



Elementos Vestigiários na Saúde e na Doença

Agostinho Almeida

Farmacêutico.

Assistente da Faculdade de Farmácia do Porto.

Nos últimos anos ocorreram notáveis progressos no reconhecimento do papel fisiológico dos chamados "elementos vestigiários" (trace elements-TEs), ou seja elementos que se encontram presentes no organismo em níveis muito baixos. Isso deveu-se, em grande parte, à enorme evolução ocorrida a nível das técnicas de análise, as quais permitem, actualmente, dispor de métodos dotados da sensibilidade adequada para efectuar a determinação desses mesmos elementos nos mais diversos tipos de amostras.

Desta evolução das técnicas analíticas resultou a possibilidade de se efectuarem estudos sobre a relação dos teores desses TEs no organismo com várias situações clinicopatológicas, o que se tem revelado um campo de pesquisa aparentemente inesgotável. De facto, a sensação que se tem ao ler a bibliografia mais recente é de que em praticamente todas as actividades do organismo, e num sem número de doenças, parece existir um claro e efectivo envolvimento dos TEs.

Assim, ao pretender escrever um trabalho sobre TEs que pudesse interessar os leitores da Revista de Prática de Farmácia, optámos por fazer uma extensa pesquisa bibliográfica e daí seleccionar artigos que possam dar, precisamente, essa visão da multifuncionalidade dos TEs. Não é pois uma abordagem exaustiva do papel dos TEs em qualquer das situações em que parecem ser importantes mas antes uma espécie de "guia rápido" para fazer um update do conhecimento nesta área. Os interessados em situações mais específicas poderão, depois, em qualquer dos artigos aqui citados, encontrar a base para o estudo desses casos. Incluíram-se no início do trabalho também alguns resumos de artigos que ajudam a clarificar ou, pelo contrário, a mostrar alguma falta de uniformidade

nos conceitos usados na abordagem destas matérias, como seja o conceito de "vestigiário", de "essencial" ou de "tóxico". A generalidade dos artigos citados são de 1996/97; excepcionalmente, contudo, incluíram-se alguns artigos mais antigos por serem relevantes da evolução do conhecimento e dos conceitos usados nesta área.

1. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — ESSENCIALIDADE/TOXICIDADE/EXIGÊNCIAS NUTRICIONAIS

The essential trace elements.

Mets W. Science 213 (4514): 1332-1338 (1981)

Os TEs essenciais são necessários para o homem em quantidades que variam entre 50 microgramas a 18 miligramas por dia. Actuando como componentes catalíticos ou estruturais de grandes moléculas, têm funções específicas e são indispensáveis à vida. A pesquisa durante o último quarto do século identificou como essenciais seis TEs cujas funções eram anteriormente desconhecidas (Nota: o artigo é de 1981).

Para lá das há muito conhecidas deficiências em ferro e iodo, sinais de deficiência em crómio, cobre, zinco e selénio têm sido identificados em populações selvagens. Quatro TEs mostraram serem essenciais para duas ou mais espécies durante a última década apenas. Desequilíbrios ligeiros ou severos podem ser considerados factores de risco para várias doenças com importância em saúde pública, mas a prova de relação causa-efeito depende de um mais completo entendimento dos mecanismos básicos de acção e de melhores procedimentos analíticos e de testes funcionais para determinar o status marginal dos TEs no homem.

An appraisal of the newer trace elements

Davies NT. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 294(1071): 171-184 (1981).

Para que um elemento seja considerado essencial deve satisfazer três critérios: (1) deve estar presente na matéria viva; (2) deve ser capaz de interagir com os sistemas vivos; (3) uma deficiência dietética deve resultar consistentemente numa diminuição de uma função biológica, prevenível ou reversível por quantidades fisiológicas desse elemento. Idealmente, a essencialidade deverá ser estabelecida em mais do que uma espécie e confirmada em mais do que um laboratório. Desde 1970, o vanádio, flúor, silício, níquel e arsénio mostraram cumprir todos os critérios referidos acima, e resultados recentes indicam que o estanho pode ter um papel biológico essencial em ratos de laboratório. Os autores apresentam uma revisão da evidência existente sobre a essencialidade destes elementos e, quando conhecidas, indicam as suas funções bioquímicas. Referem ainda o possível significado destes "novos" TEs na saúde humana e animal.

Trace elements: biological role and nutritional aspects for humans

Ingrao G, Santaroni G, Tomassi G. *Ann Inst Super Sanita* 31(2): 275-281 (1995)

Os autores exemplificam as abordagens metodológicas geralmente adoptadas para verificar a essencialidade dos TEs, ou seja, elementos presentes nos seres humanos em níveis da ordem de 1 µg/g ou menos. Um elemento é reconhecido como essencial quando tem uma função biológica bem definida (estabilizadora, estrutural, hormonal, cofactor enzimático), quando está presente nos tecidos e nos órgãos em intervalos de concentração bem definidos, quando induz efeitos fisiológicos reprodutíveis e quando é possível prevenir e tratar as consequências das suas deficiências pela suplementação da dieta. Os autores apresentam um curto resumo das funções biológicas dos TEs Co, Cr, Cu, Fe, I, Mn, Se e Zn. Em particular, e para cada um desses elementos, é dada a quantidade total média acumulada no organismo, a distribuição nos principais órgãos, as mais importantes vias para a sua absorção e a dose diária recomendada. Estes últimos valores obviamente não têm em con-

sideração a acção sinérgica ou antagonista devida à ingestão de outras substâncias que, muito frequentemente, podem modificar a absorção e o metabolismo do elemento em causa.

