

João Carlos Rodrigues Paixão

**Considerações sobre o Papel da Química Bioinorgânica na
Saúde**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

João Carlos Rodrigues Paixão

**Considerações sobre o papel da Química Bioinorgânica na
Saúde**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

João Carlos Rodrigues Paixão

Considerações sobre o papel da Química Bioinorgânica na Saúde

Trabalho apresentado à universidade Fernando Pessoa para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Sumário

Uma das características dos metais que os torna tão importantes como componentes dos seres vivos é o facto de serem solúveis nos fluidos biológicos, o que promove a sua interação com as moléculas biológicas, explicando, assim, a razão pela qual muitos dos processos vitais exigem a presença de iões metálicos. Respiração, fixação de azoto, contração muscular e muitas reações metabólicas, designadamente de desenvolvimento, crescimento, transdução de sinal e proteção face a agentes mutagénicos, são alguns exemplos desses processos.

Deste modo, a utilização de metais como forma de tratamento é de extrema utilidade e, por isso, ao longo das últimas décadas, a Química Bioinorgânica tem sido responsável por grandes contribuições para a saúde humana e Ciência Médica. A caracterização das principais atividades dos metais para uso terapêutico e a sua importância são temas pertinentes nos dias de hoje, uma vez que a incorporação de metais em moléculas orgânicas está em crescimento exponencial, sendo de grande interesse conhecer o papel dos iões metálicos nas patogenias, as interações metal-fármaco e os metais presentes em fármacos. Estes metalofármacos podem ser usados, entre outros exemplos, como antineoplásicos, antibacterianos, antiartríticos ou antidepressivos.

Os metais, apesar de serem farmacologicamente muito úteis, podem exibir, também, elevados níveis de toxicidade quando se encontram em excesso no organismo. A toxicidade pode ser responsável por doenças graves e, em casos extremos, a morte. A quelatoterapia é um método utilizado para a remoção de metais presentes no organismo, sendo há muito tempo utilizado em intoxicações por metais.

Palavras-chave: Química Bioinorgânica, Metais, Toxicidade, Homeostase, Quelantes.

Abstract

One of the characteristics that make metals such important components of the living beings is the fact that they are soluble in biological fluids, which promotes their interaction with biological molecules, therefore explaining why many of the vital processes demand the presence of metal ions. Breathing, nitrogen fixation, muscular contraction and many metabolic reactions including development, growth, signalling transduction and protection against mutagenic agents, are some of the examples of these processes.

Thus, the use of metals as a form of treatment is extremely useful and therefore, for the past decades, Bioinorganic Chemistry has been responsible for major contributions to the Human Health and Medical Science. The characterization of the main activities of metals for therapeutic use and their importance are pertinent topics today, because the incorporation of metals in organic molecules is in exponential growth, being extremely essential to understand the role of metal ions in pathogenesis, the metal-drug interactions and the metals that are present in drugs. These metallodrugs can be used, among other examples, as antineoplastic, antibacterial, antiarrhythmic or antidepressants.

Metals, although pharmacologically very useful, can also exhibit high levels of toxicity when in excess in the organism. Toxicity may be responsible for severe illnesses and, in extreme cases, death. Chelation therapy is used to remove metals present in the organism, a method that has been used for a long time in metal intoxications.

Keywords: Bioinorganic Chemistry, Metals, Toxicity, Homeostasis, Chelators.

Agradecimentos

As minhas primeiras palavras de agradecimento têm que ir, necessariamente, para os meus pais. Sem o apoio e carinho que me deram ao longo destes anos seria impossível a conclusão deste curso. Além do apoio, disponibilizaram o necessário para que o sucesso escolar dependesse apenas de mim.

A todos os meus amigos, em especial a Vanessa Santos por todo o apoio e ajuda na elaboração desta tese de mestrado.

Um especial obrigado à Joana Santos pela sua incrível ajuda em todos os momentos do percurso universitário e em especial no auxílio desde trabalho, pois foi incansável e essencial.

À professora Doutora Carla Moutinho e Doutor Victor Balcão por toda a ajuda, orientação, conselhos e disponibilidade. Sem a sua ajuda esta monografia seria impossível de finalizar.

Deixo também uma palavra de apreço à Universidade Fernando Pessoa e todos os professores que me possibilitaram as melhores condições de aprendizagem.

A todos um muito obrigada.

Índice

1. Introdução.....	1
2. Breves considerações históricas.....	3
3. Conceitos de Química Bioinorgânica Medicinal.....	4
4. Química dos metais.....	7
5. Toxicidade e Homeostase metálica.....	12
5.1 Toxicidade.....	12
5.2 Homeostasia.....	17
6. Metais: Aplicações terapêuticas.....	21
6.1 Antineoplásicos.....	23
6.1.1 Platina.....	24
6.1.2 Rutênio.....	28
6.1.3 Gálio.....	30
6.1.4 Vanádio.....	31
6.1.5 Titânio.....	32
6.2 Antibacterianos.....	33
6.2.1 Bismuto.....	35
6.2.2 Prata.....	36
6.3 Antiartríticos.....	37
6.3.1 Ouro.....	38
6.4 Antidepressivos.....	40
6.4.1 Lítio.....	40
7. Metais: Remoção por Quelatoterapia.....	41
8. Conclusão.....	52
9. Bibliografia.....	54

Índice de Figuras

Figura 1 – Algumas das principais áreas de atuação da Química Bioinorgânica Medicinal (Adaptado de Benite <i>et al.</i> , 2007b).....	6
Figura 2 – Representação gráfica da distinção entre iões metálicos duros e macios. Relação entre o potencial de ionização e a razão carga/raio iónico (Retirado de Benite <i>et al.</i> , 2007a).....	9
Figura 3 – Diagrama da resposta fisiológica a alterações na homeostase metálica (Retirado de Benite <i>et al.</i> , 2007a)	21
Figura 4 – Compostos metálicos usados na terapia e no diagnóstico de doenças humanas (Adaptado de Lippard, 2006).....	22
Figura 5 - Mecanismo da cisplatina associada à formação de ligações covalentes coordenadas com ADN que causam distorção destas biomolécula (Retirado de Benite <i>et al.</i> , 2007b).....	25
Figura 6 – Complexos antineoplásicos de platina clinicamente comprovados (a- cisplatina, b- carboplatina, c- oxiplatina) e o mais promissor candidato que se encontra em ensaios clínicos (d- satraplatina) (Adaptado de Jakupec <i>et al.</i> , 2008)...	27
Figura 7 – Complexos de ruténio contendo anéis benzenicos (Adaptado de Peacock e Sadler, 2008).....	29
Figura 8 - Compostos de ruténio (Retirado de Hartinger <i>et al.</i> , 2006).....	29
Figura 9 – Representação das estruturas do KP46 (esquerda) e do maltolato de gálio (à direita) (Retirado de Jakupec <i>et al.</i> , 2008).....	31
Figura 10 - Complexos de Vanádio (Retirado de Ahmad <i>et al.</i> , 2006).....	32
Figura 11 – Complexos de titânio utilizados como agentes antineoplásicos; a) Dicloreto de Titanoceno, b) Budotitânio, c) Dicloreto de Titanoceno Y (Retirado de Gómez, 2010).....	33
Figura 12 – Compostos de bismuto - a) Citrato de Bismuto; b) Citrato de Bismuto ranitidina; c) Subsalicilato de Bismuto (Adaptado de Ahmad <i>et al.</i> , 2006).....	36
Figura 13 – Estrutura da sulfadiazina de prata (Retirado de Rocha <i>et al.</i> , 2011).....	37
Figura 14 – Compostos de ouro usados no tratamento de artrite (Retirado de Ahmad <i>et al.</i> , 2006).....	39
Figura 15 – Estrutura do BAL [®] (Retirado de Sears, 2013).....	44
Figura 16 - Estrutura do DMSA (Retirado de Sears, 2013).....	45

Figura 17 – Estrutura do DMPS (Retirado de Sears, 2013).....	45
Figura 18 - Formula estrutural do EDTA (Retirado de Filho, 2009).....	47
Figura 19 - Estrutura hexacoordenada do complexo metal-EDTA (Retirado de Filho, 2009).....	47
Figura 20 – Estrutura do CDTA (Retirado de Andersen, 1999).....	48
Figura 21 – Estrutura do DTPA (Retirado de Andersen, 1999).....	49
Figura 22 - Estrutura do DPA (Retirado de Sears, 2013).....	49
Figura 23 - Estrutura do TETA (Retirado de Andersen, 1999).....	50
Figura 24 - Estrutura do DFOA (Retirado de Andersen, 1999).....	50

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Funções biológicas dos elementos metálicos (Smith e Huyck, 1999)....	18
Tabela 2 - Valor médio das concentrações dos metais presentes na composição do corpo humano (referência: homem adulto de 70kg) (Benite <i>et al.</i> , 2007a).....	19
Tabela 3 - Sintomas e patogenias relacionadas com o desequilíbrio na homeostase metálica (Benite <i>et al.</i> , 2007a).....	20

1. Introdução

Ao longo das últimas décadas, a Química Bioinorgânica têm sido responsáveis por grandes contribuições para a saúde humana e para a Ciência Médica. Graças às recentes descobertas na área da Química Bioinorgânica, abre-se uma emocionante porta para que novos estudos possam ser desenvolvidos pela comunidade científica interessada em aprofundar o papel e a importância dos metais na saúde humana (Lippard, 2006; Cohen, 2007).

As novas inovações nesta área abrangem a preparação de moléculas terapêuticas utilizadas, quer como agentes de diagnóstico, quer como agentes terapêuticos e incluem a potencial aplicação de íons metálicos como suportes sintéticos para o *design* de novos fármacos (Cinza, 2003; Cohen, 2007).

Os metais, consoante a sua reatividade, podem existir na natureza na forma livre ou combinada e, sendo alguns deles elementos de transição, têm tendência para formar complexos, fenómeno extremamente útil e sempre presente nos seres vivos, oferecendo, por exemplo, potenciais vantagens sobre os medicamentos de base orgânica mais comum (Lippard, 2006; Rijt e Sadler, 2009). Uma das características dos metais que os torna tão importantes como componentes dos seres vivos, é o fato de serem, ou se tornarem, solúveis nos fluidos biológicos, ocorrendo a sua interação com as biomoléculas, tendo-se, por esta razão, tornado vitais em vários fenómenos, como é o caso da respiração, da fotossíntese e de diversas reações metabólicas, entre outros (E-Blum e Barba-Behrens, 2000; Benite *et al.*, 2007a; Benite *et al.*, 2007b; Orvig e Abrams, 1999; Rijt e Sadler, 2009).

Deste modo, faz sentido a utilização de metais na terapia medicinal. A título de exemplo, na terapêutica antineoplásica, um dos principais desafios é a produção de fármacos que contenham na sua composição metais (E-Blum e Barba-Behrens, 2000; Benite *et al.*, 2007b). Para além das utilizações clinicamente aprovadas, estão em curso vários estudos para a identificação de novos agentes terapêuticos coordenados a metais (Cohen, 2007).

É importante referir que o metal tem que ser suficientemente reativo para se ligar ao alvo biológico, mas não o pode ser em demasia para que não seja removido pelas muitas moléculas que vai encontrar até chegar ao local alvo (Ahmad *et al.*, 2006; Rijt e Sadler, 2009).

Ocasionalmente, os metais desencadeiam efeitos tóxicos, dependendo, entre outros fatores, das suas características físico-químicas (Benite *et al.*, 2007b). Esta tem sido outra área ativa da Química Bioinorgânica com relevância médica pois a intoxicação por metais pode ser tratada por quelatoterapia (remoção do metal em questão por agentes quelantes, formando, assim, complexos hidrossolúveis não tóxicos e facilmente excretáveis) ou por ligação ao local ativo de metaloproteínasases (inibindo, desta forma, a sua atividade) (Benite *et al.*, 2007a).

Para que a compreensão da reatividade bioquímica de complexos metálicos e de estudos de relações estrutura-atividade, torna-se muito importante a investigação sobre a química dos complexos metálicos em condições fisiológicas relevantes (Rijt e Sadler, 2009). O crescente desenvolvimento da Química Bioinorgânica Medicinal e da sua conceção como o começo de uma nova ciência interdisciplinar e moderna tem sido evidente e indica claramente que o tema “metais em medicina” dará enormes contribuições para o avanço da saúde humana (Matos, 2001; Benite *et al.*, 2007b; Cohen, 2007).

Diante da importância deste tema para a área da saúde, este trabalho de Conclusão de Ciclo de Estudos visa contribuir para a sua divulgação, demonstrando o seu interesse, utilidade e aplicabilidade, tanto nos dias de hoje como no futuro. Com a nova geração de investigadores tão empenhados na descoberta de novos métodos de tratamento médico, o papel da Bioinorgânica tem vindo (e continuará certamente) a desempenhar um papel importante na medicina.

2. Breves considerações históricas

Nos últimos cinco mil anos, metais como o arsênio, ferro, cálcio, ouro e o mercúrio têm sido utilizados no tratamento de uma grande variedade de doenças humanas (Reichert *et al.*, 1999; Colitti *et al.*, 2012). Por volta de 4000 a.C., os egípcios utilizavam uma suspensão de partículas de ouro na formulação do famoso “elixir da vida”, o qual acreditava-se ter o poder de curar todas as doenças (Montanari, 2000).

A utilização dos metais como agentes antimicrobianos vem desde a antiguidade, apesar do seu modo de ação permanecer oculto (Lemire *et al.*, 2013). Por volta de 3500 a.C., os egípcios usavam cobre para efetuar a esterilização da água (Orvig e Abrams, 1999). Medicamentos com ferro também foram utilizados no Egito em 1500 a.C. e, ao mesmo tempo, foi descoberto que o zinco promovia a cicatrização de feridas (Beraldo, 2005; Benite *et al.*, 2007b).

Durante a Idade Média, o mercúrio foi utilizado no combate a infecções e no tratamento da epidemia da sífilis, no século XVI, tendo sido desenvolvido um medicamento à base de mercúrio por um médico suíço (Reichert *et al.*, 1999; Beraldo, 2005; Benite *et al.*, 2007b).

Existem também relatos de árabes e de chineses que utilizavam o ouro como medicamento. Discordes, um médico grego, recomendou o ouro como antídoto para a intoxicação por mercúrio (Junqueira *et al.*, 2012). Bem mais tarde, no fim do século XIX, Robert Kock demonstrou os efeitos citotóxicos de sais de ouro contra o bacilo da tuberculose. Desde então, vários compostos à base de sais de ouro foram amplamente utilizados, especialmente na Europa, para o tratamento da tuberculose até 1930. O tratamento da artrite reumatoide com sais de ouro foi popularizado por Jacques Forestier nesse mesmo ano (Benite *et al.*, 2007b). Atualmente, os medicamentos com ouro são usados no tratamento dos processos inflamatórios que atingem as articulações (Reichert *et al.*, 1999; Ribeiro *et al.*, 2011).

Nos últimos 100 anos, a atividade medicinal de compostos inorgânicos foi desenvolvida lenta e racionalmente, tendo começado com o complexo $K[Au(CN)_2]$ (dicianato orato(I))

de potássio) para o tratamento da tuberculose e com os compostos à base de antimônio para o combate da leishmaniose (Orvig e Abrams, 1999).

3. Conceitos de Química Bioinorgânica Medicinal

A Química é uma ciência envolvente e ativa, de importância vital no mundo em que vivemos. Para além de ser uma ciência cujas raízes são antigas, a Química ramifica-se nas mais diversas áreas de estudo (Chang e Cruickshank, 2005).

A Química Bioinorgânica é uma ciência que se situa na interface das áreas mais clássicas da Química e da Biologia Inorgânica (Lippard e Berg, 1994; Silva e Silva, 2011). Esta é um ramo da ciência que visa a Química Inorgânica da vida, em que se estudam o papel de elementos metálicos e não metálicos nas funções biológicas, pois muitos deles desempenham uma importância essencial em vários processos biológicos (Reddy, 2003; Silva e Silva, 2011). O campo da Química Bioinorgânica que estuda o papel de complexos metálicos nos biosistemas abriu um novo horizonte para a pesquisa científica dos chamados compostos de coordenação (Ahmad *et al.*, 2006).

Assim, a Química Bioinorgânica não só estuda os elementos inorgânicos que ocorrem naturalmente em Biologia, como também a introdução de metais nos sistemas biológicos. Adicionalmente, a Química Bioinorgânica é ainda responsável por investigações de elementos inorgânicos em nutrição e dos níveis de toxicidade das espécies inorgânicas (Lippard e Berg, 1994).

É uma área que se tem desenvolvido exponencialmente nas últimas décadas, devido não só ao crescente interesse, mas também a vários fatores determinantes, tais como: **i)** ao aperfeiçoamento das técnicas de análise; **ii)** processos de síntese de complexos inorgânicos melhorados e mais simples; **iii)** métodos preparativos mais rápidos; **iv)** uso de complexos metálicos como agentes terapêuticos e **v)** um aumento da preocupação com os riscos ambientais causados por alguns iões metálicos (Reddy, 2003).

A utilização de poderosas ferramentas espectroscópicas para estudos estruturais e dinâmicos, assim como o uso generalizado de engenharia de macromoléculas para criar novos sistemas biologicamente relevantes, têm sido fatores que impulsionaram enormes avanços na Química Bioinorgânica (Cinza, 2003).

A Química Bioinorgânica Medicinal é uma área que pode explorar propriedades únicas dos íons metálicos para o desenvolvimento de novos fármacos e consiste na interface entre a Medicina e a Química Inorgânica (Thompson e Orvig, 2006; Bruijninx e Sadler, 2008).

A Química Inorgânica Medicinal consiste numa área multidisciplinar, que combina a Química Orgânica, a Química Inorgânica, a Farmacologia e a Bioquímica (Beraldo, 2005). Uma vez que é uma área recente, apresenta muitas aplicações mas poucos princípios teóricos, os quais, ainda assim, se têm ampliado nos últimos tempos. Estes princípios teóricos, como a influência da dose em termos de efeitos benéficos ou indesejáveis, sendo que os efeitos devem-se não só ao metal mas também à entidade metal-ligante, e à biodisponibilidade de um composto coordenado a um metal, são agora mais fáceis de se compreender (Beraldo, 2005).

