

ASPECTOS DO METABOLISMO DO COBRE NO HOMEM

Vagner Sargentelli, Antonio Eduardo Mauro, Antonio Carlos Massabni
Instituto de Química de Araraquara - UNESP - CP 355 - 14800-900 - Araraquara - SP

Recebido em 6/6/95; aceito em 12/12/95

ASPECTS OF COPPER METABOLISM IN HUMANS. Certainly copper was one of the first metals used by man since 8500 BC. It contributed to the development of civilizations and culture traditions of the ancient world. Nowadays, copper is a very well known element because it is used for production of electrical wires and it has other technological applications. Copper is also essential for normal growth and development of the man. The scope of this paper is to draw attention to some important aspects of its metabolism. Copper-dependent diseases and metabolic abnormalities due to alternations of its content are discussed.

Keywords: copper; bioinorganic; Wilson's disease.

INTRODUÇÃO

O cobre é um metal há muito tempo conhecido pelo Homem. Objetos simples foram encontrados no norte do Iraque e são datados de 8.500 a.C.¹. É indiscutível que o metal contribuiu para o desenvolvimento das civilizações e das culturas dos povos antigos, provavelmente por ser facilmente encontrado e, portanto, acessível para a manufatura de ferramentas e utensílios em geral. Na pré-história, a liga constituída por cobre e estanho era muito empregada e marcou época como a Idade do Bronze. Os egípcios e os gregos fizeram uso do cobre em trabalhos de arte e em arquitetura. Todavia, foram os romanos que mais intensamente usaram o metal para confeccionar adornos pessoais, artigos domésticos e armas de guerra². Não obstante o seu emprego na forma metálica, os romanos sabiam também de uma aplicação para um sal de cobre. São conhecidíssimas as histórias sobre banquetes e orgias Patricianas. Diz-se que nessas celebrações a trinta pratos, os romanos sempre tinham à mão o sulfato de cobre. Quando ingerido este composto provoca vômitos e assim os convivas e os anfitriões, após comerem exageradamente, usufruíam dessa propriedade do sulfato de cobre para poderem continuar com a comilança.

Em história mais recente o metal teve uma participação importante no desenvolvimento de vários países, como por exemplo dos E.U.A.. A primeira moeda norte-americana emitida no governo de Benjamin Franklin era de cobre e grandes quantidades do metal foram utilizadas na edificação do símbolo dos E.U.A., a Estátua da Liberdade².

Durante muitos anos a mineração deste elemento químico foi sinônimo de poder econômico e de poder político em um país andino, onde na década de 70 "os donos do cobre eram os donos do Chile"³.

Nos dias atuais esse elemento é muito conhecido pelo seu emprego em ligas, canos, fios elétricos e radiadores de automóveis. Entretanto, o seu comportamento bioquímico vem despertando o interesse nas últimas décadas quando foram estabelecidas e esclarecidas funções de alguns compostos de coordenação contendo cobre. Embora nas disciplinas de bioquímica serem amplamente discutidas as funções de proteínas que requerem cobre para as suas atividades, como a tirosinase, a citocromooxidase e a ceruloplasmina, é muito menos difundido o fato do cobre desempenhar um papel importantíssimo no metabolismo humano como um todo e o conhecimento de que as variações de sua concentração podem provocar graves transtornos e até enfermidades.

O objetivo do presente artigo é apresentar em forma didática alguns aspectos da bioquímica do cobre e o seu metabolismo no corpo humano. O material pode ser o ponto de partida para seminários e palestras que visem ampliar os conhecimentos dos alunos sobre os papéis de certos elementos químicos nos seres vivos.

BIOQUÍMICA

No reino vegetal o cobre foi primeiramente identificado em cinzas de plantas, em 1816, por Bucholtz e, em 1817, por Meissner. Sua presença em animais foi demonstrada somente em 1830 por Sarzeau, que o encontrou no sangue ao pesquisar o sangue de boi. Naquela época, estes resultados foram interpretados como sendo decorrentes da contaminação dos nutrientes do solo. Porém, no ano de 1847, Harless demonstrou que o cobre estava presente no sangue de moluscos e, em 1878, Frederiq constatou-o na *Octopus hemocyanina*, o "polvo de sangue azul"⁴.

