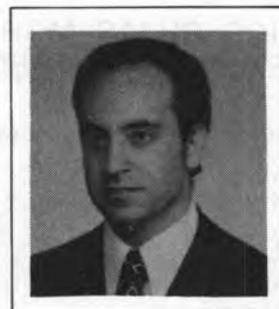


ELEMENTOS QUÍMICOS EM BIOLOGIA



J.J.R. Fraústo da Silva
Centro de Química Estrutural
Complexo Interdisciplinar
IST, Av. Rovisco Pais
1000 Lisboa — PORTUGAL

EFEITOS DA DEFICIÊNCIA E DO EXCESSO DE ELEMENTOS ESSENCIAIS

1. Introdução

No actual estágio de desenvolvimento dos conhecimentos sobre a utilização dos elementos químicos pelos sistemas biológicos sabe-se que apenas cerca de 25 elementos são essenciais à vida, dos quais 11 são requeridos em quantidades apreciáveis (macronutrientes) e os restantes em quantidades reduzidas, por vezes vestigiárias (micronutrientes).

Da análise da distribuição destes elementos no Quadro Periódico — Figura 1 — pode tirar-se a conclusão de que a química da vida é, essencialmente, a química dos elementos leves, já que o número atómico dos elementos envolvidos é na quase totalidade dos casos, inferior a 30.

A razão da escolha destes elementos — e da rejeição de outros — deverá estar associada a um princípio de utilização económica de recursos, já que os elementos mais leves são também os mais abundantes e os mais «disponíveis» (sob o ponto de vista da maior facilidade na sua extracção das respectivas fontes), podendo, por outro lado, apresentar toda a variedade de comportamento químico dos diferentes grupos e sub-grupos do Quadro Periódico. Na verdade incluem representantes de quase todos eles, excluindo-se apenas os sub-grupos encimados pelo escândio, pelo titânio e pelos gases nobres (1).

Os elementos rejeitados (tanto alguns «leves», como o alumínio, o lítio e o berílio, como os mais pesados

— cádmio, mercúrio, chumbo, por exemplo) são, em geral, prejudiciais aos sistemas biológicos, e alguns são mesmo fortemente tóxicos para diferentes formas de vida.

Haverá, porém, que dizer, também de uma forma geral, que **todos** os elementos químicos são tóxicos, mesmo os essenciais, dependendo da respectiva dose, do estado em que são ingeridos, da forma de ingestão e até da hora em que esta ocorre, variando o seu efeito de espécie para espécie.

Inversamente, alguns elementos reconhecidamente tóxicos podem ser utilizados com efeitos benéficos — lembremos os numerosos exemplos de medicamentos inorgânicos, desde os clássicos arsenicais aos modernos complexos da platina, empregados na terapia do cancro, ou ao simples carbonato de lítio, utilizado na terapia das doenças mania-depressivas.

Assim, o efeito fisiológico dos elementos químicos pode ser representado por curvas genéricas, que, no caso dos elementos essenciais apresentem um máximo, numa faixa de concentrações maior ou menor. Alguns casos concretos estudados confirmam o andamento previsto nas curvas teóricas. (*)

No presente trabalho propomo-nos examinar em maior pormenor os efeitos da deficiência e do excesso dos elementos químicos considerados essenciais sobre o

(*) Para mais pormenores consulte-se referência (1) e ainda J.J.R. Fraústo da Silva, *Bol. Soc. Port. Química*, N.º 1 (2.ª série), p. 2-13 (1979).

FIGURA 1 — DISTRIBUIÇÃO DOS ELEMENTOS ESSENCIAIS À VIDA

| IA | IIA | IIIA | IV | VA | VIA | VIIA | VIII | VIII | VIII | IB | IIB | IIIB | IVB | VB | VIB | VIIIB | O |
|-----|-----|------|----|----|-----|------|------|------|------|-----|-----|------|-----|-----|-----|-------|----|
| H★ | | | | | | | | | | | | | | | | | He |
| Li | Be | | | | | | | | | | | B☆ | C★ | N★ | O★ | F☆ | Ne |
| Na★ | Mg★ | | | | | | | | | | | Al | Si☆ | P★ | S★ | Cl★ | Ar |
| K★ | Ca★ | Sc | Ti | V☆ | Cr☆ | Mn☆ | Fe☆ | Co☆ | Ni☆ | Cu☆ | Zn☆ | Ga | Ge | As• | Se☆ | Br• | Kr |
| Rb | Sr | Y | Zr | Nb | Mo☆ | Tc | Ru | Rh | Pd | Ag | Cd | In | Sn• | Sb | Te | I☆ | Xe |
| Cs | Ba | Ln | Hf | Ta | W | Re | Os | Ir | Pt | Au | Hg | Tl | Pb | Bi | Po | At | Rn |
| Fr | Ra | Ac | Th | Pa | U | | | | | | | | | | | | |

★ Elementos predominantes

☆ Oligoelementos que se julgam essenciais para a vida animal e vegetal

• Oligoelementos que se suspeita serem também essenciais

desenvolvimento dos animais, em especial dos seres humanos, abrangendo no termo «desenvolvimento» o normal funcionamento dos seus processos metabólicos e, conseqüentemente, a manutenção do seu estado de «saúde».

Examinaremos, pois, sucessivamente, as funções biológicas que os diferentes elementos essenciais desempenham, os processos de manutenção das suas concentrações no organismo, a possível ocorrência de competições entre os vários elementos e os sintomas associados às doenças provocadas pela carência ou pelo excesso de alguns deles, tanto quanto possível relacionados com os mecanismos dos processos em que participam.

2. Elementos biológicos e suas funções

Apesar de alguns casos terem sido reconhecidos há longos anos (ferro, no século XVII e iodo, no século XIX), a história da descoberta da essencialidade de certos elementos químicos, designadamente os vestigiários, é relativamente recente e está intimamente associada ao desenvolvimento de métodos analíticos apropriados à detecção de micro-quantidades desses elementos, bem como à possibilidade de preparação de dietas alimentares isentas dos mesmos, a fim de se poder averiguar os efeitos da sua carência.

No Quadro I apresenta-se uma listagem dos elementos químicos vestigiários hoje considerados essenciais para a vida animal; dos 15 elementos referidos os primeiros 9 são essenciais também para os seres humanos, embora as necessidades específicas não estejam quantificadas rigorosamente em todos os casos. Os últimos 6 elementos tiveram a sua essencialidade provada em relação a animais de laboratório, mas não para seres humanos, ainda que para pelo menos um deles — o flúor — sejam conhecidos alguns efeitos benéficos em relação à incidência da cárie dentária, o que não implica que esta resulte necessariamente de uma deficiência nutritiva de tal elemento.

Uma análise cuidada das observações do Quadro I, bem como da variedade de compostos e processos que a biologia utiliza, permite estabelecer, em termos gerais, as funções de cada um dos elementos biológicos; todavia, o facto de cada elemento poder assegurar mais do que uma função e o facto de existirem funções semelhantes asseguradas com a participação de elementos diferentes implica que cada elemento deverá ser finamente ajustado ou sintonizado para cada função específica, certamente através da sua combinação com espécies químicas adequadas.

Assim, o cálcio pode ser usado como formador de estruturas, combinado com fosfato ou carbonato, mas pode também actuar como desencadeador de certos fenómenos, como a contracção muscular, associando-se às proteínas envolvidas no processo. Em contraposição, pode citar-se o caso do ferro, manganês e cobre, constituintes de três diferentes superóxido dismutases, enzimas que catalisam a dismutação do superóxido em oxigénio e peróxido de hidrogénio, uma mesma função assegurada por elementos diferentes, provavelmente para operar em circunstâncias também diferentes (²).

Sem prejuízo deste aspecto, que é importante — o da modulação das propriedades de cada elemento essencial através da sua combinação com outra espécie química adequada — podem esquematizar-se as funções principais dos elementos biológicos tal como se apresenta no Quadro II.

