

## CONSIDERAÇÕES SOBRE A QUÍMICA BIOINORGÂNICA MEDICINAL

### *About Medicinal Bioinorganic Chemistry*

Anna M. C. Benite<sup>1\*</sup>; Sérgio de Paula Machado<sup>2</sup>; Eliezer J. Barreiro<sup>3</sup>.

*Recebido em 12/05/2007 - Aceito em 09/11/2007*

<sup>1</sup>Laboratório de Pesquisa em Ensino de Química, Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Campus II – Samambaia, Rodovia Goiânia – Nerópolis, Caixa Postal 131, 74000970 Goiânia-Go.

<sup>2</sup>Laboratório de Química Inorgânica Computacional, Departamento de Química Inorgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CT, Bloco A, Ilha do Fundão, Cidade Universitária, 21945-970 Rio de Janeiro – RJ

<sup>3</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CCS, Bloco B-subsolo, Ilha do Fundão, Cidade Universitária, 21944-910 Rio de Janeiro – RJ

\* Autor para correspondência e-mail: [anna@quimica.ufg.br](mailto:anna@quimica.ufg.br)

**RESUMO:** Muitos processos vitais necessitam de íons metálicos, incluindo a respiração, fixação de nitrogênio, fotossíntese, transmissão nervosa, contração muscular, além de muitas reações metabólicas, desenvolvimento, crescimento, transdução de sinal e proteção frente a agentes mutagênicos. Desta forma, a Química Bioinorgânica Medicinal constitui a interface de muitas áreas das clássicas química inorgânica, biologia e medicina. Este trabalho apresenta uma breve discussão sobre o enorme desenvolvimento da Química Bioinorgânica Medicinal através da caracterização de suas principais atividades e da importância terapêutica destas. São apresentados tópicos tais como íons metálicos nas patologias, interações de metalo fármacos, metais presentes em fármacos quimioterápicos e radioisótopos em medicina.

**PALAVRAS-CHAVE:** química medicinal, coordenação, metalo fármacos.

**ABSTRACT:** Many vital processes require metal ions, including respiration, nitrogen fixation, photosynthesis, nerve transmission, muscle contraction, much of metabolism, development, growing, signal transduction and protection against mutagenic agents. Thus the bioinorganic medicinal chemistry constitutes the interface of the more classical areas of inorganic chemistry, biology and medicine. This paper presents a brief discussion about the enormous development of the bioinorganic medicinal chemistry by identifying the principles current activity and importance in a consistent order. Topics include metal ions in disease, metal drug interaction; metal based chemotherapeutic drugs and radioisotopes in medicine.

**KEYWORDS:** medicinal chemistry; drug; coordination; metals.

### INTRODUÇÃO

A Química Bioinorgânica estuda as funções, metabolismo e aplicações de íons inorgânicos e seus complexos em sistemas biológicos, correlacionando a atividade biológica apresentada por um sistema inorgânico com suas características estruturais e eletrônicas (QUE JR & BANCI, 2002). Está focada em dois objetivos principais:

- o estudo de elementos inorgânicos de ocorrência natural em sistemas biológicos;
- e a introdução de metais (do grego “*metallon*” = minas, minerais) em sistemas biológicos através da utilização de metalofármacos (MONGE et al., 2000; FARRELL, 2002).

Seus objetivos a conferem caráter interdisciplinar que engloba disciplinas, como a farmacologia, biologia molecular, biologia celular, ecologia química, química ambiental e fármacos (SADLER, 1991).

A Química Bioinorgânica Medicinal, por sua vez, tem como característica seu caráter multidisciplinar que conecta a química inorgânica, a biologia, a bioquímica e a química medicinal propriamente dita (GRAY, 1983; BRODERICK & COUCOUVANIS, 2003). Visto que, os elementos químicos desempenham papéis cruciais em processos biológicos, e muitos compostos orgânicos, usados na medicina como fármacos, não possuem mecanismo de ação puramente orgânico; alguns são ativados ou biotransformados por íons metálicos incluindo metaloenzimas (MEZ), outros têm efeito direto ou indireto de íons metálicos no metabolismo (Lippard, 1994).

Desta forma, a Química Bioinorgânica Medicinal se desenha como nova e importante parte da química contribuindo para o desenho de novos agentes terapêuticos (Figura 1) (WILLIAMS, 1990).

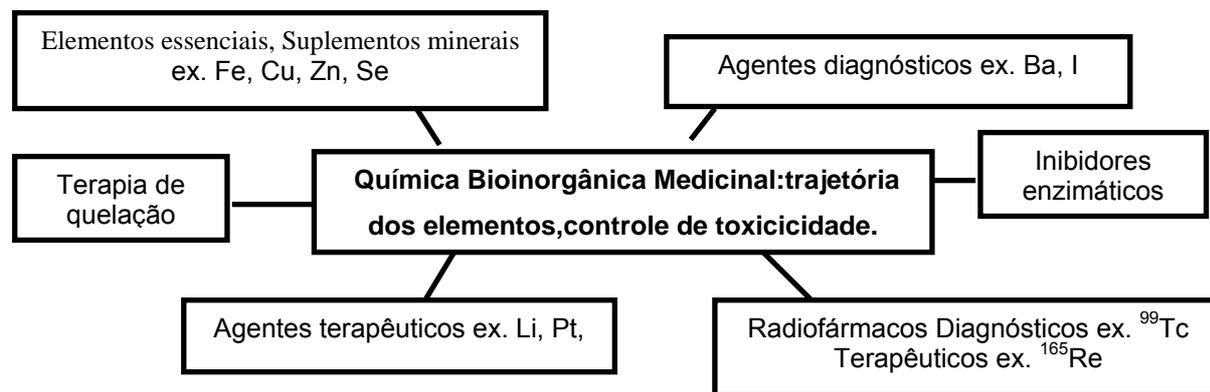


Figura 1 – Algumas das principais áreas de atuação da Química Bioinorgânica Medicinal.

### METALO-BIOMOLÉCULAS: PROPRIEDADES E FUNÇÕES

Os metais essenciais em processos metabólicos são relativamente mais abundantes que os outros (TAKANO et al., 2001). Surge então uma pergunta: Por que a natureza selecionou alguns metais em detrimento de outros? A atividade biológica de um elemento metálico é ditada por uma combinação de sua abundância relativa e sua biodisponibilidade. Isto explicaria, por exemplo, a pequena participação do alumínio que é o metal mais abundante da crosta terrestre em processos biológicos notáveis. O Al apesar de apresentar uma abundância relativa extremamente significativa só se encontra disponível na crosta terrestre, um ambiente altamente oxidante, nos seus estados de oxidação mais altos na forma de óxidos e hidróxidos insolúveis em pH fisiológico 6-8, o que acarretará na baixa disponibilidade para ser incorporado ao metabolismo celular (FINNEY & O'HALLORAN, 2003).