Muito embora esses trabalhos descrevessem uma pequena quantidade de cobre em fluidos e tecidos de alguns animais e em alguns tipos de plantas, somente neste século é que o elemento foi considerado não como contaminante mas como constituinte fisiológico dos organismos vivos. No início da década de vinte foi comprovada sua presença em muitas plantas, o que indicava uma função fisiológica universal. Em 1921, foi anunciada uma descoberta importante quando Badansky identificou o cobre no cérebro humano. Nessa época foi proposto que o elemento desempenhava uma função de catalisador nos processos bioquímicos, o que hoje está confirmado. Além disso, atualmente já se sabe que a principal função das biomoléculas contendo cobre é o transporte de elétrons e de oxigênio.

De um modo geral, seguindo uma classificação um tanto descritiva, as proteínas que contêm cobre são divididas em dois grandes grupos: proteínas azuis e não azuis⁴⁻⁶.

As proteínas azuis são, por sua vez, sub-divididas em três variedades com base no tipo de centro metálico: proteínas de cobre do tipo I, do tipo II e do tipo III. Esta divisão foi feita com base em pesquisas empíricas abrangendo as mais diversas técnicas físico-químicas, envolvendo em sua maior parte a espectroscopia eletrônica, a ressonância eletrônica de spin e os métodos magneto-químicos.

Foi estabelecido que o centro do tipo I é caracterizado por dois tipos de cobre nele presentes: cobre coordenado na forma de complexos de Cu(II) e em outra forma não bem definida, provavelmente tratando-se da presença do cátion livre.

O centro do tipo II é mais simples já que contém cobre unicamente coordenado de modo similar aos conhecidos complexos cúpricos de geometria tetraédrica com distorção tetragonal. O centro do tipo III contém um par de íons Cu(II), que é caracterizado por propriedades diferentes daquelas dos monômeros de cobre (II), como freqüentemente ocorre nos complexos desse elemento contendo aminas e os íons azida, cianato e tiocianato⁷.

As plastocianinas e as azurinas são exemplos de proteínas de cobre do tipo I.

As plastocianinas são encontradas em cloroplastos de plantas e em outros organismos fotossintéticos e são responsáveis pelo transporte de elétrons. A molécula encontrada em plantas é constituída por uma cadeia polipeptídica com massa molar de aproximadamente 10.500 Daltons (D). A estrutura cristalina da plastocianina de álamo, em sua forma oxidada, foi refinada⁸. O metal está coordenado através do nitrogênio a dois resíduos de histidina, a um resíduo de cisteína e, através do enxofre, a um resíduo de metionina. A figura 1 mostra de modo simplificado a geometria ao redor do sítio de cobre em plastocianina⁵. A geometria ao redor do cobre é tetragonalmente distorcida. Estudos evidenciam que a estrutura ao redor do metal não sofre mudanças significativas durante a catálise enzimática.

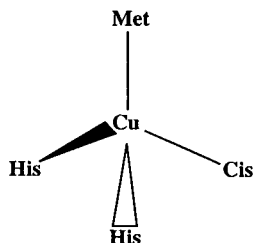


Figura 1. Esquema da coordenação do cobre em plastocianina⁵.

As azurinas são encontradas em certas bactérias da espécie *Pseudomonas aeruginosa* e em outras do gênero e também são transportadoras de elétrons. Apresentam cadeia polipeptídica com massa molar ao redor de 16.000 D. A estrutura cristalina da enzima encontrada em *Alcaligenes denitrificans* apresenta o cobre coordenado através do nitrogênio a dois resíduos de histidina, através do enxofre a resíduos de cisteína e metionina e através do oxigênio a um resíduo de glicina. A geometria ao redor do metal nesse caso é de uma bipirâmide trigonal distorcida⁹.

