

QUÍMICA INORGÂNICA MEDICINAL

ASPECTOS GERAIS E DESAFIOS
PARA O DESENVOLVIMENTO
DE METALOFÁRMACOS

Lidiane Macedo A. de Lima
Mônica Freire Belian
Wagner Eduardo da Silva

São José dos Pinhais
BRAZILIAN JOURNALS PUBLICAÇÕES DE PERIÓDICOS E EDITORA
2024



Lidiane Macêdo Alves de Lima
Mônica Freire Belian
Wagner Eduardo da Silva
Organizadores

**Química inorgânica medicinal: aspectos
gerais e desafios para o desenvolvimento de
metalofármacos**

Brazilian Journals Editora
2024

2024 by **Brazilian Journals Editora**
Copyright © Brazilian Journals Editora
Copyright do Texto © 2024 Os Autores
Copyright da Edição © 2024 Brazilian Journals Editora
Diagramação: Lorena Fernandes Simoni
Edição de Arte: Lorena Fernandes Simoni
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Editorial Board:

Agricultural Sciences

Prof^{fa}. Dr^a. Fátima Cibeles Soares - Universidade Federal do Pampa, Brasil
Prof. Dr. Gilson Silva Filho - Centro Universitário São Camilo, Brasil
Prof. Msc. Júlio Nonato Silva Nascimento - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Brasil
Prof. Caio Henrique Ungarato Fiorese - Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Ana Lúcia Tonani Tolfo - Centro Universitário de Rio Preto, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Celeide Pereira - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Brasil
Prof. Dr. Rafael de Almeida Schiavon - Universidade Estadual de Maringá, Brasil
Prof. Dr. João Tomaz da Silva Borges - Instituto Federal de Ciência e Tecnologia de Minas Gerais, Brasil

Health Sciences

Prof^{fa}. Dr^a. Juliana Barbosa de Faria - Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Brasil
Prof^{fa}. Msc. Marília Emanuela Ferreira de Jesus - Universidade Federal da Bahia, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Rejane Marie Barbosa Davim - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
Prof. Msc. Salvador Viana Gomes Junior - Universidade Potiguar, Brasil
Prof. Dr. Caio Marcio Barros de Oliveira - Universidade Federal do Maranhão, Brasil
Prof. Msc. Alceu de Oliveira Toledo Júnior - Universidade estadual de Ponta Grossa, Brasil
Prof^{fa}. Msc. Michelle Freitas de Souza - Universidade Federal Fluminense, Brasil
Prof. Esp. Haroldo Wilson da Silva - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Brasil
Prof^{fa}. Msc. Eulália Cristina Costa de Carvalho - Universidade Federal do Maranhão, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Gabrielle de Souza Rocha - Universidade Federal Fluminense, Brasil

Applied Social Sciences

Prof. Dr. Orlando Ramos do Nascimento Júnior - Universidade Estadual de Alagoas, Brasil
Prof. Dr. José Arilson de Souza - Universidade Federal de Rondônia, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Silvana Saionara Gollo - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul, Brasil
Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Roraima, Brasil
Prof. Msc. Fabiano Roberto Santos de Lima - Centro Universitário Geraldo de Biase, Brasil
Prof. Dr. Helder Antônio da Silva - Instituto Federal de Educação do Sudeste de Minas Gerais, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Adriana Estela Sanjuan Montebello - Universidade Federal de São Carlos, Brasil
Prof^{fa}. Msc. Juliane de Almeida Lira - Faculdade de Itaituba, Brasil
Prof. Dr. Artur José Pires Veiga - Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil



Ano 2024

Human Sciences

Prof^{fa}. Dr^a. Angela Maria Pires Caniato - Universidade Estadual de Maringá, Brasil
Prof^{fa}. Msc. Maria Elena Nascimento de Lima - Universidade do Estado do Pará, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Mariza Ferreira da Silva - Universidade Federal do Paraná, Brasil
Prof. Msc. Daniel Molina Botache - Universidad del Tolima, Colômbia
Prof. Dr. Jadson Justi - Universidade Federal do Amazonas, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Alexandra Ferronato Beatrice - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Carolina de Castro Nadaf Leal - Universidade Estácio de Sá, Brasil
Prof. Dr. André Luís Ribeiro Lacerda - Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Rita de Cássia da Silva Oliveira - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
Prof. Dr. Luiz Antonio Souza de Araujo - Universidade Federal Fluminense, Brasil
Prof. Dr. Adelcio Machado - Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil
Prof. Dr. Alecson Milton Almeida dos Santos - Instituto Federal Farroupilha, Brasil
Prof^{fa}. Msc. Sandra Canal - Faculdade da Região Serrana, Brasil

Engineering

Prof^{fa}. Dr^a. Genira Carneiro de Araujo - Universidade do Estado da Bahia, Brasil
Prof. Dr. Armando Carlos de Pina Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
Prof. Dr. Edmilson Cesar Bortoletto - Universidade Estadual de Maringá, Brasil
Prof. Dr. Richard Silva Martins - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Sul Rio Grandense, Brasil
Prof^{fa}. Msc. Scheila Daiana Severo Hollveg - Universidade Franciscana, Brasil
Prof. Dr. José Alberto Yemal - Universidade Paulista, Brasil
Prof^{fa}. Msc. Onofre Vargas Júnior - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil
Prof. Dr. Paulo Henrique de Miranda Montenegro - Universidade Federal da Paraíba, Brasil
Prof. Dr. Claudinei de Souza Guimarães - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Christiane Saraiva Ogrodowski - Universidade Federal do Rio Grande, Brasil
Prof. Dr. Eduardo Dória Silva - Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Ercília de Stefano - Universidade Federal Fluminense, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Consuelo Salvaterra Magalhães - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Djanavia Azevêdo da Luz - Universidade Federal do Maranhão, Brasil
Prof. Dr. Carlos Alberto Mendes Moraes - Universidade do Vale do Rio do Sino, Brasil
Prof^{fa}. Msc. Alicia Ravelo Garcia - Universidad Autónoma de Baja California, México

Biological Sciences

Prof^{fa}. Dr^a. Caroline Gomes Mâcedo - Universidade Federal do Pará, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Jane Marlei Boeira - Universidade Estadual do Rio Grande do Sul, Brasil
Prof^{fa}. Msc. Alexandra da Rocha Gomes - Centro Universitário Unifacvest, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. María Leticia Arena Ortiz - Universidad Nacional Autónoma de México, México

Exact and Earth Sciences

Prof. Dr. Dilson Henrique Ramos Evangelista - Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Brasil
Prof. Msc. Raphael Magalhães Hoed - Instituto Federal do Norte de Minas Gerais, Brasil
Prof^{fa}. Dr^a. Joseina Moutinho Tavares - Instituto Federal da Bahia, Brasil
Prof. Dr. Márcio Roberto Rocha Ribeiro - Universidade Federal de Catalão, Brasil
Prof. Dr. Marco Aurélio Pereira Buzinaro, Instituto Federal de Sergipe (IFS), Brasil

Linguistics, Literature and Arts

Prof. Dr. Wagner Corsino Enedino - Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil



Ano 2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

L732q Lima, Lidianne Macêdo Alves de
Química inorgânica medicinal: aspectos gerais e desafios
para o desenvolvimento de metalofármacos / autores e
organizadores Lidianne Macêdo Alves de Lima, Mônica
Freire Belian, Wagner Eduardo da Silva. -- 1. ed. --
Curitiba, PR. Brazilian Journals, 2024.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui: Bibliografia

ISBN: 978-65-6016-061-3

DOI: 10.35587/brj.ed.978-65-6016-061-3

1. Química. 2. Medicina. 3. Farmacêutica. 4. Química
Inorgânica.

I. Lima, Lidianne Macêdo Alves de. II. Belian, Mônica Freire.

III. Silva, Wagner Eduardo da. IV. Título.

24-221671

CDD - 546

Brazilian Journals Editora
São José dos Pinhais – Paraná – Brasil
www.brazilianjournals.com.br
editora@brazilianjournals.com.br

APRESENTAÇÃO

A utilização de compostos metálicos no tratamento de doenças remonta a uma prática ancestral da humanidade. No entanto, a Química Inorgânica Medicinal emergiu como uma subárea significativa das ciências Química Inorgânica e Química Medicinal apenas no ano de 1960, com o advento da cisplatina - *cis*-diaminodicloroplatina(2+). Atualmente, os compostos de coordenação desempenham um papel crucial na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, sendo essenciais na busca por novas espécies para tratamentos inovadores de diversas doenças. O *design* de novos complexos com atividade biológica se inicia com a escolha das espécies metálicas e do ligante, os quais estrategicamente formam compostos com baixa expressão de toxicidade e maior atividade requerida, com atraso no desencadeamento de fenômenos de resistência. Os íons metálicos e ligantes combinados influenciam diretamente as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do complexo, o que impactam a eficácia do mesmo como medicamento. Os compostos de coordenação são projetados para interagir seletivamente com alvos terapêuticos no organismo, como proteínas e/ou enzimas, por isso tornam-se componentes fundamentais no tratamento de diversas doenças, sejam por efeito de regulação ou eliminação do alvo.

Em virtude da relevância do tema, esse livro aborda aspectos contemporâneos sobre a Química Inorgânica Medicinal, com os principais desafios dos metalofármacos aplicados tratamento do câncer, de doenças metabólicas, e doenças negligenciadas. O principal objetivo é que o leitor compreenda sobre o contexto histórico, as propriedades biológicas, os mecanismos de ação, desafios e perspectivas do uso de metalofármacos para tratamento de doenças, focando principalmente os complexos de platina, vanádio, rutênio, ouro, cromo, molibdênio, manganês, cobalto, bismuto e zinco.

ORGANIZADORES



Lidiane Macêdo Alves de Lima é Graduada em Licenciatura Plena em Química (2015), Mestre (2017), Doutora em Química Inorgânica (2021), e Pós-doutoranda (2022-atual) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco. É servidora técnica em Química desde 2015, e professora vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Química (UFRPE). Desempenha atividades de pesquisa desde 2011, no campo da Bioinorgânica e Química Inorgânica Medicinal.



Mônica Freire Belian é Graduada em Licenciatura Plena em Química (2003), Mestre em Química (2004) e Doutora em Química Inorgânica (2008) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco. Atualmente é Professora Associada da UFRPE e se dedica a área de Química Inorgânica, Bioinorgânica e de Materiais. É Bolsista de Produtividade em Desenvolvimento Tecnológico e Extensão Inovadora do CNPq Nível 2.



Wagner Eduardo da Silva é Bacharel em Química (2003), Mestre (2006) e Doutor em Química (2010) pela Universidade Federal de Pernambuco. Atualmente é Professor Adjunto do Departamento de Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, com experiência em Espectroscopia, Química Medicinal, Materiais Biocompatíveis e Bioinorgânica.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
METALOCOMPOSTOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER	
Alex Sandro Nascimento Silva Filho	
Arthur Luís Silva de Araújo	
Danielle Dias Neves	
Fernanda Karoline da Silva	
Lidiane Macêdo Alves de Lima	
Maria Helena Pires Souza de Andrade	
Mônica Freire Belian	
Renê Gomes da Silva	
Severino Vitor do Nascimento Moura	
Wagner Eduardo da Silva	
DOI: 10.35587/brj.ed.978-65-6016-061-3_1	
CAPÍTULO 2	58
METALOCOMPOSTOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS METABÓLICAS	
Amanda Katielly Jordão Pessoa Félix da Silva	
Arthur Luís Silva de Araújo	
Eduardo Carvalho Lira	
Eucilene Kélita Batista	
José Paulino da Silva Neto	
Larissa Mayara da Silva Gomes	
Lidiane Macêdo Alves de Lima	
Mônica Freire Belian	
Thayná Ferreira de Mendonça	
Wagner Eduardo da Silva	
Widarlane Ângela da Silva Alves	
DOI: 10.35587/brj.ed.978-65-6016-061-3_2	
CAPÍTULO 3	114
METALOCOMPOSTOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	
Lidiane Macêdo Alves de Lima	
Mônica Freire Belian	
Wagner Eduardo da Silva	
DOI: 10.35587/brj.ed.978-65-6016-061-3_3	

CAPÍTULO 1

METALOCOMPOSTOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

Alex Sandro Nascimento Silva Filho

Mestre em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Arthur Luís Silva de Araújo

Mestre em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Danielle Dias Neves

Doutora em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Fernanda Karoline da Silva

Mestre em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Lidiane Macêdo Alves de Lima

Doutora em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Maria Helena Pires Souza de Andrade

Mestre em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Mônica Freire Belian

Doutora em Química Inorgânica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Renê Gomes da Silva

Doutor em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Severino Vitor do Nascimento Moura

Mestrando em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Wagner Eduardo da Silva

Doutor em Química Inorgânica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)



1 INTRODUÇÃO

A produção de novos agentes antineoplásicos é de grande interesse farmacológico, tendo em vista a necessidade da química inorgânica medicinal para desenvolver medicamentos eficientes, capazes de resolver o problema do câncer no contexto mundial. Apesar das possibilidades histológicas, benigna e maligna, para massas tumorais, o câncer refere-se à manifestação especificamente dos tumores malignos, cuja enfermidade caracteriza-se pelo crescimento descontrolado de células transformadas, entre as quais podem apresentar 200 tipos; correspondendo aos vários sistemas celulares do corpo e diferentes capacidades de invadirem tecidos e órgãos, vizinhos ou distantes.

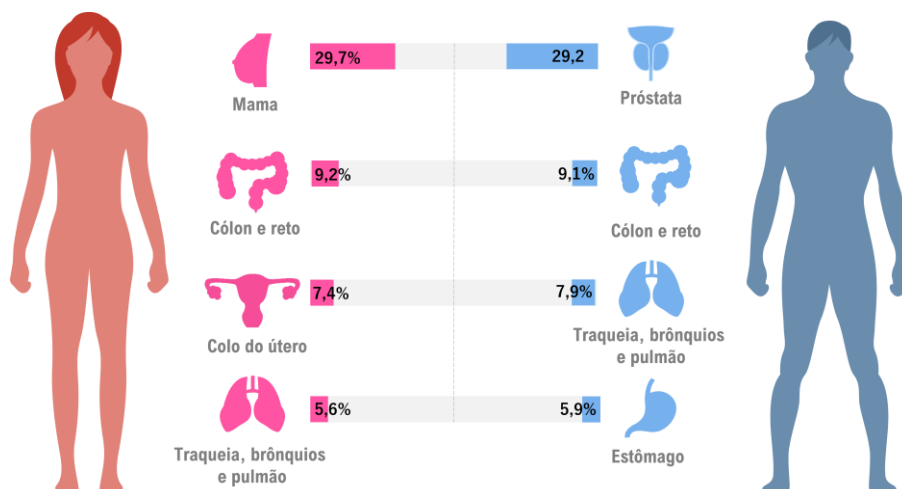
Estudos mostram que o câncer tem causado mais mortes no mundo que a soma de doenças respiratórias, diabetes e vírus da imunodeficiência humana (HIV), totalizando aproximadamente 1 em cada 6 óbitos registrados (OMS, 2024). A Agência Internacional do Câncer (IARC) estima para o ano de 2040 cerca de 28,4 milhões de casos de câncer, sendo que o aumento mais expressivo ocorrerá em populações com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) baixo e médio, com aumentos de 95 e 64% no número de casos, respectivamente (Sung *et al.*, 2021; Santos *et al.*, 2023).

Dados do ano de 2020 mostraram que a Ásia possui a maior incidência de casos de câncer (49,3%), seguida pela Europa (22,8%) e Américas (20,9%) para ambos os sexos. Os tipos de câncer que mais acometem a população mundial são o de mama (11,7%), pulmão (11,4%), colorretal (10,0%) e próstata (7,3%), porém os com maiores mortalidades são pulmão (18,0%), colorretal (9,4%), rins (8,3%) e estômago (7,7%) (Santos *et al.*, 2023).

Dados estatísticos indicam que cerca de 700 mil novos diagnósticos de câncer acometeram a população brasileira em 2023. Destes casos, os cânceres com maior incidência no gênero masculino foi o de próstata (68 mil casos), seguido por cólon e reto (20 mil casos); e, traqueia, brônquios e pulmão (18 mil casos); e para o gênero feminino foi mama, os quais apresentaram maior incidência (66 mil casos), seguido por cólon e reto (20 mil casos); e, colo do útero (16 mil casos) (**Figura 1**).



Figura 1: Incidência de casos de câncer em 2023 no Brasil, para ambos os sexos, excluindo os casos de câncer de pele não-melanoma



Fonte: Os autores (2024).

Segundo uma estimativa estadual, São Paulo é que registrou mais casos de câncer, cerca de 156 mil, seguido por Minas Gerais e Rio de Janeiro com aproximadamente 62 mil casos cada, Pernambuco aparece com cerca de 23 mil novos casos de câncer (INCA, 2019). Diante dos dados estatísticos, torna-se relevante o desenvolvimento de novas estratégias eficientes para combater essa doença. Nesse capítulo serão abordados os principais sistemas metálicos ou metalofármacos que atuam como agentes antitumorais, descrevendo suas principais características, mecanismos de ação e potencialidades descritas.

1.1 CÂNCER: DEFINIÇÕES E PARÂMETROS GENÉTICOS

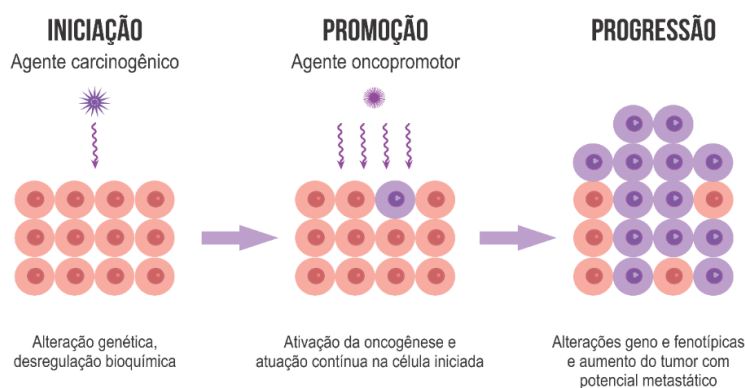
O câncer é um processo resultante de várias etapas, as quais envolvem mudanças em certo número de genes, seguida de uma expansão clonal de células mutantes. Essas mudanças genotípicas são usualmente acompanhadas de uma alteração da morfologia do tecido, a qual resulta em uma progressão mais severa, citológica e nuclear, de atipia, ou seja, de um desvio da morfologia normal (Vogelstein *et al.*, 2013). O estudo em cobaias possibilitou à comunidade científica, a identificação dos diversos fatores que contribuem para os mecanismos de formação dos tumores (carcinogênese); entre os quais, podem-se citar agentes químicos, radiação,



hormônios, fatores da dieta, agentes infecciosos e estresse oxidativo (Anand *et al.*, 2008; Islam *et al.*, 2019; Zolfaroli; Tatín; Cano, 2018).

Os vários processos da carcinogênese podem ser explicados segundo modelo o qual se divide em três principais estágios, que são (i) Iniciação, (ii) Promoção e (iii) Progressão (Lowe; Lin, 2000) (Pitot, 1993). A iniciação consiste em interações irreversíveis do agente carcinógeno com o ácido desoxirribonucleico (DNA) nuclear (nDNA), causando-lhe um dano. Este processo não necessariamente será responsável pela origem do tumor ou pela malignidade do processo, pois necessita da ocorrência de outras etapas responsáveis pelo auxílio na evolução desse primeiro estágio (Devi, 2004). Na iniciação não é possível a detecção patológica, porém pode contribuir para a produção de células que serão futuros tumores. Ao contrário da iniciação, a promoção é reversível, consistindo em uma facilitação da expressão de algumas células iniciadas, as quais lideram a produção de uma lesão precursora e tumores benignos (Oliveira *et al.*, 2007). A progressão é um processo através do qual, tumores benignos tornam-se malignos, cuja evolução ocorre com o aumento da malignidade. Isto se deve a um acúmulo de alterações genéticas múltiplas, as quais conduzem células normais a outras altamente malignas. Uma análise molecular do câncer, nas várias etapas da progressão e nos processos de metástase, tem demonstrado que alterações nos genes supressores de tumores e nos oncogenes irão definir a agressividade do tumor; sendo assim, não seria estranho apresentar como a maior característica desse estágio da carcinogênese, a instabilidade genômica (**Figura 2**).

Figura 2: Esquema simplificado das etapas da carcinogênese



Fonte: Os autores (2024).



A compreensão dos processos de formação e comandos de sobrevivência de uma célula mutada compreende a principal estratégia para o *design* de espécies bioativas. Alguns estudos compreendem a capacidade biológica adquirida através do processo da formação de tumores, às quais constituem um princípio de racionalização da complexidade de neoplasias, também conhecidos como *hallmarks* (marcas registradas/características) conforme é mostrado na **Figura 3** (Hanahan; Weinberg, 2011). Dentre as características, podem ser citadas a imortalidade replicativa, instabilidade genômica, evasão de supressores de sinais de crescimento, resistência à morte celular, proliferação ininterrupta, alterações de rotas metabólicas, evasão à destruição pelo sistema autoimune, promoção da inflamação tumoral, indução da angiogênese, ativação de invasão e metastização. Todos esses processos são fundamentais para que haja o descontrole celular e formação do câncer (Fouad; Aanei, 2017).

Figura 3: Ilustração dos principais *hallmarks* das células cancerígenas



Fonte: Os autores (2024).



1.2 ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA COMBATE AO CÂNCER

Em decorrência dos variados tipos de câncer, formas de manifestação e grau de avanço da doença, diversas formas de terapia são utilizadas, sejam curativas ou paliativas, as quais são classificadas como, cirurgia, radioterapia, hormonioterapia, terapia direcionada e quimioterapia.

A cirurgia consiste em um dos pilares mais importantes na terapia do câncer. Classifica-se em curativa, paliativa, reconstrutiva, preventiva e diagnóstica, e é uma alternativa quando os tumores ainda não atingiram grandes proporções onde a retirada é facilitada. Estudos mostraram que 80% dos 15,2 milhões de novos casos de câncer em 2015 necessitaram de cirurgia; e, estima-se para 2030 a necessidade de realização de aproximadamente 45 milhões de intervenções cirúrgicas (Sullivan *et al.*, 2015).

Na radioterapia são utilizadas radiações ionizantes para a geração de apoptose celular. Esta terapia é utilizada em determinados tipos de tumor como os de cabeça, pescoço, cervical e esôfago; ou em tumores de difícil acesso em virtude de comorbidade significativa, doença inoperável ou proximidade do câncer a regiões vitais. Uma das desvantagens da terapia consiste na lesão periférica causada a outros tipos de células e tecidos adjacentes, pois não apresenta especificidade quanto ao terapêutico (Sullivan *et al.*, 2015).

A terapia hormonal ou hormonioterapia é utilizada principalmente nos cânceres de próstata e de mama; principalmente em pacientes com câncer em estágio avançado ou metastáticos. Grande parte dos tumores de mama (67%) são receptores hormonais positivos que se ligam tanto a estrogênio e/ou progesterona, logo um alto nível desses hormônios facilita a disseminação das células cancerosas. Nesse caso a hormonioterapia faz uso de bloqueadores dos receptores ou redutores dos níveis de estrogênio, por exemplo, tamoxifeno, fulvestranto e letrozol, impedindo sua atuação nas células de câncer (Nieves-Neira; Kim; Matei, 2018).

A terapia direcionada apresenta semelhanças com a quimioterapia, mas é diferenciada por ser capaz de atuar especificamente em alguns alvos de ação na superfície celular de antígenos, em fatores de crescimento, na morte celular, na metástase e angiogênese; podendo ter função reguladora, normalizadora ou citotóxica



(Nieves-Neira; Kim; Matei, 2018). Os principais fármacos utilizados nesta terapia são classificados como moléculas inibidoras, a citar os receptores tirosina-quinase, anticorpos monoclonais (rituximab®, bevacizumab® e sibrotuzumab®); e imunoterapia com as vacinas anticâncer, terapia oncolítica viral, bloqueio do ponto de checagem imune e receptores quiméricos de antígenos (Lee *et al.*, 2018).

A quimioterapia antineoplásica é um tratamento que apresenta boas taxas de cura e sobrevida do paciente, a qual é caracterizada pelo uso de fármacos capazes de promover redução da massa tumoral através de mecanismos dependentes das estruturas dos compostos utilizados. Entretanto, embora ativas contra células cancerosas, os compostos possuem uma toxicidade associada e causam danos a células normais, afetando a qualidade de vida do paciente. Nestes casos são feitos estudos de dose ideal, que seja capaz de simultaneamente reduzir a massa tumoral e retardar ou minimizar efeitos toxicológicos em células sadias (Lee *et al.*, 2018).

Atualmente, um dos principais problemas clínicos associados ao uso de quimioterápicos antineoplásicos é o Fenômeno de Resistência à Múltiplas Drogas, do inglês *Multidrug Resistance* (MDR). Esse fenômeno consiste na habilidade desenvolvida, por algumas células e organismos, de resistirem aos tratamentos baseados em uma combinação de drogas não relacionadas estruturalmente, e sem quaisquer semelhanças em seus mecanismos de atuação (Chung-Pu *et al.*, 2011). Em uma insurgência, os regimes quimioterápicos irão contribuir para uma maior limitação dos tratamentos, uma vez que o câncer caracterizado por uma instabilidade gênica disponibiliza novas células mutantes, atribuindo-se a essas últimas uma natureza facilitadora para o surgimento do fenômeno MDR. Essas células irão tornar os tratamentos oncológicos cada vez mais ineficazes quanto mais numerosas forem as vias biológicas utilizadas para a expressão dessa resistência. Um exemplo dos mecanismos utilizados pelo fenômeno MDR é o aumento da expressão de proteínas chamadas de transportadores-ABC, [ATP-binding cassette transporters (ABC-transporters)] como a P-glicoproteína (Pgp) e de bombas de efluxo como Multidrug resistance-Associated Protein 1 (MRP1). Assim como, o resultado de uma ativação coordenadamente regulada por algum sistema de desintoxicação como reparo do nDNA e ação de oxidases. Os transportadores ABC desempenham importantes funções reguladoras do organismo, uma vez que controlam a permeabilidade das



células, destacando-se a barreira protetora do sistema nervoso central, a barreira hematoencefálica (*Blood-Brain Barrier* - BBB) a qual protege o cérebro de toxinas emergentes do sangue.

Sendo o tratamento do câncer caracterizado pela ampla utilização de agentes citotóxicos, não seria de se estranhar o surgimento, por eleição natural, de uma expressão dinâmica aumentada do efluxo das drogas e consequente diminuição do influxo. Dessa forma, além da redução do desempenho da droga pela redução da dose intracelular efetiva, o agente citotóxico poderá estar disponível para reações adversas e efeitos colaterais nos mais variados sítios de interação. Em virtude disso, o primeiro passo para o desenvolvimento de terapias mais eficazes consiste em estudar os múltiplos mecanismos associados ao processo de carcinogênese e aos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

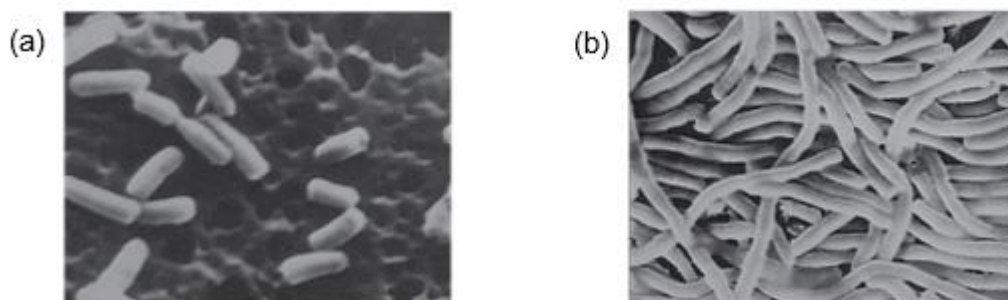
Os quimioterápicos antineoplásicos são descritos de acordo com mecanismo de ação, dentre as classes podem ser citados: (i) antimetabólitos, como os análogos do ácido fólico, purinas e pirimidinas, dentre os quais se destacam o metotrexato, tioguanina e 5-fluorouracil, além da gemcitabina e capecitabina; (ii) taxanos, como o paclitaxel e docetaxel; (iii) inibidores de topoisomerase, como irinotecano e topotecano; (iv) antraciclinas, dentre as quais se destacam a doxorrubicina e daunomicina; (v) agentes alquilantes, nos quais têm destaque a ifosfamida, procarbazona, ciclofosfamida. Por fim têm-se os (vi) metalofármacos, dentre os principais utilizados têm destaque a cisplatina, carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina. É importante frisar que, embora muitos autores classifiquem os metalofármacos de platina como agentes alquilantes, o termo é inadequado tendo em vista o mecanismo de atuação diferenciado (Eldridge; Davis, 2018). Em virtude dos efeitos secundários inerentes ao uso clínico de metalofármacos, muitos estudos têm sido realizados visando contornar esse problema, de forma capaz de aumentar a qualidade de vida do paciente em tratamento do câncer sem perder a eficiência necessária (atividade antineoplásica). Algumas classes de metalofármacos tem se destacado nesse desenvolvimento, a citar os compostos de platina, rutênio, ouro, bismuto, cobalto e níquel.



2. COMPLEXOS DE PLATINA

Os metalofármacos antineoplásicos são agentes terapêuticos promissores, os quais apresentam propriedades intrinsecamente dependentes do metal envolvido na estrutura complexa. Um marco importante para o desenvolvimento desses complexos aplicados na terapia do câncer foi conhecido como o “advento da cisplatina”. Em 1964, Rosenberg e colaboradores realizavam experimentos acerca do comportamento eletrolítico da bactéria *Escherichia coli* (Rosenberg *et al.*, 1965). A experiência consistiu na aplicação de um campo elétrico à cultura da bactéria, utilizando eletrodos de platina (com polos positivos e negativos) e meio de cultura contendo cloreto de amônio, dihidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, sulfato de sódio e glicose. O uso de eletrodos de platina deveu-se ao conhecimento à época que este metal não promoveria reações com o meio, logo, seria inerte. Após 2 horas de experimento o meio de cultura ficava turvo, e após cessar o campo elétrico voltava a ficar límpido. Rosenberg decidiu examinar em microscópio uma amostra do meio de cultura após a aplicação do campo elétrico e teve um resultado surpreendente, a bactéria que apresenta forma de bastonete assumia um aspecto filamentosso (**Figura 4**). Os filamentos eram longos e aumentavam rapidamente de tamanho, chegando a um aumento de até 300 vezes, em relação ao seu tamanho original, num período de 2 horas (Kauffman *et al.*, 2010).

Figura 4: (a) micrografia eletrônica de varredura de célula normal de *Escherichia coli*; e (b) micrografia eletrônica de varredura de célula de *Escherichia coli* após aplicação do campo elétrico



Fonte: Adaptado de Rosenberg; Camp; Krigas (1965)

Os pesquisadores concluíram que algo gerado no meio estava inibindo o



processo de divisão celular na bactéria, sem afetar o crescimento das células. Após 8 horas de cessar o campo elétrico, o processo de divisão celular e a população inicial da bactéria era regenerada. Muitos experimentos foram realizados utilizando variáveis como a intensidade do campo elétrico, temperatura, tempo, eletrodos e concentração dos nutrientes. Rosenberg e sua equipe começaram a estabelecer hipóteses sobre os fatores que estariam provocando o fenômeno observado, entre as quais se levantou a possibilidade de formação de espécies químicas oriundas do eletrodo de platina, durante a aplicação do campo elétrico. Em virtude disso, foram utilizados eletrodos de ferro e cobre para comprovar a participação dessas espécies, mas o fenômeno não era reproduzível com outros metais. Dentre os compostos formados em porções diminutas no meio de cultura, Rosenberg e sua equipe concluíram que o principal composto que impedia a divisão celular da bactéria *Escherichia coli*, mas permitia o crescimento celular, tratava-se da cisplatina ou *cis*-diaminodicloroplatina(2+) – CDDP - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (Rosenberg; Vamcamp, 1970).

Após testes com outras bactérias, Rosenberg passou a trabalhar com a possibilidade de utilizar a cisplatina no tratamento de células tumorais humanas. Os testes iniciais foram realizados inicialmente com tumores malignos do tipo Sarcoma 180, implantados em camundongos. Após a administração de quantidades adequadas de cisplatina, verificou-se que a droga era um eficiente agente antitumoral. Outros tipos de tumores foram testados e a cisplatina apresentou a mesma eficiência. Nesta fase de testes com animais, constatou-se que a cisplatina, em doses altas produzia diversos efeitos colaterais como lesões nos rins, mal-estar, tontura, náusea e vômito (Rosenberg *et al.*, 1969).

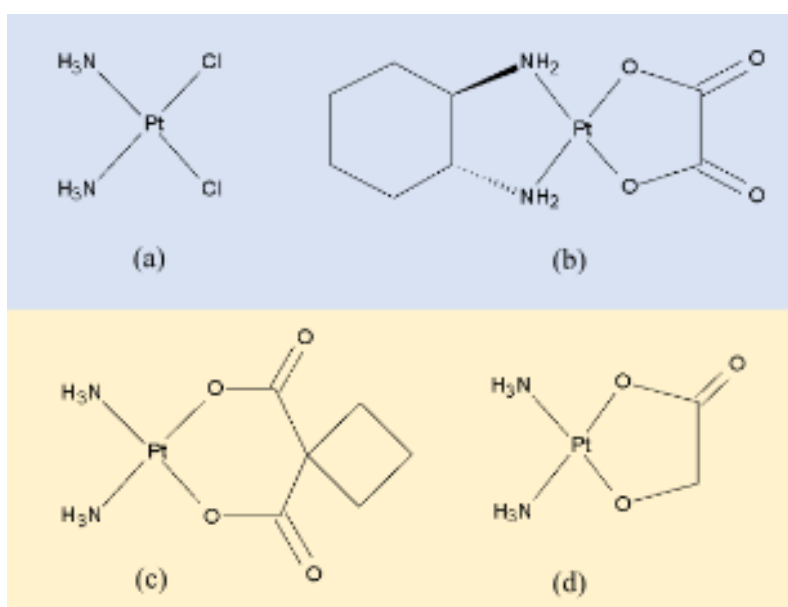
Em 1971, pacientes terminais foram submetidos ao tratamento com cisplatina e o resultado foi, mais uma vez, surpreendente. A cisplatina se mostrou muito eficiente em diferentes tipos de tumores e cerca de 50% dos pacientes foram praticamente curados. Em 1978, a cisplatina foi oficialmente aprovada como agente antitumoral, pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e liberada para uso clínico. Em 1979, a droga foi difundida no Reino Unido e Canadá, em seguida, em todo mundo, inclusive no Brasil, com os nomes de neoplatina® e platinol®. Clinicamente, a cisplatina era mais eficiente quando usada em combinação com outras drogas já conhecidas como a ciclofosfamida, a bleomicina, e a adriamicina, além de outras. Depois desse trabalho



pioneiro de Rosenberg, a busca por complexos metálicos bioativos se iniciou, principalmente com platina.

Até 1979, 1055 compostos de platina foram testados, dos quais 185 apresentaram atividade antitumoral. Uma série de pesquisas foi desencadeada mundialmente e mais de 5000 compostos análogos já foram sintetizados, alguns desses novos compostos se mostraram menos tóxicos do que a cisplatina, sendo que somente três outros compostos foram aprovados para uso clínico, a carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina (**Figura 5**).

Figura 5: Compostos de platina disponíveis no mercado como fármacos antitumorais: (a) cisplatina, (b) oxaliplatina, (c) carboplatina e (d) nedaplatina



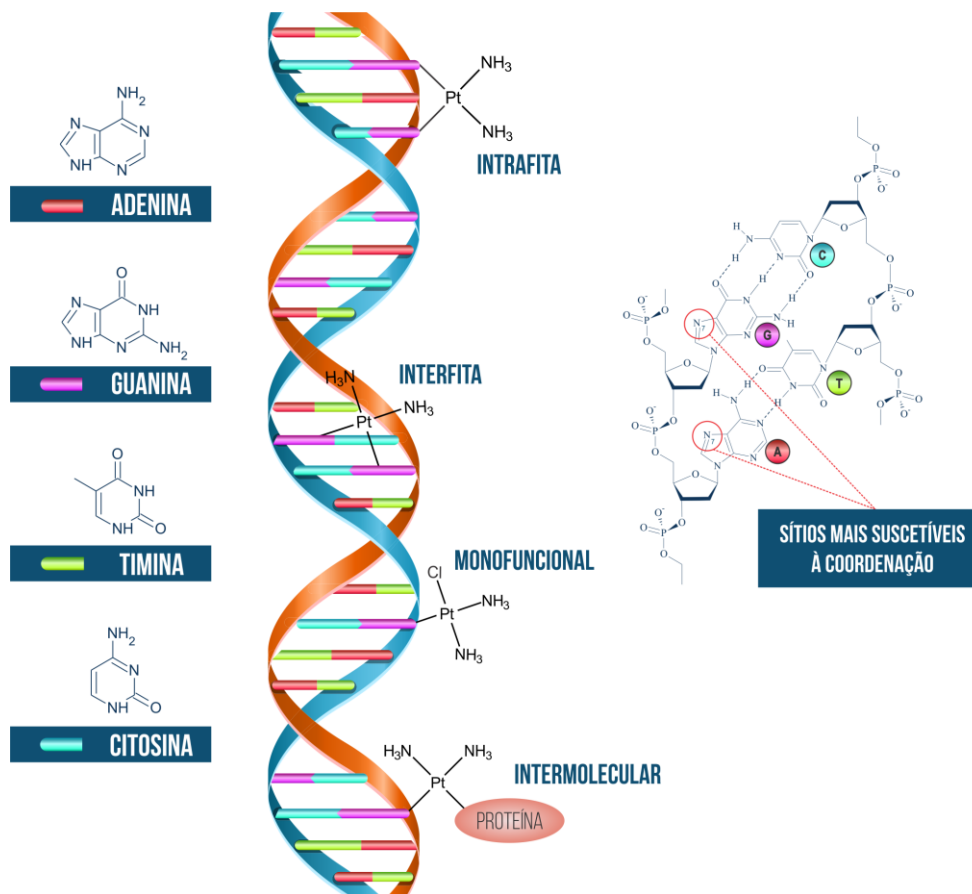
Fonte: Os autores (2024).