Um outro exemplo significativo de um metal muito abundante que não apresentam função biológica expressiva é o titânio. Sua utilização biológica é limitada por conta da dificuldade de solubilizá-lo em seu estado de oxidação mais comum, isto é  $Ti^{4+}$ .

Íons metálicos, enquanto elementos essenciais funcionam como um componente isolado ou em associação com uma molécula orgânica e muito freqüentemente com uma enzima (Figura 2).

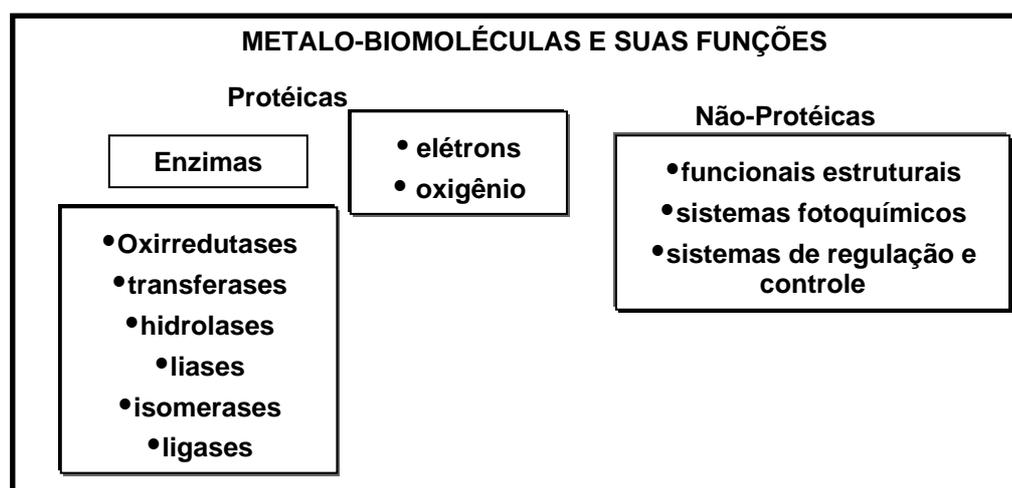


Figura 2– Distribuição dos metais na constituição das metalobiomoléculas.

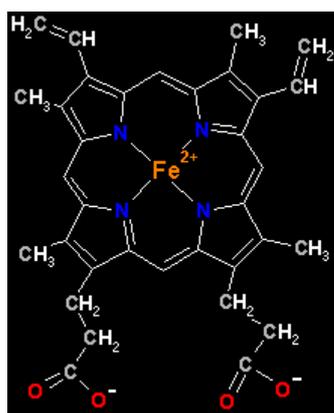
Os metais apresentam participação efetiva na constituição protéica desempenhando assim, uma ampla variedade de funções associadas com a manutenção da vida:

#### Transporte de oxigênio

Uma função realizada unicamente por metaloproteínas é a respiração. Metaloproteínas que realizam o transporte de oxigênio, sua fixação e estocagem contêm ferro ou cobre. Existem três classes de proteínas transportadoras de oxigênio: a família hemoglobina-mioglobina (Fe), as hemocianinas (Cu) e as hemeritinas (Fe) (SOLOMON et al., 2000).

O mecanismo de transporte de oxigênio na hemocianina acontece quando ocorre uma transferência eletrônica com a redução do oxigênio para peróxido seguido da oxidação dos seus íons de cobre (I). Já na hemoglobina (transportador) ou mioglobina (armazenador) o mecanismo de ligação do oxigênio envolve somente interações entre os orbitais  $d_{xz}$  e  $d_{yz}$  preenchidos do ferro (II) e o orbital  $\pi$  vazio do oxigênio (retrodoação), além da ligação  $\sigma$  normal, uma vez que a degenerescência dos orbitais  $\pi$ -antiligantes do oxigênio é devido ao ângulo de ligação entre o grupo heme- $O_2$ .

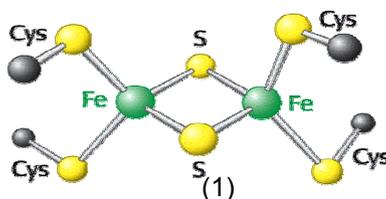
Nestas proteínas existe um delicado balanço encontrado através da ligação da molécula de  $O_2$  com o átomo central de ferro ou cobre, sem sofrer transferência eletrônica ou redox irreversível, conduzindo a clivagem e concomitante oxidação química da ligação O – O. Na hemoglobina e mioglobina o sítio de ligação de oxigênio é um complexo Fe – porfirina que sofre mudanças estruturais para ligar  $O_2$  (Figura 3). A hemocianina é encontrada em alguns moluscos e artrópodes (SOLOMON et al., 2000).



**Figura 3** – Estrutura da hemoglobina: o sítio de ligação de oxigênio é um complexo Fe- porfirina.

### Transporte de elétrons

Íons metálicos em diferentes estados de oxidação Fe(II)/Fe(III), Cu(I)/Cu(II), Mo(IV)/Mo(V)/Mo(VI) são utilizados pelos organismos vivos para o transporte de elétrons. A transferência é efetuada de um agente redutor para um oxidante (1) (KHANDELWAL, 1987).



### Função estrutural dos íons metálicos

Muitas famílias de proteínas que regulam a expressão genética contêm o íon  $Zn^{+2}$ . Por exemplo os fatores da transcrição contêm um elemento funcional chamado de “Zinc-Finger”, composto de aproximadamente 30 aminoácidos ao redor do íon zinco. O conceito de “Zinc-Finger” explica a atividade do zinco na expressão genética e na função endócrina e o mecanismo de ação envolve os efeitos do mineral na síntese de DNA e RNA e na divisão celular.

As MEZ são uma subclasse de metaloproteínas que realizam funções catalíticas específicas. O componente metálico de uma metaloenzima pode: manter a integridade estrutural da proteína; ligar-se ao substrato, co-enzima ou ambos na estrutura enzimática ou participar das reações catalíticas e sofrer redução ou oxidação durante reações de transferência de elétrons (HELLINGA, 1998).

A Tabela I resume algumas reações catalisadas por MEZ agrupadas por suas funções. Dentro de cada categoria existem muitos centros metálicos chaves que podem catalisar a transformação química necessária. A razão desta diversidade de metais é justificada pela história da evolução humana, mas também inclui a biodisponibilidade (CHRISTIANSON, 1997).