Quadro I

Elementos químicos essenciais para seres humanos e para animais (micronutrientes)

| Elemento | Descoberta da essencialidade | Observações |
|------------|------------------------------|---|
| Ferro | Século XVII | Componente da hemoglobina, mioglobina, citocromos e enzimas para reacções redox |
| Iodo | 1850 | Necessário para a síntese das hormonas da tiróide |
| Cobre | 1928 | Componente de enzimas para reacções redox; envolvido na mobilização de ferro para síntese da hemoglobina |
| Manganês | 1931 | Envolvido na activação de enzimas e na formação de ossos e cartilagens; necessário para a fertilidade normal do gado |
| Zinco | 1934 | Associado à insulina e componente de mais de 90 enzimas — catálise ácido-base, síntese do DNA e RNA, etc. |
| Cobalto | 1935 | Componente da vitamina B ₁₂ necessária à hematopoiese |
| Molibdénio | 1953 | Componente de enzimas (xantina-oxidase) |
| Selénio | 1957 | Componente de enzimas (glutathione peroxidase e outras); impedimento à peroxidação dos lípidos associado à vitamina E |
| Crómio | 1959 | Envolvido no metabolismo da glucose; componente do chamado «factor de tolerância à glucose» |
| Estanho | 1970 | Essencial para o crescimento normal de ratos |
| Vanádio | 1971 | Idem dos ratos e pintos; envolvido no mecanismo da (Na + K)-ATPase |
| Flúor | 1972 | Essencial para o crescimento normal de ratos; efeito preventivo da cárie dentária |
| Silício | 1972 | Essencial para o desenvolvimento normal de mucosas e ossos de ratos e pintos. Envolvido no mecanismo de formação de ossos |
| Níquel | 1974 | Essencial para o crescimento e formação de glóbulos vermelhos de ratos |
| Arsénio | 1975 | Essencial para o desenvolvimento de ratos e cobaías |

Entre estas funções predominam as relativas à catálise enzimática de reacções de vários tipos, à formação de moléculas biológicas e de estruturas de suporte (ossos, conchas, etc.) e à condução iónica, manutenção do equilíbrio hídrico e da pressão osmótica, para além de outras mais específicas das quais se dão apenas alguns exemplos no Quadro II.

Os micronutrientes estão, com seria de esperar, ligados ao primeiro grupo de funções, ainda que não exclusivamente; assim, o silício (*) pode ter funções estruturais, promovendo o entrosamento das fibras de

(*) Na realidade, o silício não se pode considerar propriamente como micronutriente pois o teor total deste elemento no corpo humano é quase igual ao do magnésio, que figura ente os elementos predominantes (ver Quadro IX).

Quadro II

Funções principais dos elementos químicos biológicos (macro e micronutrientes)

| Funções | Elementos químicos | Processo químico e observações |
|--|---|---|
| Funções electroquímicas; controlo osmótico; transmissão de mensagens | Na, K, Cl (Mg), (Ca), (SO ²⁻) | Em solução aquosa, na forma de iões livres; transporte de carga (correntes iónicas) |
| Formação de estruturas (moléculas biológicas, estruturas de suporte) | H, O, C, N, P, S, F, Ca, Si, (Mg) | Formação de compostos orgânicos ou sais pouco solúveis, como o fosfato e carbonato de cálcio. «Cross-linking» nos tecidos conjuntivos |
| Catálise ácida | Zn, Ni (?) | Em enzimas (cerca de 100 conhecidas; Ni na urease); reacções de hidrólise. Degradação de alimentos. |
| Catálise de reacções redox | Fe, Cu, Mn, Mo, Se, (Co?), (V?) | Em proteínas ou enzimas; reacções com o oxigénio e seus produtos de redução, inibição da peroxidação de lípidos (Se) |
| Outras funções (exemplos): | | |
| Síntese de DNA e RNA | Zn, Mg, Ca | Catálise de reacção de síntese, produção de energia |
| Controle hormonal | I, Ca | Hormonas da tiróide (I), rompimento de vesículas (Ca) |

colagénico⁽³⁾ ou formando esqueletos externos de sílica, e o zinco parece estabilizar as estruturas secundária e terciária do RNA. Do mesmo modo, alguns macronutrientes podem ter funções catalíticas; o magnésio, por exemplo, é um activador de várias enzimas.

Posto o problema nestes termos, surgem naturalmente dois focos de interesse neste domínio do estudo das funções dos elementos químicos em biologia: o dos processos e mecanismos da captura e rejeição dos diferentes elementos pelos sistemas biológicos e o dos modos de armazenamento e redistribuição desses elementos em organismos evoluídos.

No presente trabalho não nos ocuparemos das questões relacionadas com a captura, que já noutra ocasião abordámos⁽¹⁾, focando a nossa atenção sobre o segundo tipo de questões, relativas ao armazenamento e mobilização dos depósitos eventualmente constituídos nos organismos vivos, particularmente nos animais.

3. Formas de armazenamento e de redistribuição dos elementos químicos em sistemas biológicos

De um modo geral, armazenamento implica acumulação e acumulação pressupõe uma condição ligada ou a manutenção de um local de concentração mais elevada, através de processos de transporte activo que requerem o dispêndio de energia. Em qualquer dos casos, como também no da rejeição de elementos por um determinado organismo ou por um compartimento desse organismo, deverão estar envolvidos ligandos biológicos selectivos em relação a esses elementos e, em alguns

casos, também artificios ou dispositivos de base cinética. Isto é, na análise destes processos haverá que ter em conta argumentos de natureza termodinâmica (estabilidade de complexos) e argumentos de natureza cinética.

O armazenamento pode ser intracelular ou extracelular; no 1.º caso pode ser assegurado por acumulação contra o gradiente de concentração ou por combinação química num estado ligado, mas no caso de ser extracelular só se pode verificar a segunda hipótese. Deve ainda notar-se que o armazenamento intracelular se pode dar no interior de compartimentos de célula-organelas ou vesículas.

No que se refere ao armazenamento extracelular, é curioso observar que existe, em muitos casos, uma curiosa relação, certamente evolucionista e, como sempre, determinada por princípios de utilização económica de recursos e optimização funcional, entre armazenamento e formação de estruturas de suporte, como o esqueleto dos mamíferos que é, simultaneamente, um depósito de fosfato de cálcio, cujos componentes podem ser mobilizados. Aliás, as próprias macromoléculas biológicas constituem formas de armazenamento — de carbono e hidrogénio no caso das gorduras e polisacáridos e de carbono e azoto no caso das proteínas. Esta relação, todavia, não é absoluta, pois podem existir depósitos móveis (caso do oxigénio, ligado à hemoglobina).

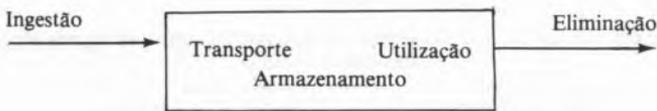
De qualquer forma, existe uma diferença importante entre o armazenamento de compostos orgânicos e o de elementos «minerais», na forma de compostos inorgânicos ou complexos. No primeiro caso, os processos de armazenamento e de mobilização são conseguidos através de reacções de polimerização e de despolimerização, catalisadas por determinadas enzimas; no segundo caso existe em geral um reagente «solubilizador» que compete pelo elemento armazenado e o transporta até ao local onde é requerido, onde é deslocado para uma sede activa, novamente por um processo de competição (que pode envolver reacções de oxidação-redução).

O processo põe em jogo parâmetros de natureza termodinâmica e cinética e assemelha-se naturalmente ao esquema clássico da marcha geral da análise, no qual a separação dos diferentes iões é assegurada através de uma graduação de produtos de solubilidade de sais e de constantes de estabilidade de diferentes complexos⁽⁴⁾.

O Quadro III dá uma ideia dos precipitantes e complexantes que podem ser utilizados para o efeito e, na realidade, a biologia utiliza ligandos do tipo indicado, conforme se pode verificar no conjunto de exemplos que se apresenta no Quadro IV.

É evidente que os fenómenos de armazenamento e mobilização de depósitos estão ligados à necessidade de manutenção de um nível óptimo de concentração dos vários elementos, de tal modo que os sistemas onde se verifiquem não sofram por efeito de deficiências ou excesso na ingestão dos mesmos. Trata-se portanto de um mecanismo regulador, podendo também nestes casos falar-se em homeostasia ou, para manter a analogia com a linguagem dos químicos analistas, de um processo de «tamponização» da concentração dos elementos químicos essenciais.

Esquemáticamente, pode representar-se esse mecanismo através de um diagrama simples ilustrando o equilíbrio (químico) entre as formas ligadas e as formas móveis



suor. Se esses elementos não forem repostos podem surgir sintomas tais como câibras, cefaléia, entorpecimento mental e até sobrevir um estado de choque.

