (zinco).
Fonte: Mindsat.org e Mont Isa mines (s.d.)

4.4.1 – O papel do zinco na saúde humana

O zinco é um oligoelemento essencial ao organismo e a sua presença é fundamental para que o mesmo se mantenha saudável. Em média o corpo humano possui cerca de 2 a 3 mg de zinco, sendo que a maioria desta concentração está localizada nos músculos, ossos, fígado e rins. No entanto, o zinco está presente em todos os tecidos embora em concentrações menores.

O papel que o zinco desempenha é essencial para inúmeras funções biológicas. É componente de mais de 100 enzimas, incluindo algumas implicadas na formação de ácido ribonucleico (RNA) e ácido desoxirribonucleico (DNA). O zinco também é essencial para um desenvolvimento normal da gravidez, bem como para o crescimento durante a infância e adolescência, uma vez que as enzimas de que faz parte se encontram envolvidas em processos de crescimento (*Bylund 2017*). Assim é fácil entender que este elemento é parte fundamental na mediação de diversas funções no organismo humano que vão desde o metabolismo, ao crescimento celular, passando pelo papel que desempenha para que as células convertam um tipo de sinal ou estímulo em outro (transdução).

A concentração de zinco no sangue está dependente da alimentação. A grande maioria do zinco consumido na dieta não é absorvido. Alimentos como ovos, moluscos, carne, leite e fígado são ricos em zinco.

A deficiência de zinco no corpo humano tem muitas causas, que incluem várias doenças, alcoolismo e uso de diuréticos. Os sintomas vão desde a perda de apetite à queda de cabelo e também perda de paladar assim como terem a sensação de lentificação.

O diagnóstico é feito através de uma análise à urina onde se determina a concentração de zinco presente. O tratamento mais comum passa pela ingestão por via oral de suplementos deste elemento. Uma dieta pobre em zinco, é rara nos países desenvolvidos e conseqüentemente também o seu déficit por esta causa. Esta deficiência de zinco é mais comum entre as pessoas idosas que vivem em instituições e nas pessoas acamadas (*Johnson 2018*).

O excesso de zinco no organismo é muito raro uma vez que o corpo humano tem a capacidade de eliminar facilmente este elemento. Geralmente quando ocorre, o excesso de zinco é resultado do consumo de alimentos ácidos ou de bebidas enlatadas em recipientes com revestimento de zinco (galvanizadas). Os sintomas de excesso de zinco mais comuns são, náuseas, vômitos e diarreia. O consumo excessivo e prolongado de zinco, provoca anemia e pode afetar o sistema imunológico. O tratamento passa por introduzir alterações nutricionais com o objectivo de reduzir o consumo de zinco.

4.4.2 – Usos farmacêuticos

Como anteriormente exposto, níveis elevados de zinco no organismo são raros e quando ocorrem, são facilmente corrigidos com alterações nutricionais. Assim a indústria farmacêutica desenvolve suplementos de zinco para indivíduos com carência deste elemento sejam eles provocados por deficiências alimentares ou por patologias.

Uma dessas patologias é a acrodermatite enteropática, uma doença hereditária rara, caracterizada pela incapacidade de absorver o zinco. No caso da acrodermatite enteropática, 30 a 150 mg/dia de sulfato de zinco, são o tratamento padrão. Também no tratamento da doença de Wilson, doença causada pelo acumular de cobre nos tecidos, o zinco é utilizado com bons resultados, uma vez que a presença deste elemento reduz a absorção de cobre (*Roberts 2019*). O zinco é também muito utilizado no retardar da perda de visão por danos na retina (degeneração macular) relacionada com a idade.

Nos países subdesenvolvidos, a suplementação à base de zinco no primeiro ano de vida tem demonstrado resultados muito positivos na diminuição da mortalidade infantil ajudando a combater a diarreia nas crianças desnutridas e as infecções respiratórias. A suplementação com zinco tem também demonstrado resultados positivos, na artrite, na infertilidade, na anemia falciforme, na talassemia, na anorexia nervosa e também nas constipações embora com menor evidência (*Scholar 2009*).

Em Portugal existem inúmeros suplementos à base de zinco, como é o caso do sulfato, gluconato ou acetato de zinco ou multivitamínicos que na sua constituição possuem zinco associado a outros elementos e vitaminas (fonte: INFARMED e MAFDR - s.d.).

4.5 – Platina (Pt)

O nome platina é originário da língua espanhola e significa literalmente “pequena prata”. A primeira referência conhecida sobre o uso da platina data de 700 a.C., onde este metal foi encontrado como constituinte de um guarda-jóias descoberto na cidade Tebas, no Egito.

Este elemento era conhecido dos povos da América do sul que o utilizavam como prata. Na europa existem registos da existência de platina datados do século XVI. Apesar desses registos, a platina ficou conhecida na Europa, quando em 1735 o navegador espanhol *Antonio de Ulloa* chegou à América do Sul.

A sua comercialização apenas começa em 1824, quando nos Montes Urais são descobertas grandes reservas de platina.

A platina é um elemento muito escasso. Em média a crosta terrestre possui 5 miligramas de platina por tonelada. A platina, é considerado o metal mais precioso do nosso planeta em virtude da sua raridade. Como apenas são produzidas poucas toneladas ano, (em 2018 foram produzidas apenas cerca de 180 toneladas) a platina é também o metal mais caro tendo valores superiores ao do ouro.

A platina nativa é encontrada em grãos arredondados ou achatados que se denominam pepitas de platina, mas geralmente encontra-se associada a outros metais, tais como o titânio, o ósmio, o irídio, entre outros. Na forma combinada, é encontrada principalmente no mineral sperrilita $PtAs_2$. Actualmente, devido às missões espaciais levadas a cabo na Lua, sabe-se que este satélite natural do nosso planeta, contém na sua crosta, elevadas concentrações de platina mas sem viabilidade de exploração por agora (*Woods 2004*).

As ligas de platina são indispensáveis nos laboratórios e são utilizadas em eletrodos, cadinhos e pratos nos quais os materiais podem ser aquecidos a altas temperaturas. A platina é também usada para contactos eléctricos e pontos de faísca porque resiste a altas temperaturas e ao ataque químico de arcos eléctricos. Apesar dessas utilizações, a platina, é utilizada na sua grande maioria (cerca de 45%), na construção de conversores catalíticos, utilizados no controle das emissões poluentes e nas joias e as ligas dentárias (cerca de 30%).

Os medicamentos anticancerígenos também consomem parte da platina assim como os pinos cirúrgicos que utilizam a platina combinada com o irídio. A título de curiosidade é conhecida a utilização desta liga no protótipo de quilograma padrão internacional de massa, assim como a barra de protótipo de metro do Sistema Internacional (*Loferski 2011; Gupta 2010*).

A platina apresenta cor branca-acinzentada e aspecto opaco. No seu estado nativo é um material maleável e dúctil, sendo que entre os metais puros é o mais dúctil apesar de ser menos maleável que o ouro. A sua dureza é superior à do ferro (*Lagowski 2004*). Este metal, considerado um metal nobre e como tal apresenta baixa reatividade e tem uma extraordinária resistência à corrosão, mesmo sob altas temperaturas.

Na figura 5 apresenta-se as principais características mineralógicas da platina bem como os principais depósitos mundiais.



Platina (Pt)

Classe Mineral - Metal de transição
Brilho - Metálico
Transparência - Opaco
Cor - Branco acinzentado metalizado
Dureza - 4 a 4,5 (escala de Mohs)
Densidade - 14 a 19 g/cm³
Tenacidade - Maleável
Clivagem - Irregular
Reatividade - Baixa
Ocorrência - Escasso



Principais depósitos mundiais

Africa do sul - Mogalakwena, Vryburg
Austrália - Fijfield, South Alligator River
Brasil - Itabira
Irlanda - Croghan Kinshela Mountain
Estados Unidos - Aniak Mining District, Yentna Mining District
Russia - Koryak Upland

Figura 5 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (platina).
Fonte: Mindsat.org e Mogalakwena mines (s.d.)

4.5.1 – O papel da Platina na saúde humana

Os efeitos da platina na saúde humana dependem fortemente do tipo de ligações formadas biologicamente e do nível de exposição e imunidade da pessoa que é exposta. A

exposição à platina não é comum e isto deve-se ao facto das concentrações de platina no solo, água e ar apresentarem valores muito baixos. Ainda assim a exposição de curto prazo, nomeadamente aos sais de platina, pode causar irritação na garganta, nariz e olhos.

Contrariamente aos sais de platina, o metal platina tem um nível de perigosidade para os humanos muito baixo. No entanto os primeiros podem causar diversos malefícios para o organismo, nomeadamente: i) alterações de DNA, ii) neoplasias, iii) reações alérgicas da pele e mucosas, iv) danos auditivos, v) lesões em alguns órgãos nomeadamente medula óssea, rins e intestinos.

Como exposto os efeitos toxicológicos da platina em humanos estão confinados a alguns de seus complexos sais, nomeadamente o sal de haleto. Os efeitos adversos à saúde dos complexos de sal de halogeneto são caracterizados por sensibilização (capacidade de provocar reação); esses compostos estão entre os sensibilizadores mais potentes conhecidos. Tal sensibilização foi relatada quase exclusivamente em ambientes ocupacionais. Já em 1911 um relatório descrevia a irritação no nariz e na garganta e a dificuldade em respirar dos trabalhadores de um estúdio fotográfico, que manuseavam papel tratado com complexos sais de platina. Num estudo realizado em refinarias britânicas, mais de metade dos trabalhadores expostos a sais de platina complexos exibiram espirros repetidos, rinorreia, aperto no peito, sibilos, falta de ar e cianose, enquanto uma proporção desses também desenvolveu dermatite eritematosa escamosa com urticária (*Hunter 1945*).

Estudos subsequentes mostraram um padrão semelhante após a exposição ocupacional a sais de platina complexos, e a sintomatologia incluiu lacrimejamento, espirros, rinorreia, tosse, dispneia e cianose características de asma grave, dermatite de contato e urticária. Esta condição recebeu o nome de hipersensibilidade ao sal de platina. O intervalo entre o contato com a platina e o desenvolvimento dos sintomas variou de algumas semanas a vários anos, sendo que os sintomas pioram com o aumento da duração e intensidade da exposição e desaparecem inicialmente após a remoção da exposição. Ainda assim têm tendência a persistir após períodos de exposição mais longos (*Kazantzis 1990*).

A principal via de entrada da platina no corpo humano é através da dieta com uma ingestão alimentar média estimada de 1,44 µg /dia sendo que os alimentos com maiores concentrações de platina, são os ovos e as vísceras seguidas da carne. Actualmente é conhecida a acumulação de platina nas raízes das plantas. No entanto ainda não são conhecidos os efeitos na saúde humana da ingestão dessas raízes.

Como se conclui a platina está presente no organismo mas em quantidades muitíssimo pequenas e que são obtidas através da dieta. Em termos ambientais o ser humano está exposto à platina existente no ambiente, mas apenas concentrações elevadas e nomeadamente dos sais deste elemento parecem produzir efeitos nocivos no Homem.

4.5.2 – Usos farmacêuticos

A indústria farmacêutica utiliza a platina, na sua quase totalidade, no desenvolvimento de medicamentos usados no tratamento de neoplasias. Na área da oncologia este elemento é amplamente utilizado e faz parte de uma classe de medicamentos anticancerígenos, que actua no ADN humano (*Alonso 2015; Edwards 2018; Pais 2018*).

No século XIX (1844) o químico italiano, *Michele Peyrone*, descobriu acidentalmente que a platina possuía propriedades antineoplásicas, ou seja que inibe o desenvolvimento de tumores. Esta descoberta permitiu que na década de 1960, os quimioterápicos de platina, fossem desenvolvidos. A pesquisa continuou e em 1971, o primeiro paciente humano com cancro foi tratado com medicamentos contendo platina. Actualmente a quimioterapia é o principal pilar no tratamento do cancro. A quimioterapia tem tido um papel fundamental e determinante no tratamento de inúmeras doenças neoplásicas malignas. Esta abordagem terapêutica tem sido o principal recurso médico para cancros tão variados como os cancros do pulmão, ovário, mama, útero, bexiga, cólon, cabeça e pescoço, entre outros (*Imran 2018; McQuade 2018*).

Hoje, cerca de 50% dos pacientes com cancro recebem tratamentos que incluem este metal raro.

A cisplatina e outras drogas contra o cancro à base de platina, destroem as células tumorais ligando-se a fitas de DNA, interferindo na replicação do mesmo. Isso ativa os mecanismos de reparação do DNA dessas células, no entanto se o dano for muito extenso para ser reparado, a célula sofre apoptose (suicídio programado). Apesar deste processo as células cancerosas criam, por vezes, resistência aos fármacos e evitam a morte celular através de processos de excreção das substâncias farmacológicas antes do dano ao DNA “maligno” ser muito extenso (*Johnstone 2016*). Devido a essas resistências a indústria farmacêutica procura continuamente medicamentos mais eficazes. Os mais recentes, contendo sistemas de entrega, são muito eficazes no combate às células cancerosas. São conhecidos como sistemas de "ameaça dupla" - drogas contendo platina dentro de um sistema de distribuição de platina. Essas chamadas "ogivas" de platina têm como alvo as células cancerosas e podem ser programadas de várias maneiras.

