

3 Natureza dos Íons Metálicos

3.1 Aspectos Químicos do Zinco

3.1.1 Descrição do Metal

O zinco é um metal de transição de número atômico 30, pertencente ao terceiro período da tabela periódica e localizado no Grupo 12 (IIB). Apresenta a seguinte distribuição eletrônica [Ar] $3d^{10} 4s^2$. O estado de oxidação mais comum é o +2, no qual ocorre a perda dos elétrons do subnível 4s [30-33].

3.1.2 Abundância e Ocorrência

O zinco ocorre na crosta terrestre na proporção de 132 ppm, em peso. É o vigésimo terceiro elemento mais abundante, imediatamente à frente do cobre [30].

Quando a Terra foi formada, o zinco foi depositado na forma de sulfetos. O sulfeto de zinco (ZnS) explorado comercialmente nos Estados Unidos como esfarelita e como blenda na Europa. Sua estrutura se assemelha à do diamante, sendo a metade dos sítios ocupados por enxofre (S) e a outra metade ocupado por (Zn). O intemperismo hidrotermal dos sulfetos levou à formação de depósitos de carbonatos e de silicatos. O carbonato de zinco ($ZnCO_3$) é outro minério de grande importância comercial [30].

3.1.3 Usos

O zinco é bastante utilizado no revestimento de objetos de ferro para evitar a corrosão. Uma fina película de zinco pode ser aplicada por eletrólise

(galvanização). Camadas mais espessas podem ser aplicadas mergulhando-se o objeto em zinco fundido.

O zinco também é utilizado na fabricação de ligas. A liga mais comum é o bronze, uma liga de cobre e zinco (com 20 a 50% de zinco). O zinco é o metal mais utilizado na fundição de peças metálicas. É também utilizado como eletrodos negativos de pilhas secas (células de Leclanché, células de mercúrio e células alcalinas de manganês) [30]. O óxido de zinco (ZnO) também é utilizado como pigmento branco em tintas. Este óxido é particularmente brilhante, pois absorve luz ultravioleta e a reemite como luz branca [31].

3.1.4 Propriedades Químicas

O íon zinco, em comparação com os elementos de transição típicos, exibe poucas propriedades semelhantes. O motivo para tanto é a presença de um nível d completo, não disponível, desta forma, para a participação em reações redox, mas agindo apenas como ácido de Lewis aceitando um par de elétrons e tornando-se um íon estável. Entre algumas características, podemos citar:

- a) O zinco não apresenta valência variável [31,32];
- b) Têm configuração d^{10} , não sendo possível a ocorrência de transições $d-d$. Por isso, muitos dos compostos desses elementos são brancos. Quando há a ocorrência de cor em um desses compostos, isso se deve a presença de transições de transferências de carga dos ligantes para o metal (os metais do Grupo 12 são menores e têm um maior poder polarizante que os metais do Grupo 2 [31,33]. Isso aumenta o grau de covalência e das ligações e também possibilita a ocorrência de transições de transferência de carga). Compostos que devem a sua cor às transições de transferência de carga são muito úteis na prática (para pigmentos) [30], porque suas absorções são mais intensas do que aquelas das transições $d-d$;
- c) O zinco é relativamente macio (segundo a classificação de Pearson) quando comparado com os demais metais de transição, provavelmente porque os elétrons d não participam das ligações [31,33];
- d) Os pontos de fusão e de ebulição são bastante baixos [31].

O único íon bastante similar ao zinco para ser um competidor para o uso pelos sistemas biológicos é o cátion bivalente cádmio, mas este íon metálico é um elemento muito mais raro do que o zinco e, assim, está menos disponível para a incorporação [31]. Entretanto, como o íon zinco é antagonizado pelo cádmio, em determinados casos, a deficiência de zinco pode ser a consequência de envenenamento crônico com cádmio. Na tabela 3.1 são enumeradas seis características especiais do íon zinco, ressaltando-se, desta maneira, a importância biológica deste íon em detrimento de outros íons metálicos [31]:

Tabela 3.1: Características especiais do íon zinco [31]

Características especiais do íon zinco	
1	Mais disponível do que Ni, Cd, Fe e Cu
2	Mais fortemente complexado do que Mn(II) e Fe(II)
3	Troca de ligante mais rápida do que Ni(II) e Mg(II)
4	Inativo do ponto de vista da oxi-redução quando comparado com Cu(II), Fe(II) e Mn(II)
5	Geometria de coordenação mais flexível do que Ni(II) e Mg(II)
6	Bom ácido de Lewis; entre os íons M^{2+} somente o Cu(II) é mais forte

O íon zinco forma complexos com ligantes doadores de oxigênio, de nitrogênio e enxofre, e também com haletos. Não são conhecidos complexos com ligantes formadores de ligação π , como CO, NO ou alcenos. Contudo, o íon zinco forma complexos com o íon cianeto (CN^-), por exemplo, $[Zn(CN)_4]^{2-}$. Os complexos de zinco geralmente são incolores e, como possuem configuração d^{10} , a energia de estabilização do campo cristalino é igual a zero [31].

Os complexos formados pelo zinco são geralmente tetracoordenados e tetraédricos. A geometria tetraédrica é bastante comum para os íons com configuração d^{10} . Apesar de existirem diversos complexos octaédricos de zinco, estes não são muito estáveis [30,31].

3.1.5 Ânion Tetraclorozincato $[\text{ZnCl}_4]^{2-}$

A tetracoordenação é encontrada em um grande número de compostos. Complexos tetraédricos de simetria aproximadamente T_d são favorecidos em relação a complexos com números de coordenação mais altos quando o átomo central é pequeno e os ligantes são grandes, como, por exemplo, cloretos (Cl^-), brometos (Br^-) e iodetos (I^-). Assim, as repulsões ligante-ligante anulam a vantagem energética associada à formação de um número maior de ligações metal-ligante. Dessa forma, a geometria apresentada pelo ânion tetraclorozincato é tetraédrica por se apresentar como a estrutura mais estável deste ânion, devido ao tamanho reduzido o íon zinco (que exibe raio iônico apreciavelmente menor que seu elemento correspondente do Grupo 2 – Ca^{2+} , devido a blindagem ineficiente da carga nuclear exercida pelos elétrons d) e ao grande raio iônico do ligante cloreto [31].

Apesar de não ser um ânion presente no meio biológico, o tetraclorozincato exibe geometria tetraédrica semelhante à geometria apresentada pelos ânions fosfatos em solução. Os ânions fosfatos são importantes sítios de coordenação das poliaminas no meio biológico [25, 34]. Desta maneira, o estudo deste ânion propicia tanto uma melhor compreensão sobre a química do íon zinco quanto um estudo detalhado a respeito das ligações das poliaminas com ânions de estrutura tetraédrica.

3.2 Aspectos Bioquímicos do Zinco

O íon zinco se apresenta como um componente estrutural e/ou funcional de várias metaloenzimas e metaloproteínas, participando de muitas reações do metabolismo celular, incluindo processos fisiológicos, tais como função imune, defesa antioxidante, crescimento e desenvolvimento [35,36]. Este íon apresenta concentração muito baixa na maioria dos órgãos, apesar disso, as metaloenzimas e metaloproteínas dependentes deste mineral estão distribuídas em todos os tecidos do organismo, desempenhando processos fisiológicos bastante importantes [36,37].

Dentre as aproximadamente trezentas enzimas das quais o íon zinco faz parte estão, a anidrase carbônica, que foi a primeira a ser descoberta, a

fosfatase alcalina, as carboxipeptases, a álcool desidrogenase, a superóxido dismutase, a proteína C quinase, a ácido ribonucléico polimerase e a transcriptase reversa do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) [38-40]. Na figura 2.1 podemos observar algumas reações catalisadas por enzimas de íon zinco [41]:

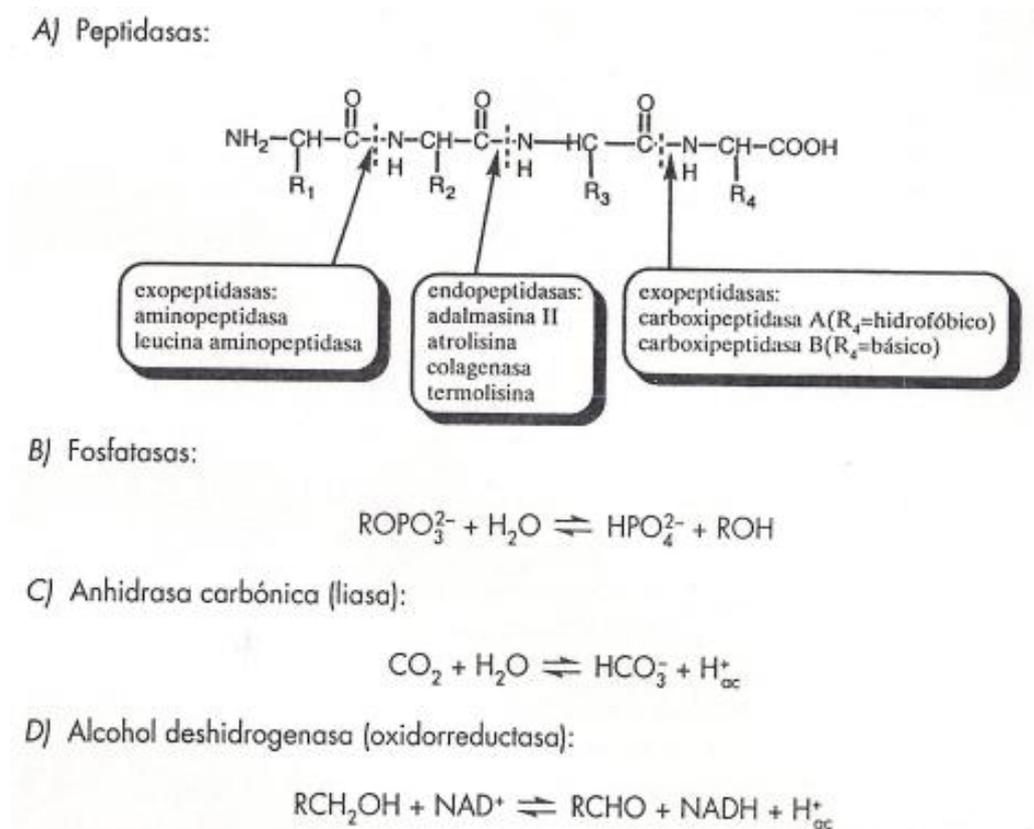


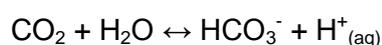
Figura 3.1: Algumas reações catalisadas por enzimas de íon zinco [41]

As enzimas deste mineral apresentam importância singular no meio biológico [41]. A seguir são citadas a ação específica de duas enzimas, a anidrase carbônica e a álcool desidrogenase, como forma de elucidar a importância biológica deste íon metálico.

3.2.1 Enzimas

3.2.1.1 Anidrase Carbônica

A anidrase carbônica é a enzima responsável pela catálise de uma reação aparentemente bem simples, mas de grande importância para o meio biológico, a conversão reversível de dióxido de carbono em bicarbonato, $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$, de acordo com o equilíbrio:



Esta enzima apresenta massa molecular de aproximadamente 300kDa e consta de uma única cadeia polipeptídica com 259 resíduos de aminoácidos. Além disso, a anidrase carbônica apresenta apenas um íon zinco por biomolécula. Abaixo se pode observar o sítio ativo da enzima. Uma molécula de solvente, H_2O ou OH^- , ocupa a quarta posição de coordenação e o íon zinco apresenta uma estrutura tetraédrica distorcida [5,37,41].

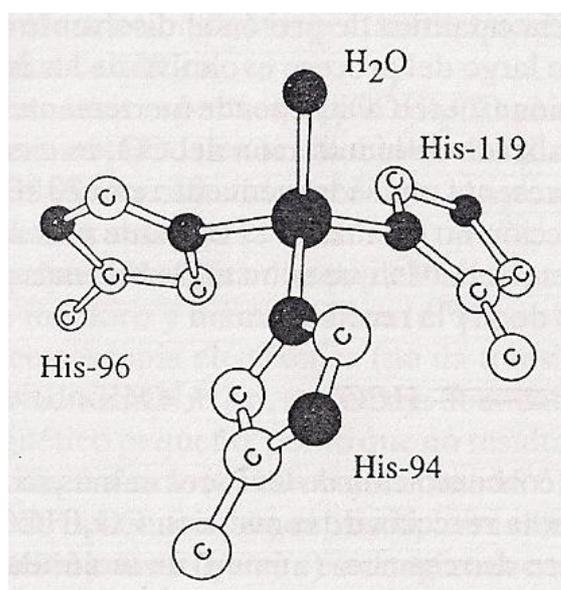
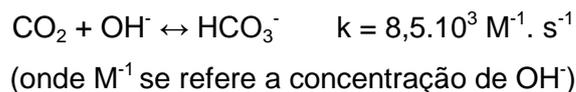


Figura 3.2: Sítio ativo da enzima anidrase carbônica [41]

O processo de conversão $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ é intrinsecamente dependente do pH. Em pH fisiológico, próximo a 7, a reação não catalisada de hidratação do CO_2 é cineticamente lenta, com $k = 3,5 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$. Entretanto, em $\text{pH} > 9$ a reação não catalisada é mais veloz devido ao ataque direto dos íons hidroxila do meio reacional, que é um nucleófilo mais forte que a água. A reação não catalisada, em $\text{pH} > 9$, pode ser descrita por [5,39,41]:



Por outro lado, a reação de conversão $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ catalisada pela anidrase carbônica II apresenta constante cinética, K_{cat} (número de moléculas de substrato transformadas para cada molécula de enzima em um segundo) de aproximadamente 10^6 s^{-1} , ou seja, em pH fisiológico a anidrase carbônica aumenta a velocidade de conversão em um fator de aproximadamente 10^7 [37].

A figura 3.3 apresenta a estrutura enzima anidrase carbônica. Abaixo, na figura 3.4, é possível observar o mecanismo catalítico da enzima [37,41,42].

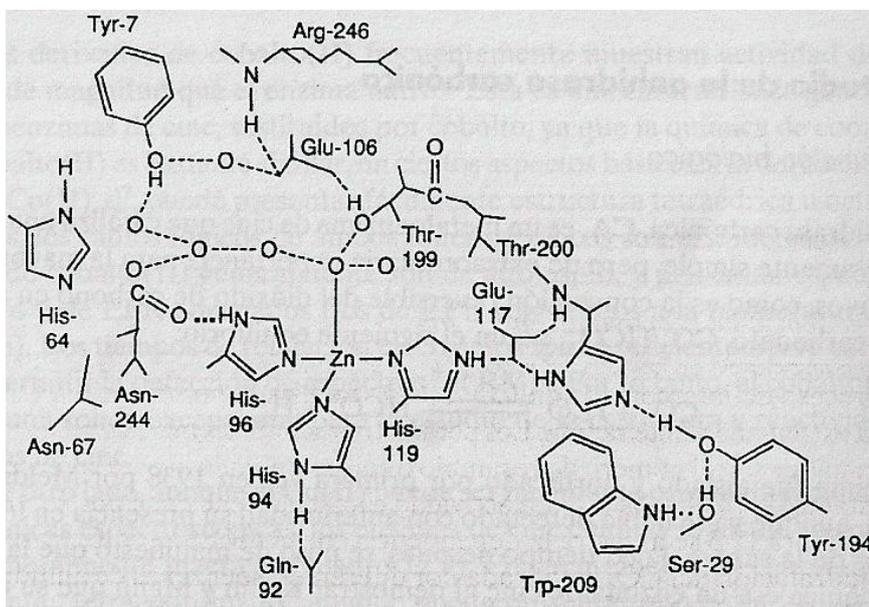


Figura 3.3: Estrutura enzima anidrase carbônica [41]

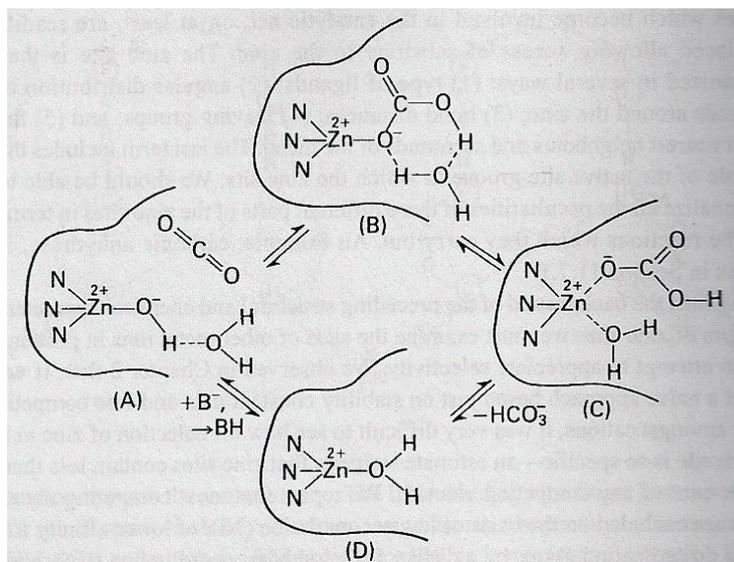


Figura 3.4: Mecanismo catalítico da enzima [37]

3.2.1.2 Álcool Desidrogenase

A enzima álcool desidrogenase é uma óxido-redutase que catalisa a oxidação de alcoóis primários e secundários a aldeídos e cetonas. Constitui-se como uma espécie dímica de 80kDa de massa molecular, formada por duas subunidades similares de aproximadamente 40kDa cada uma [39,41].

