

# Íons Metálicos

## Um tema apaixonante

Um dos cursos ministrados durante o 55° CBQ, realizado em Goiânia em novembro de 2015, era "Íons metálicos em medicina". Tema inédito abordado nos eventos da ABQ, teve uma repercussão muito positiva entre seus participantes. Na verdade, a importância dos íons metálicos vai muito além da medicina, pois muitos metais são essenciais à nossa dieta para que tenhamos uma boa saúde: cálcio, ferro, sódio, magnésio, potássio, zinco, dentre outros. Como se vê, um excelente tema para discussão face à sua importância em nossa vida. A própria RQI já abordava temas relacionados a metais em nosso organismo desde 1934, quando publicou uma matéria sobre os malefícios ao organismo humano causados pelo rádio contido em produtos com radioatividade adicionada.

O campo da Bioinorgânica, a qual se dedica ao papel dos metais (em particular dos metais de transição) em sistemas biológicos, vem experimentando forte desenvolvimento nos últimos anos. Esta é a motivação que levou a RQI a convidar o palestrante do curso ministrado no 55° CBQ, Prof. Dr. Breno Pannia Espósito, Professor Associado do Departamento de Química Fundamental do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, para aprofundar o tema Íons Metálicos junto aos leitores desta revista. Ele é coordenador do Laboratório de Química Bioinorgânica Ambiental e Metalofármacos do IQ/USP. Um texto interessante e cativante que será de grande utilidade para todos os seus leitores.

### **RQI: Que papéis (positivos e negativos) os metais podem desempenhar em nosso organismo?**

**Breno:** Os íons metálicos são uma fonte enorme de variedade química para os sistemas biológicos. Se formos fazer uma divisão "clássica" de espécies orgânicas e inorgânicas, é interessante notar que o arcabouço principal de todos os organismos se baseia em moléculas construídas com relativamente poucos átomos, como carbono, oxigênio, hidrogênio, nitrogênio, fósforo e enxofre. Estes seriam os constituintes principais dos organismos.

Entretanto, os íons metálicos, desde os alcalinos até os multivalentes metais de transição, permitem um "ajuste fino" de reatividade muito valioso para uma química diversificada. Por variarem amplamente seus tamanhos e suas cargas, esses íons são como que "pontos quentes" de reatividade específica, que os sistemas vivos evoluíram para aproveitar com grande eficiência.

Agora, considere que, dos 92 elementos químicos de ocorrência natural, praticamente 75% são metais. Isso dá uma ideia do leque de opções que os organismos tiveram à disposição, ao longo

dos milhões de anos das suas histórias evolutivas.

Os papéis positivos dos íons metálicos na Natureza são muitos. Desde os íons de magnésio que simplesmente neutralizam a carga da molécula orgânica da clorofila, até os íons de ferro que residem no centro do nosso pigmento respiratório (o grupo heme da hemoglobina), passando por metais “exóticos” como o vanádio (essencial para alguns tunicados) e o tungstênio (essencial para algumas bactérias).

Sem dúvida, os íons metálicos podem ser nocivos aos organismos em geral, e à saúde humana em particular. Normalmente, os metais que têm alguma aplicação biológica são os mais abundantes (mas essa regra não é absoluta). Ou seja, em geral, os metais menos abundantes, por não terem sido “cooptados” pela Natureza para desempenhar uma função bioquímica, podem se comportar como toxinas quando em contato com um organismo.

É o caso típico dos metais chamados de “pesados”, como o chumbo, o mercúrio e o cádmio. Íons desses três metais já foram emitidos no ambiente várias vezes, em vários lugares do mundo, ao longo da história, e sempre acompanhados de um trágico registro de envenenamento e óbitos.

Outro aspecto importante da toxicidade de íons metálicos se refere ao excesso dos metais essenciais. Todos fomos educados para procurar alimentos ricos em sais minerais, como por exemplo ferro, zinco e manganês. Entretanto, uma sobrecarga desses íons metálicos essenciais também é tóxica.