Apesar dos tipos de centros de cobre se referirem a proteínas azuis, os melhores exemplos de proteínas de cobre do tipo II são ilustrados por proteínas não-azuis. Essas proteínas são caracterizadas por apresentarem espectros eletrônicos e ressonância eletrônica de spin muito similares aos dos complexos inorgânicos de cobre (II) e é por esse motivo que o centro de cobre é muitas vezes relacionado como sendo do tipo II. Dois exemplos são as galactose-oxidases e as amino-oxidases.

As galactose oxidases são encontradas em vários animais e também no homem, e estão entre as enzimas cuja função é a de catalisar a oxidação de álcoois a aldeídos, através da redução de oxigênio a peróxido de hidrogênio. Suas massas molares são de aproximadamente 68.000 D e as moléculas possuem apenas um átomo de cobre. Há controvérsias quanto ao papel do cobre no mecanismo de ação dessa enzima. Alguns autores acreditam na redução do metal pelo substrato e posterior oxidação pelo oxigênio, outros sugerem que a função do cobre é apenas a de construir o substrato que reage diretamente com o oxigênio.

Os últimos dados da literatura mostram que os complexos heteroléticos de cobre com as estruturas tipo "tripé" resultam em modelos representativos para simular a geometria do cobre em galactose oxidase. Na figura 2 está representada a

estrutura molecular do complexo $[CuL^4(SCN)].MeCO_2Et$, onde $L^4 = 2-bis[2-(2-piridil)etil]aminometil-4-nitrofenol$. Os autores supõem que a ligação axial cobre (II) - fenolato imita o centro ativo da enzima¹⁰.

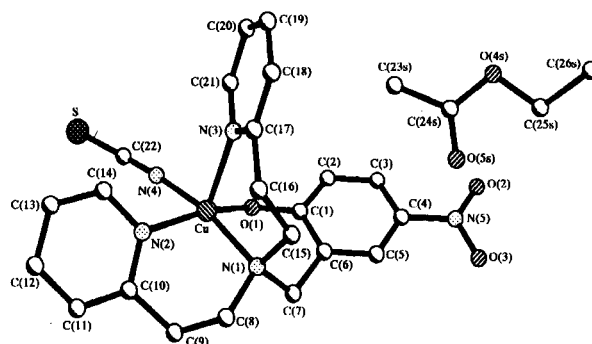


Figura 2. Estrutura molecular do complexo $[CuL^4(SCN)].MeCO_2Et$, $L^4 = 2-bis[2-(2-piridil)etil]aminometil-4-nitrofenol$. [Adams, H.; Bailey, N.; Bardarin, C. O. R.; Fenton, D. E.; He, Q.; J. Chem. Soc. Dalton Trans.; (1995) 2323].

As amino-oxidases são encontradas no organismo humano e catalisam a desaminação oxidativa de aminas e di-aminas biológicas a aldeídos. Possuem massa molar ao redor de 100.000 D e geralmente são compostas de duas sub-unidades, cada uma contendo um átomo de cobre. Alguns estudos mostram que somente um dos sítios de cobre (II) é imprescindível para a catálise. Isso evidencia que o mecanismo de ação da enzima envolve a coordenação da amina de uma forma muito similar àquela que ocorre nos complexos inorgânicos de cobre (II) binucleares com aminas bidentadas¹¹.

As hemocianinas e as tirosinasas são exemplos de proteínas de cobre do tipo III. As hemocianinas estão presentes em muitas espécies do filo dos moluscos e dos artrópodos e são transportadoras de oxigênio (função que é desempenhada pela hemoglobina nos seres humanos). Eis aqui, portanto, um exemplo do cobre associado ao grupo porfirínico. É interessante notar que, na grande maioria dos seres vivos, poucos metais são transportadores de oxigênio, entre eles o cobre, o ferro e o vanádio. De um modo geral, as hemocianinas têm massas molares de 25.000 D a 75.000 D. São compostas por mais de 100 unidades e cada uma dessas hemocianinas contém um par de íons de cobre, responsável pela coordenação de uma molécula de oxigênio. As formas desoxidadas não possuem cor enquanto as oxidadas são azuis, o que corresponderia à mudança de cor da hemoglobina no corpo humano. A figura 3 mostra o modelo para o sítio ativo em oxihemocianina^{5,12}.