O assunto é bem conhecido e sobre ele não nos alargaremos, limitando-nos a assinalar a diferença no

Quadro III

Exemplos de ligandos usados para a precipitação, solubilização e detecção final de alguns elementos essenciais, no esquema geral da análise

| Elemento | Forma precipitada | Solubilizador | Forma de detecção química |
|------------------|-----------------------------|---|---|
| Cálcio | Carbonato, Fosfato, oxalato | Oxianião orgânico (p. ex. polifosfato, citrato) | Carboxilatos |
| Ferro | Hidróxido | Fenolato | Aminas aromáticas (Fe ²⁺), sulfuretos |
| Cobre | Sulfureto | Aminas | Aminas/sulfuretos |
| Zinco | Sulfureto | Aminas | Aminas/sulfuretos |
| Sódio e potássio | Nenhuma | Desnecessário | Nenhuma adequada |

Adaptado com modificações de R.J.P. Williams: Chemistry in Britain, 15, 506 (1979).

Quadro IV

Formas de armazenamento e de transporte de alguns elementos essenciais

| Elemento | Forma de armazenamento | Forma de transporte | Sede final (exemplos) |
|------------------|--|--|---|
| Cálcio | Nos ossos: fosfato de cálcio | Fosfoproteína | Lisosima (2 carboxilatos) |
| Ferro | Ferritina (partículas de Fe ₂ O ₃ associadas a proteína) | Transferrina (proteína com grupos fenólicos de tirosina) | Heme ou grupos tiolato |
| Cobre | No fígado: proteínas com grupos tiolato | Ceruloplasmina (?) e Cu-albumina (4 doadores nitrogenados) | Cu/Zn — superóxido dismutase (3 imidazol) |
| Zinco | Na pele e ossos: proteínas com grupos tiolato | Zn-albumina (provavelmente 3 ou 4 doadores N/S). | Álcohl de hidrogenase (4 grupos-Sh de cisteína ou 3 cisteína + 1 imidazol + 1 H ₂ O) |
| Sódio e potássio | Nenhuma | Iões livres | Nenhuma |

É claro que, nos casos em que o elemento é armazenado intracelularmente sob uma forma concentrada e libertado por rompimento das vesículas em que se encontra ou por abertura de canais adequados, dá-se um súbito aumento de concentração, e esse será um processo conveniente para desencadear fenômenos rápidos, como é o caso da contração muscular ou da transmissão de mensagens pelos nervos. Nestes casos não faz sentido falar de tamponização (ao nível local), o que não significa que a concentração (extracelular) do elemento considerado não seja também regulada globalmente dentro de limites estreitos por processos análogos ao descrito acima.

Noutros casos (sódio, potássio) não há propriamente um processo de armazenamento, mas a concentração total destes elementos também é mantida constante, pelo que as quantidades absorvidas dos mesmos terão de ser praticamente iguais às eliminadas.

Deste modo os riscos de ingestão em excesso são baixos, mas o risco proveniente de ingestão em quantidades inferiores às eliminadas é elevado, podendo ocasionar perturbações mais ou menos graves em prazo curto. É o que acontece quando, por efeito de um esforço muito intenso e prolongado, se perde uma quantidade considerável de cloreto de sódio através do

processo de regulação, que não envolve a mobilização de um depósito, mas sim, apenas, a variação das quantidades eliminadas de acordo com as quantidades ingeridas, para o que existe um órgão próprio — os rins.

Como é evidente, no caso de haver armazenamento, os requisitos diários são apenas os necessários para manter os depósitos abastecidos e os efeitos de ingestão insuficiente dos elementos correspondentes não se reflectem a tão curto prazo, já que esses depósitos podem ser mobilizados para suprir as deficiências. A médio ou a longo prazo, porém, mantendo-se a insuficiência de suprimento do elemento ou elementos requeridos, manifestar-se-ão perturbações diversas, correspondentes ao deficiente funcionamento dos processos bioquímicos em que esses elementos intervêm directa ou indirectamente.

O problema do excesso de ingestão é aparentemente mais complexo, na medida em que não só os mecanismos reguladores podem não ter a capacidade necessária ou não reagir com a velocidade adequada, como também poderão ocorrer, com maior probabilidade, reacções de competição com outros elementos essenciais ou com moléculas biológicas que normalmente não seriam afectadas. O mesmo acontece com os elementos não essenciais incluindo os considerados tóxicos, podendo prever-se teoricamente uma série de mecanismos para as interacções mais prováveis^(5,6).

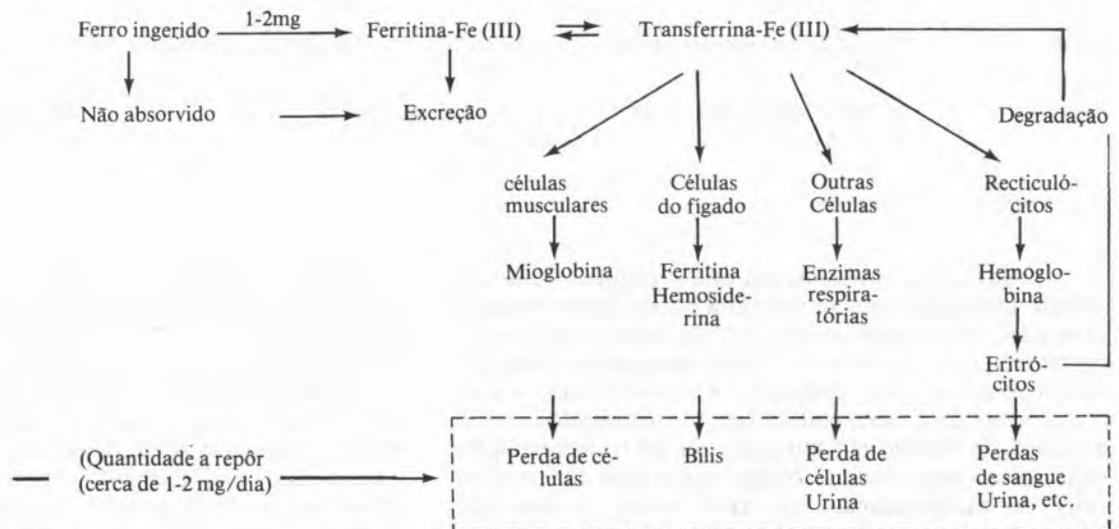
Sem preocupações de exaustão do assunto, apresentam-se no Quadro V algumas espécies que podem competir com diversos elementos essenciais, substituindo-os nas suas sedes próprias ou contaminando-os nas suas sedes próprias ou contaminando-as em maior ou menor grau.

A possibilidade de substituição de um elemento essencial por outro elemento, essencial ou não, é assim um aspecto a ter em conta, quer em processos naturais quer em actuações deliberadas, o que tem consequências importantes para a interpretação dos fenómenos da toxicidade ou da acção de determinadas substâncias inorgânicas usadas como drogas medicamentosas.

Adiante retomaremos este assunto de um ponto de vista mais geral, limitando-nos, para finalizar a presente secção, a comentar resumidamente três exemplos ilustrativos dos processos de armazenamento e de mobilização dos depósitos de elementos essenciais: os casos do ferro, do cálcio e do zinco no corpo humano.

O ferro é absorvido principalmente no duodeno por processos ainda não totalmente esclarecidos (⁷), provavelmente na forma de quelatos de Fe(II).

Esses quelatos cedem o ferro à apoferritina sendo o metal oxidado prévia ou simultaneamente a Fe(III). A ferritina formada é o principal depósito de ferro no organismo e é armazenada em órgãos, como o fígado, o baço e a medula óssea. Como já antes se referiu, a ferritina é constituída por micelas de Fe_2O_3 , ou, mais provavelmente, uma associação de hidróxido e fosfato férrico, com a composição aproximada $FeO (H_2PO_3)_3 \cdot 8 Fe(OH)_3$, (⁸), inseridas num envólucro de proteína.



A mobilização do ferro da ferritina envolve a redução ao estado de Fe(II) seguida de nova oxidação a ferro (III) e a associação a uma proteína contendo grupos fenólicos (da tirosina), a transferrina (com 2 átomos de Fe(III) por molécula), a qual transporta o ferro aos locais onde é necessário: aos reticulócitos onde é sintetizada a hemoglobina e a outras células onde é cedido a diversas proteínas ou enzimas que o requerem. Embora as ligações Fe(III) — transferrina sejam reversíveis, a estabilidade do complexo é elevada; o processo de transferência do ferro poderá assim necessitar, uma vez mais, uma redução prévia a Fe(II) — e esse é certamente o caso na formação da hemoglobina que contém o metal nesse estado.