As contribuições da Química Inorgânica para a Química Medicinal são numerosas, uma vez que a primeira pode ser aproveitada para o desenvolvimento de novos fármacos e ampliação do arsenal terapêutico, com base nas propriedades exclusivas dos íons metálicos, como as suas características eletrónicas e nucleares, os seus múltiplos estados de oxidação e o seu comportamento em campos magnéticos (Beraldo, 2005). A ampla gama de números de coordenação e as geometrias, as características cinéticas, as propriedades intrínsecas do íão metálico e respetivo ligando também oferecem ao químico medicinal um largo espectro de ação que pode ser explorado no desenvolvimento novos medicamentos (Bruijninx e Sadler, 2008).

Esta é, pois, uma área que compreende a introdução de um íão metálico num sistema biológico, tanto para fins terapêuticos, como de diagnóstico, a qual pode ocorrer intencional ou aleatoriamente. Além de íons metálicos, também os complexos metálicos ou os ligandos ativos são potenciais agentes farmacológicos (Orvig e Abrams, 1999). A

Química Inorgânica Medicinal considera igualmente formas de quelatos para retirar os metais dos sistemas biológicos, a fim de eliminar os efeitos de qualquer sobrecarga de um metal ou o envenenamento por um metal tóxico (Orvig e Abrams, 1999).

A Química Bioinorgânica Medicinal surge, então, como uma nova e importante área da Química, contribuindo para o desenho de novos agentes terapêuticos, tal como pode ser observado na Figura 1 (Benite *et al.*, 2007b).

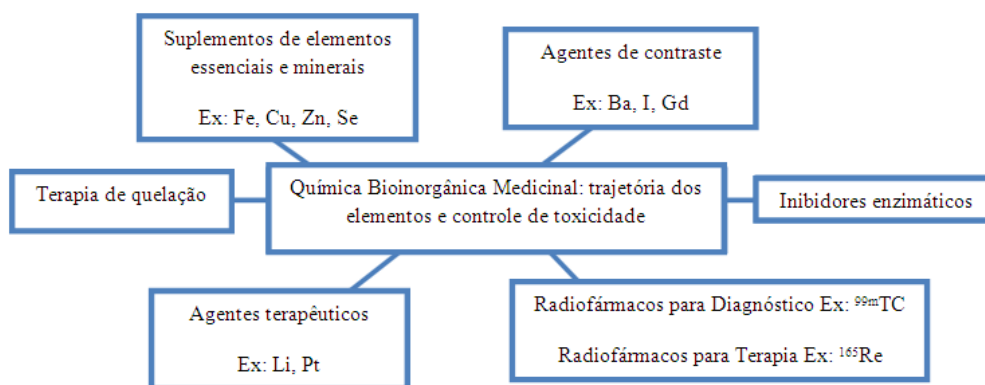


Figura 1 – Algumas das principais áreas de atuação da Química Bioinorgânica Medicinal (Adaptado de Benite *et al.*, 2007b).

As raízes da Química Bioinorgânica Medicinal foram descobertas há séculos e estendem-se até à atualidade. Presentemente, as investigações correspondem a estudos de, entre outros, proteínas de transferência eletrónica, atividade enzimática de metaloenzimas, transporte e armazenamento de metais em sistemas biológicos, proteínas de transporte e ativação de dioxigénio (Lippard, 2006).

4. Química dos metais

Muitos metais de transição têm tendência para formar iões complexos (os quais contêm um ião metálico central ligado a um ou mais iões, ou moléculas, denominados ligandos), característica de elevado interesse terapêutico nos dias de hoje (Chang e Cruickshank, 2005).

O papel dos iões metálicos na estrutura e função de proteínas, de ácidos nucleicos e de hormonas peptídicas é fundamental para a vida (Rulísek e Vondrásek, 1998; Schieber *et al.*, 2011). No interior das células, os iões metálicos podem estabilizar, destabilizar ou modular o ADN e as proteínas através da introdução de mudanças conformacionais, como pela criação de centros de atividade (Schieber *et al.*, 2011).

Exemplos evidentes da importância dos metais para a vida são os elementos ferro, cobre, zinco e cobalto, os quais são necessários para funções biológicas básicas tais como o crescimento, o transporte de oxigénio e a defesa contra as mais variadas doenças (Chang e Cruickshank, 2005).

A maioria dos elementos conhecidos são metais (Reger *et al.*, 1993). Estes elementos apresentam propriedades características que os distinguem dos outros. Observando a tabela periódica, verifica-se que os metais estão divididos em metais alcalinos, alcalinoterrosos e de transição. Os primeiros apresentam baixos pontos de fusão, são muito reativos, bastante macios e pouco densos, o que explica o facto de o lítio ser o mais leve de todos os metais conhecidos. As características dos metais alcalinoterrosos são semelhantes às dos metais alcalinos, apesar de serem menos reativos. Finalmente, os metais de transição são dotados de densidades mais elevadas, pontos de fusão e de ebulição mais altos e apresentam uma tendência natural para formarem iões complexos, propriedade que lhes confere vantagens em termos biológicos (Reger *et al.*, 1993; Chang e Cruickshank, 2005)

Uma das características mais conhecidas dos metais é a de perderem facilmente eletrões no estado fundamental para formar iões carregados positivamente, tornando-os solúveis nos fluidos biológicos (Orvig e Abrams, 1999). A atração de cargas opostas conduz a uma tendência geral para iões metálicos se ligarem e interagirem com as biomoléculas. Assim, os constituintes básicos das proteínas e dos ácidos nucleicos são excelentes

ligandos para a coordenação com íons metálicos (Orvig e Abrams, 1999; Zang e Lippard, 2003).

As interações entre os metais e as biomoléculas são interpretadas, com sucesso, com base no princípio de HSBA (Hard Soft Base Acid) de Pearson (princípio duro/macio dos ácidos/bases). Contudo, para chegar a esta interpretação é importante ter em conta a teoria dos ácidos e bases de Lewis (Benite *et al.*, 2007a). O químico Gilbert Newton Lewis definiu o conceito de ácidos e de bases. Uma base de Lewis é uma substância que pode “doar” um par de elétrons e um ácido de Lewis é uma substância que pode “aceitar” um par de elétrons, numa reação química (Chang e Cruickshank, 2005; Moreno e Rajogopal, 2009). Segundo Lewis, a força dos ácidos e das bases não é fixa - varia em função da natureza e da influência dos substituintes, os quais podem possuir caráter eletrónico (eletronegatividade do substituinte) ou apresentarem efeitos estéricos (volume e posição dos substituintes) (Moreno e Rajogopal, 2009; Andrade, 2010).

A teoria de Lewis serviu de base para uma descrição qualitativa da dureza e da maciez dos ácidos e das bases efetuada por Pearson, princípio de HSBA de Pearson (Benite *et al.*, 2007a). Este princípio teve como um dos principais objetivos unir a química das reações orgânicas e à das inorgânicas (Andrade, 2010). De acordo com Pearson, uma espécie “macia” por norma é dotada de raio atómico elevado, baixa carga efetiva nuclear e alta polarizabilidade, enquanto uma espécie “dura” possui características opostas (ver Figura 2) (Benite *et al.*, 2007a).

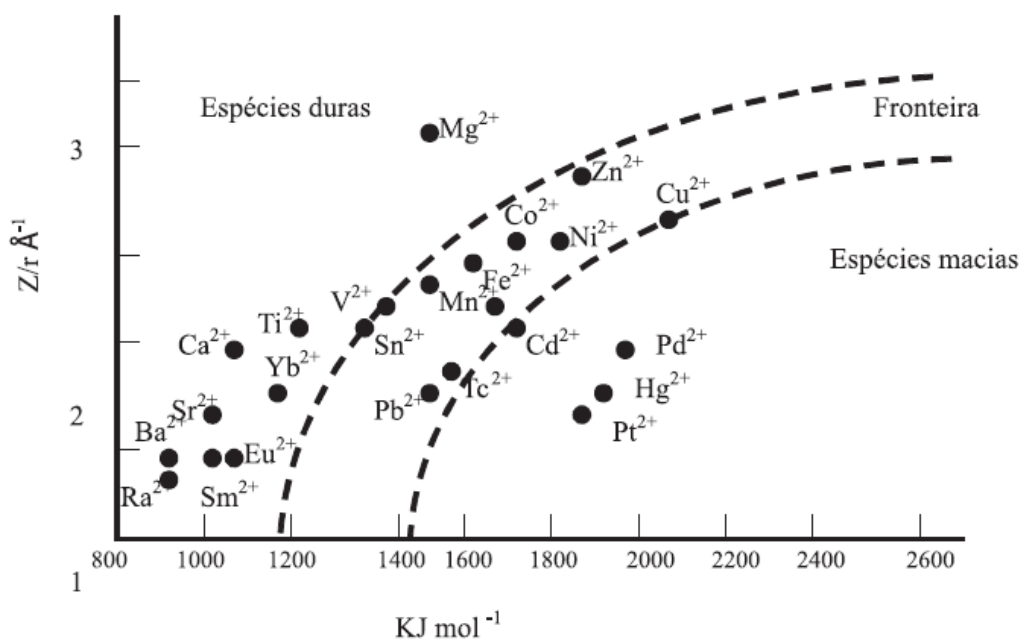


Figura 2 – Representação gráfica da distinção entre íões metálicos duros e macios. Relação entre o potencial de ionização e a razão carga/raio iônico (Retirado de Beniteet *al.*, 2007a).

Os ácidos duros consistem em íões metálicos, estando incluídos os alcalinos, alcalino terrosos, íões metálicos de alto estado de oxidação e espécies de baixa eletronegatividade e de pequeno tamanho. Os íões Eu^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , Mg^{2+} , K^+ , Co^{3+} , Ti^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Li^+ , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Mn^{2+} , Sm^{2+} , Si^{4+} , entre outros, são exemplos de ácidos duros.

Já os ácidos “macios” são espécies de grande tamanho, com baixo estado de oxidação, alguma eletronegatividade e baixa polarizabilidade, como por exemplo Pd^{2+} , Pt^{2+} , Cu^+ , Ag^+ , Cd^{2+} , Hg^{2+} (Andrade, 2010).

Relativamente às bases, as “duras” são espécies que apresentam elevada eletronegatividade e baixa polarizabilidade, podendo ser moléculas como, por exemplo, NH_3 , H_2O , OH^- , ROH , CH_3COO^- , CO_3^{2-} , NO_3^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} e F^- , entre outras. As bases “macias” exibem baixa eletronegatividade e alta polarizabilidade e são representadas por moléculas como C_2H_4 , C_6H_6 , R_3P , $(\text{RO})_3\text{P}$, RSH , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, S^{2-} e I^- (Andrade, 2010).

Enquanto os íões metálicos são considerados ácidos de Lewis, os seus contra-íões são ligandos com características definidas de dureza e maciez. Salvo algumas exceções, os ácidos duros ligam-se a bases duras e ácidos macios ligam-se a bases macias (Benite *et al.*, 2007a).

Os íons metálicos e os grupos doadores têm tendência a formar complexos com “parceiros” com caráter semelhante. No entanto, a estabilidade dos complexos aumenta com o grau de maciez tanto do metal, como do dador (Andersen, 1999).

As conjecturas acerca dos princípios que regem a seletividade e a especificidade de macromoléculas para um dado metal são, muitas vezes, baseadas em teorias semi-empíricas e qualitativas (Rulísek e Vondrásek, 1998). Diferenças na geometria de coordenação, preferências de ligação de acordo com a teoria HSBA de Pearson (dureza e acidez de ácidos e bases) ou mesmo a simples capacidade de substituição de metais essenciais, formam a base química para uma diversidade de interações farmacologicamente relevantes com biomoléculas (Jakupec *et al.*, 2008).

Um complexo metálico biologicamente ativo deve possuir uma estabilidade termodinâmica suficientemente elevada para conseguir libertar o metal no seu local alvo. A ligação do metal ao ligando deve ser hidroliticamente estável. O peso molecular do complexo metálico é crítico, visto que compostos com baixo peso molecular, com carga neutra e baixa solubilidade em água podem atravessar as membranas biológicas por difusão passiva (Ahmad *et al.*, 2006).

No caso da conceção de novos agentes antineoplásicos, os metais mais atrativos são os do primeiro, segundo e terceiro grupos da tabela periódica, devido aos seus estados de oxidação, múltiplos números de coordenação e capacidade de ligação a uma grande variedade de tipos de ligandos (por exemplo O, S, N, P, C e halogéneos). Os metais de segunda e terceira período trocam, por norma, os seus ligandos de forma relativamente lenta, permitindo que alguns ligandos originais permaneçam coordenados ao metal (Rijt e Sadler, 2009).

Muitas reações bioquímicas apresentam valores de energia livre (energia esta que exprime a espontaneidade de uma reação) positivos, sendo, no entanto, essenciais para a manutenção da vida. Nos sistemas vivos, estas reações são acopladas a um processo energeticamente favorável, isto é, a um processo com valor de energia livre negativo. O conceito é simples: utiliza-se uma reação termodinamicamente favorável para promover uma reação desfavorável. Este tipo de reações é, então, essencial para a sobrevivência dos seres vivos (Chang e Cruickshank, 2005).

Os modelos matemáticos são uma das mais poderosas ferramentas nos processos de avaliação e otimização de fármacos, incluindo metalofármacos. É importante determinar experimentalmente a ordem de uma reação e os parâmetros envolvidos que a caracteriza (Lachman *et al.*, 2001).

A abordagem termodinâmica dentro dos processos de adsorção é importante por determinar a forma como o complexo metálico interage com os locais ativos através dos valores de entalpia. Assim, uma molécula perde gradualmente energia e acaba por ser adsorvida (Eldik, 2007). A aplicação da cinética da reação permite não só obter informações sobre a reatividade de um complexo metálico, mas também informações que podem ser adquiridas a partir de uma variação sistemática de variáveis físicas e químicas. Neste último caso, os efeitos da temperatura e pressão podem, através da aplicação da teoria do estado de transição, revelar informações importantes em termos da natureza do estado de transição com base na entalpia de ativação e entropia (Eldik, 2007).

A atividade farmacológica de um complexo metálico depende do metal, da biomolécula ou de ambos. Dado o grande potencial da aplicação de compostos metálicos em termos terapêuticos, o conhecimento prévio dos parâmetros cinéticos e termodinâmicos inerentes à sua utilização é necessário, pois proporciona uma boa fundamentação para a previsão do comportamento destes agentes terapêuticos, permitindo que estes sejam escolhidos de forma adequada consoante o estado de oxidação, tipo e número de biomoléculas ligantes e geometria de coordenação. Este mecanismo torna possível descobrir a atividade e especificidade biológica e, para além disso, minimizar os efeitos colaterais de complexos (Benite *et al.*, 2007a).

5. Toxicidade e Homeostase metálica

Os efeitos tóxicos causados por metais são usualmente consequência da ligação destes com biomoléculas. Estas incluem ácidos nucleicos, aminoácidos, polipeptídeos, proteínas e enzimas. A título exemplificativo, refere-se que muitos metais pesados ligam-se a grupos tióis, os quais frequentemente constituem os locais ativos de enzimas essenciais para fornecimento de energia ou para o transporte de oxigénio molecular nas células. Vários estudos indicam que os metais, principalmente os de transição, atuam como catalisadores na deterioração oxidativa de macromoléculas biológicas e, portanto, a toxicidade associada a estes metais deve-se, em parte, igualmente aos danos oxidativos causados aos tecidos.

5.1 Toxicidade

Os metais são os componentes fundamentais dos minerais da crosta terrestre. Por este motivo, encontram-se entre os mais antigos agentes químicos tóxicos de origem natural conhecidos pelo homem e encontrados na natureza (Ercal *et al.*, 2001; Benite *et al.*, 2007a). É recomendável existir um equilíbrio relativamente à quantidade de metais que devem estar presentes no organismo humano, uma vez que, se por um longo espaço de tempo, os metais estiverem em défice ou em excesso podem provocar doenças graves e causar até a morte (Chang e Cruickshank, 2005; Silva e Silva, 2011).

A Toxicologia é uma área de investigação que consiste no estudo dos efeitos prejudiciais de diferentes substâncias e que combina a toxicodinâmica e a toxicocinética. Esta última investiga os efeitos de substâncias tóxicas no organismo, segundo um conjunto de leis que regem a absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME) (Wolterbeek e Verburg, 2001).

A toxicidade dos compostos metálicos diferencia-se da maioria das moléculas porque depende em larga escala das características do elemento metálico em questão. É de referir que todos os elementos metálicos são tóxicos em concentrações suficientemente elevadas (Benite *et al.*, 2007a). Qualquer substância em excesso pode ser prejudicial,

mesmo que a sua ação seja indireta (Wolterbeek e Verburg, 2001). Os alvos da toxicidade metálica são, geralmente, as proteínas, muitas delas com atividade enzimática, afetando diversos processos bioquímicos, membranas celulares e organelos. Estes efeitos causados pelos metais são normalmente resultado da ligação destes com bionucleófilos (Benite *et al.*, 2007a).

A toxicidade pode ser expressa através de diversos mecanismos, como: **i)** interferência com metais essenciais; **ii)** interações com macromoléculas celulares, como os fosfolípidos; **iii)** ligação ao átomo de azoto do ARN ou mesmo do ADN e **iv)** promoção do *stress* oxidativo no organismo (Pizzol *et al.*, 2011; Turkez *et al.*, 2012). Em termos fisiológicos, a toxicidade está relacionada com a biologia molecular das células, atuando por alteração da permeabilidade da membrana plasmática, inibição da ação de enzimas (como a ligação a grupos funcionais) e anomalias cromossômicas (como indução de ligações cruzadas no ADN). Os mecanismos de defesa incluem compostos químicos ou sequestro espacial, limitação da absorção ou transporte interno e indução de redutores e catalisadores (Wolterbeek e Verburg, 2001).

Quando ocorre a quebra da homeostase, definida pela capacidade do organismo em manter as condições internas estáveis face às contínuas alterações do meio exterior, pelo ião metálico, pode ocorrer aumento da formação de ROS (Espécies Reativas de Oxigénio), o que pode afetar a proteção antioxidante e promover danos no ADN, a peroxidação de lípidos e a modificação de proteínas (Chang e Cruickshank, 2005; Miguel *et al.*, 2013).

