



BIOINORGÂNICA: TOXICOLOGIA

Profa. Sílvia Dias

BIBLIOGRAFIA

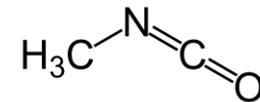
- 1) Kaim, W.; Schwederski, B.; Klein, A. *Bioinorganic Chemistry — Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide*, Wiley, 2013.
- 2) Toma, H. E. *Química Bioinorgânica e Ambiental*, Blucher, 2015.

A QUÍMICA BIOINORGÂNICA DE METAIS TÓXICOS

Hoje, a Química está presente em tudo que conhecemos ou consumimos.

Por exemplo: alimentos, cosméticos, saúde, produtos domésticos, vestuário, eletrônica, escritório, transporte, construção, esporte, agropecuária, automotiva e cerâmica.

O progresso, porém, também trouxe problemas.



O desastre de Bhopal (vazamento de isocianato de metila, inseticida), na Índia, em 1984, atingiu 500 mil pessoas, com mais de 3.000 mortos, depois do vazamento de 40 toneladas de gases tóxicos da empresa Union Carbide.

Com respeito a toxicidade, além da considerada **superdosagem** das **substâncias essenciais** a vida ainda podemos incluir duas outras classes de elementos inorgânicos: aqueles que não são considerados relevantes para a vida devido a sua baixa abundância ou biodisponibilidade e **aqueles que possuem exclusivamente efeitos negativos até o momento** (Hg, Tl, Cd e Pb \Rightarrow moles, tiofílicos). Muitos metais pesados potencialmente tóxicos tais como **Sb, Sn, Bi, Zr, lantanóides, Th ou Ag** são bem **insolúveis** em suas formas normais de estado de oxidação sob as **condições fisiológicas**, as quais **incluem atmosfera oxidante, pH 7 e $[Cl]^-$ consideravelmente alta.**

Isto também se aplica para metais mais leves tais com Ti e Al.

Além disso, existe a possibilidade da substituição dos centros metálicos “naturais” nas metaloenzimas por metais estranhos que apresentam características químicas similares mas não idênticas:



Mesmo antes da introdução adicional (produzida pelo homem) de substâncias tóxicas no meio ambiente, os organismos tiveram que lidar com tais elementos “venenosos” como Cd ou Hg, tanto na forma de uma situação de stress contínuo como durante eventos catastróficos (ex.: erupção de vulcões). Para alguns elementos tais como Pb, Hg, As ou Cr, o tipo de composto (o ligante ou o estado de oxidação) possui um papel crucial para a toxicidade. Em geral, cátions (bio) alquilados são mais tóxicos.

Os organismos têm desenvolvido várias **estratégias de desintoxicação** (consumidoras de energia) a fim de **remover substâncias inorgânicas indesejáveis**:

(a) Transformações enzimáticas podem ocorrer de estados tóxicos para estados menos tóxicos:

($\text{Hg}^{2+} \rightarrow \text{Hg}^0$; $\text{As}(\text{OH})_3 \rightarrow \text{HAsO}_4^{2-}$ ou AsR_4^+) ou para compostos voláteis os quais podem ser liberados no meio ambiente ($\text{SeO}_3^{2-} \rightarrow \text{Me}_2\text{Se}$).

(b) Membranas especiais podem impedir a passagem de íons altamente carregados em regiões particularmente perigosas tais como cérebro, feto ou células nucleicas; as espécies tóxicas podem ficar ligadas a superfície.

(c) Bombas iônicas podem remover substâncias indesejáveis tais como AsO_4^{3-} de regiões celulares sensíveis ou torná-las menos perigosas, através de complexação ou precipitação com um parceiro adequado (ex.: $\text{Cd}^{2+} + \text{S}^{2-} \rightarrow \text{CdS} \downarrow$).

(d) Compostos de alto peso molecular tais como as proteínas tipo metalotioninas podem ligar íons tóxicos até uma certa capacidade de estocagem e assim removê-los da circulação.

A dexintoxicação terapêutica, e.g. através da complexação dos íons metálicos tóxicos, é particularmente indicada em casos agudos de envenenamento. Existem diferentes agentes quelantes para cada íon metálico.

As preferências de Zn^{2+} , Cd^{2+} e especialmente Cu^{2+} por ligantes do tipo N, S. De As e Hg por exclusiva coordenação através de S; ou de Pb^{2+} e Cd^{2+} por ligantes poliquelantes contendo principalmente S são exemplos bem típicos.