A álcool desidrogenase presente no fígado é responsável pelo metabolismo de praticamente todo o álcool ingerido, além daqueles naturalmente existentes no organismo humano. A cirrose hepática está geralmente associada a alterações no metabolismo do íon zinco [39].

Conforme citado acima a enzima álcool desidrogenase é uma óxido-redutase, ou seja, catalisa a oxidação de alcoóis. Entretanto, devido ao íon zinco não apresentar função redox, pois em geral, apenas apresenta apenas um estado de oxidação, a enzima álcool desidrogenase utiliza como coenzima o sistema NAD⁺/NADH (nicotina-adenina-dinucleotídeo), segundo a reação [41]:



Na figura 3.5, pode-se observar a oxidação esquemática promovida pela enzima álcool desidrogenase:

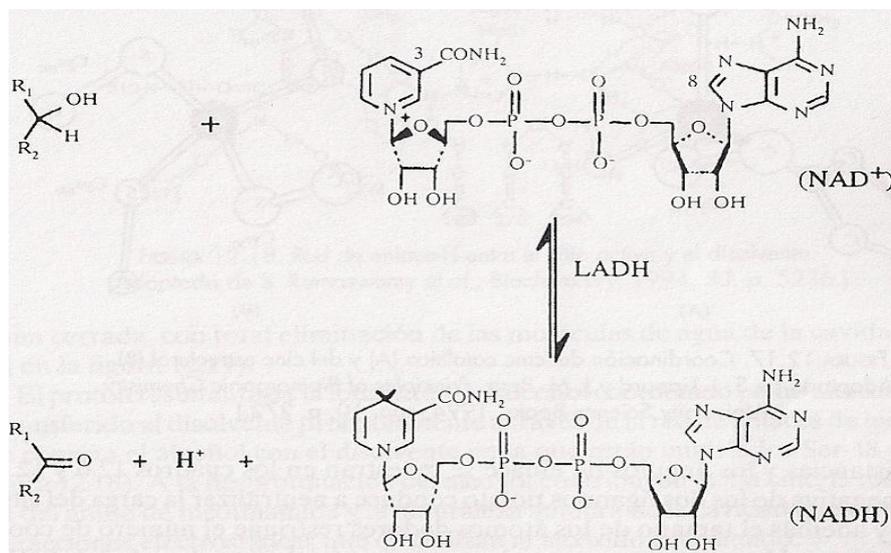


Figura 3.5: Oxidação de álcool catalisada pela álcool desidrogenase [41] (LADH: enzima presente no fígado)

Na estrutura da enzima, o íon zinco catalítico apresenta uma geometria tetraédrica distorcida e está ligado a um nitrogênio de histidina, a dois átomos de enxofre de cisteínas e a uma molécula de água ligada de forma lábil na quarta posição de coordenação. Na figura 3.6 é apresentada a coordenação do zinco catalítico e do zinco estrutural [39,41].

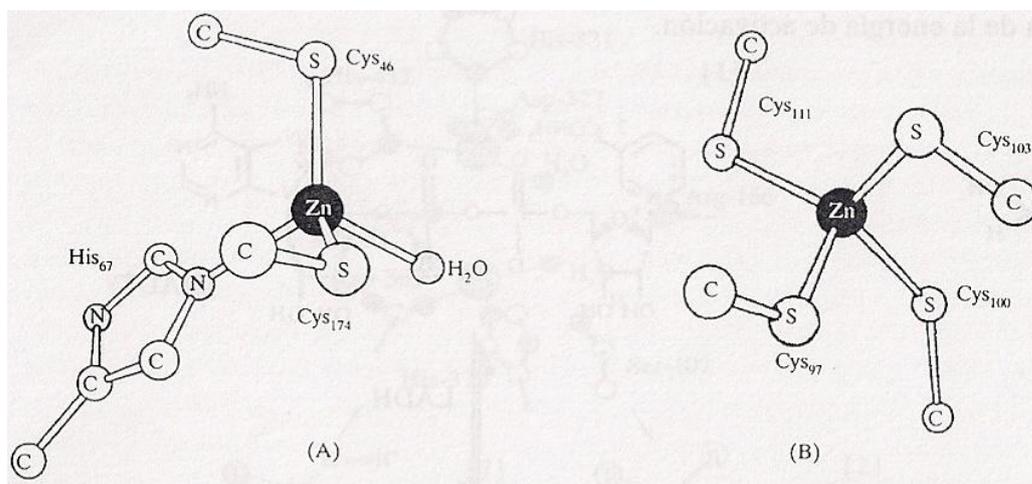


Figura 3.6: Coordenação do zinco catalítico (A) e do zinco estrutural (B) [41]

O íon zinco também desempenha importante função na organização polimérica de macromoléculas como DNA e RNA, e é imprescindível para a ação de enzimas envolvidas diretamente com a síntese de DNA e RNA, como por exemplo, a RNA polimerase. Este íon também tem ação na divisão celular, através da atividade da dioxitimidina quinase e adenosina (5') tetrafosfato (5')-adenosina. Erros na síntese ou falhas na função do RNA mensageiro parecem ser induzidos pela deficiência deste mineral. A diminuição na concentração do hormônio de crescimento (IGF-I) também é influenciada pela deficiência deste íon [35,39,40].

Estudos mostram o envolvimento do íon zinco na estabilização de membranas estruturais e na proteção celular, prevenindo a peroxidação de lipídios. O íon metálico também apresenta importante papel como antioxidante, manifestando-se por dois mecanismos: proteção dos grupos sulfidrilas contra a oxidação, como ocorre com a enzima δ -ácido aminolevulínico desidratase e na inibição da produção de radicais de oxigênio por íons metálicos como ferro e cobre. Este mineral participa da estrutura da enzima superóxido dismutase (SOD), sendo a atividade desta enzima reduzida pela sua deficiência [35,43,44].

Acredita-se que o envolvimento entre o íon zinco e os sinais de membrana na regulação hormonal, melhora a interação entre os hormônios e seus receptores, conforme observado no hormônio de crescimento e na prolactina [35]. A timulina, que é um hormônio imprescindível para a maturação e diferenciação de linfócitos T, apresenta em sua atividade biológica uma dependência do íon zinco, e pesquisas recentes mostram que há um importante papel deste íon metálico em relação com a timulina e a diferenciação da linhagem de células T no combate à infecções oportunistas. Evidências indicam que a suplementação com íon zinco reduz o impacto de muitas doenças, pois promove melhora do sistema imune [35,45,46].

No sistema nervoso central, encontram-se neurônios que apresentam elevadas concentrações de íon zinco em determinadas vesículas sinápticas. Esses neurônios são conhecidos como uma subclasse de neurônios glutamérgicos [35]. Estudos ainda não atribuíram um papel no córtex cerebral para essas vesículas contendo este íon metálico, entretanto, o fato deste íon estar presente nos botões sinápticos, pode implicar em um papel vital deste íon nesse sistema. Além disso, pesquisas mostram que o íon zinco está envolvido com o desenvolvimento cognitivo e, apesar do mecanismo exato não ser totalmente esclarecido, parece que este mineral é essencial na neurogênese, na

migração neuronal e nas sinapses, e sua deficiência pode afetar o desenvolvimento cognitivo em crianças [35,42,47].

Muitas pesquisas também têm sido desenvolvidas em relação à enzima conversora de angiotensina (ECA). A angiotensina se trata de uma metaloenzima dependente de íon zinco, binuclear, apresentando dois átomos deste metal em sua molécula. Essa enzima é encontrada nas paredes internas dos vasos sanguíneos e tem como principal função a regulação da pressão sanguínea pela conversão de angiotensina I em II, que é vasoconstritora [35].

A enzima conversora de angiotensina (ECA) também é encontrada nos testículos. Diferentemente do que ocorre com a enzima presente nos vasos sanguíneos, neste caso, a molécula possui apenas um átomo de zinco em sua estrutura e não apresenta função de regulação da pressão sanguínea. Os efeitos da deficiência de íon metálico, resultando na redução da atividade desta enzima, têm sido bastante explorados com relação à maturação testicular e fertilidade em geral. Pesquisas têm mostrado que ratos com dietas deficientes deste mineral têm uma menor atividade desta enzima nos testículos. Desta forma, evidencia-se que o íon zinco apresenta estreita relação com o sistema reprodutivo e sua presença no testículo é fundamental à espermatogênese [35].

