



# BIOINORGÂNICA: SAÚDE E METALOFÁRMACOS

Profa. Sílvia Dias

# BIBLIOGRAFIA

- 1) Kaim, W.; Schwederski, B.; Klein, A. *Bioinorganic Chemistry — Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide*, Wiley, 2013.
- 2) Toma, H. E. *Química Bioinorgânica e Ambiental*, Blucher, 2015.
- 2) Shriver, D. F., Atkins, P. W. *Química Inorgânica*, Bookman, 2008.
- 4) Huheey, J. E., Keiter, E. A., Keiter, R. L. *Inorganic Chemistry*, Harper Collins College Publishers, 1993.

# HISTÓRIA, RELEVÂNCIA E PERSPECTIVAS

O desenvolvimento de técnicas experimentais para isolar substâncias bioinorgânicas e de procedimentos de purificação permitiram a avaliação de elementos traços em organismos vivos.

Um organismo adulto humano contém 2 g de Zn na forma iônica. Embora ele não possa ser considerado um elemento traço real, provas de sua existência em enzimas só foram estabelecidas em 1930.

Elementos traços em relação ao corpo humano envolve um requerimento diário de 25 mg.

Estritamente falando, elementos devem ser chamados de essenciais se somente a sua total ausência no organismo causa um dano severo e irreversível.

**Elemento benéfico:** quando evita que o funcionamento ótimo do organismo não seja comprometido.

É impressionante que, elementos tais como Si, Al e Ti, os quais são tão proeminentes como componentes de minerais na crosta terrestre, possuem apenas um papel marginal na biosfera. Um razão para isto, reside nas condições fisiológicas para os processos da vida, que incluem valores de pH em torno de 7 em solução aquosa. Sob estas condições, estes elementos em seus altos estados de oxidação usuais, existem como óxidos ou hidróxidos quase insolúveis e assim não estão (bio)disponíveis.

Por outro lado, **Mo** é um elemento raro na crosta terrestre, mas é **bastante solúvel em pH 7** como  $\text{MoO}_4^{2-}$  e assim é **abundante na água do mar**, sendo então encontrado como elemento essencial em muitos organismos.

Os elementos inorgânicos individuais são continuamente excretados e repostos embora suas concentrações estacionárias globais permaneçam aproximadamente constantes (**homeostase**).

De acordo com os princípios estabelecidos de reações cinéticas, íons de baixa carga são trocados relativamente rápidos ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{MoO}_4^{2-}$ ), enquanto espécies mais altamente carregadas, tais como  $\text{Fe}^{3+}$  e  $\text{Ca}^{2+}$  possuem meia-vida biológica ou fisiológica mais longas.

**Table 2.1** Average elemental composition of a human body (adult, 70 kg) [1].

Element	Symbol	Mass (g)
oxygen	O	43 000
carbon	C	16 000
hydrogen	H	7000
nitrogen	N	1800
calcium	Ca	1200
phosphorus	P	780
sulfur	S	140
potassium	K	125
sodium	Na	100
chlorine	Cl	95
magnesium	Mg	25
fluorine	F	5.0 (var.)
iron	Fe	4.0
zinc	Zn	2.3
silicon	Si	1.0 (var.)
titanium <sup>a</sup>	Ti	0.70
rubidium <sup>a</sup>	Rb	0.68
strontium <sup>a</sup>	Sr	0.32
bromine <sup>a</sup>	Br	0.26
lead <sup>b</sup>	Pb	0.12
copper	Cu	0.07
aluminum <sup>a</sup>	Al	0.06
cerium <sup>a</sup>	Ce	0.04
tin <sup>b</sup>	Sn	0.03
barium <sup>a</sup>	Ba	0.02
cadmium <sup>b</sup>	Cd	0.02 (var.)
boron <sup>b</sup>	B	0.018
nickel	Ni	0.015
iodine	I	0.015
selenium	Se	0.014
manganese	Mn	0.012
arsenic <sup>b</sup>	As	0.007 (var.)
lithium <sup>a</sup>	Li	0.007
molybdenum	Mo	0.005
chromium	Cr	0.002 (var.)
cobalt	Co	0.002

<sup>a</sup>Not rated essential.<sup>b</sup>Essential character not unambiguous.

O e H: refletem o alto conteúdo de H<sub>2</sub>O.

Ca: 1° elemento metálico (estabilização do endoesqueleto).

K, Cl, Na e Mg: macronutrientes.