Como as células cancerosas se dividem muito rapidamente, elas precisam de uma quantidade de nutrientes, tais como a glicose ou o ácido fólico mais elevada do que o normal. Por vezes estes sistemas de entrega contendo estas “ogivas” de platina são desenhados para procurar no organismo essas características e depositar os medicamentos diretamente nas células. Uma vez dentro das células, a platina com outras drogas quimioterápicas têm por função evitar que as células cancerosas se dividam continuamente. Outro benefício em usar esses sistemas de nano-entrega é que eles podem permanecer na corrente sanguínea por períodos mais longos, levando a uma melhor distribuição e libertação prolongada dos medicamentos.

Os compostos de platina são de uso isolado ou em combinação com outras drogas quimioterápicas. Os efeitos adversos da terapia com platina incluem efeitos gerais de dano às células (náuseas e vômitos), diminuição da produção de células sanguíneas e plaquetas na medula óssea (mielossupressão) e diminuição da resposta à infecção (imunossupressão). Alguns efeitos adversos específicos incluem nefrotoxicidade e neurotoxicidade.

A cisplatina, carboplatina e a oxaliplatina estão entre as moléculas à base de platina mais utilizadas, existindo ainda a nedaplatina, a heptaplatina e a lobaplatina entre outras, todas com padrões de tratamento, eficácias e toxicidades diferentes.

A cisplatina é atualmente usada para tratar câncros do testículo, ovário, pulmão, bexiga e cabeça e pescoço. Embora apresente uma eficácia considerável deve ser usada com cautela. A cisplatina é extremamente nefrotóxica (danifica os rins) e requer aumento da ingestão de água antes, durante e após a terapia. A cisplatina também está associada a náuseas e vômitos graves em quase todos os pacientes. Se a náusea e o vômito não puderem ser controlados, a dose de cisplatina pode precisar ser reduzida ou interrompida completamente. Esta substância apresenta um baixo nível de mielotoxicidade (supressão da medula óssea). Os pacientes em terapia com cisplatina também devem ser testados para níveis baixos de magnésio e cálcio no sangue. Podem ainda surgir problemas de audição, níveis de glóbulos vermelhos e brancos deficientes, função plaquetária aumentada, função hepática e estado neurológico alterados.

A carboplatina é um derivado da cisplatina e é usada principalmente no tratamento do cancro de ovário em estágio avançado. É por vezes também usada como substituta da cisplatina para tratar o cancro de pequenas células do pulmão. A carboplatina tem efeitos colaterais ligeiramente diferentes da cisplatina. Por norma apresenta menos nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade, náuseas e vômitos. No entanto, a carboplatina é mais mielotóxica, que costuma ser a razão mais comum para a redução da dose nos pacientes.

A oxaliplatina pertence a uma nova classe de compostos à base de Platina e tem sido uma alternativa muito eficaz a várias neoplasias malignas que não respondem bem à cisplatina. A oxaliplatina é usada com outras drogas no estágio III (critérios de *Duke*) do cancro do cólon após a remoção completa do cancro primário e no tratamento do cancro colorretal avançado. Os efeitos adversos são aqueles da cisplatina e carboplatina, e também incluem fibrose pulmonar (*Johnstone 2016*).

Como se pode concluir, os fármacos existentes que utilizam platina são de uso quase exclusivo, da oncologia e produzem efeitos conhecidos e benéficos para os doentes oncológicos, sendo que devem ser usados com precaução dada a natureza da sua actuação a nível do DNA celular, assim como a inespecificidade que ainda apresentam em algumas situações. Apesar de serem uma importante arma terapêutica ao dispor da medicina, a toxicidade destes fármacos, apesar de esperada, pode em algumas situações, provocar episódios graves. Esta toxicidade, que pode ser aguda ou crónica, juntamente com alguns efeitos adversos são os principais factores que contribuem para alterações da dose do tratamento, atrasos e até término do mesmo.

4.6 – Lítio (Li)

O nome lítio tem origem na palavra grega *lithos* que significava pedra. Este elemento foi descoberto pelo químico sueco, *Johan August Arfwedson* em 1817. O lítio ficou conhecido quando *Arfwedson* analisava e realizava algumas experiências com o mineral, recentemente descoberto na época, a petalite ($\text{LiAlSi}_4\text{O}_{10}$). A lepidolite e a espodumena juntamente com a petalite constituem as principais fontes de lítio.

A partir de 1855, através da electrólise do cloreto de lítio (LiCl) passou-se a produzir lítio em quantidades consideráveis. Esta descoberta deu origem à produção comercial de lítio no ano de 1923 na Alemanha, através de um processo que continua a ser utilizado nos dias de hoje e que envolve a fundição dos sais de cloreto de lítio e de cloreto de potássio (*Garrett 2004*).

O lítio tem tido diversos usos ao longo da história. Se na segunda guerra mundial foi usado como lubrificante nos motores dos aviões pelo alto ponto de fusão, já durante os anos da guerra fria a procura por lítio aumentou consideravelmente, com a produção em larga escala de armas nucleares. O lítio era utilizado no interior das bombas de hidrogénio sob a forma de deutério de lítio. Com o fim da guerra fria a procura de lítio diminuiu. No século XXI o lítio explorado tem como destino, em grande parte, a indústria das baterias iónicas de lítio (*Kogel 2006*).

Para além da, lepidolite e da espodumena o lítio também é encontrado em depósitos de salmoura e como sais em fontes minerais. A sua concentração na água do mar é de 0,1 a 0,25 ppm. Nas fontes hidrotermais a sua concentração é mais elevada (7 ppm). O lítio constitui cerca de 0,002% da crosta terrestre.

O lítio é o mais leve dos metais e exhibe as mesmas características dos metais alcalinos mais comuns, sódio e potássio. Assim, o lítio flutua na água (apresenta metade da densidade da mesma), é altamente reativo com ela. Devido à sua elevada reactividade, o lítio não é encontrado no seu estado nativo na natureza. Arde com cor vermelha que passa a branca se a combustão for mais brusca. Embora o lítio seja, geralmente, encontrado disperso na Terra, ele apresenta maior concentração no granito. O carbonato de lítio (Li_2CO_3) exhibe a notável propriedade de solubilidade retrógrada; é menos solúvel em água quente do que em fria. É habitualmente mantido em óleo mineral porque reage com a humidade do ar.

O lítio ocorre naturalmente em águas superficiais. As suas concentrações, diferem dependendo da região geográfica e estão claramente correlacionadas com os recursos naturais de uma determinada região. A concentração de lítio nas águas permanece constante com o passar do tempo. O pequeno raio dos iões Li^+ e sua alta hidratação são as propriedades que permitem assumir que eles são estáveis e não reagem quimicamente com outros compostos durante a aeração, filtração de areia, ou no sistema de distribuição ou nas instalações de água. Portanto, lítio, em várias concentrações, pode ser detectado na água potável (*Kapusta 2011*). As concentrações típicas de lítio em água doce variam de 1 a 10 $\mu\text{g/L}$, enquanto que na água do

mar o lítio situa-se em valores de concentração entre 140 a 200 µg/L. Concentrações atingindo aproximadamente 200 µg/L já foram encontradas na água potável das regiões do Texas (EUA), na Grécia, no Japão, em Inglaterra e em Itália (Gaillardet 2003).

A ampla ocorrência de lítio em plantas resulta em uma ampla, embora de baixo nível, distribuição de lítio em animais. Os sais de lítio têm efeitos complexos quando absorvidos pelo corpo. Eles não são altamente tóxicos, embora níveis elevados possam ser fatais (James 2015).

Na figura 6 apresenta-se as principais características mineralógicas do lítio bem como os principais depósitos mundiais.



Lítio (Li)

Classe Mineral - Metal
Brilho - Metálico
Transparência - Opaco
Cor - Prateado
Dureza - 0,6 (escala de Mohs)
Densidade - 0,54 g/cm³
Tenacidade - Maleável
Clivagem - Irregular
Reactividade - Muito Alta
Ocorrência - Escasso



Principais depósitos mundiais

Argentina - Salar de Olaroz
Austrália - Ravensthorpe
Bolivia - Salar do Uyuni
China - Aletai Prefecture
Estados Unidos - Kings Mountain Mining District, Muddy Mountains
Portugal - Montalegre

Figura 6 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (lítio).

Fonte: Mindsat.org e USGS 2019 (s.d.)

4.6.1 – O papel do lítio na saúde humana

O lítio é obtido pelo organismo, essencialmente através da ingestão alimentar. As estimativas da ingestão diária de lítio oral podem variar, dependendo da sua disponibilidade no ambiente e em produtos alimentares. De acordo com *Schrauzer (2002)*, a necessidade diária de lítio é de 1000 µg/dia para um adulto de 70 kg (14,3 µg / kg de peso corporal). Mas esta pode ser uma estimativa cautelosa, não refletindo diferenças individuais, que podem exigir um consumo maior para manter níveis de saúde ideal. No entanto, tendo em mente que o lítio não é considerado oficialmente um micronutriente e assim, estes valores são apenas recomendações e não podem ser formalmente utilizados na prática alimentar e nutricional (*Schrauzer 2002; Marshall 2015*).

Dada a distribuição desigual de lítio na crosta terrestre, o seu consumo estimado em populações de várias regiões do mundo também varia. Apesar da associação ainda não estar totalmente estudada, foi observado que um consumo significativamente maior de lítio ocorre no período do outono-inverno, o que indica o papel dos produtos sazonais no consumo total deste elemento (*Długaszek 2012*).

Quando presente na forma de sais solúveis, o lítio é absorvido inteiramente no intestino delgado através dos canais de sódio e uniformemente distribuído no organismo, embora existam posteriormente diferenças de concentração em diferentes tecidos. No entanto o processo de absorção pode ser modificado, dependendo dos outros componentes da dieta.

A eliminação do lítio do corpo humano ocorre 24 horas após a sua ingestão oral e é promovida pelos rins. Em pequena quantidade, cerca de 3%, também é excretado através das fezes e do suor. A taxa de eliminação do lítio depende da sua concentração no plasma, que é proporcional à sua ingestão diária. A variação da concentração de lítio normal no organismo situa-se dentro dos limites de 4,6 a 219 µg/L e, de acordo com algumas observações, permanece com uma relação significativa com a concentração existente na água consumida (*Kapusta 2011*).

As principais fontes de lítio da dieta são os cereais, a batata, o tomate, o repolho e algumas águas minerais. Este elemento também pode ser encontrado em algumas especiarias, como noz-moscada, sementes de coentro ou cominho. Os cereais são responsáveis pela maioria desta ingestão de lítio podendo representar 90% do consumo deste. O restante provém da alimentação de origem animal e da água potável. Dada a presença do lítio nos alimentos, é expectável que uma dieta vegetariana rica em grãos e vegetais seja mais rica em lítio do que uma dieta que inclui a ingestão de proteínas animais. No entanto, isso pode diferir significativamente dependendo da localização geográfica, devido à distribuição desigual de lítio e de que o conteúdo desse elemento nas plantas depende de seu conteúdo no ambiente (*Liaugaudaite 2017*).

Nenhum dos estudos realizados até agora examinou diretamente a relação potencial entre o lítio contido em alimentos sólidos e a saúde mental, embora algumas investigações sugiram um efeito benéfico no humor, da suplementação de lítio, na dieta. Alguns autores sugerem que a ingestão ideal de lítio pode ter um efeito protetor no sistema nervoso, através da sua regulação e ter um efeito positivo na saúde mental, por meio dos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (*Goldstein 2016*).

A química do lítio é incomum. Os átomos de lítio são muito pequenos, altamente polarizados e possuem uma alta densidade de carga. As propriedades químicas e bioquímicas do lítio são semelhantes às do magnésio. A concentração de lítio intracelular é consideravelmente menor do que a sua concentração no sangue ou fluido extracelular. Assim o lítio desempenha na periferia celular, algumas funções, como é o caso dos processos de reconhecimento celular, mecanismos de sinalização celular na membrana das células e certos processos imunológicos. O organismo humano pode sofrer dano quando exposto ao lítio. A inalação dos gases ou fumos resultantes da combustão deste elemento podem provocar: sensação de ardor, tosse, dificuldade em respirar, falta de ar, dor de garganta. Quando em contacto com a pele pode provocar: rubor, queimaduras, dor e bolhas. A ingestão em doses elevadas dá origem a cólicas abdominais, dor abdominal, sensação de queimadura, náusea, choque ou colapso, vômito ou fraqueza.

4.6.2 – Usos farmacêuticos

Na forma de carbonato (Li_2CO_3), o lítio tornou-se um dos fármacos mais utilizados no tratamento psiquiátrico devido aos seus efeitos normotímicos (humor normalizado). Desde 1949, tem sido cada vez mais usado no tratamento do transtorno bipolar. O lítio é administrado na doença bipolar sob a forma de carbonato de lítio, uma vez que este sal assegura a libertação de lítio em níveis controlados no sangue, durante o período de ação do fármaco.