The toxicity/essentiality of dietary minerals. A review on some micronutrients

Katz SA, *Arh Hig Rada Toksikol* 46(3): 333-345 (1995)

Os contínuos progressos teóricos e práticos da química analítica dos TEs permitiu que fosse feitos avanços significativos na investigação do papel dos TEs nos sistemas biológicos. Diversas comissões da área da Saúde Pública e agências de protecção ambiental têm, em consequência, estabelecido exigências quanto aos intakes e à exposição aos TEs tanto numa perspectiva nutricional (cobre-zinco) como toxicológica (cádmio-mercúrio). Alguns TEs demonstram propriedades de ambas as categorias e, conseqüentemente, dão origem a questões sobre a toxicidade e essencialidade dos elementos minerais da dieta. O selénio e o crómio são exemplos típicos deste paradoxo toxicidade-essencialidade. Neste artigo faz-se uma revisão da intoxicação sistémica por e/ou a importância nutricional dos TEs bem como os critérios para avaliação da sua toxicidade e essencialidade.

Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper

Sandstead HH. *Am J Clin Nutr* 61 (3 Suppl): 621S-624S (1995)

Os sinais precoces de toxicidade dos TEs essenciais são importantes. Alguns TEs existem ubiqüitariamente e/ou encontram-se em locais específicos (resíduos industriais, por ex.). TEs fisico-quimicamente similares competem para ligandos, alterando funções biológicas, o que é exemplificado pelo antagonismo zinco-cobre, há muito descrito por Van Campen, Hill e Matrone e por Klevay. A absorção intestinal de cobre é inibida pelo zinco. Assim, o risco de deficiência de cobre está aumentado quando a razão molar Zn: Cu é elevada. Como demonstrado experimentalmente, a deficiência de cobre pode ocorrer no Homem. As manifestações incluem uma diminuição na superóxido dismutase eritrocitária, um aumento do colesterol associado às lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), diminuição de colesterol associado às lipoproteínas

de baixa densidade (HDL-c), diminuição da clearance da glucose, diminuição de encefalinas e uma função cardíaca anormal. O cálculo preliminar de uma dose de referência para o zinco, assumindo uma elevada biodisponibilidade e um intake incerto de cobre, estabeleceu em 9 mg a quantidade segura para um adulto de 60 kg.

Risk assessment of essential trace elements; new approaches to setting recommended dietary allowances and safety limits.

Mertz W. Nutr. Rev 53 (7): 179-185 (1995)

Por definição, todos os TEs essenciais devem ter um intervalo de ingestão que seja, por um lado, isento de toxicidade e, por outro, adequado para suprir as exigências nutricionais. Esse intervalo é parte da curva dose total-resposta e os seus limites inferior e superior são delineados com base em dados nutricionais e toxicológicos, respectivamente. É necessária uma estreita coordenação no estabelecimento desses limites para evitar recomendações que sejam ou impraticáveis (intervalos de segurança e de ingestão muito estreitos) ou contraditórios (sobreposição de limites, i.e. sem intervalos de segurança e de ingestão adequados)

Trace elements and their physiological roles

Wada O, Yanagisawa H. Nippon Rinsho 54 (1): 5-11 (1996)

Dos 95 elementos naturais, mais de 25 desempenham funções essenciais no organismo humano. Oito deles, zinco, cobre, selênio, cobalto, crômio, molibdênio, manganês e iodo, são necessários em muito pequenas quantidades e cada um representa menos de 0,01% do peso corporal, sendo designados por elementos vestigiários essenciais. No organismo têm genericamente um mecanismo de acção semelhante; a maioria estão no local activo de enzimas ou de substâncias fisiologicamente activas. As deficiências da dieta causam uma variedade de características clínicas, consistentes com a diminuição da actividade dessas substâncias fisiologicamente activas.

Trace elements on health and disease

Xiu YM. Biomed Environ Sci 9 (2-3): 130-136 (1996)

Neste artigo é introduzida uma nova definição de essencialidade dos TEs, com base na qual ape-

nas o Fe, Zn, F, Cu, I, Se, Mn, Mo, Cr, Co são considerados essenciais para o Homem. Os outros necessitam de mais evidências para provarem a sua essencialidade. Os TEs mais estreitamente relacionados com a saúde pública são o Se, I, Zn e Fe.

How should dietary guidance be given for mineral elements with beneficial actions or suspected of being essential?