Uma suplementação mineral sem controle pode causar danos renais e hepáticos; além disso, em algumas doenças de fundo genético, metais como o ferro são

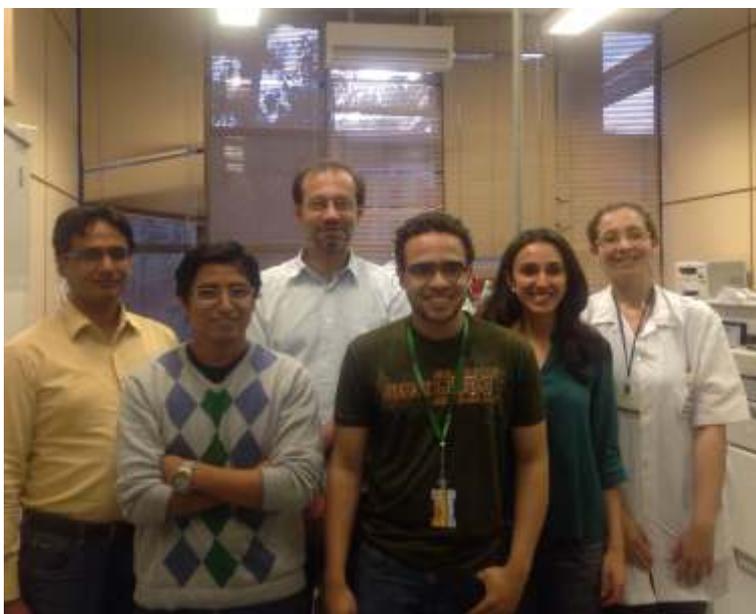
acumulados de maneira desordenada no organismo, com efeitos letais.

**RQI: Alguns desses elementos, como ferro, sódio e potássio, são bastante familiares às pessoas, sendo reconhecidos como essenciais em nossa dieta para uma boa saúde. Existe algum outro metal cujo papel biológico tenha sido descrito recentemente?**

**Breno:** Realmente, existem íons de metais mais conhecidos, que são importantes para o correto funcionamento do organismo humano. Além dos três mencionados, eu lembraria do cálcio (elemento estrutural dos ossos), do magnésio (para a produção de ATP), do cobre (p. ex., no funcionamento da respiração celular), do zinco (que assiste à transcrição do DNA), do cobalto (centro ativo da vitamina B12) e do manganês (envolvido na defesa contra radicais livres). Exceto para o caso do cobalto, essas são apenas algumas das muitas funções possíveis para esses íons. Apenas para se ter uma ideia, há cerca de 300 enzimas que dependem de zinco para seu correto funcionamento.

Além desses metais “famosos”, recentemente outros dois elementos vieram integrar a seleta lista de minerais essenciais aos seres humanos. São o molibdênio e o selênio (OK, o selênio não é um metal, mas o trago para a

**Grupo de pesquisa do  
Laboratório de Química  
Bioinorgânica do  
Instituto de Química da USP**



discussão porque estamos falando de minerais para a saúde).

Existiria talvez um terceiro metal a integrar essa lista, o cromo. Na verdade, a essencialidade ou não do cromo ainda é um tema em debate. Aparentemente, ele ajuda a manter os níveis de glicose normais no sangue. Mas os experimentos que apontaram esse papel biológico são inconclusivos. Até agora, não se conhece o mecanismo molecular que seria responsável por essa regulação do metabolismo da glicose mediado pelo cromo.

O caso do molibdênio é diferente, ele tem papéis biológicos bem conhecidos e importantes. Por exemplo, em humanos, a xantina oxidase, uma enzima envolvida no metabolismo de nucleobases do DNA, é uma enzima dependente de molibdênio.

O selênio é parte integrante de um complexo antioxidante, que protege o nosso organismo contra moléculas muito reativas, os radicais livres.

A essencialidade de minerais como o níquel e o arsênio para humanos também não é comprovada, apesar de alguns estudos apontarem benefícios dos mesmos em alguns animais. Você pode até encontrar níquel e arsênio no corpo, mas o fato é que não se sabe se eles estão lá por alguma razão bioquímica, ou simplesmente são coisas que absorvemos acidentalmente em algum ponto da vida.