Como os complexos têm que ser estáveis na faixa de pH fisiológico e devem ser excretados com a urina, muitos ligantes quelantes práticos usados para desintoxicação contêm grupos hidrofílicos adicionais. Contudo, muitos destes ligantes apresentam somente seletividade limitada e assim efeitos laterais indesejáveis aparecem; a aplicação de drogas quelantes pode somente ser considerada como uma medida de emergência.

Table 17.1 Typical legal standards for the metal content of drinking water.

Metal (ionic form)	EPA MCL values for drinking water ^a
zinc (Zn^{2+})	5000 ppb
copper (Cu^{2+})	1300 ppb
aluminum (Al^{3+})	200 ppb
chromium (Cr^{3+})	100 ppb
tungsten (WO_4^{2-})	50 ppb
nickel (Ni^{2+})	20 ppb
lead (Pb^{2+})	15 ppb
beryllium (Be^{2+})	4 ppb
arsenic (As^{3+})	10 ppb
cadmium (Cd^{2+})	5 ppb
mercury (Hg^{2+})	2 ppb
thallium (Tl^+)	2 ppb

^aUS Environmental Protection Agency (EPA) allowable maximum contaminant level (MCL) (Drinking Water Contaminants, 2012, <http://water.epa.gov/drink/contaminants/index.cfm#Inorganic>; last accessed 8 March 2013); ppb = parts per billion, 10^{-9} .

CHUMBO: BASE BIOINORGÂNICA DOS EFEITOS TÓXICOS

Mais antigo metal tóxico e o mais espalhado pelo homem no meio ambiente (facilidade de mineração e processamento; aparente resistência à corrosão).

Em contraste ao Hg e Cd, este não é particularmente raro na crosta terrestre. Assim com o Hg(II) e o Cd(II), o chumbo também consegue se ligar às enzimas SH, embora mais fracamente, porém o suficiente para inibir enzimas que atuam na síntese do heme.

Contaminações atuais:

- ❖ **sapateiros:** tachinhas nos lábios;
- ❖ **peixes:** “chumbinhos” usados como pesos nos fios de pesca;
- ❖ **trabalhadores:** materiais ou ligas de chumbo, encanadores que ainda usam canos de chumbo.

Um gráfico logarítmico, a seguir, ilustra a produção de chumbo mundial e a correspondência entre a mineração de metais preciosos clássicos (Ag e Au) com a inevitável co-produção de Pb.

No processo de “cupelação”, o metal bruto aquecido é tratado com ar para remover o chumbo (menos “nobre”) como PbO.