2.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPOSTOS DE PLATINA

A atividade antitumoral da maioria das drogas que contém em sua composição platina, deve-se, principalmente a fatores cinéticos de trocas dos ligantes presentes em sua primeira esfera de coordenação. As ligações devem obedecer a uma espécie de estabilidade, a qual permitirá a troca de ligantes (labilidade), ou seja, grupos de saída estarão aptos para serem trocados frente às bases nitrogenadas do DNA nuclear (nDNA). Os principais centros de coordenação das bases nitrogenadas são

N-3, N-7 e NH₂ da adenina; N-7, N-3 e C(6)=O da guanina; N-3 e C(2)=O da citosina; e C(2)=O e C(4)=O da timina (**Figura 6**). O N-7 da guanina é o centro mais susceptível a formação da ligação coordenativa com a platina, devido ao baixo impedimento estérico, além da basicidade associada ao centro básico nitrogenado (Jamieson; Lippard,1999).

Figura 6: Representação dos sítios mais susceptíveis para a ocorrência da ligação Pt-nDNA



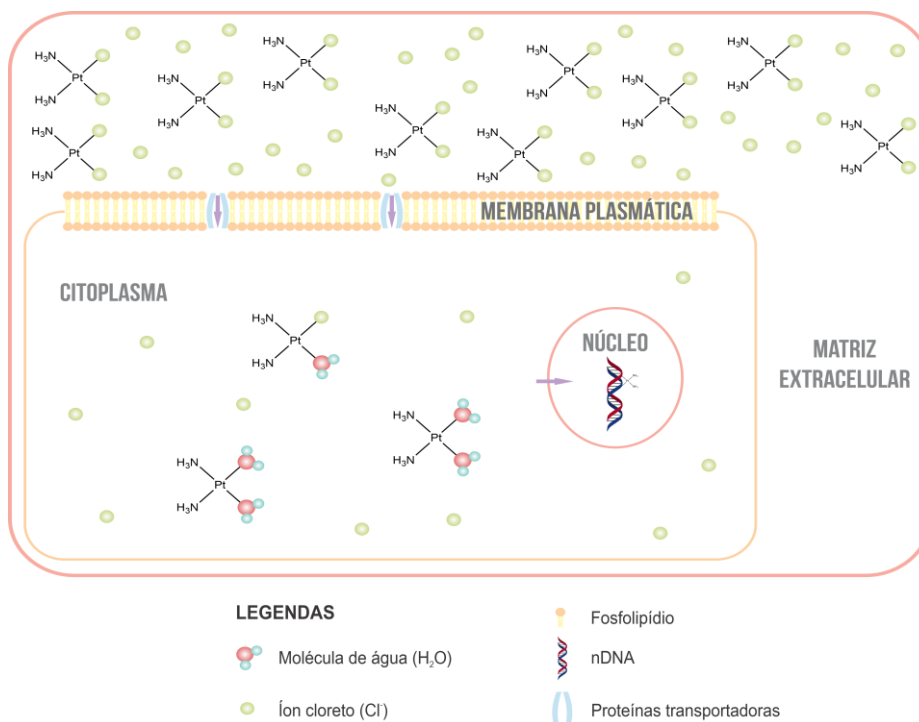
Fonte: Os autores (2024).

A cisplatina é pouco reativa em meios contendo alta concentração de íons cloreto, como por exemplo, o plasma sanguíneo cujo parâmetro mencionado é maior que 100 mmol L⁻¹. Durante o transporte da cisplatina (CDDP) para o interior citoplasmático celular, cuja concentração de íons cloreto cai para 4 mmol L⁻¹, os grupos cloreto da cisplatina são substituídos por grupos *aquo* (maior labilidade), os quais irão formar as espécies como *cis*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)Cl]⁺ e *cis*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺, cuja alta e indiscriminada reatividade irá determinar a elevada atividade tóxica



(Kelland, 2007). A possibilidade desses dois aquacomplexos se ligarem a uma variedade de moléculas e macromoléculas contendo grupos tióis ($R-SH$) torna-se enorme, sendo o nDNA uma chave importantíssima para a atividade antiproliferativa, porém não exclusiva (**Figura 7**).

Figura 7: Esquema representativo do mecanismo de ação da cisplatina



Fonte: Os autores (2024).

2.2 FÁRMACOS A BASE DE PLATINA APROVADOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

Apesar de apresentar uma atividade antitumoral considerável, o uso continuado da CDDP (**Figura 5a**) gera diversos efeitos colaterais como, por exemplo, insuficiência renal, neurotoxicidade, alopecia, ototoxicidade e mielossupressão. Sinais de lesão como nefrotoxicidade, aumento do volume de urina, e redução da taxa de filtração glomerular induzida pela cisplatina estão geralmente associados ao aumento da peroxidação lipídica e geralmente o fator dose-limitante da droga. Em função disso, uma série de novos metalofármacos de platina foram e vêm sendo sintetizadas de



modo a diminuir os efeitos colaterais e manter uma atividade antineoplásica elevada, sendo as principais descritas e aprovadas para uso clínico, a carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina (Miller *et al.*, 2010).

A carboplatina ou *cis*-diamino-1,1-(ciclobutano)dicarboxilatoplatina(2+) – CBDCA, faz parte dos chamados antitumorais de segunda geração. Conhecida no mercado farmacêutico como paraplatin®, paraplatine®, carbomedac® e carbozin® teve seu uso aprovado pela FDA em 1980. A principal vantagem da CBDCA em relação à CDDP é sua menor toxicidade expressada (Calvert *et al.*, 1982). Essa expressão dose-limitante tem sido relatada por uma mielossupressão responsável pela indução da carboplatina à anemia, além de apresentar neutropenia, trombocitopenia. A toxicidade dos complexos de platina deve-se por diversos fatores cinéticos e termodinâmicos, com a labilidade do grupo de saída e formação da espécie aquo (Neidle; Ismail; Sadler, 1980).

A CBDCA (**Figura 5b**) foi projetada para reduzir os efeitos associados ao tratamento com cisplatina, através da estratégia em minimizar a taxa de substituição dos ligantes e com isso, redução da reatividade. Apesar do sucesso diante das estratégias utilizadas para a redução da reatividade, a carboplatina apresenta menor janela de atuação frente à tumores, podendo ser usada no tratamento de câncer de ovário, retinoblastoma e neuroblastoma. Além disso, já existem relatos demonstrando a resistência cruzada entre a CDDP e CBDCA. Outro fármaco bastante difundido no mundo é a oxaliplatina.

A oxaliplatina (**Figura 5c**) ou 1*R*,2*R*-(diaminociclohexano)oxalatoplatina(2+) – OXA, também faz parte dos fármacos de platina de segunda geração. A espécie gerada em meio biológico da OXA é estruturalmente diferente da espécie bioativa gerada pela cisplatina em meio biológico. Em virtude disso, a OXA apresenta menores efeitos colaterais associados e pode ser utilizada em tumores que apresentem resistência à CDDP e CBDCA. O efeito da substituição dos ligantes da primeira esfera de coordenação, uso do diaminociclohexano (DACH), resultou em uma espécie bioativa, mas limitada quanto a sua solubilidade em água (Di Francesco; Ruggiero; Riccardi, 2002). A OXA possui um amplo espectro de atuação, as quais pode-se citar câncer de ovário, mama, pescoço, linfoma e glioblastoma. Apesar da ampla atuação, a OXA é considerada um fármaco mais seguro, principalmente quando comparado à



CDDP (Zarate *et al.*, 2010).

Considerado um fármaco de segunda geração, a nedaplatina ou *cis*-(diaminoglicolato- O^1, O^2)platina(2+) - NEDA (**Figura 5d**) foi aprovada para uso clínico em 1998 no Japão. A estratégia usada para obtenção da NEDA consistiu na busca por melhorias das propriedades farmacodinâmicas, especificamente o aumento da solubilidade em água do fármaco, sendo neste caso obtida um fator de dez vezes maior que a CDDP. Em consequência disso, a NEDA é menos nefrotóxica e mais bioativa, em estudos pré-clínicos e clínicos, que a cisplatina e carboplatina (Zarate *et al.*, 2010). A *Shionogi Pharmaceuticals* comercializa a NEDA com nome fantasia de aqupla[®], sendo indicada em câncer de cabeça e pescoço, esôfago, ovário, testículos, próstata e cervical.

2.3 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

O desenvolvimento de compostos de platina teve grande relevância para o crescimento e investimentos na área de Química Inorgânica Medicinal, devido a resposta biológica e contribuições para a terapia do câncer. Por esta razão, a busca por novos compostos de platina que apresentem maior atividade antitumoral e menores efeitos colaterais se faz necessária (Rabik; Dolan, 2007).

Fármacos baseados em platina, como CDDP e CBDCA, possibilitam a ocorrência de resistência cruzada devido aos interatomos serem dependentes de proteínas de correção do emparelhamento do nDNA; dessa forma ocorre a formação de aglomerado biomolecular desencadeador de apoptose, as quais linhagens tumorais poderão expressar resistência frente aos dois fármacos. Esse fenômeno poderá aumentar taxas de seleção natural de células tumorais submetida aos regimes quimioterápicos, contribuindo para o surgimento precoce da resistência.

Outro fator que constitui um desafio, é a possibilidade de múltiplas interações entre os complexos e alvos terapêuticos, que não sejam DNA nuclear e mitocondrial, como a proteínas por exemplo (75-85%). Tais interatomos poderão anular as respostas regulatórias do maquinário proteico, os quais desencadeiam respostas imunológicas eficientes. Com isso, a escolha dos ligantes presentes na primeira esfera de coordenação da Pt^{2+} desencadeiam níveis de reconhecimento proteicos



diferenciados, efeitos dinâmicos de captação celular do fármaco e acionamento do processo de apoptose.

Diante disso, o desenvolvimento de banco de dados envolvendo o estudo de interatoma, os quais poderiam correlacionar parâmetros como formação de aglomerados proteicos que desencadeiem resistência cruzada, os quais são gerados através de proteínas de emparelhamento, que possibilitam o desencadeamento ou não da resistência cruzada; proteínas que demandam bioquimicamente estruturas estáveis de Pt-nDNA, denominadas proteínas reparadoras por excisão de nucleotídeo; formação de bombas de efluxos ABC ATP-dependentes (ATP7A e ATP7B), as quais estão diretamente correlacionadas redução da dose intracelular efetiva desse fármaco; e os canais iônicos HERG que causam arritmias cardíacas, facilitando a ocorrência de morte súbita cardíaca.

A redução da toxicidade dos compostos de platina significa um ganho clínico, pois reduz as taxas de seleção natural entre as células tumorais durante o regime quimioterápico adotado. Dessa forma, alguns estudos recentes, consideram o uso racional de ligantes carreadores do centro metálico, os quais contribuem para uma maior estabilidade bioquímica do composto, gerando compostos menos tóxicos. As estratégias usadas para o melhoramento de fármacos, englobam o uso de sistemas carreadores, ligantes atóxicos ou bioativos, e até metais que apresentem menos efeitos colaterais que a platina. Dessa forma, seguindo-se os preceitos apresentados anteriormente, tem-se uma coletânea de estratégias inovadoras as quais poderão viabilizar o *design* de fármacos mais eficientes, os quais poderão apresentar maiores percentuais de inibição de massas tumorais e menores expressões de efeitos colaterais, não comprometendo, assim, a qualidade de vida dos portadores de câncer.

3. COMPLEXOS DE OURO

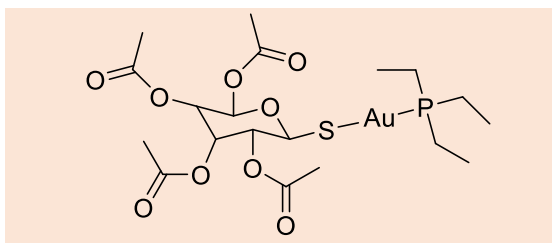
O ouro tem sido utilizado em tratamentos terapêuticos há milhares de anos, tendo seu uso mais antigo registrado na medicina chinesa e árabe (Sadler; Sue, 1994). Desde o final do século 19, as propriedades farmacológicas dos compostos de ouro são conhecidas como eficazes para o tratamento da tuberculose, a exemplo do $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ e tiolatos de Au^+ (Frank, 1999). Em 1929, Forestier determinou a atividade



biológica de complexos de ouro no tratamento da artrite reumatoide, sendo até os dias atuais utilizados na clínica (Che; Sun, 2011; Frank, 1999).

A auranofina® (**Figura 8**) é um fármaco antirreumático oral, que vem sendo estudado devido a sua atividade antiproliferativa (Simon *et al.*, 1979) e atividade antitumoral *in vitro*, frente a linhagens celulares de câncer humano, e *in vivo*, em modelos de camundongo com leucemia (Gamberi *et al.*, 2022). A partir desses resultados, complexos de Au^+ contendo ligantes com grupos fosfina, carbenos *n*-heterocíclicos, alquinil e tiolato foram sintetizados e testados como potenciais drogas antitumorais (Bertrand; Williams; Bochmann, 2018).

Figura 8: Estrutura química da auranofina®, um fármaco classificado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um agente antirreumático

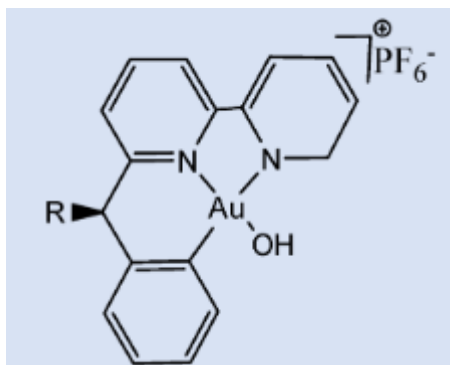


Fonte: Os autores (2024).

Complexos de Au, relatados na literatura, têm demonstrado ser agentes promissores para o tratamento de carcinoma nasofaríngeo, metástase de carcinoma nasofaringe, câncer de cólon, neuroblastoma, melanoma e células-tronco cancerígenas U-87 (He *et al.*, 2015; Profirio *et al.*, 2016; Quero *et al.*, 2022). Em estudos recentes, complexos de Au^{3+} contendo ligantes doadores de N multidentados (por exemplo: 2,2':6',2''-terpiridina; 2,2'-bipiridina e ligantes de porfirina), ou ligantes ciclometalantes (por exemplo: N,N-dimetil-1-fenilmetanamina desprotonado; 6-(2-fenilpropan-2-il)-2,2'-bipiridina; 2,6-difenilpiridina), ou ligantes de ditiocarbamato foram extensivamente estudados quanto às suas propriedades antitumorais (Kim *et al.*, 2021; Marzano *et al.*, 2011), **Figura 9**.



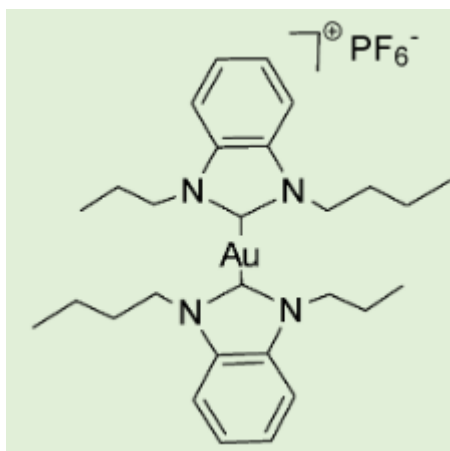
Figura 9: Estrutura química do complexo $[\text{Au}(\text{bipy-H})(\text{OH})]\text{PF}_6^-$



Fonte: Os autores (2024).

Ligantes bidentados e tridentados ($\text{C}^{\wedge}\text{N}$; $\text{C}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{C}$ e $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}$) têm sido bastante utilizados em sínteses de complexos de ouro, os quais apresentaram atividades anticancerígenas promissoras, a exemplo do *bis*-NHC: Au^+ , representado na **Figura 10** (Frik *et al.*, 2015).

Figura 10: Estrutura química do complexo $[\text{bis-NHC-Au}]\text{PF}_6^-$

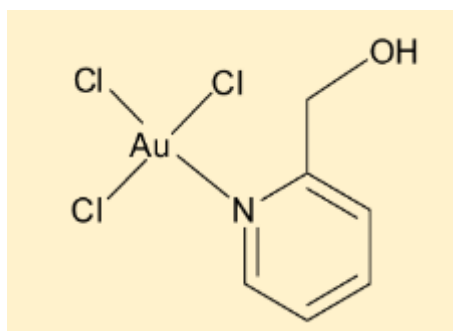


Fonte: Frik *et al.* (2015)

Os complexos de Au^{3+} começaram a ser estudados como alternativa à cisplatina nos anos de 1990. Os primeiros complexos testados apresentaram atividade antitumoral *in vitro* comparável à cisplatina, as estruturas dos complexos foram baseados na piridina, como o $[\text{AuCl}_3(\text{Hpm})]$ (Hpm = 2-piridimetanol), apresentado na **Figura 11** (Calamai *et al.*, 1997).



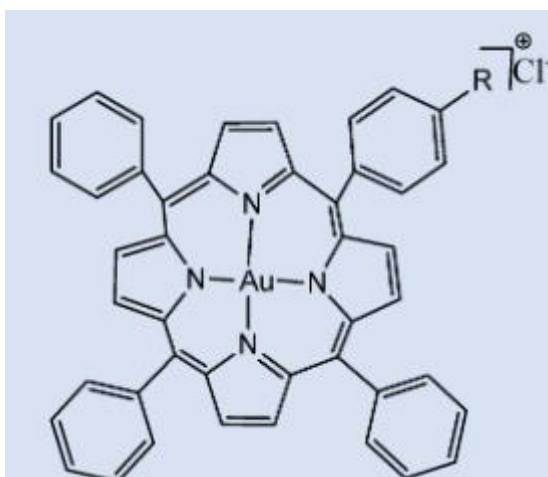
Figura 11: Estrutura química do complexo $[\text{AuCl}_3(\text{Hpm})]$ (Hpm = 2-piridimetanol)



Fonte: Calamai *et al.* (1997)

O íon Au^{3+} pode ser facilmente reduzido a Au^+ . Desta forma, a escolha de um ligante capaz de estabilizar o íon Au^{3+} torna-se relevante. Grande parte dos compostos de Au^{3+} com atividade antitumoral recentemente desenvolvidos contêm ligantes multidentados como $\text{N}^{\wedge}\text{N}$, $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}$, $\text{C}^{\wedge}\text{N}$, $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}$, $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C}$, porfirina e ditiocarbamato (**Figura 12**). Complexos de ouro ciclometalados com átomos de carbono desprotonados apresentam estabilidade redox frente a agentes redutores como o ácido ascórbico, por exemplo.

Figura 12: Estrutura química do complexo $[\text{Au}(\text{tetrafenilporfirina})]$



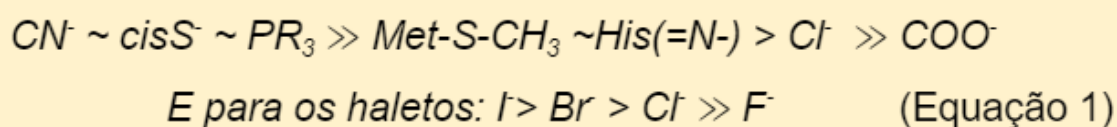
Fonte: Calamai *et al.* (1997)

Vale ressaltar que apesar dos esforços e avanços na química do ouro, existem vários compostos de Au^{3+} contendo ligantes não porfirínicos que apresentam citotoxicidade para células cancerígenas. No entanto, a alta toxicidade e instabilidade destes em condições fisiológicas dificultam suas aplicações clínicas. E por esta razão,



não existe um composto de ouro aprovado para o tratamento do câncer.

Em condições fisiológicas, o íon Au^+ é instável e tende a oxidar a Au^{3+} assim, Au^+ precisa ser estabilizado por ligantes como tiolato (RS), fosfina (PR_3), NHC e acetileto (RCRC) (Gimeno; Laguna, 1997). Em meio biológico, os complexos de Au^+ podem sofrer uma reação de troca de ligante em duas etapas por meio de um intermediário tricoordenado (Sadler; Sue, 1994). Em condições intracelulares, uma reação de troca de ligante com a glutatona pode ocorrer rapidamente. Sadler e Sue (1994) relataram que a estabilidade termodinâmica dos complexos de Au^+ depende dos ligantes auxiliares na seguinte ordem (**Equação 1**):



Complexos de Au^{3+} apresentam geometria quadrado-plano devido à sua configuração eletrônica (d^8), e, portanto, apresenta mecanismos de ação semelhante aos complexos de Pt^{2+} frente a células tumorais (Mirzahosseini; Noszál, 2016; Zhu *et al.*, 2006). A maioria dos complexos de Au^{3+} relatados são eletrofílicos, e podem ser reduzidos a Au^+ ou Au^0 no meio intracelular. Em virtude disso, o processo do ouro no complexo é acompanhado pela liberação de um ou mais ligantes coordenados. Por isso, a natureza dos ligantes usados podem influenciar na atividade antitumoral e na toxicidade do complexo no meio biológico (Lushchak, 2012).

3.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPOSTOS DE OURO

Acredita-se que, em geral, o mecanismo de ação dos complexos de ouro é devido ao fato das suas interações com o DNA nuclear não serem tão rígidas quanto as encontradas para compostos a base de platina, o que sugere mecanismos de ação semelhantes e não-idênticos (Márta-Nagy *et al.*, 2012). Para os complexos de ouro existem alvos intracelulares primários distintos, como as mitocôndrias e as vias de fosforilação oxidativa.

Complexos de $\text{Au}^{3+}/\text{Au}^+$ possuem a capacidade de interagir com diversas



enzimas contendo grupos tiol ou selenol em seus sítios ativos, inibindo-as, e desencadeando apoptose celular. Entre essas enzimas, incluem: cisteína protease, tioredoxina redutase (TrxR), peroxirredoxinas, glutathione redutase, e proteína tirosina fosfatase (Zou *et al.*, 2015). No caso da cisteína protease, complexos de ouro, como auranofina[®] e tiomalato de ouro, inibem eficazmente catepsinas K e S, com tiomalato sendo mais eficaz (Fricker, 2010). Esses complexos formam ligações com resíduos de aminoácidos que aumentam a estabilidade do composto (Weidauer *et al.*, 2007).

As peroxirredoxinas (Prxs) são enzimas que decompõem peróxidos usando um tiolato de cisteína reativo. Complexos de ouro fluorescentes foram observados em células tumorais, mostrando uma maior difusão nas células tumorais em relação às normais (Citta *et al.*, 2013). No caso das proteínas tirosina fosfatasas contêm resíduos de cisteína altamente ativados em seus sítios ativos. Complexos de ouro, como [(2-piridina)(Ph₂P-Au-Cl)], mostraram atividade antitumoral (Karver *et al.*, 2009).

Os dissulfetos redutase, como glutathione redutase e tioredoxina redutase, contêm grupos tióis em seus sítios ativos e desempenham um papel importante na regulação redox celular. Complexos de ouro inibem eficazmente essas enzimas com valores de IC₅₀ em níveis nanomolares, demonstrando apresentar potencial atividade antitumoral (Angelucci *et al.*, 2009).

Além das enzimas mencionadas também são inibidas por complexos de ouro a glutathione peroxidase, iodotironina deiodinase e a IκB quinase, através de vias celulares e processos envolvidos no desenvolvimento do câncer (Berry *et al.*, 1991). Esses resultados indicam o potencial dos complexos de ouro como agentes terapêuticos no tratamento do câncer, devido à sua capacidade de interagir com múltiplas enzimas cruciais para o funcionamento celular.

3.2 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Várias décadas de estudos e pesquisas sobre os complexos de ouro demonstraram superação das limitações atreladas ao fenômeno de resistência e de toxicidade desencadeados pelos fármacos a base de platina. O ouro em seu estado de oxidação (3+) é facilmente reduzido a ouro (1+) em meio fisiológico, e por isso, a utilização de ligantes quelantes que apresentam espécies doadoras de elétrons,



estruturas ciclometaladas e ditiocarbamatos estabilizam os complexos de Au^{3+} formados para que sejam utilizados em tratamentos quimioterápicos.

Melhorar a seletividade dos complexos de ouro apenas para as células tumorais, com o objetivo de atenuar os efeitos colaterais, continua sendo um grande desafio, embora alguns resultados promissores já tenham sido alcançados. Abordagens sintéticas para os complexos de ouro mais sofisticadas que melhorem sua estabilidade química, como o uso de ligantes contendo grupos tióis têm sido exploradas para potencializar as aplicações e influenciar no desenvolvimento de novas gerações de metalofármacos antitumorais.

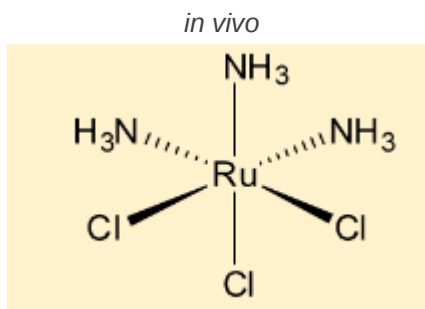
4. COMPLEXOS DE RUTÊNIO

Como uma alternativa aos metalofármacos de platina, principalmente devido aos efeitos colaterais e a precocidade no desencadeamento do fenômeno de resistência dessa classe de compostos, os complexos de rutênio têm se destacado com notáveis propriedades antineoplásicas e antimetastáticas (Gallori *et al.*, 2000; Peacock; Sadler, 2008; Smith; Therrien, 2011).

Em 1980, um complexo de rutênio contendo cloretos e amônia como ligantes, similarmente a cisplatina, foi desenvolvido o *fac*- $[\text{RuCl}_3(\text{NH}_3)_3]$ (**Figura 13**) como estratégia primária para o desenvolvimento de metalofármacos de rutênio. Esse complexo apesar de sua atividade contra sarcomas induzidos em camundongos, apresentou baixa solubilidade em água o que resultou em problemas nos ensaios clínicos, sendo necessário a mudança da esfera de coordenação para garantir uma melhor solubilidade e estabilidade no meio biológico (Clarke *et al.*, 1980).



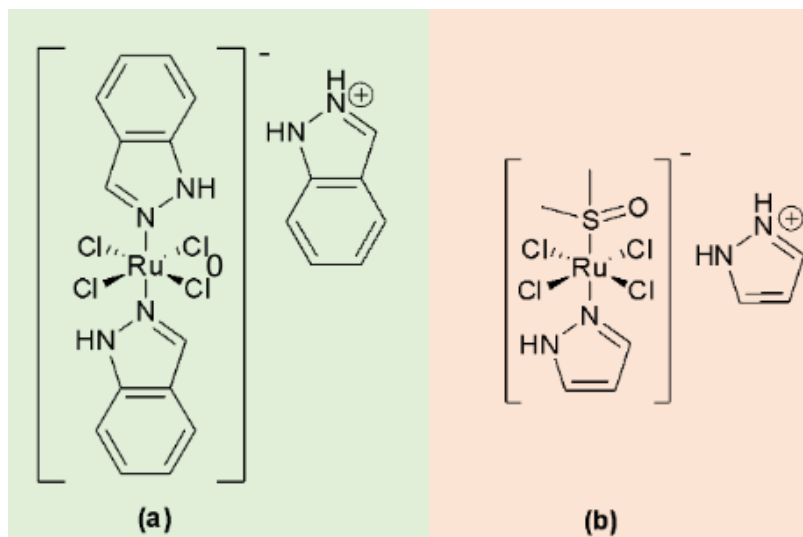
Figura 13: Estrutura química do complexo *fac*-[Ru(NH₃)₃Cl₃], o qual apresentou atividade antitumoral



Fonte: Clarke *et al.* (1980)

Após algumas tentativas na mudança da esfera primária de coordenação, avanços no desenvolvimento de metalofármacos baseados em rutênio foi impulsionado devido aos bem-sucedidos exemplos dos complexos NAMI-A[®] e KP1019[®]. Esses complexos de Ru³⁺ se mostraram uma alternativa promissora no tratamento do câncer e estão em fase de testes clínicos (Bratsos *et al.*, 2007), **Figura 14**.

Figura 14: Estrutura química dos dois complexos de Ru³⁺ que estão em fase de ensaios clínicos, KP-1019[®] (a) e NAMI-A[®] (b)



Fonte: Leijen *et al.* (2015)

O NAMI-A[®] (**Figura 14b**) é um complexo com fórmula *trans*-[RuCl₄(Im)(DMSO-S)] (onde DMSO-S = dimetilsufóxido ligado ao enxofre, Im= imidazol), considerado o primeiro agente quimioterápico à base de rutênio que entrou em ensaios clínicos de



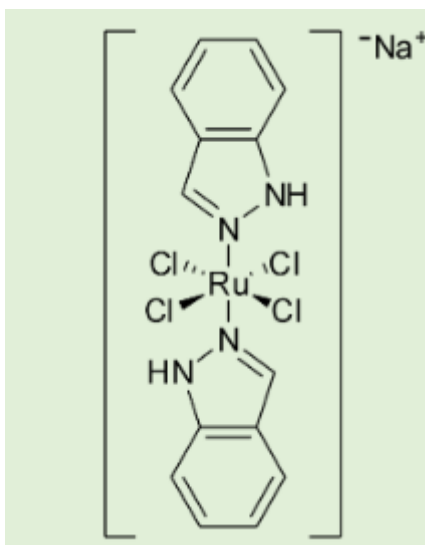
fase 1. Os resultados demonstraram a sua capacidade inibitória contra metástases pulmonares em vários modelos experimentais de tumores sólidos testados *in vivo*, em dosagens não tóxicas, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas (Alessio, 2017). Convém destacar que estudos *in vitro* demonstraram que o NAMI-A[®] é capaz de alterar a conformação do nDNA e inibir, pelo menos parcialmente, o reconhecimento e o corte do nDNA por enzimas de restrição (Gallori *et al.*, 2000).

Somado a isto, o complexo [HInd]*trans*-[RuCl₄(Ind)₂] (onde Ind = indazol, codificado como KP1019[®] (**Figura 14a**), apresentou resultados de atividade antitumoral a linhagens de câncer de cólon com 95% de redução do volume do tumor, superando assim, o medicamento já utilizado na clínica, o 5-fluorouracil. Após o sucesso nos ensaios *in vivo* realizados, o complexo avançou para posteriores testes pré-clínicos (Keppler *et al.*, 1989). O estudo em fase clínica com o KP-1019[®] foi interrompido, pois o aumento da concentração do composto estava vinculado ao aumento da quantidade de solução de infusão, solução essa facilitadora da distribuição do pró-fármaco na corrente sanguínea. Esse aumento de solução de infusão tornou inviável a continuação dos ensaios clínicos, sendo necessário uma modificação significativa na estrutura do referido composto de rutênio (Alessio; Messori, 2019).

Diante disso, surgiu o Na[*trans*-RuCl₄(Ind)₂] (Ind = indazol), codificado como KP1339[®] (**Figura 15**) através de uma troca na segunda esfera de coordenação do KP1019[®], de um grupo indazólico protonado para um cátion sódio. A nova composição, quando comparada ao KP1019[®], mostrou-se mais solúvel e como menos efeitos colaterais em roedores, além de estabilidade no estado neoplásico, ou seja, sem aumento do tamanho da lesão e sem surgimento de novos tumores (Trondl *et al.*, 2014).



Figura 15: Estrutura química do KP1339®

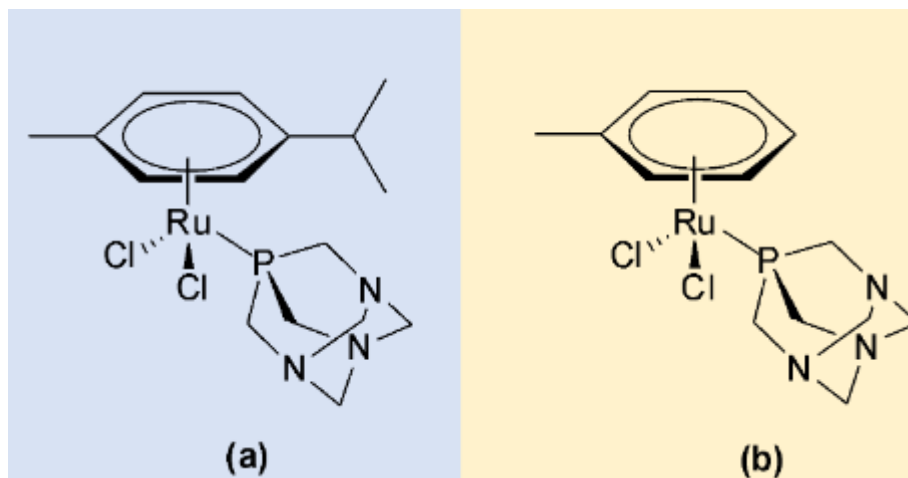


Fonte: Trondl *et al.* (2014)

Além dos complexos de Ru^{3+} relatados, os complexos de Ru^{2+} com ligações organometálicas testados apresentaram propriedades citotóxicas antitumorais em estudos pré-clínicos. Denominados de RAPTA-C® ($[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-tolueno})(\text{pta})]$) (**Figura 16a**) e de RAPTA-T® ($[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{pta})]$) (**Figura 16b**), onde pta é o ligante 1,3, 5-triaza-7-fosfadamantano; estes compostos apresentam capacidade inibitória *in vitro* em células de câncer de pulmão (Nazarov *et al.*, 2012). Ambos os complexos demonstram baixa toxicidade, que são características desejáveis para reduzir os efeitos colaterais associados à regimes quimioterápicos (Ang *et al.*, 2011).



Figura 16: Estrutura química dos dois complexos de rutênio(2+) que estão em fase de ensaios pré-clínicos, RAPTA-C® (a) e o RAPTA-T® (b)



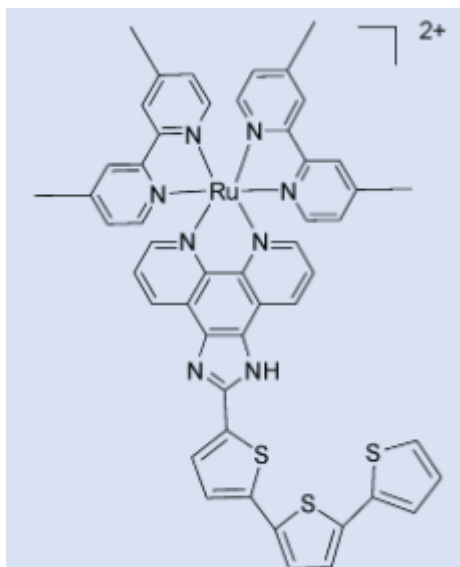
Fonte: Ang *et al.* (2011)

Estudos realizados por Ang *et al.* (2011), os RAPTAs mostraram uma maior seletividade às células cancerígenas, o que pode ser parcialmente atribuído à presença da unidade anfifílica areno-rutênio, que fornece especificamente características lipofílicas, já os ligantes cloretos fornecem propriedades hidrofílicas apesar de serem as espécies mais lábeis, o que favorecem a dinâmica das reações de substituição *in vivo*. A lipofilicidade é um fator importante do acúmulo celular, uma vez que a célula é envolta por uma membrana fosfolipídica que atua de forma a permitir mais facilmente a entrada de moléculas lipofílicas que as hidrofílicas, favorecendo assim, a diminuição da citotoxicidade devido ao seu acúmulo seletivo dentro dos tecidos cancerígenos (Santos, 2012).

Outro complexo de rutênio que apresentou potencial atividade antitumoral é o complexo TLD1433, contendo em sua estrutura o polipiridil (**Figura 17**). Recentemente, este complexo encontra-se em ensaios clínicos de fase I, como agente de terapia fotodinâmica (PDT) para pacientes portadores de câncer de bexiga (Bashir *et al.*, 2023). Essa terapia consiste na ativação do complexo na presença de radiação com comprimento de onda adequado ao ambiente da célula cancerígena.



Figura 17: Estrutura química do complexo de Ru^{2+} , codificado como TLD1433



Fonte: Ang *et al.* (2011)

4.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO

Os mecanismos cinéticos e metabólicos dos complexos de rutênio vêm sendo estudados, sobretudo com os compostos que avançaram nos testes pré-clínicos, como o KP1019® e NAMI-A®. As principais vias de recepção dos complexos desse metal, bem como alguns benefícios vinculados a sua metabolização no meio biológico, já são amplamente difundidas na literatura (Benite *et al.*, 2007).

Os complexos de rutênio(3+) possuem estado de oxidação estável em condições fisiológicas, sendo ativados por redução, formando complexos de Ru^{2+} nos tecidos alvos (Allardyce; Dyson, 2001). A redução de Ru^{3+} para Ru^{2+} é favorecida nas condições citoplasmáticas das células tumorais, como baixas concentrações de O_2 , produção de ácido láctico na glicólise anaeróbica, elevação nas taxas de glutatona e baixo pH. Em virtude disso, espera-se que a relação Ru^{2+}/Ru^{3+} seja mais alta nos tumores em condições de hipóxia do que nos tecidos circundantes mais aeróbios. Com isso haveria um maior efeito citotóxico do complexo no tumor em relação ao tecido normal (Clarke *et al.*, 1980). Devido a isso, os complexos de rutênio apresentam certa especificidade, pois são seletivamente ativados no tecido tumoral.



As características e efetividade do transporte através da membrana celular condicionam a expressão toxicológica dos compostos ao determinar seu tempo de permanência no interior celular. Estas características dependem de diversos fatores, entre os quais se destacam a hidro e a lipossolubilidade, massa molecular e mecanismos específicos associados a reatividade frente às biomoléculas (Benite *et al.*, 2007).