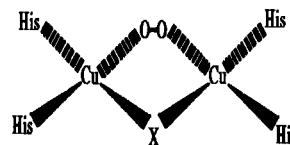


Figura 3. Modelo para o sítio ativo em oxihemocianina; X=grupo fenolato^{5,12}.

As tirosinasas são encontradas no homem e desempenham a função de catalisar a hidroxilação de monofenóis. Também podem atuar na oxidação de difenóis mas somente na forma orto-fenólica, o que, provavelmente, é devido a impedimento estérico. Pouco se conhece sobre suas estruturas. Todavia há indícios de que os sítios de cobre são similares aos da hemocianina.

Além dos tipos mencionados de proteínas azuis, há ainda aquelas que possuem os três tipos de centros metálicos

simultaneamente e o exemplo mais representativo é a enzima ceruloplasmina, encontrada em alguns vertebrados e nos seres humanos. No homem é uma proteína de alta importância, considerada insubstituível e é o maior indicador do teor de cobre no organismo. O complexo enzimático parece desempenhar várias funções que até agora só em parte estão esclarecidas. Sabe-se, entretanto, que atua a nível do metabolismo como um todo e que é a principal ferroxidase: a conversão de Fe^{2+} da ferritina (proteína de reserva de ferro encontrada nos tecidos) a Fe^{3+} da transferrina (proteína responsável pelo transporte de ferro na circulação sanguínea) é dependente da ceruloplasmina. Isso implicaria num possível envolvimento do cobre como causador secundário de certas anemias. É estimado que a massa molar da ceruloplasmina é da ordem de 130.000 D e que a biomolécula contém sete centros de cobre, sendo dois do tipo I, um do tipo II e quatro do tipo III. Esta estimativa está em plena concordância com resultados experimentais que mostram que 44% dos íons de cobre são paramagnéticos.

As citocromooxidases são tratadas à parte. Essas proteínas são encontradas em animais, plantas e também em procaríotos e catalisam a transferência de elétrons diretamente ao oxigênio na cadeia respiratória, participando portanto, da síntese do ATP. A complexidade da proteína e os problemas associados com sua estabilização dentro da membrana têm apresentado sérios obstáculos para a elucidação de suas estruturas e do seu mecanismo de atuação.

CORPO HUMANO

O cobre é um dos principais metais de transição presentes no corpo humano. Os teores mínimos em vários fluidos são, em $\mu\text{g}/100\text{ mL}$: soro (72), plasma (75), eritrócitos (71), fluido espinal (6), saliva (10) e fluidos digestivos (63). O metal também é encontrado em muitos tecidos e em teores mínimos diferentes. Alguns exemplos, dados em $\mu\text{g}/100\text{ mg}$ de tecido são: cérebro (40), pulmão (500), coração (340), músculo (640), dentes (520), ossos (370), baço (120), rim (200), e fígado (1500). Como pode ser observado, o elemento está distribuído praticamente em todo o organismo, mas em diferentes concentrações o que indica seu papel funcional. É óbvio que para um metabolismo balanceado, o cobre precisa estar presente na dieta alimentar⁴.

O metal é encontrado em carnes, frutos do mar, em muitos vegetais, cereais e nozes. Estima-se que na dieta são necessários de 2 a 5 mg de cobre por dia¹³. Isso implica que a mesma quantidade de cobre deve ser excretada para que haja um equilíbrio do seu teor no organismo.

A figura 4 mostra um esquema simplificado da circulação geral do metal no corpo. O alimento contendo cobre é digerido no aparelho digestivo do indivíduo. As paredes do estômago e do intestino absorvem só o necessário e o excesso é diretamente excretado. Num indivíduo do sexo masculino a excreção ocorre através da urina, na forma de íons Cu^{2+} livres, e através das fezes, na forma de sulfetos. Na mulher há ainda outra forma de excreção que é através do fluxo menstrual, também como cátions livres. O cobre assimilado é, então, distribuído para os tecidos, soro, glóbulos vermelhos e fígado.