Apesar de ser notadamente um mineral essencial à saúde, nos últimos anos a deficiência de íon zinco tem-se tornado um problema nutricional presente tanto em muitos países, tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento. A deficiência deste mineral causa inúmeras anormalidades no metabolismo, e esta tem como principais causas a ingestão inadequada, diminuição na absorção ou aumento na excreção urinária, presença de agentes na dieta que comprometem sua absorção (como fitatos), cirurgias no intestino, doenças renais, doença crônica no fígado, abuso de álcool, nutrição parenteral total sem adição de íon zinco e problemas genéticos [48,49].

Muitas manifestações clínicas devido a deficiência deste mineral no metabolismo podem ocorrer, entre elas podem ser ressaltadas o retardo no crescimento, hipogonadismo, alteração da resposta imune, dificuldade de cicatrização, aumento do risco de aborto, diarreia, perda de peso, alopecia e a prematuridade na gestação [47-50].

O quantitativo de íon zinco no organismo varia de 1,5 g a 2,5 g, estando presente em praticamente todos os órgãos. A concentração deste mineral nos músculos é de aproximadamente 300 µg/g e os ossos apresentam uma concentração entre 100 a 200 µg/g. Este mineral também é encontrado em órgãos como o pâncreas e os rins e em outros tecidos e fluidos corporais como a

próstata, os espermatozóides, os olhos, os cabelos e as unhas. Na coróide do olho e nos líquidos prostáticos, foram encontradas as concentrações mais altas observadas, sendo, respectivamente, 274 $\mu\text{g/g}$ e 300-500 $\mu\text{g/mL}$ [35,42].

No tecido sangüíneo, cerca de 80% do íon zinco é encontrado nos eritrócitos, 16% no plasma ligado principalmente às proteínas albumina (70% do quantitativo presente no plasma) e 2-macroglobulina. A concentração considerada normal no plasma é de aproximadamente 100 $\mu\text{g/dL}$ e apesar de corresponder a apenas 0,1% do conteúdo corporal, esta é a principal fonte deste íon metálico para todas as células, tendo uma dinâmica rápida e estando sob controle rígido homeostático [35,40]. A tabela 3.2 apresenta os valores considerados normais deste mineral no organismo [35].

Tabela 3.2: Valores normais de íon zinco no organismo [35]

Compartimento	Concentração normal de Zinco
Plasma	> 70 $\mu\text{g/dL}$
Eritrócitos	42,2 \pm 5,6 $\mu\text{g/g}$ hemoglobina
Urina	300-600 $\mu\text{g/dia}$

Os produtos animais são geralmente as fontes dietéticas mais importantes de íon zinco, em termos de conteúdo e biodisponibilidade. Entretanto, outras fontes podem ser citadas como importantes para a ingestão deste íon como os grãos e o germe de trigo [48].

A absorção do íon zinco ocorre no intestino delgado. Alguns fatores dietéticos e sistêmicos podem influenciar na captação e o transporte celular destes íons, entre esses fatores podemos citar a forma química do elemento na dieta, a interação mineral-mineral, a presença de taninos, oxalatos e fitatos na dieta, a ingestão de drogas, o catabolismo, hormônios, infecções do trato intestinal e estresse [51,52].

Muitos estudos têm mostrado que a suplementação com íon zinco, administrada de forma isolada ou com em conjunto com outros nutrientes e minerais, tem mostrado efeitos benéficos, principalmente nos casos de dietas

apresentando altas concentrações de fitatos ou deficitárias em produtos de origem animal. Além disso, tem-se obtido com a suplementação uma importante melhora do quadro de pessoas com baixas concentrações plasmáticas deste íon metálico e também de crianças com retardo acentuado na velocidade de crescimento, bem como a melhora de episódios de diarreia persistente causada por deficiência deste mineral [51,52].

Muitas ponderações são essenciais no que tange a decisão sobre a melhor forma para oferecer os suplementos com íon zinco. Entre essas considerações devem ser levadas em conta a solubilidade, a biodisponibilidade, o sabor, os efeitos colaterais, o custo e a frequência da dose necessária para suprimir a carência. As principais formas de suplementação deste mineral são o óxido e o sulfato de zinco [52]. O gluconato de zinco estabilizado com glicina, em soluções aquosas, tem apresentado importante e considerável biodisponibilidade. Além disso, gluconato de zinco não promove alterações sensoriais nos alimentos suplementados e ainda é considerado baixo custo [50].

3.3

Aspectos Químicos do Níquel

3.3.1

Descrição do Metal

O níquel é um metal de transição de número atômico 28, pertencente ao terceiro período da tabela periódica e localizado no Grupo 10 (VIII B). Apresenta a seguinte distribuição eletrônica: $[Ar] 3d^8 4s^2$. Apresenta os estados de oxidação -1, 0, +1, +2, +3 e +4, entretanto, o mais comum é o +2, no qual ocorre a perda dos elétrons do subnível 4s [30,31,32,33].

3.3.2

Abundância e Ocorrência

O níquel é o vigésimo segundo elemento mais abundante em peso da crosta terrestre¹. O níquel metálico é obtido através da exploração dos minérios sulfetados e lateríticos, ambos com reservas e depósitos conhecidos, suficientes a nível mundial para a exploração por mais de 100 anos [53]. Só no Brasil, as reservas medidas e indicadas deste metal alcançam 9 milhões de toneladas. O

Brasil se situa em sétimo lugar entre as maiores reservas mundiais, com 6,6% do total, que é estimado em 144 milhões toneladas. A Austrália possui a maior reserva com 19% do quantitativo total [54].

3.3.3 Usos

O metal é muito usado sob a forma pura, para fazer a proteção de peças metálicas, pois apresenta grande resistência à oxidação. Suas principais aplicações são em ligas ferrosas e não-ferrosas para consumo no setor industrial, em material militar, em moedas, na fabricação de aeronaves, em aplicações voltadas para a construção civil e em diversos tipos de aços especiais, altamente resistentes à oxidação, como os aços inoxidáveis, bem como em ligas para a fabricação de ímãs especiais (metal Alnico) [54]. A niquelagem de peças é feita, em geral, por galvanoplastia, utilizando-se banhos de sais de níquel.

O óxido de níquel é usado como catalisador em diversos processos industriais e, dos sais, o sulfato é o mais empregado, destinando-se aos banhos para niquelagem [54]. Alguns compostos de níquel, por serem fortemente coloridos, também são empregados na indústria de tintas e corantes. Entre esses compostos podemos citar a ftalocianina de níquel (II), utilizada como pigmento azul e o bis-dimetilglioimato, usado tanto em análises qualitativas como pigmento para produtos de beleza [30].

3.1.4 Propriedades Químicas

O níquel pode ser encontrado nos estados de oxidação de -1 a $+4$, mas a química deste elemento é dominada pelo estado de oxidação $+2$. O níquel forma muitos complexos. Estes geralmente apresentam geometria quadrado-planar ou octaédrica, mas complexos com geometria tetraédrica, bipirâmide trigonal e pirâmide de base quadrada são também relatados na literatura [30,31].

No estado metálico, o níquel se apresenta como um metal branco prateado, que se dissolve facilmente em ácidos diluídos, originando o íon hidratado $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ e gás hidrogênio. O níquel apresenta inércia frente a soluções alcalinas, sendo desta forma, empregado em equipamentos destinados à fabricação de hidróxido de sódio [30].

Frente a halogênios, o níquel metálico reage apenas mediante a aquecimento. Este metal reage lentamente com o reativo flúor, sendo assim, é empregado puro e na forma de ligas em equipamentos utilizados no manuseio de gás fluorídrico e de fluoretos corrosivos.

A formação de um complexo vermelho entre Ni^{2+} e a dimetilgloxima, a partir de uma solução levemente amoniacal, é bastante utilizada em análises químicas para a detecção e determinação quantitativa de íon níquel. Este complexo apresenta geometria quadrado-planar e durante a reação, a molécula de dimetilgloxima perde um próton (H^+) e forma o complexo estável. O complexo formado é estabilizado pela formação de dois anéis de cinco membros e pela formação de ligações de hidrogênio intramoleculares [30]. Na figura 3.7, pode-se observar a estrutura do complexo formado entre o íon níquel e a dimetilgloxima.