Nielsen FH. J Nutr 126 (9 Suppl): 2377S-2385S (1996)

A designação "elementos ultra-vestigiários", muitas vezes usada para referir elementos cujas exigências estabelecidas, estimadas ou suspeitas, são da ordem dos micrograma/g, pode ser aplicada a pelo menos 20 elementos. A quantidade da evidência experimental da essencialidade nutricional varia grandemente para os diversos elementos, a maioria necessitam de atenção aumentada em futuras edições das Recommended Dietary Allowances (RDAs) pelas seguintes razões: (1) O crescente aumento do interesse do público por estes elementos foi estimulado pelos mass media; assim, impõe-se a necessidade de uma informação responsável sobre a utilidade dos elementos na saúde e bem-estar; (2) As avaliações do risco e os padrões toxicológicos são influenciados pelos RDAs. É necessário aconselhamento autorizado para prevenir padrões que impeçam o atingimento de intakes benéficos; (3) Um novo paradigma emergente é o de que a determinação das necessidades nutricionais deverá incluir a consideração dos efeitos totais dos nutrientes na saúde e não apenas do seu papel na prevenção de patologias associadas à sua deficiência; alguns dos elementos ultravestigiários têm efeitos benéficos bem identificados. Seis deles, iodo, selênio, manganês, molibdênio, crômio e boro (e o cobalto, como vitamina B12), merecem RDAs específicas. A expressão "ingestão dietética diária segura e adequada" (safe and adequate daily dietary intake) não deveria ser usada para nenhum outro TE devido à possibilidade de indução em erro dos termos "adequada" e "segura". A expressão "ingestão aparentemente benéfica" (apparent beneficial intake - ABI) parece mais apropriada para os elementos com acções benéficas, mas não essenciais, que possam ser extrapoladas dos animais para o homem. Nestes inclui-se o arsénio, flúor, lítio, níquel, silício e vanádio. A evidência é muito limitada ou contro-

versa em relação aos restantes TEs para se poder fornecer uma mesma que apenas ambígua ABI.

Outras referências

Essencial trace elements in human health and disease. Prasad AS. J Am Coll Nutr 4 (1): 1-2 (1985)

Effect of trace element imbalance in human diseases. Prasad AS. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 59 Suppl 7: 94-103 (1986)

The essentiality of trace elements. Schmidt LH. Pharmazie 44 (6): 377-380 (Jun 1989)

Lead – an essential trace element. Jafarey NA. JPMA J Pak Med Assoc 41 (5): 120-121 (May 1991)

2. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — SISTEMA NERVOSO

A brief history of the influence of trace elements on brain function

Sandstead HH. Am J Clin Nutr 43 (2): 293-298 (1986)

A partir duma curta revisão bibliográfica, os autores verificaram ser evidente que o chumbo, mercúrio, iodo, cobalto, ferro, cobre, manganês e zinco têm influências importantes no desenvolvimento e na função cerebral. É necessário estabelecer os limites a partir dos quais esses efeitos se fazem sentir para determinar os níveis de segurança e/ou essenciais destes elementos na dieta. Tal conhecimento ajudará a definir as necessidades humanas em elementos essenciais e a perigosidade dos elementos tóxicos.

Trace elements in spinocerebellar degeneration

Nakashima K. Nippon Rinsho 54 (1): 129-133 (1996)

Os TEs podem estar implicados na patogénese da degeneração espinocelular (DEC). O mercúrio produz ataxia cerebelar, mas foi descrito um teor normal de mercúrio no cabelo de doentes com DEC. Portanto, o mercúrio pode não estar directamente relacionado com a DEC. Foi referido que o teor de cobre no cabelo pode estar elevado em doentes com doença de Friedreich, ou baixo em doentes com atrofia cerebelar cortical tardia. O teor de zinco no cabelo é normal e o de manganês baixo. Usualmente observa-se Parkinsonismo na intoxicação por manganês e o chumbo produz ataxia cerebelar. Pensa-se, assim, que estes elementos

podem causar DEC, embora a relação seja ainda obscura.

Amyotrophic lateral sclerosis – causative role of trace elements

Yase Y. Nippon Rinsho 54 (1): 123-128 (1996)

Embora tenham sido propostas numerosas hipóteses para a etiologia da esclerose amiotrófica lateral (EAL), ainda não existem certezas definitivas. Extensos estudos ambientais indicaram haver um papel importante dos TEs na etiologia da EAL. Postulou-se que deficiências ambientais crónicas de cálcio e de magnésio podem provocar hiperparatiroidismo secundário, resultando num aumento da absorção intestinal de metais tóxicos, na mobilização de cálcio e metais do osso e na sua deposição no tecido nervoso. Esta hipótese, chamada degeneração calcificante do SNC induzida por metais, tem obtido suporte experimental em diversos estudos em animais.

Alzheimer's disease and trace elements

Yoshida H, Yoshimsau F. Nippon Rinsho 54 (1): 111-116 (1996)

Apesar dos intensos esforços efectuados na pesquisa da etiologia da doença de Alzheimer (DA) ela permanece desconhecida. Estudos recentes na área da genética têm incidido sobre alguns genes eventualmente envolvidos na DA familiar, tal como o gene da proteína precursora da substância amilóide e o gene da apolipoproteína E. Por outro lado, vários factores de risco da DA foram revelados por estudos epidemiológicos, incluindo idade, história familiar, traumatismo da cabeça, disfunções da tiróide e alumínio. Os autores, analisando um grande número de amostras, encontraram um aumento dos teores de Al e Fe, especialmente no córtex cerebral. Com base nesses resultados discutem o eventual papel dos TEs na etiopatogénese da DA.

3. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — IMUNIDADE

Essential trace elements and immunity

Kodama H. Nippon Rinsho 54 (1): 46-51 (1996)

Os autores fazem a revisão dos efeitos do zin-



co, ferro, cobre e selénio no sistema imune. De entre os TEs essenciais, aqueles são fundamentais para manter a integridade e o óptimo funcionamento da imunidade. Embora cada elemento tenha diferentes funções, a deficiência de qualquer um deles causa sobretudo a disfunção da imunidade mediada por células. As deficiências não afectam significativamente a função das células B. Estas anormalidades imunológicas podem ser melhoradas pela suplementação com os elementos em défice. Contudo, uma suplementação em excesso também perturba o sistema imune. Assim, é necessário um adequado balanço destes elementos para manter a imunocompetência.

Trace elements and natural killer activity

Zhavoronkov AA, Kudrin AV. *Arkh Patol* 58 (6): 65-70, (1996)

Cada célula do corpo humano contém de 10^5 a 10^6 iões de diferentes TEs, os quais podem desempenhar as importantes funções de regulação da actividade do sistema metabólico e do aparelho genético. Contudo, a influência dos TEs na resposta imune, sistema de citocinas, expressão dos componentes do sistema maior de histocompatibilidade e actividade natural killer (NK) não está bem estudada. Alguns TEs (Li, Zn, Mg, Se, Ge, Fe, etc.) exercem o seu efeito a nível dos sistemas mensageiros intracelulares, incluindo a produção e a potenciação do grande número de citocinas celulares que estimulam a actividade NK. As citocinas imunes garantem a eficácia da lise celular NK e promovem a diminuição da resistência das células tumorais a essa destruição. As interacções entre TEs e imunidade antitumoral é um campo de investigação em perspectiva.

Malnutrition and immunodeficiency in children

Leke L, Saygili A, Vural M, Risbourg B. *Arch Pediatr* 3 (7): 705-713 (1996)

O conhecimento das relações entre a nutrição, a imunidade e a infecção tem verificado grandes progressos. A má nutrição afecta os três mecanismos de defesa: imunidade não específica, imunidade celular e imunidade humoral. Todos os tipos de nutrientes estão implicados: nutrientes azotados/calóricos, TEs e vitaminas. A restauração e a manutenção de um bom estado nutricional

tornou-se imperativo de modo a interromper o ciclo vicioso de má nutrição–infecção–má nutrição nos bebés e crianças.

4. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — SISTEMA CARDIOVASCULAR

Trace elements and cardiovascular diseases

Houtman JP. *J Cardiovasc Risk* 3 (1): 18-25 (1996)

A relação entre TEs e saúde tem sido insuficientemente estudada. No que se refere às doenças cardiovasculares e à hipertensão, a atenção têm-se focado essencialmente no arsénio, cobalto, cobre, crómio, fluoreto, manganês, vanádio, zinco, selénio, silício, cádmio e chumbo. A contaminação ambiental pode influenciar a concentração no organismo através de efeitos de baixo nível mas muito duradouros. Este artigo faz a revisão do conhecimento actual resultante de estudos epidemiológicos, bioquímicos e de biologia celular. É dada atenção aos problemas de interpretação resultantes da complexidade de interacções bioquímicas com proteínas de diversos tipos, as quais determinam os processos metabólicos e a ocorrência de mecanismos de detoxificação em que os TEs tomam parte, o que também pode conduzir a grandes variações na vulnerabilidade individual. Em geral os elementos selénio, cobre, zinco, crómio e manganês parecem contrariar o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, enquanto o cádmio e provavelmente o chumbo parecem estimulá-las. Os efeitos do arsénio, silício e fluoreto são pouco claros, e para o cobalto ausentes. A intensidade destes efeitos na saúde pública é difícil de medir, sendo para já limitada, excepto em situações extraordinárias.

Trace elements and blood pressure regulation

Ito Y, Fujita T. *Nippon Rinsho* 54 (1): 106-110 (1996)

TEs essenciais, como o cobre, o zinco e o selénio, participam em várias reacções enzimáticas envolvidas no sistema de defesa antioxidante celular. Não é claro quando o metabolismo destes TEs e enzimas relacionadas está especificamente alterado nos indivíduos hipertensos. Como o óxido nítrico derivado do endotélio é inactivado por radicais livres, o stress oxidativo é conhecido pelo seu envolvimento na patogénese das várias doen-

ças vasculares, incluindo certos tipos de hipertensão arterial. Os autores focam neste artigo a actividade biológica do óxido nítrico derivado do endotélio vascular e discutem as implicações patofisiológicas dos TEs na hipertensão.

5. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — FUNÇÃO SEXUAL

Role of essential trace elements on sexual function and its disorder

Shinohara A, Watanabe H. Nippon Rinsho 54 (1): 155-161 (1996)

Este artigo resume dados recentes sobre o papel dos TEs no potencial reprodutor humano. O Zn tem sido considerado como um elemento importante na função sexual masculina e funciona como um elemento-chave em várias reacções seminais. O Se, Fe e Cu também são essenciais para a fertilidade masculina. O Ca intracelular desempenha um papel importante em muitas funções, nomeadamente na motilidade espermática. Os autores apresentam resultados da análise de 13 elementos em amostras de sémen de 110 homens pertencentes a casais inférteis, donde se conclui que: 1) a concentração desses elementos era $Na > P, K > Ca > Zn > Mg > Fe > Cu > Se \gg Sn, Ni, Co, Cd$; 2) existe correlação entre a concentração de Se e a concentração de esperma ($r = 0.589$, $p < 0.001$), sendo que essa correlação era muito alta em relação ao teor de Se nos espermatozoides ($r = 0.886$); 3) os teores de Zn no sémen não se correlacionam com os parâmetros espermáticos, mas estão correlacionados com as concentrações de Mg ($r = 0.903$), K ($r = 0.810$) e Ca ($r = 0.715$). Existe muito pouca informação sobre o papel dos TEs na função sexual feminina.

6. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — CARCINOGENESE

Trace elements: mechanistic aspects of anticarcinogenic action

Koyama H. Nippon Rinsho 54 (1): 52-58 (1996)

Os TEs desempenham um importante papel e são cada vez mais reconhecidos como versáteis agentes anticarcinogénicos. Têm sido propostos vários mecanismos para explicar como é que al-

guns TEs podem reduzir a incidência de diversos cancros. Os mecanismos propostos envolvem o potencial antioxidante de sistemas enzimáticos dependentes de TEs, indução da metalotioneína, efeitos na resposta imune e no sistema de reparação do DNA, alterações do metabolismo carcinogénico e apoptose de células malignas. Contudo, estudos epidemiológicos falharam no suporte da hipótese de que níveis elevados de TEs reduzem o risco de cancro. Além disso, diversos estudos animais e in vitro mostraram o potencial carcinogénico de alguns TEs. Estão a ser conduzidos alguns ensaios clínicos de quimioprevenção com TEs.

7. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — DOENÇAS CRÓNICAS

Interactions of essential and/or toxic metals and metalloid regarding interindividual differences in susceptibility to various toxicants and chronic diseases in man.

Telisman S. Arch Hig Rada Toksikol 46 (4): 459-476 (1995)

Este artigo é uma síntese das mais recentes evidências do importante papel das interacções dos metais e metalóides essenciais e/ou tóxicos com a saúde e doenças humanas. A informação incide sobre os mecanismos de interacção entre várias metais e/ou metalóides (incluindo a influência do pH, duração da exposição, e outras variáveis da exposição tais como o estilo de vida), possíveis diferenças na susceptibilidade aos efeitos adversos entre o homem e outros mamíferos e no papel dos metais e metalóides nas doenças relacionadas com o stress oxidativo, sistema de defesa antioxidante, resposta adaptativa e processos de reparação genética. No que respeita às diferenças interindividuais na susceptibilidade aos vários agentes tóxicos, é recomendada mais pesquisa epidemiológica sobre a contribuição quantitativa de Pb, Cd, Cu, Zn e Se, baseada em monitorização biológica. A interacção entre estes elementos pode explicar a susceptibilidade individual a várias doenças crónicas, mesmo naquelas que mostram características transgeracionais (tais como a significativa diminuição da contagem de esperma e da capacidade fértil dos homens ocorrida nas últimas 5 décadas, conhecida como se tendo verificado na população em geral e por todo o mundo).

A TOSSE. COMO ENCARAR A RESOLUÇÃO?

ETIOLOGIA DA TOSSE

A tosse é um processo natural, de reacção do organismo, destinado a eliminar substâncias irritativas ou excesso de secreções do tracto respiratório.

A sua supressão pode atrasar essa eliminação mas, repetidos acessos de tosse podem promover um aumento da irritação do referido tracto.

Distinguem-se dois tipos de tosse, quanto aos sintomas:



• **Produtiva**

Quando o doente apresenta expectoração devido ao excesso de produção ou alteração da consistência das secreções.

Este tipo de tosse é mais frequente por altura do Outono e Inverno.

• **Seca ou irritativa**

Quando o doente não apresenta expectoração. Este tipo de tosse não tem uma sazonalidade tão evidente, por comparação com a tosse produtiva, podendo ocorrer todo o ano.

• **Para melhor aconselhar deve por isso:**

- Observar o tipo de tosse apresentada pelo doente.
- Indagar a sua origem provável.
- Conhecer a idade e eventuais doenças crónicas.
- Verificar a existência de interacções com outros medicamentos.

Uma informação

 **NOVARTIS**
Novartis Consumer Health

Apresentação - Xarope de 200 ml Composição - Bromidrato de Dextrometorfano (2 mg/ml) Cloridrato de efedrina (0,5mg/ml) Contém: Lactose e Sacarose (0,76mg/ml).
Propriedades - As acções dos seus componentes conferem ao Ipésandrine propriedades antitússicas (dextrometorfano) e broncodilatadoras (efedrina) reduzindo a frequência e intensidade da tosse.
O Ipésandrine é bem tolerado, não provocando depressão do centro respiratório ou habituação. A acção dos componentes do Ipésandrine inicia-se rapidamente, persistindo por 4-6 horas.
Indicações - Ipésandrine está indicado no alívio da tosse improdutiva, espasmódica e irritativa associada a afecções do trato respiratório, ex: traqueite, bronquite.
Posologia - É fornecido, dentro da embalagem, um copo graduado, que deve ser usado para medir os volumes indicados.
Adultos e crianças maiores de 12 anos: 15 ml, 3 a 4x ao dia.
Crianças dos 6 aos 12 anos: 7,5 ml, 3 a 4X ao dia.
Crianças dos 2 aos 6 anos: 3,75 ml, 3 a 4X ao dia.
* quando prescrito pelo médico.

8. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — SITUAÇÕES TRAUMÁTICAS

Essential microminerals and their response to burn injury

Gamliel Z, DeBiasse MA, Demling RH. *J Burn Care Rehabil* 17 (3): 264-272 (1996)

Certos microminerais, assim designados devido aos seus baixos teores no organismo, são componentes essenciais para a manutenção da homeostase envolvendo, em particular, o metabolismo, a defesa imune e a cicatrização das feridas. Em geral, estes TE caracterizam-se por desempenharem múltiplas funções e por conduzirem a síndromes de deficiência complexas e difíceis de diagnosticar. A resposta dos TE à injúria, especialmente a devida a queimaduras, não é bem conhecida. Neste artigo descrevem-se as funções conhecidas dos TE e o efeito que as queimaduras exercem sobre os seus níveis circulantes e tecidulares. Destaca-se o facto de que se sabe muito menos sobre o impacto das alterações dos TE no processo de injúria do que sobre o papel dos TE em situação normal. Além disso, as quantidades de TE necessárias nos casos de stress pós-traumático estão, para a maioria deles, indefinidas.

9. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — DOENÇAS DA PELE

Essential trace element and skin diseases.

Yamada H, Ogawa H. *Nippon Rinsho* 54 (1): 99-105 (1996)

Os autores descrevem várias doenças da pele que são causadas por TE através da sua deposição, deficiência, reacções alérgicas, etc.. As pigmentações da hemocromatose e hemosiderose são reconhecidas pela deposição de hemosiderina na derme. A acrodermatite enteropática é causada por deficiência em Zn e pode ser de tipo hereditário ou tipo adquirida. No primeiro caso é autossómica recessiva e no segundo é causada por uma baixa ingestão de Zn. A doença de Wilson e o síndrome de Menkes - kinky hair, causados por um anormal metabolismo do Cu, elicitam a pigmentação e alterações morfológicas no cabelo, respectivamente. Parece que o aparecimento do kinky hair se deve a uma baixa actividade da sulfidril oxidase, a qual é uma enzima dependente do Cu. A doença de Bowen, um carcinoma in situ, deve-se a uma toxicose por As. Outras situações, como a pustu-

lose palmo-plantar e o líquen plano oral são causadas por alergias a metais usados em cirurgia dentária, especialmente Ni, Co, Cr e Sn.

10. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — DOENÇAS RENAS/HEMODIÁLISE

Renal disease and trace elements

Marumo F, Li JP. *Nippon Rinsho* 54 (1): 93-98 (1996)

A correlação entre doença renal e TE inclui as seguintes duas situações:

1) Insuficiência renal devida a excesso de ingestão de TE, tal como na doença itai-itai ou na intoxicação por metais pesados;

2) Alterações nas concentrações orgânicas dos TE em doentes com falha renal crónica, como acontece na demência por alumínio e nas doenças ósseas relacionadas com esse elemento.

A doença itai-itai deve-se à excessiva ingestão de cádmio. Este elemento causa o síndrome de Fanconi, a nível renal, e osteomalacia, especialmente nos idosos. Em doentes com falha renal crónica foram descritas demência alumínica e doenças ósseas. Contudo, a demência alumínica tem vindo a desaparecer com o uso dos sistemas de osmose inversa para produzir as soluções de hemodiálise. O fluoreto é um dos iões a que também se deve prestar atenção porque, em excesso, torna os dentes "mosqueados" e causa osteosclerose. Em algumas situações pode ser perigoso juntar fluoreto aos sistemas de água de consumo no sentido de prevenir a queda dentária, porque em doentes com falha renal crónica pode verificar-se a retenção de fluoreto no soro.

Adequacy of dialysis: trace elements in dialysis fluids.

D'Haese PC, De Broe ME. *Nephrol Dial Transplant* 11 Suppl 2: 92-97 (1996)

Vários estudos sugerem que podem ocorrer perturbações nos níveis de TE nos doentes hemodializados. Isso pode ser atribuído, pelo menos em parte, ao próprio tratamento de diálise, durante o qual vários TE podem ser introduzidos ou removidos do sangue do doente. A água de consumo deve ser considerada a principal fonte de contaminação por TE dos fluídos de hemodiálise.

Estes podem ser adequadamente removidos durante o tratamento da água desde que, para além do seu "desendurecimento" e desionização se proceda a uma osmose inversa. Contudo, mesmo na presença de dispositivos de osmose inversa, a possibilidade de ocorrerem graves contaminações dos fluídos de hemodiálise que levem a intoxicações crónicas ou agudas continua a existir. A adição de produtos químicos concentrados pode também contribuir para aumentar as concentrações de diversos TEs. Os efeitos tóxicos do alumínio nos doentes em diálise são bem conhecidos, e actualmente este elemento é ainda responsável pela maioria dos problemas relacionados com TEs nesses doentes. Assim, a necessidade de uma monitorização regular do alumínio não pode ser excluída.

As estratégias para o diagnóstico e tratamento da sobrecarga de alumínio têm vindo a ser actualizadas. Estudos recentes demonstram a eficácia de baixas doses de desferroxamina, e têm sido apresentados esquemas terapêuticos óptimos para a administração deste agente quelante e para a duração do tratamento.