O esquema apresentado é chamado de fluxo normal de cobre. Esse fluxo pode ser alterado. Uma pequena mudança pode ser desprezível e não leva a maiores complicações. Todavia, grandes alterações podem provocar graves distúrbios e até doenças. Essas doenças podem ser decorrentes de dois fatores: excesso ou falta de cobre. Em linguagem médica: hiper e hipocupremia, respectivamente.

Apesar das pequenas quantidades diárias de cobre que são necessárias, o excesso do elemento na dieta pode ser tóxico devido à afinidade desse metal com os grupos S-H. Muitas enzimas contêm esse grupo que é essencial para suas atividades catalíticas normais. O cobre pode provocar a inativação dessas enzimas e é com maior probabilidade a origem do reflexo incondicional de rejeitar o cobre em forma de vômito.

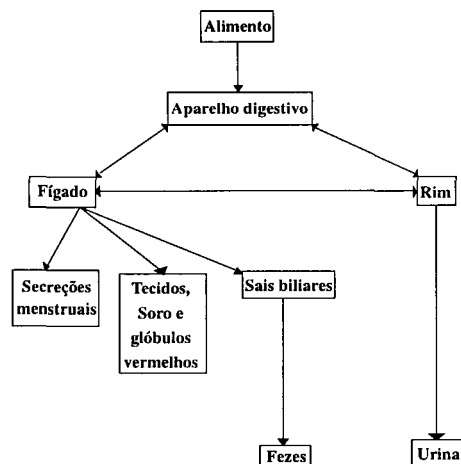


Figura 4. Esquema simplificado da circulação geral do cobre no corpo humano.

A mais conhecida enfermidade decorrente dos distúrbios do metabolismo do cobre é a degeneração hepato-lenticular ou doença de Wilson, que à primeira vista parece tratar-se de um caso de hipercupremia. Essa doença é bem conhecida como uma entidade nosológica e apresentou muitos obstáculos para ser esclarecida. No conjunto dos sintomas apresentados pelos pacientes incluem-se:

- peso no lado direito do corpo (dilatação da cápsula do fígado);
- dores ao correr e andar (alterações musculares);
- mudança na cor da pele para amarela (alteração da função bioquímica do fígado);
- tremores fortes nos dedos (alterações nervosas).

Até o início deste século estes sintomas eram tratados como sendo exclusivamente de natureza neurológica associada a uma lesão do fígado de origem desconhecida.

Em 1902 Bernard Kayser notou a ocorrência de um anel amarelo-esverdeado na córnea de um paciente com sintomas neurológicos. Um ano mais tarde, Fleischer também verificou igual ocorrência em outro paciente. Por terem sido os primeiros a descreverem essa manifestação ocular, ao anel foi dado o nome de Kayser-Fleischer. Todavia, naqueles anos a composição química não foi determinada e tampouco a anormalidade foi considerada como pertencente a um grupo de distúrbios causados por uma enfermidade singular.

Uma década após a observação de Kayser, Samuel Wilson descreveu minuciosamente esses sintomas associando-os a uma indisposição degenerativa caracterizada principalmente pela destruição do fígado e dos tecidos nervosos, incluindo-se o assim denominado núcleo lenticular do cérebro. Wilson denominou a doença como sendo de "progressiva degeneração lenticular". Ele ainda não tinha percebido a relação da doença com o metabolismo de um certo elemento e, ao que tudo indica, também não conhecia os trabalhos de Kayser e Fleischer, pois não os mencionou em sua monografia. Contudo, também suspeitou do envolvimento de um agente específico ou de uma toxina como sendo o agente causador. Em 1913, patologistas comprovaram que esse agente específico era o cobre, posto que grandes quantidades do metal foram encontradas nos fígados de pacientes mortos pela doença de Wilson. Passados vários anos, em 1930, verificou-se que a composição química do pigmento do anel de Kayser-Fleischer era constituída por um precipitado de um composto de cobre e só a partir de então é que o anel foi finalmente compreendido como sendo um dos sintomas da doença de Wilson^{4,14}.