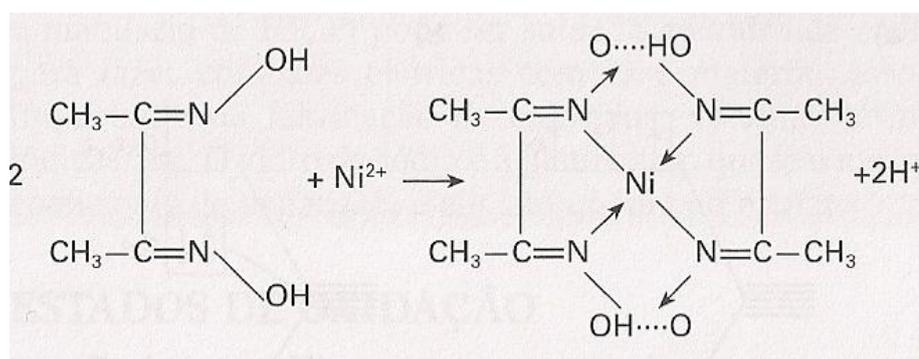


Figura 3.7: Complexo formado entre o íon níquel e a dimetilgloxima [30]

3.1.5

Ânion Tetracloroniquelato $[\text{NiCl}_4]^{2-}$

A estrutura do íon tetracloroniquelato é tratada de forma ambígua pela literatura [30,31,32]. Os haletos de complexos de íons M^{2+} situados à direita da série 3d, tal como $[\text{NiCl}_4]^{2-}$, geralmente são tetraédricos. Segundo grande parte da literatura consultada [30,31], os complexos de metais 3d, como $[\text{NiX}_4]^{2-}$, em que X é um halogênio, são quase sempre tetraédricos porque o parâmetro de desdobramento do campo ligante geralmente é muito pequeno para os membros desta série. Além disso, complexos tetraédricos de simetria aproximadamente T_d são favorecidos em relação a complexos com números de coordenação mais

altos quando o átomo central é pequeno e os ligantes são grandes, como é o caso dos halogênios [31].

Para SHRIVER e ATKINS, somente quando ligante está localizado no final da série espectroquímica, a Energia de Estabilização do Campo Ligante – EECC é alta o suficiente para resultar na formação de um complexo quadrático plano, como por exemplo, $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$ [31]. Os complexos tetraédricos de íon níquel apresentam uma intensa coloração azul característica e podem ser facilmente distinguidos dos complexos quadrado-planares pela cor e pelo fato de serem paramagnéticos [30-33, 55-57].

No entanto, alguns pesquisadores vêm relatando na literatura a obtenção de complexos do tipo $[\text{NiX}_4]^{2-}$, em que X é um halogênio, com estrutura quadrado-planar. Esses dados são confirmados, primeiramente, pela coloração característica dos compostos obtidos, uma vez que os complexos quadrado-planares de íon níquel apresentam geralmente coloração vermelha, marrom ou amarela, e definitivamente por resultados obtidos através da técnica de cristalografia de Raios-X [33,34,55-57].

Além disso, muitos complexos de íon níquel, entre eles se pode citar o íon $[\text{NiCl}_4]^{2-}$, podem apresentar um fenômeno bastante interessante e singular que é o termocromismo [33,34,55-57]. Na seção 3.1.6 este fenômeno é tratado de forma mais particular.

Apesar de, assim com o ânion tetraclorozincato, o ânion tetracloroniquelato não ser um ânion presente no meio biológico, o estudo deste ânion propicia tanto uma melhor compreensão sobre a química do íon níquel, íon metálico carente de estudos científicos haja vista o número bastante alto de publicações referentes a outros íons de importância biológica, quanto um estudo detalhado a respeito das ligações das poliaminas com ânions de estrutura quadrado-planar.

3.1.6 Termocromismo

O termocromismo é um fenômeno no qual certas substâncias mudam a sua coloração em função de uma alteração na temperatura. O comportamento termocrômico de complexos inorgânicos é bem documentado na literatura [33,34,55-63].

A mudança da coloração do complexo durante uma variação da temperatura pode ocorrer de forma reversível ou irreversível. Quando reversível, a coloração inicial do composto retorna com o abaixamento da temperatura, todavia, o retorno à coloração inicial não é observado no fenômeno irreversível [56].

Em geral, o termocromismo irreversível é uma consequência da desidratação do complexo dentro de certa faixa de temperatura ou mesmo de sua decomposição [56]. De maneira distinta, o termocromismo reversível é resultado transformações específicas da geometria exibida pelo complexo. A mudança estrutural do complexo pela distorção da geometria octaédrica para a geometria quadrado-planar ou tetraédrica e da geometria tetraédrica para quadrado-planar é acompanhada pela drástica mudança na coloração do composto [56,58].

No complexo $[\text{NiCl}_4]^{2-}$, durante a síntese é observada primeiramente formação do íon tetracloroniquelato com geometria tetraédrica e coloração azul intenso. No decorrer da síntese, estrutura que se estabiliza é o íon tetracloroniquelato com geometria quadrado-planar, de coloração vermelho intenso. As estruturas e suas colorações correspondentes são amplamente reportadas na literatura [33,34,55-57].

O termocromismo ainda pode ser caracterizado de duas formas: contínuo e descontínuo. No termocromismo contínuo, a coloração muda continuamente durante a mudança de temperatura, enquanto que na forma descontínua a mudança ocorre abruptamente. O primeiro fenômeno é usualmente relatado como característico de mudanças químicas no sistema reacional. Já o fenômeno do termocromismo descontínuo pode ser devido a uma determinada fase de transição ou a uma reação de isomerização [56]. Uma esquematização dos termocromismos contínuo e descontínuo é apresentada na figura 3.8.

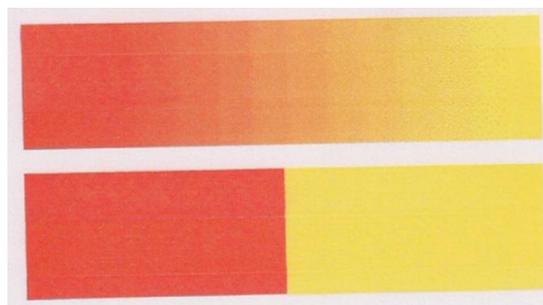


Figura 3.8: Apresentação esquemática do termocromismo: contínuo (acima) e descontínuo (abaixo)

3.4 Aspectos Bioquímicos do Níquel

O íon níquel tem sido reconhecido como elemento traço essencial para bactérias, plantas, animais e humanos. Entretanto, o papel deste íon metálico na bioquímica animal ainda não está bem definido. Alguns autores afirmam que a essencialidade do íon níquel em organismos superiores ainda é questionável [64-66].

Os humanos são constantemente expostos a quantidades variáveis de íon níquel. Devido a abundância natural deste elemento a deficiência de íon níquel dificilmente ocorre, além disso, a ocorrência de deficiência deste íon na dieta é dificultada devido a abundância deste íon metálico em todos os tipos de alimento [64]. Alguns autores têm estimado que o consumo de íon níquel na dieta diária é de 100 – 300 µg e este consumo tem sido considerado como mais que o triplo da quantidade necessária diariamente [64-68]

Com exceção da urease que é encontrada em plantas, nenhuma outra enzima ou cofator contendo íon níquel são conhecidos em organismos superiores e este fator tem colaborado para a incerteza da essencialidade deste íon para humanos [66].

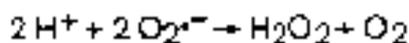
Apesar desta incerteza, foi sugerido em 1920 que o íon níquel poderia ter uma função fisiológica em organismos superiores. Esta sugestão resultou de experimentos com animais submetidos a dietas deficientes deste mineral. Foi reportado na ocasião do estudo que a depleção de íon níquel na dieta de ratos resultou em aumento da mortalidade perinatal, alterações no comportamento e no desenvolvimento do fígado, bem como diminuição na velocidade de crescimento [66-71]. O crescimento dependente da presença de íon níquel na dieta foi mais significativo na segunda geração submetida à depleção do mineral. A segunda geração submetida a dieta restritiva deste mineral também apresentou anemia, manifestada pela diminuição dos valores de hemoglobina e de eritrócitos [67-71].

Adicionalmente, estudos têm mostrado que a deficiência de íon níquel na dieta provoca uma diminuição da absorção de ferro pelo trato intestinal. Observa-se também que a concentração de metais incluindo os íons ferro, o cobre e o zinco são diminuídas no fígado de animais submetidos a dietas restritivas de íon níquel. A deficiência deste íon também resulta na diminuição da atividade específica de muitas enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos e de aminoácidos [66]. As alterações induzidas pelo íon níquel em

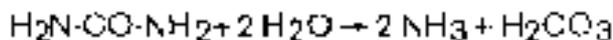
lipídios presentes no soro sanguíneo e no fígado são similares àquelas desenvolvidas após uma dieta moderadamente deficiente em ferro. A depleção deste mineral na dieta também indicou que este íon metálico pode estar envolvido no metabolismo de lipídios, particularmente na síntese de fosfolipídios [71].

Enquanto a essencialidade do íon níquel não está bem definida para plantas e animais, no mundo bacteriano são bastante conhecidas e estudadas enzimas contendo íon níquel [64,66,72]. Até o momento são conhecidas seis enzimas microbiais contendo íon níquel, são elas: a níquel superóxido dismutase, a urease, a hidrogenase, a metil-CoM redutase, a CO desidrogenase e a acetil-CoA isomerase [72]. Na figura 3.9, pode-se observar as reações catalisadas pelas enzimas microbiais contendo íon níquel [72].