Aliás, é sempre importante ter em mente que a essencialidade depende do organismo. Por exemplo, para humanos, o boro não tem funções biológicas conhecidas. Mas, para plantas, ele é um micronutriente crucial.

Os micronutrientes são aqueles nutrientes que, diferente de carbono e oxigênio, por exemplo, são necessários apenas em quantidades minúsculas para o correto funcionamento do corpo. Se pudéssemos fazer uma “análise” dos elementos do corpo humano em termos de porcentagem de massa, ela daria algo assim:

- 96% seriam o grupo dos macroatomos (C, H, N e O).
- 3,5% seriam o grupo dos elementos majoritários (Na, K, Cl, Ca, P, S, Mg).
- 0,5% seria o grupo dos elementos-traço (todos os outros metais essenciais descritos aqui, e o iodo e o selênio).

Como se vê, parece difícil *não conseguir* suprir esses micronutrientes com uma dieta equilibrada. Por isso, é necessário muito cuidado com a automedicação e o uso abusivo dos chamados suplementos minerais, porque pode acontecer de, na melhor das hipóteses, eles não terem nenhum efeito benéfico (e ser apenas um gasto de dinheiro), mas também, na pior das hipóteses, sobrecarregarem o corpo e provocarem danos a órgãos. Algumas enfermidades fazem com que o organismo não consiga absorver corretamente determinados nutrientes, então a suplementação (sob supervisão médica) é uma necessidade.

### **RQI: Como distinguir a fronteira entre o benefício e a toxicidade de um dado metal ao nosso organismo?**

**Breno:** Em primeiro lugar, é necessário provar que um determinado metal é essencial para a nossa saúde. Se forem documentados casos onde a falta de um determinado metal na dieta causou algum problema estrutural ou funcional no corpo, e esse problema foi revertido após a administração do metal, então isso indica que o metal em questão é essencial. Porém, como vimos acima, esses candidatos a metais essenciais estão em concentrações muito, muito baixas. Portanto, são necessárias técnicas analíticas sofisticadas e controles rigorosos (especialmente de contaminação de solventes) para se ter certeza de que os efeitos observados são causados apenas pelo metal em questão.

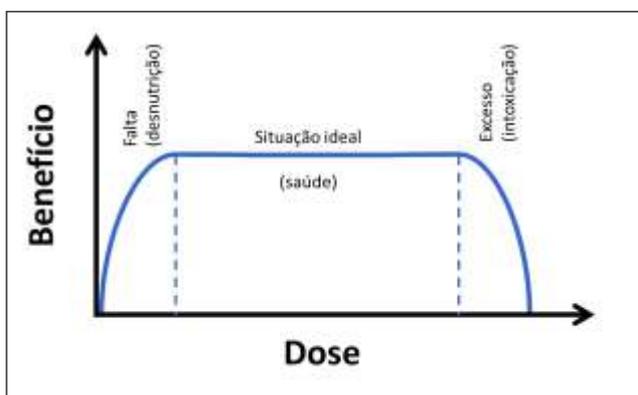
Muitas das doses reconhecidas como benéficas vêm de estudos populacionais, sendo valores médios sujeitos a desvios importantes.

Então, uma ideia mais precisa dos requisitos de cada pessoa deve levar em conta seu estilo de vida, seus hábitos alimentares, sua idade, etc.

Provar a essencialidade para uma planta ou animal é relativamente mais simples e as doses corretas são frequentemente determinadas com precisão. Porém, muitas vezes tais resultados não podem ser extrapolados para o metabolismo humano, pelo simples fato de que somos organismos diferentes.

Para todos os nutrientes, pode-se esboçar uma curva como a da Figura 1, que relaciona seus benefícios com a dose ingerida:

FIGURA 1



Quanto maior o “espaço” de doses entre o fim da privação e o começo da sobrecarga, significa que o nutriente assume uma ampla faixa de valores considerados “normais”, e portanto que o organismo tem uma grande capacidade de administrar os estoques através do controle de absorção e excreção (ou seja, de garantir a *homeostase* do nutriente). Para determinadas substâncias, esse espectro de doses pode ser mais estreito, e portanto qualquer suplementação extra pode rapidamente ser deletéria.