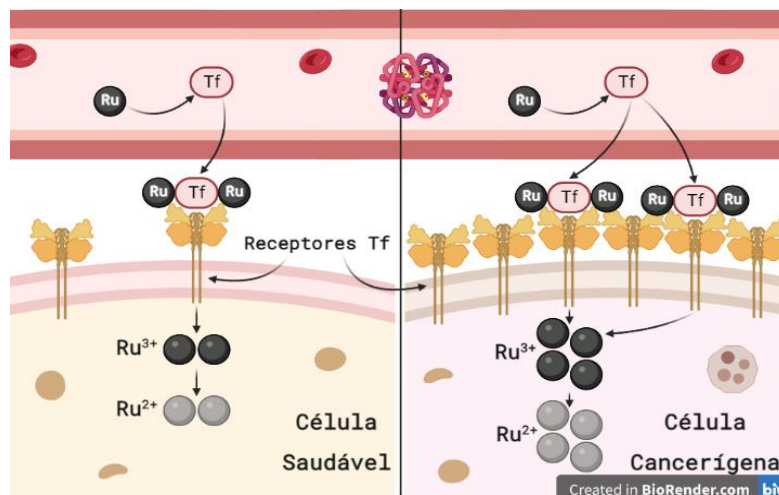
Os complexos de rutênio apresentam no meio biológico semelhança química e bioquímica com os complexos de ferro, devido à similaridade nas propriedades eletrônicas e fatores de reatividade (Abbaspour *et al.*, 2014). Essa similaridade metabólica com os complexos de ferro, proporciona aos complexos de rutênio biocompatibilidade, e, facilidade em processos de biodistribuição e transporte.

Assim como os complexos de ferro, compostos de rutênio são carregados por proteínas séricas componentes do plasma sanguíneo, como a albumina e transferrina. Dessa forma, as expressões toxicológicas apresentadas por esses complexos são minimizadas quanto aos processos cinéticos e dinâmicos, principalmente quando comparados a outros metalocompostos, como a cisplatina (Allardyce; Dyson, 2001).

Outro fator que leva a alta atividade dos complexos de rutênio deve-se a necessidade que as células neoplásicas têm em captar nutrientes e especificamente ferro. Essa constituição acelerada e desordenada nas etapas de duplicação e crescimento das células neoplásicas contribuem para o aumento na quantidade de receptores de transferrina, uma vez que essa proteína faz o transporte do ferro (Kawamoto *et al.*, 2011). Nesse sentido, quando os complexos de rutênio se ligam a transferrina sérica, tornam-se mais suscetíveis a serem introduzidos ao ambiente celular, tendo preferência por células neoplásicas, e isso confere a singularidade da seletividade comparado a outros metalofármacos com propriedades antitumorais (Bergamo *et al.*, 2012). Na **Figura 18** é apresentado o mecanismo proposto para a entrada dos complexos de rutênio via receptores de transferrina.



Figura 18: Mecanismo de infusão celular dos complexos de rutênio a partir dos receptores de transferrina e expressão da seletividade frente a células tumorais. Tf = transferrina

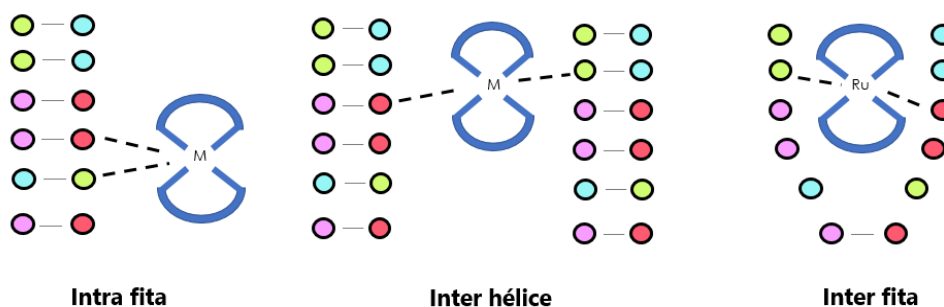


Fonte: Os autores (2024), criado com o BioRender®

Assim como acontece com os fármacos de platina, acredita-se que o principal alvo dos complexos de rutênio seja o DNA nuclear (nDNA). Neste sentido, a ação antitumoral dos complexos de rutênio seria uma consequência dos danos causados pela ligação direta ao nDNA. Estudos realizados por Allardyce e Dyson (2001), demonstram que os complexos de rutênio formam ligações cruzadas entre as cadeias de nDNA, chamadas de ligação cruzadas interfitas, possivelmente favorecidas devido a geometria octaédrica de seus complexos. Os agentes antitumorais platínicos formam comprovadamente ligações cruzadas com as fitas ou filamentos do nDNA, causando torções irreversíveis que levam à apoptose celular. Na **Figura 19** são apresentados os diferentes tipos de ligações cruzadas que podem ocorrer entre os complexos metálicos e o nDNA.



Figura 19: Representação das ligações cruzadas que podem ocorrer entre um composto de coordenação e o DNA nuclear



Fonte: Os autores (2024)

Todas as ligações cruzadas apresentadas na Figura 19, produzem lesões no nDNA, contudo, as provocadas pelas ligações cruzadas interfilamentares são mais citotóxicas. Neste caso, a lesão causada a um único filamento de nDNA é reparado mais facilmente que entre as fitas de nDNA, pois exigem mecanismos mais complexos de reparação, podendo até inibir a sua replicação (Almeida *et al.*, 2005). No caso dos complexos de platina, a facilidade com que a reparação ocorre está relacionada com o desenvolvimento de fatores de resistência.

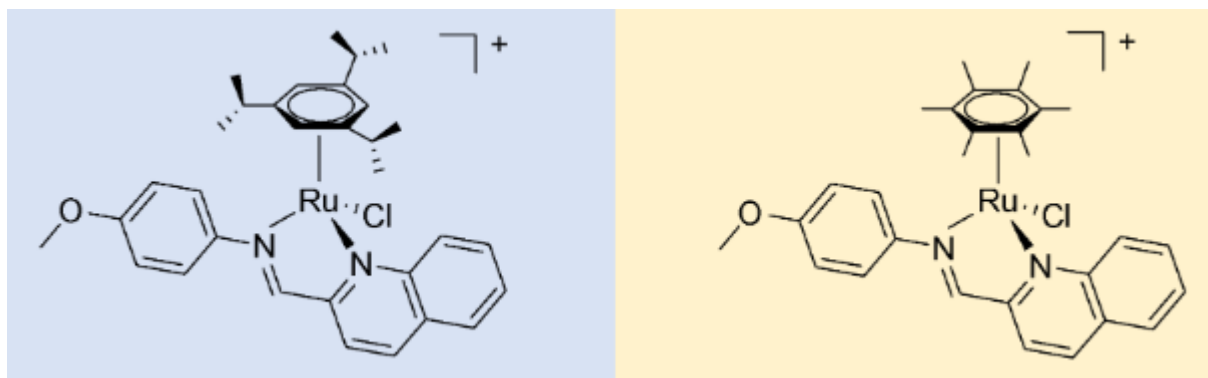
A apoptose celular pode ser iniciada por uma ou mais vias, como a inibição das enzimas topoisomerases, que são fundamentais para que ocorra a proliferação celular. As topoisomerases constituem uma classe de enzimas nucleares que estão envolvidas nos mecanismos que levam ao enrolar e desenrolar do filamento de nDNA, facilitando a progressão de eventos celulares importantes como a replicação, a transcrição e a segregação dos cromossomos durante a mitose (Wang, 1996). Devido a importância das topoisomerases na manutenção e replicação do nDNA, durante a proliferação celular, as células ficam muito vulneráveis quando essas funções são perdidas (Kellner *et al.*, 2000). Sendo assim, compostos que interferem na atividade catalítica dessas enzimas se mostraram eficientes em atuar no tratamento quimioterápico (Bender, 2008; Jo *et al.*, 2006; Baldwin, 2005; Kellner, 2000). Estudos realizados por Gao *et al.* (2007), sugerem que os complexos de rutênio são inibidores catalíticos da topoisomerase humana, interferindo na ligação direta do nDNA a topoisomerase do tipo II.

Outra via de ocorrência da apoptose é através da ação sobre o retículo endoplasmático (RE). O RE é a maior célula humana responsável pela síntese,



dobramento e transporte de proteínas celulares, o que o torna essencial para o crescimento e sobrevivência celular (Schwarz; Blower, 2015). Nas células cancerígenas, no entanto, a função do RE torna-se desregulada devido a uma maior demanda de síntese proteica, o que resulta em uma falha no enovelamento de proteínas, iniciando um acúmulo de proteínas mal enoveladas, levando a célula ao estresse de retículo endoplasmático. Esses eventos eventualmente levam a perturbações na homeostase do RE e uma via de morte celular programada é ativada, evitando que a célula secrete para o ambiente extracelular moléculas não funcionais (Bashir *et al.*, 2023). Os complexos de rutênio apresentam ação sobre o RE, principalmente causando estresse e desencadeando homeostase (King; Wilson, 2020). Neste sentido, no ano de 2018, Chow *et al.* (2018), relataram a obtenção de complexos de areno-rutênio(2+)-base de Schiff contendo ligantes doadores N,N' (**Figura 20**) que demonstraram mecanismo de ação anticancerígeno atribuído ao estresse do RE. Os autores relataram que o mecanismo de morte celular de seus complexos sintetizados é diferente da cisplatina, e concluíram que esse resultado foi a primeira demonstração da regulação do estresse do RE induzida por complexos organorutênio(2+).

Figura 20: Estruturas químicas dos complexos areno-rutênio(2+) coordenado a base de Schiff



Fonte: Bashir *et al.* (2023)

É provável que os mecanismos supracitados contribuam para as propriedades antitumorais dos complexos de rutênio, pois são aditivos, como ativação por redução, comportamento biomimético aos complexos de ferro, forte ligação ao nDNA causada por sua ligação cruzada interfitá, apoptose celular gerada através da inibição das



topoisomerases; e por fim, indução do estresse do retículo endoplasmático.

Menciona-se também, as vias de eliminação dos complexos de rutênio após a expressão de atividade biológica, e por qual via é excretado do corpo humano. Constatou-se, dessa forma, duas principais vias de excreção do metal, fezes e urina, via espectrometria de massas com fonte de plasma, ressonância magnética nuclear e imagens de fluorescência (Lu *et al.*, 2022). Outra via estudada para a metabolização do Ru é por circulação entero-hepática a partir da bile. Essa circulação entero-hepática faz coparticipação da bile do fígado com o intestino, fazendo com que esse metal permaneça nesse ciclo até que seja excretado, dentro de dias, através de fezes (Lentz *et al.*, 2009).

4.2 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Os complexos de rutênio demonstraram capacidade de regular e desregular a função mitocondrial, como causar a ruptura da membrana, causando eventualmente a morte celular mediada por mitocôndrias (Bashir *et al.*, 2023). Como as mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) são uma característica comum do câncer, onde uma maior carga mutacional gera um maior estresse oxidativo, levando a uma mutagênese mais extensa (Coêlho *et al.*, 2022), conclui-se que os complexos de rutênio são uma alternativa promissora no tratamento do câncer, já que um de seus mecanismos de ação antitumoral estão diretamente vinculados a ação mitocondrial.

O desenvolvimento de agentes antitumorais baseados em rutênio tem explorado estratégias não convencionais, visando melhorar a seletividade no tratamento do câncer, direcionando sua ação para alvos específicos. Um desses alvos é o citocromo P450, uma família de proteínas envolvidas no metabolismo de substâncias no organismo.

Além disso, para superar a resistência a múltiplas drogas, que é uma barreira significativa nas terapias anticâncer, têm sido explorados compostos polinucleares de rutênio. Esses complexos aproveitam ligações coordenativas múltiplas entre as fitas do nDNA, otimizando os efeitos terapêuticos. Estudos com sistemas polinucleares de rutênio, com valência mista, têm mostrado alta atividade antitumoral, destacando o potencial desses complexos como agentes antitumorais. O desenvolvimento de novos



compostos metálicos bioativos considera o princípio Isca-Anzol, que envolve o uso de espécies biologicamente compatíveis para bloquear interações diretas entre o metal e biomoléculas antes que os compostos alcancem o alvo.

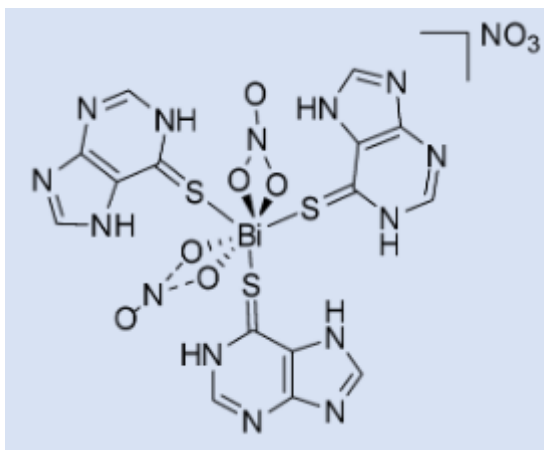
5. COMPLEXOS DE BISMUTO

A utilização de compostos de bismuto - Bi^{3+} , na forma sais ou complexos, como subcitratos e subtartaratos, com aplicações biológicas já são bem consolidadas no tratamento de problemas gastrointestinais e úlceras. Em decorrência disso, esses compostos têm atraído crescente interesse na pesquisa sobre outras aplicações biológicas, incluindo o câncer (Yang *et al.*, 2015).

Os complexos de bismuto com 6-mercaptopurina (6-MP) foram os primeiros compostos que apresentaram propriedades antitumorais, sendo o 6-MP um composto clinicamente relevante e disponível comercialmente na forma monoidratada, classificada como Classe II no Sistema de Classificação de Biofármacos (BCS) (Yang *et al.*, 2016). No entanto, a baixa biodisponibilidade oral do 6-MP, devido à sua limitada solubilidade em água ($0,135 \text{ mg mL}^{-1}$), restringe sua aplicação biomédica. A modificação da 6-MP com bismuto melhora sua solubilidade e, portanto, sua eficácia no tratamento do câncer. Nesse sentido, Yang e colaboradores (2016) sintetizaram o $[\text{Bi}(\text{MP})_3(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$, que além de apresentar solubilidade superior ao 6-MP, tornou-se uma opção promissora para o tratamento eficaz do câncer, com potencial redução de efeitos colaterais em comparação aos análogos de platina, **Figura 21** (Desoize, 2004; Kowalik; Masternak; Barszcz, 2019). O complexo exibiu valores de IC_{50} significativamente baixos na inibição da viabilidade celular *in vitro* em relação às linhagens celulares de câncer de pulmão A549 e H460.



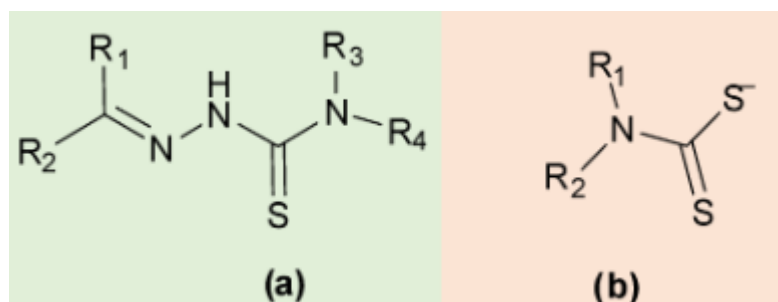
Figura 21: Estrutura química de um metalofármaco a base de Bi^{3+} , o $[\text{Bi}(\text{MP})_3(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$



Fonte: Kowalik; Masternak; Barszcz (2019)

Os compostos de bismuto possuem dois estados de oxidação biologicamente relevantes, Bi^{3+} e Bi^{5+} , sendo a espécie trivalente mais reativa frente a tióis, formando complexos metalocíclicos estáveis (Ouyang *et al.*, 2017). Na literatura existem relatos de complexos de bismuto com tiosemicarbazonas (**Figura 22a**) e ditiocarbamatos (**Figura 22b**), os quais demonstraram atividade biológica contra células cancerígenas em estudos *in vitro* e *in vivo*. Esses complexos agem através de diversos mecanismos, incluindo desencadeamento de apoptose e inibição do crescimento celular (Kowalik; Masternak; Barszcz, 2019).

Figura 22: Estruturas químicas dos ligantes tiosemicarbazonas (a) e ditiocarbamatos (b)



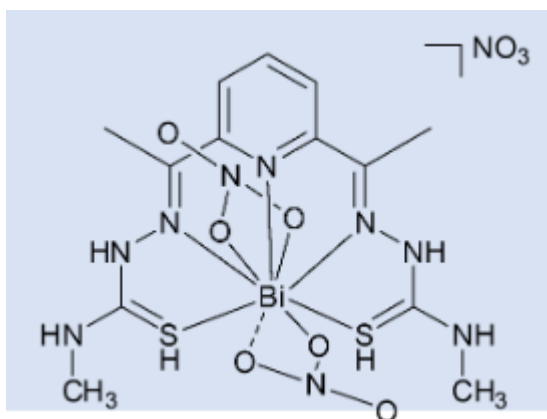
Fonte: Kowalik; Masternak; Barszcz (2019)

Li *et al.* (2012) sintetizaram um complexo de bismuto(3+) com tiosemicarbazona, o $[\text{Bi}(\text{H}_2\text{L})(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$, onde H_2L representa 2,6-diacetilpiridina bis((4)N-metiltiossemicarbazona, **Figura 23**. Estudos *in vitro* indicaram que esse composto apresentou atividade anticancerígena superior à do seu ligante original, com



concentração inibitória média (IC₅₀) de 26,8 µmol L⁻¹ contra células leucêmicas K562. Esse composto foi testado *in vivo* em camundongos *Kunming* através de injeção caudal, inibindo o crescimento do tumor de xenoenxerto H22 em 61,6%, após tratamento com 10 mg kg⁻¹ (Li *et al.*, 2012).

Figura 23: Estrutura química do [Bi(H₂L)(NO₃)₂]NO₃

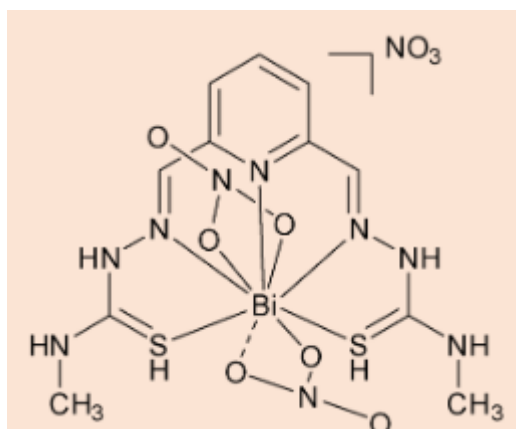


Fonte: Li *et al.* (2012)

Ouyang *et al.* (2017) sintetizaram complexos de bismuto(3+) contendo tiosemicarbazonas, [BiL(NO₃)₂]NO₃, onde L=2,6-piridinadicarboxaldeído bis(4N-metiltiossemicarbazona), cuja estrutura está representada na **Figura 24**. Estudos *in vitro* indicaram que esse complexo induziu significativamente a apoptose em células humanas de câncer de pulmão A549 e H460, com baixa citotoxicidade para linhagens de células de fibroblastos de pulmão humano não cancerosas, apresentando IC₅₀) < 3,5 µmol L⁻¹. Além disso, em estudos *in vivo*, esses complexos inibiram eficazmente o crescimento do tumor de xenoenxerto A549 em camundongos tratados com 10 mg kg⁻¹, reduzindo o peso do tumor em 94,44%, sem efeitos hepatotóxicos.



Figura 24: Estrutura química do $[\text{BiL}(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$



Fonte: Ouyang *et al.* (2017)

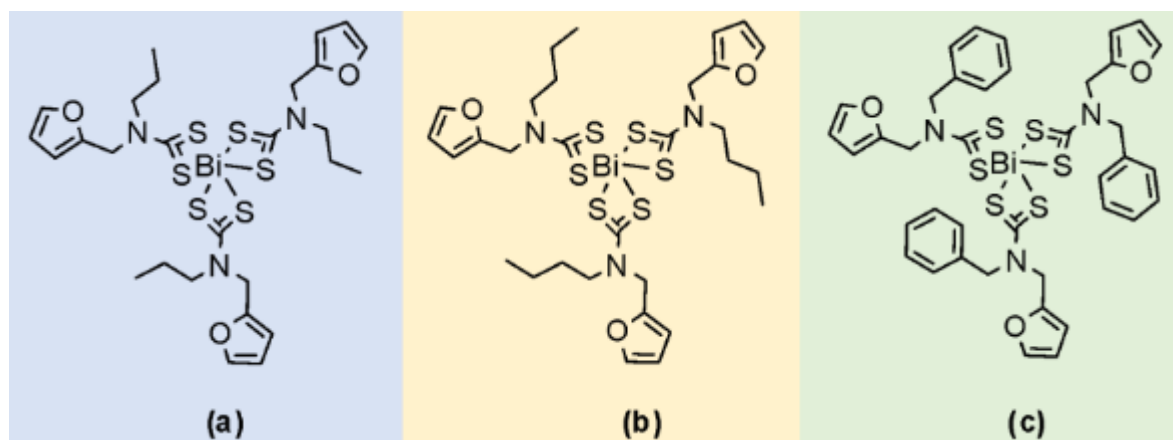
Em outro estudo, Ozturk *et al.* (2021), sintetizaram quatro compostos de bismuto(3+) coordenados a tiosemicarbazonas: $[\text{BiCl}_3(\eta^1\text{-S-Hacptsc})_3]$, $[\text{BiBr}_3(\eta^1\text{-S-Hacptsc})_3]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$, $[\text{BiI}_2(\mu_2\text{-I})(\eta^1\text{-S-Hacptsc})_2]$ e $[\text{BiCl}_2(\mu_2\text{-Cl})(\eta^1\text{-S-HbtsC})_2]_2$, onde Hacptsc = acetofenona tiosemicarbazona e Hbztsc = benzaldeído tiosemicarbazona.

Os valores de IC_{50} revelaram que os complexos apresentaram potencial na inibição da lipoxigenase, com valores superiores aos ligantes tiosemicarbazonas aromáticas e a cisplatina, em testes *in vitro* utilizando células humanas de adenocarcinoma de mama MCF-7 e em células de fibroblastos fetais normais MRC-5 (Tamilvanan *et al.*, 2017).

Tamilvanan *et al.* (2017) sintetizaram e investigaram o potencial antitumoral de três compostos de ditiocarbamato de bismuto(3+): *tris*(N-furfuril-N-propilditiocarbamato-S,S')bismuto(3+) (**Figura 25a**), *tris* (N-furfuril-N-butilditiocarbamato-S,S')bismuto(3+) (**Figura 25b**) e *tris*(N-furfuril-N-benzilditiocarbamato-S,S')bismuto(3+) (**Figura 25c**). Esses compostos foram submetidos a avaliações de atividade citotóxica *in vitro* contra células KB, e os compostos *tris*(N-furfuril-N-butilditiocarbamato-S,S')bismuto(3+) e *tris*(N-furfuril-N-benzilditiocarbamato-S,S')bismuto(3+) apresentaram valores de IC_{50} de 44 e 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente, destacando que esses tipos de ligantes orgânicos desempenham um papel crucial na ação antiproliferativa e antitumoral.



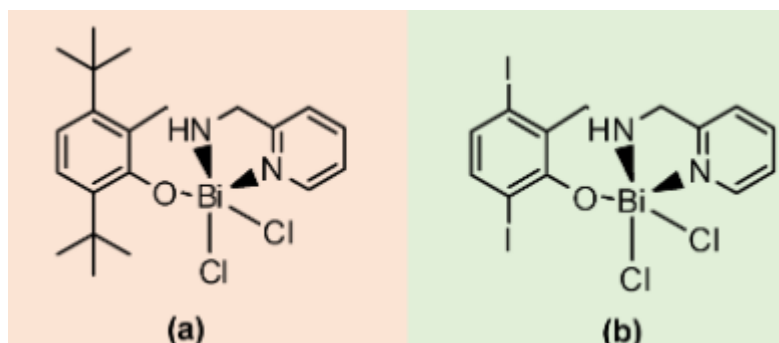
Figura 25: Estruturas químicas dos complexos tris(*N*-furfuril-*N*-propilditiocarbamato-*S,S'*)bismuto(3+) (a), tris(*N*-furfuril-*N*-butilditiocarbamato-*S,S'*)bismuto(3+) (b) e tris(*N*-furfuril-*N*-benzilditiocarbamato-*S,S'*)bismuto(3+) (c)



Fonte: Tamilvanan *et al.* (2017)

Mais recentemente, Marzano *et al.* (2021) sintetizaram dois novos complexos de bismuto(3+) com ligantes assimétricos [NN'O], que são o [BiL₁Cl₂] (Figura 26a) e [BiL₂Cl₂] (Figura 26b), onde L₁ é (2-hidroxi-4-6-di-*tert*-butilbenzil-2-piridilmetil)amina e L₂ é 2,4-diiodo-6-((piridina-2-ilmetilamino)metil)fenol (**Figura 26**). Nestes complexos, o bismuto é coordenado pelos nitrogênios da amina alifática e do anel piridínico, bem como pelo oxigênio do fenolato. Esses compostos demonstraram ser altamente citotóxicos para células de leucemia mielóide crônica, com valores de IC₅₀ na faixa de 0,3 a 0,4 μmol L⁻¹ (Marzano *et al.*, 2021).

Figura 26: Estruturas químicas dos compostos de coordenação de Bi³⁺, [BiL₁Cl₂] e [BiL₂Cl₂], onde L₁ é (2-hidroxi-4-6-di-*tert*-butilbenzil-2-piridilmetil)amina (a) e L₂ é 2,4-diiodo-6-((piridina-2-ilmetilamino)metil)fenol (b)



Fonte: Marzano *et al.* (2021)



5.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPOSTOS DE BISMUTO

Os complexos de bismuto apresentam baixa toxicidade atrelada, uma vez que os efeitos colaterais são completamente reversíveis após a interrupção da administração ao longo de algumas semanas. Além da baixa toxicidade, os mecanismos de resistência ainda não foram relatados. Em virtude disso, a busca por sistema mais eficazes e mais bioativos tem se tornado frequentes. O mecanismo de ação antitumoral dos complexos de bismuto ainda não foi completamente esclarecido (Keogan; Griffith, 2014). As hipóteses acerca dos mecanismos consistem na inibição de diversas enzimas, como proteases, lipases, glicosidase e fosfolipases; aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS); e a redução dos potenciais de membrana mitocondrial; o que exclui mecanismos de ação direta no nDNA, diferenciando esses complexos dos demais sistemas platínicos (Keogan; Griffith, 2014; Kowalik; Masternak; Barszcz, 2019). A indução da apoptose pelos compostos de bismuto ocorre mediada pela ativação da caspase-3 ou ativação do mecanismo G2/M. A caspase-3 é a responsável pela maioria dos efeitos celulares deletérios da apoptose, sendo referida como executora ou efetoras. A caspase-3 é ativada proteoliticamente pelas iniciadoras, como a caspase-8, e está relacionada à fragmentação do material genético celular.

Além disso, radioisótopos de bismuto têm sido avaliados para a radioterapia de tumores, que utiliza radiação de alta energia para destruir células cancerígenas e consequentemente, reduzir o tamanho dos tumores. Os radiofármacos contendo emissores alfa (α) ^{212}Bi e ^{213}Bi são considerados promissores para o tratamento do câncer devido à sua alta deposição de energia e curta faixa de partículas, em comparação com os emissores beta (β) (Keogan; Griffith, 2014). A marcação de anticorpos para proteínas de superfície em células de leucemia com os isótopos emissores de partículas alfa ^{212}Bi ou ^{213}Bi tem se mostrado uma estratégia promissora para destruir essas células malignas, por meio de um mecanismo que envolve a indução de apoptose celular (Kennel *et al.*, 1999; Macklis *et al.*, 1992; Vandenbulcke *et al.*, 2003; Havlema *et al.*, 2023). Além disso, os radionuclídeos de bismuto, especialmente o ^{213}Bi , estão sendo explorados como estratégias terapêuticas bem-sucedidas no tratamento de diferentes tipos de tumores, inclusive em ensaios clínicos



com humanos (Salvador *et al.*, 2012).

5.2 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

A utilização de compostos de bismuto como agentes antitumorais é uma linha de pesquisa em crescente desenvolvimento, no entanto, se faz necessário mais estudos para otimizar a biatividade dos compostos quanto a seletividade para células cancerígenas, e realização de ensaios pré-clínicos para estabelecer a eficácia e a segurança em pacientes. No entanto, sabe-se que a combinação de compostos de bismuto com outras terapias, como imunoterapia ou radioterapia, com a utilização dos seus radionuclídeos ^{212}Bi ou ^{213}Bi têm sido investigadas como estratégias promissoras para o tratamento do câncer (Sun; Zhang; Szeto, 2004).

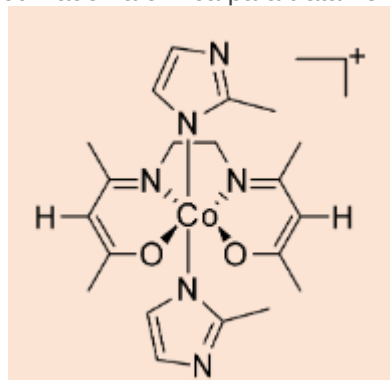
6. COMPLEXOS DE COBALTO

Os complexos de cobalto apresentam o íon nos estados de oxidação mais comuns, que são Co^{3+} (configuração $3d^6$, inerte, diamagnético) e Co^{2+} (configuração $3d^7$, lábil, paramagnético). A química bioinorgânica de cobalto têm sido objeto de pesquisas para o tratamento do câncer, principalmente devido a versatilidade na obtenção dos compostos e capacidade de interação com sistemas biológicos.

Atualmente, destaca-se um complexo de cobalto que representa um avanço notável na farmacologia, conhecido como Doxovir[®] (Chang; Simmers; Knight, 2010), **Figura 27.** Este composto, também chamado de cobalto(3+) de *bis* (acetilacetona)etilenodiimina (acaceno), exibe ação contra bactérias resistentes e cepas do vírus herpes simplex 1, responsável pelo herpes labial (Dwyer *et al.*, 1969).



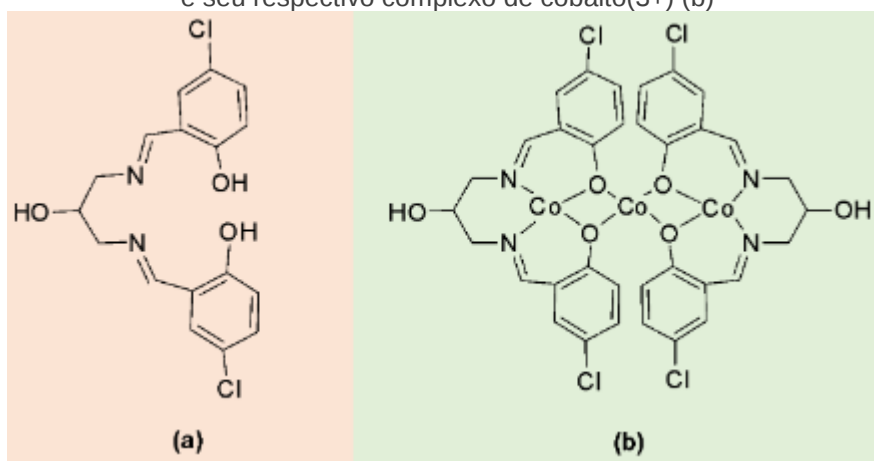
Figura 27: Estrutura química do cobalto(3+) de *bis*(acetilacetona)etilenodiimina ou Doxovir®, atualmente utilizado na clínica para tratamento de herpes



Fonte: Dwyer *et al.* (1969)

Diversos complexos baseados em cobalto(3+) vêm sendo estudados quanto às suas propriedades antitumorais. Zhao *et al.* (2022) sintetizaram quatro complexos trinucleares de cobalto com bases de salicilaldeído, revelando eficazes propriedades antitumorais quando comparados à cisplatina. Dentre esses, sistemas destaca-se o *bis*(5-clorosalicilaldeído)-2-hidroxil-1,3-propanodiamina-cobalto(3+) como o composto de maior citotoxicidade (**Figura 28**), demonstrando capacidade de induzir apoptose por meio da via mitocondrial e seletividade às células neoplásicas. É importante mencionar que a citotoxicidade desse composto foi fortemente influenciada pelas substituições realizadas no ligante (H, Met e OH) (Zhao *et al.*, 2022).

Figura 28: Estruturas químicas do ligante *bis*(5-clorosalicilaldeído)-2-hidroxil-1,3-propanodiamina (a) e seu respectivo complexo de cobalto(3+) (b)



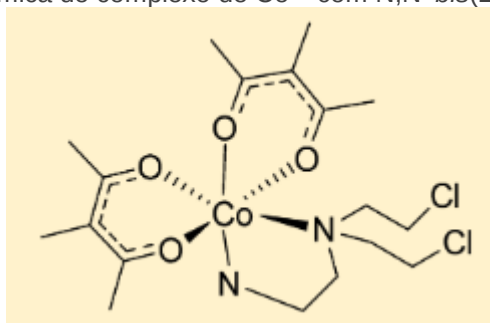
Fonte: Zhao *et al.* (2022)

Estudos realizados por Teicher e colaboradores indicaram que os complexos



de Co^{3+} com ligantes amina e nitro são eficazes na radiosensibilização de células de carcinoma mamário em condições hipóxia (EMT6). Além da cianocobalamina (vitamina B12) e pentacianonitrosilferrato que são sensíveis a regiões em hipóxia de células V-79 (Teicher *et al.*, 1987; Ware *et al.*, 1993). Compostos análogos metilados do acetilacetato, juntamente com N,N'-bis(2-cloroetil)etilenodiamina, exibiram seletividade em regiões sob hipóxia em várias linhagens celulares, incluindo células de hamster chinês (UV4, AA8) e EMT6, **Figura 29**. Entretanto, a estabilidade desses complexos é limitada o suficiente para impedir seu uso como pró-fármacos ativados por enzimas ou radiação, uma vez que esses complexos são facilmente reduzidos no meio intracelular (Ahn *et al.*, 2004).

Figura 29: Estrutura química do complexo de Co^{3+} com N,N'-bis(2-cloroetil)etilenodiamina

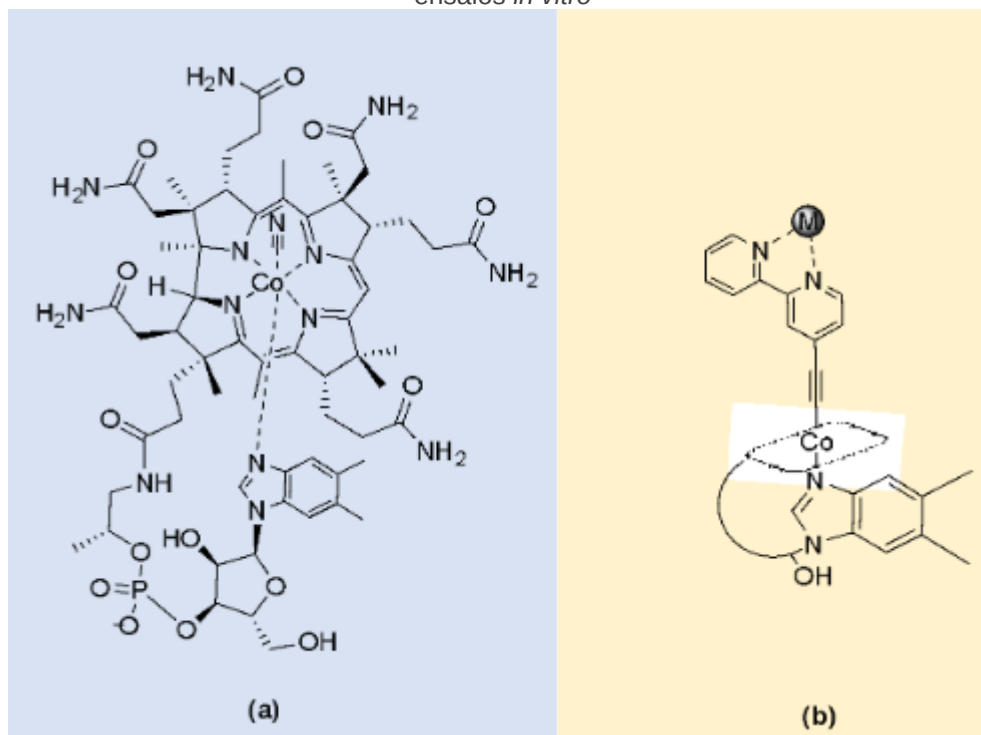


Fonte: Adaptado de Ahn *et al.* (2004)

Estudos têm se concentrado no uso da vitamina B12 como pró-fármaco e radiosensibilizador. A vitamina B12 (**Figura 30a**) é transportada pela transcobalamina-II (TCII) e, no meio intracelular passa por degradação no lisossomo, liberando a cianocobalamina no citosol e mitocôndria por meio de redução, liberando sua parcela β -axial. Rossier *et al.* (2017) reconheceu a importância nutricional e substituiu a parcela beta da vitamina B12 por um grupo $[\text{C}\equiv\text{C-bpy-M}]$, onde $\text{M} = \text{Pt}$, Re , Ru (**Figura 30b**). Esse grupo demonstrou atividade significativa contra o câncer de mama MCF-7, além de solubilidade em água e ausência de interferência no transporte pela proteína transportadora TCII. Uma vantagem adicional é que essa estrutura apresenta porfirinas, que podem ser utilizadas em terapias fotodinâmicas, onde a ativação por radiação desencadeia a formação de espécies reativas de oxigênio capazes de destruir as células cancerígenas (Rossier *et al.*, 2016; Pettenuzzo, Pigot, Ronconi, 2016).