O transtorno bipolar é uma perturbação mental. Esta perturbação é caracterizada pela alternância entre períodos de depressão e períodos de ânimo intenso (mania). Nos períodos maníacos da doença, o paciente tende a sentir-se altamente energético, contente e apresentando comportamentos irritáveis ou inconsequentes. Também nesta fase as necessidades de sono tendem a ser menores. Já na fase depressiva os doentes encaram a vida de forma negativa, evitam o contacto com outros, choram frequentemente e por vezes recorrem à automutilação. O risco de suicídio nos pacientes com doença bipolar é elevado. Normalmente associados ao transtorno bipolar estão perturbações de ansiedade (*fonte: American Psychiatry Association, 2013*).

Em circulação há mais de meio século, esta molécula de lítio, sobreviveu a uma variedade de tendências psicoterapêuticas e continua a ser recomendada especialmente no tratamento de mania aguda e episódios maníacos. Foi também demonstrado, que a terapia com lítio pode

reduzir o risco de suicídio, tanto em pacientes com transtorno bipolar, ou na esquizofrenia (Shorter 2009; Lewitzka 2015)

As doses terapêuticas orais de lítio estão geralmente dentro dos limites de 600-1200 mg de Li_2CO_3 por dia. No entanto, o lítio pode revelar um efeito estabilizador do humor em concentrações muito mais baixas, encontradas naturalmente no ambiente. Populações que consomem água com um conteúdo mais alto de lítio têm menores taxas de suicídio. O suicídio contribui anualmente com cerca de 800 mil mortes em todo o mundo. Na maioria dos casos, os suicídios estão associados à ocorrência de doenças e transtornos mentais, incluindo a doença bipolar (Liaugaudaite 2017).

Os efeitos biológicos do lítio, são conhecidos principalmente a partir de estudos em pacientes com transtorno bipolar. Nesta patologia os sais de lítio são o padrão no tratamento desta doença. A ação normotímica do lítio parece resultar do seu impacto na neurotransmissão intracelular, e o sistema nervoso central é um dos locais de excelência dessa neurotransmissão (Won 2017). A síntese e libertação de neurotransmissores na membrana celular e todo o metabolismo celular podem, portanto, ser modificados pela ação do lítio.

A terapia com lítio também demonstrou aumentar a densidade da matéria cinzenta e aumentar o tamanho da amígdala e do hipocampo. O lítio também é conhecido por estimular a produção de células-tronco neurais e tem efeitos protectores contra o stress oxidativo celular e suas consequências.

Como podemos observar o lítio tem sido a terapia padrão utilizada na doença bipolar há mais de 70 anos. Ainda hoje este elemento é utilizado através da medicação oral como primeira linha para estes doentes. Em Portugal está apenas disponível um medicamento com lítio (fonte: INFARMED sd). Considerando o potencial do lítio na modulação da função do sistema nervoso, ele pode ser necessário para o metabolismo normal e a comunicação neural - esta hipótese, no entanto, requer pesquisas mais aprofundadas que investiguem mecanismos de ação ainda pouco conhecidos. Actualmente, com o conhecimento existente, não se pode considerar e consequentemente recomendar activamente, a implementação do enriquecimento de alimentos ou água potável com lítio no sentido de prevenir transtornos mentais, suicídios ou violência. No entanto, a suplementação com lítio continua a ser uma área de pesquisa ativa, dadas as altas taxas de suicídio, evidências epidemiológicas, plausibilidade biológica e segurança relativa da suplementação de lítio em doses baixas.

4.7 – Selénio (Se)

O nome selénio tem origem na palavra grega *selene*, que significa lua. O selénio foi descoberto em 1817 em Gripsholm, pelo químico sueco Jöns *Jacob Berzelius*. *Barzelius*,

trabalhava numa fábrica de produtos químicos que produzia, entre outros, ácido sulfúrico e ácido nítrico. Uma das matérias-primas utilizadas no processo de produção era a pirite (sulfureto de ferro), proveniente das minas de *Falun*. Foi observado que quando os minérios dessa mina eram utilizados nas câmaras de chumbo da fábrica, produziam um sedimento avermelhado. Inicialmente, pensava-se que o composto de arsénio era responsável por esse sedimento avermelhado. Então por receio dos efeitos nocivos, começou por se evitar a utilização, dos minérios de pirite de *Falun*. No entanto *Barzelius* considerou fenómeno curioso e merecedor de uma avaliação mais aprofundada.

A análise inicial das amostras deste sedimento avermelhado indicou uma provável presença de telúrio. No início de 1818, *Berzelius* repetiu os testes e descobriu que o sedimento investigado continha um novo elemento, até então desconhecido, com propriedades semelhantes ao enxofre. A essa substância deu o nome de selénio (*Trofast 2011*).

O selénio é raro na crosta terrestre, compondo aproximadamente 90 partes por bilhão da mesma. É ocasionalmente encontrado não combinado, acompanhando o enxofre nativo, mas a sua ocorrência é mais comum combinado com metais pesados (cobre, mercúrio, chumbo ou prata) em alguns minerais. Apesar disso é um elemento comum na natureza. Ele pode ser encontrado na atmosfera, litosfera, biosfera e hidrosfera do nosso planeta (*Reich 2016*). O conteúdo médio de selénio na camada arável do solo varia de 0,33 a 2 mg/kg. Solos que surgiram de rochas-mãe ricas em selénio, como arenitos e calcário, apresentam conteúdos elevados deste elemento. Os solos ricos neste elemento ocorrem principalmente na América do Norte, Canadá, Austrália, Irlanda, enquanto as áreas com deficiência de selénio incluem a Nova Zelândia e uma grande parte da Europa (*Shahid 2018; Kieliszek 2016*). Na água, o selénio está presente em pequenas quantidades, e principalmente na forma de selenatos e selenitos. A quantidade de selénio na água subterrânea é muito maior do que na água do mar. A razão prende-se com a eluição deste elemento das rochas e posterior infiltração no solo e também em virtude da fertilização excessiva dos solos com misturas ricas em compostos de selénio. De acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), a quantidade aceitável de selénio na água potável é de 10 µg/L (*He 2018; Shahid 2018*).

O selénio é emitido para a atmosfera através dos gases vulcânicos. A biometilação (metilação através de enzimas) deste elemento por microrganismos, a decomposição da matéria orgânica rica neste elemento, contribuem para o enriquecimento constante da atmosfera com selénio.

O selénio para fins comerciais continua a ser obtido maioritariamente como um subproduto da refinação do cobre, obtido principalmente a partir das lamas anódicas, da refinação deste metal. Outras fontes de selénio são os pós da combustão na produção de cobre e chumbo e os gases formados na torrefação de pirites. Cerca de 1,5 kg de selénio pode ser obtido a partir de uma tonelada de cobre fundido.

Os principais usos do selênio são a fabricação de equipamentos eletrônicos, a indústria dos pigmentos e a fabricação de vidro. Também é utilizado na fabricação de esmaltes vermelhos para cerâmica e aço, assim como na vulcanização de borracha para aumentar a resistência à abrasão.

Importa referir que os compostos de selênio são tóxicos para os animais. Assim como as plantas cultivadas em solos ricos em selênio podem concentrar este elemento e tornar-se venenosas. Na figura 7 apresenta-se as principais características mineralógicas do selênio bem como os principais depósitos mundiais.



Selênio (Se)

Classe Mineral - Metalóide ou Ametal
Brilho - Metálico
Transparência - Opaco
Cor - Cinzento, preto, vermelho
Dureza - 2 (escala de Mohs)
Densidade - 4,8 g/cm³
Tenacidade - Flexível
Clivagem - Boa
Ocorrência - Raro



Principais depósitos mundiais

Austrália - Bow Creek Mine, Milgun Station
Canadá - Burin Peninsula, Cluff Lake Uranium Mine
China - Enshi Autonomous Prefecture
Estados Unidos - Grants Mining District, Yellow Cat Mesa, Pumpkin Buttes Mining District
Rússia - Kuril Islands, Ladoga Region

Figura 7 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (selênio).

Fonte: Mindsat.org (s.d.)

4.7.1 – O papel do selénio na saúde humana

O interesse pelo papel biológico do selénio começou na década de 50, quando se descobriu que este elemento exercia efeitos tóxicos nos humanos. Em 1973, o papel bioquímico deste elemento foi explorado, e foi descoberto que o selénio pertence a uma parte do centro activo da enzima glutatona peroxidase. Já na década de 90, descobriu-se que outras enzimas como por exemplo, a selenocisteína também inclui selénio nos seus centros ativos. Posteriormente, estudos conduzidos para identificação de selenoenzimas e selenoproteínas (enzimas e proteínas que contêm selénio) revelaram o papel deste elemento em organismos humanos e animais (*Kieliszek 2013*).

O selénio é um bioelemento essencial para o funcionamento de todos os organismos. A quantidade presente na natureza e no organismo humano é muito diversa e depende da região geográfica e da dieta alimentar. A dose ideal de selénio é de aproximadamente 55 µg/dia. O selénio está presente no organismo humano em pequenas quantidades. Os níveis de selénio sérico diferem entre populações, dependendo de vários factores, incluindo a concentração deste elemento nos alimentos (*Galan-Chilet 2014*).

O corpo humano possui 3 a 20 mg de selénio. Os músculos contêm aproximadamente 47% de selénio do organismo. O indicador mais usado, para determinar as concentrações de selénio presentes no corpo humano é sua concentração no soro, que deverá apresentar valores de 60-120 µg/L. A concentração máxima deste elemento no organismo costuma ser atingida na idade adulta. Com o avançar da idade as concentrações vão diminuindo, sendo mais evidente esta diminuição a partir dos 60 anos. Considera-se que existe deficiência de selénio no corpo humano quando a sua concentração no plasma é inferior a 85 µg/L. As baixas concentrações de selénio no organismo estão associadas a um risco 4 a 5 vezes maior de cancro da próstata (*Kipp 2015; Zwolak 2012*).

Durante muito tempo, o selénio foi considerado tóxico. O envenenamento com este elemento, levava ao desenvolvimento de anemias graves, rigidez óssea, queda de cabelo e cegueira. Esses sintomas eram observados maioritariamente, em humanos e animais, nas áreas onde a concentração de selénio no solo era cerca de 1000 vezes superior, quando comparados com concentrações médias noutros locais do planeta (*Lyons 2007*).

A dieta é a principal forma de obtenção de selénio por parte do organismo. Os produtos de origem vegetal e animal são as principais fontes de selénio. As plantas acumulam este elemento na forma de compostos inorgânicos, selenatos, que são então convertidos em formas orgânicas, em particular selenometionina e selenocisteína. A selenocisteína está na sua maioria presente nos produtos de origem animal. O selénio é mais facilmente absorvido na forma de compostos orgânicos e na presença de vitaminas A, D e E (*Mehdi 2013*). Para além da dieta, o

selénio também pode entrar no corpo humano através da inalação, e assim, por uma questão de segurança a sua concentração máxima no ar não deve exceder 0,2 mg /m³.

Os alimentos que constituem as principais fontes de selénio são os cereais, as carnes e laticínios, o peixe, os frutos do mar, o leite e as nozes. Outros alimentos ricos em selénio são o sal marinho, os ovos, o pão, os cogumelos e o alho. Frutas e vegetais são caracterizados por um conteúdo de selénio relativamente baixo (*Kieliszek 2016*).

A deficiência de selénio bem como o excesso do mesmo, são prejudiciais à saúde humana. A diferença entre a dose necessária para o bom funcionamento do organismo e uma dose prejudicial é pequena. A dose diária recomendada de selénio difere de acordo com a área geográfica. No entanto a OMS recomenda uma dose diária de selénio de 55 µg para adultos sendo que uma dose diária até 400 µg é considerada inofensiva. Considera-se que doses de selénio de 100 a 200 µg/dia podem levar à redução dos danos genéticos. Por essa razão, considera-se que o selénio pode ser um elemento importante na prevenção do desenvolvimento de cancro. Alguns estudos mostraram que o consumo de 100 µg de selénio por dia alivia os sintomas de depressão e ansiedade. A concentração de selénio nos produtos alimentares de determinada região é proporcional à quantidade de selénio presente no solo dessa região. Sendo assim, a quantidade deste elemento nos alimentos difere para produtos semelhantes mas provenientes de regiões específicas do mundo. Assim a oferta média de selénio na dieta depende da área geográfica (*Strand 2018; Murdolo 2017*).

A deficiência deste elemento afecta o funcionamento do sistema cardiovascular e pode ser causa direta de enfarte do miocárdio. Está associada a doenças endémicas como é o caso da doença de *Keshan* (degeneração do músculo cardíaco) e a doença de *Kashin-Beck* (osteoartrite deformante) identificadas pela primeira vez em crianças e mulheres em idade fértil em regiões Chinesas, onde o solo apresentava concentrações muito baixas de selénio que consequentemente afectava as plantações (*Oropeza-Moe 2015*). Também a deficiência na dieta pode afetar negativamente o funcionamento do sistema nervoso e deficiências de selénio podem levar ao desenvolvimento de depressão ou de estados de ansiedade. O aparecimento da doença de *Alzheimer* também pode ser potenciada em resultado de um défice prolongado deste elemento. O selénio é também considerado crucial na redução da virulência do HIV. É conhecido o efeito dos défices de selénio nas grávidas, que pode afectar o desenvolvimento do embrião (*Okunade 2018*).