**Tabela I** – Alguns exemplos de catálise enzimática específica de promovida por íons metálicos.

Molécula reagente	Íon metálico	Enzimas
Glicose, ribose	Co em $B_{12}$	Rearranjos
$CO_2$ , $H_2O$	Zn	Anidrase carbônica
Ésteres de fosfato	Zn	Fosfatases alcalinas
	Fe, Mn	Fosfatase ácida

$N_2$	Mo, Fe	Nitrogenase
$NO_3^-$	Mo	Nitrato redutase
$SO_4^{2-}$	Mo	Sulfato redutase
$CH_4, H_2$	Ni, Fe	Metanogenesi
$O_2 \rightarrow H_2O$	Fe	Citocromo oxidase
	Cu	Lacase
Inserção de O	Fe	Citocromo P-450
$SO_3^{2-}, NO_2^-$	Fe	Redutases
$H_2O \rightarrow O_2$	Mn	Sistema de geração de oxigênio em plantas
$H_2O_2/Cl^-, I^-$	Fe, Se	Catalase, peroxidase
$H_2O/urea$	Ni	Urease

## METALENZIMAS E SUAS FUNÇÕES.

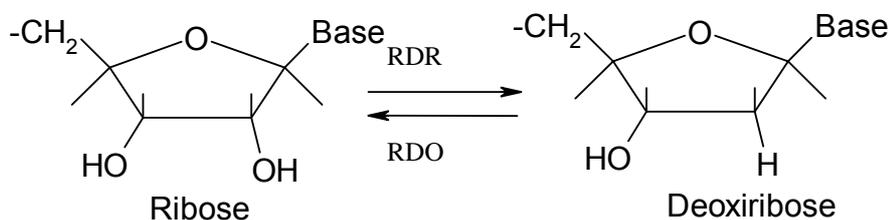
**Enzimas hidrolíticas:** estas proteínas catalisam as reações de transferência de grupos funcionais para a água (CAMERON & BAIRD, 2001): e.g. a carboxipeptidase e a anidrase carbônica que catalisam a hidrólise da carbonila e apresentam em seu sítio ativo  $Zn^{2+}$ . Nestas enzimas o íon metálico atua promovendo a diminuição do pKa dos substratos coordenados a ele através de átomos de oxigênio, visto que, zinco divalente não está prontamente disponível a realização de processos redox.

**MEZ protetoras:** enzimas que catalisam reações que envolvem oxidação ou redução do substrato. Estas reações estão geralmente relacionadas a um processo redox de 2 elétrons: e.g. a catalase e a superóxido dismutase (Gray, 2003).

**Dehidrogenases:** a dehidrogenação constitui um outro processo redox de 2 elétrons. A remoção de  $2e^-$  e  $2p$  é equivalente a perda de uma molécula de dihidrogênio do substrato: e.g. a álcool dehidrogenase do fígado que apresenta no seu sítio ativo  $Zn^{2+}$  e catalisa a formação de acetaldeído a partir de álcool. Dehidrogenases são sistemas complexos que geralmente envolvem clusters Fe-S e Ni (MASON & MOORE, 1982).

Nos processos redox de 2 elétrons os sítios catalíticos enzimáticos geralmente são dinucleares e estes centros metálicos funcionam como cofatores mediando transferência eletrônica. Porém não podemos generalizar esta afirmação, já que existem várias proteínas mononucleares que são capazes de promover a oxidação de substratos orgânicos com a redução de oxigênio a peróxido de hidrogênio, tais como: as galactose-oxidases, amino-oxidases, entre outras. E, por outro lado, existem também várias enzimas dinucleares que catalisam reações de oxidação e que não podem ser consideradas como cofatores num processo de transferência eletrônica, tais como as tirosinases. Estas enzimas dinucleares de cobre são capazes de coordenar a molécula de oxigênio, ativando-a e promovendo desta maneira a oxidação de fenóis e catecóis, e portanto não pode ser considerada como cofator.

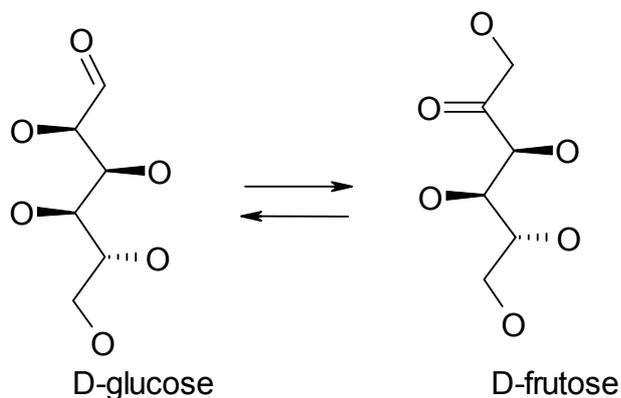
**Metalo-nucleotídeos:** as células contêm uma quantidade muito pequena de deoxinucleotídeos, os blocos para construção do DNA. Para iniciar a replicação, ribonucleotídeos são primeiro reduzidos, a deoxiribonucleotídeos por uma enzima desta classe de MEZ chamadas ribonucleotídeos redutases (RDR), que removem átomos de oxigênio do substrato sendo assim responsáveis pelo primeiro passo na biossíntese do DNA (Esquema 1) (MASON & MOORE, 1982).



ESQUEMA 1.

MEZ envolvidas em biossíntese de DNA também apresentam sítios catalíticos com a presença de centros metálicos dinucleares os quais estima-se apresentarem função inicial de geradores de radicais e logo após redução involuntária atuarem como regeneradores destes radicais.

**Isomerização:** muitas transformações biológicas não envolvem nenhuma mudança no estado de oxidação do substrato, mas apenas rearranjos, e.g., glicose isomerase - que converte D-glucose em D-frutose e a aconitase que converte o citrato a isocitrato no ciclo de Krebs (ácido tricarbóxico) (Esquema 2). Esta enzima é ativada pela adição de ferro como agente redutor. Mudanças no carbono 1,2 necessitam do cofator B-12 (este cofator é um complexo alquil cobalto III).] (GRAY, 2003).



ESQUEMA 2.

Frequentemente enzimas que necessitem da vitamina B12 ou seus derivados como cofator utilizam radicais livres presentes no meio extracelular para através de clivagem homolítica da ligação Co- C obterem energia para realizarem catálise.

**Fixação de nitrogênio:** enzimas que catalisam a redução de  $\text{NO}_3^-$  (nitrato) a  $\text{NO}_2^-$  (nitrito) para absorção de  $\text{N}_2$  pelas plantas verdes e no sítio ativo apresentam molibidênio (ZHANG & LIPPARD, 2003).

**Fotossíntese:** os fotocomplexos PSI e PSII envolvidos na catalise da redução de oxigênio e uma molécula de água, apresentam em seus sítios ativos cobre e ferro. Nos processos redox que envolvem muitos elétrons exemplificados acima, os íons metálicos através de movimentação eletrônica geram energia para criar um gradiente eletroquímico de prótons através da membrana celular, onde este gradiente é convertido a energia química, usando a fosforilação de ADP a ATP, e finalmente, esta energia impulsiona processos redox (ZHANG & LIPPARD, 2003).