Figura 30: Estrutura química da cianocobalamina ou vitamina B12 (a), e da vitamina B12 substituída por um grupo $[C\equiv C\text{-bpy-M}]$, onde M = Pt, Re, Ru (b), que apresentou atividade antitumoral em ensaios *in vitro*



Fonte: Rossier *et al.* (2016)

6.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPOSTOS DE COBALTO

No caso de tumores sólidos, a baixa vascularização local acarreta na formação de regiões sob forte hipóxia, levando ao insucesso nos tratamentos quimioterápicos, uma vez que os fármacos não conseguem difundir por essas regiões e alcançar os alvos terapêuticos, que são as células neoplásicas. Nessa perspectiva, a busca por complexos que apresentem ativação em regiões sob hipóxia se faz necessário, e neste contexto os complexos de cobalto apresentam vantagens. As Pró-Drogas Ativadas por Hipóxia (PDAHs) são substâncias que sofrem biotransformação nessa região, e apresentam conversão de um composto inativo em uma forma ativa, o qual irá atuar nas células tumorais resistentes à radio e à quimioterapia. (Ware *et al.*, 2000) Características específicas como solubilidade, difusibilidade e seletividade são essenciais para que uma PDAH obtenha êxito. No que diz respeito à seletividade, sua redução a compostos ativos deve acontecer somente no ambiente com baixa concentração de oxigênio.



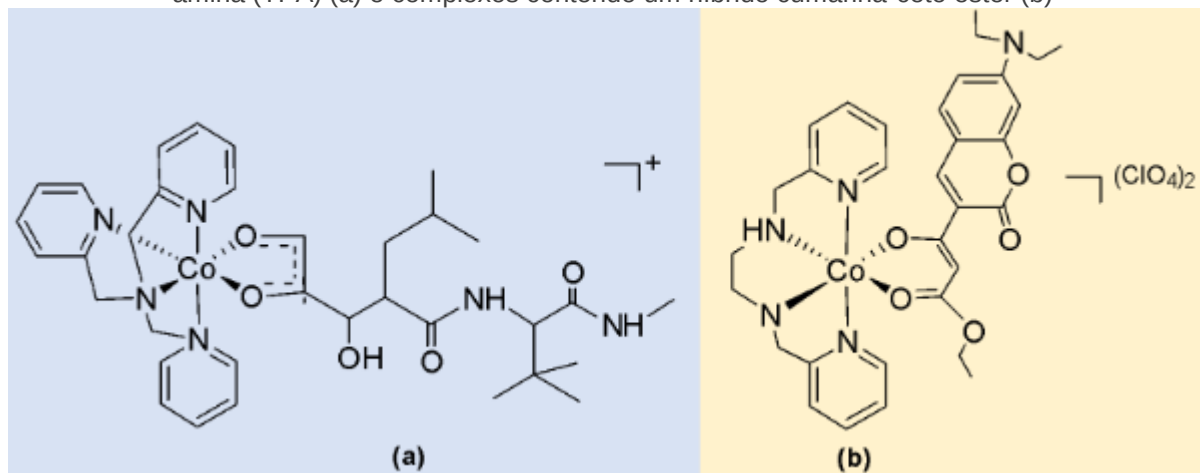
Além disso, somente as espécies reduzidas devem apresentar atividade. A conversão desses compostos é monitorada usando ligantes fluoróforos que sondam o local celular e o tempo de ativação da redução (Heffern *et al.*, 2013).

Alguns complexos de cobalto redox-ativos foram investigados devido à sua capacidade de interferir em processos redox celulares. Esses complexos podem afetar o equilíbrio redox das células neoplásicas, levando à morte celular. Dentro dessa perspectiva, alguns complexos de cobalto merecem destaque, especialmente aqueles direcionados à inibição de metaloproteinases de matriz (MMPs), como as MMP-2 e MMP-9, que estão associadas ao desenvolvimento de invasão e metástase em câncer. Essas metaloproteinases são normalmente inibidas por uma classe de inibidores dependentes de zinco (Ribeiro *et al.*, 2008). No entanto, Fallies e colaboradores em 2017, conduziram um estudo com um complexo de cobalto(3+) coordenado ao ligante *tris*(metilpiridil)-amina (TPA) (**Figura 31a**), explorando suas propriedades de inibição de MMPs *in vitro*, **Figura 31**. Além de demonstrar uma notável atividade citotóxica, avaliado em células de adenocarcinoma ovariano A2780, testes eletroquímicos revelaram que o potencial de redução do complexo era apropriado para uma ativação biorredutora em áreas hipóxicas de tumores, possibilitando a liberação seletiva em sítios caracteristicamente hipóxicos (Fallies *et al.*, 2007). Dado que muitos tumores apresentam condições ácidas e hipóxicas, essa abordagem tem o potencial de ser benéfica no desenvolvimento de sistemas de entrega direcionada de medicamentos às células tumorais.

Mais recentemente, complexos contendo um híbrido cumarina-ceto éster também foram investigados, cuja estrutura é apresentada na **Figura 31b**. As cumarinas naturais e sintéticas são conhecidas pelas atividades biológicas, incluindo, além de atividade anticâncer, antioxidantes, anti-inflamatórios, antivirais e anti-Alzheimer. Embora esse complexo apresente um potencial de redução mais positivo do que o intervalo ideal relatado para redução em condições hipóxicas, foi capaz de liberar o ligante cumarínico na presença de ascorbato, podendo atuar como uma pró-droga (Areas *et al.*; 2019).



Figura 31: Estruturas químicas do complexo de cobalto(3+) coordenado ao ligante *tris*(metilpiridil)-amina (TPA) (a) e complexos contendo um híbrido cumarina-ceto éster (b)



Fonte: Falies *et al.* (2007); Areas *et al.* (2019)

6.2 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Apesar do conhecimento sobre seus mecanismos de ação, os complexos de cobalto têm o potencial de ser explorado para novas estratégias de tratamento de câncer. Embora ainda há desafios significativos a serem superados antes que possam ser amplamente adotados para esse tipo de terapia. Um dos principais obstáculos reside em assegurar que os compostos de cobalto sejam altamente seletivos para as células neoplásicas, minimizando assim os efeitos colaterais sobre as células saudáveis.

7. COMPLEXOS DE NÍQUEL

Compostos à base de níquel têm sido estudados como potenciais agentes antitumorais. A toxicidade potencial do níquel e seus compostos depende da relação entre dose e via de exposição (Genchi *et al.*, 2020). O níquel é um dos oligoelementos humanos essenciais, desempenhando funções importantes no corpo, como absorção de ferro, aprimoramento de rigidez da estrutura óssea e função reguladora no metabolismo da glicose e adrenalina. Alguns trabalhos sugerem que os complexos de Ni^{2+} tem papel relevante na síntese e funcionalização de proteínas, devido à grande afinidade e acúmulo deste metal nos ácidos nucleicos (Saad; Hassanien; El-Lban,



2017); e na inibição do crescimento de tumores de forma eficaz (Yang *et al.*, 2020).

A hipótese para formulação de novos fármacos à base de níquel é baseada na relação periódica entre o Ni^{2+} , Pd^{2+} , e Pt^{2+} que apresentam a mesma configuração de valência d^8 . Além dos modos de coordenação e geometria estrutural equivalentes as estruturas contendo os metais nobres, os complexos de níquel apresentam mecanismo de ação similar ao já estabelecido para os compostos de Pt^{2+} (Masaryk *et al.*, 2021; Kalaivani *et al.*, 2014).

Como vantagens, os complexos de Ni^{2+} apresentam maior custo-benefício sintético, boa estabilidade e ação bimodal, onde os íons liberados podem agir diretamente nas células cancerígenas ou regular atividades enzimáticas do corpo em segundo plano (Ragsdale, 2009). Diversos estudos *in vitro*, os complexos contendo Ni^{2+} apresentaram resultados mais satisfatórios no tratamento das linhagens de células cancerosas quando comparado aos seus análogos de Cu^{2+} e Co^{2+} (Zahan *et al.*, 2020).

7.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPLEXOS DE NÍQUEL

A ação antitumoral dos complexos de níquel pode ser resumida a partir da interação do íon com as bases nitrogenadas presentes no DNA nuclear. Esses complexos apresentam estrutura plana e um perfil de intercalador na estrutura proteica, impedindo a replicação do material genético. A natureza plana dos ligantes tem papel fundamental na ação biológica do complexo, tendo em vista que o impedimento estérico é um fator que tem relação direta com a especificidade do íon metálico. Em geral, um arranjo plano permite forte afinidade de ligação entre o Ni^{2+} com o nDNA (Yang *et al.*, 2020).

O mecanismo de ação dos complexos de Ni^{2+} também pode ter outra rota de ação já relatada, que consiste na ruptura da membrana celular e danos mitocondriais via Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), em processos mediados por necrossomas, ocasionando o fenômeno de necroptose (morte celular não programada) de células neoplásicas (Feld *et al.*, 2020).

Embora o íon Ni^{2+} isoladamente já demonstre atividade biológica, a sua eficácia pode não ser suficiente para tratamento do câncer, especialmente em quadros mais

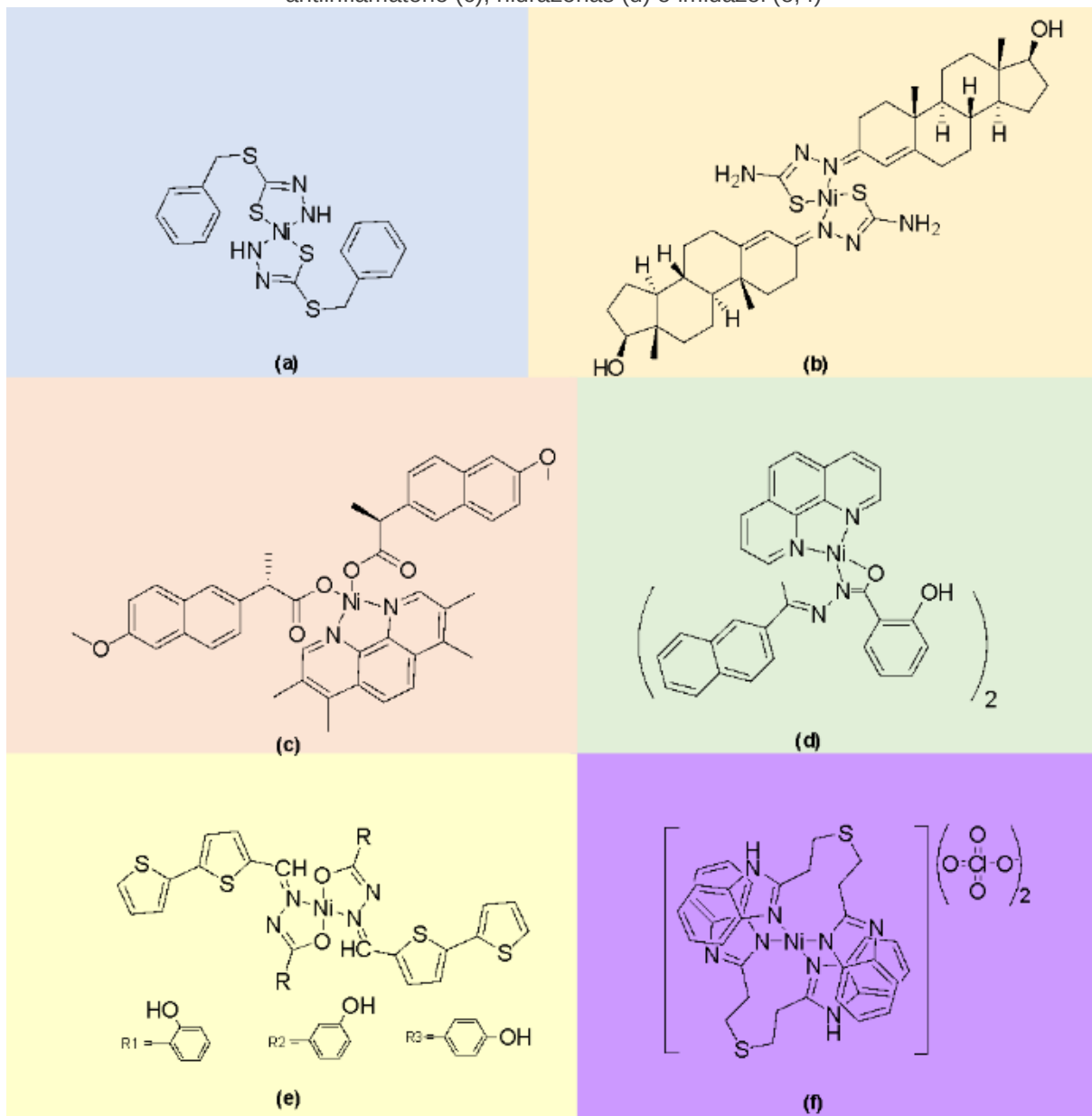


avançados da doença. Sendo assim, buscar por efeitos sinérgicos é uma das principais estratégias na formulação de potenciais quimioterápicos contendo níquel. Em muitos casos, a adição de íons metálicos a um ligante orgânico pode levar ao aumento de sua atividade biológica (Li *et al.*, 2017).

Inúmeras classes de ligantes orgânicos com atividade antitumoral já descritas na literatura, vêm sendo associados para alcançar melhores resultados. Tiossemicarbozonas, imidazóis, hormônios, hidrazonas alifáticas e aromáticas estão entre as classes mais frequentemente escolhidas para produção de novos complexos de níquel bioativos (Haribabu *et al.*, 2015; Masaryk *et al.*, 2021; Heng *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2020). Dentre os ligantes escolhidos, pode-se citar a testosterona (Test); naproxen (napro); tiossemicarbazida (TSC); 1,10-fenantrolina (phen); 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (tmphen); 2-acetonaftona salicilhidrazona (ASH); S-benzilditiocarbamato (SBDTC); (Z)-N-((Z)-[2,2'-bitiofen]-5-ilmetileno)-2-hidroxibenzohidrazonato (DTMHB) e 2-[2-[2-(1H-benzimidazol-2-il)etilsulfanil]etil]-1H-benzimidazol (TEBB), **Figura 32**.



Figura 32: Estruturas químicas dos complexos de níquel com ditiocarbamatos (a), hormônios (b), antiinflamatório (c), hidrazonas (d) e imidazol (e, f)



Fonte: Os autores (2024)

7.2 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Atualmente, existem poucos compostos de níquel que demonstram potencial como agentes terapêuticos no tratamento do câncer. Esta área de pesquisa enfrenta uma série de desafios significativos que precisam ser superados, especialmente em relação à toxicidade e à falta de seletividade. Compostos de níquel também podem apresentar toxicidade em doses mais elevadas, o que restringe sua aplicação clínica.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde a descoberta da cisplatina, diversos metalofármacos de platina têm sido sintetizados e testados para o tratamento de vários tipos de cânceres. Devido à alta toxicidade e severos efeitos colaterais desses complexos, outros complexos metálicos têm sido estudados. Nesse capítulo foi possível apresentar os principais complexos metálicos desenvolvidos, baseados em ouro, rutênio, bismuto, cobre e níquel, os quais têm sido avaliados como potenciais agentes antitumorais, em ensaios de citotoxicidade (*in vitro*) e *in vivo*, e apresentado com resultados promissores. Dentre os metalofármacos usados na clínica destacam-se os de platina, como a nedaplatina, oxaliplatina e carboplatina. Já para os compostos metalofármacos em ensaios clínicos em andamento, destacam-se os compostos de rutênio, o NAMI-A® e KP-10®.



REFERÊNCIAS

- ABBASPOUR, N.; HURRELL, R.; KELISHADI, R. Review on iron and its importance for human health. **Journal Research Medicinal Science**, [s.l.], v. 19, n. 2, p. 164–174, 2014.
- AHN, G.; WARE, D.; DENNY, W.; WILSON, W. Optimization of the auxiliary ligand shell of cobalt(III)(8-hydroxyquinoline) complexes as model hypoxia-selective radiation-activated prodrugs. **Radiation Research**, [s.l.], v. 162, p. 315-325, 2004.
- ALESSIO, E. Thirty Years of the Drug Candidate NAMI-A and the Myths in the Field of Ruthenium Anticancer Compounds: A Personal Perspective. **European Journal of Inorganic Chemistry**, [s.l.], p. 1549-1560, 2017.
- ALESSIO, E.; MESSORI, L. NAMI-A and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry. **Molecules**, [s.l.], v. 24, p. 1-10, 2019.
- ALLARDYCE, C.S.; DYSON, P.J. Ruthenium in medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects. **Platinum Metals Review**, [s.l.], v. 45, n. 2, p. 35-42, 2001.
- ALMEIDA, V.L.; LEITÃO, A.; REINA, L.D.C.B.; MONTANARI, C.A.; DONNICI, C.L.; LOPES, M.T.P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, [s.l.], v. 28, n.1, p.118-129, 2005.
- ANAND, P. *et al.* Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. **Pharmaceutical Research**, [s.l.], v. 25, n. 9, 2097-2116, 2008.
- ANG, W.H.; CASINI, A.; SAVA, G.; DYSON, P.J. Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action. **Journal of Organometallic Chemistry**, [s.l.], p. 989-998, 2011.
- ANGELUCCI, F.; SAYED, A.A.; WILLIAMS, D.L.; BOUMIS, G.; BRUNORI, M.; DIMASTROGIOVANNI, D.; MIELE, A.E.; PAULY, F.; BELLELLI, A. Inhibition of *Schistosoma mansoni* Thioredoxin-glutathione Reductase by Auranofin structural and kinetic Aspects. **Journal of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 284, p. 28977–28985, 2009.
- AREAS, E.S.; PAIVA, J.L.A.; RIBEIRO, F.V.; PEREIRA, T.M.; KUMMERLE, A.E.; SILVA, H.; GUEDES, G.P.; NASCIMENTO, A.C.C.; MIRANDA, F.S.; NEVES, A.P. Redox-Activated Drug Delivery Properties and Cytotoxicity of Cobalt Complexes Based on a Fluorescent Coumarin- β -Keto Ester Hybrid. **European Journal of Inorganic Chemistry**, [s.l.], v. 4031, p. 23-34, 2019.
- BALDWIN, R.P.; OSHEROFF, N. Etoposide, topoisomerase II and cancer. **Current Medicinal Chemistry Anti-cancer Agents**, [s.l.], v. 5, p. 363-372, 2005.
- BASHIR, M.; MANTOO, I.A.; ARJMAND, F.; TABASSUM, S.; YOUSUF, I. An overview of advancement of organoruthenium(II) complexes as prospective anticancer agents. **Coordination Chemistry Reviews**, [s.l.], v. 3, p. 3-7, 2023.



BENDER, R.P.; OSHEROFF, N. DNA topoisomerases as targets for the chemotherapeutic treatment of cancer. **Checkpoint Responses in cancer Therapy**, [s.l.], v. 14, p. 57-91. 2008.

BENITE, A.M.C.; MACHADO, S.P.; BARREIRO, E.J. Uma Visão da Química Bioinorgânica Medicinal. **Química Nova**, [s.l.], v. 30, n. 8, p. 2062-2067, 2007.

BERGAMO, A.; GAIDDON, C.; SCHELLENS, J.H.M.; BEIJNEN, J.H.; SAVA, G. Approaching tumor therapy beyond platinum drugs: Status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 106, n. 1, p. 90-99, 2012.

BERRY, M.J.; KIEFFER, J.D.; HARNEY, J.W.; LARSEN, P. Selenocysteine Confers the Biochemical Properties Characteristic of the Type I Iodothyronine Deiodinase. **The Journal of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 266, n. 22, p. 14155–14156, 1991.

BERTRAND, B.; WILLIAMS, M.R.M.; BOCHMANN, M. Frontispiece: Gold(III) Complexes for Antitumor Applications: An Overview. **Chemistry – A European Journal**, [s.l.], v. 24, n. 46, p. 1-10, 2018.

BRATSOS, I.; JEDNER, S.; GIANFERRARA, T.; ALESSIO, E. Ruthenium Anticancer Compounds: Challenges and Expectations. **Metals in medicine**, [s.l.], v. 61, n. 11, p. 692–697, 2007.

CALAMAI, P.; CAROTTI, S.; GUERRI, A.; ORIOLI, P.; SPERONI, G.P. Biological properties of two gold(III) complexes: AuCl₃(Hpm) and AuCl₂(pm). **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 66, n. 2, p. 103–109, 1997.

CALVERT, A.H.; HARLAND, S.J.; NEWELL, D.R.; SIDDIK, Z.H.; JONES, A.C.; MCELWAIN, T.J.; RAJU, S.; WILTSHAW, E.; SMITH, I.E.; BAKER, J.M.; PECKHAM, M.J.; HARRAP, K.R. Early clinical studies with cis-diammine-1,1-ciclobutane dicarboxylate platinum II. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 140-147, 1982.

CHANG, E.L.; SIMMERS, C.; KNIGHT, D.A. Cobalt complexes as antiviral and antibacterial agents. **Pharmaceuticals (Basel)**, [s.l.], v.3, n.6, p.1711-1728, 2010.

CHE, C. M.; SUN, R.W.Y. Therapeutic applications of gold complexes: lipophilic gold(III) cations and gold(I) complexes for anti-cancer treatment. **Chemical Communications**, [s.l.], v. 47, n. 34, p. 9554–9560, 2011.

CHOW, M.J.; BABAK, M.V.; TAN, K.W.; CHEONG, M.C.; PASTORIN, G.; GAIDDON, C.; ANG, W.H. Induction of the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway by Highly Cytotoxic Organoruthenium Schiff-Base Complexes. **Molecular Pharmaceutics**, [s.l.], p. 1-34, 2018.

CHUNG-PU, W.; HSIEH, C, H.; WU, Y,S. The emergence of drug transporter-mediated multidrug resistance to cancer chemotherapy. **Molecular Pharmaceutics**, [s.l.], v. 8, n. 6, p. 1996-2001, 2011.

CITTA, A.; SCHUH, E.; MOHR, F.; FOLDA, A.; MASSIMINO, M.L.; BINDOLI, A.; CASINI, A.; RIGOBELLO, M.P. Fluorescent silver(I) and gold(I)–N-heterocyclic carbene complexes with cytotoxic properties: mechanistic insights. **Metallomics**, [s.l.], v. 5, n. 8, p. 1006–1015, 2013.

CLARKE, M.J.; BITIER, S.; RENNERT, D.; BUCHBINDER, M.; KELMAN, A.D.; Reduction



and Subsequent Binding of Ruthenium Ions Catalyzed by Subcellular Components. **Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 12, p. 79-87, 1980.

COÊLHO, N.C.F.; ANDRADE, M.H.P.S.; SOUSA, V. B.; SILVA, W.E.; BELIAN, M.F. Metalofármacos à Base de Rutênio: Uma Busca por Complexos Metálicos Bioativos de Baixa Toxicidade. **Revista Virtual de Química**, [s.l.], v. 15, n. 3, p.608-620, 2022.
DESOIZE, B. Metals and metal compounds in cancer treatment. **Anticancer Research**, [s.l.], v. 24, n. 3A, p. 1529-1544, 2004.

DEVI, P.U. Basics of Carcinogenesis. **Health Administrator**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 16-24, 2004.

DI FRANCESCO, A M.; RUGGIERO, A.; RICCARDI, R. Cellular and molecular aspects of drugs of the future: oxaliplatin. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [s.l.], v. 59, n. 11, p. 1914-1927, 2002.

DWYER, F.P.; REID, I.K.; SHULMAN, A.; LAYCOCK, G.M.; DIXSON, S. The biological actions of 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine hydrochlorides, quaternary salts and metal chelates and related compounds. 1. Bacteriostatic action on selected gram-positive, gram-negative and acid-fast bacteria. **The Australian Journal of Experimental Biology and Medicinal Science**, Australia, v. 47, n. 2, p. 203-218, 1969.

ELDRIDGE, S.; DAVIS, M. Antineoplastic agents. **Comprehensive Toxicology**, [s.l.], v. 3, n. 14, p. 219-232, 2018.

FALIES, T.; CULLINANE, C.; DIAKOS, C.; YAMAMOTO, N.; LYONS, J. HAMBLEY, T. Studies of a cobalt(III) complex of the MMP inhibitor marimastat: a potential hypoxia-activated prodrug. **Chemistry**, [s.l.], v. 13, p. 2974-2982, 2007.

FOUAD, Y.A.; ANEI, C. Revisiting the hallmarks of cancer. **American Journal of Cancer Research**, [s.l.], v. 7, n. 5, p. 1016-1036, 2017.

FRANK, S.C. Gold-Based Therapeutic Agents. **Chemical Reviews**, [s.l.], v. 99, n. 9, p. 2589–2600, 1999.

FRICKER, S.P. Cysteine proteases as targets for metal-based drugs. **Metallomics : integrated biometal science**, [s.l.], v. 2, n. 6, p. 366–377, 2010.

FRIK, M.; FERNÁNDEZ-GALLARDO, J.; GONZALO, O.; MANGAS-SANJUAN, V.; GONZÁLEZ-ALVAREZ, M.; SERRANO DEL VALLE, A.; HU, C.; GONZÁLEZ-ALVAREZ, I.; BERMEJO, M.; MARZO, I.; CONTEL, M. Cyclometalated Iminophosphorane Gold(III) and Platinum(II) Complexes. A Highly Permeable Cationic Platinum(II) Compound with Promising Anticancer Properties. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 58, n. 15, p. 5825, 2015.

GALLORI, E.; VETTORI, C.; ALESSIO, E.; VILCHEZ, F. G.; VILAPLANA, R.; ORIOLI, P.; CASINI, A.; MESSORI, L. DNA as a Possible Target for Antitumor Ruthenium(III) Complexes. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [s.l.], v. 376, n. 1, p. 156–162, 2000.

GAMBERI, T.; CHIAPPETTA, G.; FIASCHI, T.; MODESTI, A.; SORBI, F.; MAGHERINI, F. Upgrade of an old drug: Auranofin in innovative cancer therapies to overcome drug resistance and to increase drug effectiveness. **Medicinal Research Reviews**, [s.l.], v. 42, n.



3, p. 1111–1146, 2022.

GAO, F.; CHAO, H.; WANG, J.; YUAN, Y.; PENG, B.; JI, L. Targeting topoisomerase II with the chiral DNA-intercalating ruthenium(II) polypyridyl complexes. **Biological Inorganic Chemistry**, [s.l.], v. 12, p. 1015-1027, 2007.

GIMENO, M.C.; LAGUNA, A. Three- and four-coordinate gold(I) complexes. **Chemical Reviews**, [s.l.], v. 97, n. 3, p. 511–522, 1997.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, [s.l.], v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HE, Q.; GUO, S.; QIAN, Z.; CHEN, X. Development of individualized anti-metastasis strategies by engineering nanomedicines. **Chemical Society Reviews**, [s.l.], v. 44, p. 6258-6278, 2015.

INCA (Instituto Nacional Do Câncer). **Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2023/estimativa-24042014.pdf>. Acesso em: 20 de set 2023.

ISLAM, M.A.; AMIN, M.N.; SIDDIQUI, S.A.; SULTANA, F.; KABIR, M.R. Trans fatty acids and lipid profile: A serious risk factor to cardiovascular disease, cancer and diabetes. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, [s.l.], v. 13, c. 2, p. 1643-1647, 2019.

JO, J.Y.; DE MEJIA, E.G.; LILA, M.A. Catalytic inhibition of human DNA topoisomerase II by interactions of grape cell culture polyphenols. **Journal Agricultural Food Chemistry**, [s.l.], v. 54, p. 2083-2087, 2006.

KARVER, M.R.; KRISHNAMURTHY, D.; KULKARNI, R.A.; BOTTINI, N.; BARRIOS, A.M. Identifying potent, selective protein tyrosine phosphatase inhibitors from a library of Au(I) complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 52, n. 21, p. 6912–6918, 2009.

KAUFFMAN, G.B.; Pentimalli, R.; Doldi, S.; D.; Hall, M. Michele Peyrone (1813–1883), Discoverer of cisplatin. **Platinum Metals Review**, [s.l.], v. 54, n. 4, p. 250-256, 2010.

KAWAMOTO, M.; HORIBE, T.; KOHNO, M.; KAWAKAMI, K. A novel transferrin receptor-targeted hybrid peptide disintegrates cancer cell membrane to induce rapid killing of cancer cells. **BMC Cancer**, [s.l.], v. 11, p. 359-88, 2011.

KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, [s.l.], v. 7, n. 8, p. 573-584, 2007.

KELLNER, U.; RUDOLPH, P.; PARWARESCH, R. Human DNA Topoisomerases – diagnostic and therapeutic implications for cancer. **Onkologie**, [s.l.], v. 23, p. 424-430, 2000.

KENNEL, S.J.; STABIN, M.; ROESKE, J.C.; FOOTE, L.J.; LANKFORD, P.K.; TERZAGHI-HOWE, M.; PATTERSON, H.; BARKENBUS, J.; POPP, D.M.; BOLL, R.; MIRZADEH, S. Radiotoxicity of bismuth-213 bound to membranes of monolayer and spheroid cultures of tumor cells. **Radiation research**, [s.l.], v. 151, n. 3, p. 244-256, 1999.

KEOGAN, D.M.; GRIFFITH, D.M. Current and potential applications of bismuth-based drugs. **Molecules**, [s.l.], v. 19, n. 9, p. 15258-15297, 2014.

KEPPLER, B.K.; HENN, M.; JUHL, U.M.; BERGER, M.R.; NIEBL, R.; WAGNER, F.E. New



Ruthenium Complexes for the Treatment of Cancer. **Progress in Clinical Biochemistry and Medicine**, [s.l.], v. 10, p. 41-69, 1989.

KIM, J.H.; OFORI, S.; PARKIN, S.; VEKARIA, H.; SULLIVAN, P.G.; AWUAH, S.G. Anticancer gold(III)-bisphosphine complex alters the mitochondrial electron transport chain to induce: *In vivo* tumor inhibition. **Chemical Science**, [s.l.], v. 12, n. 21, p. 7467–7479, 2021.

KING, P.; WILSON, J.J. Endoplasmic reticulum stress: an arising target for metal-based anticancer agents. **Chemical Society Reviews**, [s.l.], v. 49, p. 8113-8136, 2020.
KOWALIK, M.; MASTERNAK, J.; BARSZCZ, B. Recent research trends on bismuth compounds in cancer chemo-and radiotherapy. **Current medicinal chemistry**, [s.l.], v. 26, n. 4, p. 729-759, 2019.

LEE, Y.T.; TAN, Y.J.; OON, C.E. Molecular targeted therapy: treating cancer with specificity. **European Journal of Pharmacology**, [s.l.], v.834, n.5, p. 188-196, 2018.

LEIJEN, S.; VAN GEEL, R.M.; PAVLICK, A.C.; TIBES, R.; ROSEN, L.; RAZAK, A.R.; LAM, R.; DEMUTH, T.; ROSE, S.; LEE, M.A.; FRESHWATER, T.; SHUMWAY, S.; LIANG, L.W.; OZA, A.M.; SCHELLEN, J.H.; SHAPIRO, G.I. Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy. **Invest New Drugs**, [s.l.], v. 33, n. 1, 2015.

LENTZ, F.; DRESCHER, A.; LINDAUER, A.; HENKE, M.; HILGER, R.A.; HARTINGER, C.G.; SCHEULEN, M.E.; DITTRICH, C.; KEPPE, B.K. Pharmacokinetics of a novel anticancer ruthenium complex (KP1019, FFC14A) in a phase I dose-escalation study. **Anticancer Drugs**, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 23-38, 2009.

LI, M.X.; Yang, M.; Niu, J.; Zhang, L.H.; Xie, S.Q. A nine-coordinated bismuth(III) complex derived from pentadentate 2,6-diacetylpyridine bis(4-N-methylthiosemicarbazone): crystal structure and both *in vitro* and *in vivo* biological evaluation. **Inorganic Chemistry**, [s.l.], v.51, n.22, p.12521-12526, 2012.

LOWE, S.W.; LIN, A.W. Apoptosis in cancer, **Carcinogenesis**, [s.l.], v. 21, n. 3, p. 485-495, 2000.

LU, Y.; ZHU, D.; LE, Q.; WANG, Y.; WANG, W. Ruthenium-based antitumor drugs and delivery systems from monotherapy to combination therapy. **Nanoscale**, [s.l.], v. 14, p. 16339-16375, 2022.

LUSHCHAK, V.I. Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. **Journal of Amino Acids**, [s.l.], v. 2012, p. 34-39, 2012.

MACKLIS, R.M.; LIN, J. Y.; BERESFORD, B.; ATCHER, R. W.; HINES, J. J.; HUMM, J. L. Cellular kinetics, dosimetry, and radiobiology of α -particle radioimmunotherapy: induction of apoptosis. **Radiation research**, [s.l.], v. 130, n. 2, p. 220-226, 1992.

MÁRTA-NAGY, E.; RONCONI, L.; NARDON, C.; FREGONA, D. Noble metal-dithiocarbamates precious allies in the fight against cancer. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 12, n. 12, p. 1216–1229, 2012.

MARZANO, C.; RONCONI, L.; CHIARA, F.; GIRON, M.C.; FAUSTINELLI, I.; CRISTOFORI, P.; TREVISAN, A.; FREGONA, D. Gold(III)-dithiocarbamate anticancer agents: Activity,



toxicology and histopathological studies in rodents. **International Journal of Cancer**, [s.l.], v. 129, n. 2, p. 487–496, 2011.

MARZANO, I.M.; TOMCO, D.; STAPLES, R.J.; LIZARAZO-JAIME, E.H.; GOMES, D.A.; BUCCIARELLI-RODRIGUEZ, M.; GUERRA, W.; DE SOUZA, Í. P.; VERANI, C.N.; PEREIRA MAIA, E.C. Dual anticancer and antibacterial activities of bismuth compounds based on asymmetric [NN'O] ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 222, p. 111522-111530, 2021.

MILLER, R.P.; TADAGAVADI, R.K.; RAMESH, G.; REEVES, W.B. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. **Toxins**, [s.l.], v. 2, n. 11, p. 2490-2518, 2010.
MIRZAHOSSEINI, A.; NOSZÁL, B. Species-Specific Standard Redox Potential of Thiol-Disulfide Systems: A Key Parameter to Develop Agents against Oxidative Stress. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 6, p. 37596-37611, 2016.

NAZAROV, A.A.; RISSE, J.; ANG, W.H.; SCHMITT, F.; ZAVA, O.; RUGGI, A.; GROESSL, M.; SCOPELITTI, R.; JUILLERAT-JEANNERET, L.; HARTINGER, C. G.; DYSON, P. J., Anthracene-Tethered Ruthenium(II) Arene Complexes as Tools to Visualize the Cellular Localization of Putative Organometallic Anticancer Compounds. **Inorganic Chemistry**, [s.l.], v. 51, n. 6, p. 13-20, 2012.

NEIDLE, S.; ISMAIL, I. M.; SADLER, P. J.; The structure of the antitumor complex cis-(diammino) (1,1-cyclobutanedicarboxylato)-Pt(II): X-ray and NMR studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 13, n. 3, p. 205-212, 1980.

NIEVES-NEIRA, W.; KIM, J.J.; MATEI, D. Hormonal strategies in gynecologic cancer: Bridging biology and therapy. **Gynecologic Oncology**, [s.l.], v. 150, n. 2, p. 207-210, 2018.

OLIVEIRA, P. A.; COLAÇO, A.; CHAVES, R.; GUEDES-PINTO, H.; DE-LA-CRUZ, L.F.; LOPES, C. Chemical carcinogenesis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s.l.], v. 79, n. 4, p. 593-616, 2007.

OUYANG, R.; YANG, Y.; TONG, X.; FENG, K.; YANG, Y.; TAO, H.; ZHANG, X.; ZONG, T.; CAO, P.; XIONG, F.; GUO, N.; LI, Y.; MIAO, Y.; ZHOU, S. Potent anticancer activity of a new bismuth(III) complex against human lung cancer cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 168, p. 18-26, 2017.

OZTURK, I.I.; BANTI, C.N.; HADJIKAKOU, S.K.; PANAGIOTOU, N.; TASIPOULOS, A.J. Bismuth (III) halide complexes of aromatic thiosemicarbazones: Synthesis, structural characterization and biological evaluation. **Polyhedron**, [s.l.], v. 208, p. 115388, 2021.

PEACOCK, A.F.A.; SADLER, P.J. Medicinal Organometallic Chemistry: Designing Metal Arene Complexes as Anticancer Agents. **Chemistry an Asian Journal**, [s.l.], v. 3, p.1890-1899, 2008.

PETTENUZZO, A.P.; RONCONI, L. Vitamin B12-Metal Conjugates for Targeted Chemotherapy and Diagnosis: Current Status and Future Prospects. **European Journal of Inorganic Chemistry**, [s.l.], v. 12, p. 1625-1638, 2016.

PITOT, H.C. The molecular biology of Carcinogenesis. **Cancer**, [s.l.], v. 72, n. 3, p. 962-970, 1993.

PROFIRIO, D.D. M.; PAIVA, R.E.F.; ABBEHAUSEN, C.; CUIN, A.; MASCIOCCHI, N.;



MACHADO, D.; LANCELLOTTI, M.; CORBI, P.P.; FORMIGA, A.L.B. Crystal structure and cytotoxic activities of a bis(pyrrolyl-imine) gold(III) complex. **Journal of Coordination Chemistry**, [s.l.], v. 69, n. 18, p. 2707–2722, 2016.

QUERO, J.; ROYO, J.C.; FODOR, B.; GIMENO, M.C.; OSADA, J.; RODRÍGUEZ-YOLDI, M.J.; CERRADA, E. Sulfonamide-Derived Dithiocarbamate Gold(I) Complexes Induce the Apoptosis of Colon Cancer Cells by the Activation of Caspase 3 and Redox Imbalance. **Biomedicines**, [s.l.], v. 10, n. 6, p. 1-19, 2022.

RABIK, C.A.; DOLAN, M. Eileen. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. **Cancer treatment reviews**, [s.l.], v. 33, n. 1, p. 9–23, 2007.