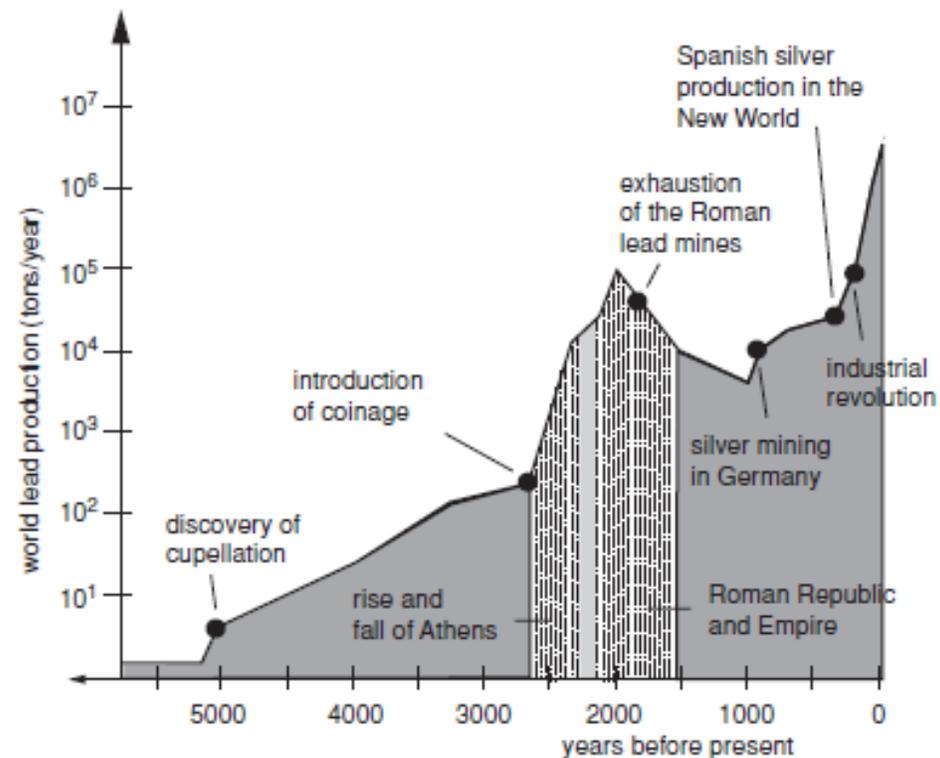


Figure 17.2
 Logarithmic representation of the world lead production since the beginning of civilization (according to [16]).

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

Após a exaustão das reservas de Pb conhecidas no final do império romano, a descoberta do “Novo Mundo” com seus depósitos imensos de metais nobres causou um aumento significativo na produção mundial, além do aumento da demanda do elemento para impressão e armamentos.

Demanda adicional surgiu depois da revolução industrial quando o Pb começou a ser usado em baterias, ligas, soldas, vidros óticos, pigmentos, materiais para proteção de radiações e aditivos em combustíveis.

Somente após 1980 é que a produção começou a cair; contudo ainda está em 6º lugar atrás de Fe, Al, Cu, Mn e Zn (prod. mundial de metais).

Tempos pré-históricos: 0.4 ng Pb/m^3 ;

Dias atuais: $500-10000 \text{ ng Pb/m}^3$ (centros populacionais).

O tempo de retenção fisiológica do Pb e seus compostos depende fortemente da localização no corpo. No sangue e nos tecidos moles (fígado, rins) o tempo de retenção é de cerca de um mês; os compostos de Pb são excretados na urina, suor ou como componentes (contendo S) do cabelo e unhas.

A maior parte do Pb incorporado é estocado nos tecidos ósseos devido as propriedades similares de (in)solubilidade dos compostos de Pb^{2+} e Ca^{2+} . O tempo de residência pode então alcançar 30 anos ou mais com possíveis efeitos no desenvolvimento de processos degenerativos tais como osteoporose.

Pigmentos: $\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb}(\text{OH})_2 \Rightarrow$ branco;

$\text{Pb}_3\text{O}_4 = \text{Pb}_2[\text{PbO}_4] \Rightarrow$ vermelho

Organometálicos $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$: alta volatilidade e facilidade para distribuição global.

Um método medieval para “melhorar” vinhos de baixa qualidade (frutas ácidas) no império romano, era evaporar os vinhos em recipientes com revestimento de chumbo para obter os xapores.

Concentrações na soluções ácidas dos vasilhames:

15-30 mg Pb L⁻¹ ⇒ envenenamento crônico.

Contra-medida: consumo de manteiga.

Limite atual: 500µg/dia.

Efeito correspondente pode ser observado para taças de cristais contendo Pb²⁺ (lead glass, mais brilho e transparências as peças, 24% Pb).

O cátion $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)^{3+}$ é formado do $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$ pela dissociação do carbânion. Ele pode causar desordens severas dos sistemas nervosos central e periféricos (cãibras, paralisias, perdas de coordenação) devido a permeabilidade nas membranas (barreira sangue – cérebro).

Compostos inorgânicos: sintomas hematológicos e gastrointestinais (cólicas).

Efeitos: Anemia, disfunção renal, hepatite, retardo mental, esterilidade e abortos.

CÁDMIO

Na forma iônica, Cd^{2+} , apresenta grande similaridade química com dois íons metálicos muito importantes biologicamente (Zn^{2+} e Ca^{2+}).