Os riscos ocupacionais e ambientais para a saúde humana decorrentes da exposição aos metais são motivo de preocupação (Domingo, 1998). A população em geral está exposta a metais pesados em várias concentrações, quer voluntaria, quer involuntariamente, através do suplemento de elementos, ingestão de alimentos, contacto com solo, poeiras, água ou ar contaminados (Ercal *et al.*, 2001; Benite *et al.*, 2007a; Pizzol *et al.*, 2011; Silva e Silva, 2011).

Os metais, como qualquer outro agente químico, podem desencadear patologias agudas, desenvolvidas rapidamente pelo contacto com uma única dose elevada, ou crónicas, por

exposição a doses baixas a longo prazo (Andersen, 1999). As intoxicações agudas são pouco frequentes e pouco se sabe sobre os primeiros efeitos dos metais após a exposição (Rodilla *et al.*, 1998). Um dos possíveis efeitos a longo prazo das intoxicações crônicas ou subagudas é a carcinogênese (Andersen, 1999).

A exposição a metais tóxicos está associada a muitas doenças crônicas graves, incluindo Alzheimer, Parkinson, doenças autoimunes, digestivas, cardíacas e distúrbios ao nível dos rins, fígado, estômago e pulmões (Pizzol *et al.*, 2011). É de referir que os rins e o fígado são os principais locais de destino de vários metais, sendo particularmente sensíveis aos efeitos tóxicos dos metais pesados, como o mercúrio, o chumbo e o cádmio (Rodilla *et al.*, 1998).

Em termos de toxicidade/essencialidade, é possível dividir os metais em 4 grupos (Dezoise, 2002a):

- Metais com toxicidade superior, que são comuns no meio ambiente (arsénio, cádmio, chumbo, mercúrio e urânio);
- Metais essenciais (por exemplo: cobre, crómio, cobalto, ferro, magnésio, selénio e zinco);
- Metais com importância biológica (níquel e vanádio);
- Metais com interesse farmacológico (gálio, platina, ouro, lítio).

Com o aumento da utilização industrial de metais, como o arsénio, berílio, cádmio, chumbo, cobre, manganésio, mercúrio, níquel, vanádio, entre outros, a existência de um ambiente propício à intoxicação crónica não é incomum (Domingo, 1998; Benite *et al.*, 2007a; Turkez *et al.*, 2012). Metais como o ferro, cobalto, cobre, manganésio e zinco são necessários para o organismo em certos níveis de concentração, enquanto metais como chumbo, cádmio, mercúrio são sempre tóxicos para o organismo humano (Pizzol *et al.*, 2011).

Estudos diversos mostraram que alguns destes metais altamente tóxicos apresentam propriedades cancerígenas para os seres humanos e animais (Hartwig, 1998). Muitos daqueles metais não apresentam nenhum mecanismo de homeostase conhecido nem

efeitos benéficos no ser humano (Turkez *et al.*, 2012). A maioria da informação sobre a toxicidade dos metais deve-se a estudos epidemiológicos ou através de exposição acidental (Rodilla *et al.*, 1998).

Alguns ensaios realizados em células de mamíferos em meios de cultura com cádmio e níquel não demonstraram propriedades mutagénicas. No entanto, um mecanismo frequentemente discutido é a indução de danos oxidativos ao nível do ADN, seja pela geração de espécies reativas de oxigénio ou pela inativação das enzimas envolvidas na defesa celular contra os sistemas de oxigénio reativo (Hartwig, 1998; Dougan *et al.*, 2008).

Relativamente ao arsénio, este atua através da promoção de tumores, pela modulação das vias de sinalização responsáveis pelo crescimento celular e apoptose. Provoca anomalias cromossómicas e interrupção da metilação do ADN e de sistemas de reparação (Dezoize, 2002a).

A absorção de cádmio ocorre normalmente a nível pulmonar, sendo a sua absorção rápida e completa. Acumula-se em particular nos rins, dando origem, após a exposição crónica, a uma forma progressiva de nefrite túbulo-intersticial (Rodilla *et al.*, 1998).

A exposição ao níquel ocorre normalmente por inalação, digestão ou absorção dérmica. Embora a acumulação de níquel no organismo possa provocar fibrose pulmonar, doenças cardiovasculares e renais, as maiores preocupações em relação a este metal estão relacionadas com a sua atividade carcinogénica, provocando cancro do pulmão (Dezoize, 2002a).

Outro metal com toxicidade marcada é o bismuto, cujos principais efeitos tóxicos após administração de doses elevadas durante grandes períodos de tempo, são encefalopatia, insuficiência renal aguda, sendo o rim o principal alvo de toxicidade (Rodilla *et al.*, 1998).

Relativamente ao crómio, este foi consistentemente mutagénico em sistemas de ensaio bacteriano e em mamíferos. A sua atividade carcinogénica pensa-se ser devida à

indução de danos no ADN gerado por intermediários reativos que surgem no decurso da sua redução intracelular (Hartwig, 1998).

Já o mercúrio produz diferentes efeitos sobre o rim, dependendo da forma química do metal e da natureza da exposição mas, todas as formas de mercúrio podem apresentar efeitos nefrotóxicos. Sais de mercúrio inorgânico são fracamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, embora sejam totalmente absorvidos por inalação. Estes rapidamente se acumulam nos rins produzindo necrose tubular aguda em poucas horas após a administração (Rodilla *et al.*, 1998).

Finalmente, o zinco é um metal essencial que não se acumula com a exposição continuada. A absorção a nível gastrointestinal de zinco é relativamente elevada, mas uma vez que o teor total no organismo é homeostaticamente regulado, a toxicidade induzida por zinco é pouco frequente (Rodilla *et al.*, 1998). Quando ocorre toxicidade, esta está relacionada com a disfunção mitocondrial, aumento da produção de ROS e inativação da glutathione redutase (Miguel *et al.*, 2013).

Os metais, tal como referido anteriormente, encontram-se entre os mais antigos agentes tóxicos de origem natural conhecidos pelo Homem. Como no caso da maioria das substâncias, o seu excesso provoca efeitos deletérios para a saúde (Benite *et al.*, 2007a; Benite *et al.*, 2007b). Ainda assim, é importante recordar que a maioria dos oligoelementos considerados imprescindíveis para a saúde são metálicos, como é o caso do ferro, cobre, manganês, cobalto, níquel, molibdénio, crómio e zinco, entre outros. A ausência de elementos metálicos impede os organismos de terminar o seu ciclo de vida por estarem envolvidos diretamente nos processos biológicos. Esta é uma explicação para a aplicação de metais na terapêutica. O estudo da janela terapêutica é muito importante na terapia com iões metálicos para que se encontre uma solução de compromisso na sua utilização, aproveitando as suas fundamentais vantagens para a saúde (Benite *et al.*, 2007a).

5.2 Homeostasia

O termo homeostase foi criado por Walter B. Cannon a partir da palavra grega “*homeos*” que significa igual e da palavra “*stasis*” que significa estático ou imóvel. Cannon sugeriu que o ambiente celular interno é mantido por mudanças compensatórias contínuas nas funções corporais. Assim, a homeostasia consiste num conjunto de fenómenos de autorregulação que conduzem à manutenção das propriedades e composição do meio interno de um organismo. Este processo implica o controlo dos valores energéticos considerados normais: caso um valor esteja fora dos parâmetros normais, são imediatamente ativados mecanismos compensatórios. Isto significa que a homeostasia é um dos princípios fundamentais da fisiologia, uma vez que basta haver uma falha para desencadear um desequilíbrio acentuado ao nível de diferentes órgãos (Chang e Cruickshank, 2005).

A homeostasia de iões metálicos é mantida através de processos altamente regulados de captação, armazenamento e excreção de metais (Nelson, 1999). Os iões metálicos são elementos vitais que participam em numerosas funções metabólicas das células humanas (Nelson, 1999). Estes metais apresentam um vasto número de funções, como o transporte de oxigénio por todo o corpo ou a transferência de eletrões (ver Tabela 1) (Orvig e Abrams, 1999).

Tabela 1 – Funções biológicas de alguns elementos (Adaptado de Smith e Huyck 1999).

Elemento	Quantidade	Papel biológico
Cálcio (Ca)	800 -1200 mg	Necessários na constituição de ossos e dentes, intervêm na coagulação sanguínea, transmissão neuronal e contração muscular
Cloro / Cloreto (Cl)	750 -3 600 mg	Necessário para manter a pressão osmótica e o equilíbrio eletrolítico e ácido-base
Crômio (Cr)	50 -200 mg	Necessário no metabolismo da glicose
Cobre (Cu)	1,5-3mg	Essencial na função respiratória e dos glóbulos vermelhos; presente em enzimas oxidativas
Flúor (F)	1,5-4mg	Previne a cárie dentária
Iodo (I)	150 mg	Necessário para a regulação das hormonas da tiróide, para controlar a temperatura corporal, o metabolismo, a reprodução eo crescimento
Ferro (Fe)	10-15mg	Necessário para a síntese de hemoglobina, produção de energia e um sistema imunológico saudável
Magnésio (Mg)	280 -350 mg	Necessário para a saúde dos ossos e dos vasos sanguíneos, a função muscular, transmissão nervosa e produção de energia
Manganésio (Mn)	2 -5 mg	Promove o crescimento, o desenvolvimento e a função celular; Cofator em várias reações enzimáticas
Molibdénio (Mo)	75 -250 mg	Promove o crescimento, desenvolvimento e função das células; Cofator essencial em certas enzimas
Fósforo (P)	800 -1200 mg	Essencial para a saúde dos ossos e produção de energia; presente em quase todos os produtos do metabolismo reacional
Potássio (K)	2000 -3500 mg	Regula o equilíbrio de fluidos corporais; contração muscular e facilita a transmissão neuronal
Selénio (Se)	55 -70 mg	Previne doenças cardiovasculares e o cancro; está envolvido nos processos de desintoxicação de vários poluentes, especialmente os oxidantes e radicais livres
Sódio (Na)	500 -2400 mg	Contração muscular e transmissão neuronal; mantém a pressão arterial e o equilíbrio hidro-eletrolítico
Zinco (Zn)	12 -15 mg	Mantém sentidos do paladar e olfato, sistema imunológico saudável e crescimento; protege o fígado dos danos químicos

A maioria dos oligoelementos considerados imprescindíveis para o funcionamento correto dos organismos engloba: Fe, Cu, Mn, Zn, Co, Mb, Se, Cr, Sn, Va, Si e Ni. Existem outros metais com grande importância nos organismos, como é o caso de alguns metais alcalinos (Na e K) e alcalino-terrosos (Ca e Mg), os quais são de extraordinária importância para o funcionamento celular (ver Tabelas 2 e 3) (Benite *et al.*, 2007a).

Tabela 2 – Valor médio das concentrações dos metais presentes na composição do corpo humano - referência: homem adulto de 70 kg (Adaptado de Benite *et al.*, 2007a).

Metais	Corpo (g)	Cérebro (µg)
Cálcio	1050	
Potássio	140	
Sódio	105	
Magnésio	35	
Ferro	4,2	
Zinco	2,3	
Rubídio	1,1	
Zircônio	0,3	
Estrôncio	0,14	
Cobre	0,11	
Alumínio	0,10	
Chumbo	0,08	
Antimônio	0,07	
Cádmio	0,03	
Estanho	0,03	
Manganésio	0,02	500
Vanádio	0,02	45
Bário	0,02	
Arsênio	0,01	
Níquel	0,01	
Cromo	0,005	
Cobalto	0,003	
Molibdênio	<0,005	
Lítio	0,002	20

O percurso dos íons metálicos entre as, e dentro das, células, é rigidamente controlado em praticamente todas as etapas. Contudo, cada metal tem o seu próprio sistema de transporte com canais dependentes de voltagem dependente de íons, bombas, proteínas transportadoras e mecanismo de endocitose ou exocitose (Ba *et al.*, 2009).

Tabela 3 – Sintomas e patogenias relacionadas com o desequilíbrio na homeostase metálica (Adaptado de Benite *et al.*, 2007a).

Metal	Deficiência	Excesso ou envenenamento
Cálcio	Tétano; decréscimo da densidade óssea em recém-nascidos; defeitos de calcificação de ossos e dentes; osteoporose	Comprometimento respiratório e perda da função do músculo cardíaco; síndrome do leite alcalino
Magnésio	Hipomagnesemia; disfunções neuromusculares (tremores e convulsões); cirrose hepática; deficiências diuréticas e defeitos de absorção de nutrientes	Enfraquecimento muscular; coma; síndrome da água dura
Cromo	Comprometimento da tolerância à glicose; risco de doenças cardiovasculares	Comprometimentos renais; dermatites; sintomas gastrointestinais
Cobalto	Anemia perniciosa	Cardiomiopatia; policitemia
Cobre	Síndrome de Menkes; desordens sanguíneas	Doença de Wilson: depósito de cobre no fígado, cérebro e rim
Zinco	Acrodermatite enteropática; atrofia hipogonadal; problemas respiratórios	Desordens pulmonares
Molibdênio	Carcinogênese nos seios; cancro no esôfago	Enfraquecimento dos ossos; despigmentação
Estanho	Atraso do crescimento	Sintomas gastrointestinais; distúrbios neuromusculares
Vanádio	Atraso do crescimento	Depressão em humanos; danos no fígado, rim e coração
Níquel	Atraso do crescimento ósseo; anormalidades nos hepatócitos	Neurotoxicidade; pneumonia; hipoglicemia; desordens gastrointestinais; dermatite crônica; carcinogênese respiratória
Manganésio	Retardo do crescimento	Disfunções no fígado; distúrbios neuromusculares; sintomas similares ao Parkinsonismo
Sódio	Hiponatremia; síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética	Hipernatremia
Potássio	Bulimia; anorexia nervosa; acidez renal	Comprometimento das funções diuréticas

ões como o cálcio, ferro, cobre e zinco não entram ou saem das células simplesmente ao acaso. Estes são importados ou exportados de forma altamente controlada (Ba *et al.*, 2009). É, no entanto, de referir que os metais são indispensáveis a qualquer organismo vivo. A sua ausência impede os organismos de completarem o seu ciclo normal de vida, porque a sua existência está diretamente relacionada com os processos biológicos vitais para a vida (Benite *et al.*, 2007a). Isto significa que uma anomalia na homeostase de iões metálicos pode causar doenças ou mesmo a morte do indivíduo (ver Figura 3) (Nelson, 1999).

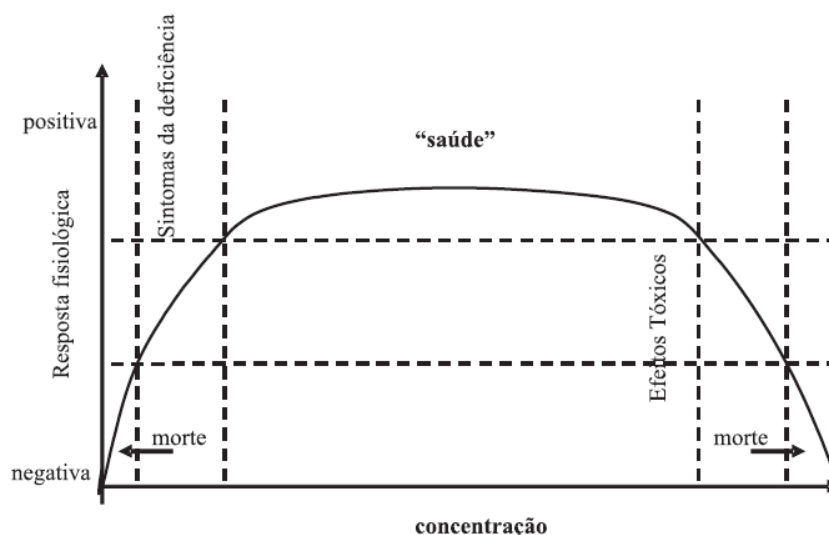


Figura 3 – Diagrama da resposta fisiológica a alterações na homeostase metálica (Retirado de Benite *et al.*, 2007a).

Face ao exposto, verifica-se que os estudos de homeostase metálica constituem uma área na interface entre a Química Bioinorgânica e a Biologia Celular. Isto porque as células possuem um rígido controlo de acumulação, transporte e distribuição de metais e a Química e a Biologia estão intimamente ligadas para a compreensão de como as células adquirem, distribuem e controlam metais essenciais e não essenciais (Beraldo, 2011).

6. Metais: Aplicações terapêuticas

Os iões metálicos e compostos de coordenação de metais têm a capacidade de afetar os processos celulares de uma forma dramática. São essenciais no armazenamento e transporte de oxigénio, como agentes de transporte de eletrões, como catalisadores, entre outras funções. No entanto, esta capacidade não influencia apenas processos naturais como a divisão celular e a expressão genética, para além dos anteriormente referidos, mas também efeitos não-naturais como a toxicidade e a carcinogenicidade (Reedijk, 2003; Chang e Cruickshank, 2005).

Os metais são capazes de provocar o melhor e o pior no corpo humano. De facto, quase todos os metais podem gerar espécies reativas de oxigénio (por exemplo, o peróxido de hidrogénio, o radical hidroxilo e o ião superóxido), apresentando efeitos tóxicos para o

organismo, mas alguns também possuem uma grande capacidade de tratamento de neoplasias (Desoize, 2002a; Dougan *et al.*, 2008).

Fruto destas capacidades, o estímulo para desenvolver novas terapias baseadas em metais tem aumentado exponencialmente (Zhang e Lippard, 2003). As aplicações da Química Inorgânica na Medicina são múltiplas, visto que esta engloba vários aspectos de introdução e de remoção intencional de íons metálicos do organismo (Thompson e Orvig, 2006).

A importância dos compostos metálicos na medicina é indiscutível. O antimônio (anti-parasitário), o bismuto (antiulceroso), o ouro (antiartrítico), a prata (antimicrobiano), a platina (antitumoral) e o lítio (antidepressivo) são apenas alguns exemplos (ver Figura 4) (Desoize 2002b; Ahmad *et al.*, 2006; Cohen, 2007).