RIBEIRO, R.; JÚNIOR, P.; CARDOSO, S.; CANDELORI, I.; ESPÍNDOLA, F.; CASSALI, G.; LOYOLA, A. Expression of matrix metalloproteinase and their tissue inhibitors in basal cell carcinoma. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l.], v. 44, p. 115-121, 2008.

ROSENBERG, B.; CAMP, L. V.; KRIGAS, T. Inhibition of cell division in Escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. **Nature**, [s.l.], v. 205, n. 4972, p. 698-699, 1965.

ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; TROSKO, J. E.; MANSOUR, V. H. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. **Nature**, [s.l.], v. 222, n. 5191, p. 385-386, 1969.

ROSENBERG, B.; VANCAMP, L. The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. **Cancer Research**, [s.l.], v. 30, n. 6, p. 1799-1802, 1970.

ROSSIER, J.; HAUSER, D.; KOTTELAT, E.; ROTHEN-RUTISHAUSER, B.; ZOBEL, F. Organometallic Cobalamin Anticancer Derivatives for Targeted Prodrug Delivery via Transcobalamin-Mediated Uptake. **Dalton Transactions**, [s.l.], v. 46, p. 2159-2164, 2017.

SADLER, P.J.; SUE, R. E. The Chemistry of Gold Drugs. **Metal-Based Drugs**, [s.l.], v. 1, n. 2–3, p. 107, 1994.

SALVADOR, J.A.R.; FIGUEIREDO, S.A.; PINTO, R.M.; SILVESTRE, S.M. Bismuth compounds in medicinal chemistry. **Future medicinal chemistry**, [s.l.], v. 4, n. 11, p. 1495-1523, 2012.

SANTOS, M.O.; SILVA DE LIMA, F.C.; MARTINS, L.F.M.; OLIVEIRA, J.F.P.; DE ALMEIDA, L.M.; CANCELA, M.C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s.l.], v. 69, n. 1, p. 213700, 2023.

SCHWARZ, D.S.; BLOWER, M.D. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. **Cellular and Molecular Life Science**, [s.l.], v. 73, n. 1, p. 79-94, 2015.

SHEN, D.; POULIOT, L.M.; HALL, M.D.; GOTTESMAN, M.M. Cisplatin Resistance: A Cellular Self-Defense Mechanism Resulting from Multiple Epigenetic and Genetic Changes. **Pharmacological Review**, [s.l.], v. 64, p. 706-721, 2012.



SIMON, T.M.; KUNISHIMA, D.H.; VIBERT, G.J.; LORBER, A. Inhibitory effects of a new oral gold compound on hela cells. **Cancer**, [s.l.], v. 44, n. 6, p. 1965–1975, 1979.

SMITH, G.S.; THERRIEN, B. Targeted and multifunctional arene ruthenium chemotherapeutic. **Dalton Transactions**, [s.l.], v. 40, p. 10793–10800, 2011.

STÄMPFLI, M.R.; ANDERSON, G.P. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. **Nature Reviews: Immunology**, [s.l.], v. 9, n. 5, p. 377-384, 2009.

SULLIVAN, R. *et al.* Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. **The Lancet Oncology Commission**, [s.l.], v. 16, n. 1, p. 1193-1224, 2015.

SUN, H.; ZHANG, L.; SZETO, K.Y. Bismuth in medicine. **Metal ions in biological systems**, [s.l.], v. 41, p. 333-378, 2004.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TAMILVANAN, S.; GURUMOORTHY, G.; THIRUMARAN, S.; CIATTINI, S. Synthesis, characterization, cytotoxicity and antimicrobial studies on Bi(III) dithiocarbamate complexes containing furfuryl group and their use for the preparation of Bi₂O₃ nanoparticles. **Polyhedron**, [s.l.], v. 121, p. 70-79, 2017.

TEICHER, B.A.; JACOBS, J.L.; CATHCART, K.N.; ABRAMS, M.J.; VOLLANO, J.F.; PICKER. Some complexes of cobalt(III) and iron(III) are radiosensitizers of hypoxic EMT6 cells. **Radiation Research**, [s.l.], v. 109, p. 36-46, 1987.

TRONDL, R.; HEFFETER, P.; KOWOL, C.R.; JAKUPEC, M.A.; BERGER, W.; KEPPLER, B.K. NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application. **Chemical Science**, [s.l.], v. 5, p. 2925–2932, 2014.

VANDENBULCKE, K.; DE VOS, F.; OFFNER, F.; PHILIPPÉ, J.; APOSTOLIDIS, C.; MOLINET, R.; NIKULA, T.K.; BACHER, K.; DE GELDER, V.; VRAL, A.; LAHORTE, C.; THIERENS, H.; DIERCKX, R.A. Slegers *In vitro* evaluation of 213 Bi-rituximab versus external gamma irradiation for the treatment of B-CLL patients: relative biological efficacy with respect to apoptosis induction and chromosomal damage. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, [s.l.], v. 30, p. 1357-1364, 2003.

VOGELSTEIN, B. *et al.* Cancer genome landscapes. **Science**, [s.l.], v. 339, n. 6127, p. 1546-1558, 2013.

WANG, J.C. DNA topoisomerases. **Annual Review Biochemistry**, [s.l.], v. 65, p. 635-692. 1996.

WARE, D.C.; BROTHERS, P.J.; CLARK, G.R.; DENNY, W.A.; PALMER, B.D.; WILSON, W.R. Synthesis, structures and hypoxia-selective cytotoxicity of cobalt(III) complexes containing tridentate amine and nitrogen mustard ligands. **Dalton Transactions**, [s.l.], v. 925, p. 23-40, 2000.



WARE, D.; PALMER, B.; WILSON, W. DENNY, W. Hypoxia-selective antitumor agents. Synthesis and evaluation of cobalt(III) complexes of bidentate mustards. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 36, p.1838-1846, 1993.

WEIDAUER, E.; YASUDA, Y.; BISWAL, B.K.; CHERNY, M.; JAMES, M.N.G.; BRÖMME, D. Effects of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) on the activities of rheumatoid arthritis-associated cathepsins K and S. **Biological Chemistry**, [s.l.], v. 388, n. 3, p. 331–336, 2007.

WHO (World Health Organization). **Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex**. Disponível em: http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GHE_DthGlobal_Proj_2015_2030.xls?ua=1. Acesso em: 20 ago 2023.

YANG, Y. *et al.* Bismuth complexes: synthesis and applications in biomedicine. **Journal of Coordination Chemistry**, [s.l.], v. 68, n. 3, p. 379-397, 2015.

YANG, Y. *et al.* Improvement in the anticancer activity of 6-mercaptopurine via combination with bismuth(III). **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, [s.l.], v. 64, n. 11, p. 1539-1545, 2016.

ZARATE, R. *et al.* Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine as first-line therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): a dose-finding study and pharmacogenomic analysis. **British Journal of Cancer**, [s.l.], v. 102, n. 6, p. 987-994, 2010.

ZHAO, P.; LIU, D.; HU, H.; QIU, Z.; LIANG, Y.; CHEN, Z. Anticancer activity of four trinuclear cobalt complexes bearing bis(salicylidene)-1,3-propanediamine derivatives. **Journal Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 233, p. 111860, 2022.

ZHU, S.; GORSKI, W.; POWELL, D.R.; WALMSLEY, J.A. Synthesis, Structures, and Electrochemistry of Au(III)-ethylenediamine Complexes and Interactions with Guanosine 5'-Monophosphate. **Inorganic chemistry**, [s.l.], v.45, n. 6, p. 2688, 2006.

ZOLFAROLI, I.; TATÍN, J. J.; CANO, A. Hormonal contraceptives and breast cancer: Clinical data. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 230, p. 212-216, 2018.

ZOU, T.; LUM, C. T.; LOK, C. N.; ZHANG, J.J.; CHE, C.M. Chemical biology of anticancer gold(III) and gold(I) complexes. **Chemical Society Reviews**, [s.l.], v. 44, n. 24, p. 8786–8801, 2015.



CAPÍTULO 2

METALOCOMPOSTOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS METABÓLICAS

Amanda Katielly Jordão Pessoa Félix da Silva

Doutora em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Arthur Luís Silva de Araújo

Mestre em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Eduardo Carvalho Lira

Doutor em Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP USP)

Eucilene Kélita Batista

Mestre em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

José Paulino da Silva Neto

Mestre em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Larissa Mayara da Silva Gomes

Mestre em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Lidiane Macêdo Alves de Lima

Doutora em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Mônica Freire Belian

Doutora em Química, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Thayná Ferreira de Mendonça

Mestre em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Wagner Eduardo da Silva

Doutor em Química, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Widarlane Ângela da Silva Alves

Mestra em Bioquímica e Fisiologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)



1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) das quais incluem os distúrbios metabólicos como obesidade, doença hepática esteatótica associada ao diabetes *mellitus*, síndrome metabólica, hipertensão arterial e dislipidemia; representam um grande desafio à saúde pública mundial para o século 21. Em 2017, 73% das causas de morte no mundo estavam relacionadas com as DCNT, com mais 28,8 milhões de óbitos relacionados a fatores de risco como obesidade, diabetes mellitus e hipertensão arterial (Lancet, 2017). Infelizmente, as projeções informam que o número de mortes associados às DNCT alcançará 81% em 2040 (Foreman *et al.*, 2018), e particularmente, as doenças metabólicas como o sobrepeso, obesidade e o diabetes mellitus (DM) contribuirão decisivamente para este agravamento, sobretudo pela precarização dos estilo de vida moderno que envolve o consumo de dietas ricas em alimentos ultraprocessados com altos teores de açúcares simples e gorduras saturadas associada ao sedentarismo.

O diabetes *mellitus* é uma endocrinopatia de alta prevalência caracterizada pela hiperglicemia persistente decorrente da ausência na produção β pancreática e/ou uma resistência periférica à ação da insulina, em tecidos metabolicamente importantes como fígado, músculo esquelético e tecido adiposo branco. Atualmente, o DM afeta 537 milhões de adultos no mundo, com perspectiva deste número atingir cerca de 783 milhões em 2045 (IDF, 2021). Em 2021, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation* - IDF) identificou na América do Sul, que 1 em cada 11 adultos com 20 a 79 anos de idade (32 milhões de pessoas) vivem com diabetes, causando 410.000 mortes em 2021. Estima-se que no Brasil existem 17 milhões (**Figura 1**) de pessoas portadoras da doença, o que corresponde a aproximadamente 8,0% da população entre 20 e 79 anos de idade (IDF, 2021). Infelizmente este número pode estar subestimado pelo número diabéticos não diagnosticados. O DM já representa a 3ª causa de morte e a 8ª causa de incapacidade produtiva no país (ADA, 2018). No Nordeste, a prevalência do DM é de 8,7% da população, sendo Pernambuco um dos estados nordestinos com maior taxa de mortalidade (Negreiros *et al.*, 2023).

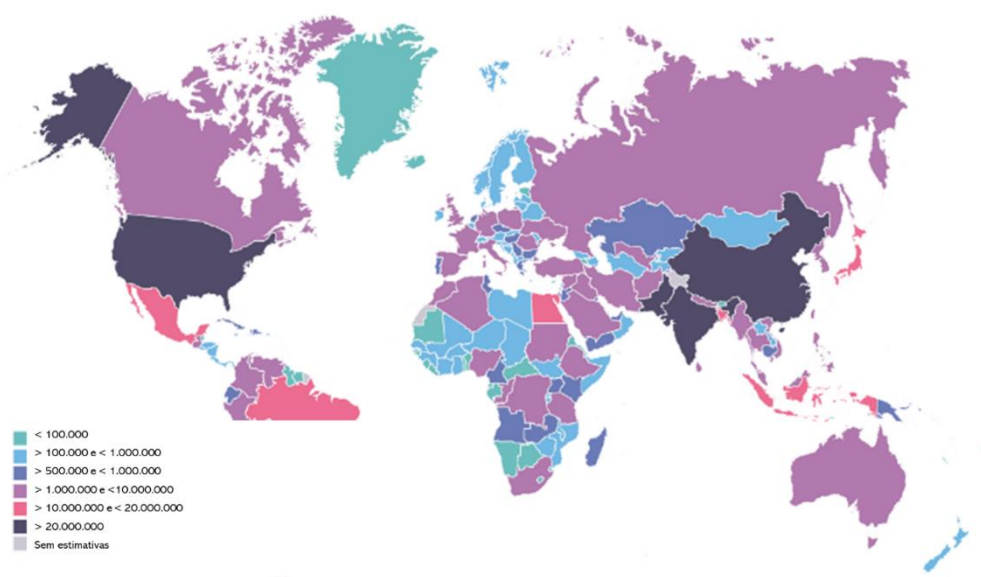
A progressão do DM é complexa e envolve diferentes fatores, como a



inflamação e o intenso estresse oxidativo, que estão diretamente associados ao desenvolvimento das principais comorbidades diabéticas como as micro e macroangiopatias que predispõem às doenças cardiovasculares (enfarto, acidente vascular cerebral), retinopatia, nefropatia e neuropatia e alta mortalidade dos pacientes. Por esta razão, os esforços na prevenção e no tratamento do DM são globais, sobretudo no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que melhorem a expectativa e da qualidade de vida do paciente diabético (Saeedi *et al.*, 2019; IDF, 2021).

O tratamento do DM é multidisciplinar e envolvem diferentes estratégias a depender do tipo de DM. No caso de DM tipo 1 (DM1), decorrente da destruição imunomediada das células β -pancreáticas, há a necessidade de uso de insulina exógena para o controle glicêmico (Eizirik *et al.*, 2020). Entretanto, nos casos de DM tipo 2 (DM2), caracterizado pela resistência à insulina e perda gradual das células β -pancreáticas, a estratégia terapêutica é complexa e envolve uma abordagem multidisciplinar acompanhada de mudança do estilo de vida, além do uso de fármacos combinados, para a obtenção do controle glicêmico e a prevenção e/ou atenuação das comorbidades diabéticas (Chaudhury *et al.*, 2017).

Figura 1: Estimativa do número total de diabéticos diagnosticados entre 20 e 79 anos de idade-em 2021 no mundo



Fonte: Federação Internacional de Diabetes, IDF (2021)



A farmacoterapia do DM2 é complexa e depende do estadiamento da doença, por vezes necessitando da terapia combinada de diferentes fármacos, o que naturalmente pode ocasionar os efeitos colaterais não desejados. Entre esses efeitos destacam-se a hipoglicemia, desconfortos gastrointestinais, ganho ponderal, infecções de repetição no trato urogenital, o que normalmente reduz adesão dos pacientes; diminuição da resposta terapêutica e menor controle glicêmico a longo prazo, o que pode gerar o comprometimento da qualidade e da expectativa de vida do paciente diabético (Hsu *et al.*, 2018, Tan *et al.*, 2019). Por essas razões, busca-se o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para o controle glicêmico no tratamento do DM e suas comorbidades. Nesse sentido, o uso de complexos metálicos como fármacos, também conhecidos como metalofármacos, podem representar uma nova estratégia terapêutica para o tratamento do DM e outras condições clinicamente relevantes, como a obesidade e câncer (Crans *et al.*, 2019; Lima *et al.*, 2021).

Os compostos de coordenação a base de vanádio (V^{4+} e V^{5+}), cromo (Cr^{3+}), Molibdênio (Mo^{6+}), Zinco (Zn^{2+}), Cobre (Cu^{2+}), Níquel (Ni^{2+}) e Manganês (Mn^{2+}), são exemplos de compostos que tem aplicações para a DM e outras doenças metabólicas, e serão discutidos ao longo deste capítulo.

1.1 DOENÇAS METABÓLICAS

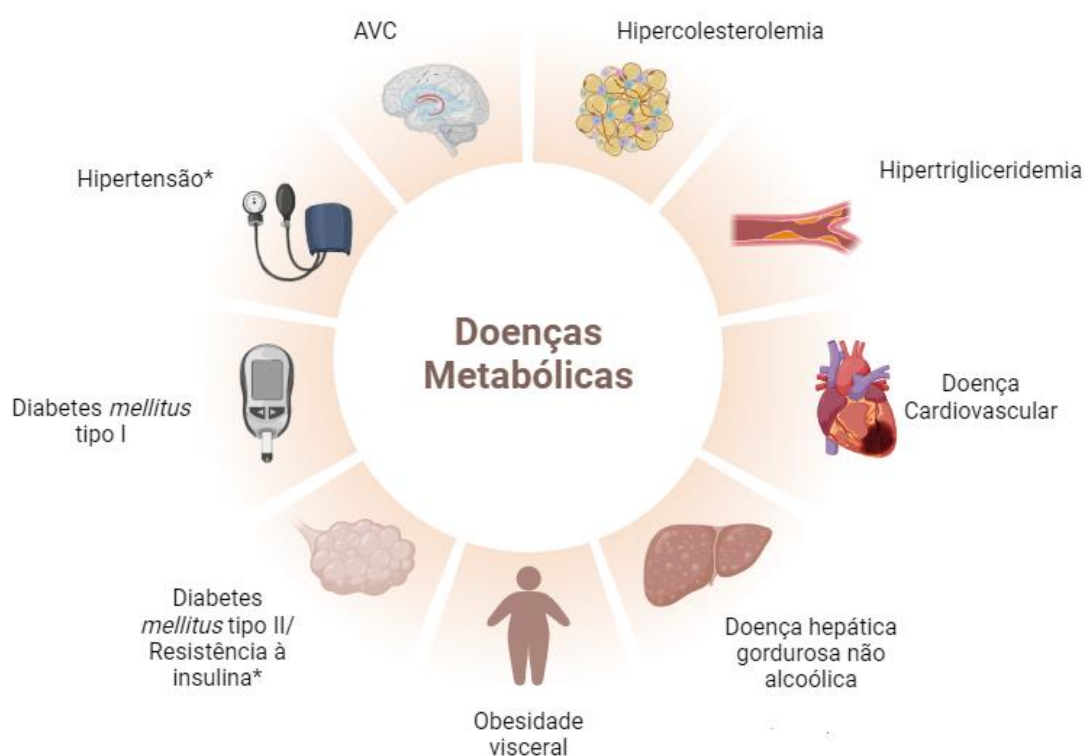
A capacidade de captação, armazenamento, geração e utilização de substratos para geração de energia sob a forma de adenosina trifosfato (ATP) é fundamental para manutenção da homeostase energética corporal em diferentes situações como o excesso ou a restrição calórica por exemplo. Periféricamente, o controle do balanço energético é complexo e envolve diferentes órgãos como fígado, músculo esquelético e tecido adiposo branco os quais sob o fino controle de diferentes hormônios, como a insulina, são capazes de detectar, captar, transportar estocar e utilizar substratos energéticos para manutenção da homeostase metabólica (Smith *et al.*, 2018).

Alterações neste contexto podem determinar distúrbios metabólicos como DM, obesidade, dislipidemia, entre outras destacadas na **Figura 2**, as quais representam fatores de riscos para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (DCV) como



hipertensão arterial, acidente vascular isquêmico ou hemorrágico (Faria *et al.*, 2014; Boden, 2011). Embora não se possa negligenciar aspectos genéticos em doenças metabólicas, a manutenção de um estilo de vida adequado, ingestão calórica a partir de uma alimentação equilibrada e a prática de atividades físicas regulares, estão diretamente relacionados à redução dos riscos no desenvolvimento de distúrbios metabólicos como a obesidade, o DM, a síndrome metabólica e as DCV (ADA, 2018).

Figura 2: Exemplos de doenças metabólicas e doenças que envolvem a *síndrome metabólica



Fonte: Os autores (2024)

1.2 RESISTÊNCIA À INSULINA (RI)

A resistência à insulina (RI) é caracterizada pela redução na resposta metabólica de tecidos sensíveis à ação hormonal mesmos em concentrações elevadas deste hormônio, o que compromete o metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas em tecidos metabolicamente importantes como tecido muscular esquelético (TME), tecido adiposo branco (TAB) e fígado (Li *et al.*, 2022). A



hiperglicemia decorrente da RI decorre de alterações tecido-específicas importantes, como a redução na captação e utilização de glicose pelo TAB e TME, assim como a inibição da produção hepática de glicose, além da deterioração da função e da perda das células β -pancreáticas em longo prazo (Park, Gautier, Chon, 2021).

As ações metabólicas da insulina dependem das interações entre o hormônio - receptor de membrana - autofosforilação em resíduos de tirosina do próprio receptor do tipo tirosina cinase. Essas interações geram o recrutamento de proteínas intracelulares como o primeiro substrato do receptor de insulina (IRS) e consequente ativação da via clássica deste hormônio que envolve a atividade fosfatidil Inositol 3-OH fosfato (PI3K) que catalisa a produção de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), a partir do fosfatidilinositol 3,4-bifosfato (PIP2). O PIP3 recruta para membrana celular da proteína cinase B (PKB ou AKT), que por sua vez é fosforilada e, portanto, ativada pela cinase 1 dependente de 3-fosfatidilinositol (PDK1) (Petersen; Shulman, 2018).

São conhecidas mais de 100 diferentes proteínas-alvo da via clássica da PI3K/PKB, cuja regulação através de mecanismos de fosforilação e defosforilação determinam os efeitos anabólicos e anticatabólicos da insulina em diferentes tecidos-alvo sobre o metabolismo lipídico, glicídico e proteico. Como por exemplo, a captação de glicose no TME e TAB, que é dependente de insulina, ao estimular a translocação para membrana celular do transportador de glicose isoforma 4 (GLUT4); o conteúdo de glicogênio ao inibir a glicogenólise e estimular a glicogênese através da fosforilação e inativação da glicogênio sintase cinase 3 (GSK3) pela AKT que por sua vez estimula a atividade da glicogênio sintase e inibe a atividade fosforilase desta enzima no fígado e no músculo esquelético (Li *et al.*, 2022). A insulina inibe a produção hepática de glicose (PHG) através da fosforilação e inibição do fator transcricional *forkhead box 1* (FoxO 1), e, com isso, inibe a expressão gênica de proteínas regulatórias da neoglicogênese como a fosfoenolpiruvato carboxicinase 1 (PEPCK1) e glicose-6-fosforilase (G6P). Adicionalmente, a ação da insulina inibindo a lipólise no TAB reduz o fluxo de precursores neoglicogênicos como o glicerol, assim como inibe a glicogenólise de modo semelhante ao músculo esquelético. A insulina também controla o metabolismo de lipídios no fígado através da ativação da proteína 1c de ligação ao elemento regulatório da esteroidogênese (SREBP-1c), que assume papel central no controle de genes envolvidos na lipogênese de novo e no conteúdo de



lipídios hepáticos. As ações insulínicas no TAB não se restringem a captação de glicose via PI3K/AKT/GLUT4, mas se estendem ao controle direto da lipogênese através da regulação do SREBP1c e expressão de genes lipogênico e a inibição da lipólise através da inibição da atividade da lipase hormônio sensível (LHS), regulando diretamente a disponibilidade de ácidos graxos livres e glicerol no plasma (Petersen; Shulman, 2018; Li *et al.*, 2022). Não é possível desconsiderar os efeitos da insulina sobre o metabolismo proteico ao estimular a síntese e inibir a degradação de proteínas através da via PI3K/AKT em diferentes tecidos, inclusive fígado, TME e TAB (Petersen; Shulman, 2018).

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da RI ainda não são completamente elucidados. A RI está associada a prejuízos nas etapas iniciais da transdução do sinal hormonal que envolvem a ativação do receptor da insulina e das proteínas-alvo como o IRS, PI3K e AKT comprometendo os efeitos metabólicos da insulina nos tecidos-alvo. O consumo excessivo de calorias e o desenvolvimento da obesidade favorece o acúmulo de lipídios ectópicos no músculo esquelético e fígado, assim como disfunção do TAB, o que em conjunto compromete a sinalização e a ação da insulina nestes tecidos (Li *et al.*, 2022).

Neste sentido, o TAB tem um papel central no desenvolvimento da RI, uma vez que produz diferentes moléculas sinalizadoras denominadas em conjunto de adipocinas, dentre as que melhoram a sensibilidade tecidual à insulina como a que regula positivamente o metabolismo energético. Entretanto, em situações como obesidade, DM2, DCV e síndrome metabólica a produção de adiponectina pelo TAB é inibida, e seus efeitos anti-inflamatórios e sensibilizadores à ação insulina reduzidos (Barazoni; Cappellari, Ragni, 2018; Mastrototaro; Roden, 2021). Por outro lado, a produção de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interleucinas (IL) 1 e 6 (IL6) é elevada, o que contribuem para um quadro de inflamação subclínica de baixa intensidade relacionada ao desenvolvimento da RI (Barazoni; Cappellari, Ragni, 2018).

Além destes processos inflamatórios de baixa intensidade, outros mecanismos possuem relação negativa com a sinalização de insulina, o que pode ocasionar o desenvolvimento da RI, como por exemplo estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e estresse de retículo endoplasmático (RE) (Yaribeygi *et al.*, 2018).



A disfunção mitocondrial contribui para a instalação da RI, pois o funcionamento apropriado das mitocôndrias em tecidos insulino-dependentes tem relação direta com a sensibilidade à ação da insulina. A redução da oxidação de lipídios e carboidratos nas mitocôndrias ocasiona o acúmulo ectópico de lipídios em tecidos como músculo e fígado, especialmente ceramidas e diacilglicerol (DAG), que inibem a sinalização de insulina (Gonzalez-Franquesa, 2017). Além disso, com a redução na oxidação de nutrientes, a proporção entre a produção de ATP e o consumo de oxigênio é reduzida, o que eleva a produção de ânions superóxidos, o que naturalmente, gera estresse oxidativo responsável por danos mitocondriais importantes e suficientes para estimular processos inflamatórios que podem comprometer a sinalização da insulina.

Mais recentemente tem sido atribuída a participação do estresse de retículo endoplasmático (RE) na resistência à insulina. Estímulos como hiperglicemia e o estresse oxidativo causam alterações no funcionamento normal do RE em tecidos metabolicamente importantes como fígado. Nas células β -pancreática, o estresse de RE aumenta a inflamação e o acúmulo de lipídios, o que compromete a função celular, prejudica a síntese hormonal e contribui para a instalação da RI (Yaribeyg *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2022).

1.3 DIABETES MELLITUS (DM)

O diabetes *mellitus* (DM) representa um dos maiores desafios à medicina, por representar um grave problema de saúde pública com grande impacto social e econômico. O Brasil ocupa o terceiro lugar no *ranking* dos países com maior prevalência de diabetes normalizados pelo tamanho total da população em milhões, com um total de 12,5 milhões de pacientes diagnosticados até o ano de 2019, que representa 5,95% da população em termos relativos (Saeedi *et al.*, 2019), sendo os países com maior prevalência de pacientes diabéticos, os EUA (30 milhões, 9,09%) e China (114 milhões, 8,14%) (IDF, 2019). O DM é uma grave e complexa desordem metabólica, congênita ou adquirida, caracterizada por distúrbios no metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas, decorrentes de prejuízos na secreção e/ou na ação da insulina em tecidos periféricos, que resultam na hiperglicemia crônica (ADA, 2018). Os critérios de diagnóstico para o DM são baseados nos níveis de glicemia de jejum,



no teste de tolerância à glicose oral (OGTT), hemoglobina glicada 1C (HbA1c) e na dosagem aleatória da glicemia sem jejum. Os parâmetros para classificação do indivíduo diabético são glicemia em jejum acima de 126 mg/dL ou acima de 200 mg dL⁻¹ pós-prandial considerando intervalo de duas horas após ingestão de 75g de glicose (OGTT), e valores de HbA1c (Hemoglobina glicada) acima de 6,5% (**Tabela 1**) (IDF, 2021).

Tabela 1: Critérios para diagnóstico do DM de acordo com as categorias estabelecidas

Valores de glicose plasmática para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos				
Categorias	Jejum* md/dL (mmol L ⁻¹)	2 h após 75g glicose (OGTT) md/dL (mmol L ⁻¹)	Casual** md/dL (mmol L ⁻¹)	Hb1Ac (%) %(mmol/mol)
Normoglicemia	70 – 99 (3,88 – 5,5)	< 140 (7,8)	-	< 5.7 (42)
Intolerância a glicose de jejum (Primeiro ou ambos os critérios presentes)	110 – 125 (6,1 – 6,9)	< 140 (7,8)	-	-
Intolerância à glicose (Todos os critérios presentes)	< 126 (7,0)	≥ 140 e < 200 (≥7.8 e < 11.1)	-	-
Diabetes Mellitus (Um ou mais critérios presentes)	≥ 126 (7,0)	> 200 (11,1)	> 200 (11,1)	> 6.5 (48)

* O jejum é definido como a falta de ingestão calórica de no mínimo 8 horas

** Glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem observar o intervalo da última refeição, com sintomas clássicos (poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso)

Fonte: Adaptado de *International Diabetes Federation* (2021)

A hiperglicemia crônica está intimamente associada ao intenso estresse oxidativo presente no DM, decorrente do aumento da produção das espécies reativas de oxigênio (do inglês ROS, *reactive oxygen species*) e da redução das defesas antioxidantes. O intenso estresse oxidativo decorrente do controle glicêmico inadequado está diretamente envolvido com o desenvolvimento das comorbidades diabéticas, sendo a dislipidemia diabética (DD) a mais comum (Wu; Parhofer, 2014; Baveloni *et al.*, 2010).



Evidências epidemiológicas associam fortemente a DD, caracterizada pelos altos níveis de triglicerídeos (TG) e colesterol total (CT) e baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL), como importante fator de risco para doenças cardiovasculares, as quais usualmente estão envolvidas com a menor qualidade e expectativa de vida do paciente. Deste modo, o grande desafio não é somente prevenir o DM, mas obter o controle glicêmico adequado para prevenir as comorbidades, sobretudo na população jovem e economicamente ativa, além de melhorar a expectativa e qualidade de vida do paciente com DM (Wu; Parhofer, 2014).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e Associação Americana de Diabetes (ADA) existem dois subtipos principais do diabetes: tipo 1 e tipo 2 (**Figura 3**). O DM tipo 1 (DM1) é considerada uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células β pancreáticas, resultando na ausência da produção de insulina (Sapra; Bhandari, 2020; Oliveira; Júnior; Vêncio, 2018; Babiloni *et al.*, 2010). O DM1 pode ser subclassificado como DM1A (natureza autoimune) e DM1B (natureza idiopática), na qual não há uma etiologia conhecida. Em ambos os tipos, o paciente apresenta uma irregularidade na insulina, e como consequência, a principal forma de tratamento é através do uso de insulina exógena para regulação glicêmica (pacientes insulino dependentes). Os sintomas mais comuns incluem, além da hiperglicemia, polidipsia (sede excessiva), poliúria (urina excessiva), desidratação e perda rápida de massa corporal (Deshpande *et al.*, 2008).

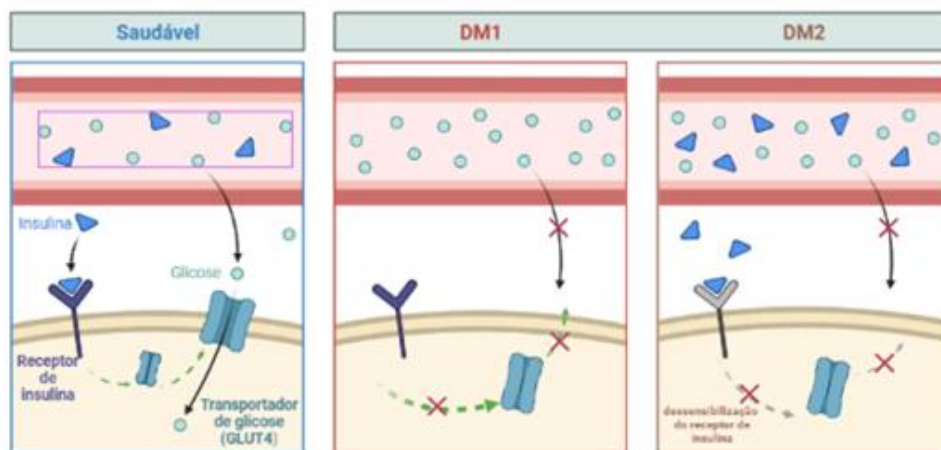
O DM tipo 2 (DM2) está relacionado à fatores ambientais e estilo de vida caracterizada pela alteração do metabolismo de lipídios, proteínas e carboidratos em função da resistência periférica à ação da insulina em 24 tecidos metabolicamente importantes, como músculo esquelético, tecido adiposo branco e hepático associado à disfunção das células β -pancreáticas (Oliveira, Júnior, Vêncio, 2018; Deshpande *et al.*, 2008). Acometendo em torno de 90 a 95% dos pacientes diagnosticados, o DM2 se caracteriza pela hiperglicemia decorrente da resistência insulínica periférica, particularmente no músculo esquelético e tecido adiposo, assim como, da secreção deficiente de insulina pelo pâncreas e aumento da produção da glicose hepática, decorrente da resistência hepática à insulina (Batista *et al.*, 2024). O DM2 está fortemente associado não somente a fatores genéticos, mas também ao estilo de vida sedentário, ingestão de dietas hipercalóricas, hiperlipídicas e ultraprocessadas, assim



como ao estresse da vida urbana e envelhecimento biológico.

Além desses, existe o Diabetes Gestacional (DG), uma condição metabólica exclusiva da gestação e que se deve ao aumento da resistência insulínica causada pelos hormônios oriundos da gestação.

Figura 3: Representação esquemática das condições de uma célula de um indivíduo (a) saudável, (b) DM1 e (c) DM2



Fonte: Os autores (2024), criado com o BioRender®

O tratamento do DM é baseado em classes de fármacos hipoglicemiantes, com destaque para as biguanidas e tiazolidinedionas, assim como no uso de insulina exógena a depender do tipo e da fase do DM. Outras estratégias utilizadas em combinação com o uso de fármacos, consistem no uso de fitoterápicos, atividade física e alimentação balanceada (Baviloni *et al.*, 2010). Embora o esquema terapêutico com fármacos isolados ou combinados seja razoavelmente eficiente, o seu uso é limitado pelos diferentes efeitos adversos experimentados pelos pacientes, o que torna essencial a investigação de novas drogas que possam controlar eficientemente a glicemia com efeitos adversos reduzidos ou inexistentes. Diversos complexos metálicos têm sido avaliados quanto às suas promissoras atividades antidiabéticas e ou/antihiperglicemiantes, com destaque para os complexos de vanádio, cromo, molibdênio, zinco, níquel e manganês, que serão abordados ao longo deste capítulo.



2. COMPLEXOS DE VANÁDIO

A versatilidade dos compostos de vanádio está relacionada aos seus diferentes estados de oxidação, sendo V^{4+} e V^{5+} os mais comuns (Pessoa; Etcheverry; Gambino, 2015), representados por um cátion e ânion, respectivamente. O V^{4+} é representado pelo cátion óxido vanádio (VO^{2+}) e apresenta configuração eletrônica d^1 , ou seja, seus complexos são paramagnéticos (Crans *et al.*, 2000). O V^{5+} apresenta-se na forma de ânion como vanadatos (VO_4^{3-} , HVO_4^{2-} , $H_2VO_4^{-}$), com estrutura análoga ao fosfato, configuração eletrônica d^0 , de forma que seus complexos são diamagnéticos.

Essa versatilidade eletrônica para os complexos de vanádio culmina em várias aplicações industriais e biológicas (Peixoto, 2006). O vanádio possui aplicações na metalurgia, através da fabricação de ligas de ferrovanádio, uso como catalisador em reações químicas, e seus complexos apresentam atividades biológicas de notória importância, como antineoplásica, antibacteriana, antifúngica, antituberculose, antiparasitária, antiviral (especialmente contra o vírus HIV), imunoprotetora, cardioprotetora, neuprotetora, antihiperlipidêmica, antidiabética e redutor dos fatores de resistência à insulina (Crans, 2000).

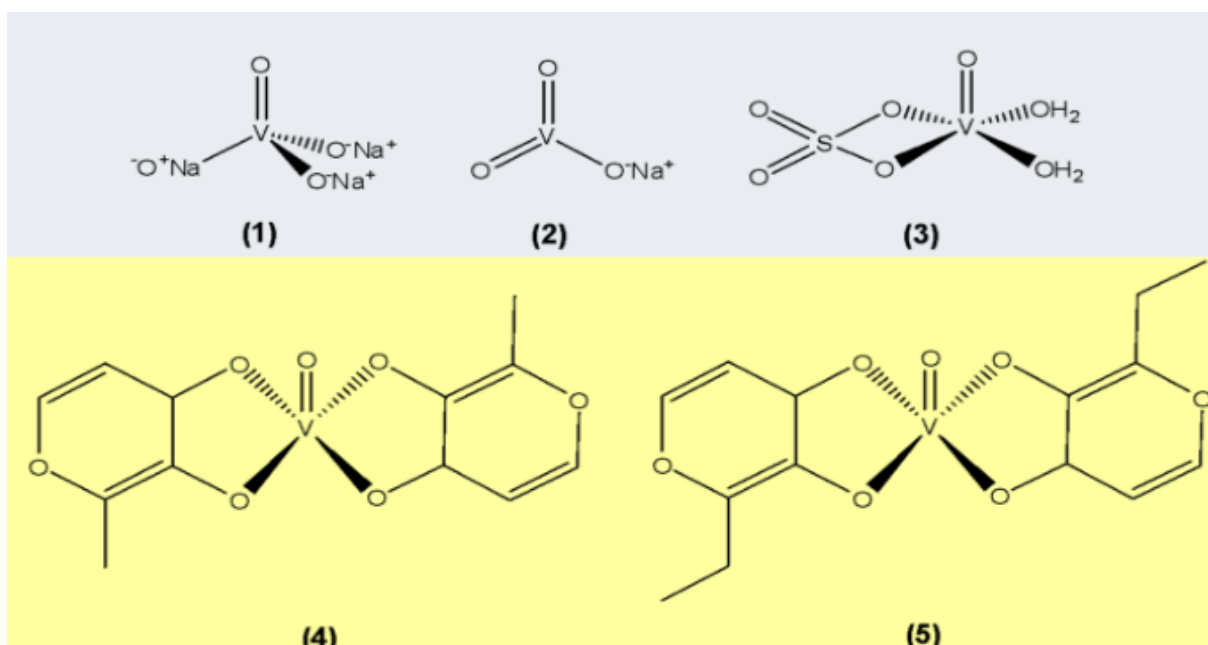
O potencial farmacológico dos complexos de vanádio foi inicialmente explorado no tratamento do Diabetes *Mellitus* (DM) (Crans *et al.*, 2019). A atividade antidiabética é investigada há mais de 100 anos, quando alguns sais de vanádio - ortovanadato de sódio (Na_3VO_4) **(1)**, metavanadato de sódio ($NaVO_3$) **(2)**, e sulfato de vanadila ($VOSO_4$) **(3)** - demonstraram redução dos níveis plasmáticos de glicose, HbA1c e HDL em humanos com DM2, redução de glicose e aumento da sensibilidade periférica à insulina em ratos diabéticos (Thompson *et al.*, 2009; Thompson; Orvig, 2006), **Figura 4.**

A primeira descoberta acerca da atividade anti-hiperglicemiante desses sais foi relatada por Lyonnet e Martin (1899) utilizando o metavanadato de sódio ($NaVO_3$). Esses ensaios representam o marco do uso clínico de vanádio no tratamento do DM ou fase 0 (Lyonnet, 1899). O protocolo adotado foi cerca de 5 mg metavanadato de sódio antes das refeições com 60 pacientes três vezes por semana a cada 24h, e como resultado, foi observado uma redução da glicemia dos pacientes, sem o aparecimento de efeitos colaterais (Thompson; Orvig, 2006).