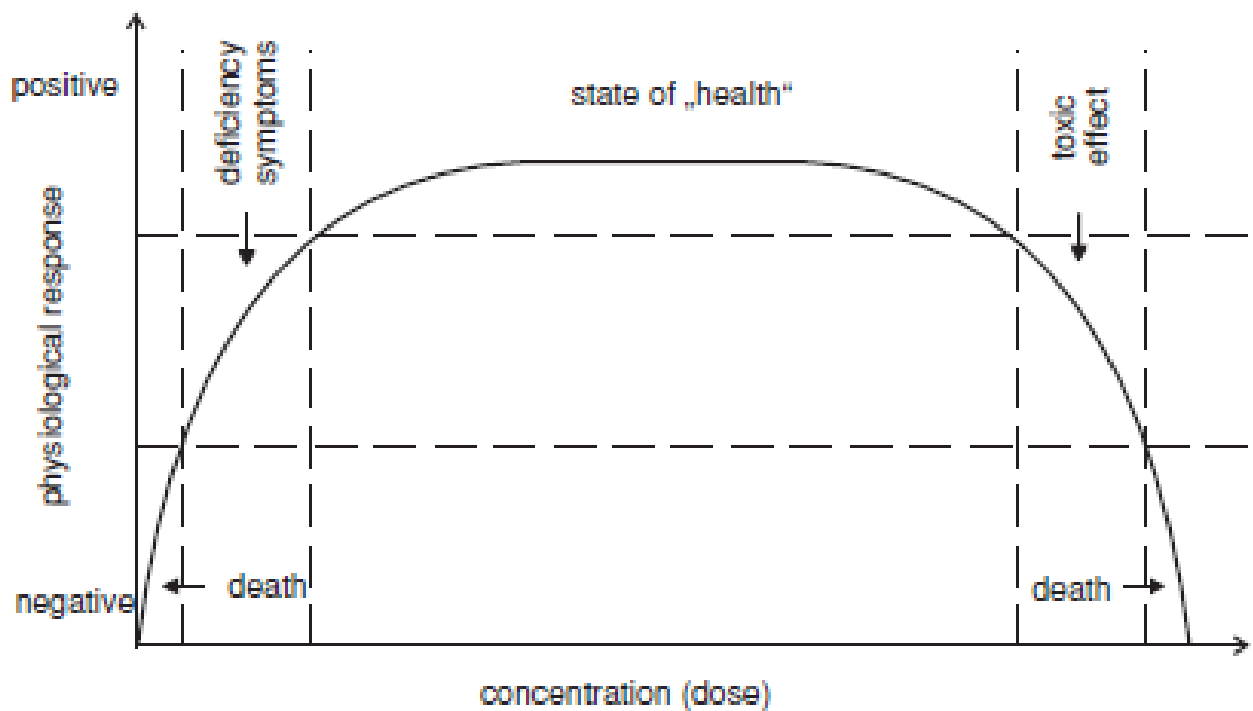
Kaim, W.; Schwederski, B.; Klein, A. Bioinorganic Chemistry - Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide, Wiley, 2013.

# QUAIS ELEMENTOS SÃO ESSENCIAIS, BENÉFICOS E/OU TÓXICOS?

Princípio de Paracelsus: “ A dose faz o veneno”.

O composto químico do qual o elemento faz parte é crucial para resposta do organismo (ex.: humanos reabsorvem cerca de 70-80% do Mo na forma de  $\text{MoO}_4^{2-}$  dos alimentos, enquanto  $<1\%$  é absorvido de  $\text{Cr}^{3+}$  (lenta reação).

Elementos metálicos são solúveis em meio aquoso neutro e assim biodisponíveis em baixos estados de oxidação (cátions hidratados 1+, 2+) ou bem altos (5+, 6+, 7+, como oxoânions hidratados).



**Figure 2.2**  
Schematic dose–response relationship (Bertrand diagram) for an essential element (compare Figure 17.1 for exclusively toxic elements).

Kaim, W.; Schwederski, B.; Klein, A. Bioinorganic Chemistry —  
Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide, Wiley, 2013.



O excesso de elementos químicos no organismo pode causar efeitos tóxicos. Tais venenos podem ser tratados com agentes quelantes.

Os melhores ligantes oferecem seletividade:

(i) de acordo com o tamanho preferido do íon coordenado;

(ii) de acordo com os átomos coordenantes (S, para metais pesados macios, N especialmente para  $\text{Cu}^{2+}$  e O para centros metálicos duros;

(iii) Os ligantes quelatos devem formar complexos estáveis cinética e termodinamicamente e facilitar a rápida excreção renal, contendo assim grupos hidroxilas hidrofílicos.

## Ligantes quelantes para desintoxicação após envenenamento por metal.

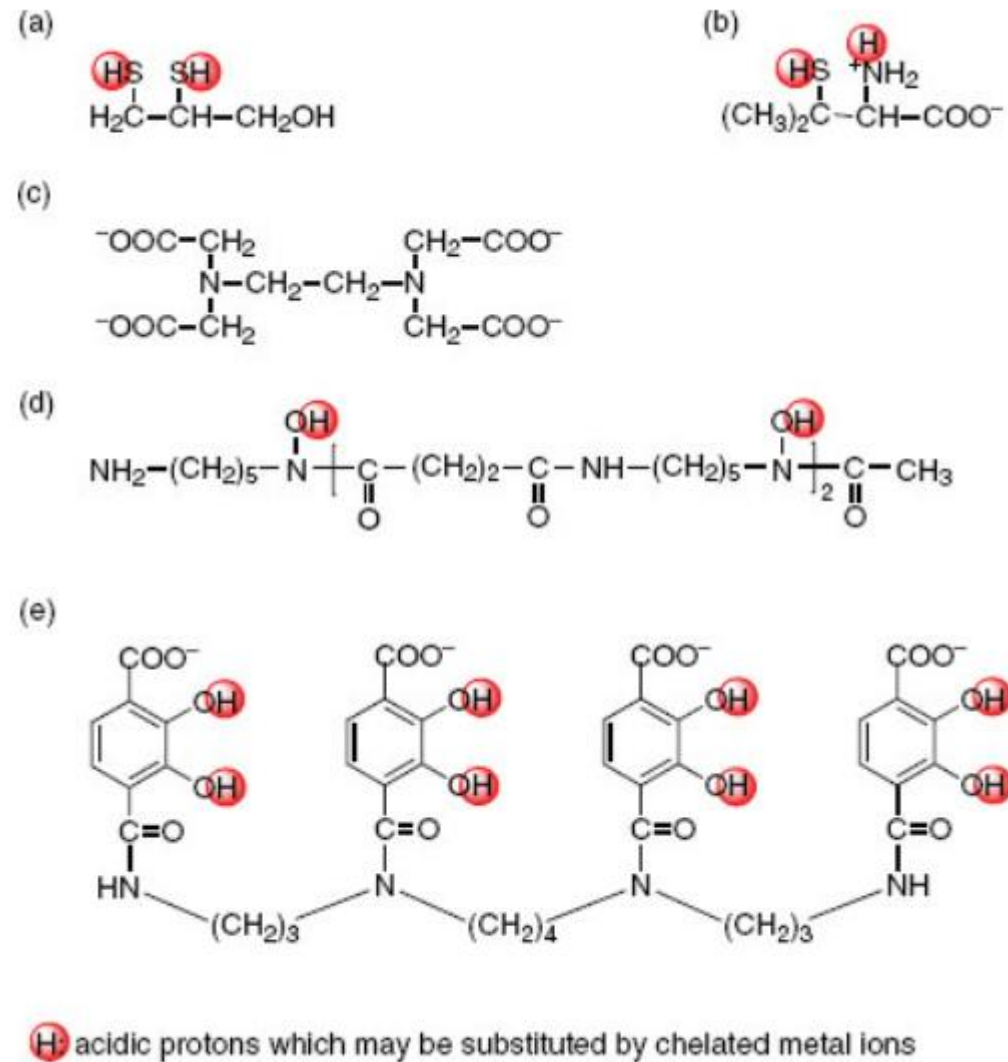
**Table 2.4** Chelate ligands for detoxification after metal poisoning.