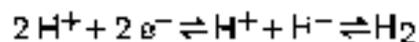
(a) Superoxide dismutase



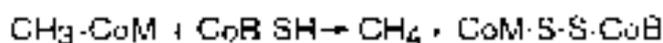
(b) Urease



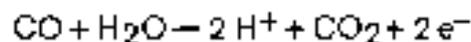
(c) Hydrogenase



(d) Methyl-CoM reductase



(e) CO dehydrogenase



(f) Acetyl-CoA synthase

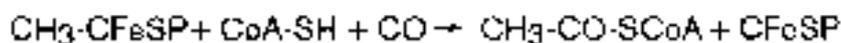


Figura 3.9: Reações catalisadas por enzimas contendo íon níquel [72]

Bactérias com enzimas contendo íon níquel representam um bom modelo para o estudo do biometabolismo e do sistema de transporte deste mineral [64,66]. Algumas enzimas contendo este íon metálico também têm sido estudadas devido a sua relação com doenças humanas. Por exemplo, a bactéria *Helicobacter pylori* é suspeita de causar úlcera e câncer gástrico. Esta bactéria

contém urease, que é uma enzima dependente de íon níquel, na qual a atividade é correlacionada com o desenvolvimento de úlceras pépticas. Há alguma correlação entre o consumo de íon níquel, o crescimento da bactéria *Helicobacter pylori* e o desenvolvimento de câncer [66,70,72,73].

Muitas espécies animais requerem o consumo de íon níquel na dieta mesmo não apresentando no metabolismo urease ou nenhuma outra enzima dependente de íon níquel presente em bactérias. Admite-se que o íon níquel, mesmo não sendo essencial para o organismo de humanos e animais, é necessário para desenvolvimento normal da microflora intestinal [66].

É bastante relatada na literatura a toxicidade do íon níquel. Este íon metálico em altas doses e em certas formas é tóxico tanto para animais quanto para humanos. O envenenamento crônico por íon níquel pode afetar severamente vários órgãos entre eles, o sistema cardiovascular, o sistema respiratório, a pele e os rins. Experimento com alto número de admissões deste mineral em animais apresentou o potencial carcinogênico e teratogênico do íon níquel [64,66,70,72].

A quantidade estimada de íon níquel no corpo de um adulto saudável não exposto a contaminação é de aproximadamente 7,3 µg de íon níquel por quilograma de massa corpórea. Este íon metálico é transportado dentro das células dos vertebrados normais possivelmente por difusão ou através dos canais de cálcio [66].

A quantidade deste mineral absorvida pelo trato gastrintestinal depende, primeiramente, das espécies deste íon metálico presentes na alimentação, em segundo, da quantidade total de íon níquel na alimentação e, por último, da capacidade individual de absorção. Sob uma dieta normal, cerca de 10% do íon níquel ingerido é absorvido, e a quantidade não absorvida é excretada nas fezes e na urina [66,68].

Em cada proteína a qual está relacionado, o íon níquel se encontra em um ambiente de coordenação diferente. De toda forma, acredita-se que a esfera de coordenação deste íon metálico resida dentro do sítio ativo de todas as enzimas anteriormente citadas e que o íon níquel esteja intimamente envolvido no sítio catalítico dessas enzimas [64].

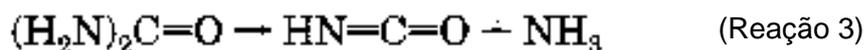
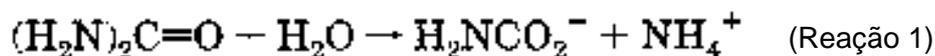
Muitos aspectos da química do íon níquel biológico não são usuais no contexto de conhecimento da química de coordenação do íon níquel: três das seis enzimas conhecidas contêm centros de íon níquel com atividade redox e podem apresentar ciclos catalíticos alternando entre os estados de oxidação +3,

+2 e/ou +1 [64]. A seguir será apresentada uma breve descrição da ação de algumas enzimas microbiais que contêm íon níquel.

3.4.1 Enzimas

3.4.1.1 Urease

A urease (uréia amido hidrolase) catalisa a hidrólise da uréia em amônia e carbamato. Esta reação de hidrólise é apresentada abaixo na reação 1. Após ser gerado, o carbamato, por sua vez, é espontaneamente degradado *in vivo* gerando bicarbonato e um segundo mol de amônia, conforme descrito na reação 2. Na reação 3, pode-se observar a reação não-catalisada, em meio aquoso, de degradação da uréia, na qual são gerados amônia e o tóxico ácido ciânico [64].



A urease é encontrada em plantas e bactérias. Enquanto muitas ureases bacteriais parecem estar envolvidas no metabolismo e no fator patogênico desses organismos, a presença desta enzima em plantas parece apresentar um papel no metabolismo do nitrogênio e na defesa [64,72,75]. Na figura 3.10 é apresentada a estrutura de uma urease bacteriana [64] e abaixo, na figura 3.11 é apresentada uma proposta para o mecanismo de reação da urease [72,76]

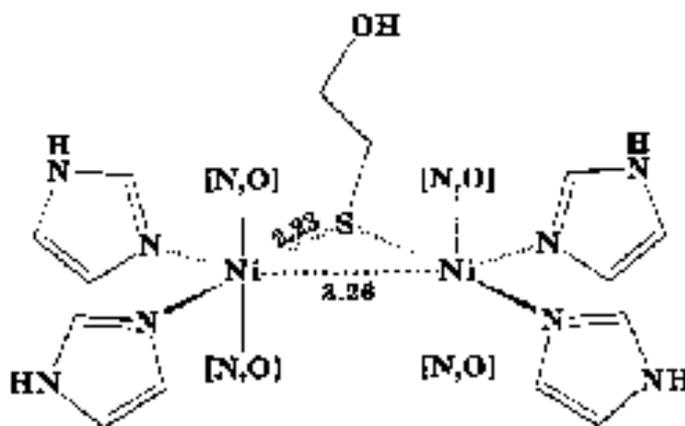


Figura 3.10: Estrutura de uma urease bacteriana [64]

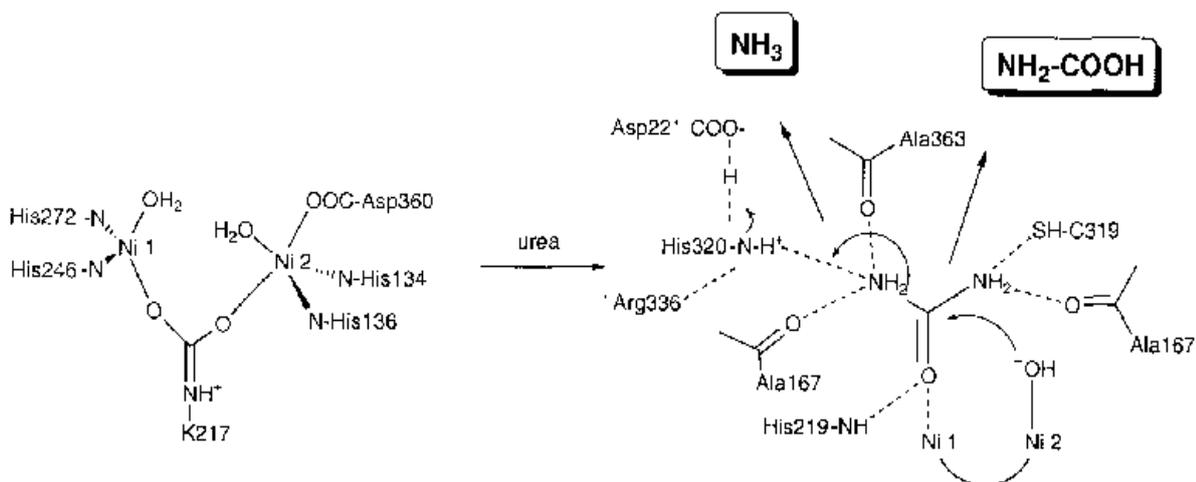
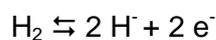


Figura 3.11: Proposta para o mecanismo de reação da uréase [72]

3.4.1.2 Hidrogenase

As hidrogenases estão presentes em todas as classes de bactérias anaeróbias e, ocasionalmente, em bactérias aeróbias [64,74-76]. Estas enzimas catalisam reversivamente a oxidação do gás hidrogênio, conforme a reação abaixo [75]:



Os prótons gerados na oxidação do gás hidrogênio tem função de auxiliar na manutenção do gradiente de prótons através da membrana, enquanto os elétrons produzidos são empregados na redução de carregadores de elétrons, tais como NAD^+ , flavinas e citocromos [76].

Abaixo, na figura 3.12, é apresentada a estrutura do sítio catalítico de uma hidrogenase bacteriana contendo os íons níquel e ferro [75]. Nas figuras abaixo são exibidas as propostas de mecanismo de oxidação de H_2 , envolvendo ciclo entre os estados de oxidação +1 e +2 (figura 3.13) e os estados de oxidação +2 e +3 (figura 3.14) [64].