Ao que parece, a transferrina é reconhecida especificamente pelos reticulócitos, formando com eles

Quadro V

Exemplos de elementos ou espécies que podem substituir alguns elementos essenciais

| Elemento essencial | Espécies interferentes |
|--------------------------|--|
| Cálcio | Estrôncio, Cádmiio, Chumbo, Lantanídeos e Actinídeos |
| Cobre | Zinco, Cádmiio, Mercúrio, Chumbo |
| Ferro | Crómio, Manganês, Alumínio |
| Fósforo (fosfato) | Carbonato, Vanadato (?), Arsenato (?) |
| Vanádio (em vanadócitos) | Nióbio, Manganês (?) |
| Zinco | Cobre, Cádmiio, Mercúrio, Chumbo |

ligações transitórias, e este é um artifício adicional necessário para assegurar especificidade num processo biológico particularmente delicado. O assunto é objecto de investigação corrente (⁹⁻¹¹) e sobre ele não nos alongaremos.

Como o período de vida dos glóbulos vermelhos é de cerca de 120 dias, o ferro correspondente é re-utilizado, pelo que as necessidades de ingestão diária do elemento são reduzidas e correspondentes apenas às perdas (maiores na mulher do que no homem, devido ao seu ciclo menstrual).

Esquemáticamente, pode representar-se o processo do seguinte modo:

O cálcio é absorvido através do intestino delgado, num processo favorecido pela vitamina D, que parece promover a formação de uma fosfo-proteína complexante deste metal¹² (constante de estabilidade da ordem de $10^5 M^{-1}$). Esta ou análoga proteína transporta o cálcio aos diferentes locais em que é requerido e em especial aos osteoblastos (células de formação dos ossos) onde é acumulado em organelas juntamente com o ião fosfato.

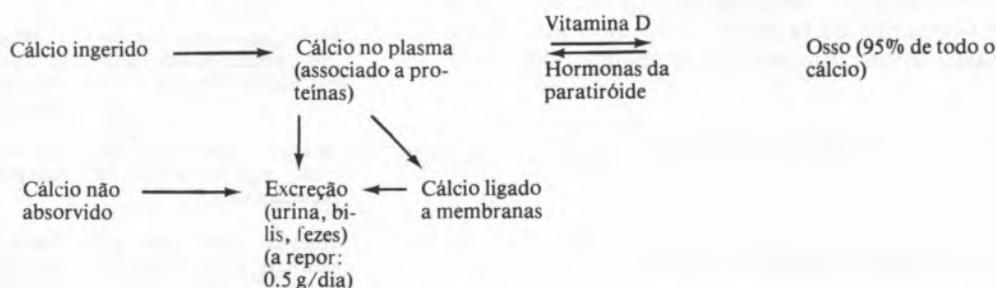
Excedido o produto de solubilidade do fosfato de cálcio este precipita e forma grânulos que são expelidos para fora da célula e depositados numa matriz de colagénio, bem como muco-polissacarídeos e mucoproteínas (constituindo a chamada «substância fundamental») onde lentamente cristalizam formando os

cristalículos de hidroxiapatite constitutivos dos ossos. A presença de silício pode ter um papel importante neste processo⁽¹⁴⁾, que é ainda bastante mal conhecido⁽¹⁵⁾.

Deve salientar-se que o osso é um tecido vivo, em processo contínuo de formação e reabsorção regulado pela acção das hormonas da paratiróide e pela vitamina D. Naturalmente as camadas mais jovens encontram-se em contacto com o líquido extracelular (do qual a substância fundamental é um prolongamento directo), pelo que se poderão dar trocas iónicas que levam a substituições de iões na estrutura superficial. Assim, o estrôncio, o chumbo, o zinco, o sódio e outros cationes podem substituir o cálcio, e o flúor, o citrato e o

carbonato podem substituir o fosfato. As camadas internas não são facilmente permutáveis e exigem, provavelmente, a degradação da substância óssea para sua mobilização; pode, assim, falar-se de um depósito lábil em equilíbrio com o líquido extracelular e de um depósito mais fixo, mobilizável apenas em condições de carência mais críticas através da acção das hormonas paratiróides. O mecanismo da mobilização é desconhecido, mas o ácido cítrico, que forma complexos solúveis de cálcio, pode ter um papel importante no mesmo.

Esquemáticamente o processo global pode ser representado do seguinte modo



s necessidades diárias de cálcio no adulto correspondem às perdas e são da ordem de 0.45 g, mas é necessário ingerir maiores quantidades pois a percentagem absorvida é normalmente inferior a 30% (podendo ser menor por acção de antagonistas, ver adiante). Excessos de cálcio são normalmente eliminados, mas ou por deficiência dos sistemas reguladores ou por prolongamento do período de ingestão de quantidades superiores às necessidades, podem ocorrer perturbações ligadas a fenómenos de «calcificação», tais como espessamento e endurecimento ósseo, formação de cataratas e de cálculos na vesícula e nos rins.

O caso do zinco é ligeiramente diferente dos anteriores; o elemento é também absorvido através do intestino, mais provavelmente no duodeno, num processo antagonizado pelo fitato, bem como por iões fosfato, cálcio, cádmio e cobre (ver adiante).

No plasma, o zinco parece ligar-se e ser transportado principalmente por uma albumina não específica, a Zn-albumina, contendo grupos coordenados de enxofre

(tiolato) e azoto, podendo ligar-se igualmente a diversos aminoácidos entre os quais a histidina. Nesta forma é levado aos tecidos e órgãos utilizadores e aí é cedido a novos ligandos, mas a velocidade de formação dos depósitos e da sua mobilização varia de acordo com aqueles, sendo lenta para tecidos epiteliais, ósseos e do sistema nervoso central, média para tecidos musculares e eritrócitos e rápida para órgãos como o pâncreas, fígado, rim, baço e glândulas sexuais masculinas.

Em caso de deficiência a mobilização destes depósitos segue a mesma ordem; pâncreas, fígado, etc. em primeiro lugar, tecidos epiteliais e ósseos em último lugar. Esta será provavelmente a razão pela qual a deficiência de zinco se reflecte a curto prazo na interrupção do crescimento e em último na forma de lesões epiteliais e ósseas, mas não existe evidência experimental suficiente para fundamentar a afirmação.

Esquemáticamente, o processo pode representar-se do seguinte modo:



As necessidades diárias no adulto correspondem às perdas e são da ordem de 3 mg/dia, para um depósito total relativamente reduzido de cerca de 2 g. Uma dieta alimentar normal contém 10-15 mg de zinco dos quais cerca de 40% são absorvidos, pelo que um estado de deficiência deste elemento não é de esperar. Todavia, a

presença de antagonistas como o fitato e o cálcio pode reduzir substancialmente as quantidades efectivamente absorvidas, pelo que não só em países menos desenvolvidos como em países altamente desenvolvidos, a ocorrência da deficiência de zinco não é fenómeno vulgar.

O aspecto porventura mais grave na deficiência deste elemento deriva dos baixos valores das concentrações em jogo e da fácil substituição deste elemento por outros nas suas sedes funcionais (o íon Zn^{2+} não é muito específico nos seus requisitos e foma complexos de estabilidade da ordem de ou inferior às dos complexos dos elementos de transição mais correntes). Nestas condições, aos efeitos da carência podem somar-se efeitos de substituição, que, em certos mecanismos envolvendo enzimas de zinco (caso das DNA e RNA-polimerases), podem ter consequências desastrosas (efeitos teratogênicos, por exemplo).

Note-se que a acumulação de zinco no pâncreas pode ter um significado particular. Na verdade é nesse órgão que está armazenada a insulina (nas chamadas células — β) e a libertação desta pode ser medida por aquele metal através de um processo de competição do seguinte tipo:

[Célula β -insulina-zinco] + histidina (ou outro ligando)

[Zinco-histidina] + insulina + célula β

4. Efeitos da deficiência e do excesso de elementos essenciais

Após as considerações anteriores, examinemos agora, em maior pormenor, alguns aspectos relacionados com o efeito das deficiências ou excessos dos elementos essenciais na dieta alimentar dos animais, em particular do homem.

No Quadro VI resumem-se algumas perturbações ou doenças mais importantes associadas à carência ou excesso de elementos essenciais, motivadas por desequilíbrios na dieta alimentar ou por outras razões que comentaremos adiante.

Constatadas as relações existentes entre carências, excessos e perturbações ou estados patológicos, surgem várias ordens de problemas de diferente natureza cuja análise se torna particularmente importante, tanto do ponto de vista clínico-humanitário como do ponto de vista económico. Na verdade, muitas das doenças referidas manifestam-se em animais — gado ruminante, ovino e porcino — e causam prejuízos avultados aos pecuaristas, para além de, talvez mais frequentemente, benefícios inferiores aos possíveis por desconhecimento das causas de menor qualidade ou menor rendimento dos seus rebanhos.