Em 1921, os pesquisadores Frederick Banting e Charles Best, da Universidade de Toronto, isolaram pela primeira vez a insulina produzida pelo pâncreas de cães, e essa importante descoberta além de culminar na conquista do prêmio Nobel para ambos, foi fundamental para a popularização do uso da insulina exógena como estratégia terapêutica para o controle glicêmico do diabetes. Essa descoberta também desencadeou uma desaceleração nos estudos de compostos antidiabéticos, uma vez que, a insulina era eficaz no controle da glicemia da maioria dos pacientes diabéticos (Davis *et al.*, 1996).

Figura 4: Estruturas químicas dos compostos de vanádio testados para o tratamento da DM: Na_3VO_4 (1), NaVO_3 (2), $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})_2\text{SO}_4]$ (3), BMOV (4) e BEOV (5)



Fonte: Os autores (2024)

Por esta razão, os ensaios de atividade antidiabética utilizando compostos de vanádio só foram retomados quase 90 anos após a fase 0. Em 1985, Heyliger e colaboradores, realizaram o primeiro estudo com ratos *Wistar* diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ), demonstrando que a administração oral de vanadato era capaz de reduzir os altos níveis plasmáticos de glicose para valores normoglicêmicos. Os autores justificaram que, ao contrário da insulina que não é absorvida por via oral, o vanadato, com baixo peso molecular, possui semelhanças estruturais com o fosfato,



e por essa razão, consegue permear a membrana plasmática com relativa facilidade e atuar como um regulador glicêmico, assim como a insulina (Goldwaser *et al.*, 2000). Após este ensaio, ainda nos anos de 1980, houve uma ascensão nos estudos que avaliavam as atividades dos vanadatos em modelos experimentais com roedores diabéticos. Por exemplo, no estudo de Meyerovitch *et al.* (1987), observou-se uma redução no nível glicêmico após utilização do ortovanadato de sódio dissolvido na água de ratos diabéticos induzidos com STZ, durante quatro semanas. Em outro ensaio, o sulfato de vanadila foi avaliado a partir da dissolução (1 mg mL^{-1}) na água de consumo de ratos *Wistar* diabéticos durante 10 semanas, apresentando atividade antidiabética (Ramanadham *et al.*, 1989).

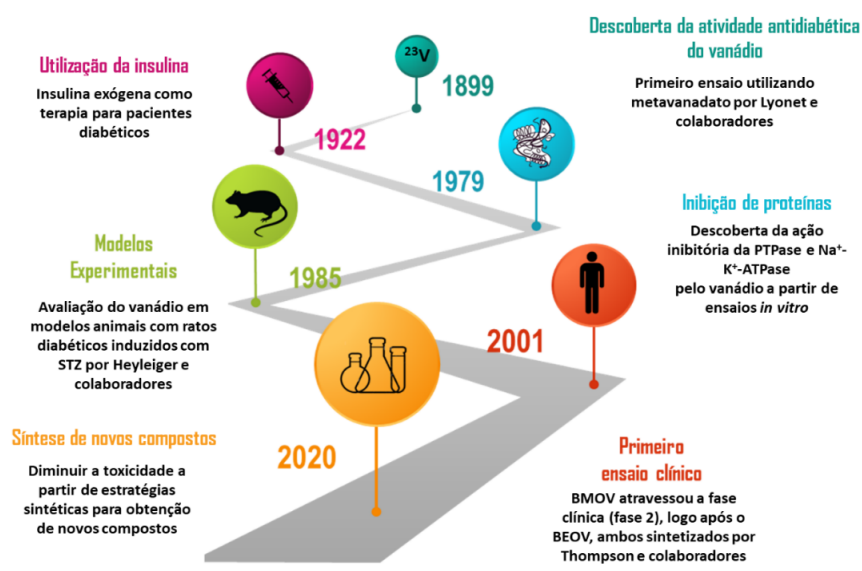
Uma característica em comum observada nesses trabalhos foi uma diminuição significativa da hiperglicemia dos animais diabéticos, com efeitos de absorção de glicose em músculo esquelético e tecido adiposo e, por essa razão, os compostos ficaram conhecidos como “miméticos de insulina” ou insulinomiméticos (do inglês, *insulin-like*) (Crans *et al.*, 2019). Aos poucos, esse termo “mimético de insulina” foi entrando em desuso, uma vez que, apesar dos efeitos do vanádio colaborarem no controle glicêmico assim como a insulina, os mecanismos de ação são completamente distintos.

Apesar do elevado potencial antihiperglicemiante ou antidiabético, o uso terapêutico do metavanadato de sódio também foi associado a alguns efeitos colaterais aos animais, como desconfortos gastrointestinais, perda de peso, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade (Rojas-Lemus *et al.*, 2020). Esses efeitos são oriundos do potencial pró-oxidante do vanádio, que desencadeia um excesso de espécies reativas de oxigênio (ERO) e aumentam o estresse oxidativo celular. Para superar essas limitações, os pesquisadores investigaram o uso de ligantes orgânicos coordenados que pudessem diminuir esse caráter pró-oxidante do metal, e consequentemente, amenizar os efeitos colaterais (Shukla *et al.*, 2006). Dentre esses compostos, o BMOV ou *bis*-metilmaltolato de óxido vanádio(4+) (**4**), sintetizado utilizando-se o ligante maltol (3-hidroxi-2-metil-4-pirona) com sulfato de vanadila trihidratado (na proporção 2:1) por Thompson, Orvig e colaboradores apresentou eficácia na redução da glicemia plasmática cerca de 2 a 3 vezes mais que o sulfato de oxidovanádio (Thompson *et al.*, 2009). Diante disso, a síntese dos compostos de



coordenação ganhou impulso, e anos depois, foi desenvolvido o análogo BEOV ou bis-etilmaltolato de oxidovanádio(4+) (5). Dentre os principais compostos de coordenação de vanádio, o BMOV e BEOV (Figura 4) são considerados como padrão e representam um marco na química de coordenação do oxidovanádio, pois foram os únicos que atravessaram ensaios de fase clínica 2 em humanos (Thompson; Orvig, 2006). Um resumo da linha temporal dos complexos de vanádio no DM está representado na Figura 5.

Figura 5: Esquema ilustrativo apresentando uma linha temporal no desenvolvimento dos compostos de vanádio



Fonte: Os autores (2024)

Até os dias atuais, os pesquisadores vêm buscando novas estratégias sintéticas para desenvolver compostos com baixa toxicidade e eficiência antidiabética. As principais classes dos compostos de vanádio que apresentaram atividade antidiabética são sais inorgânicos, complexos de oxidovanádio, peroxivanadatos e polioxidovanadatos (**Quadro 1**) (Lima *et al.*, 2021). Os sais foram os primeiros a serem testados e que apresentaram atividade antidiabética, com destaque para o sulfato de oxidovanádio(4+) e orto/metavanadato de sódio. Os compostos de peroxidovanádio ou peroxidovanadatos são uma classe de compostos de vanádio(5+) formados após a adição de H₂O₂ a uma solução de vanadato, para a formação da ligação entre o íon



metálico e o grupo peróxido (Crans *et al.*, 2019). Esses compostos apresentaram aumento significativo da atividade biológica quando comparados aos sais de vanádio, devido ao aumento na expressão da fosforilação *in vitro* da proteína tirosina quinase (PTK), sendo por isso, amplamente estudados (Crans *et al.*, 2019).

A classe de compostos mais amplamente explorada é a dos compostos de coordenação de vanádio, nos estados de oxidação (4+) e (5+). Nestes complexos o íon vanádio está coordenado a uma variedade de ligantes orgânicos, a exemplo do complexo de oxidovanádio(5+) coordenado ao ácido dipicolínico, $[\text{VO}_2\text{dipic}]^-$ (**6**), sintetizado por Willsky *et al.* (2011). Esse composto é particularmente interessante, uma vez que, representa o primeiro composto orgânico de V^{5+} que apresentou eficácia como um agente anti-hiperglicemiante oral e como inibidor ultra expresso da proteína tirosina fosfatase (Crans, 2000; Willsky *et al.*, 2011).

Lima e colaboradores em 2020, desenvolveram dois complexos de vanádio contendo ligantes podantes amino e sulfurados, com modos de coordenação do tipo N_2O_2 e S_2O_2 , respectivamente, que são o $[\text{V}^{\text{IV}}(\text{bhed})]$ (**7**) e o $[\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{octd})]$. Esses complexos apresentaram redução dos níveis de glicose plasmática em ratos *Wistar* diabéticos, e melhoraram o perfil lipêmico dos animais (Lima *et al.*, 2020; Belian *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2023).

Os conjugados ou híbridos de vanádio, que são espécies formadas entre ligantes bioativos e o íon vanádio, apresentaram nas últimas décadas bons resultados, com destaque para o BQOV ou bisquercetinaoxidovanádio(4+) (**8**). Esse conjugado é um complexo formado por vanádio-quercetina que apresentou atividade antidiabética, com atenuação na produção de espécies reativas de oxigênio e aumento da expressão enzimática de superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) de ratos *Wistar* diabéticos induzidos com STZ (Shukla *et al.*, 2006). Vale salientar que a quercetina é um flavonoide natural que possui propriedade antioxidante. Essas enzimas ultra-expressadas estão associadas à defesa antioxidante, o que sugere que a utilização de ligantes com potencial antioxidante diminui o caráter pró-oxidante do vanádio, e conseqüentemente, atenua os seus efeitos tóxicos (Shukla *et al.*, 2006).

Outro representante da classe dos conjugados ou híbridos é o complexo $[\text{VO}(\text{metf})_2]$ (**9**), o qual utiliza agentes hipoglicemiantes da classe das biguanidas, a metformina como ligante, com o intuito de avaliar o efeito sinérgico ou algum efeito

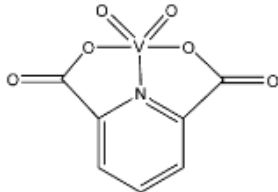
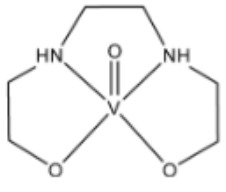
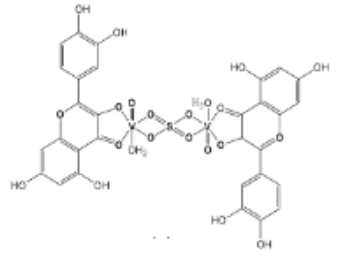
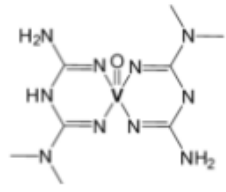
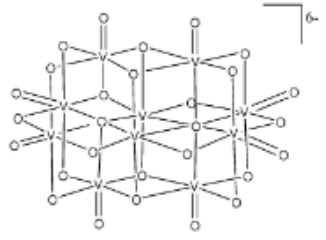


aditivo. O efeito sinérgico não foi observado, e quando comparado com o BEOV e o BMOV apresentou baixa bioatividade. O principal problema relatado foi baixa solubilidade em água, o que impediu uma investigação mais aprofundada da ação desse composto (Woo *et al.*, 1999).

Por fim, como representante da classe dos polioxidovanadatos, destacam-se os decavanadatos ($V_{10}O_{28}^{6-}$) (**10**), que são espécies contendo 10 átomos de vanádio, estáveis em pH ácido e representam os únicos dessa classe que possuem atividade antidiabética descrita em modelos *in vitro* (Aureliano; Crans, 2009; Rehder, 2020).



Quadro 1: Exemplos dos principais complexos de vanádio, e seus respectivos efeitos biológicos *in vitro* e *in vivo*

Complexos	$[\text{VO}_2(\text{dipic})]^-$, dipic = ácido dipicolínico	$\text{VO}(\text{BHED})$, BHED = N,N'-bis-(2-hidroxi-etil)etilenediamino	$[\text{VO}(\text{quer})_2]$, quer = quercetina; ou <u>BQOV</u>	$[\text{VO}(\text{metf})_2]$, met= metformina	$[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$, decavanadato
Estrutura química	 (6)	 (7)	 (8)	 (9)	 (10)
Efeitos biológicos	<i>In vivo</i> : Reduziu os níveis plasmáticos de glicose, triglicerídeos, colesterol e AGL em ratos diabéticos induzidos com STZ.	<i>In vivo</i> : Redução de níveis plasmáticos de glicose, atenuação da atrofia testicular em ratos diabéticos induzidos com STZ..	<i>In vivo</i> : Reduziu os níveis plasmáticos de glicose de ratos diabéticos <i>In vitro</i> : Promoveu um aumento da expressão da enzima catalase, evidenciando assim, uma atenuação no estresse oxidativo.	<i>In vivo</i> : Redução dos níveis plasmáticos de glicose de ratos induzidos com STZ.	<i>In vitro</i> : Aumento da captação da glicose em adipócitos de ratos.

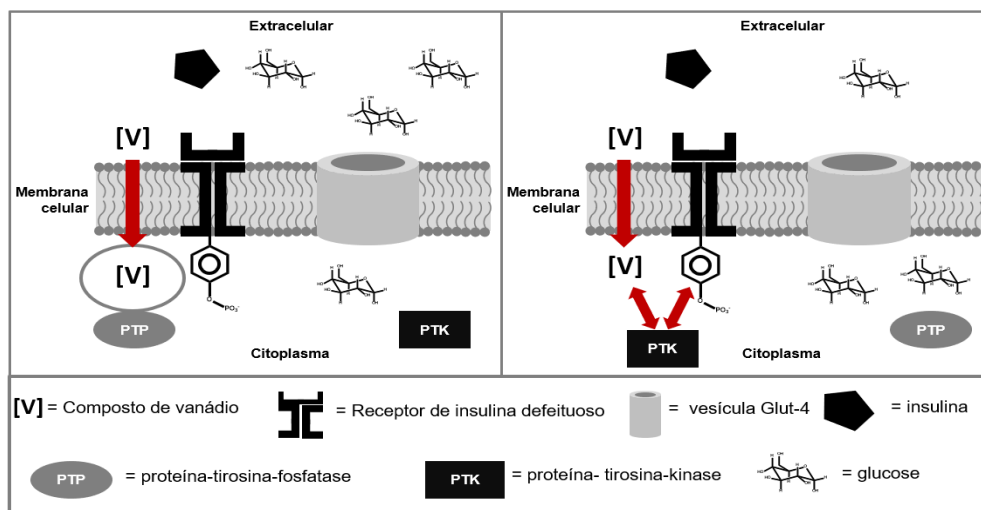
Fonte: Os autores (2024)



2.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPOSTOS DE VANÁDIO

O vanádio e seus compostos estimulam a captação da glicose pois, são potentes inibidores reversíveis da proteína tirosina fosfatase (PTP). Na **Figura 6** é apresentado um esquema representativo do mecanismo de ação anti-hiperglicemiante do vanádio e seus compostos a partir da inibição de proteínas tirosina fosfatases. Essa inibição resulta em uma estimulação indireta de fosforilação da tirosina e na ativação de uma família de substratos do receptor de insulina (IRS). Em seguida, uma cascata de reações sinalizadas por proteínas transmite o sinal do receptor em direção à translocação de vesículas contendo transportadores de glicose (GLUT4) do meio intracelular para a membrana plasmática. No fim desse processo, ocorrem reações de glicólise (metabolização da glicose), síntese de glicogênio e de proteínas, e observa-se uma redução da hiperglicemia em indivíduos diabéticos (Goldwasser *et al.*, 2000; Rehder, 2020).

Figura 6: Esquema representativo da inibição da proteína tirosina fosfatase (PTP) pelos compostos de vanádio, que resulta na ativação da PTK e translocação do GLUT4



Fonte: Os autores (2024)

Além dos efeitos biológicos supracitados, os compostos de vanádio também estimulam a síntese do glicogênio hepático (glicogênese), inibe a glicogenólise, translocação e expressão do transportador de glicose isoforma 4 (GLUT-4), inibem a



lipólise e a produção hepática de glicose (Crans, 2000). Todos esses mecanismos contribuem para a compreensão da atividade antidiabética e/ou anti-hiperglicemiante desempenhada por esses compostos.

Os compostos de vanádio também possuem efeito terapêutico na diminuição de altos níveis de triglicerídeos e colesterol, podendo atuar, em conjunto com atividade antidiabética, na atenuação de algumas doenças metabólicas como a dislipidemia (Tunali; Yanardag, 2006). Compostos como o acetilacetato de oxidovanádio(4+) - $[\text{VO}(\text{acac})_2]$, NaVO_3 (2) e BMOV (4) têm demonstrado aumento da captação de glicose a partir da ativação direta do IR em células de adipócitos e através da ativação de substratos como IRS-1 (substrato 1 do receptor de insulina) e GSK-3 (glicogênio sintase quinase-3). Quando esses substratos são ativados, a produção de transportador de glicose (GLUT-4) é estimulada no plasma de células 3T3-L1 de adipócitos, aumentando assim, a captação e oxidação da glicose e a normalização do perfil glicídico e lipídico. Outros estudos em andamento, sugerem que os compostos de vanádio também estimulam diferentes quinases como PI3K (fosfatidilinositol 3-quinases) e PDK (piruvato desidrogenase quinase), através da via AMPK (proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina) na cascata de sinalização da insulina (Treviño *et al.*, 2019). Por exemplo, Zhao e Yang (2013) mostraram que o complexo $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ foi eficaz na regulação dos níveis de receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR γ) em células β -pancreáticas de adipócitos. Quando esses receptores são regulados, a via AMPK é ativada na cascata de sinalização da insulina, e consequentemente, ocorre uma estimulação da expressão da adiponectina. Uma vez que a família da PPAR expressa papel importante na regulação do metabolismo glicídico, lipídico e inflamatório, então, a atividade biológica de compostos de vanádio também está relacionada com uma melhora no perfil lipídico dos pacientes e consequentemente, reduz o risco de doenças cardiovasculares.

Diversos estudos têm demonstrado que o tratamento de roedores com complexos de vanádio além de diminuir os níveis de hiperglicemia, também atenuaram os níveis séricos de colesterol e triglicerídeos no fígado, e, portanto, esses compostos também possuem potenciais efeitos anti-hiperlipemiantes/anti-hiperlipidêmicos e merecem ser investigados (Tunali; Yanardag, 2006; Willsky *et al.*, 2011). Os compostos de vanádio também exercem efeitos protetores em células, ou



seja, melhoram a dinâmica antioxidante do sistema. Por exemplo, os dipicolinatos de oxidovanádio(3+, 4+, 5+) e seus derivados apresentaram aumento na atividade antioxidante em células hepáticas humanas e de ratos induzidos com STZ, além de atenuar o estresse oxidativo em sistemas *in vitro*. Vale salientar que, a escolha dos ligantes tem papel fundamental nas propriedades dos complexos. Ligantes que possuem potencial antioxidante ou apresentam sistemas redox são mais passíveis de reduzir o caráter pró-oxidante desses do complexos no meio intracelular. Por exemplo, os complexos dipicolinatos de óxidovanádio(3+), (4+) e (5+) foram testados quanto ao potencial antidiabético e foi observado que o complexo dipicolinato de oxidovanádio(5+), $[V(5+)dipic]^-$ (**5**), exibiu uma melhor permeabilidade na membrana plasmática em comparação aos seus análogos $[V(3+)dipic]$ e $[V(4+)dipic]$, justificado pela atividade redox e alta hidrofobicidade (Willsky *et al.*, 2011).

2.2 COMPOSTOS DE VANÁDIO E RESISTÊNCIA À INSULINA (RI)

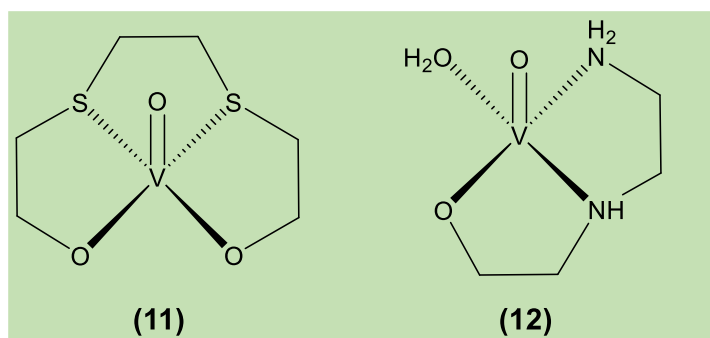
Como já descrito nesse capítulo, a resistência à insulina é uma condição em que as células do corpo não respondem adequadamente à ação da insulina, um hormônio produzido pelo pâncreas. A insulina desempenha um papel fundamental no controle dos níveis de glicose no sangue, permitindo que as células absorvam a glicose da corrente sanguínea para ser utilizada como energia. Os compostos de vanádio têm sido estudados pelas suas propriedades no tratamento da resistência à insulina e DM. Alguns autores têm sugerido que os compostos de vanádio podem melhorar a sensibilidade à insulina e a captação de glicose pelas células, ajudando a reduzir os níveis elevados glicose plasmática no sangue associados à resistência à insulina (Crans, 2000). No entanto, é importante notar que a pesquisa sobre o uso de compostos de vanádio como tratamento para a resistência à insulina e seus mecanismos de ação ainda está não foi definitivamente estabelecido.

Lima *et al.* (2023) e Silva (2023) desenvolveram dois complexos que demonstraram atenuação do quadro de resistência à insulina em modelo *in vivo*. Esses compostos codificados como $[VO(OCdT)]$, $Ocdt = 1,8$ -octanodiol (**11**) (Lima *et al.*, 2023; Batista *et al.*, 2024) e $[VO(END)]$, $end = N$ -(2-hidroxi-etil)etilenodiamino (**12**) (Silva *et al.*, 2023) reduziram a resistência à insulina e melhoraram a tolerância oral à



glicose em um modelo animal de camundongos com RI, induzido por dexametasona (**Figura 7**). O complexo [VO(OCDT)] foi capaz de promover uma redução da glicose plasmática e melhora no perfil lipídico em ratos diabéticos induzidos por streptozotocina (STZ), em um modelo de DM1. Além disso, observou-se que os complexos melhoraram o quadro de dislipidemia, assim como atenuou a esteatose hepática, provavelmente em decorrência da melhora na sensibilidade periférica à insulina e ações antioxidantes (Lima *et al.*, 2022). Portanto, os dados até então têm demonstrado que o uso de complexos de vanádio pode ser uma alternativa para minimizar os efeitos colaterais dos glicocorticoides no metabolismo glicídico, lipídico e proteico de pacientes portadores de hipercortisolismo ou que necessitem utilizar de terapia à base de glicocorticoides exógenos de forma prolongada ou em altas doses (Batista *et al.*, 2024).

Figura 7: Estrutura dos complexos de vanádio [VO(OCDT)], Ocdt = 1,8-octanodiol (11) e [VO(END)], end = N-(2-hidroxietil)etilenodiamino (12)



Fonte: Os autores (2024)

2.3 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

O maior obstáculo para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos baseados em vanádio, no entanto, refere-se à toxicidade e biodisponibilidade desses compostos. O uso de ligantes orgânicos na síntese de complexos de vanádio constitui-se em uma das principais estratégias utilizadas para superar essas limitações, pois, os complexos de vanádio(4+) e (5+) geralmente apresentam elevada compatibilidade celular devido ao controle no equilíbrio entre a natureza hidrofílica e hidrofóbica e, portanto, tendência de menor toxicidade. Os complexos BMOV e BEOV na primeira



década de 2000 avançaram os estudos clínicos, no entanto, devido a alguns efeitos renais causados aos pacientes, combinado à expiração da patente para o uso clínico, a investigação desses compostos foi descontinuada (Mjos; Orvig, 2014). Na vanguarda da utilização de compostos de vanádio no diabetes, os pesquisadores estão em uma corrida científica com o objetivo de desenvolver novos compostos de vanádio com alta atividade antidiabética com mínimo de efeitos colaterais, optando-se por utilizar de estratégias sintéticas consolidadas como escolha de ligantes, potencial redox e alta biodisponibilidade.

Apesar do longo progresso realizado por grupos de pesquisa sobre os benefícios dos compostos de vanádio no tratamento do DM, refletido no vasto número de artigos que afirmam a potencial atividade do sulfato de oxidovanádio(4+) no controle de glicemia *in vivo*, esse composto ainda não foi aprovado para uso clínico no DM pelas agências regulamentadoras como a FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) ou ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Atualmente, esse sal de vanádio é utilizado como um aditivo/suplemento alimentar e encontra-se disponível para a compra em lojas de suplementação para atletas (Scior *et al.*, 2016). A venda desse composto como um suplemento alimentar abre brechas na legislação do mercado farmacêutico, e parece ser o caminho mais viável, até que mais estudos sejam realizados para comprovar a eficácia farmacológica desse (Crans *et al.*, 2019). No centro desse impasse, vale salientar que o desinteresse em pesquisar compostos de vanádio para o tratamento do diabetes por parte das grandes companhias farmacêuticas, que defendem o argumento que um fármaco tão eficiente e economicamente viável como a insulina nunca seria substituído por nenhum outro composto (Scior *et al.*, 2016). Por outro lado, os pesquisadores defendem a utilização do vanádio como uma alternativa terapêutica, com resultados científicos que comprovam sua eficácia, tanto para o DM1, e especialmente para os casos em que há uma resistência à ação da insulina, ou em conjunto com outros antidiabéticos orais para o tratamento da DM2.

Dessa forma, o uso de complexos de oxidovanádio(4+) tem se apresentado como uma alternativa viável na obtenção de novos candidatos a fármacos que apresentem ação antidiabética (Belian *et al.*, 2017; Belian *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2023). Esses compostos apresentaram redução de glicemia plasmática em níveis



comparáveis à insulina, aumento na síntese de glicogênio, atenuação da dislipidemia diabética e redução do estresse oxidativo, que foram superiores à resultados de compostos de coordenação de vanádio já descritos na literatura. Alguns complexos destacam-se, como o [VO(BHED)], onde BHED = N, N' bishidroxietileno diamino, que apresentou efeito protetor ao sistema reprodutor masculino, através da redução na atrofia testicular, portanto, observa-se que além de atuar no metabolismo da glicose, os compostos de vanádio são capazes de atenuar os efeitos colaterais e comorbidades provocados pelo diabetes (Lima *et al.*, 2020). Encorajados pela redução significativa da hiperglicemia dos animais tratados com esses protótipos de fármacos, e efeitos positivos sobre perfil lipídico e atrofia testicular, o que não são constantemente observados em complexos de vanádio descritos na literatura, observou-se que o uso de estratégias sintéticas, como a utilização de ligantes podantes foi eficaz para potencializar a atividade e diminuir a toxicidade desses complexos em relação aos sais de vanádio (Lima *et al.*, 2020; Lima *et al.*, 2023).

3. COMPLEXOS DE CROMO

O cromo ocorre na forma natural como dois íons majoritariamente, apresentando características distintas de acordo com sua especiação química. O íon Cr^{6+} é potencialmente tóxico em níveis traço, sendo considerado um agente mutagênico e carcinogênico (Islam *et al.*, 2022; Kekes; Kolliopoulos; Tzia, 2021; Maddaloni; Alessandri; Vassalini, 2022). Em contrapartida, o Cr^{3+} considerado um micronutriente tem despertado interesse da indústria farmacológica, incitando o desenvolvimento de pesquisas no que versa sobre sua aplicação como suplemento alimentar para o tratamento do diabetes e síndromes metabólicas associadas (Morvaridzadeh *et al.*, 2022; Othman *et al.*, 2021).

Uma suplementação adequada à base de cromo se mostra essencial ao controle dos níveis de insulina, de glicose, do colesterol (LDL e HDL) e de triglicerídeos, sendo que o decréscimo significativo dos níveis supracitados se mostra marcadores biológicos de síndromes metabólicas e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (Dong *et al.*, 2021). Os ciclos metabólicos que possuem contribuições benéficas, influenciadas pela presença de Cr^{3+} , são proteínas, lipídios e, em maior proporção,



carboidratos; todos esses apresentando embasamento científico descrito na literatura (Asbaghi *et al.*, 2021; Imanparast *et al.*, 2020), os quais serão descritos a seguir.

3.1 MECANISMOS DE AÇÃO DOS COMPLEXOS DE CROMO

Os mecanismos de atuação do cromo no meio biológico apresentam diversas rotas de ação de complexidade intrínseca (Holappa *et al.*, 2021). Alguns estudos descrevem propostas da farmacodinâmica da espécie trivalente de cromo no meio biológico. Os resultados mais expressivos de atuação do cromo são obtidos no metabolismo de carboidratos. A deficiência de cromo no organismo acarreta o comprometimento da ação da insulina, o que tende a ocasionar uma redução na captação de glicose pelas células, contribuindo para a elevação dos níveis de glicose no sangue e tendências para o desenvolvimento da resistência à insulina e o DM2 (Costa; Cabral; Carvalho, 2022).

Na literatura podem ser encontradas evidências científicas sobre atuação do cromo no mecanismo de ação da insulina, atuando como cofator. As etapas envolvem a elevação dos receptores de insulina, modificação na ligação entre a insulina e seu receptor, aumento da internalização da insulina e ativação da translocação dos transportadores de glicose (Costa; Cabral; Carvalho, 2022).

Estudos evidenciam que a espécie trivalente possui função significativa na homeostase da glicose por meio da potencialização da insulina, sendo baseada na sinestesia entre complexos formados por Cr^{3+} e ligantes orgânicos, como o ácido nicotínico, ácido glutâmico, cisteína e glicina, denominados por fator de tolerância à glicose (FTG), sendo estes agentes dietéticos essenciais (Shahinfar *et al.*, 2020; Tarrahi *et al.*, 2021). Somado a isso, Peng e Yang (2015) relatam que compostos à base de cromo promovem ligações entre peptídeos sensíveis à insulina e o receptor hormonal, acentuando a atividade do receptor de insulina (IRS-1), levando a um aumento do sinal de translocação do transportador de glicose (GLUT-4), desse modo, diminuindo os níveis de açúcar no sangue. Akhtar *et al.* (2018) e Holappa *et al.* (2021) destacaram que o cromo estimula as reações de fosforilação catalisadas pela tirosina quinase, que viabiliza a ativação da ligação da insulina ao receptor por sua porção alfa em decorrência de reações sequenciais. Além disso, Staniek e Krejpcio (2009)



expõe em seu estudo que o acréscimo de triptofano no meio intracelular, devido a atividade do cromo trivalente no canal da insulina, intensifica a síntese de serotonina no cérebro, mostrando melhorias em quadros de compulsão alimentar e depressão.

A ação hipolipidêmica do cromo é descrita em alguns trabalhos, com a neutralização espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs), comportamento explicado devido às suas propriedades antioxidantes, sendo esses efeitos benéficos e importantes para pacientes com DM2 (Asbaghi *et al.*, 2021; Brownley *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2022).

O papel dos micronutrientes antioxidantes para a prevenção de complicações da síndrome metabólica e do diabetes é crucial. Estudos têm demonstrado que a suplementação adequada de cromo apresenta relevância no combate de distúrbios metabólicos que levam à resistência periférica à insulina, por meio da atuação na diminuição do estresse oxidativo do retículo endoplasmático (ERE) (Holappa *et al.*, 2021).

As vantagens nutricionais atreladas à ingestão de cromo viabilizaram a prescrição de suplementos à base desse metal em sua forma trivalente, como exemplo, podem ser citados os sais de Cr^{3+} que são comercializados como suplementação alimentar em alguns países, na forma do picolinato de cromo (Peng; Yang, 2015; Zhang *et al.*, 2021). Os primeiros suplementos de cromo a serem amplamente comercializados foram sais, como o $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, porém a sua baixa absorção, com valores de absorção de 0,5-1,3% da dose administrada por gavagem oral, atrelada a baixa solubilidade do cátion no meio fisiológico, justificou a necessidade do desenvolvimento de novos compostos com maior solubilidade, além de explorar os efeitos sinérgicos de seus componentes buscando aprimorar sua farmacodinâmica (Clodfelder *et al.*, 2005).

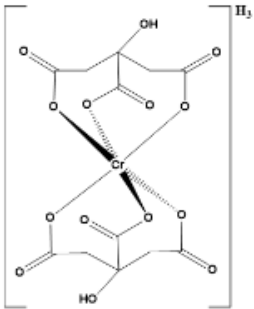
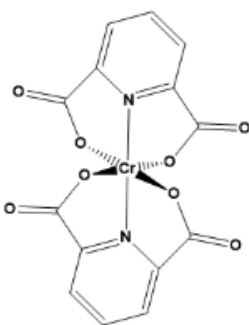
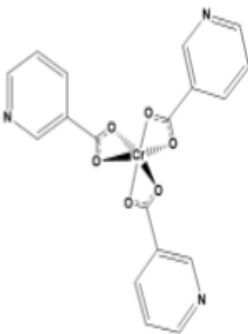
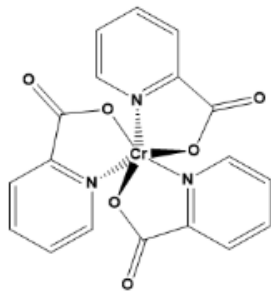
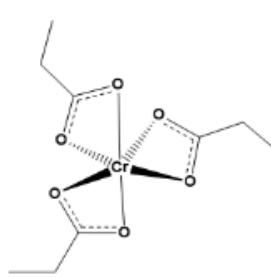
Alguns cientistas têm considerado a possibilidade de sinestesia de efeito bioquímico como uma ferramenta para a síntese de novas drogas antidiabéticas, incluindo aquelas à base de cromo. Portanto, a seleção de ligantes que já possuem atividade biológica conhecida, torna-se um fator decisivo na formulação de potenciais complexos de cromo trivalente. Algumas formulações de complexos de cromo, como centro ácido, e ligantes orgânicos são descritas na literatura, tornando possível a observação de seus efeitos biológicos, trazendo para a comunidade científica uma



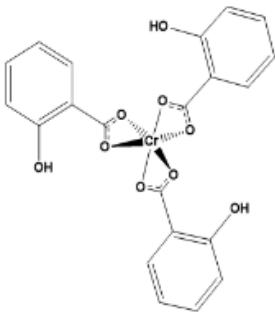
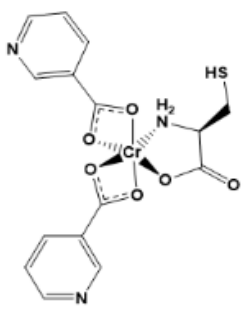
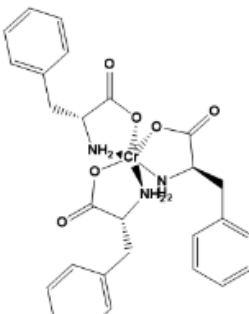
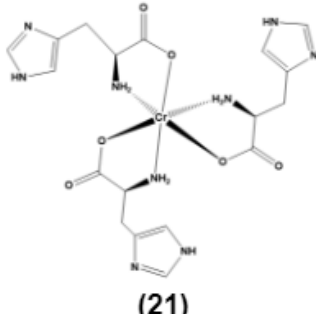
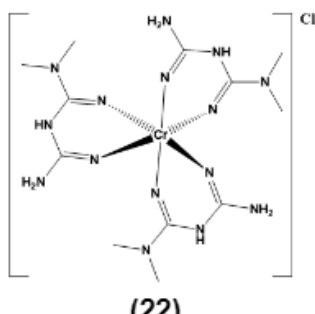
alternativa inovadora frente aos fármacos já comercializados. Algumas informações relevantes sobre compostos de cromo e seus efeitos biológicos, atrelados a síndromes metabólicas e suas comorbidades, são resumidas no **Quadro 2**.