O excesso de selénio também é prejudicial e pode ser tóxico para o organismo. O envenenamento agudo por selénio raramente é observado. As doses de selénio prejudiciais ao corpo humano são difíceis de determinar devido à ocorrência química deste elemento ter várias formas. Os sintomas de envenenamento por selénio causam, perda de cabelo, lesões na pele e lesões nas unhas. Um sintoma característico de envenenamento por selénio é o odor de alho no ar exalado pelo paciente. Os primeiros sintomas de envenenamento agudo incluem hipotensão e taquicardia. Os sintomas neurológicos incluem tremores e contrações musculares. Estudos recentes sugerem que o consumo aumentado de selénio pode aumentar o risco de diabetes tipo

2 (Aldosary 2012). Outros sintomas de envenenamento por selénio são, anemia, tosse seca, febre e hipersalivação. Os sintomas tóxicos ocorrem em indivíduos que consomem pelo menos 5 mg de selénio por dia ou entre aqueles expostos a concentrações de ar superiores a 0,2 mg/m³ (Fordyce 2005).

4.7.2 – Usos farmacêuticos

Como já foi referido o selénio está presente em diversos processos biológicos no organismo, desempenhando um papel essencial na saúde humana. Desde a prevenção de doenças oncológicas e doenças do sistema nervoso como é o caso da depressão ou da doença de *Alzheimer* ou até em efeitos na redução da virulência de alguns vírus, passando pelo risco do aparecimento de diabetes *melitus*, quando em excesso, o selénio desempenha um papel preponderante. No entanto muitos destes mecanismos de actuação são ainda pouco conhecidos da ciência que por essa razão se baseia em estudos observacionais comparativos de populações.

Em Portugal existem vários medicamentos à base de selénio, utilizados para a suplementação oral ou por via venosa deste elemento. Para além destes suplementos é utilizado também o sulfureto de selénio (S₂Se) em patologias dermatológicas.

Existem bastantes suplementos alimentares disponíveis no nosso país onde se pode encontrar selénio isoladamente ou em formas combinadas em diversos multivitamínicos. Sabendo que as concentrações de selénio são determinadas pelo ambiente que nos rodeia quer no ar, na água e conseqüentemente nos alimentos ingeridos, a suplementação com selénio deve ser feita com precauções, uma vez que este elemento possui uma janela terapêutica relativamente pequena e valores excessivos podem causar dano ao Homem. A dose estimada, que parece não apresentar nenhum efeito adverso para adultos é de 800 µg/dia, enquanto a dose que causa o início da toxicidade varia de 1540 a 1600 µg/dia. O risco de ocorrência de sintomas varia em cada indivíduo para um organismo particular (Stoffaneller 2015).

O sulfureto de selénio (S₂Se) é um agente antifúngico e citostático utilizado em diversas dermatites. Este composto retarda o crescimento das células hiperproliferativas da seborreia. O sulfureto de selénio é o ingrediente ativo frequentemente utilizado em shampôs para o tratamento de caspa, dermatite seborreica e tinha do couro cabeludo, uma infecção causada por um fungo, mais frequente em crianças pré-adolescentes. O sulfureto de selénio também é usado na *pitiríase versicolor*, uma doença que causa a descoloração da pele. Este composto possui actividade antibacteriana e antifúngica leve.

O selénio desempenha um papel importante na manutenção da homeostase do corpo humano. Como referido a questão suplementação com selénio para prevenir vários distúrbios ainda é uma questão em aberto e requer maior pesquisa. No entanto dados promissores de

ensaios clínicos, sugerem que a suplementação com este elemento deve ser considerada. No caso do selênio, como em outros elementos considerados essenciais á manutenção da saúde humana, satisfazer as necessidades fisiológicas do consumidor com a suplementação simultânea de elementos deficientes pode ser uma ferramenta eficaz na luta pela saúde num futuro próximo.

4.8 – Talco [$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$]

O talco é um filossilicato de magnésio. Na antiguidade, o talco era designado de *magnetis lithos*. Este silicato possui uma característica que o distingue de quase todos os outros minerais - a sua extrema maciez, possui a classificação mais baixa na escala de dureza de Mohs - 1. O toque ensaboado ou gorduroso que apresenta justifica o nome de pedra-sabão dado aos agregados compactos de talco e outros minerais. Desde a antiguidade que as pedras-sabão têm sido utilizadas para esculturas, ornamentos e utensílios. Bons exemplos dessa utilização são os selos cilíndricos assírios, os escaravinhos egípcios e as estátuas chinesas. As pedras-sabão são resistentes à maioria dos reagentes e ao calor moderado; portanto, eles são especialmente adequados para pias e bancadas.

Uma das características marcantes do talco é sua composição simples, quase constante. Ao contrário de outros silicatos, o talco parece ser incapaz de aceitar ferro ou alumínio na sua estrutura. O talco, possui ainda características como a inércia química, a resistência térmica, a elevada flexibilidade, a textura sedosa, o carácter plástico, a insolubilidade em água e ácidos fracos, o brilho e a aderência que fazem dele um mineral amplamente utilizado não só pela indústria farmacêutica mas também por outros sectores industriais com uma variada gama de utilizações, como por exemplo, lubrificantes, cerâmica, tinta, papel, materiais de telhado, plástico e borracha; como transportador em inseticidas; e como um abrasivo suave no polimento de grãos de cereais, como arroz e milho.

O talco, por norma, não ocorre isolado. Este mineral é obtido através da beneficiação das rochas que o possuem como constituinte principal. Os agregados densos de talco de alta pureza são conhecidos por esteatite. No entanto o talco é frequentemente associado à serpentina, tremolite, forsterite e quase sempre com carbonatos (calcite, dolomite ou magnesite). Também ocorre como produto de alteração, a partir de tremolite ou forsterite.

Na figura 8 apresenta-se as principais características mineralógicas do talco bem como os principais depósitos mundiais deste mineral.



Talco [Mg₃Si₄O₁₀(OH)₂]

Classe Mineral - Filossilicato

Brilho - Nacarado, Perláceo

Transparência - vítreo

Cor - Branco, incolor, amarelo, verde, cinzento

Dureza - 1 (escala de Mohs)

Densidade - 2,58 a 2,63 g/cm³

Tenacidade - Séttil

Clivagem - Perfeita

Ocorrência - mineral formador de rocha



Principais depósitos mundiais

Austrália - Tennant Creek, Kambalda, Meekatharra

Austria - Obernberg am Brenner, Tragöß-Sankt Katharein

Canadá - Flin Flon District, Haliburton County

China - Yizhou District, Jingdezhen

Estados Unidos - Rowe, Ruby Range

Filândia - Levijärvi-Loukinen, Kuusamo

Inglaterra - Mullion, Landewednack

Figura 8 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (talco).

Fonte: Mindsat.org (s.d.)

4.8.1 – O papel do Talco na saúde humana

O talco tem sido utilizado pelo Homem ao longo da história devido às suas propriedades físicas e químicas. No que diz respeito à saúde humana este mineral tem tido um papel de relevo

em algumas utilizações. Assim são conhecidos alguns benefícios e também malefícios do uso do talco pelo Homem. O talco tem sido utilizado para controlar a oleosidade da pele e do cabelo ao longo dos tempos devido às suas propriedades oleofílicas (absorve substâncias resinosas ou oleosas). Também no tratamento de feridas o talco tem sido utilizado pelo Homem nomeadamente no estancamento do sangue das mesmas de forma segura, uma vez que se trata de um mineral inerte e não tóxico. Também é conhecida a sua utilização nas zonas onde o corpo humano pode sofrer abrasão por contacto. Esta última utilização deve-se ao facto de possuir baixa abrasividade pela ausência de quartzo e assim ser ideal para este uso. A título de curiosidade conhece-se o uso do talco como antiabrasivo no uso das armaduras da época medieval, nas zonas de maior contacto destas com o corpo dos combatentes.

Porém, a exposição ao pó de talco tem demonstrado alguns malefícios, nem sempre consensuais, à saúde humana. É o caso da pneumoconiose, doença pulmonar que muitas vezes se associa à exposição ao pó de talco, nos processos de extracção deste mineral.

No entanto, a natureza destas doenças pulmonares ocorridas desta forma não é comumente aceite e tem vindo a ser matéria de alguma discussão. Alguns autores defendem que estas doenças pulmonares claramente implicam outros agentes que não o próprio talco.

4.8.2 – Usos farmacêuticos

O talco é utilizado, na indústria farmacêutica, essencialmente como excipiente. É também usado na formulação de medicamentos, na sua maioria tópicos (pomadas, cremes e pós), com finalidades terapêuticas e que atuam de diversas formas: na proteção contra a ação agentes externos, como agente antisséptico na eliminação de bactérias e fungos e na redução de secreções. O talco também é útil na manutenção e permanência dos medicamentos na pele, o que contribui para a redução das exsudações e secreções, tendo como consequência uma pele mais seca e menos favorável à proliferação de microrganismos (*Carretero 2010*).

Assim o talco é, habitualmente, utilizado nos fármacos com os seguintes objectivos:

- Como aromatizante é utilizado nos medicamentos para mascarar o sabor desagradável de alguns medicamentos de administração oral.

- Como agente ligante ou diluidor é utilizado como material de preenchimento fornecendo carga mineral inerte e não tóxica e assim diluir o princípio activo do medicamento em doses adequadas ao uso. As suas propriedades de maleabilidade garantem a sua utilização como ligante ajudando na coesão das partículas dos comprimidos.

- Como antifermentante o talco pode ser utilizado, impedindo a floculação de medicamentos líquidos compostos por substâncias imiscíveis, uma vez que possui propriedades coloidais e tixotrópicas.

- Como veículo usado como transportador dos princípios activos, aproveitando as suas propriedades absorventes e as altas superfícies de contacto.

- Como lubrificante no processo de produção dos comprimidos, aproveitando o facto de ser um mineral plástico sedoso e macio é muitas vezes usado no processo de compressão e modelamento dos comprimidos sólidos.

Também em alguns procedimentos cirúrgicos é conhecido o papel deste mineral. É o caso da pleurodese. A pleurodese é um procedimento cirúrgico que consiste na remoção do líquido pleural e encerramento do espaço onde este líquido se acumulava (espaço entre o pulmão e a pleura – membrana de cobre os pulmões). Uma das técnicas mais eficazes utilizadas na pleurodese é a introdução de uma solução rica em talco na cavidade pleural. Uma vez que o talco é um mineral não tóxico, inerte e absorvente, ele adere às paredes do tecido pleural, remove o espaço e estimula a fibrose celular que impede a acumulação de líquidos (*Saito 2006, Carretero 2009*).

Na cosmética o talco é amplamente utilizado na formulação de maquilhagens, pós para bebés, cremes, entre outros. Mais uma vez esta ampla utilização deve-se às propriedades apresentadas pelo talco. O facto de ser não tóxico, absorvente, inerte, plástico, aderente e insolúvel ajudam a manter e a fixar os produtos na pele assim como na redução de oleosidade bem como permite a cobertura de manchas e a proteção da pele dos raios ultravioletas através da formação de uma camada opaca.

4.9 – Enxofre (S)

A história do enxofre faz parte da antiguidade. O próprio nome provavelmente encontrou seu caminho para o latim a partir da língua dos oscans, um povo antigo que habitava a região italiana, incluindo o Vesúvio, onde os depósitos de enxofre são generalizados. Os humanos pré-históricos usaram enxofre como pigmento para pinturas rupestres. Um dos primeiros exemplos registrados da arte da medicação está no uso de enxofre como tónico.

A combustão do enxofre teve um papel importante nos cerimoniais religiosos egípcios já há 4.000 anos atrás. As referências a “fogo e enxofre” na Bíblia, sugeriam que os “fogos do inferno” seriam alimentados por este elemento. Os primórdios do uso prático e industrial do enxofre são atribuídos aos egípcios, que usavam o dióxido de enxofre para o branqueamento do

algodão já em 1600 a.C. A mitologia grega inclui a química do enxofre: *Homero* fala sobre o uso de dióxido de enxofre por *Odisseu* para fumigar uma câmara na qual ele matou os pretendentes da esposa. O uso de enxofre em explosivos e exibições de fogo tem origem na China em 500 a.C. Mais tarde, *Plínio*, “o Velho”, em 50 d.C., relatou uma série de usos individuais de enxofre e ironicamente, ele próprio foi morto, provavelmente por gases de enxofre, na época da grande erupção do Vesúvio em 79 d.C. Em 1777 o químico francês *Lavoisier* reconheceu o enxofre como um elemento, embora nessa época fosse considerado por alguns como um composto de hidrogénio e oxigénio.

O enxofre é um elemento não metálico dos mais reativos. O enxofre puro é um sólido insípido, inodoro e quebradiço de cor amarela pálida, mau condutor de eletricidade e insolúvel em água. Reage com todos os metais, exceto ouro e platina, formando sulfuretos.

O enxofre ocorre no estado não combinado, bem como em combinação com outros elementos em rochas e minerais que são amplamente distribuídos. Apesar disso está classificado entre os constituintes com menor volume na crosta terrestre, sendo que a sua proporção estima-se que seja da ordem dos 0,03 a 0,06% da crosta. A água do mar contém cerca de 0,09% de enxofre na forma de sulfato (*Brasted 1966*). Milhões de toneladas de enxofre são produzidos por ano, principalmente para a fabricação de ácido sulfúrico.