Em moléculas não-proteicas as principais funções dos íons metálicos são: funções estruturais- nos organismos superiores o fosfato de cálcio participa na formação de estruturas ósseas. Nos outros organismos, a função estrutural está associada com  $\text{SiO}_2$  ou carbonato de cálcio; sistemas fotoquímicos: PSI /PSII e sistemas de regulação e controle: contração de músculo liso, bombas sódio/potássio, regulação osmótica (ZHANG & LIPPARD, 2003).

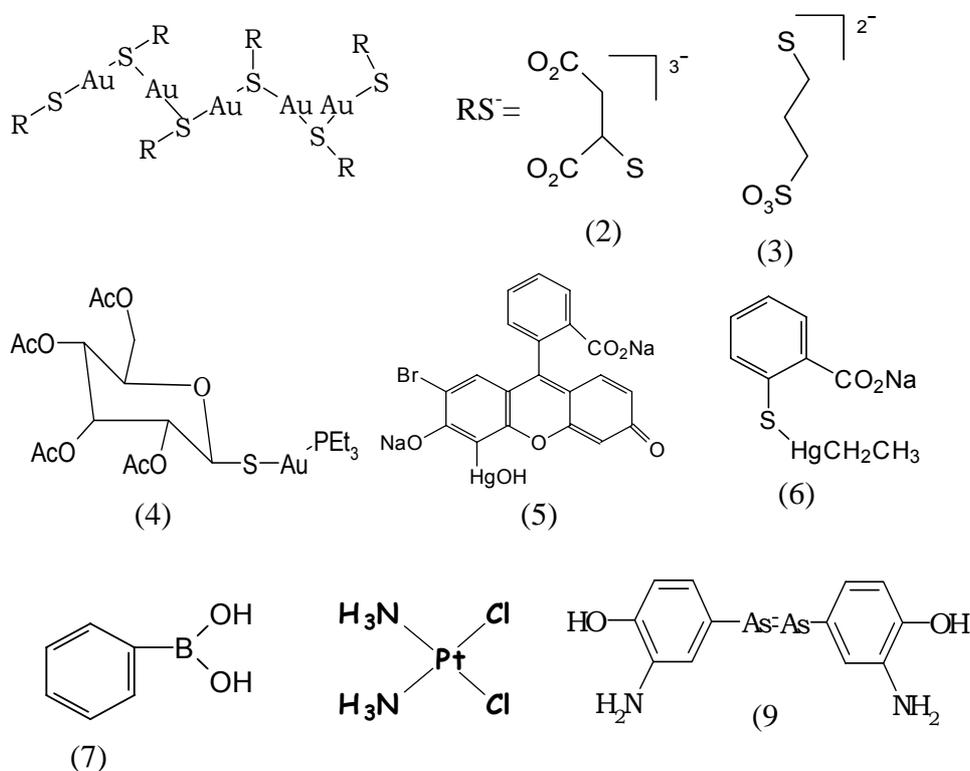
### UM BREVE HISTÓRICO SOBRE A UTILIZAÇÃO DE METAIS EM MEDICINA.

A utilização de metais em medicina existe há quase 5000 anos (ORGIV & ABRAMS, 1999; METZLER-NOLTE, 2001). O uso do ferro e cobre pode ser detectado nesta época por Gregos e Hebreus através dos manuscritos destas civilizações, relatando sua utilização nas construções de templos e fortalezas (STOCHEL et al., 1998). Em 3500 a.C. os Egípcios usavam o cobre para esterilizar água, embora nenhuma eficácia terapêutica tenha sido determinada para este uso (MERCHANT, 1998). Vários fármacos à base de ferro foram utilizados no Egito cerca de 1500 a.C, quando ao mesmo tempo foi descoberto que zinco promovia a cura de feridas (STOCHEL et al., 1998).

As primeiras referências da utilização do ouro como agente terapêutico, surgem na medicina chinesa e árabe a 3000 a.C. como o elixir da vida, mais como resultado da sua preciosidade do que de suas atividades medicinais (CORNELIS et al., 1993). Bem mais tarde, no fim do século XIX, ROBERT KOCH demonstrou, claramente, os efeitos citotóxicos *in vitro* de sais de ouro ( $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$ ) contra o bacilo da tuberculose (GRAY, 2003). Desde então, vários sais de ouro foram amplamente utilizados, especialmente na Europa, para o tratamento da tuberculose até 1930 e atualmente na inflamação. O tratamento da artrite reumatóide com sais de ouro foi popularizado por Jacques Forestier em 1930. Apesar da incidência de efeitos colaterais, atualmente tiolatos de ouro e.g. aurotiomalato(2), aurotiopropanol sulfonato (3) administrados por via intramuscular e a aurofina(4) (2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-1-β-D-glucopiranosato trietilfosfina ouro I), administrada por via oral, são utilizados para o tratamento da artrite reumatóide (SOLOMON, 2000).

Escritos do século X referem-se à utilização de sais de mercúrio no tratamento de infecções, os quais também foram usados na Idade Média com o mesmo objetivo e no tratamento da epidemia de sífilis no século XVI (halogenetos, cianetos, óxidos e sulfuretos de mercúrio). No Renascimento (Europa) o cloreto de mercúrio também foi utilizado como diurético e a essência nutricional do ferro foi descoberta. Também foram usados sais de mercúrio com atividade anti-séptica local suave neste período tais como mercúriocromo (5) e mertiolato(6), que permaneceram em uso até o século XX. No mesmo século X foi relatado o uso de compostos químicos com atividade antimicrobiana e.g. nitrato de prata, compostos de boro: o ácido bórico e seus sais, e o ácido fenilbórico

(7), com atividade bactericida e sedativo. Descobertos quase de forma acidental os complexos de platina tem sido alvo de estudo por muitos grupos de pesquisa como candidatos a fármacos no combate ao câncer por conta do sucesso da cisplatina - cis-diclorodiaminoplatina(II) (8), particularmente ativa no tratamento do câncer de testículos e ovários (PERUSSI et al., 2003; REEDIJK et al., 1987).



O primeiro composto de coordenação, contendo platina, usado no tratamento do câncer foi a cisplatina, que foi sintetizada pela primeira vez em 1844 e recebeu o nome de cloreto de Peyrone. ROSENBERG (KIM et al., 2004), em 1964, descreveu sua atividade inibitória na divisão da *Escherichia coli*. Somente em 1970, sua eficácia no tratamento do câncer em humanos foi estabelecida (DESOIZE & MADOULET, 2002; DESOIZE, 2007). A cisplatina entra na célula face ao seu coeficiente de partição de -21,9 (log  $P_{ow}$ ) que permite sua difusão passiva e também existem evidências de transporte ativo, mediado por sua afinidade por transportadores de cobre, localizados na membrana citoplasmática de mamíferos. Detalhes sobre o seu mecanismo de ação permanecem não elucidados (DESOIZE & MADOULET, 2002).