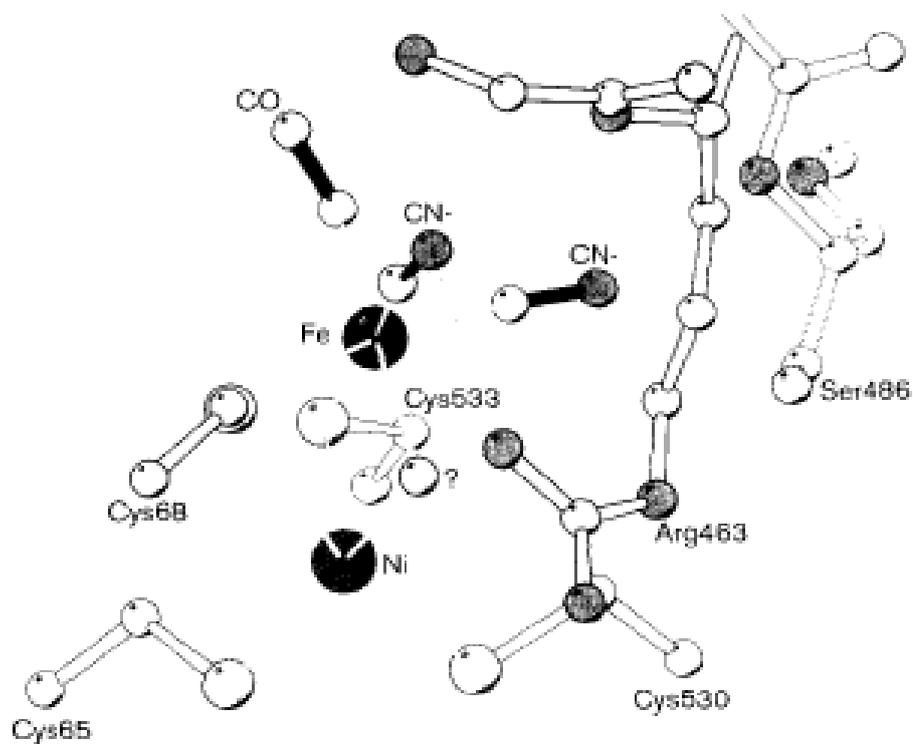


Figura 3.12: Estrutura do sítio catalítico de uma NiFe hidrogenase [72]

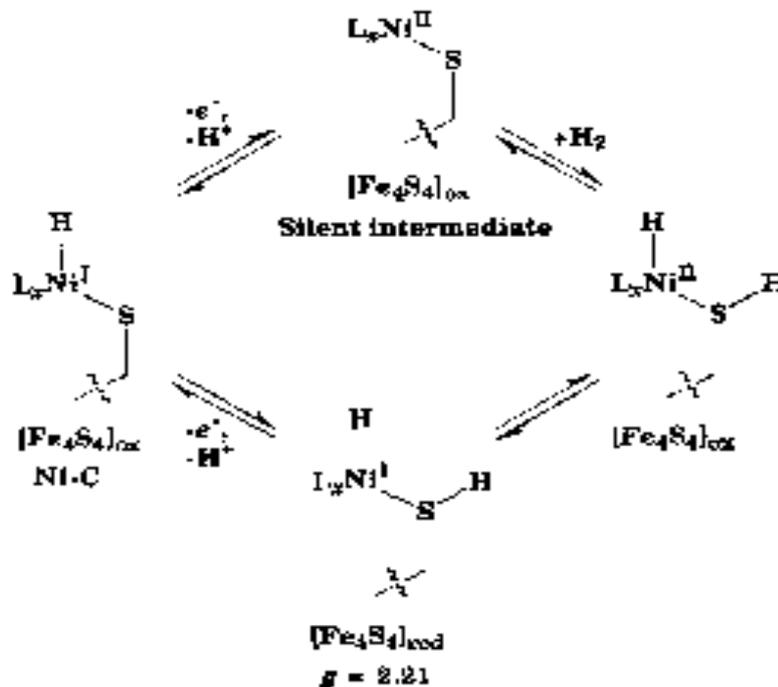


Figura 3.13: Proposta de mecanismo de oxidação de H₂, envolvendo ciclo entre os estados de oxidação +1 e +2 [64]

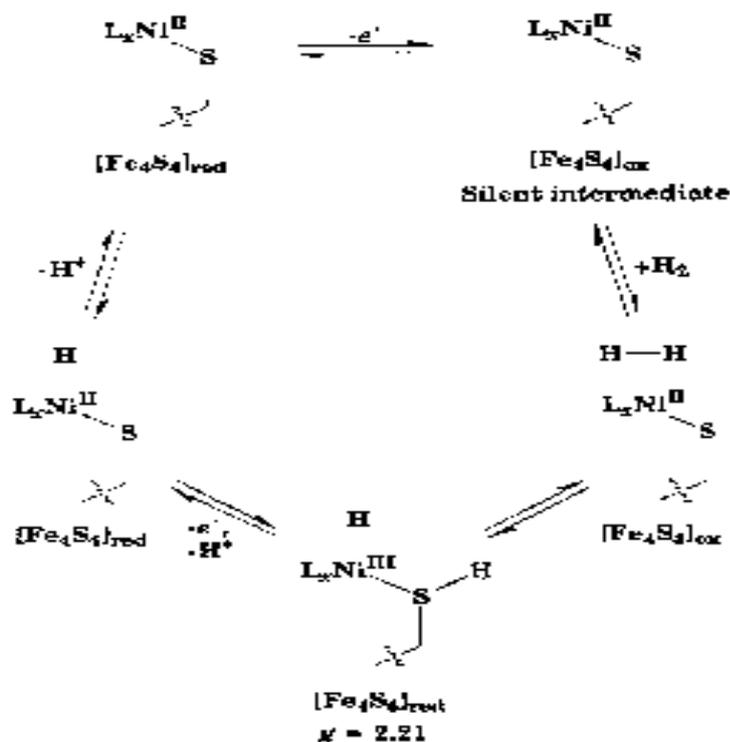


Figura 3.14: Proposta de mecanismo de oxidação de H₂, envolvendo ciclo entre os estados de oxidação +2 e +3 [64]

3.4.1.4 Monóxido de carbono desidrogenase

As enzimas monóxido de carbono desidrogenase são componentes do sistema respiratório de bactérias fotossintéticas, metanogênicas e acetogênicas. As enzimas desta classe apresentam diferenças em suas estruturas terciárias e desempenham diferentes funções dentro do ciclo respiratório destes organismos. Estas enzimas catalisam dois tipos de reações *in vivo*, a oxidação reversível de CO a CO₂ e a associação reversível de CO, CH₃⁺ e coenzima A (CoA) em acetil-coenzima A [64,76].

A acetil-coenzima A é sintetizada por uma enzima monóxido de carbono desidrogenase que apresenta em seu sítio catalítico um cluster contendo íons níquel e ferro. Abaixo, na figura 3.15, é exibido uma proposta para o mecanismo de síntese da acetil-coenzima A [72].