Na figura 9 apresenta-se as principais características mineralógicas do enxofre bem como os principais depósitos mundiais.



Enxofre (S)

Classe Mineral - Elemento nativo não metálico
Brilho - Resinoso
Transparência - Translúcido
Cor - Laranja, amarelo, acastanhado
Dureza - 1,5 a 2,5(escala de Mohs)
Densidade - 2,07 g/cm³
Tenacidade - Séctil
Clivagem - Imperfeita
Ocorrência - incomum



Principais depósitos mundiais

Austria - Wurten, Abtenau
Alemanha- Phillipsthal, Georgsmarienhütte
França - Bourg-Saint Maurice, Sévérac-d'Aveyron
Itália - Somma-Vesuvius Complex, Caltanissetta
Estados Unidos - Sulphur Mining District, White Mountain Peak

Figura 9 – Características mineralógicas e principais depósitos minerais (enxofre).

Fonte:Mindsat.org (s.d.)

4.9.1 – O papel do enxofre na saúde humana

O início da vida no nosso planeta pode ter sido possível, em parte, graças ao enxofre. As condições nos primeiros mares eram tais, que simples reações químicas poderiam ter gerado uma gama de aminoácidos, que representam os blocos de construção da vida.

O enxofre, depois do cálcio e do fósforo, é o elemento mineral mais abundante no nosso organismo. Ele está disponível nas nossas dietas, sendo obtido quase exclusivamente através de proteínas. No entanto apenas 2 dos 20 aminoácidos normalmente presentes nas proteínas contêm enxofre. Um desses aminoácidos, a metionina, não pode ser sintetizado através do nosso corpo e portanto, apenas pode ser obtido na dieta. A cisteína, outro aminoácido que contém enxofre, é sintetizado pelo corpo humano, mas o processo exige uma constante suplementação de enxofre (*Griffith 1987*).

O enxofre é encontrado numa grande variedade de alimentos. As maiores categorias incluem: carnes, presunto, peixes, camarões, leguminosas como a soja, ervilhas, feijão, nozes amendoins, ovos, queijo, vegetais, cevada, trigo, cerveja, vinho, mostarda, gengibre, etc. A água potável também pode conter quantidades significativas de enxofre e estas concentrações dependem da localização geográfica. As proteínas contêm entre 3 e 6% de aminoácidos de enxofre. Uma percentagem muito pequena de enxofre surge na forma de sulfatos inorgânicos e outras formas de enxofre orgânico não proteico. Em média, cada ser humano, ingere cerca de 900 mg de enxofre por dia, principalmente sob a forma de proteínas. Embora seguir uma dieta que contenha enxofre suficiente seja essencial para a saúde, ingerir grandes quantidades deste mineral pode causar alguns efeitos colaterais desagradáveis.

Também no ar podemos encontrar enxofre. Quando presente na atmosfera, este mineral pode causar irritações nos olhos e na garganta, especialmente se a captação de enxofre, na forma gasosa, for feita por inalação.

O enxofre elementar não é tóxico, mas muitos dos seus derivados são, como é caso do dióxido de enxofre (SO_2) e do sulfureto de hidrogénio (H_2S). Algumas das substâncias sulfúricas originam efeitos nefastos na saúde humana, como é o caso de: i) efeitos neurológicos e alterações comportamentais, ii) perturbações na circulação sanguínea, iii) danos cardíacos iv) dificuldades visuais, v) infertilidade ou problemas reprodutivos, vi) afectações do sistema imunológico, vii) distúrbios gastrointestinais viii) funções hepática e renal comprometidas, ix) problemas auditivos, x) perturbações hormonais, xi) patologias dermatológicas, xii) dificuldades respiratórias e embolia pulmonar (*Ingenbleek 2013*).

Quando não consideramos as substâncias sulfúricas, mas apenas o enxofre elementar isoladamente, a diarreia é o principal sintoma associado ao consumo excessivo deste mineral. As águas que contêm concentrações elevadas deste elemento, ainda que potáveis, podem desencadear irritações intestinais que desencadeiam este sintoma. Também elevadas concentrações deste mineral na água podem levar a que a mesma exiba um sabor desagradável e um cheiro semelhante a ovos podres.

Já no caso de indivíduos que possuam patologias do foro gástrico, também os alimentos ricos em enxofre podem piorar os sintomas, nomeadamente em doentes que sofram de colite ulcerosa ou doença de *Chron* - duas doenças inflamatórias intestinais que causam inflamação crónica e úlceras no intestino. Estas condições patológicas são agravadas pela ingestão de

enxofre em excesso, pois os alimentos ricos neste mineral ajudam as bactérias redutoras de sulfatos a proliferar no ambiente intestinal. Estas bactérias libertam sulfuretos, que quebram a barreira intestinal causando inflamação. Apesar destes estudos indicarem que esta proliferação de bactérias no intestino ocorre nos alimentos de origem animal, sendo que os de origem vegetal parecem ter o efeito oposto (*Teigen 2019*).

A deficiência de enxofre no organismo, também é nefasta e habitualmente provoca diversos sintomas, como a depressão, neurite (inflamação nervosa), odor desagradável da saliva, diminuição do brilho da pele e problemas de crescimento (*Oliveira 2013*).

4.9.2 – Usos farmacêuticos

O enxofre está presente nos fármacos como princípio activo, isoladamente ou combinado com outras substâncias. As principais utilizações dadas, pela indústria farmacêutica, a este elemento, são as de queratolítico, ou seja é usado como agente que dissolve ou destrói a camada córnea da pele, mas também com a função de antisséptico, anti-bacteriano e parasiticida (eliminação de parasitas).

Como queratolítico os fármacos baseados em enxofre actuam na remoção e regeneração da pele, sendo muito utilizados para patologias dermatológicas, tais como a dermatite seborreica, o acne e a psoríase. A ação queratolítica do enxofre, deve-se à sua transformação em sulfato de hidrogénio, quando em contacto com a pele. Este sulfato reage com as células da pele quebrando a coesão dos tecidos superficiais da derme e assim permitindo a libertação dos mesmos, abrindo caminho para o crescimento de novos tecidos saudáveis. Como antisséptico, antibacteriano e parasiticida, o enxofre estimula a produção de ácido pentatiónico ($H_2S_5O_6$ - ácido oxigenado do enxofre, muito instável) nas células da epiderme. Este ácido actua na derme destruindo certos tipos de bactérias e fungos. A este mecanismo somam-se também o facto de que o enxofre em contacto com os tecidos é causador de constrição, estreitamento, dos tecidos e redução das secreções. Esta propriedade adstringente, ajuda a eliminar ambientes onde os fungos e as bactérias proliferam (*Carretero 2010*).

O enxofre em Portugal é utilizado essencialmente em fármacos dermatológicos, apesar de existirem outros onde os sulfitos se encontram presentes mas sem acção específica. Nos medicamentos dermatológicos de uso tópico (pomadas, sabonetes, cremes, loções, etc) as concentrações de enxofre variam entre os 2% e os 10%, e embora os motivos para a sua utilização sejam a presunção das suas acções queratolítica e antibacteriana, o seu mecanismo de ação não continua completamente conhecido (*fonte: INFARMED 2019*).

4.10 – Argilominerais

Desde a antiguidade que as argilas são utilizadas pelo Homem. Estes materiais têm tido as mais diversas utilizações e aplicações. Ao longo da história têm sido utilizadas na produção de elementos de barro, adornos ou utensílios domésticos e até na construção de habitações ou abrigos. Há também registos da utilização de argilas para fins medicinais e cosméticos desde a pré-história, como o do uso da argila de cor ocre misturada com água e diferentes tipos de lama pelo *Homo erectus* e pelo *Homo neanderthalensis*, no tratamento de feridas e como método de limpeza da pele (*Veniale 1997*). Geralmente, o termo argilas refere-se às partículas do solo que possuem diâmetro inferior a 2 μm e das quais podem fazer parte diferentes tipos de minerais: filossilicatos (silicatos lamelares de magnésio e de alumínio), quartzo, feldspato, carbonatos, óxidos metálicos e até mesmo matéria orgânica (*Luna 1999*).

As argilas são o componente principal de uma grande parte dos solos. Elas também são um importante constituinte dos lagos, estuários, deltas e sedimentos oceânicos que cobrem a maior parte da superfície da Terra. As argilas também estão presentes em quase todas as rochas sedimentares, cujos afloramentos cobrem aproximadamente 75% da superfície terrestre. Também são responsáveis por diversos processos naturais, actuando como catalisadores em transformações químicas nos solos. Devido às suas propriedades específicas, por exemplo, alta capilaridade, propriedades reológicas únicas, endurecimento, plasticidade, tixotropia, alto grau de intumescimento, as argilas são amplamente utilizadas em vários sectores industriais, em particular na indústria cerâmica. Devido às suas excelentes propriedades coloidais, as argilas são também frequentemente utilizadas como fluidos de perfuração para poços de petróleo e gás, bem como outros furos com o objectivo lubrificar e arrefecer as ferramentas de corte, remover fragmentos e ajudar a prevenir rupturas. O alto grau de intumescimento das argilas é explorado na indústria da construção. Em contacto com o betão recém-despejado, as argilas dilatam e criam uma barreira à prova de água que é usada durante a construção de instalações subterrâneas, sistemas de esgoto, armazenamento de água, e outros depósitos. As argilas têm sido amplamente utilizadas na indústria siderúrgica. Uma das propriedades importantes das argilas é a adsorção e a capacidade de interagir com os iões metálicos do ambiente circundante, logo podem ser utilizadas para remover iões de metais pesados e compostos orgânicos de águas industriais, o que representa um dos maiores desafios da civilização moderna. Para além da protecção ambiental, o uso das argilas como adsorventes é também usado na indústria alimentar, por exemplo, para clarificação de vinhos. Recentemente, vários estudos têm sido realizados no sentido de investigar o uso de argilas no armazenamento de energia térmica, uma vez que são capazes de realizar processos reversíveis de hidratação / desidratação direta. Os primeiros resultados mostraram claramente que alguns tipos de argilas podem até ser considerados como materiais de armazenamento de energia eficiente em comparação com os demais usados para esse fim (*Stojiljkovic 2014*).

As argilominerais são, na sua maioria, um material natural de granulação fina com tamanho de partículas $<2\ \mu\text{m}$. As propriedades físicas e químicas das argilominerais dependem da sua estrutura e composição. As principais argilominerais, como o caulino, as esmectites e as paligorsquite-sepiolite exibem estruturas e composições diferentes apesar de todas serem compostas por folhas octaédricas e tetraédricas. No entanto, o arranjo e a composição das folhas octaédricas e tetraédricas, são responsáveis pela maioria das diferenças nas suas propriedades físicas e químicas. As argilominerais podem ser classificadas em sete grupos (*Guggenheim 2006; Murray 2006*).

Na figura 10 podemos observar os 7 grupos de argilominerais.

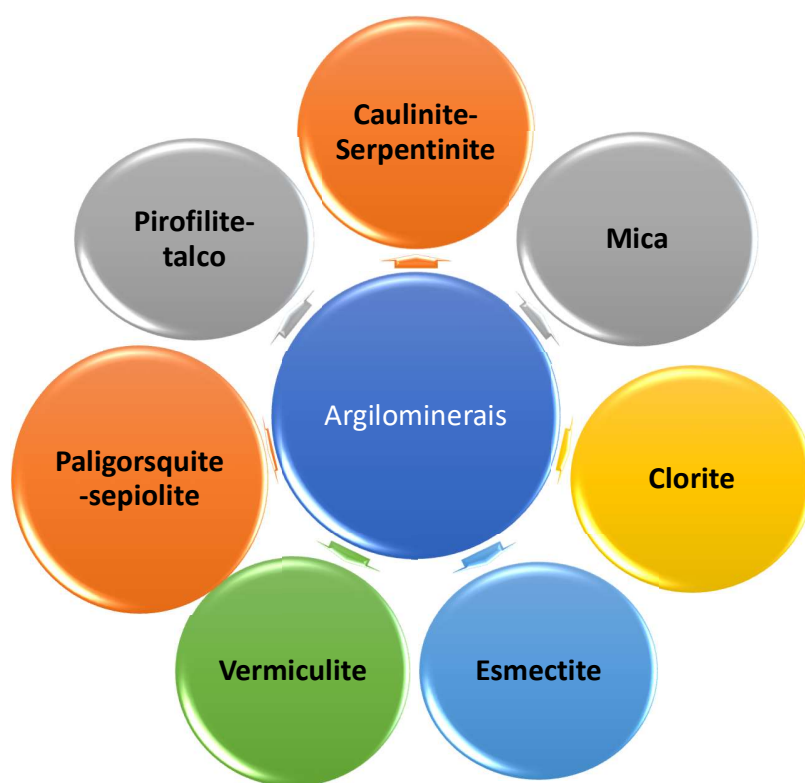


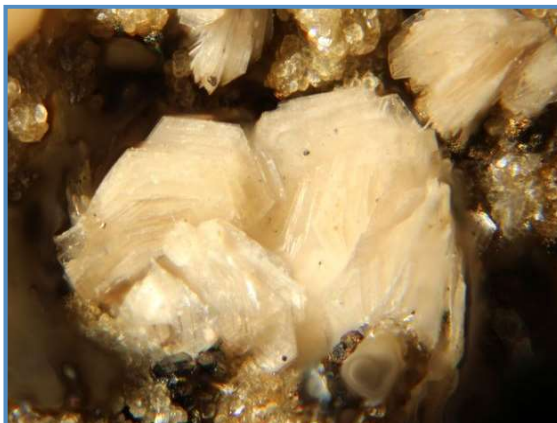
Figura 10 – Classificação das argilominerais (fonte: *Encyclopedia Britannica – Set. 2020*)

Destes sete grupos, que constituem as argilominerais, três deles são os mais utilizados pela indústria farmacêutica. São eles, o grupo da caulinite-serpentinite, da esmectite e da paligorsquite-sepiolite.