Convém assim examinar, por um lado a **origem** das deficiências (ou dos excessos) e, por outro, a relação entre o papel de cada elemento químico essencial nos diferentes processos bioquímicos e os mecanismos através dos quais são induzidas as perturbações ou estados patológicos, isto é, a relação elemento essencial-processo bioquímico afectado-sintomas observados.

A origem das deficiências é assunto que, embora não totalmente esclarecido em alguns casos, é bem conhecido de uma forma geral, distinguindo-se, por uma questão de sistematização, uma deficiência **primária** e uma deficiência **secundária**.

Refere-se a deficiência primária a que resulta da presença de teores do elemento insuficientes em relação às necessidades da dieta alimentar corrente do animal (ou planta) considerado. Normalmente, para as plantas e

animais que delas se alimentam exclusivamente, a origem da deficiência está na composição geoquímica dos solos, a qual pode ser tal que o elemento esteja presente em teores muito baixos, ou que esteja presente em formas pouco acessíveis, por si próprias ou devido à presença de outros elementos ou compostos. Um exemplo deste último caso é o do ferro em solos calcários, de pH

Quadro VI

Doenças e perturbações resultantes da deficiência ou do excesso de elementos essenciais

| Elemento | Doença ou perturbação | |
|------------|---|--|
| | Deficiência | Excesso |
| Cálcio | Enfraquecimento dos ossos, excitabilidade neuromuscular, tetania | Espessamento dos ossos e calcificação de cartilagens. Cálculos urinários, paradas cardíacas |
| Cobalto | Anemia perniciosa, anorexia, degenerescência da medula espinal | Cardiomiopatia, anorexia, policitemia |
| Cobre | Anemia, ataxia (em carneiros), queratinização deficiente, pigmentação deficiente | Doença de Wilson, necrose hepática, cirrose, crises hemolíticas |
| Crómio | Metabolismo da glucose — anormal, diabetes (?), opacidade da córnea | |
| Flúor | Cárie dental, mortalidade perinatal | Fluorose |
| Ferro | Anemia | Hemocromatose, hemossiderose, hemorragias e necrose do estômago e mucosa intestinal, falhas cardíacas e colapso circulatório |
| Iodo | Bócio, deficiências reprodutoras, queda de cabelo e do pelo | — |
| Magnésio | Hiperirritabilidade neuromuscular, tetania, acidentes cardíaco-vasculares (morte-repentina)? | Diarréia, anestesia, depressão do sistema nervoso central e periférico |
| Manganês | Deformações ósseas, infertilidade, ataxia | «Loucura mangânica», tremores |
| Molibdênio | Queratinização defeituosa | Disenteria persistente (gado) |
| Níquel | Mortalidade perinatal | Dermatites de contacto, carcinoma de pulmão |
| Selénio | Necrose hepática, distrofia muscular (white muscle disease), infertilidade, lesões de tecidos, artrite crónica, queda de cabelo | Cambaleio cego («blind-staggers») e doença alcalina (gado) |
| Silício | Deformações ósseas, defeitos nas cartilagens, incidência de doenças cardíaco-vasculares (?) | Silicose |
| Zinco | Anorexia, enfesamento, paraqueratose, alopecia, hipogonadismo, dificuldades de cicatrização | Febre dos fumos metálicos (febre, tremores) |

elevado, que precipita na forma de hidróxido e se torna pouco acessível às plantas (e aos animais que delas se alimentam).

Por deficiência secundária refere-se a que deriva da utilização sub-ótima dos elementos essenciais, mesmo que eles estejam presentes em quantidade suficiente na dieta alimentar. Este tipo de deficiência pode ocorrer por diversas razões, das quais as mais importantes serão, provavelmente, as seguintes:

1. Interação entre o elemento considerado e antagonistas presentes na dieta, que impeçam a absorção do primeiro ou alterem o seu processo de incorporação nas respectivas sedes funcionais.
2. Defeitos genéticos que afectem o metabolismo dos elementos essenciais, modificando, por exemplo, os grupos receptores das proteínas ou ligandos envolvidos na captação, transporte ou armazenamento desses elementos.

Em relação à deficiência primária pouco haverá a acrescentar ao que já foi dito; como é evidente, os problemas da deficiência primária serão menores para o homem cidadão, cuja dieta alimentar é variada e de origens diversas, embora o excessivo consumo de alimentos enlatados ou excessivamente processados possa também ocasionar a diminuição do teor de alguns elementos essenciais abaixo dos limites desejáveis e provocar, do mesmo modo, efeitos de deficiência. Assim, a dieta alimentar média do cidadão de países evoluídos, como os E.U.A. e a Inglaterra, parece ser deficiente em diversos alimentos essenciais (¹⁶); naturalmente, noutras regiões do globo (e não só nas subdesenvolvidas) serão igualmente de esperar problemas associados à carência de elementos minerais.

No Quadro VII apresenta-se um resumo contendo as fontes habituais dos elementos químicos essenciais para o homem, dos teores totais no organismo, dos requisitos diários, dos valores médios das dietas alimentares e da percentagem de absorção provável das fontes.

Quadro VII

Elementos essenciais — Fontes mais importantes, teor total no homem adulto, requisitos diários, ingestão diária média e percentagem de absorção (valores aproximados em mg)

| Elemento | Teor total no homem | Requisitos diários | Ingestão diária média | % de absorção | Fontes mais importantes |
|------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---------------|---|
| Cálcio | 1 000 000 | 500 | 1500 | 30 | Leite, laticínios, hortaliças, moluscos |
| Magnésio | 19 000 | 300 | 300 | 35 | Vegetais (clorofila) |
| Silício | 18 000 | 3 | 20 | 1 | Fibras cereais, vegetais, águas |
| Ferro | 4 200 | 1-2 | 15 | 10 | Carne, peixe, aves, feijão, ervilha, agrião |
| Flúor | 2 600 | 1 | 0,3 | 85 | Chá, peixe (do mar), águas fluoretadas |
| Zinco | 2 300 | 3 | 13 | 40 | Ostras, germen de trigo, ovos, cereais, sementes de leguminosas |
| Cobre | 120 | 2 | 5 | 35 | Crustáceos, ostras, fígado, rins, nozes, legumes secos |
| Vanádio | 25 | 0,003 | 2 | 5 | Óleos e gorduras vegetais (soja, azeite); gorduras animais |
| Iodo | 20 | 0,2 | 0,2 | 100 | Sal de mesa, peixe (do mar), marisco |
| Selênio | 20 | ? | 0,1 | 60 | Fígado, rins, farinha de peixe, certas plantas |
| Manganês | 15 | 2,5 | 4 | 3 | Nozes, cereais, sementes leguminosas, frutos secos |
| Molibdênio | 9 | 0,1 | 0,2 | 50 | Legumes, cereais, fígado, rim |
| Crómio | 6 | 0,2 | 0,1 | 10 | Carne, cerveja, farinha de trigo (não refinada) |
| Cobalto | 2 | 0,0004 | 0,3 | 80 | Carne, laticínios, vegetais (espinafre), ovos, ostras, ameijoas |

Fontes: R. Masironi: La Tribune du Cebedeau, 419, 363 (1978); E. J. Underwood: Trace elements in human and animal nutrition, Academic Press, 1977.

Tendo em conta os valores apresentados é possível elaborar nova tabela — Quadro VIII — onde se apresentam, para o homem adulto, os desequilíbrios possíveis ou suprimento de elementos químicos essenciais derivados da sua dieta alimentar em condições normais, mas atendendo também a alguns efeitos de deficiência secundária (ver Quadro IX).

Deve dizer-se, em relação a este Quadro, que mesmo nos casos de deficiências improváveis se têm registado numerosos exemplos de ocorrência bem documentados. Adiante retomaremos este aspecto.

Os problemas de deficiência primária poderão ser ampliados ou reproduzidos por efeitos não directamente ligados à abundância, que já referimos como de deficiência secundária.

Na verdade, pode acontecer, e esse é o caso normal, que a dieta alimentar contenha outras espécies — elementos essenciais ou não e compostos orgânicos de

diversa natureza — que interfiram com a absorção ou utilização normal do elemento em causa e que, de um modo geral, designaremos por antagonistas.

O efeito dos antagonistas será o de aumentar os requisitos por esses elementos ou, como adiante se verá na análise de alguns casos, o de fazer variar a tolerância a certos elementos tóxicos (provocando o aparecimento de sintomas que não derivam propriamente de deficiência e sim de excesso).

No Quadro IX apresenta-se um conjunto de antagonistas para diversos elementos essenciais, incluindo na definição aqueles elementos, essenciais ou não, que competem com um determinado elemento essencial pelas suas sedes de ligação ou coordenação, em termos de equilíbrio múltiplo.