Ligand (2.1)	Trade or trivial name	Preferably coordinated metal ions	Detailed description in Chapter/Section
(a) 2,3-dimercapto-1-propanol	dimercaprol, BAL	Hg <sup>2+</sup> , As <sup>3+</sup> , Sb <sup>3+</sup> , Ni <sup>3+</sup>	17
(b) D-2-amino-3-mercapto-3-methylbutyric acid (D-β,β-dimethylcysteine) <sup>a</sup>	D-penicillamine	Cu <sup>2+</sup> , Hg <sup>2+</sup>	10, 17
(c) ethylenediaminetetraacetate	EDTA	Ca <sup>2+</sup> , Pb <sup>2+</sup>	
(d) deferoxamine B	DFO, desferal	Fe <sup>2+</sup> , Al <sup>3+</sup>	8.2, 17.6
(e) 3,4,3-LICAMC		Pu <sup>4+</sup>	18.1.3.3

<sup>a</sup>The L-enantiomer is toxic.

(e): N<sup>1</sup>,N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>,N<sup>14</sup>-tetrakis(2,3-dihydroxybenzoyl)-tetraazatetradecane

Kaim, W.; Schwederski, B.; Klein, A. Bioinorganic Chemistry — Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide, Wiley, 2013.



# BIOINORGÂNICA MEDICINAL: METALOFÁRMACOS

## EDTA: UM AGENTE COMPLEXANTE UNIVERSAL

O complexante mais utilizado na terapia de quelação é o EDTA (ácido etilenodiaminotetracético). Ele é um forte agente complexante para íons metálicos duros como  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  e terras raras, intermediários (como os íons de metais de transição) e moles (como  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  e  $\text{Hg}^{2+}$ ). Por isso, ele é considerado um complexante universal ou de largo espectro.

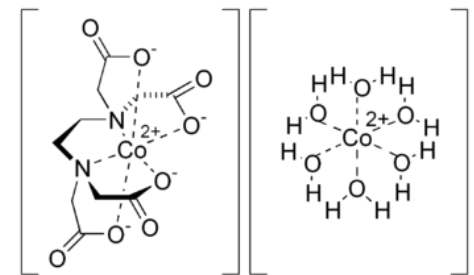


Sob o ponto de vista histórico, O EDTA foi sintetizado na Alemanha em 1930, por Munz, para sequestrar  $\text{Ca}^{2+}$  em processos de aplicação de corantes em indústrias têxtil. Em 1945, o crescimento da demanda por agentes complexantes para remoção de metais tóxicos, e as ameaças da guerra nuclear, com os produtos de fissão liberados no meio ambiente, levou à aplicação do EDTA na área médica.

O interesse expandiu-se por todos os setores da Química, principalmente com os trabalhos de Schwarzenbach na complexação analítica.

Nas aplicações médicas, o EDTA é empregado na forma cálcica,  $\text{Na}_2\text{CaEDTA}$ . O complexo  $\text{CaEDTA}$  tem uma das menores constantes de estabilidade em relação aos metais de transição e metais pesados. Dessa forma, o cálcio pode ser facilmente trocado por eles. Ao mesmo tempo, sua presença impede que o EDTA retire o cálcio existente no organismo e provoque danos dessa natureza.