Muitos metais e seus derivados complexados tem ações e propriedades que os tornam úteis como agentes terapêuticos. Por outro lado, níveis demasiadamente elevados destes metais resultam em distúrbios fisiológicos. No caso da cisplatina, sua toxicidade tem origem na sua ligação com o DNA e a formação de ligações cruzadas covalentes, que causam uma significativa distorção na estrutura helicoidal do DNA e resultam na inibição da sua replicação e transcrição (Figuras 4 e 5) (SADLER, 1991).

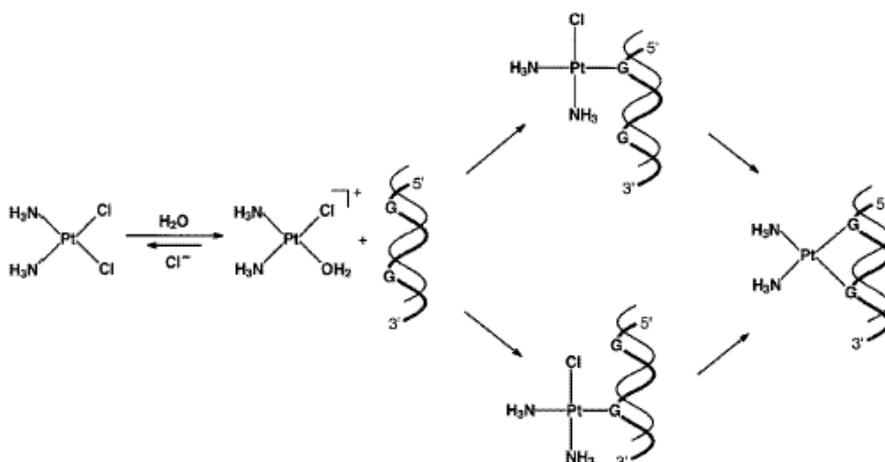
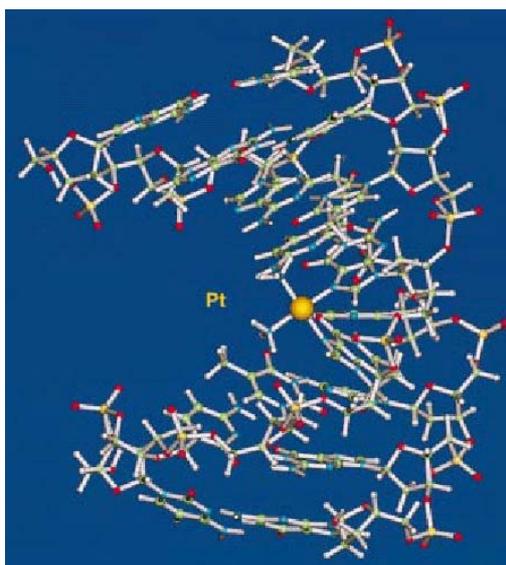


Figura 4 - Toxicidade da cisplatina associada à formação de ligações cruzadas com DNA.



**Figura 5** – Ligação da Platina com o DNA promovendo a deformação da conformação da estrutura helicoidal do DNA.

O primeiro estudo sobre a relação estrutura química e atividade biológica, deu-se na primeira década do século XX com o derivado inorgânico, arsfenamina (9) (Salvarsan ou Ehrlich 606- 3,3'-diamino-4,4'-dihidroxi-arsenobenzol) que foi usado para o tratamento da sífilis com muito sucesso (HALE, 1990). Compreender as propriedades medicinais dos compostos inorgânicos à luz da estrutura tem impulsionado o desenvolvimento da Química Bioinorgânica Medicinal.

#### A QUÍMICA BIOINORGÂNICA MEDICINAL TERAPÊUTICA

Neste item descreveremos alguns exemplos, de uso e aplicação de compostos de coordenação (metálicos) em medicina.

##### Complexos Metálicos que atuam no Sistema Cardiovascular

O complexo pentacianonitroferrato (II) (nitroprussiato de sódio  $\text{Fe}^{\text{II}}(10)$ ) baixo-spin é o único complexo metal-nitrosila utilizado clinicamente para controlar a pressão arterial (GLIDEWELL & JOHSON, 1987). Seus efeitos hipotensivos ficam evidentes dentro de segundos após infusão, e o decréscimo da pressão sanguínea é obtido usualmente dentro de um a dois minutos. Seu efeito terapêutico está relacionado à liberação do óxido nítrico, o qual relaxa o músculo liso vascular (BERMAN, 2006). A ativação em *in vivo* pode envolver a redução do  $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]^{3-}$ , liberando cianeto e formando  $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO})]^{2-}$  e posteriormente o óxido nítrico (CABANTCHIK *et al.*, 2000).

##### Complexos Metálicos utilizados como Agentes Antiinfeciosos

O antimônio tem sido usado com fins medicinais há muitos séculos. Complexos de  $\text{Sb}^{\text{III}}$  são geralmente mais tóxicos que os de  $\text{Sb}^{\text{V}}$ . Dois fármacos de  $\text{Sb}^{\text{V}}$ , N-metilglucamina antimonato (Glucantime®) e estibogluconato de sódio (Pentostam®), são clinicamente usados para o tratamento da leishmaniose, uma doença causada pelo protozoário intracelular *Leishmania Braziliensis*, que normalmente não leva o paciente à morte, mas, devido à graves lesões cutâneas e orofaríngeas, pode dificultar ou impedir a alimentação deste, diminuindo sua capacidade de trabalho e favorecendo o aparecimento de outras doenças, às vezes fatais (CABANTCHIK *et al.*, 1996).

O quelante de ferro desferrioxamina (Desferral®)(11) está clinicamente aprovado para o tratamento da malária. Seu mecanismo de ação está baseado na interrupção do ciclo do agente patogênico da malária, através da coordenação do  $\text{Fe}^{\text{III}}$ , dentro do vacúolo digestivo do parasita, formando um quelato estável que indisponibiliza o íon metálico para o desenvolvimento do metabolismo do parasita (KÖPF-MAIER & KÖPF, 1994).