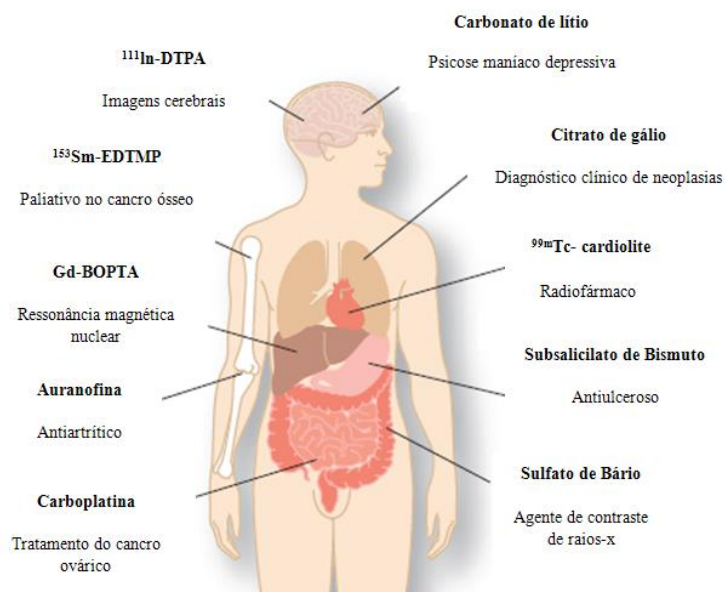


Figura 4 – Compostos metálicos usados na terapia e no diagnóstico de doenças humanas (Adaptado de Lippard, 2006).

A química de coordenação de metalofármacos depende fortemente da compreensão da termodinâmica (estruturas e equilíbrio) e da cinética das reações de complexos metálicos em condições fisiológicas. Os avanços na Química Bioinorgânica são cruciais

para desenvolver e melhorar o *design* de compostos metálicos com aplicações terapêuticas e com menores efeitos colaterais (Ahmad *et al.*, 2006).

6.1 Antineoplásicos

O cancro é uma doença caracterizada pelo crescimento anormal e desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo metastizar-se para outras regiões do organismo. Divide-se rapidamente podendo, por vezes, ser muito agressivo e incontrollável, determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas. Por outro lado, um tumor benigno significa, geralmente, que há uma presença localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original (Matos, 2001; Reedijk 2003).

Na quimioterapia, a questão chave é eliminar as células tumorais sem causar grandes danos às células “saudáveis” (Matos, 2001; Reedijk 2003).

A maioria dos fármacos antitumorais atua sobre o ADN (Reedijk, 2003; Wang *et al.*, 2005; Dougan *et al.*, 2008). Um complexo metálico recente, que prove possuir eficácia clínica e atividade antitumoral, deverá preencher requisitos essenciais em termos de propriedades intrínsecas, incluindo solubilidade e estabilidade, capacidade de atravessar as membranas biológicas e ligação eficiente e seletiva ao ADN das células tumorais (Reedijk, 2003).

A importância das interações entre metalofármacos e proteínas na ação farmacológica daqueles, nomeadamente na absorção e na distribuição, assim como no seu perfil de toxicidade é comumente aceite. Hoje em dia, os compostos à base de metal são conhecidos por se ligarem a várias classes de proteínas com diferentes funções, incluindo transportadores, antioxidantes, enzimas envolvidas na transferência de eletrões e na reparação de ADN, bem como proteínas/péptidos utilizados como sistemas modelo para caracterizar a reatividade do metalofármaco, tanto *in vitro*, como *in vivo* (Almeida *et al.*, 2013).

6.1.1 Platina

Em 1965, Rosenberg pressupôs que um composto de platina poderia ter atividade anticancerígena, após acidentalmente ter descoberto que aquele metal inibia a divisão celular, numa cultura de bactérias. Rosenberg usou elétrodos de platina submergidos numa solução de cloreto de amônio para verificar a influência de um campo elétrico no crescimento de *Escherichia coli*. Como a divisão celular era inibida, suspeitou que os complexos de platina estariam envolvidos na inibição do crescimento celular das bactérias. Observou igualmente que os compostos de platina também poderiam inibir o crescimento rápido e descontrolado de células tumorais (Fontes *et al.*, 2005).

O composto mais eficiente na inibição da divisão celular foi designado como *cis*-diaminodicloroplatina(II), *cis*[PtCl₂(NH₃)₂], também conhecido como cisplatina. Este é um dos fármacos antineoplásicos mais utilizados e mais eficaz no tratamento de uma grande variedade de cancros, especialmente no cancro testicular, em que a taxa de cura é superior a 90% (Aired *et al.*, 2002; Zhang e Lippard, 2003).

Inicialmente, pensava-se que a cisplatina entrava nas células por difusão passiva. No entanto, hoje acredita-se que este processo de entrada celular também ocorre por transporte ativo mediado pelo cobre (Ishida *et al.*, 2002; Zhang e Lippard, 2003). O seu mecanismo de ação ainda não está completamente desvendado, contudo, sabe-se que, na maioria das vezes, liga-se ao átomo de azoto das bases púricas (guaninas e adeninas) do ADN, levando a que se produzam ligações intra e intercadeias entre as diferentes bases (Chang e Cruickshank, 2005; Shukla *et al.*, 2009). Os cientistas acreditam que com esta distorção, a dupla hélice assume uma configuração inclinada no ponto de ligação, o que é um fator-chave na inibição da replicação celular (ver Figura 5) (Matos, 2001; Chang e Cruickshank, 2005).

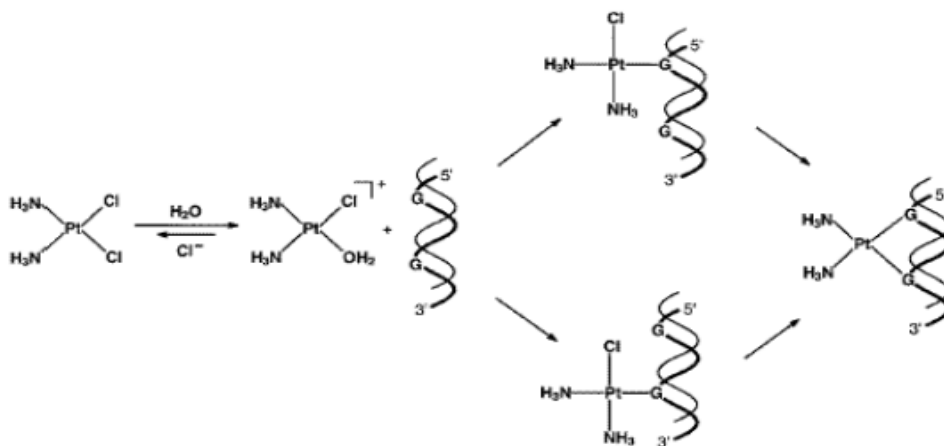


Figura 5 – Mecanismo da cisplatina associada à formação de ligações covalentes coordenadas com ADN que causam distorção destas biomolécula (Retirado de Benite *et al.*, 2007b).

Outra via especulativa sobre o mecanismo de ação da cisplatina, deve-se à ativação de proteínas de reconhecimento de estruturas específicas que se ligam às porções do ácido desoxirribonucleico danificadas por aquele fármaco e inibem, indiretamente a replicação de ADN (Chang e Cruickshank, 2005).

A cisplatina é um complexo citotóxico uma vez que interfere com a replicação e transcrição do ADN, processos que são imprescindíveis para a divisão celular. O comprometimento da replicação e da transcrição, implica não só a perturbação da síntese de proteínas e de ARN, mas também que a célula entre em apoptose (Aldersen *et al.*, 2006; Fuertes *et al.*, 2003).

A relação estrutura-atividade na escolha de um agente terapêutico é de extrema importância, sendo essencial ter em conta a estrutura, carga, configuração, ligandos e local de ação do complexo a utilizar. Os complexos de platina devem ter a configuração *cis* uma vez que a configuração *trans* é inativa. Para além disso, existem outros requisitos em relação aos complexos de platina: devem ser neutros, apesar da sua forma ativa poder ser carregada, os ligandos estáveis devem ser aminas inertes e devem apresentar ligandos com características lábeis (Jamieson e Lippard, 1999).

A farmacocinética da cisplatina é complexa. Assim que é introduzida na corrente sanguínea, passa a platina livre, a qual se liga às proteínas plasmáticas, através de ligações covalentes. Deste modo, forma-se um complexo entre a cisplatina e as proteínas plasmáticas, como a albumina e a transferrina. A cisplatina acumula-se

gradualmente no plasma sanguíneo, a nível hepático, próstata e rins. Com a exceção dos tumores cerebrais, a cisplatina encontra-se em concentrações superiores nas células tumorais, comparativamente com as restantes células. Os complexos são eliminados principalmente por via urinária (Chabner e Longo, 1996; Vinageras *et al.*, 2008).

Apesar de a cisplatina ser um composto eficaz, apresenta resistências e, como todos os agentes terapêuticos, efeitos adversos que dependem da dose administrada e que podem ser cumulativos: cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e ototoxicidade. Outros efeitos indesejáveis incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e, raramente, reações anafiláticas (Neves e Vargas, 2011). A cisplatina apresenta ainda efeitos colaterais muito graves como diminuição da acuidade auditiva, efeitos depressores na medula óssea e toxicidade a nível do trato gastrointestinal (Aird *et al.*, 2002). Estes efeitos secundários limitam obrigatoriamente a dose que pode ser administrada (Reedijk, 2003).

Como foi referido, a cisplatina é um antineoplásico que possui resistências. Existem dois tipos de resistências inerentes à utilização da cisplatina: resistência intrínseca e resistência adquirida (Rabik e Dolan, 2007). Vários podem ser os mecanismos de resistência adquirida, nomeadamente: **i)** menor acumulação intracelular; **ii)** níveis aumentados de moléculas contendo enxofre; **iii)** aumento dos processos de reparação do ADN; e **iv)** alteração da expressão de genes de regulação. Quando ocorre resistência a nível celular, a solubilidade em água da cisplatina fica diminuída e o seu espectro de atividade torna-se apertado (Reedijk, 2003; Rabik e Dolan, 2007).

Como a cisplatina apresenta muitas resistências e toxicidade, surgiu a necessidade de se pesquisar novas formas de platina. Atualmente, os únicos compostos com platina utilizados como agentes anticancerígenos são, para além da cisplatina, a carboplatina e a oxaliplatina. A satraplatina tem demonstrado bons resultados no tratamento do cancro da próstata avançado, mas ainda não aprovada pela FDA (Food and Drug Administration).

A carboplatina, 1,1-ciclobutanodicarboxilatodiaminoplatina(II), é a primeira escolha no tratamento de cancro dos ovários (Matos, 2001; Jakupec *et al.*, 2008). Os seus efeitos terapêuticos são idênticos aos da cisplatina, apesar de menos potentes *in vitro*, mas mais

toleráveis *in vivo*. Apresenta menor toxicidade gastrointestinal e ausência (ou diminuída) nefrotoxicidade.

A oxaliplatina, [(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamino](etanedioato-O,O')platina(II), foi aprovada em França no esquema farmacológico combinado da quimioterapia para o tratamento do cancro colorretal, ovárico e pulmonar (Matos, 2001). Os seus metabolitos ativos pouco se acumulam no plasma, levando a uma ausência de nefrotoxicidade (Monti *et al.*, 2005).

A satraplatina (*bis*(acetato)aminadiclouro(ciclohexilamina)platina(IV)) é um complexo octaédrico de platina, que resiste com facilidade às condições ácidas do estômago, visto que é estável em meio ácido. Este é o primeiro composto de platina com atividade anticancerígena quando administrado *per os*, tendo apresentado efetivamente atividade em alguns tipos de células cancerígenas resistentes à cisplatina, como as pulmonares, as do colo do útero e as prostáticas (ver Figura 6) (Silva e Vargas, 2012). Esta foi a primeira molécula capaz de ultrapassar a resistência associada à cisplatina (Wheate *et al.*, 2010).

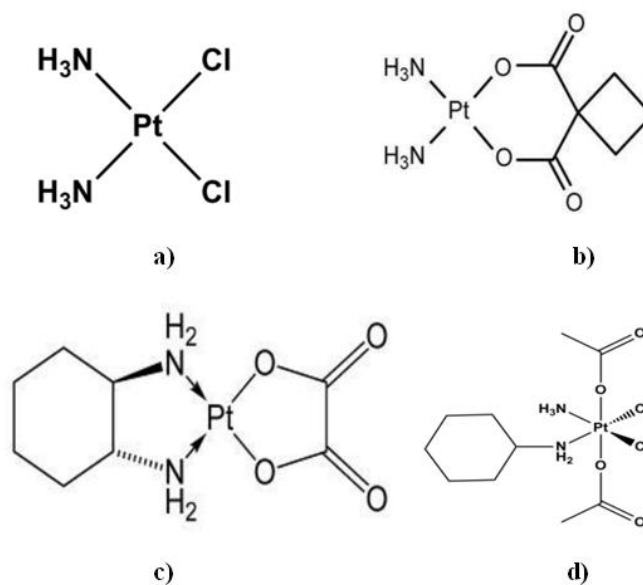


Figura 6 – Complexos antineoplásicos de platina clinicamente comprovados: **a**- cisplatina; **b**- carboplatina; **c**- oxiplatina e o mais promissor candidato que se encontra em ensaios clínicos (**d**- satraplatina) (Adaptado de Jakupec *et al.*, 2008).

Além da carboplatina e da oxaliplatina, outros fármacos foram aprovados para uso clínico: a nedaplatina, a lobaplatina e a heptaplatina, cuja comercialização é restrita ao Japão, China e Coreia, respetivamente (Neves e Vargas, 2011).

A nedaplatina (*cis*-[1,1-ciclobutanodicarboxilato]platina(II)) começou a ser utilizada em 1995 no tratamento de carcinomas da cabeça, pescoço, ovários, testículos, pulmão, esófago e cancro cervical (Franco-Teixeira, 2011). Este complexo apresenta uma taxa de solubilidade dez vezes superior à da cisplatina e neurotoxicidade inferior, em comparação tanto com a cisplatina, como com a carboplatina. Os seus efeitos adversos incluem trombocitopenia e mielossupressão (Wheate *et al.*, 2010).

Já a lobaplatina (*cis*-[1,2-diaminometilciclobutanolactato]platina(II)) começou a ser utilizada a partir de 2003 no tratamento de carcinomas resistentes à cisplatina, como oscancros da cabeça, ovários, pescoço e dos pulmão(Franco-Teixeira, 2011).

Finalmente, a heptaplatina (*cis*-malonato[4,5-*bis*(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano]platina(II)) apresenta atividade igual ou superior à da cisplatina em determinados tipos de cancro, como é o caso do tumor gástrico recidivante, e apresenta maior estabilidade e menor toxicidade, sendo particularmente vantajosa no caso de tumores resistentes à cisplatina (Choi *et al.*, 2004; Wheate *et al.*, 2010).

6.1.2 Ruténio

Vários estudos têm sido feitos para o desenvolvimento do ruténio como agente anticancerígeno (Aird *et al.*, 2002; Zhang e Lippard, 2003; Dougan *et al.*, 2008). Os benefícios deste metal devem-se ao fato de este elemento apresentar uma boa química de coordenação, uma taxa de permuta do ligando comparável à da platina, geometria de coordenação octaédrica com estados de oxidação +2, +3 e +4. Outra vantagem da utilização de ruténio deve-se à sua capacidade de mimetizar o ferro na ligação a biomoléculas, como a transferrina, o que faz com que o ruténio seja um agente com uma toxicidade marcadamente menor que a da cisplatina.

O uso deste metal em complexos benzénicos (ver Figura 7) deve-se ao crescente conhecimento sobre os seus efeitos terapêuticos, como é o caso do tratamento do melanoma, dos cancros da mama e do pulmão (Aird *et al.*, 2002; Jakupec *et al.*, 2008).

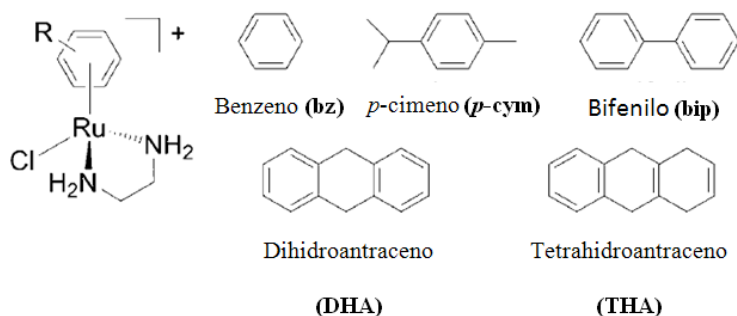


Figura 7 – Complexos de rutênio contendo anéis benzênicos (Adaptado de Peacock e Sadler, 2008).

O composto conhecido como NAMI (New Anti-tumor Metastasis Inhiibitor), $\text{Na}[\text{trans-RuCl}_4\text{HIM})(\text{Me}_2\text{SO})]$, foi um dos primeiros antineoplásicos contra os câncros referidos anteriormente. Outro composto que já se encontra em testes clínicos é um derivado do NAMI, o NAMI-A, $\text{trans-}[\text{tetracloro}(1H\text{-imidazol})(S\text{-dimetil-sulfóxido})\text{rutenato(III)}]$ de imidazol, apresenta atividade antineoplásica e com menor toxicidade que o composto (ver Figura 8) (Aird *et al.*, 2002; Hartinger *et al.*, 2006).

Outro composto à base de rutênio que se encontra em testes clínicos de fase II é o KP1019, $\text{trans-}[\text{tetraclorobis}(1H\text{-indazol})\text{rutenato(III)}]$ de indazol, que possui uma excelente atividade antineoplásica contra tumores primários. Nas fases de estudo clínico, este composto de rutênio demonstrou estabilização do tumor, presumindo-se que, após administração por via intravenosa, se ligue fortemente à albumina e transferrina que depois o transportam até ao tecido tumoral (Fischer *et al.*, 2013; Heffeter *et al.*, 2010).