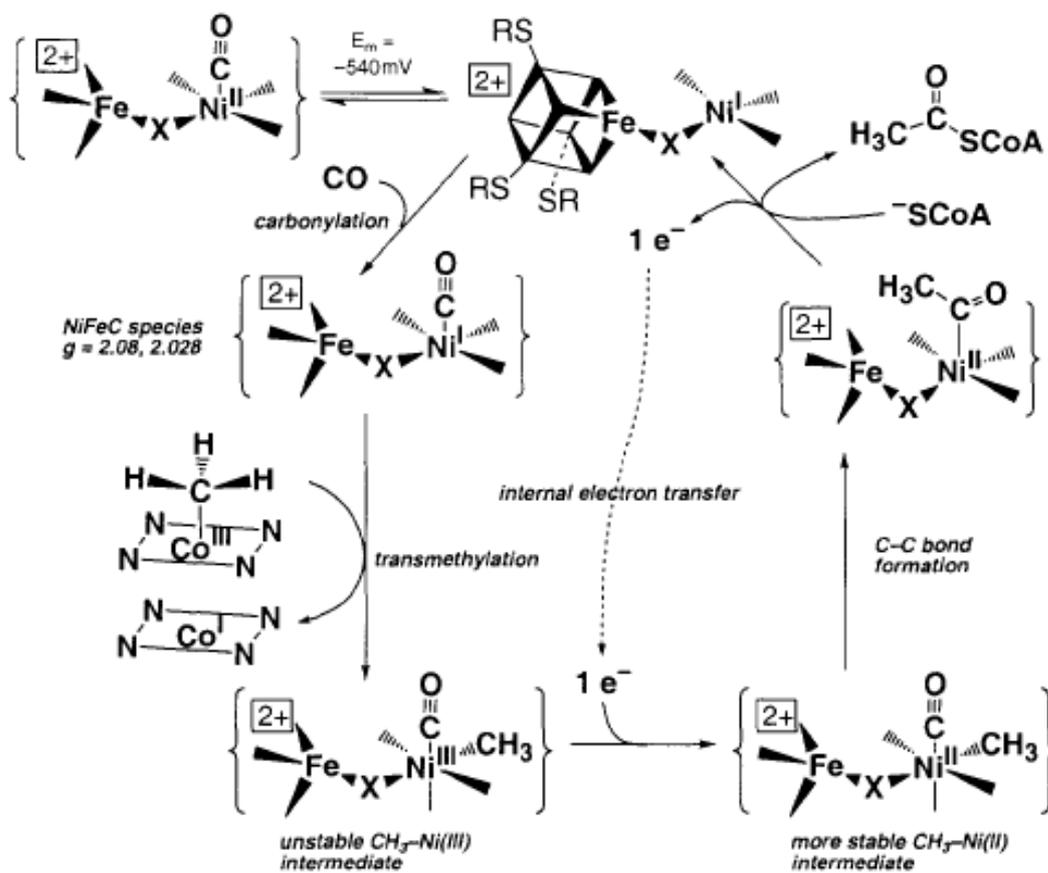


Figura 3.15: Proposta de mecanismo de reação de Acetil-CoA isomerase [72]

3.5 Aspectos Químicos do Paládio

3.5.1 Descrição do Metal

O paládio é um metal de transição de número atômico igual a 46, pertencente ao quarto período da tabela periódica e localizado no Grupo 10 (VIII B). Apresenta distribuição eletrônica igual a $[\text{Kr}] 4d^{10}$. Exibe apenas três números de oxidação, 0, +2 e +4, sendo o estado bivalente o mais abundante e estável [30,34].

3.5.2 Abundância e Ocorrência

O paládio é um elemento relativamente raro, embora seja bem mais abundante que os demais metais de seu grupo, com exceção do níquel. Ocorre em pequenas quantidades e, geralmente, associado a alguns minérios ricos nos sulfetos de cobre e níquel [30].

3.5.3 Usos

Este metal apresenta interessantes aplicações. Na área odontológica, é utilizado na confecção de determinadas ligas metálicas bastante comuns em endodontia. Na área automobilística, sua principal aplicação é na fabricação de conversores catalíticos, que se trata de um equipamento de cerâmica cujo ambiente interno é revestido com alguns metais, entre eles o paládio, e tem como função converter os hidrocarbonetos, o monóxido de carbono e os óxidos de nitrogênio remanescentes do processo de combustão em compostos menos poluidores como o dióxido de carbono e o gás nitrogênio [77]. Outra aplicação deste metal ocorre na fabricação de jóias. A liga formada entre o paládio e o ouro recebe o nome comercial de "ouro branco" [30]

3.5.4 Propriedades Químicas

O estado de oxidação +2 do paládio é o mais estável e, portanto, o mais

comum. O íon Pd^{2+} forma óxidos, haletos, nitratos e sulfatos e por apresentar configuração d^8 , seus complexos exibem, em geral, geometria quadrado planar [30,31,34].

O paládio se dissolve lentamente em ácido clorídrico concentrado, na presença de O_2 e Cl_2 ; e com relativa rapidez em ácido nítrico concentrado [30,34].

Este metal apresenta uma capacidade formidável em absorver gás hidrogênio, chegando a absorver um volume de gás mais de novecentas vezes maior que o seu próprio volume [30].

3.6 Aspectos Farmacológicos do Paládio

O paládio é utilizado na medicina principalmente como coadjuvante no tratamento do câncer. Sua aplicação primordial é na utilização de seu isótopo radioativo, o paládio-103, que tem se apresentado como um tratamento de sucesso em alguns tipos de câncer, entre eles, o câncer de próstata. Neste tratamento, pequenas quantidades do isótopo radioativo são introduzidas no órgão doente. Esse procedimento tem como objetivo submeter o tumor a altas doses de radiação, preservando, no entanto, os tecidos saudáveis do entorno. Estudos têm evidenciado um aumento considerável na sobrevivência dos pacientes e uma menor taxa de complicações em relação à radioterapia convencional [78].

Devido a semelhança significativa entre a Química de Coordenação dos íons paládio (II) e platina (II), muitas pesquisas têm sido realizadas em relação ao potencial antitumoral dos complexos de paládio (II) [77]. Um fator, entretanto, que faz com que o paládio (II) não apresente a mesma eficiência que a platina (II) na síntese de compostos com propriedades farmacológicas é a rápida hidrólise que os complexos de paládio sofrem, cerca de 10^5 mais rápida que os seus análogos de platina (II) [79,80]. Eles se dissociam rapidamente em solução levando a espécies muito reativas que são incapazes de alcançar seus alvos farmacológicos, uma vez que acabam interagindo com outras proteínas e não alcançam o DNA, seu alvo primordial como quimioterápico [81-83].

Assim sendo, um complexo de paládio para ter as propriedades de um medicamento antitumoral, deve de alguma forma ser estabilizado por um ligante nitrogenado fortemente coordenado e um grupo de labilidade relativa. Se esse grupo for lábil, mas razoavelmente estável, a droga pode manter sua integridade estrutural *in vivo* por tempo suficiente de interagir com o DNA tumoral [79,80].

Uma série de complexos mononucleares e dinucleares de paládio têm sido investigadas por muitos pesquisadores [80-84]. Dentre esses estudos, além da síntese dos compostos, tem sido avaliada a citotoxicidade deles contra uma série de linhas de células cancerosas. Alguns dos compostos de paládio apresentaram atividade antitumoral relevante, entretanto, até o momento nenhum candidato promissor foi desenvolvido [79]. Alguns são destacados a seguir na figuras 3.16 e 3.17.

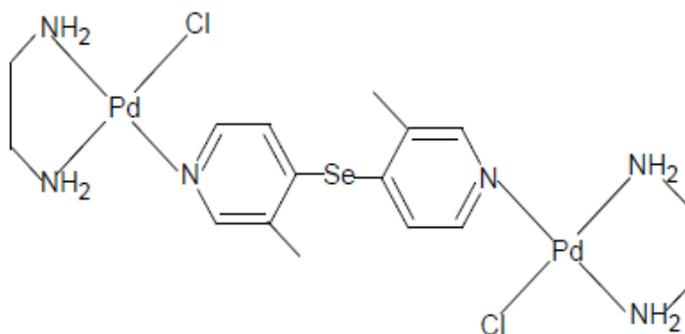


Figura 3.16: Estrutura do complexo $[Pd(En)(Pyridine)Cl]^+$ [81]

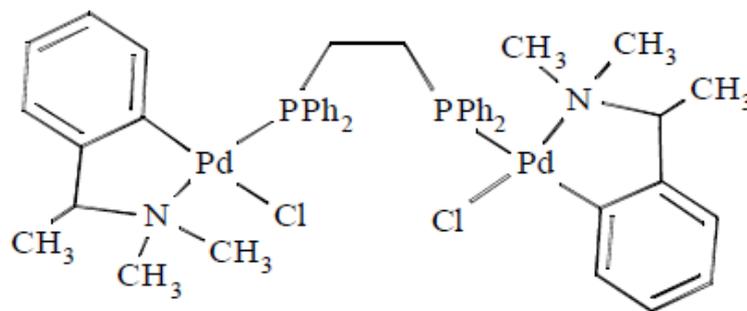


Figura 3.17: Estrutura do complexo $[Pd_2(S(-)C2, N-dmpa)_2(\mu-dppe)Cl_2]$ (dmpa = enantiômero S(-) de N,N-dimetil-1-feniletilamina; dppe = 1,2-bis(difenilfosfino)etano) [79]

Dentre os complexos de paládio com propriedades farmacológicas interessantes pode-se destacar também os obtidos por Navarro-Ranninger e colaboradores [84]. Foram desenvolvidas pesquisas utilizando o íon paládio (II) e as poliaminas putrescina e espermina, obtendo-se os complexos apresentados nas figuras 3.18 e 3.19.

Figura 3.18: Estrutura do complexo $[Pd_2(Cl)_4(Put)_2]$ [84]Figura 3.19: Estrutura do complexo $[Pd_2(Cl)_4(Spm)]$ [84]

Os resultados mostraram que a citotoxicidade do complexo $[Pd_2(Cl)_4(Put)_2]$ é mais ativa do que a cisplatina contra cerca sessenta linhas de células cancerosas humanas e que complexo $[Pd_2(Cl)_4(Spm)]$ também mostrou atividade antitumoral bastante significativa, o que torna o estudo envolvendo o íon paládio (II) e as poliaminas, principalmente as poliaminas biológicas, muito promissor [84].