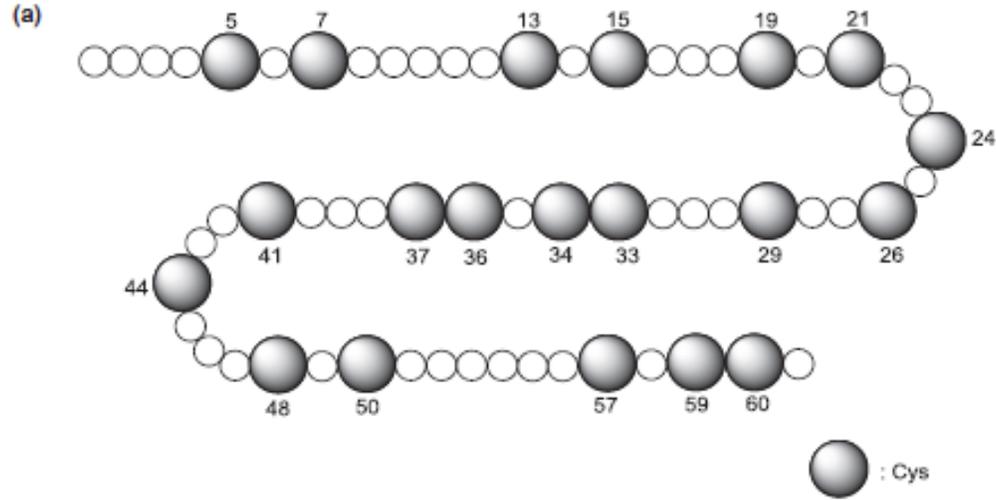
É considerado ser mais tóxico que chumbo (carcinogênico).

Envenenamento crônico de Cd pode causar a quebra de ossos e deformações extremamente dolorosas do esqueleto. O cádmio é um poluente universal. Sua principal origem no meio urbano são as fábricas que fazem processamento metalúrgico utilizando esse elemento e que produzem baterias como as de Ni-Cd, bastante difundidas no mercado por serem recarregáveis.

A química do Cd^{2+} é parecida com a do Zn^{2+} , ambos apresentam configuração d^{10} . Por isso, o Cd^{2+} consegue deslocar o Zn^{2+} das biomoléculas e enzimas como a anidrase carbônica, carboxipeptidase e outras, modificando ou inibindo sua ação.

Além disso, o Cd^{2+} também lembra o Hg^{2+} em sua capacidade de ligar-se a grupos $-\text{SH}$ de cisteínas, formando complexos estáveis.

O envenenamento por Cd^{2+} provoca um grande mal-estar, seguido de diarreia e dores abdominais. Depois o elemento se acumula nos rins e no fígado, comprometendo gravemente o estado de saúde.



Cd: mais “macio” e tiofílico que Zn, podendo deslocar nas enzimas que contêm cisteína.

Cd tetracoordenado e coordenado em clusters com 9 ou 11 resíduos de cisteína (Cys).

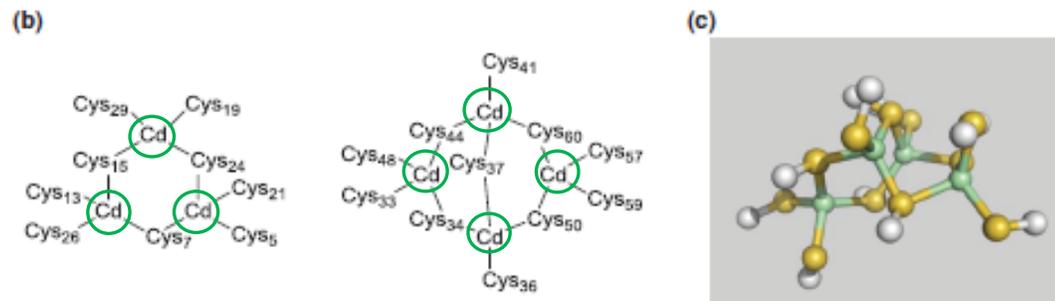


Figure 17.3

(a) Typical cysteine arrangement in the amino acid sequence of mammalian metallothionein. (b) Binding of twelve terminal and eight bridging cysteinate residues to a total of seven Cd centers. (c) Resulting active site (Cd₄S₁₁ cluster) from rat metallothionein (PDB code 4MT2) [28].

1950 (Japão): doença de Itai-Itai → osteoporose em mulheres mais idosas pelo uso de águas de irrigação (contendo compostos de Cd) em campos de arroz. Nessa região, havia uma mina de zinco desativada, e o cádmio é sempre um dos elementos presentes nesse tipo de mina.

A água da mina foi usada para irrigar as plantações de arroz, provocando intoxicação crônica na população.

Usos do Cd: baterias de Ni/Cd, pigmentos coloridos (CdS e CdSe), estabilizantes para plásticos e tratamento de superfícies metálicas.

Fontes de Cd: fígado e rins de animais abatidos, cogumelos.

A absorção de Cd e seu conteúdo no sangue é bem maior em fumantes.

Os raios iônicos do Ca^{2+} e do Cd^{2+} são bem semelhantes, facilitando a interferência do Cd na ação do Ca, podendo se ligar às hidroxiapatitas dos ossos (enfraquecimento).