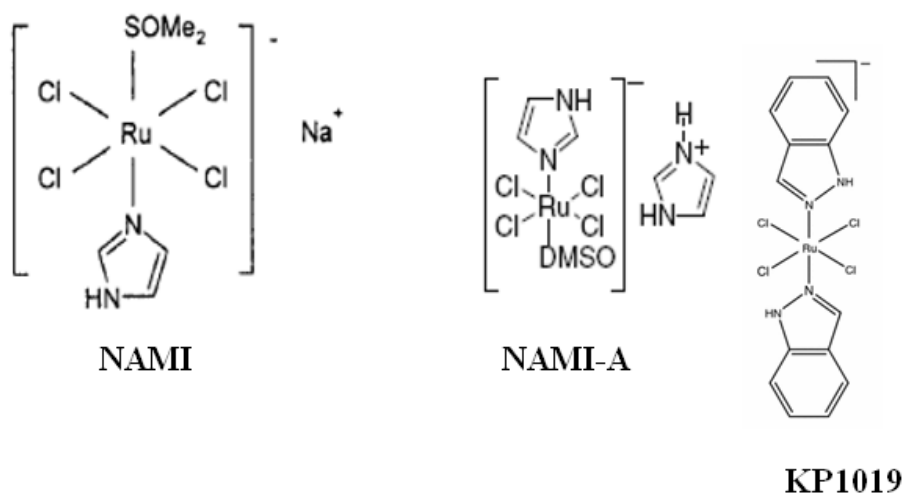


Figura 8 – Exemplos de compostos de rutênio com atividade antineoplásica (Retirado de Hartinger *et al.*, 2006).

6.1.3 Gálio

Existem muitos outros metais alvo de estudos no tratamento do cancro, como é o caso do gálio que deve o seu efeito antineoplásico ao facto de formar um complexo, transferrina-gálio, que inibe a síntese do ADN (Desoize, 2002b).

Em particular, o gálio afeta a aquisição celular de ferro através de um mecanismo de competitividade de ligação à transferrina, a qual medeia uma grande absorção de gálio a nível celular, e por efeitos inibitórios sobre a acidificação dos endossomas, passo importante para a libertação de ferro intracelular (Reichert *et al.*, 1999; Jakupc *et al.*, 2008).

Como ocorre competição com o ferro, o seu fornecimento às células vai ficar diminuído e, conseqüentemente, baixam os níveis de hemoglobina e aumentam os recetores de transferrina nos linfócitos sanguíneos e nas células. As células tumorais vão apresentar um maior número de recetores de transferrina, aumentando assim o fornecimento de gálio às células (Matos, 2001). Os estudos realizados com gálio parecem demonstrar uma redução de 50% no volume do tumor (Desoize, 2002b; Jakupc *et al.*, 2008).

O gálio apresenta características de coordenação similares a outros elementos, como os pertencentes aos grupos IIIa e VIII. Apresenta características físico-químicas mutuamente compartilhadas com o ferro(III), tais como o raio iónico, a eletronegatividade, a afinidade eletrónica e a geometria de coordenação (a qual assume ser octaédrica). Tanto o gálio como o ferro são ácidos de Lewis duros, logo apresentam maior afinidade para os ligandos (bases) de Lewis duros, como o oxigénio e o azoto. O gálio também tem a capacidade de se ligar a proteínas que exigem a forma trivalente de ferro, perturbando a homeostase celular (Jakupc *et al.*, 2008).

Um dos primeiros compostos testados foi o tartarato de gálio, no sentido de avaliar a ação do Ga(III) contra a sífilis. Atualmente, o nitrato de gálio é usado para o tratamento da hipercalcemia relacionada com tumores malignos e indicado também no caso de metástases ósseas. Os compostos de gálio mais promissores, que já passaram a fase III dos testes clínicos, são o *tris*(-8-quinolato) de gálio(II), conhecido como KP46, e o *tris*(3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-onato) de gálio(III), conhecido como maltolato de gálio (III) (ver Figura 9) (Jakupc *et al.*, 2008).

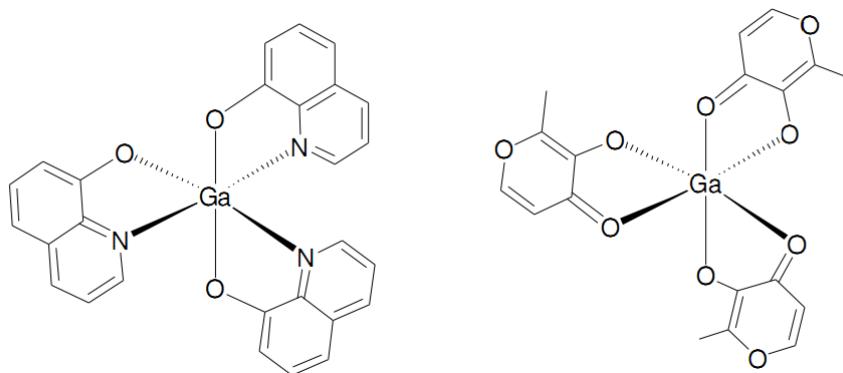


Figura 9 – Representação das estruturas do KP46 (esquerda) e do maltolato de gálio (à direita) (Retirado de Jakupec *et al.*, 2008).

6.1.4 Vanádio

O vanádio é outro metal que pode ser utilizado no tratamento do cancro. É um inibidor da diferenciação terminal de células de eritroleucemia murina que inibe a carcinogénese mamária induzida quimicamente. Aumenta igualmente a fosforilação da tirosina e inibe seletivamente as enzimas tirosina fosfatase e fosfotirosina fosfatase, induzindo alterações no potencial invasivo e metastático de células tumorais (Desoize, 2002b; Cohen, 2007).

Apesar de ser estudado como antineoplásico, o vanádio, quando utilizado como um sal simples, o ortovanadato de sódio, pode ser utilizado para reverter a maior parte da sintomatologia diabética (Thompson e Orvig, 2006; Cohen, 2007). Os compostos de vanádio imitam a maior parte dos efeitos metabólicos da insulina em diferentes tipos de células, visto que modificam o metabolismo da glicose e dos lípidos nos tecidos adiposo, muscular e hepático. A sua ação insulinomimética pode ser atribuída à inibição de várias enzimas envolvidas no metabolismo de hidratos de carbono e das gorduras, tais como fosfodiesterases e tirosina fosfatases (Ahmad *et al.*, 2006).

Os compostos à base de vanádio tem a capacidade mimetizar alguns efeitos da insulina, estimulando a captação e oxidação da glicose, assim como a síntese do glicogénio (Benite *et al.*, 2007b). O complexo *bis*-(maltolato) oxovanádio(IV), denominado BMOV, é o único fármaco administrado por via oral, sendo muito mais potente que o

seu sucessor na indústria farmacêutica, o VOSO₄ (sulfato de vanánil), administrado por via intramuscular (ver Figura 10) (Benite *et al.*, 2007b).

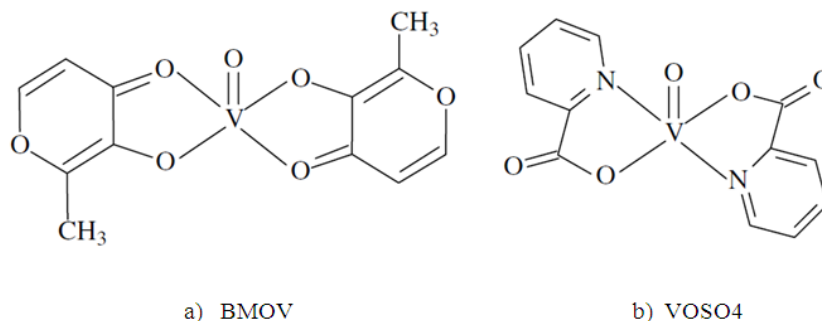


Figura 10 – Complexos de Vanádio (Retirado de Ahmad *et al.*, 2006).

Os compostos de vanádio ativam a glicogênese e inibem a glicogenólise (Ahmad *et al.*, 2006), fazendo diminuir a glicemia, os níveis de lípidos e as complicações secundárias da *Diabetes mellitus* tais como cataratas, doenças renais e cardíacas e neuropatia periférica (Thompson e Orvig, 2006).

6.1.5 Titânio

O titânio está, atualmente, a ser alvo de estudos para o tratamento do cancro (Cohen, 2007). O Cl₂TiCp₂ (dicloreto de titanoceno) revela ser ativo contra um variado espectro de carcinomas humanos, nomeadamente gastrointestinais e mamários. O mecanismo de ação proposto por alguns investigadores refere que o Ti(IV) é transportado via transferrina no plasma para as células onde, após ser libertado, vai estabelecer ligações com os grupos fosfatos carregados negativamente ou com átomos de azoto das bases do ADN. Relativamente ao mecanismo de ação do Cl₂TiCp₂, os investigadores sugerem a inibição da proteína cinase C (PKC), envolvida na regulação da proliferação celular e da topoisomerase II, que é responsável pelo bloqueio pré-mitótico (Matos, 2001). A principal desvantagem destes compostos ocorre devido a sua baixa estabilidade em meio aquoso e a subsequente hidrólise rápida (Tzuberly e Tshuva, 2011). Existem, presentemente, em desenvolvimento uma ampla gama de complexos de titânio com possíveis aplicações antineoplásicas (ver Figura 11) (Gómez, 2010).

Recentemente, uma nova família de composto de titânio(IV) com ligandos diamino *bis*(fenolato) foi sintetizada. Estes complexos demonstraram atividade antineoplásica excepcional e estabilidade hidrolítica, sendo que os estudos de relação estrutura/atividade revelaram que o ligando influencia significativamente a atividade e a estabilidade dos complexos (Tzubery e Tshuva, 2011).

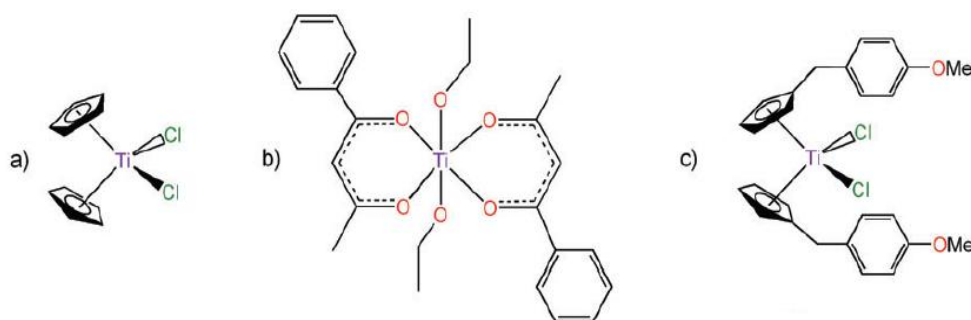


Figura 11 – Complexos de titânio utilizados como agentes antineoplásicos: a) Dicloreto de titanoceno, b) Budotitanio, c) Dicloreto de titanoceno Y (Retirado de Gómez, 2010).

6.2. Antibacterianos

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as infecções bacterianas são responsáveis por cerca de 25% das mortes em todo o planeta, sendo que cerca de 45% de todas as infecções ocorre em países subdesenvolvidos (Wannmacher, 2004).

Apenas no século XIX é que se começou a desenvolver a hipótese de as bactérias poderem ser causadoras de processos infecciosos (Guimarães *et al.*, 2010). O termo antibiótico foi sugerido em 1942 por Selman Waksman, que defendia que um antibiótico consistia numa substância produzida por microrganismos, com atividade antagônica ao desenvolvimento, ou à vida, de outros agentes antimicrobianos, em altas diluições e no meio bioquímico do organismo humano (Mckenna, 2001). Depois de Ehrlich ter iniciado a era dos antibióticos, Sir Alexander Fleming, em 1928, descobriu a penicilina (Mckenna, 2001; Ligon, 2004; Guimarães *et al.*, 2010). Entre os anos 1940 e 1960 vários antibióticos foram descobertos através de triagens de produtos naturais microbianos, desencadeando um avanço extraordinário para a medicina da época (Mckenna, 2001; Ligon, 2004; Carlet *et al.*, 2011; Guimarães *et al.*, 2010). A partir dos

anos 40, a antibioterapia tornou-se indispensável no tratamento de infecções bacterianas e, atualmente, os antibióticos são um dos grupos de medicamentos mais receitados (INFARMED, 2013).

Os antibióticos podem ser bactericidas ou bacteriostáticos. Os agentes bacteriostáticos inibem o crescimento bacteriano, enquanto os bactericidas matam efetivamente o organismo (Neal, 2000; Guimarães *et al.*, 2010).

Os antibióticos diferem entre si em termos de características físico-químicas e, conseqüentemente, ao nível do seu mecanismo de ação e espectro antibacteriano (Pazian e Sass, 2006). Os antibióticos dividem-se em três classes principais (Neal, 2000; Sousa, 2006; Guimarães *et al.*, 2010):

- Antibacterianos que inibem a síntese do ácido nucleico (sulfonamidas, trimetropim, quinolonas e nitroimidazóis);
- Antibacterianos que inibem a síntese da parede celular (penicilinas, cefalosporinas e vancomicina);
- Antibacterianos que inibem a síntese proteica (aminoglicosídeos, tetraciclina, macrólidos e cloranfenicol).

As sulfonamidas foram os primeiros antibióticos a serem considerados eficazes no tratamento de infecções sistêmicas. No entanto, atualmente estes são pouco utilizados por existirem outros antibióticos mais eficazes e menos tóxicos, como é o caso das quinolonas. Muitos microrganismos já desenvolveram resistência aos antibióticos. É de referir ainda que estas podem ser adquiridas ou inatas (Neal, 2000; Pazian e Sass, 2000; Sousa, 2006).

O grande problema dos antibióticos diz claramente respeito às resistências bacterianas. Atualmente, a fácil transferência de bactérias a nível hospitalar e a nível comunitário, os precários hábitos de higiene por parte da população, as viagens internacionais ao dispor de qualquer pessoa e o uso irracional e exagerado de antibióticos são fatores que promovem em grande escala a resistência a antibióticos. Acrescenta-se o fato de as bactérias estarem em constante mutação (Walsh, 2011; Charan *et al.*, 2012).

Os principais exemplos de mecanismos de resistência são: **i)** redução da permeabilidade bacteriana (“*uptake*”), que causa resistência à passagem do antibiótico; **ii)** produção de

enzimas que inativam os fármacos; **iii**) alteração dos recetores do fármaco; **iv**) redução da concentração do fármaco na bactéria, através de bombas de efluxo existentes nas membranas plasmáticas; **v**) modificação da via enzimática, reduzindo suscetibilidade da bactéria para o antibiótico e, finalmente, **vi**) perda de enzimas utilizadas na ativação do pró-fármaco (Romanelli *et al.*, 2010; Martínez-Júlvez *et al.*, 2012).

A automedicação é também um grave fator responsável pelo agravamento da questão das resistências, bem como a utilização excessiva de antibióticos na exploração animal, usados no tratamento, profilaxia e até para promoção do crescimento. A resistência a antibióticos é um problema que afeta não só a saúde individual, mas também a saúde coletiva sendo, portanto, esta uma questão de grande preocupação nos dias de hoje (Wannmacher, 2004).

É, então, necessário descobrir novos antibióticos com mecanismos de ação distintos dos que estão disponíveis no mercado, tarefa árdua pois, a cada ano, apenas 0,01% das novas moléculas testadas apresentam atividade antibacteriana, para além de possuírem custos de produção elevados, processos de síntese extremamente complexos e elevados níveis de toxicidade (Fernebro, 2011).

É importante não esquecer que os antibióticos possuem toxicidade seletiva, isto é, são particularmente tóxicos para as células bacterianas, isto porque estas são, bioquimicamente, muito diferentes das células do hospedeiro e porque alguns antibióticos são marcadamente não tóxicos para os humanos (Neal, 2000).

6.2.1 Bismuto

O bismuto é um metal comumente utilizado para tratar distúrbios gastrointestinais, já que a sua eficácia é atribuída à ação bactericida que apresenta contra a bactéria Gram-negativo *Helicobacter pylori*, que está presente no estômago sob condições altamente específicas, utilizando o níquel da enzima urease para produzir amoníaco e neutralizar a acidez do suco gástrico (Ahmad *et al.*, 2006).

A atividade do bismuto é apenas moderada por este ser um metal pouco solúvel em água. É, portanto, um metal de interesse no tratamento da úlcera péptica, porque a sua atividade antimicrobiana contra a *Helicobacter pylori* pode promover a cicatrização das

lesões ulcerosas. A inibição da urease por parte de complexos de tiolato de bismuto desempenha um papel importante na atividade antimicrobiana do Bi(III) (Bertini *et al.*, 2007).

Os tratamentos com bismuto consistem na erradicação desta bactéria e, nesse aspeto, existem diversas associações farmacêuticas contendo os complexos de citrato de bismuto coloidal (De-nol[®]), subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol[®]) e citrato de bismuto ranitidina (Pylorid[®]). Estes compostos (ver Figura 12) são também utilizados em casos de diarreia, dispepsia e outros problemas gastrointestinais, tratamento da sífilis, cancro ovárico e leucemia (Rocha *et al.*, 2011).

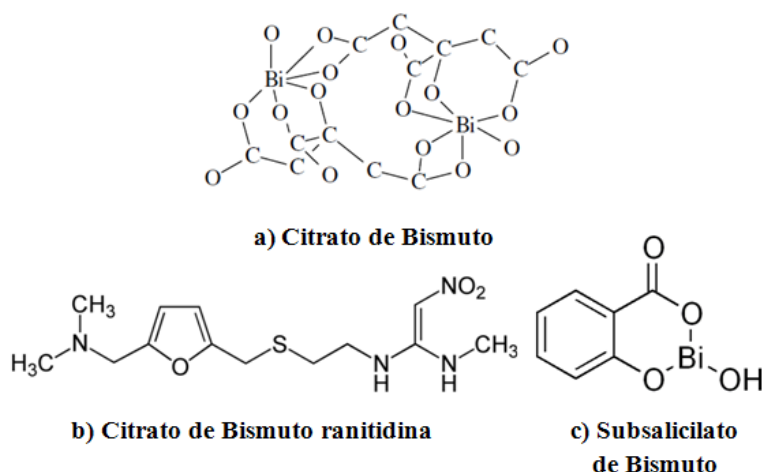


Figura 12 – Compostos de bismuto utilizados no tratamento da úlcera péptica (Adaptado de Ahmad *et al.*, 2006).

6.2.2 Prata

A prata tem sido utilizada como agente antimicrobiano em medicina. Apesar de o seu mecanismo de ação não ser ainda muito bem compreendido, sabe-se apenas que este metal é muito ativo em baixas concentrações e apresenta baixa toxicidade (Ahmad *et al.*, 2006; Bertini *et al.*, 2007). Contudo, pensa-se que a ação da prata deve-se a uma interação direta entre este metal e os ligandos biológicos de iões metálicos, tais como proteínas e enzimas, promovendo a sua oxidação (Ahmad *et al.*, 2006).