**RQI: Em caso de toxicidade, que meios vêm sendo desenvolvidos para combater esse quadro?**

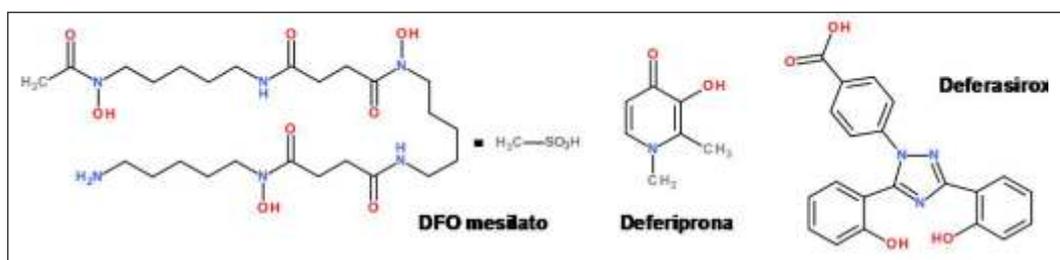
**Breno:** Ao contrário de uma molécula orgânica, um íon metálico não pode ser “destruído” em condições químicas normais. Ele apenas pode mudar de fase (de um sólido para um líquido, ou de um tecido para outro, etc). Então, naqueles casos em que o organismo se encontra sobrecarregado de um metal, essencial ou não, o principal curso de ação é facilitar sua excreção através da administração de quelantes.

Quelantes são moléculas orgânicas com uma capacidade especial de formar compostos estáveis com íons metálicos. Eles estão presentes na verdade em vários produtos do nosso cotidiano, como por exemplo o EDTA em cremes dentais ou detergentes.

O EDTA é utilizado para “sequestrar” íons de cálcio ou magnésio presentes na água potável, que dificultam a ação do detergente. No caso de uma intoxicação por metais, administram-se os quelantes.

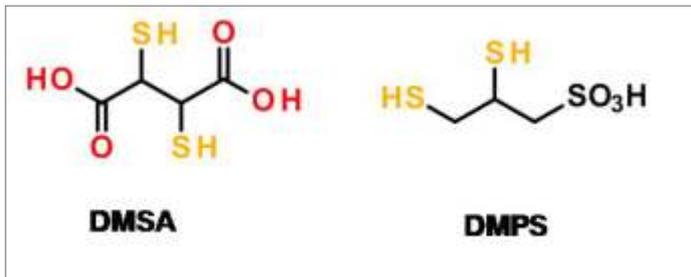
Um exemplo de um tratamento da sobrecarga de um metal *essencial* é o caso do ferro. Pacientes que necessitam de transfusões de sangue frequentes, ou portadores de hemocromatose hereditária, acabam tendo seus estoques de ferro corpóreos muito aumentados. Ferro, quando falta, provoca fraqueza e dificuldade respiratória. Mas, quando em excesso, pode rapidamente danificar órgãos como o fígado e o coração, levando à morte. Então, esses pacientes são tratados com quelantes como a desferrioxamina, a deferiprona ou o deferasirox (Figura 2).

FIGURA 2



A mesma estratégia vale para o tratamento de metais tipicamente tóxicos, como por exemplo o mercúrio. Para ele, bons quelantes são por exemplo o ácido dimercaptosuccínico (DMSA) ou o DMPS (Figura 3).

FIGURA 3



Em nosso laboratório, por um lado, temos nos dedicado a obter novos quelantes para o tratamento de sobrecarga de ferro, especialmente quelantes de origem marinha. Por outro, também temos modificado os quelantes já aprovados para uso clínico (os da Figura 2), visando melhorar sua ação e localização em alguns tecidos específicos, como por exemplo o cérebro.

**RQI: Existem fármacos (já à venda ou em estudos) cujo princípio ativo contém metais. Como poderia descrever o estágio atual de desenvolvimento deste importante campo de pesquisa?**

**Breno:** A área conhecida como “química inorgânica médica” (ou seja, a que lida com os compostos inorgânicos de uso clínico) é relativamente pequena, mas muito apaixonante. A quantidade de fármacos “inorgânicos” é uma pequena fração em relação aos “orgânicos”. O que significa que ainda há muita coisa excepcional por ser criada pelos químicos inorgânicos nessa área!