Quadro 2: Exemplos dos principais complexos de cromo, e seus respectivos efeitos biológicos *in vitro* e *in vivo*

Complexos	[Cr(Cit) ₂], cit = ácido cítrico	[Cr(DiPic) ₂], Dipic = ácido dipicolínico	[Cr(Nic) ₃], Nic = ácido nicotínico	[Cr(Pic) ₃], Pic = ácido picolínico	[Cr(Prop) ₃], Prop = ácido propiônico
Estrutura química					
Efeitos biológicos	<i>In vivo</i> : Redução significativa no nível de triglicerídeos.	<i>In vivo</i> : Elevada ação antioxidante.	<i>In vitro</i> : Melhoria na translocação de GLUT-4; Diminuição dos níveis de colesterol e triglicerídeos plasmáticos.	<i>In vivo</i> : Ação antioxidante/combate ao estresse oxidativo; Atividade anti hiperglicêmica.	<i>In vitro</i> : Elevada taxa de absorção (40-60%).
Referência	Li <i>et al.</i> (2011); Liang <i>et al.</i> (2022).	Drzeżdżon <i>et al.</i> , (2019).	Peng; Yang (2015).	Imanparast <i>et al.</i> (2020), Peng; Yang, (2015); Shahinfar <i>et al.</i> (2020).	Staniek; Krejpcio; Wieczorek (2016); Staniek; Wójciak (2018)



Complexos	$[\text{Cr}(\text{Salic})_3]$, Salic = Ácido salicílico	$[\text{Cr}(\text{Nic})_2(\text{Cis})]$, Nic = nicotinato, Cis = cisteína	$[\text{Cr}(\text{Fen})_3]$, Fen = D-fenilalanina	$[\text{Cr}(\text{His})_3]$, His = histidina	$[\text{Cr}(\text{Met})_3]\text{Cl}_3$, Met = metformina
Estrutura química	 (18)	 (19)	 (20)	 (21)	 (22)
Efeitos biológicos	<i>In vivo</i> : Redução dos níveis de glicose no sangue, triglicerídeos e ácidos graxos.	<i>In vitro</i> : Redução do nível da peroxidação lipídica; ação efetiva em proteínas carboniladas.	<i>In vitro</i> : Aumento da sensibilidade à insulina; <i>In vivo</i> : Redução de níveis de colesterol total em camundongos.	<i>In vivo</i> : Diminuição de colesterol, triglicerídeos, LDL e HDL; elevado nível de absorção.	<i>In vivo</i> : Diminuição dos níveis de glicose; Baixo índice de mortalidade dos animais testados.
Referências	Liu <i>et al.</i> (2015); Peng; Yang (2015).	Jain <i>et al.</i> (2012); Kooshki <i>et al.</i> (2021).	Peng; Yang (2015).	Sahin <i>et al.</i> (2021).	Adam <i>et al.</i> (2015); Dong <i>et al.</i> (2021); Mahmoud <i>et al.</i> (2016).

Fonte: Os autores (2024)



3.2 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Atualmente, considerando os benefícios farmacológicos e nutricionais do Cr^{3+} , é recomendado o uso de suplementos contendo este metal como uma abordagem para tratar síndromes metabólicas recorrentes, tais como obesidade, diabetes e RI, na forma do picolinato de cromo – $\text{Cr}(\text{Pic})_3$. Esse suplemento é vendido a nível mundial, na forma de cápsulas na concentração 100 mcg, e tem sido bastante aceito pelos consumidores, uma vez que, contribui para a redução do apetite e compulsão alimentar, podendo favorecer a perda de peso, devendo ser usado com indicação do médico ou do nutricionista, associado à prática de exercícios físicos e a uma dieta balanceada. Além disso, outros suplementos têm associado o uso do picolinato de cromo a outros metais, tais como o Triglucomin®, um suplemento para perda de peso e diabetes, que tem na sua composição vanádio, cromo, e ácido alfa lipóico.

Embora o cromo, especialmente na forma Cr^{3+} , tenha aplicabilidade farmacológica em pequenas quantidades, a exposição excessiva pode ser tóxica. Por isso, dentre os principais desafios de sua aplicação na clínica, destaca-se a toxicidade desse metal. A toxicidade do cromo para os seres humanos está diretamente relacionada à exposição por meio da inalação, ingestão ou contato dérmico. Os impactos da contaminação por cromo em humanos se manifestam como problemas respiratórios, a citar asma, tosse, falta de ar, coriza, necrose do septo nasal; especialmente em regiões industriais com concentrações de até 60 vezes superiores às do ambiente externo.

No trato gastrointestinal, a ingestão de Cr^{6+} pode causar irritações, úlceras e anemia. Estudos com animais indicam o cromo hexavalente causa danos ao sistema reprodutor masculino, incluindo a produção de espermatozoides. Além disso, foram relatados problemas como reações alérgicas, câncer, doenças cardiovasculares, neurológicas e falência de órgãos em diversos seres vivos, ressaltando os riscos associados à exposição prolongada ao cromo. A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) e o 11º Relatório do Programa Nacional de Toxicologia categorizam o Cr^{6+} como um carcinógeno humano do grupo 1. Isso significa que o cromo hexavalente está associado ao



desenvolvimento de câncer em seres humanos. Tipos específicos de câncer, como pulmonar, gástrico e do trato intestinal, foram identificados como relacionados à exposição a compostos de cromo hexavalente. Além disso, há evidências que indicam o cromo como agente mutagênico, sendo transportado do meio extracelular para o interior da célula por meio do mecanismo de transporte de ânion. Sendo assim, os desafios relacionados à toxicidade, biodisponibilidade e dosagem devem ser esclarecidos, para que esses compostos possam ser utilizados na clínica.

4. COMPLEXOS DE ZINCO

O íon Zn^{2+} é encontrado como regulador estrutural e catalítico de muitas proteínas, além de representar um papel importante na expressão gênica, respostas imunes e ações antioxidantes (Costa; Sarmento-Ribeiro; Gonçalves, 2023). Para além das funções endógenas, os complexos de zinco são amplamente utilizados para diversas atividades biológicas, tais como antiviral (Kiimel *et al.*, 1990), antibacteriana (Almoudi *et al.*, 2018), anticâncer (Pellei *et al.*, 2021), e anti-hiperglicemiante/antidiabética, presente tema do tópico em questão. A partir de estudos que se originaram da descoberta da insulina, Scott e Fisher empreenderam esforços para elucidar a razão subjacente à escassez de insulina nas células pancreáticas. Analisando células de indivíduos com diabetes foram identificadas reduções significativas no teor de zinco nas células pancreáticas que chegaram à 50%. Isso sugeriu, de maneira precoce, uma possível conexão entre o zinco – insulina – diabetes *mellitus* (Scott; Fisher, 1938).

Em testes com coelhos diabéticos induzidos por aloxana, observou-se um aumento na excreção de zinco, quantificado nas fezes e, principalmente, na urina (Pidduck; Wren; Evans, 1970). Esse achado está em consonância com pesquisas pioneiras realizadas por Rutman e colaboradores em 1965, que já haviam identificado a presença de zinco na urina de ratos *Wistar* diabéticos (Rutman *et al.*, 1965). A hiperezincúria foi associada à DM nos estudos de Pidduck e colaboradores, uma vez que a concentração de zinco na urina do grupo



diabético mostrou-se significativamente mais elevada em comparação com o grupo controle. A causa dessa excreção de zinco ainda não era compreendida na época, mas as disfunções pareciam estar de alguma forma relacionadas.

Em pesquisas envolvendo cães, conduzidas por Kinlaw e colaboradores, foi observado que os níveis séricos de zinco estavam elevados no grupo de pacientes diabéticos em comparação com o grupo de controle (Kinlaw *et al.*, 1983). Isso fortaleceu a indicação de uma correlação única, sugerindo que o zinco estava de alguma forma ligado à insulina e ao desenvolvimento do diabetes do tipo 2 (DM2). Em 1994, *Zalewski et al.* apresentaram evidências de que o zinco poderia estar associado a diabetes por meio de testes *in vitro*. Através de análise de fluorescência foi possível demonstrar a presença de zinco nas ilhotas pancreáticas, corroborando que a homeostase do zinco se correlaciona com a síntese, armazenamento e secreção da insulina pelas células β -pancreáticas (Zalewski *et al.*, 1994).

Estudos também demonstraram que a suplementação de zinco influenciava a cicatrização de neuropatia diabética, indicando uma possível ligação entre o uso de sulfato de zinco e a doença (Gupta *et al.*, 1998). Além disso, pesquisas com compostos contendo zinco, realizadas *in vitro* e *in vivo*, especificamente voltadas para o tratamento do diabetes, começaram a demonstrar resultados promissores na redução dos níveis glicêmicos.

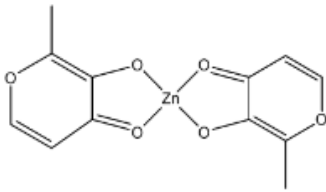
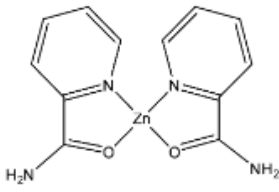
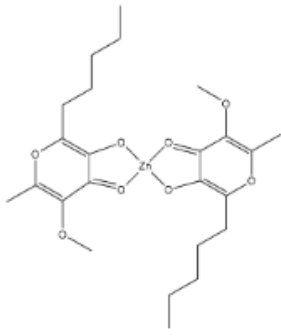
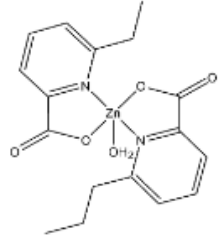
Os complexos de zinco testados *in vitro* apresentaram inibição de atividade de liberação de ácidos graxos livres, ativação da sinalização da cascata de sinais da proteína quinase B (Akt/PKB) e fosforilação, resultando na abertura do transportador de glicose 4 (GLUT4), assim como, redução de índices glicêmicos (Fujimoto; Yasui; Yoshikawa, 2013; Karmaker *et al.*, 2009; Kojima *et al.*, 2005; Nishiguchi; Yoshikawa; Yasui, 2017; Ueda *et al.*, 2002; Yoshikawa *et al.*, 2001; Adachi *et al.*, 2004; Naito; Yoshikawa; Yasui, 2011). Em testes *in vivo*, alguns compostos de Zn^{2+} apresentaram atividade na redução dos níveis séricos de glicose sanguínea, bem como redução de índices lipêmicos, além do aumento de tolerância à glicose. Em testes com nanopartículas de óxido de zinco (ZnO-NPs) ocorreu o aumento de resposta da glucoquinase, receptores de insulina e GLUT2 (Alkaladi; Abdelazim; Afifi, 2014), bem como a ação das ZnO-NPs na



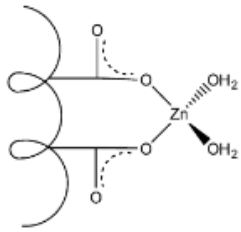
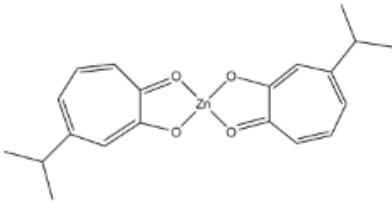
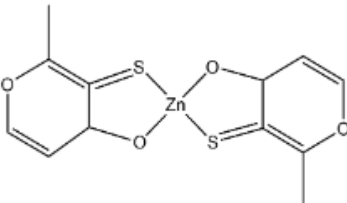
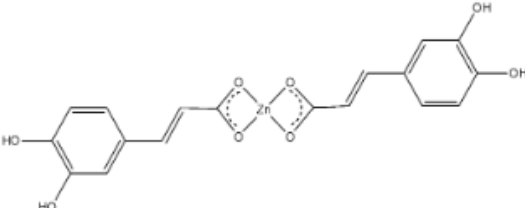
inibição das enzimas α -amilase em doses altas de compostos de zinco (Rehman *et al.*, 2023). O **Quadro 3** apresenta estruturas de complexos de zinco e seus efeitos biológicos na DM e outras doenças metabólicas, *in vitro* e *in vivo*.



Quadro 3: Exemplos dos principais complexos de zinco, e seus respectivos efeitos biológicos *in vitro* e *in vivo*

Composto s de coordenaçã o	$[Zn(ma)_2]$, ma = Bis(maltolato)	$[Zn(pa)_2]$, pa = 2-picolinamida	$[Zn(alx)_2]$, alx = Bis(allixinato)	$[Zn(6epa)_2]$, 6epa = 6-etilpicolinato-
Estrutura química	 (23)	 (24)	 (25)	 (26)
Efeitos biológicos	<i>In vitro</i> : Melhoria da resistência à insulina e aumento de tolerância à glicose	<i>In vitro</i> : Efeito inibitório de liberação de ácidos graxos livres <i>In vivo</i> : Redução de níveis glicêmicos e Hemoglobina Glicada (Hb1Ac)	<i>In vitro</i> : Indutor de captação de glicose <i>In vivo</i> : Redução de níveis glicêmicos, Hb1Ac, triglicerídeos, leptina e insulina	<i>In vitro</i> : Efeito inibitório de liberação de ácidos graxos livres <i>In vivo</i> : Redução de níveis glicêmicos a níveis normoglicêmicos, redução nos índices de Hb1Ac e colesterol total
Referência	Yoshikawa <i>et al.</i> (2001).	Ueda <i>et al.</i> (2002).	Adachi <i>et al.</i> (2004).	Kojima <i>et al.</i> (2005).



Compostos de coordenação	$[Zn(\gamma\text{-pga})]$, $\gamma\text{-pga}$ = Ácido poli γ -glutâmico	$[Zn(hnk)_2]$, hnk = di(hinokitiol)	$[Zn(hmpt)_2]$, hmpt = Di-(3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-tiona)	$[Zn(\text{ácidocafeico})_2]$, cafeico-zinco(2+) di-ácido
Estrutura química	 (27)	 (28)	 (29)	 (30)
Efeitos biológicos	<i>In vitro</i> : Efeito inibitório de ácidos graxos livres, captação de glucose nos adipócitos <i>In vivo</i> : Redução de níveis glicêmicos à níveis normoglicêmicos, redução nos índices de Hb1Ac, diminuição de tolerância à glucose	<i>In vivo</i> : Potencial anti-hiperglicemiante com aumento de sinalização de insulina. <i>In vitro</i> : Fosforilação de AKt/PKB e aumento de captação de glucose	<i>In vitro</i> : Inibitório de ácidos graxos livres, efeitos de captação de glucose <i>In vivo</i> : Atividade antidiabética; Diminuição de níveis de glicemia, Hb1Ac, normalização da secreção da insulina	<i>In vitro</i> : Eliminação de radicais, atividade inibitória de α -glucosidase e α -amilase. Inibição da peroxidação lipídica e da depleção de GSH nos hepatócitos. <i>In vivo</i> : Ação antidiabética e hepatoprotetor; Aumento da glicemia, melhora do controle glicêmico, aumento do armazenamento de glicogênio e modulação da atividade de enzimas e/ou proteínas envolvidas na sinalização da insulina, melhora no estresse oxidativo.
Referência	Karmaker <i>et al.</i> (2009).	Naito; Yoshikawa; Yasui, (2011).	Nishiguchi; Yoshikawa; Yasui (2017).	Matowane <i>et al.</i> (2023).

Fonte: Os autores (2024)



4.1 MECANISMOS DE AÇÃO DOS COMPLEXOS DE ZINCO

Os complexos de zinco são explorados através de diferentes mecanismos antidiabéticos, os quais atuam através de várias proteínas e enzimas. Este estudo é fundamental para compreender o potencial uso desses complexos no tratamento do diabetes *mellitus*. Uma das respostas ao tratamento com compostos de Zn^{2+} envolve a modulação de mecanismos celulares relacionados à utilização da glicose. Isso inclui a inibição da glutatona redutase (GSR), que resulta na redução da glutatona reduzida (GSH) e no aumento da glicose oxidada, consequentemente aumentando a captação de glicose pelas células (May; Contoreggi, 1982).

Além desse mecanismo, existem outras abordagens para o aproveitamento da glicose mediado por compostos de zinco. Isso inclui o impacto do zinco na sinalização da insulina e na manutenção dos transportadores de glicose, que inicia a fosforilação de sítios β no receptor de insulina e sinaliza a proteína regulatória p85 da fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K). Com isso, ocorre a fosforilação do sítio dependente de fosfoinositídeo 1-quinase (PDK1) e a serina quinase ativa a serina-treonina quinase/proteína quinase B (Akt/PKB). Esses processos resultam na translocação do transportador de glicose GLUT4 e na inibição do glicogênio sintase 3-quinase (GSK-3), permitindo a ativação da enzima glicogênio sintase nos adipócitos, a translocação do GLUT4 para a superfície celular e a promoção do metabolismo da glicose (Tang; Shay, 2001).

Além disso, o zinco pode inibir as proteínas tirosinafosfatases (PTP1B), fosforilando também as tirosinas nos sítios β do receptor de insulina. Isso amplifica o sinal, desencadeando uma cascata de eventos para a utilização da glicose, o que leva à translocação do GLUT-4 e sua migração para a membrana plasmática para a entrada de glicose. Os mecanismos demonstram a complexidade e a variedade das vias metabólicas pelos quais os compostos de zinco podem contribuir para o controle da glicose e, consequentemente, para o tratamento do DM.

4.2 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Os complexos de zinco têm demonstrado benefícios na redução do diabetes,



proteção do fígado e várias outras ações benéficas para a saúde humana. Além disso, o zinco desempenha um papel essencial em diversas vias de sinalização do organismo (Jomova *et al.*, 2022). No entanto, o excesso de zinco no corpo pode ser prejudicial, especialmente em concentrações celulares elevadas, uma vez que pode comprometer o sistema imunológico. Rink e Kirchner (2000) observaram que níveis acima de $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ resultaram em inibição, em vez de estímulo, das células de defesa, afetando assim a imunidade. Portanto, é fundamental determinar as doses ideais de compostos contendo zinco para qualquer tipo de tratamento.

O estudo de Jansen e colaboradores, e, Barman e Srinivasan, destacam a influência do zinco em vários processos relacionados ao desenvolvimento e progressão do diabetes *mellitus*, enfatizando a sua possível contribuição, quando administrado em doses elevadas, para o desenvolvimento da doença (Jansen; Karges; Rink, 2009; Barman; Srinivasan, 2022). Isso abre novas perspectivas no diagnóstico, prevenção e tratamento do DM, com base no entendimento da perturbação da homeostase do zinco.

5. COMPLEXOS DE MANGANÊS

O manganês (Mn) é um elemento de transição interna, de vasta especiação química, tendo em vista os possíveis números de oxidação deste metal. A valência do Mn pode variar de $2+$ à $7+$, onde os estados intermediários $3+$; $4+$; $6+$ são os menos estáveis enquanto as espécies hipo- e hipervalentes são as mais encontradas (Rakhtshah; Shirkhanloo; Dehghani-Mobarake, 2022).

O Mn é muito conhecido por seu emprego como agente oxidante em diversos processos industriais, na forma de KMnO_4 , principalmente no setor têxtil. Resíduos de permanganato ou dióxido de manganês($4+$) apresentam elevados riscos à saúde e seus manuseios e tratamentos requerem etapas complexas e laboriosas (Alam, 2020). Entretanto, outras formas iônicas deste metal, especificamente Mn^{2+} e Mn^{6+} , vêm sendo empregadas em estudos biológicos, enfatizando a maior relevância desses cátions no controle do diabetes *mellitus* (DM).

Em um quadro severo de hiperglicemia de um indivíduo é percebido um desequilíbrio natural no teor de alguns micronutrientes no corpo, levando à conclusão



de que o DM tem impacto direto na concentração dos metais de transição bioativos no corpo. Esse fenômeno pode se dar pelo acionamento de enzimas/cofatores e/ou receptor de íons que ocasionam no desequilíbrio dessas espécies no sangue, ou seja, uma maior ingestão de manganês na alimentação tem demonstrado efeitos benéficos no controle de diabetes em ensaios *in vivo* (Kazi *et al.*, 2008).

O controle do DM pode ser feito por agentes hipoglicemiantes, práticas regulares de atividades físicas e alimentação adequada. Os principais alimentos que funcionam como fontes de Mn são os grãos, pão, arroz e chá verde (Eshak *et al.*, 2021). Após a completa absorção de manganês, este é convertido em seus derivados bioativos, que apresentam importantes papéis fisiológicos para o ser humano. Enzimas ativadas na presença de manganês desempenham funções importantes no metabolismo de colesterol, aminoácidos e carboidratos (majoritariamente a glicose), também sendo necessária para a produção e liberação de insulina (Siddiqui; Bawazeer; Scaria Joy, 2014). Dentre as enzimas ativadas pelo manganês temos a arginase, piruvato-carboxilase, fosfoenolpiruvato-carboxilase, e glutamina-sintase, além da superóxidodismutase dependente de Mn (MnSOD), que inicia suas funções após a entrada no manganês no sítio mitocondrial da célula (Lee *et al.*, 2013). Outros benefícios da ingestão de Mn é o auxílio na produção de tecido ósseo e no combate de espécies reativas de oxigênio (ERO) no corpo (Zheng *et al.*, 2022).

Devido às propriedades demonstradas pelo manganês no controle glicêmico de paciente diabéticos, sais e complexos de Mn^{2+} e Mn^{6+} vêm sendo empregadas como tratamento oral viável para a remediação dos efeitos colaterais desse quadro clínico crônico (Lee *et al.*, 2013).

Surpreendentemente, os efeitos biológicos causados pelo Mn bi- e hexavalentes permite aplicá-los nos tratamentos tanto de diabetes tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). O efeito antihiperglicêmico causado pelo manganês, torna essa classe de complexos, promissores candidatos ao tratamento de DM2. Os compostos de Mn^{2+} são capazes de “mimetizar” o Ca^{2+} , adentrando nos canais de cálcio controlados por diferença de potencial, chegando às células β -produtoras de insulina e aprimorando o receptor IR-1. Em decorrência disso, a performance foi melhorada, levando a uma “reversão” do que é naturalmente visto na doença autoimune (Kershaw *et al.*, 2019).

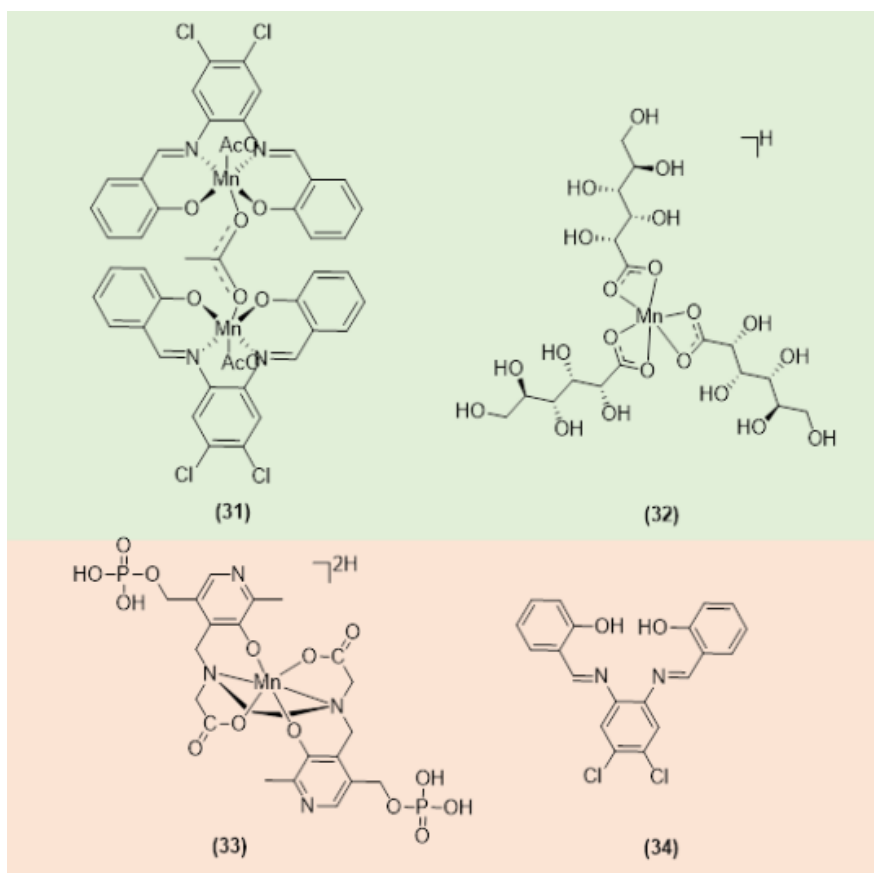
Novos complexos de manganês vêm sendo desenvolvidos como potenciais



agentes no combate ao diabetes *mellitus*. Nesses ensaios, o MnCl_2 é empregado como “padrão”, e novas estruturas contendo Mn vão ser avaliadas em experimentos *in vivo* e *in vitro* (Zhu *et al.*, 2018), como complexos de Mn^{2+} e glutamato (glu) (32), dipiridoxildifosfato (DPDF) (33) e 2,2'-((1E,1'E)-((4,5-dicloro-1,2-fenileno)bis(azaneylilideno))bis(metanoililideno))difeno (DFMD) (34) (Kershaw *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2018) (**Figura 8**).

Um estudo de toxicidade aguda do composto $[\text{Mn}(\text{DFMD})_2(\text{AcO})_2]_n$ (31), na dose 5 g kg^{-1} , demonstrou que os animais tratados não apresentaram quaisquer anomalias, alterações comportamentais, alterações de peso corporal ou morte, indicando ausência de toxicidade *in vivo*. Os resultados obtidos assemelharam-se aos vistos no grupo tratado com metformina (250 mg kg^{-1}) em camundongos diabéticos induzidos com aloxana (Zhu *et al.*, 2018).

Figura 8: Estruturas químicas dos complexos de Mn^{2+} com propriedades antidiabéticas: $[\text{Mn}(\text{DFMD})_2(\text{AcO})_2]_n$ (31), $\text{H}[\text{Mn}(\text{glu})_3]$ (32), Mangafodipir, $\text{H}_2[\text{Mn}(\text{DPDF})_2]$ (33) e 2,2'-((1E,1'E)-((4,5-dicloro-1,2-fenileno)bis(azanililideno))bis(metanililideno))difeno (34)



Fonte: Os autores (2024)



5.1 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

O uso de manganês no tratamento do diabetes *mellitus* teve um início com resultados antagônicos aos dias atuais, o que tem limitado a sua aplicabilidade na clínica. Estudos da década de 90 sugeriram que a presença do manganês poderia estar relacionada ao risco de desenvolvimento do DM. Experimentos em animais e cultura celular indicaram que níveis baixos de manganês podem levar a uma síntese deficiente de insulina no pâncreas, além de prejudicar o transporte e o metabolismo da glicose nas células adiposas, processos cruciais para o desenvolvimento do diabetes.

Embora vários estudos populacionais tenham abordado a associação entre o manganês e diabetes, os resultados foram inconsistentes. No entanto, recentemente, o uso de manganês e seus compostos têm sido correlacionado a uma redução no risco evolução do quadro crônico do diabetes. Uma maior ingestão de manganês está diretamente ligada a um menor risco de DM2, independentemente dos fatores de risco conhecidos anteriormente para o paciente. Após uma avaliação criteriosa da segurança, farmacocinética e farmacodinâmica desse metal, compostos à base de manganês poderão ser utilizados clinicamente para o controle da diabetes.

6. COMPLEXOS DE MOLIBDÊNIO

O molibdênio (Mo) é um elemento químico presente no grupo dos metais de transição interna, cujas aplicações biológicas vêm sendo bastante relatadas na literatura contemporânea. O molibdênio é especiado em diversas formas em meio aquoso, podendo variar os estados de oxidação entre (2-) até (6+), se fazendo presente no ambiente com número de oxidação inteiro ou fracionário em algumas estruturas de complexas. As espécies Mo^{3+} e Mo^{6+} são as mais encontradas em uma ampla faixa de pH, onde a forma hexavalente tomou notoriedade por suas atrativas atividades biológicas (Xu *et al.*, 2013).

As principais fontes naturais de molibdênio para o homem são provenientes de alimentos como sementes, feijão e alface, que devem ser efetivamente incorporados na dieta do ser humano para manter os níveis de Mo constantes (Gholamhoseinian;



Shahouzehi; Mohammadi, 2020; Ojeda *et al.*, 2015; Vasto *et al.*, 2022). Deficiência nos teores de Mo tem efeito antagônico na concentração de cobre no corpo, acarretando complicações como diabetes, Doença de Wilson e Síndrome de Crohn (Flores *et al.*, 2011).

O papel biológico do Mo é reconhecido no campo das ciências agrárias devido a importância deste micronutriente essencial para o desenvolvimento de plantas (Rana *et al.*, 2020). Todavia, a presença desta espécie no metabolismo humano causa efeitos relevantes, principalmente no que tange a processos enzimáticos e controle glicêmico do indivíduo (Macdonald *et al.*, 2006).

As funções enzimáticas do cofator Mo estão associadas à xantina oxidase/desidrogenase, aldeído oxidase, e sulfito oxidase. A consequência biológica do Mo é oriunda de sua ação de catabolismo proteico, podendo metabolizar carboidratos (controle de glicose) e lipídeos para geração de energia no corpo (Yang *et al.*, 2022).

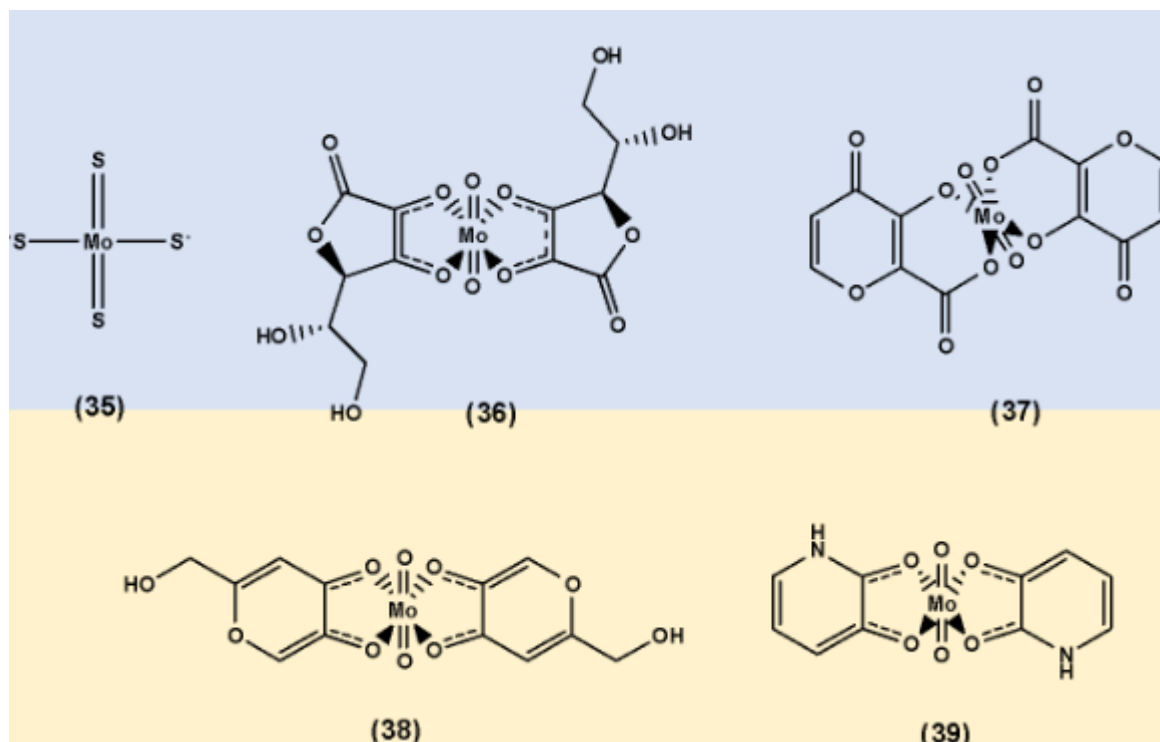
Complexos de Mo^{6+} vêm sendo relatados na literatura como potenciais agentes de administração oral no combate do diabetes tipo 2 (DM2). Os primeiros relatos apontam que testes biológicos com essa classe de antihiperglicemiantes começaram a ser realizados no final do século XX, exibindo resultados promissores (Jurowska *et al.*, 2016). Derivados iônicos de Mo, como Na_2MoO_4 , MgMoO_4 , $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ e tetratiomolibdato (TTM) (**35**) foram os pioneiros no tratamento do diabetes em camundongos, alcançando resultados satisfatórios (Xu *et al.*, 2013). Posteriormente, complexos de Mo^{6+} foram sintetizados como estratégia alternativa para superar a limitação da baixa taxa de absorção de Mo no trato digestivo dos sais inicialmente analisados (Macdonald *et al.*, 2006).

A estrutura de complexa que ganhou mais visibilidade no controle do DM2 foi complexo de oxomolidênio(6+) (MoO_2^{2+}) com ascorbato (Asc) (**36**), revelando uma alta inibição de glicose plasmática, além de reduzir a frequência cardíaca dos animais testados (Broderick *et al.*, 2006). Vale salientar que não houve sinais de toxicidade associada à presença de Mo, mesmo levando em conta o aumento do consumo hídrico dos roedores tratados (Macdonald *et al.*, 2006). Outros compostos também foram produzidos com maltolato (Malt) (**37**), nome oficial 3-hidroxi-2-metil-4-pirona; conjugado do ácido kójico (Koj) (**38**), nome oficial (5-hidroxi-2-hidroximetil-4-pirona; e



a 3-hidroxipiridona (Hipy) (**39**), atingindo um número de coordenação igual a 8, com arranjo pseudo-octaédrico na primeira esfera de coordenação (Lord *et al.*, 1999; Thompson *et al.*, 2004) (**Figura 9**).

Figura 9: Estruturas químicas de complexos de Mo^{6+} com atividade antihiperглициante: TTM (**35**), $[\text{MoO}_2(\text{Asc})_2]$ (**36**), $[\text{MoO}_2(\text{Malt})_2]$ (**37**), $[\text{MoO}_2(\text{Koj})_2]$ (**38**) e $[\text{MoO}_2(\text{Hipy})_2]$ (**39**)



Fonte: Os autores (2024)

6.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS COMPLEXOS DE MOLIBDÊNIO

Os mecanismos de ação dos complexos de Mo^{6+} baseiam-se nas rotas estabelecidas para os complexos de vanadato (Lima *et al.*, 2021), devido às suas semelhanças eletrônicas e estruturas. A configuração eletrônica d^0 deste cátion remete aos compostos de V^{5+} , com tendência de formas poliméricas e/ou estruturas oxofílicas similarmente aos oxiânios de V^{4+} (Thompson *et al.*, 2004). Ao entrar no meio intracelular pelos canais sensíveis à fosfatos e vanadatos, os compostos de Mo^{6+} inibem fortemente a atividade da proteína tirosina fosfatase, ocasionando a aumento no fluxo de captação de glicose levando à homeostase deste carboidrato (Kiersztan *et al.*, 2004; Siddiqui; Bawazeer; Scaria Joy, 2014).



O molibdênio e seus complexos atuam como cofatores de quatro enzimas, a citar a sulfito oxidase, xantina oxidase, aldeído oxidase e componente redutor da amidoxima mitocondrial (mARC). Em cada caso, o molibdênio se combina a um componente orgânico chamado molibdopterina, formando o cofator.

6.2 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Embora existam diversos compostos de coordenação a base de molibdênio que tenham apresentado atividade antidiabética, em modelos *in vivo* e *in vitro*, existem algumas limitações para o uso clínico desses compostos. Mesmo que os compostos de molibdênio não sejam associados ao desenvolvimento de doenças, vale ressaltar que diferentes espécies de tiomolibdato foram usadas no tratamento da doença de Wilson para eliminar o excesso de cobre acumulado no fígado e no cérebro, e desde meados da década de 1980, a chamada "doença do alce" tem afetado a população de alces do sudoeste da Suécia. Estudos sistemáticos revelaram que a principal causa dessa doença era a sobrecarga de molibdênio e a deficiência secundária relacionada ao cobre, que ocasiona um aumento do estresse oxidativo e o distúrbio do metabolismo de carboidratos nesses animais. Dessa forma, sugere-se que a interação antagônica entre o molibdênio e o cobre pode estar relacionada a progressão das complicações do diabetes, dificultando assim, a viabilidade de sua aplicação na clínica. Por essa razão, o desenvolvimento de metalofármacos eficazes requer um entendimento aprofundado da química do molibdênio e sua interação com alvos biológicos, para que possa ser utilizado *a posteriori* na clínica.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A qualidade de vida dos pacientes acometidas por doenças metabólicas está intimamente relacionada ao tratamento adequado, que pode reduzir as complicações decorrentes dessas doenças. O tratamento do diabetes consiste basicamente por terapia medicamentosa e não-medicamentosa, atividade física e nutrição adequada. Este capítulo objetivou identificar as diferentes classes de metaloprotótipos, os quais têm sido desenvolvidos e testados no tratamento dessas doenças. Dentre as classes



abordadas, destacam-se os compostos de vanádio e cromo, os quais são usados como suplemento na forma do sulfato de vanadila e picolinato de cromo, e tem contribuído para a diminuição dos níveis de glicose plasmática. Embora as propriedades biológicas dessas classes de complexos têm demonstrado eficácia, o entrave da toxicidade dos compostos baseados em metais ainda é um desafio para ser superado, para que mais compostos cheguem a ser utilizados na clínica (Valko; Morris; Cronin, 2005).

Os desafios e perspectivas descritos nesse livro são de extrema relevância, pois mostram os desafios do tratamento eficaz das doenças metabólicas, em especial o DM; constituindo base para reflexão sobre a prática profissional e potencial melhora da qualidade da assistência prestada a pessoas com diabetes *mellitus*.