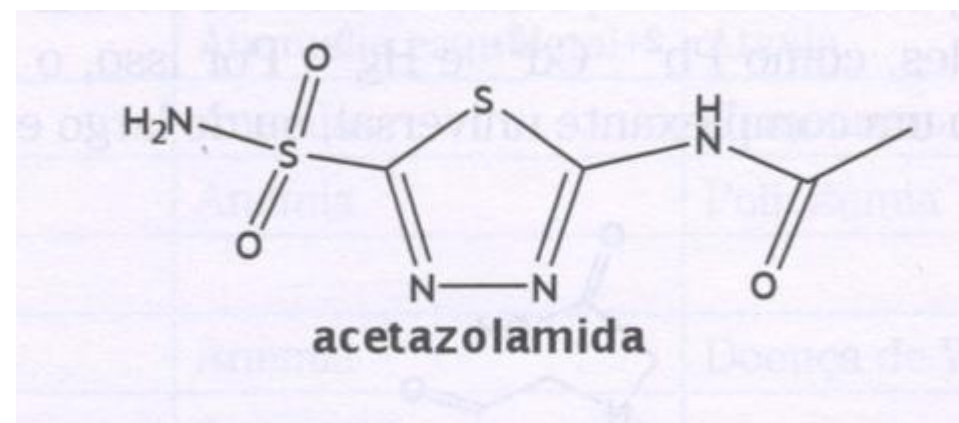
Uma **aplicação recente** do EDTA como antídoto para envenenamento por **cianeto é baseada em um complexo de  $\text{Co(II)}$** . Esse complexo tem grande afinidade pelo cianeto e, em meio aeróbico, converte-se em uma forma estável, não tóxica e facilmente excretável.



# COMPLEXANTES DIURÉTICOS

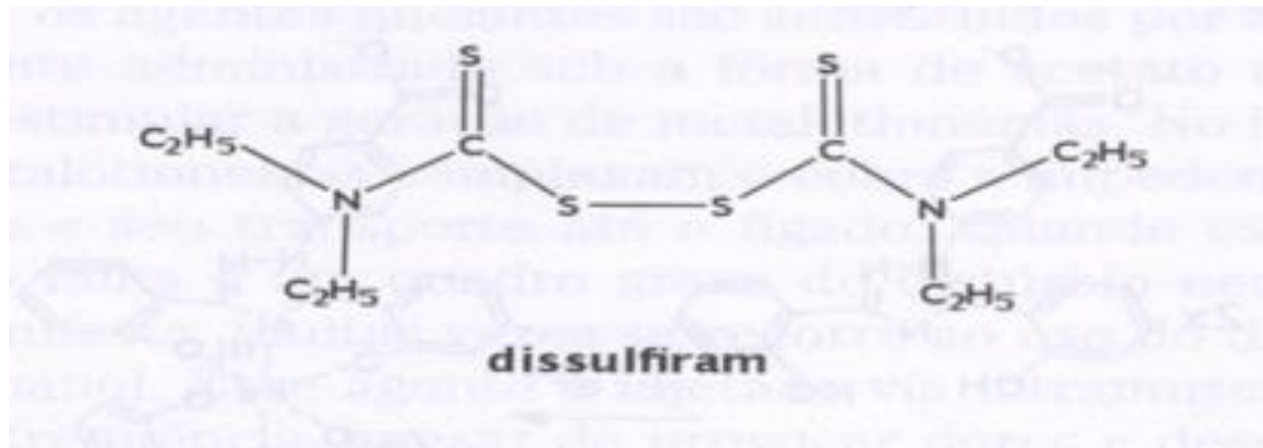
Diuréticos são drogas que promovem a formação de urina, e um exemplo interessante é a acetazolamida.

Essa droga é um bom complexante para  $Zn(II)$  e interfere na ação da enzima anidrase carbônica, removendo o metal de seu sítio ativo. A anidrase carbônica converte o  $CO_2$  em bicarbonato. Quando esse processo para, o organismo tenta se equilibrar produzindo urina.



# DROGA DE COMBATE AO ALCOOLISMO

O **dissulfiram** é uma droga capaz de inibir os sítios de molibdênio da enzima aldeído-oxidase, por via coordenativa, formando **ligações Mo-S**. Com isso, **cessa o metabolismo do etanol, formando acetaldeído**, que leva a sintomas desagradáveis, desencorajando continuar a ingestão da bebida.