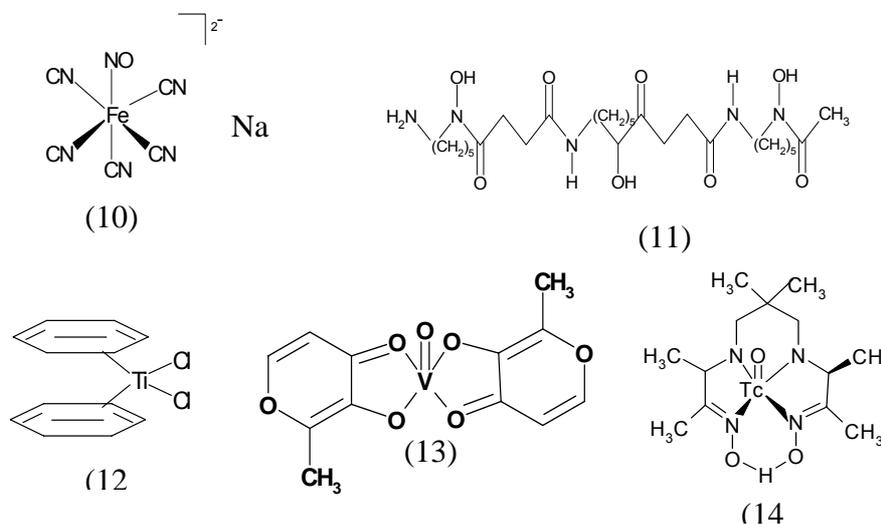
##### Complexos Metálicos utilizados como Agentes antitumor

A atividade anti-tumoral do dicloreto de titanoceno (12) foi identificada pela primeira vez em 1979 e desde então, as atividades de outros metalocenos (V, Nb, Mo, Fe, Ge e Sn) têm sido relatadas (CHRISTODOULOU, 1998). O dicloreto de titanoceno é ativo para uma diversidade de carcinomas humanos, incluindo carcinomas nos seios e gastrintestinais (MOHAN, 1987). Titânio forma ligações muito estáveis com a transferrina sérica humana, que permitem sua entrada nas células cancerígenas, onde será reduzido, por um gradiente de prótons ao atravessar a membrana citoplasmática, a  $\text{Ti}(\text{III})$  agente oxidante que causará morte celular (RICHARDSON, 2002).

##### Complexos Metálicos capazes de Biomimetizar a Insulina

Há 20 anos foi descoberto que  $\text{V}^{\text{V}}$  (vanadato) e  $\text{V}^{\text{IV}}$  (vanadila) podiam mimetizar alguns efeitos da insulina, estimulando a captação e oxidação da glicose, assim como síntese do glicogênio (KARMAKER S, *et al.*, 2007).

Complexos formados por vanádio e ligantes orgânicos apresentam freqüentemente baixa toxicidade e são solúveis em meio aquoso. O complexo bis-(maltolato) oxovanádio (IV) (BMOV) (13) é o único fármaco administrado, por via oral, com este propósito e é três vezes mais potente que seu sucessor na indústria farmacêutica, o VOSO<sub>4</sub>, administrado por via intramuscular (KRATOCHWIL et al., 1996).



### Fármacos com atividade anti-ulcerativa

Compostos de bismuto têm sido usados no tratamento de uma série de distúrbios gastrointestinais há mais de dois séculos. Incluem, nitratos, sais de salicilato e bismuto coloidal. Bismuto apresenta  $pK_a$  ca. 1,5 em água e uma forte tendência a formar *clusters* estáveis com pontes hidroxilo e oxo. Estes polímeros se depositam na superfície de úlceras onde atuam apresentando solubilidade frente a várias aminas presentes em enzimas e proteínas as quais se ligam e impedem replicação celular (BAXTER, 1994; TOTH et al., 1997). Existe porém, um grande debate científico sobre a eficácia da utilização destes compostos. Este é o caso dos compostos de bismuto, que fazem parte de uma classe de fármacos cujo mercado mundial alcança valores da ordem de US\$ 8 bilhões/ano. Entretanto, após a descoberta da *Helicobacter Pylori* em 1982, se estabeleceu que o tratamento adequado passava necessariamente pela administração de antibióticos. O uso do subsalicilato de bismuto, contudo, tem sido considerado inócuo (Canadian pharmaceutical association).

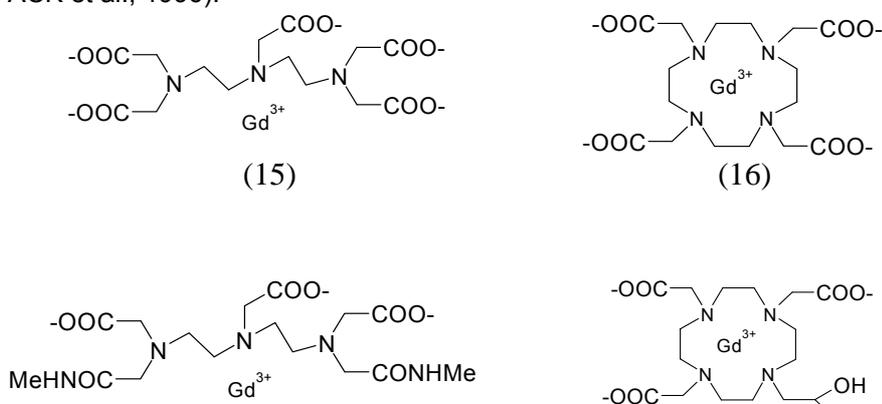
### Radiofármacos

Muito utilizados clinicamente são os núcleos radioativos metálicos não somente os emissores de raios- $\gamma$  de alta intensidade, especialmente <sup>99m</sup>Tc e <sup>201</sup>Tl, <sup>111</sup>In, <sup>67</sup>Ga, <sup>51</sup>Co, <sup>51</sup>Cr, e <sup>169</sup>Yb para imagens em diagnósticos, mas também emissores  $\beta$ , por exemplo, <sup>89</sup>Sr, <sup>153</sup>Sm, e <sup>186</sup>Re, para terapia. Muitos radiofármacos baseados em <sup>99m</sup>Tc são utilizados na previsão de diagnósticos clínicos, dentre eles o complexo [<sup>99m</sup>TcV(*dl*-hm-pao)], Ceretec®(14) é um dos melhores exemplos do sucesso de agentes de perfusão para o diagnóstico de traumatismo no cérebro (KUHN, 1990).

### Complexos Metálicos utilizados como Agentes contrastantes

Imagens de ressonância magnética representam, atualmente uma poderosa ferramenta em diagnósticos clínicos (AIME, et al., 2006). As doenças podem ser detectadas pelas diferenças apresentadas entre tecidos normais e patogênicos pela administração de agentes paramagnéticos externos, agentes contrastantes, em ressonância <sup>1</sup>H RMN (principalmente de H<sub>2</sub>O). Muitos destes agentes contrastantes contêm Gd(III), Mn(II) ou Fe(III), íons que tem um grande número de elétrons desemparelhados (PETERS, et al., 1996).

Quatro complexos de Gd(III) foram aprovados para uso clínico e tem sido amplamente utilizados, por exemplo, na detecção de anormalidades na circulação sanguínea do cérebro: o gadopentato de dimeglumina-Magnevist®(15), o gatoreto de meglumina- Dotarem®(16), a gadodiamida- Omniscan® (17) e o gadoteridol-Prohance® (18). Todos estes agentes são extracelulares e difundem-se rapidamente através do espaço intersticial do cérebro (TSAFACK et al., 1996).