Ao contrário do Pb e Hg, Cd não passa facilmente para o sistema nervoso central ou para o feto porque, na sua forma ionizada e sob condições fisiológicas, este não pode ser bioalquilado para formar compostos organometálicos que penetram a membrana celular tais como R_2Cd ou RCd^+ .

Em humanos e animais, ele pode estar concentrado no fígado e nos rins.

35 μg de Cd são ingeridos diariamente por meio de alimentos não contaminados.

Envenenamento agudo: ≥ 15 mg.

Envenenamento fatal: ≥ 500 mg.

Fato agravante: o tempo de vida do Cd^{2+} é imenso, chegando a dezenas de anos.

Cd: carcinogênico, mutagênico e teratogênico.

TÁLIO

Metal pesado tiofílico: $Tl^+ \leftrightarrow K^+$.

Pode penetrar nas membranas, bombas K^+ , alcançando áreas sensíveis e causando disordens.

Sintomas: perda de cabelo, distúrbios gastrointestinais, paralisia, neurotoxicidade.

Tl^{3+} é facilmente reduzido para Tl^+ , o raio iônico do Tl^+ (159 pm) e do K^+ (151 pm) (cada um com n° coordenação 8) são bem similares e Tl^+ apresenta alta afinidade por ligantes inorgânicos S^{2-} .

Tratamento: diálise, alta suplementação com potássio em combinação com altas quantidades de $Fe_4[Fe(CN)_6]_3$.

Devido a sua estrutura “aberta”, as partículas do azul da Prússia são capazes de funcionar como trocadores catiônicos não tóxicos; isto é, eles não liberam significantes quantidades de cianeto mas podem ligar monocátions grandes tais como Tl^+ e Cs^+ ao invés de K^+ e assim removê-los do organismo.

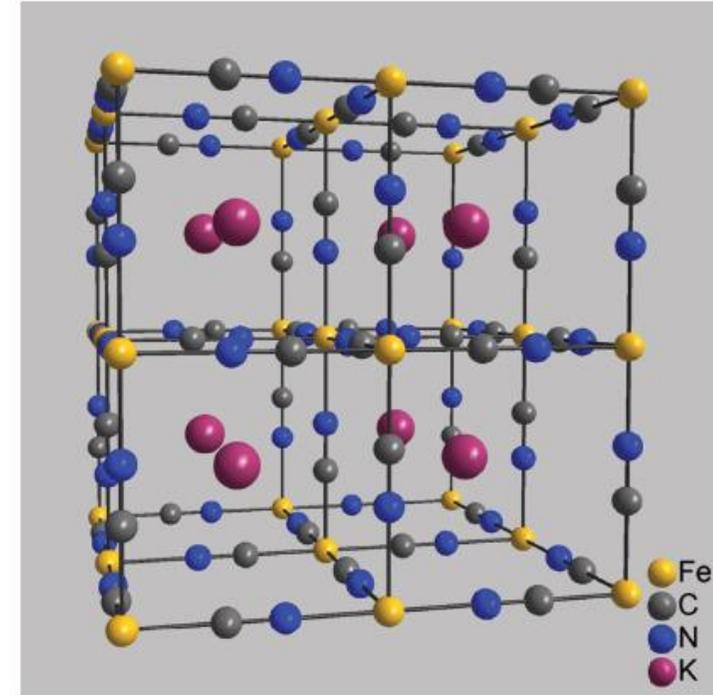


Figure 17.4
Representation of the cubic lattice of Prussian blue. The positions highlighted in purple can be occupied by monocations up to a size of 182 pm; the initially present K^+ ions (151 pm) can hence be replaced by Tl^+ (159 pm) or Cs^+ (174 pm).

MERCÚRIO

Semelhante ao Pb, Hg é um contaminante muito antigo.

Embora tenha sido utilizado para o tratamento de sífilis, para desinfetar (mercúrio-cromo) ou como componente de fungicidas, somente após os incidentes na Bacia de Minamata (Japão, 1948 e 1960) e no Iraque (1972, 450 mortes) com a contaminação de sementes de grãos com compostos organometálicos na produção de farinha, é que a toxicidade extrema de muitos compostos de Hg se tornou evidente.

Relato histórico: imperador Qin Shi Huang Di (260 a.C. a 210 a.C.) e fatos notáveis (exuberância da Muralha da China e o grande exército de terracota). Ele ingeria poções de mercúrio, preparadas pelos seus médicos e alquimistas em busca da imortalidade. Tumba inviolável (repleta de Hg).