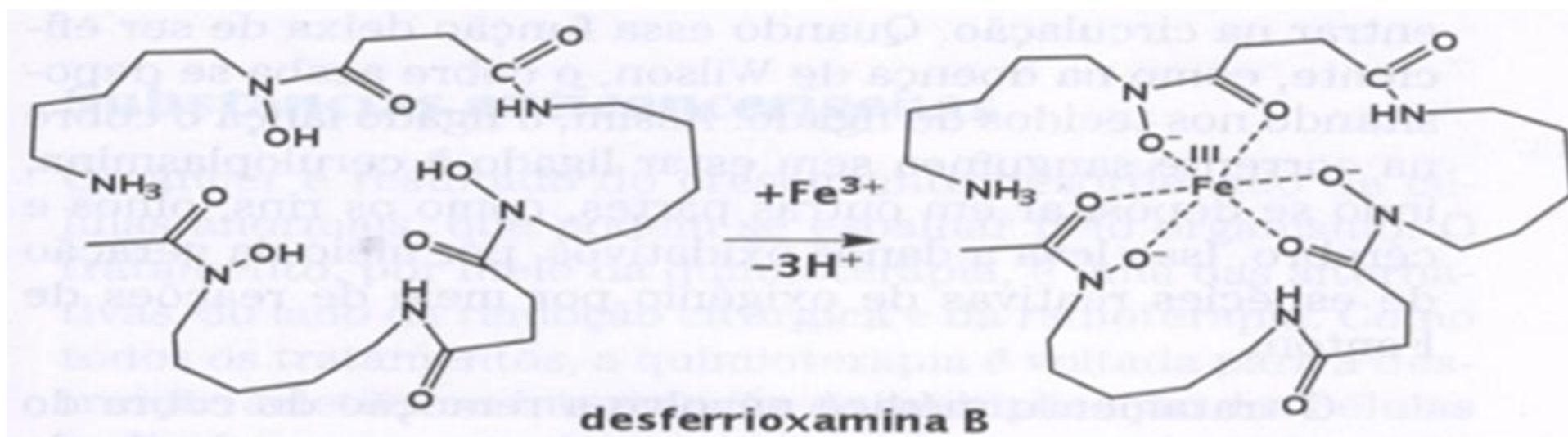


# FERRO: HEMOCROMATOSE

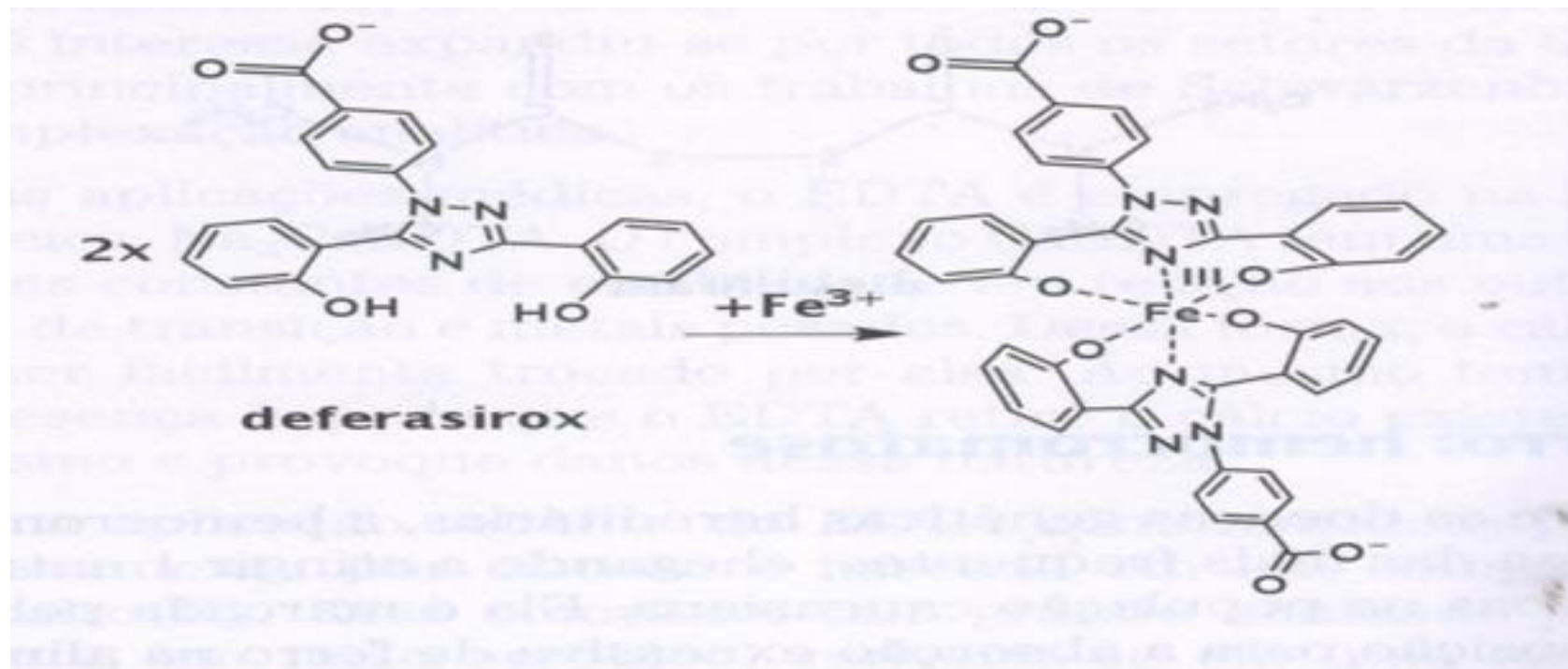
Entre as doenças genéticas hereditárias, a hemocromatose é uma das mais frequentes, chegando a atingir **1 entre 200 pessoas na população caucasiana**. Ela é marcada pela predisposição para a **absorção excessiva de ferro** na alimentação, a qual pode ser acumulada progressivamente no **fígado**, desencadeando um processo inflamatório que pode levar ao desenvolvimento de **fibrose**, e evoluir para **cirrose**. Além do fígado, o **pâncreas e coração** também podem ser afetados, gerando insuficiência cardíaca ou diabetes.



O tratamento recomendado faz uso da **retirada frequente de sangue**, visto que 70% do ferro está concentrado na hemoglobina. Com isso, os depósitos de ferritina passam a ser consumidos para gerar mais hemoglobina, e o processo pode ser controlado para manter o teor de ferro em níveis aceitáveis. O tratamento alternativo utiliza reagentes complexantes (**quelantes**), sendo a **desferroxamina** o mais empregado para essa finalidade.



Outros derivados igualmente eficientes, como o deferasirox, já estão disponíveis no mercado, apresentando características menos tóxicas.



# COBRE: DOENÇA DE WILSON

A doença de Wilson é de **natureza genética**. Ela é provocada pelo **acúmulo de cobre**, principalmente no **fígado e no cérebro**; por isso, ela se manifesta por meio de **distúrbios neurológicos e hepáticos**, e atinge de um a quatro de cada 100.000 habitantes. Distúrbios psiquiátricos podem agravar o quadro neurológico, com **depressão, ansiedade e psicose**.