- Grupo da caulinite-serpentinite: A caulinite, a haloisite, a diquite e a nacrite estão incluídas neste grupo de argilominerais, sendo a caulinite, com a denominação farmacêutica de caulino, o mais comum e abundante. A caulinite possui uma coloração branca ou acinzentada,

tornando-se escura e plástica, quando misturada com água. Tem um sabor característico a terra quando molhada. É constituída por pequenas lâminas pseudo-hexagonais de cristais com diâmetro que varia entre 0,2 a 12µm, e as suas propriedades químicas e físicas são muito diversas (Murray 1993). Comparando a caulinite com os outros minerais argilosos, verificamos que a mesma possui uma pequena área superficial específica, mas é capaz de adsorver pequenas moléculas, proteínas, bactérias e vírus, na superfície de suas partículas (Lipson 1983).

Na figura 11 podemos observar as principais características mineralógicas assim como os principais depósitos minerais do grupo da caulinite-serpentinite.



- Classe Mineral** - Filossilicato
- Brilho** - Ceroso, fosco, terroso
- Transparência** - Opaco
- Cor** - Branco, acinzentado
- Dureza** - 2 a 2,5 (escala de Mohs)
- Densidade** - 2,63 g/cm³
- Tenacidade** - Séctil
- Clivagem** - Perfeita
- Ocorrência** - Comum

Caulinite (Al₂(Si₂O₅)(OH)₄)



Principais depósitos mundiais

- Alemanha** - Schenkenzell, Bach an der Donau
- Austrália** - Pambula, Drake district, Tennant Creek
- Brasil** - Jaú do Tocantins,
- China** - Fenghuangshan, Nanjing, Da Qaidam
- Estados Unidos** - Randolph Co., Foothill Copper Belt
- França** - Lorient, Épinal, Limoges
- Itália** - Oltrefiume, Fluminimaggiore, Matera Province
- Rússia** - Kamchatka Krai, Omchak, Achinsk

Figura 11 - Características mineralógicas e principais depósitos minerais (caulinite).

Fonte: Mindsat.org (s.d.)

- Grupo da esmectite: Neste grupo existem diferentes tipos de argilominerais (montmorilonite, beidelite, nontronite, saponite, hectorite, stevensite e sauconite). Possuem um toque gorduroso, não apresentam odor e têm um ligeiro gosto a terra. As suas cores variam do branco ao amarelo, passando pelo rosa e cinza. A sua estrutura é constituída por uma lâmina central octaédrica de alumina entre duas lâminas tetraédricas de sílica. Esta estrutura permite várias substituições dentro da rede em termos de posição e composição dos elementos. Devido às ligações fracas, permite a entrada da água e outras moléculas polares entre as lâminas, com um aumento de 12 a 15 vezes a sua massa seca, ocasionando a expansão da estrutura do mineral, formando géis tixotrópicos (*López-Galindo 2007*). A montmorilonite é o argilomineral mais abundante deste grupo. Quando a argila tem uma elevada proporção de montmorilonite o seu nome farmacêutico é bentonite. Já quando a argila contém apenas a montmorilonite, é denominada bentonite purificada (*Viseras 2007*). O tamanho das partículas da montmorilonite pode variar desde 2 µm a 0,1 µm de diâmetro e a sua espessura pode chegar até apenas 1nm. A estrutura é do tipo 2:1, constituída por duas folhas tetraédricas de sílica com uma folha central octaédrica de alumina. As lâminas possuem um perfil irregular, são muito finas, têm tendência a se agregarem no processo de secagem e apresentam boa capacidade de delaminação quando colocadas em contato com a água.

Na figura 12 podemos observar as principais características mineralógicas assim como os principais depósitos minerais do grupo da esmectite (bentonite).

Grupo das paligorsquite-sepiolite: Neste grupo encontram-se a paligorsquite, comercialmente conhecida como atapulgite, e a sepiolite. Diferentes dos outros argilominerais, elas possuem uma estrutura fibrosa, devido a uma inversão de 180° que ocorre a cada seis (sepiolite) ou quatro (paligorsquite) camadas tetraédricas de sílica, o que produz uma estrutura de cadeias alinhadas paralelamente ao eixo, cada um dos quais tem uma estrutura de tipo 2:1. Não possuem odor e nem sabor, apresentam uma coloração branca e são ligeiramente higroscópicas (absorvem água do ambiente), a quantidade de água pode variar entre 5 a 27% nas paligorsquites e de 17 a 34% nas sepiolites. A paligorsquite, cujo nome farmacêutico é atapulgite ativada, é o argilomineral de maior produção no mundo ocidental. Na natureza seus cristais são mais rígidos, comparados com os da sepiolite (*Coelho 2007; Viseras 2007*). A sepiolite, tem o nome farmacêutico de trisilicato de magnésio.

Na figura 13 podemos observar as principais características mineralógicas assim como os principais depósitos minerais do grupo da paligorsquite-sepiolite (atapulgite).



Classe Mineral - Filossilicato

Brilho - Fosco, terroso

Transparência - Opaco

Cor - Variável

Dureza - 2 (escala de Mohs)

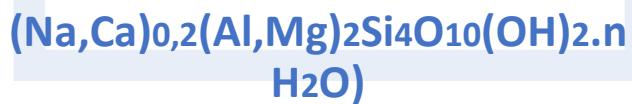
Densidade - 2,3 g/cm³

Tenacidade - Séctil

Clivagem - Perfeita

Ocorrência - Comum

Bentonite



Principais depósitos mundiais

Argentina - Uspallata

Austrália - Drake district

Austria - Kobergsdorf

Brasil - Canaã dos Carajás, Campo do Cercado

Canadá - Ootsa Lake, Mont Saint-Hilaire

China - Chaoyang, Alashan Zuoqi

Estados Unidos - Cane Valley, Huskon Mines

França - Vichy, Aurouze

Noruega - Sagåsen, Brunlanes

Rússia - Kamchatka Krai, Taimyr Peninsula, Lovozersky

Figura 12 - Características mineralógicas e principais depósitos minerais (bentonite).

Fonte: Mindsat.org (s.d.)



Atapulgitite
 $(Mg,Al)_2Si_4O_{10}(OH).4H_2O$

Classe Mineral - Filossilicato
Brilho - Fosco, terroso
Transparência - Translucido
Cor - Cinzento, branco, castanho
Dureza - 2 a 2,5 (escala de Mohs)
Densidade - 1 a 2,6 g/cm³
Tenacidade - Resistente
Clivagem - Boa
Ocorrência - Pouco comum



Principais depósitos mundiais

Austria - Atzelsdorf
Canadá - Brisco, Estrie
China - Huai'an, Shuanghu
Estados Unidos - Radium, Plumbago
Itália - Lanzada, Spagnago
Noruega - Kragerø, Larvik
Rússia - Simferopol, Verkhny Ufaley

Figura 13 - Características mineralógicas e principais depósitos minerais (atapulgitite).
Fonte: Mindsat.org (s.d.)

4.10.1 – O papel das argilominerais na saúde humana

Como já foi referido os benefícios do uso de argilas na saúde humana são conhecidos desde os tempos da pré-história. Nessa época o Homem usava argila para fins terapêuticos, havendo indícios de que usavam ocres misturados com água e diferentes tipos de lama para curar

feridas, para acalmar irritações, como método de limpeza da pele, etc. Isso pode-se dever à imitação de animais, muitos dos quais usam instintivamente minerais para esse tipo de fins. As placas de argila de *Nippur*, na Mesopotâmia, que datam de cerca de 2500 a.C., contêm uma referência ao uso da argila para fins terapêuticos, incluindo o tratamento de feridas e o controle de hemorragias. No antigo Egito, os médicos do Faraó usavam a terra núbia como agente anti-inflamatório e o ocre amarelo (uma mistura de argila e hidróxidos de ferro) como cura para feridas na pele e doenças internas e como conservante na mumificação. Da mesma forma, *Cleópatra* (44-30 a.C.), usou lamas do Mar Morto para fins cosméticos. No período da Grécia Antiga, os materiais de lama eram usados como cataplasmas anti-sépticos para curar doenças de pele, como cicatrizes ou como cura para picadas de cobra (*Robertson 1996 Reinbacher 1999*).

Bolus Armenus, uma argila vermelha encontrada nas cavernas das montanhas da Capadócia, na Turquia, era famosa como argila medicinal, assim como as chamadas terras das ilhas gregas de *Lemnos*, *Chios*, *Samos*, *Isola*, *Milos*, e *Kimolos*. Entre estas, a terra *sigillata* de *Lemnos* merece menção particular, pelas suas propriedades adstringentes e absorventes. O médico grego *Galeno* (131–201 d.C.), descreveu algumas lamas medicinais e usou argilas para tratar a malária e doenças gastrointestinais.

Algumas civilizações, estenderam a ingestão de argilas para fins terapêuticos. *Aristóteles* (384-322 a.C.) fez a primeira referência ao consumo deliberado de terra, solo ou argila pelos humanos (com fins terapêuticos e religiosos). Mais tarde, *Marco Polo* descreveu que, nas suas viagens, viu peregrinos muçulmanos curarem febres ingerindo "*terra rosa*". Essa prática ainda é seguida em alguns países e comunidades para fins terapêuticos, ou mesmo para aliviar a fome (*Mahaney 2000*). A fricção de argilas no corpo para fins terapêuticos era conhecida há muito tempo e tal prática continua a ser utilizada nos spas contemporâneos. No entanto, esse costume apenas se generalizou na Europa com os romanos. Mais tarde, o uso de spas diminuiu. Durante o século XIX e o início do século XX reapareceram as termas. Muitas delas continuam a usar as lamas para fins terapêuticos. Alguns exemplos são o Centro Termal das Furnas, na ilha de São Miguel (Açores), as termas *Montecatini* e *Abano* em Itália, o centro termal de *Karlovi Vary* na República Checa, e as termas de *Archena* e *El Raposo* em Espanha.

Como podemos verificar as argilas têm acompanhado a história da saúde humana. Os relatos são inúmeros e existem documentos que o comprovam. Tal é o caso do papiro *Ebers* (datado de cerca de 1600 a.C.) que descreve algumas doenças e o seu tratamento usando medicamentos à base de minerais e particularmente, argila. Outras referências aos poderes curativos das argilas aparecem em *Pen Ts'ao Kang Mu*, um famoso catálogo sobre a medicina chinesa. Na época romana, referências semelhantes podiam ser encontradas em "*De Materia Medica de Dioscorides*" (60 a.C.). Este livro contém uma seção que trata dos minerais e substâncias químicas usados em farmácia. Também, *Plínio, o Velho* (23-79 d.C.) descreveu o uso de argilas, especialmente aquelas encontradas nas imediações de Nápoles (lamas vulcânicas), para curar doenças estomacais e intestinais. Durante o Renascimento surgiu a Farmacopeia. Esta obra reunia textos que, entre outras drogas, classificam diversos minerais para uso medicinal

bem como os regulamentos relativos ao seu uso, como os códigos oficiais que devem ser seguidos para a produção de medicamentos. O seu aparecimento coincidiu com as primeiras classificações mineralógicas. No século XVII, foram fundadas as primeiras academias científicas, um aspecto de cujo trabalho foi documentar os avanços da mineralogia em questões médico-farmacêuticas, produzindo assim várias entradas nas farmacopéias (*Gala 1975; Carretero 2002*).

Assim é natural que as argilas tenham assumido um papel importante junto da indústria cosmética e farmacêutica moderna. A sua abundância na natureza, associados a um baixo custo de exploração e de beneficiação, bem como o facto da sua eliminação não causar dano ao meio ambiente faz com que o interesse na sua utilização cresça actualmente.

As argilas que são utilizadas na saúde humana, servem diversos propósitos de acordo com as suas características e o seu uso vai desde a aplicação direta nas mucosas ou na pele até à sua adição a produtos tópicos usados em dermocosmética ou medicamentos. Actualmente já existem evidências de que diversos tipos de argila promovem ou atuam em determinados sintomas. Ou seja, já se conseguiu estabelecer a eficácia da utilização da argila amarela na redução das infeções bacterianas, a eficácia da argila azul no combate ao acne vulgaris, assim como a redução das dores nas articulações promovida pela argila vermelha, por exemplo.