Existe uma área da medicina diagnóstica que depende exclusivamente de fármacos contendo íons metálicos, devido às suas propriedades nucleares ou eletrônicas diversificadas. Os “metalofármacos” para diagnóstico são os fármacos

de maior sucesso baseados em metais. Por exemplo, mais de 30 fármacos baseados no isótopo <sup>99m</sup> do tecnécio são usados como radiotraçadores para acompanhar a função cardíaca, a circulação sanguínea, identificar lesões no cérebro ou no fígado, e um longo etcétera. Outros metalofármacos diagnósticos operam em imagens por ressonância magnética; são os derivados do metal gadolínio (uma das terras raras). Atualmente, nove desses compostos são aprovados para melhorar o contraste dessas imagens.

Íons de metais radioativos também podem ser usados em terapia, como paliativos para a dor. É o caso de alguns derivados dos metais rádio, samário, estrôncio ou ítrio.

Na terapia de câncer, um dos quimioterápicos mais usados no mundo é um complexo metálico, um derivado de platina (a *cisplatina*). Foi a descoberta da sua atividade antitumoral nos anos 1960 que se considera a origem da química inorgânica médica moderna. Hoje, além da cisplatina, outros dois antitumorais à base do mesmo metal também são usados clinicamente, e outros quatro encontram-se em triagens clínicas. Além disso, alguns compostos baseados em rutênio também estão sendo estudados.

No campo dos agentes anti-infecciosos e antiparasitários, se você tem mais do que 30 – 35 anos de idade, é bem possível que quando se machucou na sua infância, seus pais tenham usado mercurocromo ou o (antigo) merthiolate para tratar as feridas. Eram bons antissépticos, mas baseados em mercúrio, portanto deixaram de ser usados. Mas outros metalofármacos baseados em metais pesados ainda hoje são usados. Como exemplo bem próximo, temos os derivados de antimônio (glucantime ou pentostan), que ainda hoje são a primeira linha de tratamento da leishmaniose.

Essa doença tropical é bem prevalente no Brasil e na Índia, principalmente, e ainda não existe uma vacina aprovada para ela. Pomadas à base de

sulfadiazina de prata são bem eficientes na assepsia de queimaduras graves. E isso sem falar no primeiro agente de sucesso contra a sífilis, um derivado de arsênio conhecido por *salvarsan*. Seu uso salvou milhares de pessoas de uma morte horrível provocada por essa doença e, até o advento da penicilina à época da Segunda Guerra Mundial, era quase que um “santo remédio”. Inclusive seu nome reflete isso, a “salvação pelo arsênio”.



**Breno Expósito (1º a esquerda) ladeado de vários dos membros do grupo de pesquisa do IQ-USP**

Nos casos acima, é interessante notar como que elementos tradicionalmente tidos como “tóxicos”, como mercúrio e arsênio, podem se converter em excelentes fármacos, se de alguma forma conseguirmos controlar sua destinação biológica e os utilizarmos em doses baixas.

O nitroprussiato de sódio,  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ , é um complexo de ferro, monóxido de nitrogênio e (nada menos!) cianeto, usado como vasodilatador em emergências hipertensivas. Naturalmente, a dose aplicada é muito baixa, e nesse composto o cianeto encontra-se firmemente ligado ao ferro, portanto o risco de envenenamento é praticamente nulo.

O tratamento da artrite reumatóide conta com um curioso arsenal de nada menos do que cinco compostos baseados em ouro. O mecanismo de ação dos mesmos não é muito bem compreendido, mas isso não os impede de serem administrados em alguns casos.

Mais famosos nos EUA do que no Brasil, os medicamentos à base de bismuto são usados para o tratamento de transtornos gastrintestinais. Esses produtos são vendidos livremente em supermercados, e ingeridos em doses relativamente altas por milhares e milhares de pessoas, sem que se tenha conhecimento até hoje (mais de um século

depois da sua popularização) de algum efeito adverso.