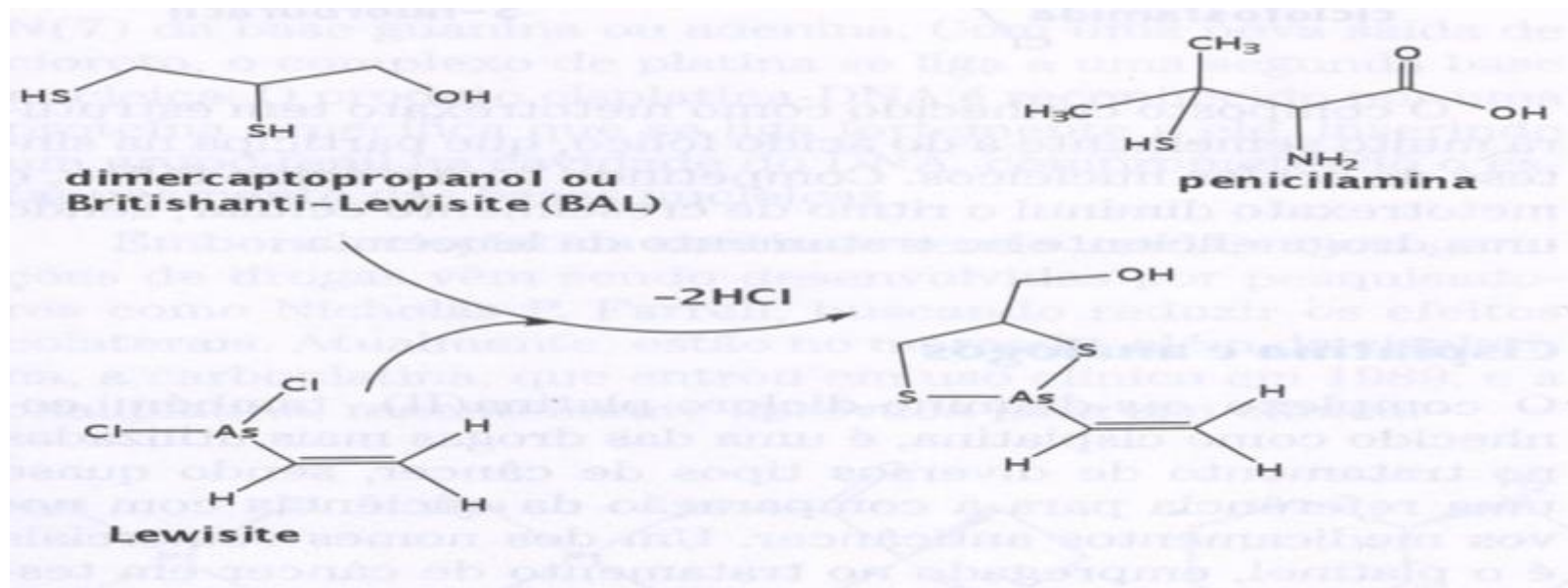
O cobre entra no organismo por meio do trato digestivo, onde é capturado por um transportador na membrana, que o conduz para o interior da célula, onde uma parte se liga a uma metalotioneína e outra parte é levada por uma proteína para ser transferida para a ceruloplasmina e assim entrar na circulação.

Quando essa função deixa de ser eficiente, como na doença de Wilson, o cobre acaba se depositando nos tecidos do fígado. Assim, o fígado lança o cobre na corrente sanguínea sem estar ligado à ceruloplasmina, indo se depositar em outras partes, como nos rins, olhos e cérebro. Isso leva a danos oxidativos, por meio da geração de espécies reativas de oxigênio por meio de reações de Fenton.

O tratamento médico envolve a remoção do cobre do organismo por meio de agentes quelantes ou a redução de sua absorção na dieta. Por exemplo, a penicilamina tem sido empregada para complexar o cobre e promover sua excreção pela urina.

Depois de se ter sob controle os níveis de cobre, os agentes quelantes são substituídos por zinco, geralmente administrado sob a forma de **acetato de zinco** para estimular a geração de metalotioneínas. No intestino, as metalotioneínas complexam o cobre e impedem sua absorção e seu transporte até o fígado. Quando esse tratamento falha e um quadro grave de distúrbio neurológico se manifesta, muitas vezes se recorre ao uso do dimercaptopropanol.

Esse agente é injetado via intramuscular com certa frequência, apesar de provocar dores e desconforto. Ele já foi utilizado para neutralizar a ação do gás de guerra diclorovinil arsênio, ou lewisite, e por isso é conhecido pela sigla BAL (British anti-Lewisite). Sua ação complexante está registrada no esquema:

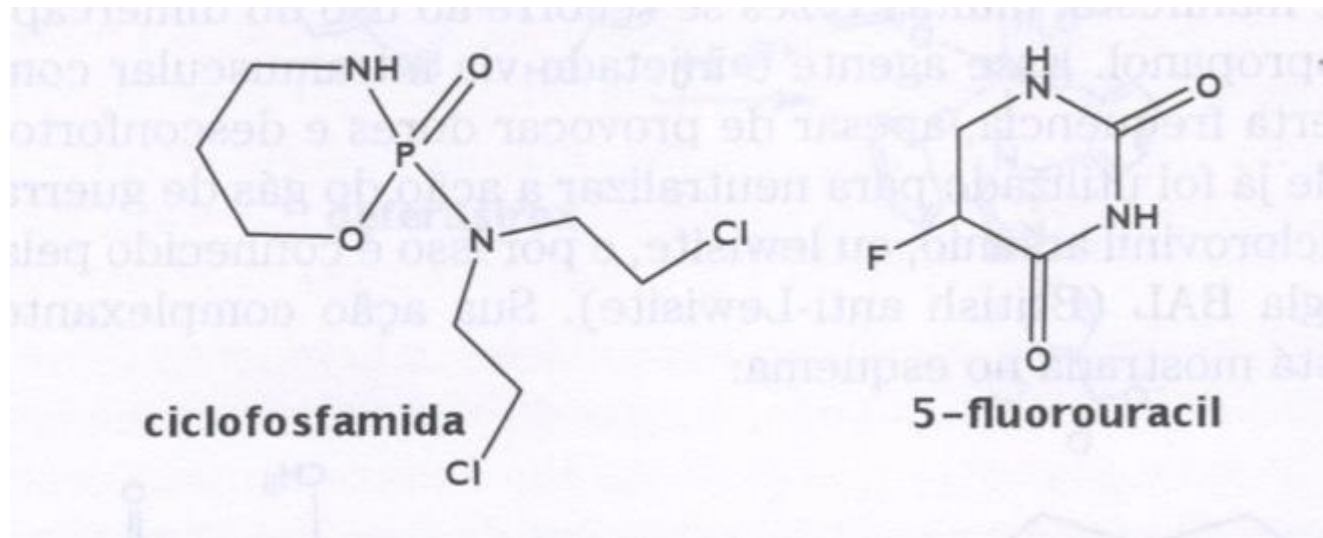


# SUBSTÂNCIAS ANTICANCERÍGENAS

O câncer é resultado do crescimento desordenado de células anormais, que podem se espalhar pelo organismo. O tratamento, por meio da quimioterapia, é uma das alternativas, ao lado da remoção cirúrgica e da radioterapia. Como todos os tratamentos, a quimioterapia é voltada para a destruição seletiva ou interrupção da multiplicação das células malignas.

Compostos como a ciclofosfamida têm ação anticancerígena, atuando como agentes alquilantes que atacam as bases nitrogenadas do DNA.

A alquilação do DNA impede o processo de replicação, e as células que se dividem mais rapidamente acabam sendo mais afetadas. Substâncias antimetabólicas como a 5-fluorouracil se assemelham às bases nucleicas do DNA, porém interferem em sua síntese e têm ação anticancerígena, sendo usadas no tratamento do câncer de mama.





O composto conhecido como metotrexato tem estrutura muito semelhante à do ácido fólico, que participa na síntese de ácidos nucleicos. Competindo com o ácido fólico, o metotrexato diminui o ritmo de crescimento celular, sendo uma droga eficiente no tratamento da leucemia.

## CISPLATINA E ANÁLOGOS

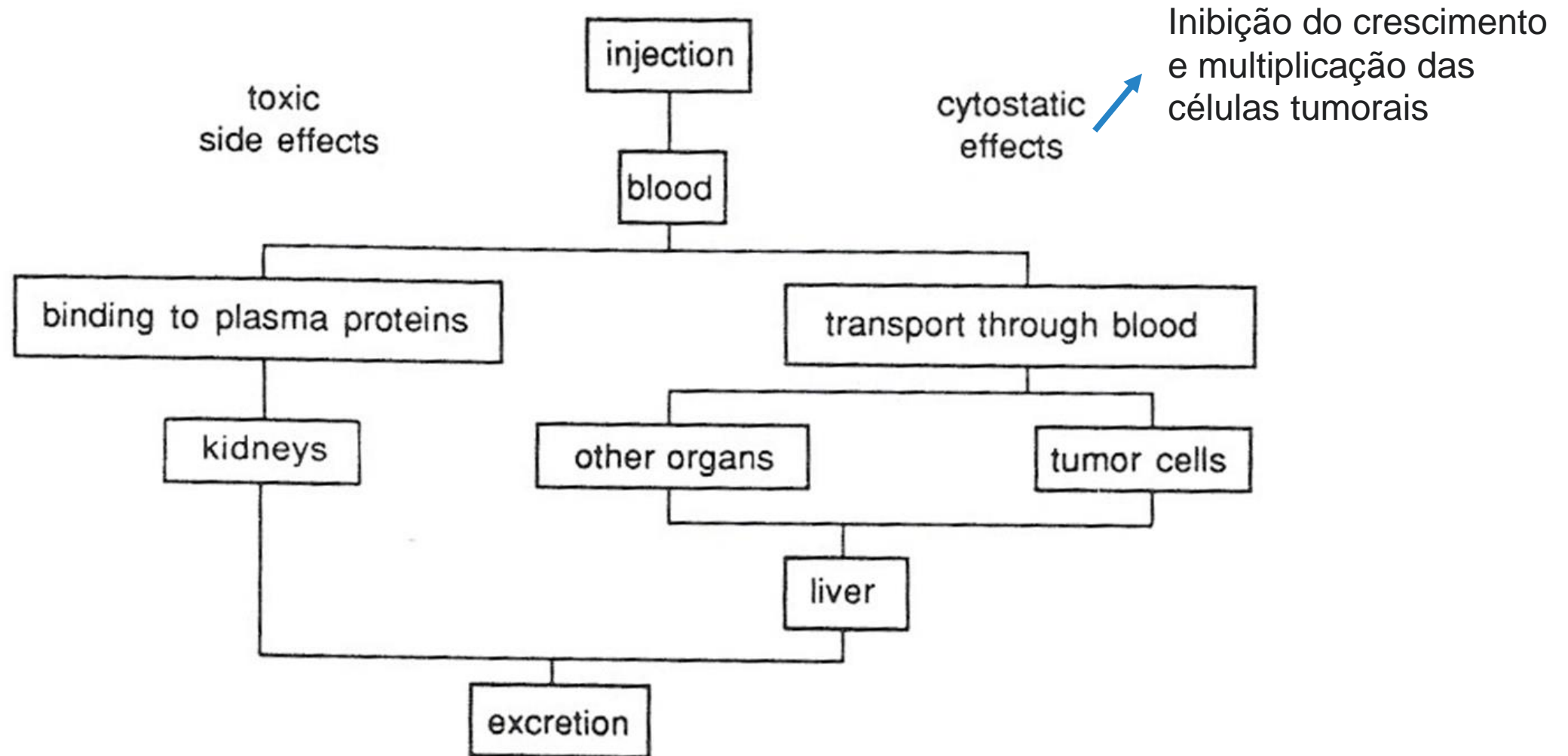
O complexo **cis-diamino-dicloro-platina(II)**, também conhecido como **cisplatina**, é uma das drogas mais utilizadas no tratamento de diversos tipos de câncer, sendo quase uma **referência** para a comparação da eficiência com novos medicamentos anticâncer.