As argilas também podem ser consideradas matérias-primas farmacêuticas uma vez que podem ser utilizadas na fabricação de produtos medicinais após avaliação e/ou modificação. As argilas são encontradas em diversos medicamentos como componentes fundamentais, seja como excipiente ou até mesmo como princípio activo, já que algumas argilas também possuem atividade biológica.

4.10.2 – Usos farmacêuticos

As argilominerais são utilizadas como excipientes em preparações farmacêuticas para melhorar as suas características organolépticas, como o sabor e a cor, melhorar as propriedades físico-químicas, como a viscosidade dos princípios activos (agentes emulsionantes, espessantes e anti-aglomerantes), facilitar a sua elaboração (lubrificantes, diluentes, aglutinantes) ou conservação (dessecantes, opacificantes) e facilitar a libertação do ingrediente activo dentro do organismo (desintegrantes, libertadores de transportadores) (*Carretero 2009*). Para além das utilizações como excipiente, são ainda utilizadas como princípio activo como referido.

Utilização como princípio activo: Como protectores gastrointestinais, antiácidos e anti-diarreicos, podendo ser administradas ao paciente por via oral sob a forma de comprimidos, pós, suspensões e emulsões. São também aplicadas topicamente como protetores dermatológicos ou por razões cosméticas. A caulinite e a paligorsquite são usadas como protetores gastrointestinais. A sua acção terapêutica é baseada nas suas capacidades de absorção e adsorção. Elas aderem às

mucosas gástrica e intestinal protegendo-as, absorvendo toxinas, bactérias e até vírus. No entanto, como também eliminam enzimas e outros elementos nutritivos necessários, o seu uso prolongado não é aconselhável. Embora as esmectites também tenham uma grande superfície específica e capacidade de adsorção e absorção, geralmente não são usadas como protetores gastrointestinais. Isso ocorre porque as esmectites tendem a decompor-se quando entram em contato com o ácido clorídrico do estômago (pH=2), e provavelmente também quando chegam ao intestino (pH=6). A esmectite e a paligorsquite são usadas como antiácido devido à fina capacidade de neutralização do H⁺. São, habitualmente, indicados no tratamento de úlceras gástricas e duodenais. A caulinite, a esmectite e a paligorsquite, são também utilizadas como anti-diarreicos devido à elevada capacidade de adsorção de água. Ao eliminar o excesso de água das fezes, as mesmas tornam-se mais compactas. Também a caulinite e as esmectites são utilizados como protetores dermatológicos. Esses argilominerais podem aderir à pele, formando uma película que protege mecanicamente este órgão contra agentes físicos ou químicos externos. Ao absorver as secreções da pele e criar uma grande superfície para a sua evaporação, também têm uma ação refrescante. A evaporação da superfície também promove uma ação anti-séptica, que apesar de suave, produz um meio pobre em água que é desfavorável ao desenvolvimento de bactérias. O uso de paligorsquite como protetor dermatológico não é aconselhável. A paligorsquite também não aparece em nenhuma formulação farmacêutica como pó devido ao receio sobre o seu possível efeito cancerígeno se inalado.

Utilização como excipiente: caulinite, paligorsquite e esmectites são usadas como excipientes em cosméticos e preparações farmacêuticas. Como excipientes elas funcionam como: i) agentes na desintegração através da sua capacidade de aumentar de volume na presença de água (esmectites), ou através da dispersão de fibras (paligorsquite), promovendo a libertação do fármaco quando chega ao estômago, ii) emulsionantes e espessantes por causa das suas características coloidais evitando a separação dos componentes da formulação farmacêutica e a formação de um sedimento de difícil redistribuição.

Na dermatologia e medicina estética as argilominerais também são normalmente utilizadas, devido às suas propriedades. As que mais se destacam são: i) maciez e pequeno tamanho de partículas, uteis na aplicação sem causar dano, ii) propriedades reológicas essenciais na formação de pastas viscosas e consistentes e boas propriedades plásticas para fácil aplicação e aderência à pele, iii) semelhança do pH com a química da pele, evitando irritações ou outros problemas dermatológicos, iv) alta capacidade de absorção e adsorção. As argilas podem eliminar o excesso de gordura e toxinas da pele e, portanto, são muito eficazes contra doenças dermatológicas como, acne, úlceras, abscessos e seborreia, v) alta capacidade de retenção de calor. Como o calor também é um agente terapêutico, os minerais de argila são aplicados quentes para tratar infecções reumáticas crónicas, traumatismos desportivos e problemas dermatológicos (Cerezo 2001 López-Galindo 2000 Ueda 1992).

No quadro 4 podemos observar a actividade farmacêutica das diferentes argilominerais, assim como o respectivo mecanismo de acção.

Grupo	Actividade farmacêutica	Mecanismo de acção
Paligorsquite-sepiolite, esmectites	Úlcera gástrica e duodenal	Neutralização do H ⁺ no estômago, elevando os valores de pH
Caulinite paligorsquite-sepiolite, esmectites	Protector Gastrointestinal	Alta capacidade de adsorção e absorção
Paligorsquite-sepiolite, esmectites, caulinite	Anti-diarreico	Acção adstringente do ião Ca ²⁺ , que forma fosfatos hidratados não solúveis
Caulinite esmectites	Protector Dermatológico	Aderem à pele, formando uma película que a protege mecanicamente. Absorve as secreções da pele e cria uma grande superfície para sua evaporação que promove uma acção anti-séptica suave ao produzir um meio pobre em água que é desfavorável ao desenvolvimento de bactérias
Caulinite	Anti-inflamatório e anestésico local	Altas capacidades de absorção e retenção de calor

Quadro 4 – Actividades farmacêuticas e mecanismo de acção das argilominerais (fonte: US National Library of Medicine National Institutes of Health – Jul. 2020)

5 – Considerações finais

Como foi referido ao longo deste trabalho, existe uma íntima relação entre os minerais e os medicamentos. Ambos fazem parte activa da história do Homem. Ambos contribuíram para chegarmos aqui enquanto civilização. No início da humanidade, os minerais eram, por vezes, eles próprios medicamentos, e os nossos antepassados faziam uso deles de forma empírica e/ou observando o comportamento dos animais que os rodeavam. O espírito humano, leva os Homens a questionar mais a todo o momento e foi esse espírito que permitiu o conhecimento que temos hoje relativamente a este binómio minerais/medicamentos. Novas questões se colocam, e todos os dias se fazem novas descobertas nesta área.

São referidos neste trabalho 10 minerais ou elementos fundamentais, que foram considerados por estarem entre os mais importantes nesta relação entre minerais e medicamentos. Existem muitos outros, mas estes 10 estarão entre os mais representativos. Este trabalho descreveu de forma resumida as principais características de cada um, bem como os principais locais onde ocorrem. Como vimos estes minerais desempenham diversos papéis no organismo e enquanto que alguns, por exemplo, exigem um tratamento mais cuidado dentro de limites de concentração sérica, devido à sua toxicidade para os humanos em concentrações elevadas, outros são melhor tolerados pelo organismo e têm faixas de utilização mais abrangentes. Concluímos também que o próprio Homem está adaptado de forma diversa a diferentes minerais como por exemplo a concentrações minerais variáveis na água potável. Ou seja, consoante a região que habita, a evolução humana adaptou o Homem, permitindo que os humanos de certas localizações geográficas consigam conviver de forma saudável com concentrações de um determinado mineral na água (por exe.) que são tóxicas para outros de local diferente. Para além dos efeitos na saúde humana, também os usos farmacêuticos destes 10 minerais foram alvo deste trabalho, onde se conclui que dentro das formulações dos fármacos os minerais têm o potencial de desempenhar muitas funções.

Se para a maioria, o uso de minerais no quotidiano é evidente, quer seja nos objectos tecnológicos que nos rodeiam, nas casas em que habitamos, nos veículos que utilizamos ou em inúmeras outras aplicações que nos rodeiam diariamente, já o papel destes elementos na saúde humana não é tão óbvio. Logo não nos podemos esquecer da importância que os minerais têm no nosso organismo e como estes elementos fazem parte de tantos processos biológicos, alguns até de remodelação genética. Assim é apenas lógico que se tenha, ao longo do tempo, tentado incorporar estes elementos que obtínhamos, inicialmente apenas na dieta, em fármacos para melhoria da vida humana e para combater défices e patologias. Esta incorporação nos medicamentos e o seu desenvolvimento conduziu também ao conhecimento mais aprofundado das patologias e dos minerais. E assim vários ramos das ciências como a Geologia, Petrologia,

Engenharia, Biologia, Medicina, Química, Farmacologia, e tantas outras, avançam juntas no conhecimento.

6 – Referências bibliográficas

Livros, artigos, revistas, pdf e publicações online

- 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.
- Aldosary, B.M., Sutter M.E., Schwartz M., Morgan B.W. (2012) Case series of selenium toxicity from a nutritional supplement. *Clin. Toxicol.* pp. 50:57–64.
- 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.
- Bylund, D.B. (2017). Zinc. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 1, pp. 568-572.
- Carretero, M.I. (2002). Clay minerals and their beneficial effects upon human health: a review. *Applied Clay Science* 21, pp. 155–163.
- Carretero, M.I. & Pozo M. (2009). Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry Part I. Excipients and medical applications. *Applied Clay Science*, 46(1) pp.73-80.
- Carretero, M.I. & Pozo M. (2010). Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active ingredients. *Applied Clay Science*, 47(3-4) pp. 171-181.
- Cerezo, P., Viseras, C., López, A., Ferrari, F., Caramella, C. (2001). Use of water uptake and capillary suction time measures for evaluation of the anti-diarrheic properties of fibrous clays. *Applied Clay Science* 20, pp. 81–86.
- Coelho, A.C.V., Santos P.S., Santos H.S. (2007) Argilas especiais: o que são, caracterização e propriedades. *Quim. Nova*;30(1) pp.146-52.
- Długaszek, M., Kłos, A., Bertrandt, J. (2012) Lithium supply in the daily food rations of students. *Probl Hig Epidemiol.* 93(4) pp. 867–870.
- Dye, J. (2015) *The alkali metals: 200 years of surprises.* The Royal Society publishing.
- 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.
- Ernest, H. N. (2005) Minerals, definition and classification, *Encyclopedia of Geology*
- Fordyce, F.M. (2005) In: *Selenium Deficiency and Toxicity in the Environment.* pp.373–416.
- Gaillardet, J., Viers J., Dupré, B. (2003) Trace elements in river waters. In: *Drewer JJ (ed) Treatise on geochemistry.* Elsevier, Oxford, pp. 225–227
- Galan, E., Liso, M.J., Forteza, M., (1985). *Minerales utilizados en la industria farmaceutica.*
- Galan-Chilet, I., Tellez-Plaza, M., Guallar, E., De Marco, G., Lopez-Izquierdo, R., Gonzalez-Manzano, I., Tormos, M., Martin-Nuñez, G.M., Rojo-Martinez, G., Saez, G.T., (2014)

- Plasma selenium levels and oxidative stress biomarkers: A gene–environment interaction population-based study. *Free Radic. Biol. Med.*, pp. 74:229–236.
- Garrett, D. E. (2004). *Handbook of Lithium and Natural Calcium Chloride*. pp. 99.
 - Gharibzahedi, S., Jafari, S. (2017). The importance of minerals in human nutrition: Bioavailability, food fortification, processing effects and nanoencapsulation. *Trends in Food Science & Technology*, 62 pp.119-132.
 - Goldstein, M., Mascitelli, L. (2016) Is violence in part a lithium deficiency state? *Med Hypotheses.*, pp. 89:40–42.
 - Griffith, O.W. (1987) Mammalian sulfur amino acid metabolism: an overview.
 - Guerra, D., Lemos, V., Angélica, R., Airoid, C. (2006) Influência da razão Al/Argila no processo de pilarização da esmectita. *Cerâmica*, v.52, n.323, pp.200-206
 - Guggenheim, S., Adams, J., Bain, D. (2006) Summary of recommendations of nomenclature committees relevant to clay mineralogy: report of the Association Internationale pour l'Etude des Argiles (AIPEA) Nomenclature Committee for 2006. *Clay Minerals*. pp. 41:863–877.
 - Gupta, S. (2010). «Chapter 4. Metre Convention and Evolution of Base Units». *Springer Series in Materials Science, Volume 122*. pp. 47.
 - Hanusa, T. (2005): *Lightest Metals*, *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*
 - He Y., Xiang Y., Zhou Y., Yang Y., Zhang J., Huang H., Shang C., Luo L., Gao J., Tang L. (2018) Selenium contamination, consequences and remediation techniques in water and soils: A review. pp.164:288–301.
 - Hélio, A. (2020), *Ferro - Um elemento químico estratégicos que permeia história, economia e sociedade*. *Quím. Nova* vol.42 no.10
 - Hunter, D. et Al. (1945) Asthma caused by the complex salts of platinum. *British journal of industrial medicine*, 2: pp. 92–98.
 - Ibanez, G., Sanchez, A., Penafiel, C. (2016). Iron deficiency anaemia. *Revista Médica del Hospital General de México*, 79 (2), pp. 88-97.
 - Imran, M., Ayub, W., Butle,r I., Rehman, Z. (2018). Photoactivated platinum – based anticancer drugs. *Coordination Chemistry Reviews*, 376, pp. 405-429.
 - Ingenbleek, Y., Kimura, H. (2013) Nutritional essentiality of sulfur in health and disease. *Nutricion review*; 71(7) pp.413-32
 - Johnson, L. (2018). *Zinc*. *MSD Manual*
 - Kapusta, D., Mossaheb, N., Etzersdorfer, E., Hlavin, G., Thau, K., Willeit, M., Praschak-Rieder, N., Sonneck, G., Leithner-Dziubas, K. (2011) Lithium in drinking water is inversely associated with suicide mortality. *Br J Psychiatry*. pp. 198:346–350
 - Kazantis, G. (1990) Hypersensitivity: clinical aspects In: Dayan, A.D. et al., ed. *Immunotoxicity of metals and immunotoxicology*. New York, Plenum Press, 1990, pp. 67–74. 34