A sulfadiazina de prata (ver Figura 13) é um composto de ação adstringente que liberta lentamente iões prata, prevenindo e tratando, possíveis infeções em, por exemplo, queimaduras (Bertini *et al.*, 2007; Rocha *et al.*, 2011). A sulfadiazina de prata apresenta-se na forma de pomada de antibiótico de largo espetro de ação, sendo eficaz contra uma ampla gama de bactérias e algumas leveduras (Ahmad *et al.*, 2006).

O ião de prata causa precipitação das proteínase age diretamente na parede celular e membrana citoplasmática bacteriana, possuindo ação bactericida instantânea; também possui ação bacteriostática, aquando da libertação residual de prata iónica.

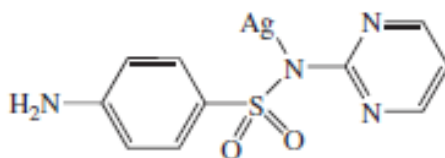


Figura 13 – Estrutura da sulfadiazina de prata (Retirado de Rocha *et al.*, 2011).

Os compostos de prata que apresentam propriedades de coordenação ao oxigénio possuem igualmente atividade antimicrobiana. Estes compostos inibem significativamente a reprodução celular (Ahmad *et al.*, 2006). Outro composto com atividade antibacteriana é o $[Ag_4(dppm)_2(L_2)(NO_3)_2]$, sendo o dppm *bis*(difenilfosfina)metano. Este composto apresenta atividade contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (Rodrigues *et al.*, 2009).

6.3. Antiartríticos

A artrite reumatoide é uma doença crónica inflamatória sistémica que produz uma inflamação persistente na membrana sinovial, sendo também designada por doença reumatoide devido ao fato de haver mais tecidos afetados para além das articulações (Rubenstein *et al.*, 2003; Shao *et al.*, 2011). As manifestações extra-articulares são muito importantes para a determinação da morbilidade e da mortalidade da doença (Rubenstein *et al.*, 2003).

Vários estudos demonstram que no quadro clínico característico da artrite reumatoide, ocorre um desequilíbrio na cascata de citocina, provocando a produção de citocinas pró-inflamatórias na membrana sinovial e no plasma, o que conduz à inflamação da cartilagem e sua destruição (Shao *et al.*, 2011).

6.3.1 Ouro

A utilização do ouro na medicina é já proveniente dos antigos médicos árabes e chineses no tratamento de muitas doenças. Durante milhares de anos, o ouro foi considerado um metal com grande valor terapêutico. Mesmo no século XIX, foi considerado um “cura universal” para muitas doenças (Bertini *et al.*, 2007).

Mais recentemente, a utilização do ouro tem sido direcionada para o tratamento da artrite reumatoide (Desoize, 2002b; Rocha *et al.*, 2011). Compostos de ouro tais como a auranofina, [2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-glucopiranosato-(S)-trietilfosfina de ouro(I)], o tiomalato de ouro(I)- miocrisina e a tioglucose de ouro(I) - solganol, quando administrados oralmente e/ou por injetáveis são formulações amplamente utilizadas, hoje em dia, para o tratamento de casos difíceis de artrite reumatoide (ver Figura 14). No caso dos injetáveis, a concentração de ouro no sangue pode atingir 20 μ M a 40 μ M após a injeção do fármaco.

O tempo de semivida do ouro é de, aproximadamente, 5 a 31 dias, podendo, no entanto, permanecer no organismo durante muitos anos (Bertini *et al.*, 2007). O depósito de ouro ocorre nos lisossomas, organelos intracelulares que alojam enzimas destrutivas que destroem o tecido articular, e a inibição destas pode ser a chave para a atividade antiartrítica do ouro, embora a causa da artrite reumatoide em si seja desconhecida (Bertini *et al.*, 2007).

É ainda de referir a potencial utilização de compostos de ouro para o tratamento de asma, do pênfigo, da malária, do cancro mamário, da leucemia, do melanoma, do sarcoma de células reticulares e da SIDA (Queiroz e Batista, 1996; Bertini *et al.*, 2007).

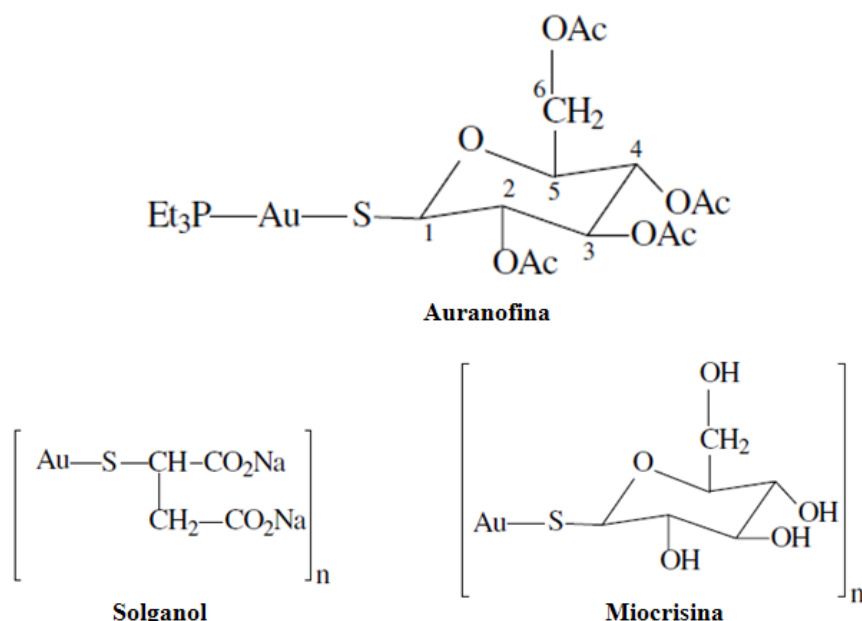


Figura 14 – Compostos de ouro usados no tratamento de artrite (Retirado de Ahmad *et al.*, 2006).

Nos últimos anos, numerosos estudos têm sido efetuados para determinar a atividade do ouro como agente antineoplásico. Estes estudos ocorrem devido ao fato de doentes tratados com ouro apresentarem taxas de malignidade menores, comparativamente com pacientes tratados com outros fármacos (Desoize, 2002b).

Alguns complexos de ouro (como o caso das nanopartículas de ouro) apresentam um amplo espectro de atividade antineoplásica *in vivo* (Ahmad *et al.*, 2006), especialmente em algumas linhas de células resistentes à cisplatina (Zhang e Lippard, 2003). Alguns estudos têm vindo a mostrar que o alvo dos complexos de ouro não é o ADN, mas sim a mitocôndria (alterando a sua função) e as proteínas (inibindo a sua síntese) (Zhang e Lippard, 2003).

Ultimamente, provou-se que alguns complexos de ouro são também potentes inibidores da transcriptase inversa, do HIV (Desoize, 2002b).

6.4 Antidepressivos

O advento de medicamentos antidepressivos tornou a depressão um problema médico, passível de tratamento (Moreno *et al.*, 1999). A descoberta dos antidepressivos, no final dos anos 50, e a sua utilização na prática clínica, trouxe um avanço importante no tratamento e entendimento de possíveis mecanismos subjacentes aos transtornos depressivos (Deitos *et al.*, 1999; Moreno *et al.*, 1999). Nas últimas cinco décadas, a psicofarmacologia da depressão evoluiu muito e rapidamente. Os primeiros antidepressivos - os antidepressivos tricíclicos (ADT) e os inibidores da monaminoxidase (IMAO) - foram descobertos através da observação clínica. Embora muito eficazes, estes antidepressivos apresentam efeitos colaterais indesejáveis, causados pela inespecificidade de sua ação farmacológica, e eram potencialmente letais em casos de sobredosagem (Deitos *et al.*, 1999; Fernandes *et al.*, 2006). Nas últimas três décadas surgiram antidepressivos a partir da pesquisa de moléculas desprovidas dos efeitos colaterais dos compostos heterocíclicos. Diferem dos clássicos ADT e IMAO, irreversíveis pela seletividade farmacológica, modificando e atenuando os efeitos colaterais (Moreno *et al.*, 1999). Os antidepressivos podem ser classificados de acordo com a estrutura química ou as propriedades farmacológicas (Moreno *et al.*, 1999).

6.4.1 Lítio

No passado, o lítio chegou a ser utilizado em pacientes que sofriam de hiperatividade. No entanto, este tratamento não foi bem aceite devido aos efeitos adversos que provocava. Anos depois, provou-se que tal ocorria devido às elevadas dosagens que eram administradas. Hoje em dia, é utilizado com segurança no tratamento do transtorno bipolar, sendo administrado a aproximadamente 1 milhão de pacientes em todo o mundo (Leal e Fernandes, 2002; Geddes e Miklowitz, 2013).

O lítio é administrado, principalmente, na forma de comprimidos de Li_2CO_3 , em doses de até 2g por dia (Bertini *et al.*, 2007). Este metal reduz o risco de recaídas maníacas em 38% dos doentes, a recaída depressiva em 28% e o risco de suicídio em mais de 50% dos casos (Geddes e Miklowitz, 2013).

Na forma de carbonato de lítio, o Li^+ serve para controlar a psicopatologia aguda e franca (agitação maníaco psicótica), para modificar sintomas clínicos contínuos mais leves ou frequentes, estabelecer uma manutenção profilática nos casos bipolares e acentuar os efeitos antidepressivos em pacientes com um transtorno unipolar depressivo maior (Leal e Fernandes, 2002; Bertini *et al.*, 2007). O citrato de lítio também é utilizado neste tipo de patologias e tem como principal vantagem a absorção mais rápida no aparelho gastrointestinal superior (Zung *et al.*, 2010).

Existe também muito potencial para a utilização do lítio para além da psiquiatria. Um exemplo disso é o caso do succinato de lítio, que está a ser usado em dermatites seborreicas. Outros compostos de lítio estão a ser testados na inibição da replicação do ADN viral (Bertini *et al.*, 2007).

7. Metais: Remoção por Quelatoterapia

Metais como arsénio, cádmio, chumbo e mercúrio são omnipresentes. No entanto, estes são metais que não apresentam um papel benéfico na homeostase humana, apenas contribuem para o desenvolvimento de doenças crónicas não transmissíveis (Sears, 2013).

Com o aumento da industrialização, a utilização de metais resulta, inevitavelmente, num ambiente propício à intoxicação (Domingo, 1998). A exposição a metais está presente em atividades tais como a mineração, emissões contínuas de atividades industriais, geração de energia (como a queima de carvão), manuseamento diário de produtos químicos, bem como novas tecnologias (Sears, 2013). Estas intoxicações provocam particularmente neurotoxicidade, genotoxicidade e carcinogenicidade (Flora *et al.*, 2008).

O desenvolvimento de compostos que podem ser administrados a um indivíduo cujo organismo contém elementos tóxicos continua a ser uma questão de importância geral (Domingo, 1998; Flora *et al.*, 2008). A quelatoterapia tem sido a base da terapêutica

contra a intoxicação por metais nas últimas quatro décadas. Os agentes quelantes são usados com eficácia clínica como antídoto para a intoxicação metálica crônica e aguda (Benite *et al.*, 2007a; Sears, 2013).

A experiência clínica demonstra que o tratamento de intoxicações agudas ou crônicas em seres humanos com vários metais pode ser consideravelmente melhorado através da administração de um agente quelante adequado (Andersen, 1999). Este tratamento específico é baseado na reatividade química, através da capacidade de formação de complexos entre o metal em questão e o chamado agente quelante (Benite *et al.*, 2007a). A título de exemplo, os agentes quelantes como o 2,3-dimercaptopropano-1-sulfonato (DMPS) e o ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA) estão atualmente a ganhar maior aceitação por parte dos médicos, melhorando sem dúvida a gestão de intoxicações por metais, como é o caso da intoxicação por chumbo, arsênio e mercúrio (Andersen, 2004).

Concretamente, a quelatação refere-se à ligação de dois ou mais átomos de um composto orgânico a um átomo metálico central. O complexo metal-quelante resultante apresenta uma estabilidade não usual comparativamente com os compostos de coordenação devido, em parte, a fatores entrópicos que acompanham a libertação de ligandos não quelantes da esfera de coordenação (Benite *et al.*, 2007a). As forças de ligação no centro dos complexos de coordenação que são formados entre os agentes quelantes e os íons metálicos dependem dos elementos envolvidos e de detalhes de estereoquímica (Sears, 2013).

O termo quelante é proveniente da palavra grega “*chele*”, que significa garra. Desta forma, resume-se à capacidade de um agente agarrar o átomo de metal “como uma garra” (Chang e Cruickshank, 2005; Sears, 2013). Um agente quelante deve formar um complexo estável com o metal tóxico, protegendo os alvos biológicos deste íon, reduzindo assim a sua toxicidade (Domingo, 1998; Benite *et al.*, 2007a; Flora *et al.*, 2008).

Quando um agente quelante terapêutico, HY, é administrado a um indivíduo que tenha sido intoxicado com um metal, MX, ocorre a seguinte reação química:



O complexo formado, [MY], é excretado, reduzindo assim a concentração do metal tóxico no organismo (Domingo, 1998). Os agentes quelantes devem apresentar propriedades específicas como elevada afinidade para o metal tóxico, baixa toxicidade, capacidade de atravessar as biomembranas e de eliminar rapidamente os metais (Flora *et al.*, 2008). Outra consideração muito importante em relação a um agente quelante é a sua hidro ou lipossolubilidade. A hidrofília facilita o transporte no sangue e a excreção renal, enquanto um agente quelante lipofílico pode apresentar uma maior penetração ao nível das membranas celulares, sendo mais eficaz para se ligar a elementos intracelulares (Sears, 2013).

Para uma molécula funcionar como agente quelante tem que apresentar algumas propriedades. Deve possuir pelo menos dois grupos funcionais apropriados, os átomos dadores devem ser capazes de combinar com um metal e devem estar situados na molécula de forma a permitir a formação de um anel com o metal (Domingo, 1998). Características como o tamanho do anel e deformidade, a dureza/maciez dos átomos dadores e natureza dos aceitadores de eletrões, diâmetro, via de administração, biodisponibilidade, metabolismo, intra/extra compartimentação celular e excreção, ajudam na seleção do agente (Andersen, 2004).

Um agente quelante deve ser hidrossolúvel, deve ser capaz de penetrar nos tecidos e alcançar os metais através de afinidade química. Agentes quelantes com estas capacidades aumentam a excreção renal de metais (Andersen, 2004; Benite *et al.*, 2007a). Os agentes quelantes com propriedades lipofílicas podem diminuir as reservas intracelulares, mas podem redistribuir os metais tóxicos (Andersen, 2004).

Relativamente aos agentes quelantes utilizados em medicina, os mais utilizados são o dimercaprol (BAL[®]), 2,3-dimercaptopropano-1-sulfonato (DMPS), ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA), ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA), ácido ciclohexano-1,2-diaminotetraacético (CDTA), trietilenotetramino (TETA), ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA), penicilamina (DPA) e a desferrioxamina (Desferral[®]) (Benite *et al.*, 2007a).

Outro importante exemplo do efeito quelante em Química Bioinorgânica Medicinal é o representado pela porfirina. A porfirina liga-se ao metal resultando num quelato metal-porfirina, um complexo termodinamicamente muito estável, capaz de acomodar uma variedade de íons metálicos em diferentes estados de oxidação (Chang e Cruickshank, 2005; Benite *et al.*, 2007a; Eldik, 2007). Os derivados metálicos da porfirina comportam-se, desta forma, frequentemente como compostos de coordenação, em que o íon metálico ligado aos átomos de azoto pode ter capacidade de ligar mais um ou dois ligandos no eixo perpendicular ao plano do anel da porfirina.

O agente quelante conhecido como BAL[®] (British Anti-Lewisite), foi desenvolvido como antídoto para intoxicações com arsénio, embora seja também utilizado em casos de intoxicações com chumbo e mercúrio (Benite *et al.*, 2007a; Sears, 2013). Este agente quelante apresenta uma janela terapêutica estreita, uma vez que provoca alguns efeitos adversos como náuseas, vômitos, febre alta, hipertensão e taquicardia. É rapidamente excretado pela urina (ver Figura 15) (Andersen, 1999).

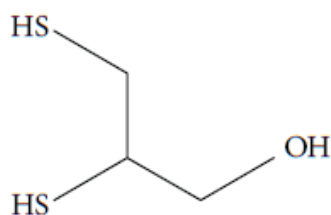


Figura 15 – Estrutura do BAL[®] (Retirado de Sears, 2013).

O DMPS e o DMSA, ácidos 2,3-dimercapto-1-propanossulfónico e meso-2,3-dimercatossuccínico, respetivamente, são dois agentes hidrossolúveis quelantes derivados do dimercaprol. Estes agentes são usados, tal como o BAL[®], em casos de intoxicação crónica por arsénio, chumbo e mercúrio. No entanto, estes apresentam maior solubilidade em água e são mais rapidamente excretados; o DMPS liga-se à albumina do soro e o DMSA vai ligar-se covalentemente a proteínas, sendo depois excretados através da urina (Andersen, 1999; Benite *et al.*, 2007a; Sears, 2013). A administração pode ser feita através de comprimidos orais, por via intravenosa ou através de supositórios (Sears, 2013). Estes dois agentes quelantes não apresentam

efeitos adversos significativos, sendo o único conhecido, até ao momento, a *overdose* (ver Figuras 16 e 17) (Domingo, 1998; Andersen, 1999).

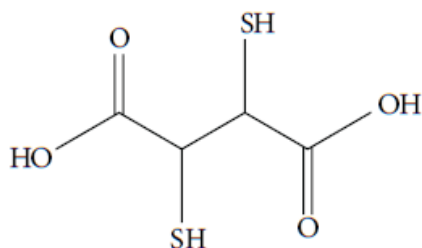


Figura 16 – Estrutura do DMSA (Retirado de Sears, 2013).