Os casos de antagonismo mais estudados são, provavelmente o do cobre-molibdênio e o da interação

Quadro VIII

Desiquilíbrio de elementos essenciais no homem adulto
(+ : possível; — : improvável)

| Elemento | Deficiência | Excesso — observações |
|-------------|-------------|-----------------------|
| Cálcio | + | + |
| Magnésio | + | — |
| Zinco | + | — |
| Crómio | + | — |
| Selénio | + | — |
| Ferro | + | + |
| Iodo | + | + |
| Flúor | + | + |
| Vanádio | — | — |
| Silício | — | — |
| Cobre | — | — |
| Manganês(*) | — | — |
| Molibdénio | — | + |
| Cobalto | — | — |

Fonte: R. Masironi: La Tribune du Cebedeau, 419, 363(1978).

(*) A ocorrência de deficiência de manganês é possível, mas o seu papel poderá, até certo ponto e em alguns casos, ser suprido pela presença de magnésio.

do cálcio, magnésio, zinco, cobre, manganês e outros iões com o ácido fítico (hexafosfato de inositol) presente nos alimentos à base de cereais e de proteínas vegetais.

O antagonismo cobre-molibdénio (ao que parece, associado à presença de sulfato) é provavelmente a razão principal da existência de deficiências nutritivas em cobre no gado ruminante (17). Quantidades de molibdénio da ordem dos 5 p.p.m. podem impedir até 75% da absorção do cobre da dieta alimentar e o processo é estimulado pela presença de compostos sulfurados (25) (que podem ser oxidados a sulfato?). Uma doença óssea («genu valgum») que se tem generalizado na Índia Oriental e que atinge já 1 milhão de indivíduos, pode resultar deste impedimento de absorção do cobre devido à presença de molibdénio, mas a incidência de fluorose na região, proveniente do excesso de flúor, pode não ser alheia ao problema (25, 26).

O mecanismo deste efeito não está esclarecido, mas sabe-se que os tio — ou oxi-tiomolibdatos restringem a absorção do cobre através da mucosa intestinal talvez por formação de um composto pouco solúvel com o

Quadro IX

Componentes da dieta alimentar que se comportam como antagonistas, aumentando os requisitos de elementos essenciais ou diminuindo a tolerância a elementos tóxicos

| Elemento | Antagonistas |
|------------|---|
| Cobalto | Nenhum conhecido |
| Cobre | Molibdénio, compostos sulfurados, fitato, Zn, Cd |
| Crómio | Relação VO^3-/CrO^2- |
| Flúor | Cálcio, alumínio |
| Ferro | Cálcio, PO^3- , CO^2- , OH^- , Cu, Zn, Mn, Cd, Co, fitato |
| Iodo | Tio-oxalidonas, SCN^- , ClO_4^- , Co, (As), (F) |
| Manganês | Fitato, PO^3- , Ca |
| Molibdénio | SO^2- , PO^3- , relação WO^3-/MoO^3- |
| Selénio | Cu, (As), (Hg), SO^4- e outros compostos de enxofre análogos aos de selénio |
| Silício | Nenhum conhecido |
| Vanádio | Nb, relação CrO^2-/VO^2- |
| Zinco | Fitato, Ca, Cu, (Cd) |

Fonte: C. F. Mills: Chem. Brit. 15, 512 (1979).

cobre (18). Por outro lado, quando absorvidos, os mesmos compostos de molibdénio aumentam a afinidade das proteínas do plasma e dos rins pelo cobre, impedindo a sua utilização por outros tecidos (25), mas não é fácil prever qual o mecanismo operante neste processo.

Dado que o molibdénio em biologia está envolvido numa série de sistemas todos de potencial redox baixo (19), não é impossível que, «in vivo» a acção antagonista em relação ao cobre se exerça por redução deste elemento ao estado cuproso ou do sulfato a sulfureto, precipitando sulfureto de cobre; assim a função oxidase de algumas enzimas poderá ser inibida originando manifestações de deficiência, mas estas hipóteses terão de ser consideradas como especulativas até se obter alguma evidência experimental deste efeito.

O segundo tipo de antagonismo que referimos é mais simples de interpretar: deve-se à formação de derivados estáveis e insolúveis de muitos iões metálicos com o ácido fítico, importante reserva de fósforo existente nos grãos de cereais, como a aveia, e noutros tecidos das plantas. O consumo crescente de proteínas vegetais, frequentemente ricas em fitato, como substitutivos da carne, é susceptível de aumentar as deficiências naqueles elementos cuja absorção é dificultada.

O caso do zinco é particularmente agudo pois a carência deste elemento provoca, a muito curto prazo, perturbações de crescimento. Por outro lado, o zinco participa na enzima intestinal **fitase**, que degrada o ácido fítico e impede o seu efeito, pelo que o processo de inibição aumenta exponencialmente, tanto em relação a este elemento como a outros que formam também compostos pouco solúveis com o ácido fítico.

É o caso do ferro e também do cálcio e do magnésio, em relação aos quais podem ocorrer sintomas de deficiência embora estejam presentes em teor elevado nos alimentos consumidos (recordar a ocorrência de raquitismo em populações alimentadas à base de farinhas de cereais).

Um antagonismo de tipo semelhante poderá ser ocasionado pela presença na dieta alimentar de aminoácidos e proteínas que possam complexar os iões dos elementos essenciais. Há casos relatados na literatura sobre a indução accidental de deficiências de zinco e cobre em pessoas mantidas sob regime alimentar intravenoso ou intragástrico à base de proteínas purificadas (20).

Ainda dentro do mesmo tipo de antagonismo podem incluir-se os casos de inibição competitiva, que resultam da possibilidade de iões de elementos diferentes competirem entre si pelas mesmas sedes coordenativas dos ligandos biológicos usados para captura, transporte, armazenamento ou funcionamento de um elemento determinado. Neste caso, a correspondência de configuração electrónica, a semelhança de raios iónicos, a analogia estrutural das espécies, bem como as suas concentrações relativas serão factores determinantes do maior ou menor grau de interacção (1, 21) e o número de exemplos que se podem citar é bastante extenso (veja-se o Quadro IX, que resume muitos dos dados disponíveis sobre o problema). Em certos casos o antagonismo pode não resultar de competição directa; por exemplo, o zinco é antagonista do ferro por afectar a incorporação deste elemento na transferrina e diminuir a vida dos eritrócitos, aumentando indirectamente os requisitos diários do mesmo (25).

Poderão ainda dar-se fenómenos secundários menos directamente correlacionáveis com a competição referida. Um exemplo elucidativo é o da resposta do organismo a excessos de cádmio, que estimula a síntese em certos tecidos (mucosa intestinal, fígado, rins) de uma proteína com grupos tiólicos (metalotionina) capaz de sequestrar este elemento e impedir os seus efeitos tóxicos⁽²²⁾. Todavia, esta proteína não é específica e pode complexar também o cobre e o zinco⁽²³⁾, pelo que a sua presença pode alterar o metabolismo normal destes elementos e levar a sintomas característicos da sua deficiência. Como consequência, carências pré-existentes de, por exemplo, cobre, aumentam os riscos da toxicidade do cádmio, baixando os limites a partir dos quais a ingestão deste causa perturbações metabólicas^(24, 25). Tal como neste caso, a deficiência de ferro diminui a tolerância ao cádmio e ao chumbo e a deficiência de zinco ou de selénio diminui a resistência a intoxicação por chumbo⁽²⁵⁾.

Embora não existam explicações detalhadas para estas interacções, não se deve esquecer que o metabolismo de todos os metais está intimamente associado no organismo e que não há mecanismos inteiramente independentes; nestas condições o desequilíbrio no estado de disponibilidade de um deles forçosamente se repercutirá, em maior ou menor grau, nos efeitos de deficiência ou de excesso de todos os outros, essenciais ou não essenciais, que compitam com eles. Um aspecto diferente desta interrelação é o da elevação do teor de cobre e concomitante diminuição dos teores de ferro e zinco no soro sanguíneo que ocorre durante os estados infecciosos, sendo esta redistribuição iniciada por um factor segregado por células fagocíticas⁽²⁷⁾. Trata-se obviamente de um mecanismo de defesa adicional, bem ilustrativo da essencialidade destes elementos para os próprios agentes infecciosos.