Apesar de um maior conhecimento teórico, a doença

continuará sendo fatal até o ano de 1956 quando Walshe, partindo de um raciocínio químico, teve a brilhante idéia de usar um agente seqüestrante que fosse capaz de eliminar o cobre do organismo. A idéia foi formar um complexo transportável de cobre com β , β -dimetilcisteína, conhecida como d-penicilamina.

Interessante ainda, nessa descoberta, é a clara idéia de usar um agente seletivo que fosse capaz de se ligar somente a um determinado metal. Certamente, é um dos exemplos mais importantes e ilustrativos de quão fundamental é conhecer a capacidade coordenante de um ligante frente a vários metais.

Em adultos a quantidade de d-penicilamina necessária para o tratamento é de 500 miligramas de duas a quatro vezes ao dia. O teor de cobre na dieta alimentar deve ser mantido abaixo de 2 mg por dia, devendo ser evitados aqueles alimentos nos quais o metal é abundante. Os principais efeitos colaterais do medicamento utilizado como complexante são: náuseas, vômitos, síndrome nefrótica, pêntigo, miastenia e várias discrasias¹⁵.

A abordagem dada acima para a doença de Wilson tratada como um caso de hipercupremia é um tanto simplista. Na verdade, o excesso de cobre insolúvel no organismo leva a uma brusca diminuição no teor da ceruloplasmina. A diminuição no teor da ceruloplasmina prejudica, entre outros mecanismos, a produção de enzimas transportadoras de elétrons. Assim, a doença de Wilson é decorrente da falta de cobre solúvel e, neste sentido, trata-se de um caso de hipocupremia.

Casos de hipocupremias não específicas também podem ocorrer na infância. Crianças pequenas que param de crescer apresentando sintomas neurológicos e de hemoglobina baixa são exemplos típicos. Não se trata de uma enfermidade grave e sim de uma síndrome por falta de cobre não assimilado pelo organismo em crescimento. Isto é, o organismo não assimila o cobre proveniente dos alimentos, excretando-o diretamente. Nesse caso a falta de cobre na forma solúvel é decorrente da falta de albuminas e globulinas, proteínas transportadoras de cobre, sendo, portanto, uma doença dos ligantes. Embora o tratamento seja muito simples, envolvendo principalmente um controle alimentar, o diagnóstico não é tão simples e, se não for observado a tempo, pode causar transtornos irreversíveis no desenvolvimento normal da criança. Análises de cobre em crianças de zero a cinco anos de idade devem ser feitas com frequência, prática que, no Brasil, é pouco difundida, ou até inexistente.

O metabolismo do cobre pode ser considerado como um fator de risco. A epilepsia, o melanoma e a artrite reumatóide são só alguns exemplos e o papel do cobre ainda é motivo de controvérsias e discussões.

A epilepsia é uma afecção da qual há muitos tipos, e além de incidir no Homem também ocorre em vários animais (em alguns quadrúpedes e em certas aves). Consiste em acessos recidivantes de distúrbios de consciência, movimentos musculares involuntários e perturbações no sistema nervoso.

O melanoma é um tipo de câncer maligno que aparece em forma de mancha preta que pode levar à cegueira e à morte.

A artrite reumatóide é uma doença de natureza imunológica e é definida como afecção que atinge as articulações, vários órgãos e sistemas, tais como: coração, pulmão e rins.