## OUTRAS APLICAÇÕES DE METAIS EM MEDICINA.

Em Psiquiatria, sais de lítio, tais como carbonatos, sulfatos e citratos são utilizados no tratamento da desordem psíquica bipolar, em particular de psicose maníaco-depressiva, desordens emocionais na adolescência e patologias psíquicas agressivas. Lítio atua afetando a hidrólise do inositol fosfolipídico devido a inibição da inositol-1-fosfatase e assim inibe também a adenilato ciclase (COHEN, 2007).

Al(III) e Zr(IV) combinados a óxidos, carboxilatos e hidróxidos são amplamente utilizados com matéria-prima na indústria de anti-transpirantes e adstringentes (SCHWIERT, et al., 1999).

A indústria de antiácidos e anticonvulsivos utiliza carbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ) e carbonato de magnésio ( $\text{MgCO}_3$ ) assim como Al (III) e Bi(III) como matéria-prima (COHEN, 2007).

Sais de cobre derivados de salicilatos e aminoácidos apresentam atividade antiepiléptica (BLOWER, et al., 2007).

Complexos de Cobalto(II) são utilizados como sensibilizadores de radiação e aumentam a eficiência da radioterapia (AHAMD, et al., 2006).

O controle da acumulação e remodelagem dos ossos é regido pelo metabolismo de cálcio (VAN ELDIK, 2007).

Metais têm sido utilizados cada vez mais numa área que tem crescido espantosamente nas últimas décadas – diagnósticos médicos. Exemplo: o sulfato de bário é comumente utilizado como contrastante em Raios X do trato gastrointestinal e o número de metais utilizados como radioisótopos é bastante expressivo (VAN ELDIK, 2007).

## CONCLUSÕES

Neste artigo procuramos apresentar uma breve descrição sobre o crescente desenvolvimento da Química “Bioinorgânica Medicinal” que pode datar em sua concepção o começo da ciência moderna e interdisciplinar.

No início do século dezoito a química permanecia dividida em “orgânica”, que incluía somente as substâncias isoladas dos organismos vivos, e “inorgânica”, a química da “matéria morta”. Esta distinção perdeu o sentido depois da síntese de Wöhler da uréia “orgânica” a partir do cianeto de amônia “inorgânico” em 1828. O desenvolvimento, de processos analíticos, no início do século dezenove, revelou o caráter de essencialidade de elementos inorgânicos enquanto componentes dos sistemas vivos. Desta forma, também corroborando para o fim da distinção. Alguns exemplos bem conhecidos incluem a extração de carbonato de potássio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) de plantas e complexos contendo ferro  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  do sangue de animais em meados do século XIX.

Esforços para elucidar o mecanismo de reação que envolve a participação de elementos inorgânicos com funções específicas em sistemas biológicos têm impulsionado o crescimento da Química Bioinorgânica Medicinal nos séculos XX e XXI.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Professores Carlos Alberto Mansour Fraga e Carlos Maurício R. Sant’Anna pela colaboração. À FAPERJ, CNPq, CAPES, FUJB, Fundação José Pelúcio Ferreira, Pronex pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, S.; ISAB, A.A.; ALI, S.; AL-ARFAJ, A.R. Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal base therapeutic agents. *Polyhedron*. v.25, p. 1633-1645, 2006.

AIME, S.; BOTTA, M.; ERMONDI, G. Gd-enhanced MR images of substrates other than water. *Magn. Reson. Imaging*. v. 10, p.849, 2006.

BAXTER, G.F. Physiologically based pharmacokinetic model for specific and nonspecific monoclonal antibodies and fragments in normal tissues and human tumor xenografts in nude mice. *Cancer Res*. v. 1528, p.1517-28,1994.

BERMAN, J.D. Development of miltefosine for the leishmaniasis. *Mini Rev Med Chem*. v.6, p.145-51,2006.

BLOWER, P.J.; WOOD, K.A; HONESS, D. J.; MAXWELL, R.J.; WILSON, J.; PAUL, R.L.; O'DOHERTY; MARDSEN, P.K.; SANGHERA, B. Evaluation of the Effects of Blood Flow on  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM Uptake in a Rodent Tumour Model. *Clinical Oncology*. v.19, p.S50, 2007.

BRODERICK, J.B.; COUCOUVANIS, D. Bioinorganic chemistry. *Curr. Opinion in Chemical Biology*. v. 7, p. 157-159, 2003.

CABANTCHIK, Z.I.; BREUER C.; HERSHKO, C. The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfusion Science*. v. 23 p. 185-192, 2000.

- CAMERON, B.R.; BAIRD, I. Metals in Medicine: a review of the symposium. *J. Inorg. Biochem.* v.83, p.233-236, 2001.
- CANADIAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, *CPS compendium of pharmaceutical and specialties*. 28<sup>th</sup> edition, 1993, Ottawa.
- CHRISTIANSON, D.W. Structural Chemistry and Biology of Manganese Metalloenzymes. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* v. 67, p.217-252, 1997.
- CHRISTODOULOU, C.V.; ELIOPOULOS, A.; YOUNG, A.; HODGKINS, L.; FERRY, D.R.; KERR, D.J. Second-line chemotherapy in small cell lung cancer in a modified administration of topotecan combined with paclitaxel: a phase II study *Br. J. Cancer.* v. 77, p.2088, 1998.
- COHEN, S.M. New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry. *Curr. Opin. Chem. Biol.* v.11, p.115-120, 2007.
- CORNELIS, R.; BORGUET, F.; KIMPE, J. D. Trace elements in medicine : Speciation: the new frontier *Anal. Chim. Acta.* v.283, p.183, 1993.
- DESOIZE, B.; MADOULET, C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* v. 42, p. 317, 2002.
- DESOIZE, B. Antibodies in cancer treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* v. 62, p. 23, 2007.
- FARRELL, N. Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview. *Coord. Chem. Rev.* v.232, p.1-4, 2002.
- FINNEY, L. A.; O'HALLORAN, T.V. Transition Metal Speciation in the Cell: Insights from the Chemistry of Metal Ion Receptors. *Science.* v. 300, p.931-936, 2003.
- GLIDEWELL, C.; JOHNSON, I.L. Definitive identification of the primary reduction product of the nitroprusside ion, pentacyanonitrosylferrate(2-), in aqueous solution. *Inorg. Chim. Acta.* v. 132, p.145, 1987.
- GRAY, H.B. Bioinorganic Electron Transfer Processes. *Inorg. Chim. Acta.* v.79, p.50-51, 1983.
- GRAY, H.B. Biological inorganic chemistry at the beginning of the 21<sup>st</sup> century. *PNAS.* v. 100, p.3563-3568, 2003.
- HALE, M. Pelvic Inflammatory Disease: Another Reason Not to Smoke *Am. J. Nurs.* v.90, p.61, 1990.
- HELLINGA, H. The construction of metal centers in proteins by rational design. *Folding & Design.* v. 3, p.R1-R8, 1998.
- KARMAKER S, SAHA TK, SAKURAI H. Investigation of a Cu(II)-poly(gamma-glutamic acid) complex in aqueous solution and its insulin-mimetic activity. *Macromol Biosci.* v.10, p:456-66, 2007.
- KRATOCHWIL, N.A.; ZABEL, M.; RANGE, K.J.; BEDNARSKI, P.J. Synthesis and X-ray Crystal Structure of *trans,cis*-[Pt(OAc)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(en)]: A Novel Type of Cisplatin Analog That Can Be Photolyzed by Visible Light to DNA-Binding and Cytotoxic Species *in Vitro J. Med. Chem.* v. 39, p. 2499, 1996.
- KHANDELWAL, S.; KACRU, D.N.; TANDON, S.K. Influence of Metal Chelators on Metalloenzymes. *Toxicol. Lett.* v.37, p.213-219, 1987.
- KIM, J.S.; LEE, J.M.; CHWAE, Y.J.; KIM, Y.H.; LEE, J.H.; KIM, K.; LEE, T.H.; KIMM, S.J.; PARK, J.H. Cisplatin-induced apoptosis in Hep3B cells: mitochondria-dependent and -independent pathways. *Biochem. Pharmacol.* v. 67, p. 1459, 2004.
- KÖPF-MAIER, P.; KÖPF, H. *Metal Compounds in Cancer Therapy*. Chapman & Hall, London, pp 109-146, 1994.
- Kuhn, W. Acute effects of anticonvulsant drugs on gonadotropin-stimulated and precursor-supported androgen production in the rat testis. *Angew. Chem.* v. 102, p.1, 1990.
- LIPPARD, S.J.; BERG, J.M. *Principles of bioinorganic chemistry*. University Science Books; California, USA, 1994, p16.