Finalmente, um sal simples de lítio (carbonato) é, ainda hoje, um dos principais tratamentos do transtorno bipolar. Assim como em vários outros casos dos metalofármacos, o mecanismo de ação do lítio também não é bem entendido, mas parece exercer um papel sobre a neurotransmissão. Além disso, algumas evidências indicam que o efeito benéfico do lítio tem um componente genético (apenas algumas pessoas especialmente suscetíveis seriam capazes de se beneficiar do seu tratamento).

Tudo isso, sem falar nos suplementos para tratar a deficiência dos metais essenciais, como por exemplo ferro dextrano, muitas vezes indicado para gestantes.

**RQI: O assunto metais também tem forte apelo ambiental, como na descrição de casos de contaminação de solos ou corpos hídricos pelos chamados "metais pesados". O que existe de novo em termos de P & D para enfrentar situações como essa?**

**Breno:** Esse é um tema realmente importante. Diversas estratégias podem ser usadas para a remoção desses metais; a escolha depende de uma

série de fatores que incluem a espécie metálica, a matriz (solo, água doce, água salgada) onde ocorreu a contaminação e as quantidades envolvidas.

No caso dos solos contaminados, uma maneira de concentrar o poluente num volume mais facilmente administrável seria lavar o solo com um quelante (lixiviamento químico). Alternativamente, poderia se adicionar ao solo substâncias que fixassem os metais pesados em formas quimicamente inertes (formando, por exemplo, fosfatos insolúveis). Finalmente, uma técnica interessante consiste em facilitar a *eletromigração* dos íons metálicos. Dado que os cátions metálicos têm carga, a aplicação de um campo elétrico entre dois polos inseridos na terra contaminada faria com que esses íons migrassem em direção a um deles, com a vantagem de ser um processo de impacto bem menor do que os anteriores.

Mas uma abordagem mais “suave” proposta para o tratamento de solos poluídos seria o uso de plantas bioconcentradoras. Existem algumas plantas que apresentam a curiosa capacidade de crescer e se reproduzir mesmo em solos extensivamente contaminados com metais como chumbo e cádmio. Essas plantas dispõem de mecanismos bioquímicos de segregação desses metais tóxicos, limitando seu trânsito pelos diversos órgãos e, assim, efetivamente bloqueando sua ação deletéria. Tais plantas são, normalmente, pequenos arbustos, que podem depois ser colhidos e descartados. Esse processo é mais barato e de baixo impacto mas, obviamente, é muito mais demorado. Conjectura-se que a bioconcentração por plantas poderia ser amplificada se se desenvolvessem árvores de crescimento rápido (p.

ex., eucaliptos) transgênicas para essa capacidade bioconcentradora. Além das plantas, outras estratégias biológicas de tratamento de solos contaminados envolveriam o uso de bactérias ou invertebrados com capacidade semelhante de acumular esses metais.

Para o caso do tratamento de águas, além da adaptação dos métodos indicados acima, muitas vezes faz-se uso de substâncias adsorptivas, naturais ou modificadas. Muitas fibras vegetais (p. ex., bagaço de cana ou casca de coco verde) ou polímeros de origem animal (como p. ex. a quitina da carapaça de crustáceos) apresentam capacidade de reter íons metálicos na sua superfície. Químicos ao redor do mundo têm buscado melhorar esses materiais, “turbinando” essa capacidade de adsorção pela modificação desses materiais. Por exemplo, acrescentando um quelante à estrutura molecular.

### **RQI: Que mensagem final gostaria de passar aos leitores da RQI?**

**Breno:** Gostaria de agradecer a oportunidade de poder escrever sobre um assunto tão caro, e com isso de alguma forma motivar o eventual entusiasta da química ambiental ou química inorgânica a considerar a possibilidade de se dedicar a uma área de estudo onde muitas coisas ainda não são conhecidas, e onde ainda há tanto por fazer.

#### **Notas do Editor**

*O entrevistado pode ser contatado pelo e-mail [breno@iq.usp.br](mailto:breno@iq.usp.br).*

*O portal de seu grupo de pesquisa é: <http://www.iq.usp.br/breno/>*

*O Currículo Lattes do entrevistado pode ser acessado por meio do link <http://lattes.cnpq.br/0084554486502562>*