- Kieliszek ,M., Błażej, S. (2013) Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutrition*. pp. 29:713–718.
- Kieliszek, M., Błażej, S. (2016) Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: A review. *Molecules*. pp.21:609.
- Kipp ,A., Strohm, D., Brigelius-Flohé, R., Schomburg, L., Bechthold, A., Leschik-Bonnet ,E., Hesecker, H., (2015) Revised reference values for selenium intake. *J. Trace Elem. Med. Bio.* pp. 32:195–199.
- Kogel, J. (2006). *Lithium. Industrial minerals & rocks: commodities, markets, and uses*. Littleton, Colo.: Society for Mining, Metallurgy, and Exploration. p. 599.
- Klein, C., Dutrow, B. (2012). *Manual de ciência dos minerais*. Traduzido por Rualdo Menegat. Porto Alegre: Bookman, 23ª ed., 724 p.
- Lagowski, J., (2004). *Chemistry Foundations and Applications*. 3. pp. 267–268.
- Lewitzka, U., Severus, E., Bauer, R., Ritter, P., Müller-Oerlinghausen, B., Bauer, M. (2015) The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence-a narrative review. *Int J Bipolar Disord*. pp. 3:32.
- Lewis, J. (2018), *Overview of Magnesium's Role in the Body*, MSD Manual
- Liaugaudaite, V., Mickuviene, N., Raskauskiene, N., Naginiene, R. (2017) Lithium levels in the public drinking water supply and risk of suicide: a pilot study. *J Trace Elem Med Biol*: pp.197–143, 201
- Lichtenberg, F. (2005). "The Impact of New Drug Launches on Longevity: Evidence from Longitudinal, Disease-Level Data from 52 Countries. *International Journal of Health Care Finance and Economics*, vol 5(1), pages 47-73.
- Lipson, S., Stotzky, G. (1983) Adsorption of reovirus to clayminerals: effects of cation-exchange capacity, cation aturation, and surface area. *Appl Environ Microbiol*. pp. 46:673–82.
- Loferski, P. (2011). *2010 Minerals Yearbook; Platinum-group metals*. USGS Mineral Resources Program.
- López-Galindo, A., Viseras, C. (2000). Pharmaceutical applications of fibrous clays (sepiolite and palygorskite) from some circum-Mediterranean deposits. In: Gomes, C.S.F. (Ed.), *1st Latin American Clay Conference*, Funchal, Madeira, Associação Portuguesa de Argilas (APA), vol.1, pp. 258–270.
- López-Galindo, A., Viseras, C., Cerezo, P. (2007) Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products. *Appl Clay Sci*. pp. 36:51–63.
- Luna, F.; Schuchardt, U. (1999) *Argilas pilarizadas - Uma Introdução*. *Química Nova*, v.22, n.1, pp. 104-109
- Lyons, M., Papazyan, T., Surai, P. (2007) Selenium in food chain and animal nutrition: Lessons from nature. *Asian Australas. J. Anim. Sci*. pp. 20:1135–1155.
- Maham, L.; Escott-stump, S., Raymond, J. (2012) *Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia*. 13ª edição. Rio de Janeiro.

- Mahaney, W., Milner, M., Mulyono, Hs., Hancock, R., Aufreiter, S., Reich, M., Wink, M. (2000). Mineral and chemical analyses of soils eaten by humans in Indonesia. *International Journal of Environmental Health Research* 10, 93–109.
- Marshall, T. (2015) Lithium as a nutrient. *J Am Phys Sur.*;20(4) pp. 104–109.
- McQuade, R., Stojanovska, V., Bornstein, J., Nurgali, K. (2018) Parp inhibition in platinum – based chemotherapy: chemo potentiation and neuroprotection. *Pharmacological Research*, 137, pp. 104-113.
- Means, R. (2014) Iron metabolism and related disorders. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 3, pp. 1-10.
- Mehdi, Y., Hornick, J., Istasse, L., Dufrasne, I. (2013) Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*. pp. 3292–3311.
- Murdolo, G., Bartolini, D., Tortoli, C., Piroddi, M., Torquato, P., Galli, F. (2017) Selenium and cancer stem cells. *Adv. Cancer Res.* pp.136:235–257.
- Murray, H., Keller, W. (1993) Kaolins, kaolins and kaolins. In: Murray H, Bundy W, Harvey C (Editors). *Kaolin: Genesis and utilization*. Clay Minerals Society. Colorado: Boulder; pp. 1–24
- Murray, H. (2006) *Applied Clay Mineralogy – Occurrences, Processing and Application of Kaolins, Bentonites, Palygorskite-Sepiolite, and Common Clays*. In: Bergaya F., Theng B., Lagaly G., editors. *Developments In Clay Science*. (Volume 2) pp. 141–145
- Okunade, K., Olowoselu, O., Osanyin, G., John-Olabode, S., Akanmu, S., Anorlu, R. (2018) Selenium deficiency and pregnancy outcome in pregnant women with HIV in Lagos, Nigeria. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* pp.142:207–213.
- Oliveira, F. (2013) As reações do elemento enxofre no organismo humano. In: *Congresso Brasileiro de Química*, 53., rio de janeiro.
- Oropeza-Moe, M., Wisløff, H., Bernhoft, A. (2015) Selenium deficiency associated porcine and human cardiomyopathies. *J. Trace Elem. Med. Bio.* pp.31:148–156.
- Pais, A., Ferreira, R., Costa, R. (2018). Platinum-induced muscle wasting in cancer chemotherapy: Mechanisms and potential targets for therapeutic intervention. *Life Sciences*, 208, pp. 1-9.
- Premaor, M., Brondani, J. (2016). Nutrição e saúde óssea: a importância do cálcio, fósforo, magnésio e proteínas. *Revista da AMRIGS*, 3, pp. 253-263.
- Ramirez, A. (2017). A importância do magnésio na doença cardiovascular. *International Journal of Nutrology*, 9 (4), pp. 242-253.
- Reich, H., Hondal, R. (2016) Why nature chose selenium? *ACS Chem. Biol.* pp. 11:821–841.
- Reinbacher, W. (1999). A brief history of clay in medicine. *CMS News* 11 (1), 22–23.
- Robert, C. (1966), Sulfur, selenium, tellurium, polonium, and oxygen (*Comprehensive inorganic chemistry*), 306, ed: Van Nostrand
- Roberts, E. (2019). Treatment of Wilson Disease with Zinc Salts. *Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE*, 1, pp. 373-381.

- Robertson, R. (1996). Cadavers, choleras and clays. *British Mineralogical Society Bulletin* 113, 3–7.
- Saito, E., Nunes, R., Higa, C. (2006). Pleurodese. *Pulmão RJ*, 15(2):110-116.
- Scholar, E. (2009). Zinc. *Pharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1, pp. 1-6.
- Schrauzer, G. (2002) Lithium: occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality. *J Am Coll Nutr.* pp. 21(1):14–21.
- Shahid, M., Niazi, N., Khalid, S., Murtaza, B., Bibi, I., Rashid, M. (2018) A critical review of selenium biogeochemical behavior in soil-plant system with an inference to human health. *Environ. Pollut.* pp. 234:915–934.
- Shorter, E. (2009) The history of lithium therapy. *Bipolar Disord.* pp. 11(2):4–9.
- Siwulski, M., Mleczeck, M., Rzymiski, P., Budka, A., Jasińska, A., Niedzielski, P., Kalač, P., Gąsecka, M., Budzyńska, S., Mikołajczak, P. (2017) Screening the multi-element content of *Pleurotus* mushroom species using inductively coupled plasma optical emission spectrometer (ICP-OES) *Food Anal. Methods.* pp. 10:487–496.
- Stoffaneller, R., Morse, N. (2015) A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients.* pp. 7:1494–1537.
- Stojiljkovic, S., Savic, M., Gajic, D. (2014) Industrial application of clays and clay minerals, in: *Clays and Clay Minerals: Geological Origin, Mechanical Properties and Industrial Applications* pp.379-402
- Strand, T., Lillegaard, I., Frøyland, L., Haugen, M., Henjum, S., Løvik, M., Stea, T., Holvik, K. (2018) Assessment of selenium intake in relation to tolerable upper intake levels. *Eur. J. Nut. Food Saf.* pp. 155–156.
- Teigen, L., Geng, Z., Sadowsky, M., Vaughn, B., Hamilton, M., Khoruts, A. (2019). Dietary Factors in Sulfur Metabolism and Pathogenesis of Ulcerative Colitis, Published online Apr 25.
- Timothy, C., Kogularamanan, S., Lippard, S. (2016) The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt (II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs, *Chem. Rev.* pp. 116, 5, 3436–3486
- Trofast, J. (2011) Discovery of Selenium. *Chem. Int.* pp. 33:16–19.
- Ueda, H., Hamayoshi, M., (1992). Sepiolite as a deodorant material: an ESR study of its properties. *Journal of Materials Science* 27, pp.4997–5002.
- Veniale, F. (1997) Applicazioni e utilizzazioni medico-sanitarie di materiali argillosi (naturali e modificati). In: Morandi N, Dondi M (editor). *Argille e Minerali delle Argille. Guida Allá Denizione di Caratteristiche e Proprietá pergli Usi Industriali. Corso di Formazione. Gruppo Ital. AIPEA. Rimini (Italy);* pp. 205-39.
- Viseras, C., Aguzzi, C., Cerezo, P., López-Galindo, A. (2007) Uses of Clay minerals in semisolid health care and therapeutic products. *Appl. Clay Sci.*; pp. 36:37-50.
- Won, E., Kim, Y. (2017) An oldie but goodie: lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *Int J Mol Sci.* pp. 18:2679.
- Woods, I. (2004). *The Elements: Platinum.* Col: The Elements.

- Zwolak, I., Zaporowska, H. (2012) Selenium interactions and toxicity: A review. Selenium interactions and toxicity. Cell Biol. Toxicol. pp. 28:31–46

Legislação

- Decreto -Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, Diário da República. Estatuto do medicamento
- Decreto -Lei n.º 26/2018, de 24 de abril, Diário da República. Regime jurídico dos medicamentos de uso humano

Teses

- Abrantes, C. (2015) Segurança dos excipientes utilizados pela indústria farmacêutica, tese de mestrado em ciências farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias 121 pp.
- Azevedo, C. (2018) A importância dos minerais na indústria farmacêutica e cosmética, tese de mestrado em ciências farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, 63 pp.
- Castro, A. (2013) Mercado farmacêutico português no século XXI, tese de mestrado em marketing, IPAM 100 pp.
- Santos, A. (2006) Os minerais na vida humana desenvolvimento de um jogo para o 3º ciclo, tese de mestrado em Minerais e Rochas, departamento de geociências- Universidade de Aveiro, 129 pp.
- Victoria, A. (2018) Recursos minerais farmacêuticos e cosméticos. In: Pedrosa-Soares, A.C, Voll, E, Cunha, E.C.. (Org.). Pedrosa-Soares, A.C, Voll, E, Cunha, E.C. (coords.), Recursos Minerais de Minas Gerais On Line, Companhia de Desenvolvimento de Minas Gerais (CODEMGE), 2018, v. , p. 1-44.

Pesquisas online (consultas de Março a Setembro 2020)

- Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, <https://www.apifarma.pt>
- Boletín de la Sociedad Española de Mineralogía, <http://www.ehu.eus/sem/revista/boletinSEM.htm>
- Cambridge University Press, <https://www.cambridge.org>
- Diário da República Eletrónico, <https://dre.pt>
- Digitalis, <https://digitalis-dsp.uc.pt>
- Direção Geral de Energia e Geologia, <https://www.dgeg.gov.pt/>
- Elsevier Publishing, <https://www.elsevier.com/>
- Encyclopedia Britannica, <https://www.britannica.com>

- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, <https://www.efpia.eu/>
- Farmácias Portuguesas, <https://www.farmaciasportuguesas.pt>
- Geoportal de Energia e Geologia, <https://geoportal.lneg.pt/>
- Health Engine, <https://healthengine.com>
- Infarmed, <https://www.infarmed.pt/>
- International Mineralogical Association, <https://www.ima-mineralogy.org>
- LiveScience, <https://www.livescience.com>
- Mindat.org, <https://www.mindat.org/>
- MSD Manual, <https://www.msmanuals.com/pt/professional>
- Nation Encyclopedia, <https://www.nationsencyclopedia.com>
- National Center for Biotechnology Information, <https://www.ncbi.gov>
- National Library of Medicine, <https://pubmed.gov>
- ResearchGate, <https://www.researchgate.net>