Um dos nomes comerciais é o **platinol**, empregado no tratamento de **câncer em testículos, ovário, bexiga, pulmão e estômago**. Apesar de ter alguns **efeitos colaterais**, como **dores nas juntas, problemas de audição e fraqueza**, a comprovação de sua eficácia levou à aprovação pela FDA (Food and Drug Administration, USA) em 1978, acompanhada de terapias para combater esses efeitos.

Em 1964 Barnett Rosenberg (microbiologista, Michigan State University) estava investigando a influência de forte corrente elétrica no crescimento de células bacterianas (*Escherichia coli* em meio tamponado). Seus estudos mostraram que a divisão celular era inibida pelo uso de dois eletrodos de platina, sugerindo a ação de algum composto gerado a partir do eletrodo em contato com o meio de cultura. A ação antitumoral foi comprovada em testes com camundongos em 1965.

*Nature*, 205 (1965) 698-699; *Nature* 222 (1969) 385-386.

Os caminhos da cisplatina no organismo humano são representados a seguir:



Depois da **injeção** (administração oral não é possível devido a hidrólise no suco gástrico altamente ácido), a **cisplatina** pode **ser ligada as proteínas do plasma** e então **ser excretada** via renal (**30-70%**).

A **fração restante** é transportada pelo **sangue** de forma inalterada. Depois do **transporte passivo** da cisplatina neutra através das **membranas das células** de diferentes órgãos e células de tumor, este é rapidamente **hidrolisado** devido a baixa concentração de íons cloretos nas regiões intracelulares.

**Dentro das células**, cerca de **40%** da Pt está presente como **cis-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>**.

Este produto hidrolisado é cineticamente lábil ( $\text{H}_2\text{O}$ : melhor grupo de saída que  $\text{Cl}^-$ ).

Carga positiva do complexo facilita a coordenação com o DNA carregado negativamente por meio do átomo N da base guanina ou adenina. O outro Cl sai também e o produto é reconhecido por uma proteína específica que se liga fortemente a ele, o que compromete as bases nucleicas da célula tumoral.

Os tempos de retenção da Pt decrescem na ordem: rins > fígado > genitais > bexiga > coração > pele > estômago > cérebro.

O isômero trans não apresenta qualquer eficiência quimioterápica.

Seguindo o sucesso terapêutico (como droga anti-tumoral) da cisplatina, uma série de complexos com outros metais têm sido estudados e submetidos a testes clínicos.

Muitos destes complexos são neutros, têm 2 grupos de saída relativamente lábeis em posições cis (ex. metalocenos).

Cloreto de titanoceno: agente potente contra câncer de mama, pulmões e intestino.

Efeitos colaterais no fígado quando usado nas quantidades terapêuticas necessárias.

Complexos de Ru, Rh e Au com ligantes aminas, fosfinas e carboxilatos: agentes anti-tumorais.

Compostos de Au monovalente são utilizados como agentes anti-reumáticos.

O aquacomplexo de Au(I) é instável e se disproportiona ( $3\text{Au}^{\text{I}} \rightarrow 2 \text{Au}^{\text{0}} + \text{Au}^{\text{III}}$ ).

Contudo, o estado monovalente pode ser estabilizado através de ligantes “macios”, polarizáveis tais como  $\text{CN}^-$ ,  $\text{PR}_3$  ou tiolatos,  $\text{RS}^-$ , formando complexos de preferência lineares  $d^{10}$ .

Durante a terapia com compostos de Au para retardar processos reumáticos, efeitos laterais de reações alérgicas na pele/mucosas como também problemas gastrointestinais e renais podem surgir.

# LÍCIO COMO DROGA PSICOFARMACOLÓGICA

Por muitas décadas **psicoses maníaco-depressivas** têm sido tratadas com sais de lítio ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ).

Dificuldades: **alta toxicidade do metal e baixo espectro terapêutico.**

1 mmol  $\text{Li}^+$  por litro de sangue para o tratamento; **2mM** já causa efeitos tóxicos nos **sistemas renal e nervoso (tremores).**

**>3mM** pode ser **letal** e por isso, a administração oral deve ser em **doses diárias controladas** e o tratamento de **superdosagem** envolve **diálise.**