Uma segunda razão para a ocorrência de deficiências secundárias é, como se disse, consequência de defeitos genéticos que levam a alterações na estrutura de grupos receptores dos ligandos biológicos envolvidos no metabolismo dos elementos essenciais. Exemplos conhecidos são o da doença «acrodermatite enteropática»⁽²⁸⁾ (deficiência de zinco) e o da doença de Menkes em crianças⁽²⁰⁾ (deficiência de cobre).

Noutros casos, a existência de defeitos genéticos poderá levar não a doenças de deficiência mas a doenças resultantes de excesso, como é o caso da doença de Wilson⁽²⁹⁾ (excesso de cobre, acumulado no fígado, rins e cérebro). Não nos alongaremos sobre este aspecto que sai um pouco fora do âmbito do presente trabalho, a não ser para salientar que o conhecimento correcto das sedes funcionais naturais de cada elemento poderá levar à síntese de ligandos que permitam melhores processos de quimioterapia, e o caso desta última doença é um excelente exemplo: complexantes com um grupo coordenante igual ao da albumina transportadora de cobre foram sintetizados e poderão ser utilizados com êxito no tratamento da mesma^(29, 30).

5. Relações causa-efeito

Como antes se referiu, um dos aspectos cujo conhecimento se torna particularmente importante é o do mecanismo através do qual a deficiência de um elemento essencial (ou o seu excesso) se repercute no aparecimento de determinadas perturbações ou doenças e a velocidade com que tal ocorre.

O conhecimento destas relações é importante sob o

ponto de vista clínico, pois pode permitir intervir a tempo de evitar lesões muitas vezes irreversíveis; também sob o ponto de vista económico, a possibilidade de uma intervenção preventiva ou correctiva de doenças do gado, por exemplo, é um aspecto que não deve ser negligenciado.

A interrelação de processos torna, todavia, difícil o estabelecimento de relações directas causa-efeito; vimos anteriormente casos em que a deficiência de um elemento pode ocasionar perturbações associadas com a deficiência de outro. A anemia, por exemplo, que é um estado de deficiência de hemoglobina, pode resultar não directamente da deficiência de ferro mas sim das deficiências de zinco ou cobre (que parecem assistir ao processo de incorporação do ferro na transferrina e no heme) ou da deficiência de cobalto (associado ao processo de hematopoiese). Casos existem também em que a deficiência de um elemento leva à sua substituição por outro; é possível, por exemplo, que a deficiência de zinco origine a substituição deste elemento por manganês ou magnésio na RNA-polimerase, o que leva à produção de RNA anómalo e à síntese de proteínas alteradas, podendo este facto estar na base dos efeitos teratogénicos registados em casos da referida deficiência^(31, 32).

Por outro lado, o papel de cada elemento essencial não é específico, na maioria dos casos, pelo que a sua deficiência se repercute numa variedade de processos bioquímicos de forma não simultânea nem regular, as quais poderão dar lugar a diferentes tipos de perturbações.

Como é evidente, nesta questão haverá que considerar vários aspectos: o da extensão das reservas dos elementos considerados, o da maior ou menor facilidade de mobilização dessas reservas, o da ocupação relativa de cada sede funcional pelo elemento considerado e por outros elementos, função da afinidade por essa sede e das concentrações respectivas, e o da velocidade com que a desregulação de um determinado mecanismo bioquímico se traduz em sintomas observáveis.

Por outro lado há que atender a que estes aspectos não são uniformes e variam com a espécie animal considerada e seu estado de desenvolvimento; por exemplo, o cobre é armazenado no fígado de ruminantes, porcos e aves, mas não no fígado do homem, e as reservas de animais novos podem ser consideravelmente menores que as dos adultos.

Em alguns casos parecem não existir formas de armazenamento facilmente mobilizáveis e será de esperar uma resposta fisiológica mais rápida aos estados de deficiência. O zinco parece estar nessas condições e a sua deficiência na dieta alimentar acarreta a curto prazo sintomas como a perda de apetite e a diminuição do ritmo de crescimento (diminuição da actividade dos enzimas digestivos), que precedem o aparecimento de lesões da pele e dos ossos, estas devidas talvez a mobilização posterior dos depósitos de zinco correspondentes.

Em contraste com esta situação, as deficiências de cobre, selénio ou de outros elementos só vêm a traduzir-se em manifestações patológicas após um período relativamente mais longo, precedido por uma série de alterações de mecanismos bioquímicos nem sempre directamente relacionáveis com a deficiência específica de um dado elemento.

Caberá notar que embora os efeitos de deficiência dos vários elementos essenciais tenham sido observados e estudados em diversos animais, o número de casos para

os quais se registam deficiências no homem é bem mais reduzido. Os casos mais documentados são os do cálcio, ferro, cobre, zinco, cobalto (como vitamina B₁₂) e iodo; outros elementos para os quais existem observações menos detalhadas ou até ocasionais são os do manganês⁽³³⁾, magnésio⁽³⁴⁾ e silício⁽³⁵⁾. Consequências de eventuais deficiências de selênio, molibdênio e níquel não foram ainda observadas em seres humanos e o flúor, embora seja preventivo da cárie dentária, não tem a sua essencialidade provada para o homem.

Quanto ao crómio e ao vanádio, observações recentes permitem prever um papel importante para o primeiro na regulação do metabolismo da glucose⁽³⁶⁾ e, para o segundo, uma função reguladora da Na + K - ATPase e da Ca - ATPase ainda mal conhecida^(37, 38), mas não se poderá falar propriamente de efeitos de deficiência já observados.

No Quadro X resumimos algumas alterações observadas no homem a nível dos mecanismos bioquímicos e as perturbações ou doenças que podem associar-se a essas alterações, umas mais directamente e outras de modo mais indirecto. Uma discussão pormenorizada destas relações está fora das possibilidades e intenções do presente trabalho, mas não é difícil deduzir a partir dos dados do Quadro e das observações feitas sobre a maior ou menor facilidade de mobilização dos depósitos, qual a ordem de aparecimento dos sintomas de deficiência de cada um dos elementos considerados. Desejável será poder-se identificar o mais cedo possível os primeiros desses sintomas característicos, confirmar por análise a origem dos mesmos e intervir a tempo de corrigir os efeitos.

Em muitos casos esta intervenção é simples, bastando a simples suplementação da dieta alimentar para eliminar totalmente as perturbações verificadas; noutros, porém a situação pode ser irreversível (como no caso da «doença de Menkes»), pelo que a conveniência de um diagnóstico tão oportuno quanto possível ou até de trabalhos de análise com fins preventivos ressalta evidente.

A dificuldade está no reconhecimento dos sintomas e na identificação segura da deficiência; que tipo de análise e quais os testes que podem considerar-se decisivos? Embora se tenha feito um progresso considerável em anos recentes não se chegou ainda a um esquema de detecção de deficiências dos vários elementos essenciais simultaneamente simples e incontroverso.

6. Conclusão

A simples enumeração dos aspectos envolvidos e das dificuldades associadas à interpretação dos fenómenos observados indica o caminho a percorrer até se estabelecer algo semelhante a um desejável modelo nutricional-bioquímico-fisiológico de um animal, projecto extremamente complexo e ambicioso mas talvez não impossível, pelo menos nas suas grandes linhas.

Do ponto de vista dos químicos inorgânicos existem tarefas particularmente importantes a realizar nesse sentido: a determinação mais precisa da distribuição dos elementos pelos diferentes tecidos e compostos funcionais, o esclarecimento do modo como esses elementos se ligam a esses compostos, a determinação das constantes de estabilidade das espécies formadas, o estudo da cinética das reacções da mobilização dos seus