- MASON, B.; MOORE, C.B. *Principles of Geochemistry*. 4 ed. Wiley; New York 1982.
- MERCHANT, B. Gold, the Noble Metal and the Paradoxes of its Toxicology. *Biologicals*. v. 26, p. 49, 1998.
- METZLER-NOLTE, N. Labeling of Biomolecules for Medicinal Applications – Bioorganometallic Chemistry at Its Best. *Angew Chem. Int. Ed.* v.40, p.1040, 2001.
- MOHAN, M.; GUPTA, N.S.; CHANDRA, L.; JHA, N.K. Synthesis, Characterization and Antitumor Properties of Some Metal Complexes of 3- and 5-Substituted Salicylaldehyde 2-Pyridinylhydrazones. *J. Inorg. Biochem.* v.31, p.7, 1987.
- MONGE, A.; CHORGHADE, M.; ERHARDT, P.W.; GANELLIN, C.R.; KOGA, N.; LINDBERG, P.; PERUN, T.J.; TOPLISS, J.G.; TRIVEDI, B.K.; WERMUTH, C.G. Medicinal Chemistry in the development of societies. *Eur. J. Med. Chem.* v.35, p.1121-1125, 2000.
- ORGIV, C.; ABRAMS, M.J. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction. *Chem. Rev.* v.99, p.2201-2203, 1999.
- PERUSSI, J.R.; PALTOO, D.N.; TOPPIN, V.A.L.; CANADA, R.G. Synergism Between Dipyridamole and Cisplatin in Human Breast Cancer Cells *in vitro*. *Quim. Nova*. v.26, p.340, 2003.
- PETERS, J.A.; HUSKENS, J.; RABER, D.J. Lanthanide induced shifts and relaxation rate enhancements. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spec.*, v.28, p.283, 1996.
- QUE JR, L.; BANCI, L. Bioinorganic Chemistry. *Curr. Opinion in Chemical Biology*. v.6, p.169-170, 2002.
- REEDIJK, J.; FICHTINGER-SCHEPMAN, A.M.J.; OOSTEROM, A.T.V.; PUTTE, P. V. Medicinal applications of heavy-metal compounds. *Structure and Bonding* v.,67,p. 52, 1987.
- RICHARDSON, D.R. Iron Chelators as Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* v.42, p.267, 2002.
- SADLER, P.J. Metals in Medicine: Design and mechanism of action. *Adv. Inorg. Chem.* v.36, p.1-48, 1991.
- SCHWIERT, C.W.; MCCUE, J.P. Coordination compounds in medicinal chemistry. *Coord. Chem. Rev.* v. 184, p.67, 1999.
- SOLOMON, E. I.; BRUNOLD, T.C.; DAVIS, M.I.; KEMSLEY, J.N.; LEE, S.; LEHNERT, N.; NEESE, F.; SKULAN, A. J.; YANG, Y.; ZHOU, J. Geometric and Electronic Structure/Function Correlations in Non-Heme Iron Enzymes. *Chem. Rev.* v.100, p.235-349,2000.
- SOLOMON, E.I.; RANDALL, D.W.; GLASER, T. Electronic structures of active sites in electron transfer metalloproteins: contributions to reactivity. *Coord. Chem. Rev.* v.200, p.595, 2000.
- STOCHEL, G.; WANAT, A.; KULIS, E.; STASICKA, Z. Light and metal complexes in medicine. *Coord. Chem. Rev.* v.171, p.203, 1998.
- TAKANO, Y.; KUBO, S.; ONSIHI, T.; ISOBE, H.; YOSHIOKA, Y.; YAMAGUCHI, K. Theoretical studies on the magnetic interaction and reversible dioxygen binding of the active site in hemocyanin. *Chem. Phys. Lett.* v.335, p.395-403, 2001.
- TAKANO, Y.; KUBO, S.; ONSIHI, T.; ISOBE, H.; YOSHIOKA, Y.; YAMAGUCHI, K. Theoretical studies on the magnetic interaction and reversible dioxygen binding of the active site in hemocyanin. *Chem. Phys. Lett.* p. 335-395, 2001,
- TOTH, E.; BURAI, L.; BRUCHER, E.; MERBACH, A.E. Tuning water-exchange rates on (carboxymethyl)iminobis(ethylenenitrilo)tetraacetate (dtpa)-type gadolinium(III) complexes *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* v.9, p. 1587, 1997.
- TSAFACK, A.; LIBMAN, J.; SHANZER, A.; CABANTCHIK, Z.I. Chemical Determinants of antimalarial activity of reversed siderophores. *Antimicrob. Agents Chemother.* v.40 (9), p. 2160, 1996.
- VAN ELDIK, R. Fascinating inorganic/bioinorganic reaction mechanisms. *Coord. Chem. Rev. In Press, Corrected Proof, Available online 11 February 2007.*

WILLIAMS, R.J.P. Bio-inorganic chemistry: its conceptual evolution. *Coord. Chem. Rev.* v. 100, p.573-610, 1990.  
ZHANG, C.X.; LIPPARD, S.J. New metal complexes as potential therapeutics. *Curr. Opinion in Chemical Biology.* v.7, p.1-9, 2003.