Essas três enfermidades apresentam em comum o fato de provocarem alterações generalizadas e aumentar a concentração de cobre no plasma sanguíneo, podendo ser consideradas, portanto, como casos de hipercupremia. Foi observado que o aumento na concentração de cobre solúvel é acompanhado por uma diminuição do seu teor no fígado, o que sugere que isso pode se tratar de uma resposta fisiológica do organismo na tentativa de remissão dos efeitos maléficos dessas doenças. Na verdade a questão principal é saber o que é causa e o que é consequência. Se a segunda hipótese for verdadeira, a utilização de compostos contendo cobre poderia contribuir para a remissão dessas

enfermidades. De fato, alguns autores levaram a termo esse raciocínio. Vários trabalhos investigaram a evolução de cada doença em cobaias tratadas com complexos de cobre (II). Em detrimento de alguns resultados positivos, ainda não se chegou a esclarecer a função do cobre e tampouco a verdadeira eficiência de seus complexos para o combate a essas enfermidades^{16,17}.

Finalmente, menciona-se que a sensibilidade do paladar pode estar associada ao cobre. No National Heart Institute dos E. U. A. foi notado que os pacientes com hipocupremia não eram capazes de distinguir entre o doce e o azedo. Uma possível explicação seria que uma proteína específica da língua controla o tamanho dos poros. Em presença de cobre, a molécula da proteína se desenrola, aumentando o diâmetro do poro, e contribuindo, assim, para a percepção do gosto.

CONCLUSÕES

As propriedades do cobre o tornam importante no metabolismo humano e o conhecimento da química de coordenação e da bioquímica do elemento, são de fundamental importância para elucidar os mecanismos de atuação de suas proteínas no organismo e estabelecer as verdadeiras causas de certas doenças e possíveis tratamentos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração do Prof. Dr. Petr Melnikov pelos esclarecimentos médicos e aos pós-graduandos Luis Carlos Ferracin e Paulo Roberto Adalberto pelas leituras críticas do manuscrito e sugestões apresentadas. Vagner Sargentelli agradece a CAPES pela bolsa de Doutorado.

REFERÊNCIAS

1. Knutton, S.; *Education in Chem.* **1986**, *48*, 135.
2. Battista, O. A.; *Chemistry* **1969**, *42*, 6.
3. Galeano, E.; *As Veias Abertas da América Latina*, Ed. Paz e Terra, Rio de Janeiro, 1992.
4. Comar, C. L.; Bronner, F.; *Mineral Metabolism, An Advanced Treatise*, Academic Press, New York, V. II, 1968.
5. G. Wilkinson, R. D.; Gillard, J. A.; McCleverty; *Comprehensive Coordination Chemistry - The Synthesis, Reactions, Properties & Applications of Coordination Compounds*, V. 6, Ed. Pergamon Press, New York, 1987.
6. Beinert, H.; *Coord. Chem. Rev.* **1980**, *33*, 55.
7. Mauro, A. E.; Zukerman-Shepector, J.; Castellano, E. E.; De Simone, C. A.; Oliva, G.; *Acta Crystall.* **1991**, *C-47*, 957.
8. Guss, J. M.; Freeman, H. C.; *J. Mol. Biol.* **1983**, *169*, 521.
9. Norris, G. E.; Anderson, B. F.; Baker, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2784.
10. Adams, H.; Bailey, N. A.; Barbarin, C. O. R.; Fenton, D. E.; He, Q.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 2323.
11. Nako, Y.; Oonish, M.; Tamoko, U.; Kashihara, H.; Suzuki, S.; Sakai, M.; Fukuda, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2586.
12. Mckee, V.; Dagdigian, J. V.; Bau, R.; Reed, C. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7000.
13. Lehninger, A. L.; *Princípios de Bioquímica*, Ed. Sarvier, São Paulo, 1986.
14. Csintallan, R. P.; Senozan, N. M.; *J. Chem. Ed.* **1991**, *68*, 365.
15. Katzung, B. G.; *Farmacologia Básica e Clínica*, Ed. Guanabara, São Paulo, 1987.
16. Sorenson, J. R. J.; Kishore, V.; Pezesh, A.; Oberley, R. W.; Leutahuser, S. W. C.; Oberley, T. D.; *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *91*, 285.
17. Milanino, M.; Marrella, G.; Vello; *La Chimica & L'Industria* **1994**, *76*, 138.

Publicação financiada pela FAPESP