Atualmente, o Hg no ambiente tem origem na atividade industrial (baterias, termômetros, tintas antimoho, produtos para pele), nos descartes, na mineração, nos pesticidas e nos combustíveis fósseis (queima de carvão e petróleo).

O uso do metal na eletrólise para produção de cloro e hidróxido de sódio tem sido reduzida drasticamente.

A toxicidade do Hg tem relação com a elevada afinidade desse elemento com grupos que contêm enxofre, como os tióis (RSH) presentes na cisteína, que é um aminoácido essencial. A constante de estabilidade dos complexos de Hg com tióis é superior a 10^{16} , o que torna sua eliminação bastante difícil. Por isso, o tempo de permanência do Hg no organismo é muito longo, sendo necessários cerca de 70 dias para a eliminação da metade da quantidade existente.

Envenenamento crônico através da inalação de vapor de Hg⁰ (cientistas).

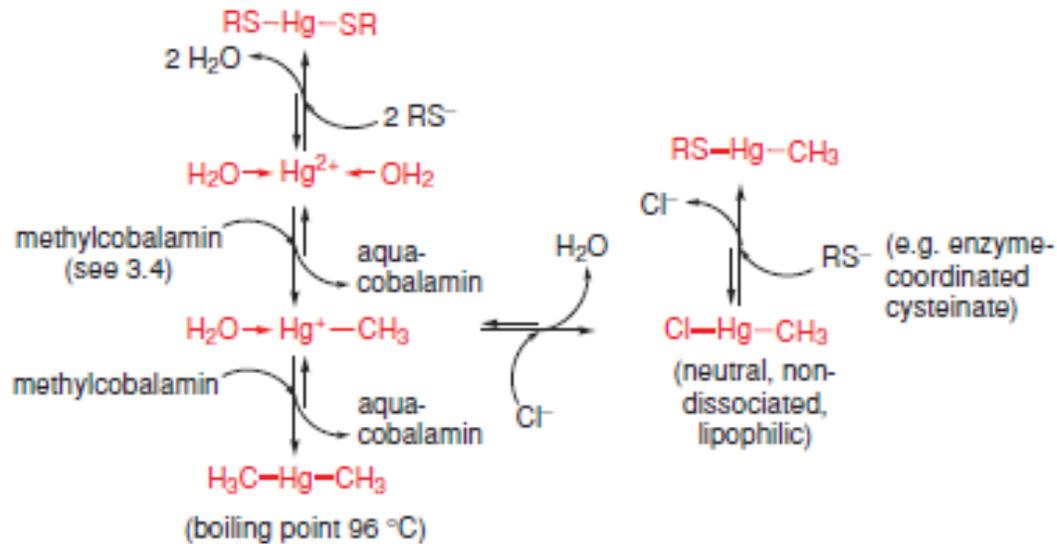
Sintomas: escurecimento de dentes, diminuição da circulação nas extremidades, falta de concentração e coordenação, tremores, perda de memória, perda de audição, cegueira e morte.

Na sua forma iônica usual, Hg^{2+} , [e.g. $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$] ele é imediatamente tóxico já que esta espécie é facilmente solúvel em pH 7 e não forma compostos insolúveis com aqueles ânions que são abundantes nos fluidos do corpo.

Espécie altamente tóxica: RHg^+ formado da biometilação carbaniônica do RHg^{2+} .

Esta toxicidade específica está conectada ao caráter ambivalente lipofílico/hidrofílico de tais cátions organometálicos solúveis em água, o que permite a penetração em membranas do sistema nervoso, do crescimento de fetos e o resto do organismo. A membrana placentária como também a barreira sangue-cérebro restringe o acesso de muitas substâncias a menos que elas sejam, como drogas sociais (álcool e nicotina) ou os íons R_nM^+ , relativamente pequenos, apresente uma região molecular lipofílica e hidrofílica e possa se mover livremente no plasma aquoso e através de barreiras de membranas não polares.

Acidente acadêmico (1997): em um experimento de ^{199}Hg NMR, 2 gotas de $\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$ caíram na luva da pesquisadora Karen Wetterhahn causando neurotoxicidade, coma, morte.



Organomercúrio \Rightarrow estômago
(RHgCl , lipofílico).

N° coordenação 2: difícil quelação.

Figure 3 Relative contributions to estimated emissions to air from anthropogenic sources in 2010