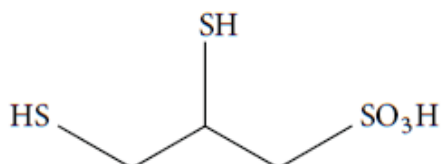
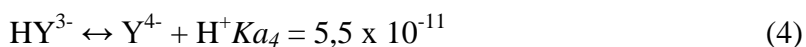
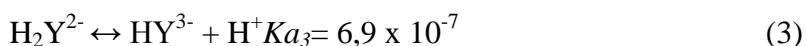
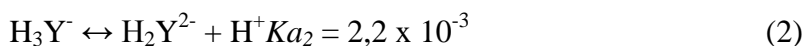


Figura 17 – Estrutura do DMPS (Retirado de Sears, 2013).

Em estudos recentes, observou-se que os ésteres do DMSA (principalmente os monoediésteres) podem ser mais eficazes em terapia de quelatação de metais tóxicos por serem mais lipofílicos. Estes são obtidos por esterificação alcoólica do DMSA, aumentando o comprimento da cadeia hidrocarbonada. Os compostos MiADMSA, (monoisoamil-DMSA), MmDMSA (monometil-DMSA) e MchDMSA (monociclohexil-DMSA) são exemplos de novos análogos do DMSA (Flora e Pachauri, 2010). O MiADMSA ainda se encontra em fase de estudo mas parece ser altamente eficaz na quelatação de metais tóxicos como o mercúrio, cádmio e arsénio (Flora e Kannan, 2005). O MmDMSA e o MchDMSA são mais lipofílicos que o DMSA, promovendo uma passagem através das membranas celulares mais eficaz, o que torna possível a sua administração por via oral, apesar de estes agentes ainda serem alvo de estudo (Flora *et al.*, 2008).

Um agente quelante é o EDTA (ácido etilenodiaminatetraacético), utilizada no tratamento de intoxicação por metais. O EDTA forma um ião complexo muito estável com o chumbo, o qual é, deste modo, removido do sangue e dos tecidos e excretado através da bÍlis ou da urina (Chang e Goldsby, 2013; Sears, 2013). O EDTA é um ligando hexadentado, assumindo uma geometria octaédrica. Forma complexos estáveis com vários metais para além do chumbo, como cobalto, cálcio e manganésio (Chang e Cruickshank, 2005).

Sendo um ácido tetraprótico, o EDTA pode ser representado por H_4Y , e o ligando desprotonado pode ser representado por Y^{4-} (Chang e Cruickshank, 2005). Devido à sua baixa solubilidade em água, a quantidade de iões que o EDTA liberta é mínima e, por isso, tem sido convertido em sais dissódicos, trissódicos ou tetrassódicos (Barletta *et al.*, 2007). A forma geralmente utilizada é a dissódica ($Na_2H_2Y \cdot 2H_2O$) por apresentar a constante de dissociação mais baixa, o que lhe confere maior estabilidade (Chang e Cruickshank, 2005; Barletta *et al.*, 2007). O EDTA é relativamente forte nas 2 primeiras protólises e muito fraco nas 2 últimas, tal como se pode constatar de seguida.



O EDTA é, tal como foi referido, um dos mais conhecidos agentes quelantes e é amplamente utilizado na terapêutica de intoxicação por metais pesados, especificamente na remoção de chumbo, estrôncio radioativo, cobalto e ainda de manganésio e, principalmente, cálcio (ver Figura 18) (Chang e Cruickshank, 2005; Benite *et al.*, 2007a; Zanella e Sarsina, 2013). O EDTA é administrado por via intravenosa, para que complexe os metais tóxicos e os elimine através da via urinária (Anderson, 1999; Zanella e Sarsina, 2013). No entanto, a molécula de EDTA apresenta alguns problemas associados, nomeadamente o facto de poder formar complexos com metais essenciais,

como é o caso do zinco e do cobre e apresentar teratogenicidade, a qual está relacionada com o processo de quelatação com o zinco - contudo, pode ser revertido através da coadministração de zinco (ver Figura 19) (Domingo, 1998; Andersen, 1999).

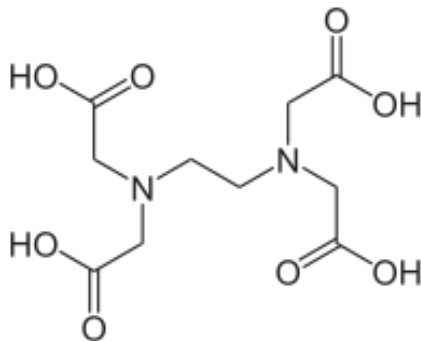


Figura 18 – Fórmula estrutural do EDTA (Retirado de Filho, 2009).

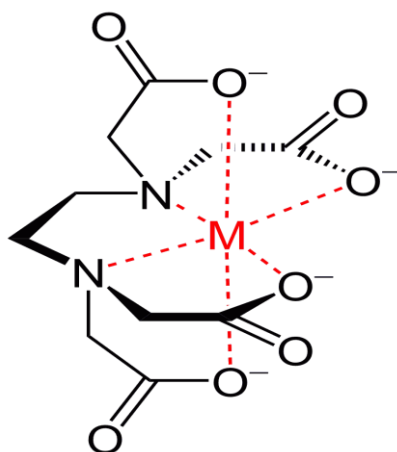


Figura 19 – Estrutura hexacoordenada do complexo metal-EDTA (Retirado de Filho, 2009).

O edetato dissódico de cálcio (CaNa_2EDTA) é um sal do EDTA que pode ser utilizado com a finalidade de tratar intoxicações por chumbo nas crianças, dado formar um complexo altamente estável com este metal (Flora *et al.*, 2008). O CaNa_2EDTA foi introduzido no mercado com o objetivo de tratar intoxicações por metais divalentes e trivalentes no organismo, já que estes metais possuem maior afinidade para o agente quelante do que o Ca^{2+} (Flora e Pachauri, 2010).

Este agente quelante exibe uma absorção gastrointestinal muito reduzida (inferior a 5%), sendo a sua administração realizada por via parentérica. À semelhança dos outros agentes já mencionados, o CaNa_2EDTA também apresenta algumas desvantagens: elevada hidrossolubilidade, o que origina uma distribuição essencialmente extracelular e uma redistribuição do chumbo para outros tecidos, nomeadamente o cérebro. Adicionalmente, e devido à reduzida especificidade de ligação, o CaNa_2EDTA é responsável pela excreção e depleção de metais essenciais como o zinco, cobre, ferro, cobalto e magnésio (Flora *et al.*, 2008; Flora e Pachauri, 2010). Alguns efeitos secundários estão associados à terapia com este quelante e incluem: nefrotoxicidade, arritmias, hipocalcemia, hipotensão, depressão da medula óssea, convulsões, problemas respiratórios, fadiga, cefaleias (Flora e Pachauri, 2010).

Um análogo do EDTA, também utilizado como agente quelante é o CDTA (ver Figura 20), o qual também é utilizado na remoção de metais como chumbo, manganésio, estrôncio e cálcio (Domingo, 1998; Benite *et al.*, 2007a). Os únicos efeitos adversos apresentados por este agente quelante apenas foram observados quando administradas doses relativamente elevadas por via intravenosa (Domingo, 1998).

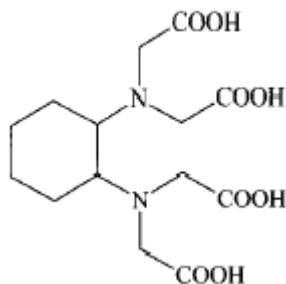


Figura 20 – Estrutura do CDTA (Retirado de Andersen, 1999).

O DTPA (ver Figura 21) é um agente quelante que se liga fortemente a átomos de plutónio e regula a absorção de cobre (Benite *et al.*, 2007a). Este complexante é muitas vezes administrado por via subcutânea e apresenta a vantagem de ser rapidamente excretado. A ação atribuída ao DTPA deve-se ao esgotamento do zinco e do magnésio, que provoca a inativação de metaloenzimas específicas e pode também suprimir a mineralização dos tecidos (Domingo, 1998).

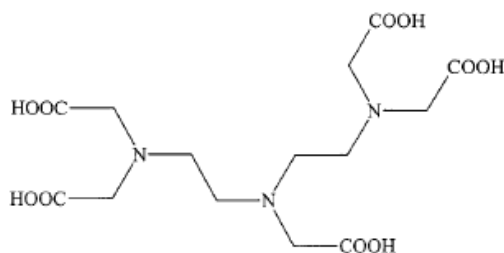


Figura 21 – Estrutura do DTPA (Retirado de Andersen, 1999).

A DPA (ver Figura 22) é um aminoácido em que a sua atividade bioquímica é devida às propriedades do grupo aminotiol, isto é, a formação de complexos de quelatação, reação com os grupos carboxilados, a participação na formação de pontes dissulfureto e as trocas ao nível dos grupos tiol. Esta molécula foi introduzida como agente quelante para o tratamento da doença de Wilson, a qual é caracterizada por níveis elevados de cobre nos tecidos. O mecanismo de ação desta molécula consiste na sua ligação ao cobre, formando um complexo passível de ser eliminado pelo organismo (Domingo, 1998; Benite *et al.*, 2007a). Para além do cobre, outros metais podem ser removidos através da DPA, como é o caso do ferro, do chumbo e do mercúrio, os quais são posteriormente excretados por via renal (Domingo, 1998). ADPA é administrada *per os* e o principal problema com este agente quelante relaciona-se com a sua toxicidade aguda, pois promove um défice de cobre e, quando administrado continuamente, pode provocar hipertensão, síndrome nefrótica e reações autoimunes (Benite *et al.*, 2007a).

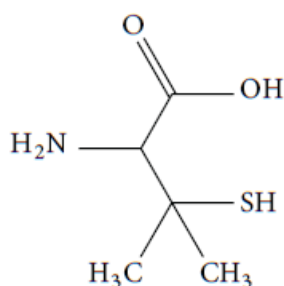


Figura 22 – Estrutura da DPA (Retirado de Sears, 2013).

O TETA (ver Figura 23) foi desenvolvido com vista ao tratamento da intolerância à penicilamina mas, hoje em dia, é utilizado na doença de armazenamento de cobre. Quando administrado por via oral a sua absorção é, aparentemente, muito baixa mas,

caso seja administrado por via intravenosa, é rapidamente absorvido e excretado por via urinária ou fecal. Nos diversos estudos a que foi submetido, o TETA não manifestou toxicidade aguda, o que significa que em relação à DPA apresenta menos efeitos secundários (Andersen, 1999).

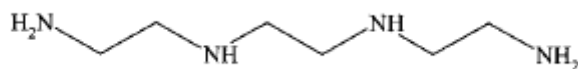


Figura 23 – Estrutura do TETA (Retirado de Andersen, 1999).

O Desferral[®] ou DFOA (ver Figura 24), desferrioxamina, é utilizado na remoção de ferro e deve ser administrado por via intravenosa pois este agente continua a ser muito pouco absorvido pelo trato gastrointestinal (Andersen, 1999; Benite *et al.*, 2007a). Apesar de exibir níveis de toxicidade aguda baixos, pode causar efeitos adversos como toxicidade oftálmica e auditiva, infeções bacterianas e fúngicas, reações alérgicas, efeitos pulmonares, renais e neurológicos, principalmente devido ao uso continuado por parte dos doentes com sobrecarga de ferro (Andersen, 1999).

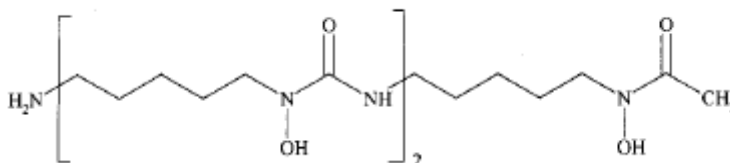


Figura 24 – Estrutura da DFOA (Retirado de Andersen, 1999).

Na doença crónica induzida por metais, há necessidade de terapêutica por quelatação ao longo da vida. É de referir que a toxicidade e os efeitos laterais induzidos pelos compostos quelantes são fatores importantes a ter em consideração aquando da administração destes agentes, pois estes podem condicionar o tratamento (Andersen, 2004). Os sintomas de toxicidade ocorrem frequentemente devido ao facto de os agentes quelantes se ligarem, muitas vezes, a oligoelementos essenciais à vida como é o caso do zinco, que é indispensável para o funcionamento normal de muitas enzimas (Domingo, 1998).

Ainda assim, o desenvolvimento de novos agentes quelantes mais seguros e adequados para a administração a longo prazo na quelatação de depósitos metálicos é um desafio constante nas pesquisas científicas (Andersen, 2004).

8. Conclusão

A maioria dos elementos conhecidos são metais. Neste grupo de elementos, vários são essenciais à vida e existem naturalmente na Terra, encarregando-se a natureza de fornecer as quantidades necessárias para manter os ciclos de vida biológicos. Qualquer metal em excesso é tóxico, em maior ou menor escala. A toxicidade provocada por este tipo de elementos afeta vários órgãos, uma vez que estes elementos interferem nos processos bioquímicos.

A Química Bioinorgânica é uma área da química que estuda os metais de forma a conceber novos fármacos com interesse terapêutico com base nestes elementos. As aplicações da Química Bioinorgânica na Medicina são imensas, uma vez que esta reúne estratégias várias de introdução e remoção intencional de iões metálicos do organismo, de acordo com as necessidades. A descoberta da cisplatina, como fármaco anticancerígeno para o tratamento cancro testicular, foi o ponto de partida para a pesquisa de novos fármacos à base de metal. Sendo este o primeiro composto com atividade antineoplásica marcada, o descobrimento do seu mecanismo de ação, resistência e toxicidade abriu as portas a novos compostos e derivados.

O ruténio tem vindo a ser alvo de vários estudos pois apresenta menor toxicidade, quando comparada com a cisplatina e devido ao crescente conhecimento dos seus efeitos a nível dos cancros da mama, pulmão e melanoma. Outros metais como o caso do gálio e titânio foram alvo de estudos no tratamento do cancro. O primeiro tem vindo a apresentar uma diminuição acentuada do tumor. Já no caso titânio, este ainda se encontra em estudos, pois o seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido apesar de apresentar bons resultados em cancros gastrointestinais e mamários.

Existem também metais com propriedades antibacterianas, como é o caso do bismuto e da prata. O primeiro muito utilizado na erradicação da *Helicobacter pylori* para tratar distúrbios gastrointestinais e a prata é utilizada em baixas concentrações para evitar possíveis infeções em queimaduras.

O ouro é um metal utilizado há milhares de anos e atualmente é utilizado como antiartrítico para o tratamento da artrite reumatoide.

Já o lítio é hoje em dia utilizado com segurança no tratamento do transtorno bipolar e apresenta bons resultados relativamente a recaídas maníacas, depressivas e mesmo no risco de suicídio.

A homeostase é muito importante para manter as propriedades e composição do meio interno no organismo. Este mecanismo permite compensar qualquer oscilação que possa ocorrer, pois se não fosse possível corrigir algumas alterações, qualquer falha iria provocar enormes desequilíbrios no organismo. A terapia de quelação tem vindo a ser a base contra intoxicações por metais ou disfunções genéticas. Os agentes quelantes são usados com eficiência neste tipo de situações, visto que, estes agentes vão sequestrar os metais permitindo a sua eliminação do organismo.

O BAL foi o primeiro agente quelante a ser utilizado em intoxicações por metais, sendo utilizado na eliminação de chumbo, mercúrio e cobre. Depois do aparecimento deste agente, foram efetuadas numerosas pesquisas para o desenvolvimento de novos agentes com melhores propriedades terapêuticas e, especialmente, com menos efeitos adversos. Assim apareceu o DMSA e DMPS, que são utilizados no mesmo tipo de intoxicações mas apresentam uma velocidade de absorção e excreção maior. Outros agentes quelantes muito utilizados são o ETDA e seus análogos (CDTA e DTPA), o DPA, TETA e DFOA. Apesar da utilização de agentes quelantes ainda existem muitas dúvidas, pois estes apresentam muitas desvantagens e efeitos adversos.

Em consequência das extraordinárias capacidades dos metais, o estímulo para desenvolver novas terapias baseadas neste conceito têm aumentado exponencialmente. A exploração de metais, iões complexos e agentes quelantes é de grande interesse na atualidade, sendo esta uma área muito promissora com capacidade para continuar a dar respostas inesperadas nas mais variadas situações.

9. Bibliografia

Ahmad, S., Isab, A.A., Ali, S., Rahman, A., Arfaj, A. (2006). Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents. *Polyhedron*, 25, pp. 1633-1645.

Aird, R.E., Cummings, J., Ritchie, A.A., Muir, M., Morris, R.E., Chen, H., Sadler, P.J., Jodrell, D.I. (2002). *In vitro* and *in vivo* activity and cross resistance profiles of novel ruthenium (II) organometallic arene complexes in human ovarian cancer. *British Journal of Cancer*, 86, pp.1652-1657.

Aldersen, R.A., Hall, M.D., Hambley, T.W. (2006). The discovery and development of cisplatin. *Journal of Chemical Education*, 83(5), pp. 728-734.

Almeida, A., Oliveira, B.L., Correia, J.D.G., Soveral, G., Casini, A. (2013). Emerging protein targets for metal-based pharmaceutical agents: an update. *Coordination Chemistry Reviews*, pp. 1-16.

Andersen, O. (1999). Principles and Recent Developments in chelation treatment of metal intoxication. *Chemical Reviews*, 99, pp. 2683-2710.

Andersen, O. (2004). Chemical and biological considerations in the treatment of metal intoxications by chelating agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 4(1), pp. 11-21.

Andrade, J.C. (2010). Química Analítica Básica: Os conceitos ácido-base e a escala de pH. *Chemkeys*, pp. 1-6.

Ba, L.A., Doering, M., Burkholz, T., Jacob, C. (2009). Metal trafficking: from maintaining the metal homeostasis to future drug design. *Metallomics*, 1, pp. 292-311.

Barletta, F.B., Medeiros, G.H.F., Lima, M.C. (2007). Avaliação química dos parâmetros físico-químicos do EDTA utilizados na terapia endodôntica. *Revista de odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, 19(3), pp. 276-282.

Benite, A.M.C., Machado, S.P., Barreiro, E.J. (2007a). Uma visão da química Bioinorgânica medicinal. *Química Nova*, 30(8), pp. 2062-2067.