Quadro X

Algumas possíveis correlações entre alterações metabólicas observadas e anomalias fisiológicas em animais

| Elemento deficiente | Alterações metabólicas | Anomalias fisiológicas |
|---------------------|--|---|
| | Ceruplasmina: redução do nível plasmático | Anemia (deficiente incorporação do ferro na transferrina e/ou nos reticulócitos) |
| Cobre | Tirosinase: Actividade reduzida | Despigmentação, albinismo — produção de melanina deficiente |
| | Lisina-oxidase: actividade reduzida | Deficiências vasculares e ósseas (diminuição da taxa de síntese de elastina dos vasos circulatorios?) |
| | Citocromo-oxidase: actividade reduzida | Deficiência geral (decréscimo de produção de energia): hipertrofia cardíaca? |
| Cobalto | Deficiência de vitamina B ₁₂ | Anemia perniciosa |
| | Metilmalonil — CoA isomerase: actividade diminuída | Anorexia, emagrecimento |
| | Excreção de ácido formínoglutâmico aumentada (inibição da produção de ácido tetrahydrofólico?) | |
| Crómio | Factor de tolerância da glucose reduzido | Diminuição de crescimento e da longevidade; |
| | Hiperglicemia e glicosúria | Opacidade da córnea (primitas); diabetes (?) |
| Ferro | Diminuição da taxa de síntese de hemoglobina | Anemia |
| Iodo | Diminuição do teor de hormonas da tiróide | Bócio |
| Magnésio | Provável aumento de cálcio intracelular: | Espasmos da coronária, aumento da tensão arterial, acidentes cardíacos (doença da «morte repentina»?) |
| | Inibição de Ca-ATPase? | |
| | Diminuição da actividade da adenilato ciclase e da síntese de AMP? | |
| Manganês | Glicosil-transferrases: actividade reduzida — diminuição da síntese de mucopolisacarídeos e glicoproteínas | Inibição da coagulação sanguínea (deficiência da protrombina-glicoproteína) |
| | | Redução do nível de colesterol no sangue (deficiência da síntese de esteróides) |
| | | Ataxia (deficiência da síntese de mucopolisacarídeos dos otolitos) |
| | | Retardamento do crescimento, defeitos de formação de cascas de ovos, de formações ósseas, etc. |

| | | |
|--|---|---|
| Selênio | Glutathiona-peroxidase (fígado, músculos, plasma, glóbulos vermelhos): atividade reduzida | Oxidação de tecidos, necrose hepática? |
| | Seleno-proteína dos músculos: ausência nos animais com degenerescência muscular | Acumulação de cálcio nas células musculares. Miopatia? |
| Silício | Não identificadas | Aumento de acidentes cardíco-vasculares? |
| | | Aumento do nível de colesterol no sangue? Deficiência de «cross-linking» nos tecidos dos vasos circulatorios? |
| Vanádio | Não identificados | Retardamento do crescimento |
| Zinco | Carboxipeptidase: atividade reduzida | Deficiências de amino-ácidos para nutrição |
| | Alcalino-fosfatase: atividade reduzida | Deficiências ósseas |
| | Álcool-desidrogenase: atividade reduzida | Cirrose hepática (conexões) |
| | Leucina-aminopeptidase: atividade reduzida | Paraqueratose, atrofia testicular |
| | Timidina-quinase: atividade reduzida | |
| | Lactato e malato-desidrogenases: atividade reduzida | |
| | δ-aminolevulinato-desidratase: atividade reduzida | Anemia |
| RNA e DNA — polimerases(?): atividade reduzida | Retardamento do crescimento Defeitos teratogênicos | |

diferentes depósitos ou das reações de competição dos vários elementos essenciais e não essenciais pelos mesmos ligandos biológicos.

Essa será a base da informação mínima que permitirá racionalizar muitas das observações registradas na literatura.

Aos bioquímicos caberá aprofundar o estudo dos mecanismos biológicos em que participam directa ou indirectamente os elementos essenciais, bem como das interligações sobre esses mecanismos, de modo a se poder conhecer exactamente o modo como um determinado sistema reage à diminuição da concentração de um elemento determinado ao longo de um certo período.

Aos fisiologistas caberá, enfim, estabelecer em bases mais sólidas a ligação entre as alterações registradas ao nível dos mecanismos bioquímicos e a ocorrência de perturbações, lesões ou doenças, provenientes, em última análise, da deficiência ou do excesso de um elemento essencial ou, talvez melhor, do desequilíbrio na concentração dos elementos essenciais provocados pela variação de algum ou alguns deles (ou pela presença de elementos estranhos).

É um programa para muitas dezenas de anos, mas a importância dos objectivos dá o necessário encorajamento para o prosseguimento dos trabalhos, que, em poucos decênios, forneceram muitos resultados animadores, por vezes espectaculares, e em muitos casos imediatamente úteis.

REFERÊNCIAS

- (1) J.J.R. Fraústo da Silva e R.J.P. Williams: Structure and Bonding **29**, 67 (1976)
- (2) I. Fridovich: Science, **201**, 875 (1978)
- (3) K. Schwarz: Fed. Proc. **33** (6), 1748 (1974)
- (4) R.J.P. Williams: Chem. in Britain, **15**, 506 (1979)
- (5) M.J. Bowen: Trace elements in biochemistry, Academic Press, Londres, 1966
- (6) J.J.R. Fraústo da Silva in «New trends in bioinorganic Chemistry», ed. R.J.P. Williams e J.J.R. Fraústo da Silva, Academic Press, Londres, 1978, pg. 449
- (7) W. Forth e W. Rummel: Physiol. Rev. **53**, 724 (1973)
- (8) R.R. Crichton: Angew. Chem. Int. Ed. **12**, 57 (1973)
- (9) F.M. Bockxmeer e E.H. Morgan: Biochem. Biophys. Acta **468**, 437 (1977)
- (10) E.J. Zapolski e J.V. Princiotto: Biochem. Biophys. Acta. **428**, 766 (1976)
- (11) J. Mazurier e G. Spik: Biochem. Biophys. Acta **629**, 399 (1980), para referências
- (12) D. Drescher e H.F. De Luca: Biochemistry **10**, 2302, 2308 (1971)
- (13) G. Nicholls e R.H. Wasserman, eds.: Cellular Mechanisms for Calcium transfer and homeostasis, Academic Press, N.Y. 1971
- (14) E. Carlisle: Fed. Proc. **34** (3), 927 (1975)
- (15) F.G.E. Pautard in «New trends in bioinorganic chemistry», ed. R.J.P. Williams e J.J.R. Fraústo da Silva, Academic Press, Londres, 1978, pg. 261
- (16) World Health Organization: Trace elements in human nutrition, Tech. Rept. n.º 532, Genebra, WHO, 1973
- (17) E.J. Underwood: Trace elements in human and mineral nutrition, 4.ª edição, Academic Press, N.Y., 1977, pg. 97 e 132 e referências indicadas
- (18) N.J. Clarke e L.G.H. Tipping: Journ. Inorg. Biochem. **12**, 37 (1980)
- (19) R.J.P. Williams e J.J.R. Fraústo da Silva in «New trends in bioinorganic chemistry», ed. R.J.P. Williams e J.J.R. Fraústo da Silva, Academic Press, Londres, 1978, pg. 121
- (20) K.M. Hambidge: Proc. Nutr. Soc. **33**, 307 (1974)
- (21) C.H. Hill e G. Matrone: Fed. Proc. **29**, 1474 (1970)
- (22) Y. Kojima e J.H.R. Kagi: Trends biochem. Sci. **3**, 90 (1978)
- (23) K. Lerch: Nature, **284**, 368 (1979)
- (24) I. Bremner: Quart. Rev. Biophys. **7**, 75 (1974)
- (25) C.F. Mills: Chemistry in Britain **15**, 512 (1979), referências e discussão geral dos problemas de deficiência e excesso de elementos-traço
- (26) K.A.V.R. Krishnamachari e K. Krishnaswamy: Ind. J. med. Res. **62**, 1415 (1974)
- (27) W.R. Beisel, R.S. Pekarek e R.W. Wannemacher, Jr., in «Trace elements in animal metabolism-2», ed. W. Hoekstra e outros, University Park Press, Baltimore, Maryland, 1974, pg. 218
- (28) E.J. Moynahan e P.M. Barnes: Lancet **2**, 399 (1974)
- (29) B. Sarkar in «An Introduction to bio-inorganic chemistry», ed. D.R. Williams, Charles C. Thomas Pubs., Springfield, Ill., 1976, pg. 318
- (30) B. Sarkar in Jerusalém Symp. Quantum Chemistry, Biochem., pgs. 193-228 (1977)
- (31) S. Ochoa e R. Mazuner in «The enzymes», ed. P.D. Boyer, vol. 10, pg. 1, Academic Press, N. York, 1974
- (32) W.P. Tate e C.T. Caskey in «The enzymes», ed. P.O. Boyer, vol. 10, pg. 87, Academic Press, N. York, 1974
- (33) E.A. Doisy (1972), Y. Tanaka (1978), observações clínicas referidas em H.J. Sanders: Chem. Eng. News, Março 26, (1979) pg. 27
- (34) P.D.M.V. Turlapaty e B.M. Altura: Science, **208**, 198 (1980)
- (35) K. Schwarz et. al.: The Lancet, **454**, 538 (1977)
- (36) W. Mertz: Trace subst. Environ. Health **11**, 167 (1977)
- (37) T.J.B. Simons: Nature **281**, 337 (1979) e referências indicadas neste artigo
- (38) I.G. Macara, K. Kustin, L.C. Cantley: Biochem. Biophys. Acta **629**, 95 (1980)