Recentemente, um estudo epidemiológico mostrou que a concentração de silício em doente em diálise estava aumentada de 100 vezes em relação a indivíduos com função renal normal. Além disso, foi notado que as concentrações de silício na população em diálise diferia de um centro para o outro e que os níveis aumentados eram devidos quer ao uso de fluídos de diálise contaminados com silício quer a uma aumentada ingestão oral deste elemento através do consumo de água com elevada concentração de silício.

Para além do alumínio e do silício, também tem sido descrita a transferência de um grande número de outros TEs, incluindo o cobre, zinco, níquel, estrôncio e crómio.

Em contraste com a acumulação de alguns metais vestigiários, a sua remoção durante o processo de diálise pode, pelo menos parcialmente, contribuir para uma relativa deficiência de outros TEs. A deficiência de selénio tem sido repetidamente observada. Devido ao seu bem conhecido papel na regulação da actividade da glutathione peroxidase e da associação da sua deficiência como desenvolvimento de algumas doenças malignas, são importantes mais estudos sobre o impacto clínico da diminuição dos níveis séricos de selénio nos doentes em diálise. Em conclusão, o processo

de diálise pode contribuir para a alteração da concentração de TEs nos doentes, tanto pela contaminação como pela depleção. A acumulação de alumínio é ainda o problema clínico mais importante em nefrologia. A importância clínica da acumulação/deficiência dos outros TEs, para além do alumínio, não é ainda completamente conhecida e precisa de mais investigação.

11. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — DOENÇAS HEPÁTICAS

Liver diseases and essential trace elements

Suzuki K, Oyama R, Hayashi E, Arakawa Y. *Nippon Rinsho* 54 (1): 85-92 (1996)

O significado dos papéis bioquímico e nutricional dos TEs é amplamente reconhecido, uma vez que os metais são constituintes de muitas metaloproteínas e metaloenzimas. Alguns TEs, como o cobre, actuam como cofactores contra a fibrose hepática nas doenças hepáticas crónicas, particularmente na biossíntese do colagénio. À medida que a doença progride de hepatite crónica para cirrose hepática, as concentrações de cálcio, magnésio, fósforo e zinco séricos baixam, enquanto a concentração de cobre aumenta. Em doentes com carcinoma hepatocelular as concentrações séricas de TEs são semelhantes às que se encontram nos casos de cirrose hepática. Nos doentes com hepatite aguda, o cálcio, magnésio e zinco diminuem, enquanto o fósforo, ferro e cobre aumentam. Estas anormalidades nos TEs podem reflectir condições patológicas tais como disfunção hepática, colestase, fibrose hepática ou regeneração hepática.

12. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — METABOLISMO DOS HIDRATOS DE CARBONO

Role of essential trace elements in the disturbance of carbohydrate metabolism

Kimura K. *Nippon Rinsho* 54 (1): 79-84 (1996)

O zinco e crómio são TEs com uma importância bem conhecida na diabetes, actuando como cofactores da insulina, embora o seu papel exacto no metabolismo dos hidratos de carbono não esteja esclarecido. Particularmente, o crómio é con-

siderado essencial para manter normal a tolerância à glucose, e um complexo de crómio que se encontra nas leveduras da cerveja, designado "glucose tolerance factor (GTF)", demonstrou ser particularmente activo. Recentemente, alguns TEs essenciais como o vanádio e o selénio mostraram ter vários efeitos fisiológicos de tipo insulínico através de um mecanismo "post-insulin receptor kinase". É muito provável que o crómio, manganês, vanádio e selénio tenham um efeito favorável no metabolismo do carboidratos.

13. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — METABOLISMO LIPÍDICO

The role of trace elements concerning to disorders of lipid metabolism

Miyake N. Nippon Rinsho 54 (1): 73-78 (1996)

As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) modificadas, devido a diversos factores, têm um potencial aterogénico aumentado. Para muitas LDL modificadas verifica-se que a sua oxidação ocorre in vivo, e as LDL oxidadas sofrem um maior uptake celular pelo receptor "scavenger" macrofágico, resultando na formação de células "espumosas". In vitro, o ferro e o zinco são necessários para as LDL oxidadas e peróxidos lipídicos, e considera-se que participam in vivo na hiperlipidemia. De facto, a hiperlipidemia com elevados níveis séricos de ferro ou de zinco é um factor de risco para a doença cardíaca coronária. Por outro lado, a insuficiência de selénio acelera a peroxidação lipídica in vivo, porque a glutathione peroxidase (GSHPx) — com potencial antioxidante — possui selénio. É bem sabido que as LDL oxidadas estão aumentadas na hiperlipidemia, pelo que a hiperlipidemia é afectada pelo status em termos de TE. Várias enzimas e hormonas que influenciam o metabolismo lipídico necessitam, para a sua activação, de TEs, que são, por isso, muito importantes em várias etapas do metabolismo lipídico.

Overview — supression effect of essential trace elements on arteriosclerotic development and it's mechanism

Saito N. Nippon Rinsho 54 (1): 59-66 (Jan 1996)

É sabido que a peroxidação das LDL é o "rastilho" para o desenvolvimento da arteriosclerose. As

LDL oxidadas são produzidas que pelo stress oxidativo quer por alguns oxidantes. Em animais de experiência hipertensos, o selénio (cofactor da glutathione peroxidase) está diminuído no soro e em alguns órgãos.

14. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — DOENÇAS ÓSSEAS

Effects of essential trace elements on bone turnover — in relation to the osteoporosis

Okano T. Nippon Rinsho 54 (1): 148-154 (Jan 1996)

Os TEs são essenciais para o crescimento e desenvolvimento do esqueleto. Embora sejam componentes menores nos dentes e ossos, desempenham importantes papéis funcionais no metabolismo e turnover ósseos.

O fluoreto acumula-se nos locais de formação de osso e resulta num ganho líquido de massa óssea. O alumínio induz o desemparelhamento da formação de osso através da inibição da função osteoclástica. O magnésio estimula o turnover ósseo através da estimulação da função osteoclástica. O zinco regula a secreção de calcitonina a partir da glândula tiroideia, influenciando assim o turnover ósseo. O gálio suprime o turnover ósseo na hipercalcemia de origem tumoral por um mecanismo semelhante ao do alumínio e do cádmio. O cobre induz a diminuição do turnover ósseo pela supressão simultânea da função osteoblástica e osteoclástica. O iodo, sob a forma de hormona tiroxina e triiodotiroxina estimula o turnover ósseo. Verificaram-se diferenças significativas nos teores de zinco, cobre e manganês no cabelo e osso de indivíduos normais e de doentes osteoporóticos. Contudo, o papel específico dos TEs na osteoporose não foi ainda esclarecido.

15. ELEMENTOS VESTIGIÁRIOS — ALIMENTAÇÃO PARENTERAL

Trace elements in long-term total parenteral nutrition

Itokawa Y. Nippon Rinsho 54 (1): 172-178 (1996)

Foram observados os seguintes sintomas de deficiência de TEs em doentes sujeitos a alimentação parenteral total (TPN): a) deficiência de zinco — dermatite eczematóide exsudativa e alopecia em



doentes submetidos a TPN isenta de zinco. Os níveis plasmáticos de zinco eram muito baixos. A resposta à terapêutica intravenosa como zinco foi muito evidente; b) deficiência de cobre – anemia e neutropenia em doentes com TPN isenta de cobre. Estas anormalidades desapareceram após a terapêutica com cobre; c) deficiência de manganês – alterações ósseas que se pensou serem devidas à deficiência de manganês; d) deficiência de selênio – em doentes em TPN crónica ocorreu cardiomiopatia semelhante à doença de Keshan; e) deficiência de crómio – neuropatia periférica e intolerância à glucose. f) deficiência de molibdénio – intolerância aos aminoácidos.

A exigência de TEs nos adultos em TPN estimam-se em: zinco, 3-4 mg/dia; cobre, 0.02-0.05 mg/dia; ferro, 1-2 mg/dia; manganês, 0.15-0.80 mg/dia; selênio, 0.02-0.05 mg/dia; crómio, 0.01-0.015 mg/dia, molibdénio, 0.075-0.250 mg/dia e iodo, 0.070-0.140 mg/dia.

Trace elements in parenteral micronutrition

Leung FY. Clin Biochem 28 (6): 561-566 (1995)

Os TEs, crómio, cobre, manganês, molibdénio, selênio e zinco são adicionados aos fluidos parenterais para prevenir a sua deficiência. Quando possível, estes TEs devem ser monitorizados, mesmo nos doentes com TPN de curta duração, para evitar a deficiência ou toxicidade. Muitos dos nutrientes ou aditivos usados nas soluções parenterais podem estar contaminadas com metais, como o alumínio e o crómio. Esta monitorização torna-se mais importante nas crianças e nos doentes com TPN de longo prazo.

Whole blood trace element concentrations during total parenteral nutrition.

Hankins DA, Riella MC, Scribner BH, Babb AL. Surgery 79 (6): 674-677 (1976)

Foram analisadas amostras de sangue total de 8 doentes em alimentação parenteral total (TPN) há longo prazo e em 4 outros indivíduos que serviram como controlo. A concentração de Mn era consistentemente mais elevada, devido à elevada concentração de Mn nas soluções de alimentação parenteral. Foi demonstrada uma relação recíproca entre o Cu e Zn num doente. As concentrações de alguns TEs estavam correlacionadas com a du-

ração da má-absorção e a quantidade de ingestão oral durante a TPN. Este estudo mostrou que os doentes em TPN podem ter perfis anormais de TEs e que a TPN normalmente não fornece as concentrações necessárias de TEs.

Interactions related to trace elements in parenteral nutrition.

Harraki B, Guiraud P, Rochat MH, Alary J, Favier A. Pharm Acta Helv 70 (4): 269-278 (1995)

Os TEs são hoje em dia comumente adicionados às misturas nutritivas usadas em TPN para prevenir as deficiências que se podem observar em doentes que fazem alimentação intravenosa prolongada. Embora as necessidades de TEs durante a TPN não sejam exactamente conhecidas, alguns deles devem ser considerados como essenciais de acordo com os resultados de estudos relacionados com deficiências nutricionais em geral. Entre os TEs essenciais, o cobre, ferro e zinco encontram-se em níveis relativamente altos no organismo. O crómio, manganês e selênio são também muito importantes, mesmo estando presentes em níveis muito baixos. Na alimentação parenteral, a composição da mistura é precisamente definida e ambas as etapas de digestão e absorção são ultrapassadas. Apesar disso, podem ocorrer interações inter-elementares benéficas e/ou negativas.