Benite, A.M.C., Machado, S.P., Barreiro, E.J. (2007b). Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 4(2), pp. 131-142.

Beraldo, H. (2005). Contribuições da Química Inorgânica para a Química Medicinal. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 6, pp. 4-6.

Beraldo, H. (2011). Tendências atuais e as perspectivas futuras da química inorgânica. *Ciências e Cultura*, 63, pp. 29-32.

Bertini, I., Gray, H., Stiefel, E., Valentine, J. (2007). *Biological Inorganic Chemistry Structure and Reactivity*. California, University Science Books, pp. 95-133.

Bruijninx, P.C.A., Sadler, P.J. (2008). New trends for metal complexes with anticancer activity. *Current Opinion in Chemical Biology*, 12, pp. 197-206.

Carlet, J.; Rambaud, C.; Pulcini, C. (2011). WAAR (World Alliance against Antibiotic Resistance): Safeguarding antibiotics. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 1(1), pp. 1-25.

Chabner, B.A., Longo, D.L. (1996). Platinum Analogues. Cancer chemotherapy and biotherapy. *Principles and Practice*, 15, pp. 310-320.

Chang, R., Cruickshank, B. (2005). *Química*. 8ª Edição . Madrid, McGraw-Hill, pp. 532, 911-935.

Chang, R., Goldsby, K.A. (2013). *Química*. 8ª Edição. New York, McGraw-Hill, pp. 852-863.

Charan, J.; Mulla, S.; Ryavanki, S. *et al.* (2012). New Delhi Metallo-beta lactamase-1 containing enterobacteriaceae: origin, diagnosis, treatment and public health concern. *Pan African Medical Journal*, 11(1), pp. 11-22.

Choi, C.H., Cha, Y.J., Na, C.S., Kim, K.J., Kim, K.C., Moon, S.P., Lee, Z.E., Min, Y.D. (2004). Molecular mechanisms of heptaplatin effective against cisplatin-resistant cancer cell lines: less involvement of metallothionein. *Cancer Cell International*, 4(6), pp. 1-12.

Cinza, H.B. (2003). Biological Inorganic Chemistry at the beginning of the 21st century. *The National Academy of Sciences*, 100(7), pp. 3563-3568.

Cohen, S.M. (2007). New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry. *Current Opinion in Chemical Biology*, 11, pp. 115-120.

Colotti, G., Ilari, A., Boffi, A., Morea, V. (2012). Metals and Metal derivatives in Medicine. *Mini Reviews in Medical Chemistry*, 2, pp. 211-218.

Deitos, F., Coppete, F.R., Pasqualotto, A.C., Segat, F.M., Santos, R.P., Guillande, S. (1999). Antidepressivos e seus efeitos colaterais, quem são e como conhecê-los. *RMB Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica*, 25(2), pp. 63-70.

Desoize, B. (2002a). Cancer and metals and metal compounds: Part I-Carcinogenesis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42, pp. 1-3.

Desoize, B. (2002b). Cancer and metals and metal compounds: Part II-Cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42, pp. 213-215.

Domingo, J.L. (1998). Developmental toxicity of metal chelating agents. *Reproductive Toxicology Review*, 12(5), pp. 499-510.

Dougan, S.J., Habtemariam, A., McHale, S.E., Parsons, S., Sadler, P.J. (2008). Catalytic organometallic anticancer complexes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(33), pp. 11628-11633.

E-Blum, S.C., Barba-Behrens, N. (2000). Coordination chemistry of some biologically active ligands. *Coordination Chemistry Reviews*, 196(1), pp. 3-30.

Eldik, R. (2007). Fascinating inorganic/bioinorganic reaction mechanisms. *Coordination Chemistry Reviews*, 251, pp. 1649-1662.

Ercal, N., Gurer-Orhan, H., Aykin-Burns, N. (2001). Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current Topics in Medical Chemistry*, 6, pp. 529-539.

Fernebro, J. (2011). Fighting bacterial infections-future treatment options. *Drug Resistance Updates*, 14(2), pp. 125-139.

Fernandes, G., Palvo, F., Pinton, F.A., Dourado, D.A.N., Mendes, C.A.C. (2006). Impacto das intoxicações por Antidepressivos triciclicos comparados aos depressores do “sistema nervosa central”. *Arquivos de Ciências da Saúde*, 13(3), pp. 61-65.

Filho, J.S.C. (2009). Síntese, análise, purificação e biodistribuição em modelo animal do radiofármaco $^{177}\text{Lu}^{3+}$ - DOTATATO para o uso diagnóstico e terapêutico em tumores neuroendócrinos. Instituto de Pesquisas Energéticas e nuclear. Universidade de São Paulo.

Fischer, B., Heffeter, P., Kryeziu, K., Gille, L., Meier, S.M., Berger, W., Kowol, C.R., Keppler, B. (2013). Poly(lactic acid) nanoparticles of the lead anticancer ruthenium compound KP1019 and its surfactant-mediated activation. *Dalton Transactions*, 43, pp. 1096-1104.

Flora, S. J. S. e Kannan, G. M. (2005). Combined Administration of N-Acetylcysteine and Monoisomyl DMSA on Tissue Oxidative Stress During Arsenic Chelation Therapy. *Biological Trace Element Research*, 110(1), pp. 43-59.

Flora, S.J.S., Mittal, M., Mehta, A. (2008). Heavy metal induced oxidative stress and its possible reversal by chelation therapy. *Indian Journal of Medical Research*, 128, pp. 501-523.

Flora, S.J.S. e Pachauri, V. (2010). Chelation in Metal Intoxication. *International Journal of Environmental Research Public Health*, 7, pp. 2745-2788.

Fontes, A.P.S., Cesar, E.T., Beraldo, H. (2005). A química inorgânica na terapia do câncer. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 6, pp. 13-18.

Franco-Teixeira, G. (2011). *Complexos mono e dinucleares de platina(II) com ligantes aminados N-alquilados de cadeia long: síntese, caracterização e incorporação em lipossomas*. Dissertação de Mestrado da Universidade Federal de Juiz de Fora, pp. 19-39.

Fuertes, M.A., Alonso, C., Pérez, J.M. (2003). Biochemical Modulation of Cisplatin Mechanisms of Action: Enhancement of Antitumor Activity and Circumvention of Drug Resistance. *Current Medical Chemistry*, 10(3), pp. 645-662.

Geddes, J.R., Miklowitz, D.J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *The Lancet*, 381, pp. 1672-1682.

Gómez, R.S. (2010). Evolución y desarrollo de complejos metálicos con aplicación potencial como agentes antitumorales. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 106(1), pp. 13-21.

Guimarães, D.O., Momesso, L.S., Pupo, M.T. (2010). Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, 33(3), pp. 667-679.

Hartinger, C.G., Zorbas-Seifried, S., Jakupec, M.A., Kynast, B., Zorbas, H., Keppler, B.K. (2006). From bench to bedside- preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 100(5-6), pp. 891-898.

Hartwig, A. (1998). Carcinogenicity of metal compounds: possible role of DNA repair inhibition. *Toxicology Letters*, 102/103, pp. 235-239.

Heffeter, P., Bock, K., Atil, B., Hoda, M.A.R., Koner, W., Bartel, C., Jungwirth, U., Keppler, B.K., Micksche, M., Berger, W., Koellensperger, G. (2012). Intracellular protein binding patterns of the anticancer ruthenium drugs KP1019 and KP1339. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 15(5), pp. 737-748.

INFARMED (2013). *Prontuário Terapêutico*. Ministério da Saúde.

Ishida, S., Lee, J., Thiele, D.J., Herskowitz, I. (2002). Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctrl in yeast and mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(22), pp. 14298-14302.

Jakupec, M.A., Galanski, M., Arion, V.B., Hartinger, C.G., Keppler, B.K. (2008). Antitumour metal compounds: more than theme and variations. *The Royal Society of Chemistry*, pp.183-194.

Jamieson, E.R., Lippard, S.J. (1999). Structure, recognition and processing of cisplatin-DNA Adducts. *American Chemical Society Chemical Reviews*, 99(9), pp. 2467-2498.

Junqueira, J.S.S., Silva, P.P., Guerra, W. (2012). Elemento químico: ouro. *Química Nova na Escola*, 34(1), pp. 45-46.

Lachman, L., DeLuca, P., Akers, M.J. (2001). Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química. In: Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 1277-1355.

Leal, A.C.M., Fernandes, A.S.G. (2002). Lítio e a sua aplicação terapêutica na psicose maníaco-depressiva. *Biologias e Sociedade*, 4, pp.1-12.

Lemire, J.A., Harrison, J.J., Turner, R.J. (2013). Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology*, 11, pp 371-384.

Ligon, B. L. (2004). Sir Alexander Fleming: Scottish researcher who discovered penicillin. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 15(1), pp. 58-64.

Lippard, S.J., Berg, J.M. (1994). *Principles of bioinorganic chemistry*. Mill Valley, University Science Books. 1ª Edição,

Lippard, S.J. (2006). The Inorganic side of Chemical Biology. *Nature Chemical Biology* 2, pp. 504-507.

Martínez-Júlvez, M.; Rojas, A. L.; Olekhovich, I. *et al.* (2012). Structure of RdxA: an oxygen insensitive nitroreductase essential for metronidazole activation in *Helicobacter pylori*. *Federation of European Biochemical Societies Journal*, 279(23), pp. 4306-4317.

Matos, M.R.P.N. (2001). Complexos metálicos na terapêutica do cancro. *Sociedade Portuguesa de Química*, 85, pp. 61-68.

Mckenna, J. (2001). *Alternativas aos antibióticos*. 1ª Edição. Lisboa, Livros Horizonte, pp. 47-59.

Miguel, S.M.S., Opperman, L.A., Allen, E.P., Zielinski, J.E., Svoboda, K.K.H. (2013). Antioxidant combinations protect oral fibroblasts against metal-induced toxicity. *Archives of oral biology*, 58, pp.299-310.

Montanari, C.A. (2000). A Química medicinal na próxima época, *Química Nova*, 23(1), pp. 134-137.

Monti, E. Maiocchi, A., Marengo, E., Cassino, C., Gabano, E., Osella, D. (2005). Cytotoxicity of *cis*-platinum (II) conjugatemodels. The effect of Cchelating armsand leaving groups on cytotoxicity: A quantitative structure-activity relationship approach. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, pp. 857-866.

Moreno, R.A., Moreno, D.H., Soares, M.B.M. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21, pp. 24-40.

Moreno, E.L., Rajogopal, K. (2009). Desafios da acidez na catálise em estado sólido. *Química Nova*, 32(2), pp. 538-542.

Neal, M.J. (2000). *Compêndio de farmacologia médica*. Lisboa, Instituto Piaget, 155-163.

Nelson, N. (1999). Metal ion transport and homeostasis. *The EMBO Journal*, 18(16), pp. 4361-4371.

Neves, A.P., Vargas, M.D. (2011).Complexos de Platina (II) na Terapia do Câncer. *Revista Virtual da Química*, 3, pp. 196-209.

Orvig, C., Abrams, M.J. (1999). Medicinal inorganic chemistry: introduction. *Chemical Reviews*, 99(9), pp. 1-4.

Pazian, G.M., Sass, Z.F.S. (2006). Resistência Bacteriana a Antibióticos. *Revista Cesumar*, 11(1), pp.157-163.

Peacock, A.F.A., Sadler, P.J. (2008). Medicinal organometallic chemistry: designing metal arene complexes as anticancer agents. *Chemistry an Asian Journal*, 3, pp. 1890-1899.

Pizzol, M., Christensen, P., Schmidt, J., Thomsen, M. (2011). Impacts of “metals” on human health: a comparison between nine different methodologies for life cycle impact assessment (LCIA). *Journal of Cleaner Production*, 19, pp.646-656.

Queiroz, S.L., Batista, A.A. (1996). Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. *Química Nova*, 19(6), pp. 651-659.

Rabik, C.A., Dolan, M.E. (2007). Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treatment Reviews*, 33, pp. 9-33.

Reddy, K.H. (2003). *Bioinorganic Chemistry*. 1ª Edição. New Delhi, New Age International Publishers, pp. 1-21.

Reedijk, J. (2003). New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(7), pp. 3611-3616.

Reger, D., Wolf, S., Mercer, E. (1993). *Química: Princípios e Aplicações*. 2ª Edição. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 971-985.

Reichert, D.E., Lewis, J.S., Anderson, C.J. (1999). Metal complexes as diagnostic tools. *Coordination Chemistry Reviews*, 184, pp. 3-66.

Ribeiro, E.B.V., Benite, A.M.C., Soares, M.H.F.B. (2011). Uma revisão conceitual de metais como suporte para seu ensino. *Revista Ibero-americana de Educação*, 55(4), pp. 1-10.

Rijt, S.H., Sadler, P.J. (2009). Current applications and future potencial for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. *Drug Discovery Today*, 14(23/24), pp. 1989-1997.

Rocha, D.P., Pinto, G.F., Ruggiero, R., Oliveira, C.A., Guerra, W. (2011). Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. *Química Nova*, 34(1), pp. 11-118.

Rodilla, V., Miles, A.T., Jenner, W., Hawksworth, G.M. (1998). Exposure of cultured human proximal tubular cells to cadmium, mercury, zinc and bismuth: toxicity and metallothionein induction. *Chemico-Biological Interactions*, 115, pp. 71-83.

Rodrigues, M.A., Ruggiero, R., Guerra, W. (2009). Compostos inorgânicos como fármacos. *Química*, 115, pp. 25-30.

Romanelli, R. M. C.; Clemente, W. T.; Lima, S. S. S. *et al.* (2010). MRSA outbreak at a transplantation unit. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 14(1), pp. 54-59.

Rubenstein, D., Wayne, D., Bradwy, J. (2003). *Compêndio de Medicina Clínica*, 6ª Edição. Lisboa, Instituto Piaget, 48,pp. 191-197.

Rulísek, L., Vondrásek, J. (1998). Coordination geometries of selected transition metal ions (Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} and Hg^{2+}) in metalloproteins. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 71(3-4), pp. 115-127.

Scheers, N. (2013). Regulatory effects of Cu, Zn, and Ca on Fe absorption: the intricate play between nutrient transporters. *Nutrients*, 5, pp. 957-970.

Schieber, C., Howitt, J., Putz, U., White, J.M., Parish, C.L., Donnelly, P.S., Tan, S.S. (2011). Cellular up-regulation of nedd4 family interacting protein 1 (Ndfip1) using low levels of bioactive cobalt complexes. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(10), pp. 8555-8564.

Sears, M.E. (2013). Chelation: harnessing and enhancing heavy metal detoxification - a review. *The Scientific World Journal*, pp. 1-13.

Shao, X., Zhang, H., Rajian, J.R., Chamberland, D.L., Sherman, P.S., Quesada, C.A., Koch, N.A., Wang, X. (2011). I-labeled gold nanorods for targeted imaging of inflammation. *National Institutes of Health*, 5(11), pp. 8967-8973.

Shukla, S.J., Duan, S., Badner, J.A., Wu, X., Dolan, M.E. (2009). Susceptibility loci involved in cisplatina-induced cytotoxicity and apoptosis. *Nacional Institutes of Health, Chicago*, 18(3), pp. 253-262.

Silva, J.A.L., Silva, J.J.F. (2011). Os elementos químicos e a vida. 41ª Edição. Lisboa, Instituto Superior Técnico, pp. 52-57.

Silva, G.B., Vargas, M.D. (2012). Complexos de Pt⁴⁺: Estratégia Molecular no Combate ao Câncer. *Revista Virtual da Química*, 4(2), pp. 102-117.

Smith, K.S., Huyck, H.L.O. (1999). An overview of the abundance, relative mobility, bioavailability, and human toxicity of metals. *Reviews in Economic Geology*, 6A/6B, pp. 29-70.

Sousa, J.C. (2006). Manual de Antibióticos Antibacterianos. 2ª Edição. Universidade Fernando Pessoa, pp. 71-75.

Thompson, K.H., Orvig, C. (2006). Metal complexes in medicinal chemistry: new vistas and challenges in drug design. *The Royal Society of Chemistry*, pp. 761-764.

Turkez, H., Geyikoglu, F., Tatar, A., Keles, M.S., Kaplan, I. (2012). The effects of some boron compounds against heavy metal toxicity in human blood. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64, pp. 93-101.

Tzubery, A., Tshuva, E.Y. (2011). Trans Titanium(IV) Complexes of Salen Ligands Exhibit High Antitumor Activity. *Inorganic Chemistry*, 50, pp. 7946-7948.

Vinageras, E.N., Carrillo, C.C., Viada, C., Suárez, R.B., Nuño, C.G., González, J.G. (2008). Tratamiento del carcinoma de células pequeñas del pulmón y supervivencia a 5 años. *Cancer Biology and Therapy*, pp. 1-11.

Walsh, T. R. (2011). New Delhi metallo-beta-lactamase-1: detection and prevention. *Canadian Medical Association Journal*, 183(11), pp. 1240-1241.

Wang, F., Habtemariam, A., Van der Geer, E.P.L., Fernández, R., Melchart, M., Deeth, R.J., Aird, R., Guichard, S., Fabbiani, F.P.A., Casal, P.L., Oswald, L.D.H., Jodrell, D., Parsons, S., Sadler, P.J. (2005). Controlling ligand substitution reactions of organometallic complexes: tuning cancer cell cytotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(51), pp. 18269-18274.

Wannmacher, L. (2004). Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana. *Uso racional de medicamentos*, 1(4), pp. 1-6.

Wheate, N.J., Walker, S., Craiq, G., Oun, R. (2010). The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Danton Transactions*, 39, pp. 8113-8127.

Wolterbeek, HT., Verburg TG. (2001). Predicting metal toxicity revisited: general properties vs. specific effects. *The Science of Total Environment*, 279, pp. 87-115.

Zanella, S.G., Sarsina, P.S. (2013). Personalization of multiple sclerosis treatments: using the chelation therapy approach. *Case Report*, 9(4), pp. 244-248.

Zhang, C.X., Lippard, S.J. (2003). New metal complexes as potential therapeutics. *Current Opinion in Chemical Biology*, 7, pp. 481-489.

Zung, S., Michelon, L., Cordeiro, Q. (2010). O uso do lítio no transtorno afetivo bipolar. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, 55(1), pp. 30-37.