REFERÊNCIAS

- ADACHI, Y.; YOSHIDA, J.; KODERA, Y.; KATO, A.; YOSHIKAWA, Y.; KOJIMA, Y.; SAKURAI, H. A new insulin-mimetic bis(allixinato)zinc(II) complex: Structure-activity relationship of zinc(II) complexes. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, [s.l.], v. 9, n. 7, p. 885–893, 2004.
- ADAM, A.M.A.; SHARSHAR, T.; MOHAMED, M.A.; IBRAHIM, O.B.; REFAT, M.S. Study of chemical bonding, physical and biological effect of metformin drug as an organized medicine for diabetes patients with chromium(III) and vanadium(IV) ions. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [s.l.], v. 149, p. 323–332, 2015.
- AKHTAR, S.; SAAD, M.; MISBAH, M.R.; SATI, M.C. Recent advancements in powder metallurgy: A review. **Materials Today: Proceedings**, [s.l.], v. 5, n. 9, p. 18649–18655, 2018.
- ALAM, M. R. Sustainable denim fabric washing with post-used rubber shoe sole: An eco-friendly alternative of Pumice stone. **Indian Journal of Science and Technology**, [s.l.], v. 13, n. 48, p. 4723–4731, 2020.
- ALKALADI, A.; ABDELAZIM, A. M.; AFIFI, M. Antidiabetic Activity of Zinc Oxide and Silver Nanoparticles on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 2015–2023, 2014.
- ALMOUDI, M.M.; HUSSEIN, A.S.; ABU HASSAN, M.I.; MOHAMAD ZAIN, N. A systematic review on antibacterial activity of zinc against Streptococcus mutants. **The Saudi Dental Journal**, [s.l.], v. 30, n. 4, p. 283, 2018.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 41 (Suppl. 1): S13–S27, 2018.
- ASBAGHI, O.; NAEINI, F.; ASHTARY-LARKY, D.; MORADI, S.; ZAKERI, N.; ESLAMPOUR, E.; KELISHADI, M.R.; NAEINI, A.A. Effects of chromium supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [s.l.], v. 66, p. 126741, 2021.
- BARAZZONI, R.; CAPPELLARI, G.G.; RAGNI, M.; NISOLI, E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. **Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity**, [s.l.], v. 23, p. 149–157, 2018.
- BARMAN, S.; SRINIVASAN, K. Diabetes and zinc dyshomeostasis: Can zinc supplementation mitigate diabetic complications? **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [s.l.], v. 62, n. 4, p. 1046–1061, 2022.
- BATISTA, E.K. de L.; LIMA, L.M.A.; GOMES, D.A.; CRANS, D.C.C.; SILVA, W.E.; BELIAN, M.F.; LIRA, E.C. Dexamethasone-Induced Insulin Resistance Attenuation by Oral Sulfur–Oxidovanadium(IV) Complex Treatment in Mice. **Pharmaceuticals**, v. 17, p. 760, 2024.



BAVILONI, P.D.; SANTOS, M.P.; AIKO, G.M.; REIS, S.R.L.; LATORRACA, M.Q.; SILVA, V.C.; DALLOGLIO, E.L.; JÚNIOR, P.T.S.; LOPES, C.F.; BAVIERA, A.M.; KAWASHITA, N.H. Mechanism of anti-hyperglycemic action of *Vatairea macrocarpa* (Leguminosae): Investigation in peripheral tissues. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 131, p.135, 2010.

BELIAN, M.F.; SILVA, W.E.; LIMA, L.M.A.; SILVA JÚNIOR, V.A.; FAGUNDES, A.K.F. **Complexo a base de vanádio (IV) com atividade hipoglicemiante e redução da atrofia testicular**. Patente de inovação. Brasil, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2017 (BR10201701843).

BELIAN, M.F., SILVA, W.E., LIMA, L.M.A., LIRA, E.C., GUEDES, A.K.J.P.; Brasil, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2020. **Composto de vanádio com atividade anti-hiperglicemiante**. Patente de inovação. Brasil, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2020 (BR1020200100254).

BODEN, G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. Current Opinion in Endocrinology. **Diabetes and Obesity**, [s.l.], v. 18, n.2, p.139-143, 2011.

BRODERICK, T.L.; BAILEY, J.; GAGNON, K.J.; LORD, S.J.; VOGELS, C.M.; WESTCOTT, S. A. Effect of a novel molybdenum ascorbate complex on ex vivo myocardial performance in chemical diabetes *mellitus*. **Drugs in R and D**, [s.l.], v. 7, n. 2, p. 119–125, 2006.

BROWNLEY, K.A.; BOETTIGER, C.A.; YOUNG, L.; CEFALU, W.T. Dietary chromium supplementation for targeted treatment of diabetes patients with comorbid depression and binge eating. **Medical Hypotheses**, [s.l.], v. 85, n. 1, p. 45–48, 2015.

CHAUDHURY, A.; DUVOOR, C.; REDDY DENDI, V. S.; KRALETI, S.; CHADA, A.; RAVILLA, R.; MARCO, A.; SHEKHAWAT, N.S.; MONTALES, M.T.; KURIAKOSE, K.; SASAPU, A.; BEEBE, A.; PATIL, N.; MUSHAM, C. K.; LOHANI, G.P.; MIRZA, W. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. **Frontiers in Endocrinology**, [s.l.], v. 8, p. 6-10, 2017.

CHEN, Y.W.; YANG, C.Y.; HUANG, C.F.; HUNG, D.Z.; LEUNG, Y.M.; SHING H.; LIU, S. H. Heavy metals, islet function and diabetes development. **Islets**, [s.l.], v. 1, n. 3, p. 169-176, 2009.

CLODFELDER, B.J.; GULLICK, B.M.; LUKASKI, H.C.; NEGGERS, Y.; VINCENT, J.B. Oral administration of the biomimetic $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ increases insulin sensitivity and improves blood plasma variables in healthy and type 2 diabetic rats. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, [s.l.], v. 10, n. 2, p. 119–130, 2005.

COSTA, K.D.I. da; CABRAL, E.S.; CARVALHO, B.S. O mecanismo de ação do cromo e magnésio como nutrientes fundamentais no tratamento da hiperglicemia. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 11, n. 5, p. e27111528256, 2022.

COSTA, M.I.; SARMENTO-RIBEIRO, A.B.; GONÇALVES, A.C. **Zinc**: From Biological Functions to Therapeutic Potential. International Journal of Molecular Sciences Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2023.

CRANS, D.C. Chemistry and insulin-like properties of vanadium(IV) and vanadium(V) compounds. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 80, n. 1–2, p. 123–131, 2000.



CRANS, D.C.; HENRY, L.R.; CARDIFF, G.; POSNER, B.I. Developing Vanadium as an Antidiabetic or Anticancer Drug: A Clinical and Historical Perspective. **Metal ions in life sciences**, [s.l.], v. 19, p. 203–230, 2019.

DAVIS, S.N.; GRANER, D.K. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; RUDDON, R.W.G.A. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic**. 9^a Ed. New York: Pergamon Press, 1996. p. 1487.

DESHPANDE, A.D.; HARRIS-HAYES M.; SCHOOTMAN, M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. **Physical Therapy**, [s.l.], v. 88, p. 1254, 2008.

DONG, J.L.; WEN, B.; SONG, Z.; CHAI, J.; LIU, B.; TIAN, W.J.; LIANG, G.; YANG, B.S. Potential antidiabetic molecule involving a new chromium(III) complex of dipicolinic and metformin as a counter ion: Synthesis, structure, spectroscopy, and bioactivity in mice. **Arabian Journal of Chemistry**, [s.l.], v. 14, n. 7, p. 103236, 2021.

DRZEŹDŹON, J.; PIOTROWSKA-KIRSCHLING, A.; MALINOWSKI, J.; KLOSKA, A.; GAWDZIK, B.; CHMURZYŃSKI, L.; JACEWICZ, D. Antimicrobial, cytotoxic, and antioxidant activities and physicochemical characteristics of chromium(III) complexes with picolinate, dipicolinate, oxalate, 2,2'-bipyridine, and 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridine as ligands in aqueous solutions. **Journal of Molecular Liquids**, [s.l.], v. 282, p. 441–447, 2019.

EIZIRIK, D.L.; PASQUALI, L.; CNOP, M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. **Nature Reviews Endocrinology**, [s.l.], v. 16, p. 349–362, 2020.

FARIA, E.R.; FARIA, F.R.; FRANCESCHINI, S.C.C.; PELUZIO, M.C.G.; SANT'ANA, L.F.R.; NOVAES, J.F.; RIBEIRO, S.M.R.; RIBEIRO, A.Q.; PRIORE, S.E. Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 58, n. 6, p. 610–618, 2014.

FLORES, C.R.; PUGA, M.P.; WROBEL, K.; GARAY SEVILLA, M.E.; WROBEL, K. Trace elements *status* in diabetes *mellitus* type 2: Possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s.l.], v. 91, n. 3, p. 333–341, 2011.

FOREMAN, K.J.; MARQUEZ, N.; DOLGERT, A.; FUKUTAKI, K.; FULLMAN, N.; MCGAUGHEY, M. *et al.* Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. **Lancet**, [s.l.], v. 392, p. 2052–90, 2018.

FUJIMOTO, S.; YASUI, H.; YOSHIKAWA, Y. Development of a novel antidiabetic zinc complex with an organoselenium ligand at the lowest dosage in KK-A(y) mice. **Journal of inorganic biochemistry**, [s.l.], v. 121, p. 10–15, 2013.

GHOLAMHOSEINIAN, A.; SHAHOUEHI, B.; MOHAMMADI, G. Trace elements content of some traditional plants used for the treatment of diabetes *mellitus*. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, [s.l.], v. 10, n. 5, p. 6167–6173, 2020.



GOLDWASER, I.; GEFEL, D.; GERSHONOV, E.; FRIDKIN, M.; SHECHTER, Y. Insulin-like effects of vanadium: Basic and clinical implications. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 80, n. 1–2, p. 21–25, 2000.

GONZALEZ-FRANQUESA, A.; PATTI, M.E. Insulin resistance and mitochondrial dysfunction. In: **Mitochondrial Dynamics in Cardiovascular Medicine**. Springer, Cham, 2017. p. 465-520.

GUPTA, R.; GARG, V.K.; MATHUR, D. K.; GOYAL, R. K. Oral Zinc Therapy in Diabetic Neuropathy. **Journal of Association of Physicians of India**, [s.l.], v. 46, n. 11, p. 939–942, 1998.

HOLAPPA, L.; KEKKONEN, M.; JOKILAAKSO, A.; KOSKINEN, J. A Review of Circular Economy Prospects for Stainless Steelmaking Slags. **Journal of Sustainable Metallurgy**, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 806–817, 2021.

HSU, W.H.; HSIAO, P.J.; LIN, P.C.; CHEN, S.C.; LEE, M.Y.; SHIN, S.J. Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. **Oncotarget**, [s.l.], v. 9, n. 4, p. 5416–5423, 2018.

IMANPARAST, F.; MASHAYEKHI, F.J.; KAMANKESH, F.; RAFIEI, F.; MOHAGHEGH, P.; ALIMORADIAN, A. Improving the endothelial dysfunction in type 2 diabetes with chromium and vitamin D3 by reducing homocysteine and oxidative stress: A randomized placebo-controlled trial. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [s.l.], v. 62, p. 126639, 2020.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 9. ed. Brussels, Belgium: 2021. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>.

ISLAM, M.R.; BISWAS, L.; NASIM, S.M.; ISLAM, M.A.; HAQUE, M.A.; HUDA, A.K.M. Nazmu. Physiological responses of chickpea (*Cicer arietinum*) against chromium toxicity. **Rhizosphere**, [s.l.], v. 24, p. 100600, 2022.

ISMAIL, A.H.; AL-GARAWI, Z.S.; AL-SHAMARI, K.; SALMAN, A.T. Metformin compounds: A review on the importance and the possible applications. **Journal of Physics: Conference Series**, [s.l.], v. 1853, n. 1, 2021.

JAIN, S.K.; KAHN, G.; MOREHEAD, L.; DHAWAN, R.; LIEBLONG, B.; STAPLETON, T.; CALDITO, G.; HOELDTKE, R.; LEVINE, S.N.; BASS, P.F. Effect of chromium dinicocysteinate supplementation on circulating levels of insulin, TNF- α , oxidative stress, and insulin resistance in type 2 diabetic subjects: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Molecular Nutrition and Food Research**, [s.l.], v. 56, n. 8, p. 1333–1341, 2012.

JANSEN, J.; KARGES, W.; RINK, L. Zinc and diabetes - clinical links and molecular mechanisms. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, [s.l.], v. 20, n. 6, p. 399–417, 2009.

JOMOVA, K. *et al.* Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. **Molecular and Cellular Biochemistry**, [s.l.], v. 345, n. 1, p. 91–104, 2010.

JOMOVA, K.; MAKOVA, M.; ALOMAR, S. Y.; ALWASEL, S.H.; NEPOVIMOVA, E.; KUCA, K.; RHODES, C.J.; VALKO, M. Essential metals in health and disease. **Chemico-Biological Interactions**, [s.l.], v. 367, p. 110173, 2022.



JUROWSKA, A.; JUROWSKI, K.; SZKLARZEWICZ, J.; BUSZEWSKI, B.; KALENIK, T.; PIEKOSZEWSKI, W. Molybdenum Metallopharmaceuticals Candidate Compounds - The "Renaissance" of Molybdenum Metallodrugs? **Current Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 23, n. 29, p. 3322–3342, 2016.

KAIM, W.; SCHWEDERSKI, B.; KLEIN, A. **Bioinorganic Chemistry**: Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide. John Wiley & Sons, 2013.
KARMAKER, S.; SAHA, T.K.; YOSHIKAWA, Y.; SAKURAI, H. A zinc(II)/poly(γ -glutamic acid) complex as an oral therapeutic for the treatment of type-2 diabetic KKAY mice. **Macromolecular Bioscience**, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 279–286, 2009.

KAZI, T.G.; AFRIDI, H.I.; KAZI, N.; JAMALI, M.K.; ARAIN, M.B.; JALBANI, N.; KANDHRO, G.A. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes *mellitus* patients. **Biological Trace Element Research**, [s.l.], v. 122, n. 1, p. 1–18, 2008.

KEKES, T.; KOLLIPOULOS, G.; TZIA, C. Hexavalent chromium adsorption onto crosslinked chitosan and chitosan/ β -cyclodextrin beads: Novel materials for water decontamination. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, [s.l.], v. 9, n. 4, p. 105581, 2021.

KERSHAW, L.E.; LILBURN, D.M.; JANSEN, M.A.; BOND, A.R.; ALWAHSH, S.M.; JIMENEZ-ROYO, P.; NAPOLITANO, A.; MURPHY, P.; ROBERTS, A.; ROBJANICZEK, F.S.; SEMPLER, S.I. Manganese-enhanced MRI: Comparison of agents in the rat pancreas. **Journal of Magnetic Resonance Open**, [s.l.], v. 1, p. 100002, 2019.

KIERSZTAN, A.; WINIARSKA, K.; DROZAK, J.; PRZEDLACKA, M.; WEGRZYNOWICZ, M.; FRACZYK, T.; BRYLA, J. Differential effects of vanadium, tungsten and molybdenum on inhibition of glucose formation in renal tubules and hepatocytes of control and diabetic rabbits: Beneficial action of melatonin and N-acetylcysteine. **Molecular and Cellular Biochemistry**, [s.l.], v. 261, n. 1, p. 9–21, 2004.

KIIMEL, G.; SCHRADER, S.; ZENTGRAF, H.; DAUS, H.; BRENDEN, M. The mechanism of the antihypertensive activity of zinc sulfate. **Journal of General Virology**, [s.l.], v. 71, p. 2989–2997, 1990.

KIM, J. *et al.* KS10076, a chelator for redox-active metal ions, induces ROS-mediated STAT3 degradation in autophagic cell death and eliminates ALDH1+ stem cells. **Cell Reports**, [s.l.], v. 40, n. 3, p. 111077, 2022.

KINLAW, W.B.; LEVINE, A.S.; MORLEY, J.E.; SILVIS, S.E.; MCCLAIN, C.J. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes *mellitus*. **The American Journal of Medicine**, [s.l.], v. 75, n. 2, p. 273–277, 1983.

KOJIMA, Y.; YOSHIKAWA, Y.; UEDA, E.; KISHIMOTO, N.; TADOKORO, M.; SAKURAI, H. Synthesis, structure, and *in vitro* and *in vivo* insulinomimetic activities of the zinc(II)-6-ethylpicolinate complex. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, [s.l.], v. 78, n. 3, p. 451–455, 2005.

KOOSHKI, F.; TUTUNCHI, H.; VAJDI, M.; KARIMI, A.; NIAZKAR, H. R.; SHOOREI, H.; POURGHASSEM GARGARI, B. Comprehensive insight into the effect of chromium supplementation on oxidative stress indices in diabetes *mellitus*: A systematic review.



Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, [s.l.], v. 48, n. 3, p. 291–309, 2021.

LEE, S.H.; JOUIHAN, H.A.; COOKSEY, R.C.; JONES, D.; KIM, H.J.; WINGE, D.R.; MCCLAIN, D.A. Manganese supplementation protects against diet-induced diabetes in wild type mice by enhancing insulin secretion. **Endocrinology**, [s.l.], v. 154, n. 3, p. 1029–1038, 2013.

LEE, S.H.; PARK, S.Y.; CHOI, C.S. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. **Diabetes & Metabolism Journal**, [s.l.], v. 46, n. 1, p. 15–37, 2022.

LI, F.; WU, X.; ZHAO, T.; ZHANG, M.; ZHAO, J.; MAO, G.; YANG, L. Anti-diabetic properties of chromium citrate complex in alloxan-induced diabetic rats. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [s.l.], v. 25, n. 4, p. 218–224, 2011.

LI, M.; CHI, X.; WANG, Y.; SETRERRAHMANE, S.; XIE, W.; XU, H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 216, 2022.

LIANG, H.; GE, X.; XIA, D.; REN, M.; MI, H.; PAN, L. The role of dietary chromium supplementation in relieving heat stress of juvenile blunt snout bream *Megalobrama amblycephala*. **Fish and Shellfish Immunology**, [s.l.], v. 120, p. 23–30, 2022.

LIMA, L.M.A.; BELIAN, M.F.; SILVA, W.E.; POSTAL, K.; KOSTENKOVA, K.; CRANS, D.C.; ROSSITER, A.K.F.F.; DA SILVA JÚNIOR, V.A. Vanadium(IV)-diamine complex with hypoglycemic activity and a reduction in testicular atrophy. **Journal of inorganic biochemistry**, [s.l.], v. 216, p. 111312, 2020.

LIMA, L.M.A. de; SILVA, A.K.J.P.F. da; MENDONÇA, T.F. de; SILVA, J. P. da; MOURA, S.V.N.; BATISTA, E.K.L.; LIRA, E.C.; SILVA, W.E. da; BELIAN, M.F. “Redescobrimo e Redesenhando” Estratégias para Obtenção de Complexos de Vanádio com Atividade Antidiabética. **Revista Virtual de Química**, [s.l.], v. 13, n. 4, p. 933–952, 2021.

LIMA, L.M.A.; DA SILVA, A.K.J.P.F.; BATISTA, E.K.; POSTAL, K.; KOSTENKOVA, K.; FENTON, A.; CRANS, D.C.; SILVA, W.E.; BELIAN, M.F.; LIRA, E.C. The antihyperglycemic and hypolipidemic activities of a sulfur-oxidovanadium(IV) complex. **Journal of inorganic biochemistry**, [s.l.], v. 241, p. 112127, 2023.

LIPPARD, S.J.; BERG, J.M. **Principles of bioinorganic chemistry**. University Science Books, 1994.

LIU, B.; CHAI, J.; HU, X.; ZHANG, Y.; NAN, J.; YANG, B. Synthesis, structure, stability and DNA cleavage activities of three Cr(III) complexes with salicylate and ammonium ligands. **Inorganic Chemistry Communications**, [s.l.], v. 52, p. 27–30, 2015.

LORD, S.J.; EPSTEIN, N.A.; PADDOCK, R.L.; VOGELS, C.M.; HENNIGAR, T.L.; ZAWOROTKO, M.J.; TAYLOR, N.J.; DRIEDZIC, W.R.; BRODERICK, T.L.; WESTCOTT, S.A. Synthesis, characterization, and biological relevance of hydroxypyronone and hydroxypyridinone complexes of molybdenum. **Canadian Journal of Chemistry**, [s.l.], v. 77, n. 7, p. 1249–1261, 1999.



LUO, Y.; FU, Y.; HUANG, Z.; LI, M. Transition metals and metal complexes in autophagy and diseases. **Journal of Cellular Physiology**, [s.l.], v. 236, n. 10, p. 7144–7158, 2021.

LYONNET B.; MARTZ M.; MARTIN. L'emploi thérapeutique des dérivés du vanadium. **La Presse Médicale**, [s.l.], v. 32, p. 191–192, 1899.

MACDONALD, K.; BAILEY, J.; MACRORY, C.; FRIIS, C.; VOGELS, C. M.; BRODERICK, T.; WESTCOTT, S. A. A newly synthesized molybdenum/ascorbic acid complex alleviates some effects of cardiomyopathy in streptozocin-induced diabetic rats. **Drugs in R and D**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 33–42, 2006.

MADDALONI, M.; ALESSANDRI, I.; VASSALINI, I. Food-waste enables carboxylated gold nanoparticles to completely about hexavalent chromium in drinking water. **Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management**, [s.l.], v. 18, p. 100686, 2022.

MAHMOUD, M.A.; ZAITONE, S.A.; AMMAR, A.M.; SALLAM, S.A. Synthesis, structure and antidiabetic activity of chromium(III) complexes of metformin Schiff-bases. **Journal of Molecular Structure**, [s.l.], v. 1108, p. 60–70, 2016.

MASTROTOTARO, L.; RODEN, M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. **Metabolism Clinical and Experimental**, [s.l.], v. 125, p. 154892, 2021.

MATOWANE, G.R.; MASHELE, S.S.; MAKHAFOLA, T.J.; CHUKWUMA, C.I. The ameliorative effect of zinc acetate with caffeic acid in the animal model of type 2 diabetes. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 163, p. 114779, 2023.

MAY, J.M.; CONTOREGGI, C.S. The mechanism of the insulin-like effects of ionic zinc. **Journal of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 257, n. 8, p. 4362–4368, 1982.

MEYEROVITCH, J.; FARFEL, Z.; SACK, J.; SHECHTER, Y. Oral administration of vanadate normalizes blood glucose levels in streptozotocin-treated rats. Characterization and mode of action. **Journal of Biological Chemistry**, v. 262, n. 14, p. 6658–6662, 1987.

MJOS, K.D.; ORVIG, C. Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. **Chemical Reviews**, [s.l.], v. 114, n. 8, p. 4540–4563, 2014.

MORVARIDZADEH, M.; ESTÊVÃO, M. D.; QORBANI, M.; HEYDARI, H.; HOSSEINI, A. S.; FAZELIAN, S.; BELANČIĆ, A.; PERSAD, E.; REZAMAND, G.; HESHMATI, J. The effect of chromium intake on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [s.l.], v. 69, p. 1-10, 2022.

NAITO, Y.; YOSHIKAWA, Y.; YASUI, H. Cellular mechanism of zinchinokitol complexes in diabetes *mellitus*. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, [s.l.], v. 84, n. 3, p. 298–305, 2011.

NEGREIROS, E.C.M.S.; SILVA, L.C. DOS S.; ARAUJO, A.C.R. de A.; DIAS, L.R.C.; de MOURA, L.V.M.; ROSA, I.M.S.; DE MENEZES FILHO, J.M.; MARQUES, C.P.C. Mortalidade por Diabetes Mellitus no nordeste do Brasil no período de 2014 a 2018. **Brazilian Journal of Health Review**, [s.l.], v. 6, n. 4, p. 14138–14155, 2023.

NISHIGUCHI, T.; YOSHIKAWA, Y.; YASUI, H. Anti-diabetic effect of organo-chalcogen (sulfur and selenium) zinc complexes with hydroxy-pyrone derivatives on leptin-deficient type



2 diabetes model ob/ob mice. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 18, n. 12, 2017.

OJEDA, A.G.; WROBEL, K.; ESCOBOSA, A.R.C.; ELGUERA, J.C.T.; GARAY-SEVILLA, M.E.; WROBEL, K. Molybdenum and Copper in Four Varieties of Common Bean (*Phaseolus vulgaris*): New Data of Potential Utility in Designing Healthy Diet for Diabetic Patients. **Biological Trace Element Research**, [s.l.], v. 163, n. 1–2, p. 244–254, 2015.

OLIVEIRA, J.E.P.; MONTENEGRO, R.M.; VENCIO, S. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Editora Clannad; 2017.

OTHMAN, A.M.; ABD EL-FATTAH, Z.M.; FAROUK, M.; MONEEP, A.M.; HASSAN, M.A. Optical spectroscopy of chromium doped bismuth-lithium borate glasses. **Journal of Non-Crystalline Solids**, [s.l.], v. 558, p. 1-9, 2021.

PARK, S.Y.; GAUTIER, J.F.; CHON, S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. **Diabetes & Metabolic Journal**, [s.l.], v. 45, n. 5, p. 641-654, 2021.

PEIXOTO, E.M.A. Vanádio. **Química Nova na Escola**, v. 24, p. 1 -19, 2006.

PELLEI, M.; DEL BELLO, F.; PORCHIA, M.; SANTINI, C. Zinc coordination complexes as anticancer agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 34, p. 1-10, 2021.

PENG, M.; YANG, X. Controlling diabetes by chromium complexes: The role of the ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 146, p. 97–103, 2015.

PESSOA, J.C.; ETCHEVERRY, S.; GAMBINO, D. Vanadium compounds in medicine. **Coordination Chemistry Reviews**, [s.l.], v. 301–302, p. 24–48, 2015.

PETERSEN, M.C.; SHULMAN, G.I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. **Physiological Reviews**, [s.l.], v. 98, n. 4, p. 2133–2223, 2018.

PIDDUCK, H.G.; WREN, P.J.; EVANS, D.A. Hyperzincuria of diabetes *mellitus* and possible genetic implications of this observation. **Diabetes**, [s.l.], v. 19, n. 4, p. 240–247, 1970.

QU, Y.; JI, S.; SUN, Q.; ZHAO, F.; LI, Z.; ZHANG, M.; LI, Y.; ZHENG, L.; SONG, H.; ZHANG, W.; GU, H.; FU, H.; ZHENG, X.; CAI, J.; ZHU, Y.; CAO, Z.; LV, Y.; SHI, X. Association of urinary nickel levels with diabetes and fasting blood glucose levels: A nationwide Chinese population-based study. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [s.l.], v. 252, p. 114601, 2023.

RAKHTSHAH, J.; SHIRKHANLOO, H.; DEHGHANI-MOBARAKE, M. Simultaneously speciation and determination of manganese(II) and (VII) ions in water, food, and vegetable samples based on immobilization of N-acetylcysteine on multi-walled carbon nanotubes. **Food Chemistry**, [s.l.], v. 389, p. 133124, 2022.

RAMANADHAM, S.; MONGOLD, J.J.; BROWNSEY, R.W.; CROS, G.H.; MCNEILL, J.H. Oral vanadyl sulfate in treatment of diabetes *mellitus* in rats. **American Journal of Physiology**, [s.l.], v. 257, p. 904–11, 1989.

RANA, M.S.; BHANTANA, P.; SUN, X.; IMRAN, M.; SHAABAN, M.U.; MOUSSA, M.G.; SALEEM, M.H.; ELYAMINE, A.M.; BINYAMI, R.; ALAM, M.; AFZAL, J.; KHAN, I.; DIN, I.U.;



AHMAD, I.; YOUNAS, M.; KAMRAN, M.; HU, C. Molybdenum as an Essential Element for Crops: An Overview. **Biomedical Journal of Scientific & Technical Research**, [s.l.], v. 24, n. 5, p. 18535–18547, 2020.

RAO, N. Cities in transition: Growth, change and governance in six metropolitan areas. **Canadian Public Administration**, London, v. 51, n. 3, p. 530-53, 2007.

REHDER, D. The potentiality of vanadium in medicinal applications. **Inorganica Chimica Acta**, [s.l.], v. 504, p. 119445, 2020.

REHMAN, H.; ALI, W.; ZAMAN KHAN, N.; AASIM, M.; KHAN, T.; ALI KHAN, A. Delphinium uncinatum mediated biosynthesis of zinc oxide nanoparticles and in-vitro evaluation of their antioxidant, cytotoxic, antimicrobial, anti-diabetic, anti-inflammatory, and anti-aging activities. **Saudi Journal of Biological Sciences**, [s.l.], v. 30, n. 1, p. 103485, 2023.

RINK, L.; KIRCHNER, H. Zinc-Altered Immune Function and Cytokine Production. **The Journal of Nutrition**, [s.l.], v. 130, n. 5, p. 1407S-1411S, 2000.

ROJAS-LEMUS, M.L.; NEVARES, P.B.; VALDEZ, N.L.; VILLALVA, A.G.; PALOMO, G.G.; VALENCIA, M.E.C.; CABRERA, O.T.; FERNÁNDEZ, N.R.; TABAREZ, B.C.; CANO, M.U.; ZEPEDA, A.R.; NÁJERA, F. P.; VAN DER GOES, T.F. **Oxidative Stress and Vanadium, Genotoxicity and Mutagenicity - Mechanisms and Test Methods**. IntechOpen, 2019. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/genotoxicity-and-mutagenicity-mechanisms-and-test-methods/oxidative-stress-and-vanadium>. Acesso em: 12 jan. 2021.

RUTMAN, J.Z.; MELTZER, L.E.; KITCHELL, J.R.; RUTMAN, R.J.; GEORGE, P. Effect of metal ions on *in vitro* gluconeogenesis in rat kidney cortex. **The American journal of physiology**, [s.l.], v. 208, p. 842–846, 1965.

SAEEDI, P.; PETERSOHN, I.; SALPEA, P.; MALANDA, B.; KARURANGA, S.; UNWIN, N.; COLAGIURI, S.; GUARIGUATA, L.; MOTALA, A.A.; OGURTSOVA, K.; SHAW, J.E.; BRIGHT, D.; WILLIAMS, R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045 : Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas , 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s.l.], v. 157, p. 1–10, 2019.

SAHIN, K.; KUCUK, O.; ORHAN, C.; ERTEN, F.; SAHIN, N.; KOMOROWSKI, J. R. Effects of supplementing different chromium histidine complexes on glucose and lipid metabolism and related protein expressions in rats fed a high-fat diet. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [s.l.], v. 65, p. 126723, 2021.

SAPRA, A.; BHANDARI, P. **Diabetes Mellitus**. In: StatPearls. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk551501/>

SCIOR, T.; GUEVARA-GARCIA, J. A.; DO, Q.; BERNARD, P.; LAUFER, S. Why Antidiabetic Vanadium Complexes are Not in the Pipeline of “Big Pharma” Drug Research? A Critical Review. **Current Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 23, p. 2874–2891, 2016.

SCOTT, D.A.; FISHER, A.M. The insulin and the zinc content of normal and diabetic pancreas. **Journal of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 17, n. 6, p. 725–728, 1938.

SHAHINFAR, H.; AMINI, M. R.; SHEIKHHOSSEIN, F.; DJAFARI, F.; JAFARI, A.; SHAB-BIDAR, S. The effect of chromium supplementation on apolipoproteins: A systematic review



and meta-analysis of randomized clinical trials. **Clinical Nutrition ESPEN**, [s.l.], v. 40, p. 34–41, 2020.

SHUKLA, R.; BARVE, V.; PADHYE, S.; BHONDE, R. Reduction of oxidative stress induced vanadium toxicity by complexing with a flavonoid, quercetin: A pragmatic therapeutic approach for diabetes. **BioMetals**, [s.l.], v. 19, n. 6, p. 685–693, 2006.

SIDDIQUI, K.; BAWAZEER, N.; SCARIA JOY, S. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. **Scientific World Journal**, [s.l.], v. 2014, n. 1, 2014.

SILVA, A.K.J.P.F.; BELIAN, M.F.; SILVA, W.E.; LIMA, L.M.A.; LIRA, E.C. **Complexo de oxovanádio(IV) com potencial atividade antidiabética**. Patente de inovação. *Brasil*, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2023. (BR1020200100254).

SMITH, R.L.; SOETERS, M.R.; WÜST, R.C.I.; HOUTKOOPER, R.H. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. **Endocrine Reviews**, [s.l.], v. 39, n. 4, p. 489–517, 2018.

STANIEK, H.; KREJPCIO, Z. The effects of tricentric chromium(III) propionate complex supplementation on pregnancy outcome and maternal and fetal mineral status in rat. **Food and Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 47, n. 10, p. 2673–2678, 2009.

STANIEK, H.; KREJPCIO, Z.; WIECZOREK, D. The Effects of High Dietary Doses of Chromium(III) Complex with Propionic Acid on Nutritional and Selected Blood Indices in Healthy Female Rats. **Biological Trace Element Research**, [s.l.], v. 171, n. 1, p. 192–200, 2016.

STANIEK, H.; WÓJCIAK, R.W. The combined effect of supplementary Cr(III) propionate complex and iron deficiency on the chromium and iron status in female rats. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [s.l.], v. 45, n. 2017, p. 142–149, 2018.

TAN, S.Y.; MEI WONG, J.L.; SIM, Y.J.; WONG, S.S.; MOHAMED ELHASSAN, S.A.; TAN, S.H.; LING LIM, G.P.; RONG TAY, N.W.; ANNAN, N.C.; BHATTAMISRA, S.K.; CANDASAMY, M. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. **Diabetes & Metabolic Syndrom**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 364–372, 2019.

TANG, X. H.; SHAY, N. F. Zinc Has an Insulin-Like Effect on Glucose Transport Mediated by Phosphoinositol-3-Kinase and Akt in 3T3-L1 Fibroblasts and Adipocytes. **The Journal of Nutrition**, [s.l.], v. 131, n. 5, p. 1414–1420, 2001.

TARRAHI, M.J.; TARRAHI, M.A.; RAFIEE, M.; MANSOURIAN, M. The effects of chromium supplementation on lipid profile in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacological Research**, [s.l.], v. 164, p. 105308, 2021.

THE LANCET. GBD 2017: a fragile world. **Lancet**, [s.l.], v. 392, p. 1683, 2018.

THOMPSON, K.H.; CHILES, J.; YUEN, V.G.; TSE, J.; MCNEILL, J.H.; ORVIG, C. Comparison of anti-hyperglycemic effect amongst vanadium, molybdenum and other metal maltol complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 98, n. 5, p. 683–690, 2004.

THOMPSON, K.H.; ORVIG, C. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 100, n. 12, p. 1925–1935, 2006.



THOMPSON, K.H.; LICHTER, J.; LEBEL, C.; SCAIFE, M.C.; MCNEILL, J.H.; ORVIG, C. Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 103, n. 4, p. 554–558, 2009.

TREVIÑO, S.; DÍAZ, A.; SÁNCHEZ-LARA, E.; SANCHEZ-GAYTAN, B.L.; PEREZ-AGUILAR, J.M.; GONZÁLEZ-VERGARA, E. Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and Metabolic Implications in Diabetes Mellitus. **Biological Trace Element Research**, [s.l.], v. 188, n. 1, p. 68–98, 2019.

TUNALI, S.; YANARDAG, R. Effect of vanadyl sulfate on the status of lipid parameters and on stomach and spleen tissues of streptozotocin-induced diabetic rats. **Pharmacological research**, Netherlands, v. 53, n. 3, p. 271–277, 2006.

UEDA, E.; YOSHIKAWA, Y.; ISHINO, Y.; SAKURAI, H.; KOJIMA, Y. Potential insulin-mimetic agents of zinc(II) complexes with picolinamide derivatives: preparations of complexes, *in vitro* and *in vivo* studies. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, [s.l.], v. 50, n. 3, p. 337–340, 2002.

VALKO, M.; MORRIS, H.; CRONIN, M. T. D. Metals, toxicity and oxidative stress. **Current medicinal chemistry**, [s.l.], v. 12, n. 10, p. 1161–1208, 2005.

VAN RAALTE, D.H.; DIAMANT, M.; OUWENS, D.M.; IJZERMAN, R.G.; LINSSEN, M.M.; GUIGAS, B.; ERINGA, E.C.; SERNÉ, E.H. Glucocorticoid treatment impairs microvascular function in healthy men in association with its adverse effects on glucose metabolism and blood pressure: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, [s.l.], v. 56, n. 11, p.2383–2391, 2013.

VASTO, S.; DI GAUDIO, F.; RASO, M.; SABATINO, L.; CALDARELLA, R.; DE PASQUALE, C.; DI ROSA, L.; BALDASSANO, S. Impact on Glucose Homeostasis: Is Food Biofortified with Molybdenum a Workable Solution? A Two-Arm Study. **Nutrients**, [s.l.], v. 14, n. 7, p. 1–11, 2022.

WANG, J.; SONG, Y.; ELSHERIF, L.; SONG, Z.; ZHOU, G.; PRABHU, S.D.; SAARI, J.T.; CAI, L. Cardiac metallothionein induction plays the major role in the prevention of diabetic cardiomyopathy by zinc supplementation. **Circulation**, [s.l.], v. 113, n. 4, p. 544–554, 2006.

WILLSKY, G.R.; CHI, L.H.; GODZALA, M; KOSTYNIK, P.J.; SMEE, J.J.; TRUJILLO, A.M.; ALFANO, J.A.; DING, W.; HU, Z.; CRANS, D.C. Anti-diabetic effects of a series of vanadium dipicolinate complexes in rats with streptozotocin-induced diabetes. **Coordination Chemistry Reviews**, [s.l.], v. 255, n. 19, p. 2258–2269, 2011.

WOO, L.C.Y.; YUEN, V.G.; THOMPSON, K.H.; MCNEILL, J.H.; ORVIG, C. Vanadyl-biguanide complexes as potential synergistic insulin mimics. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 76, n. 3–4, p. 251–257, 1999.

WU, L.; PARHOFER, K.G. Diabetic dyslipidemia. **Metabolism: clinical and experimental**, [s.l.], v. 63, n. 12, p. 1469–1479, 2014.

XU, N.; BRAIDA, W.; CHRISTODOULATOS, C.; CHEN, J. A Review of Molybdenum Adsorption in Soils/Bed Sediments: Speciation, Mechanism, and Model Applications. **Soil and Sediment Contamination**, [s.l.], v. 22, n. 8, p. 912–929, 2013.



YANG, J.; LU, Y.; BAI, Y.; CHENG, Z. Sex-specific and dose-response relationships of urinary cobalt and molybdenum levels with glucose levels and insulin resistance in U.S. adults. **Journal of Environmental Sciences**, China, v. 124, p. 42–49, 2022.

YARIBEYGI, H.; FARROKHI, F.R.; BUTLER, A.E.; SAHEBKAR, A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. **Journal of cellular physiology**, [s.l.], v. 234, n. 6, p. 8152–8161, 2018.

YOSHIKAWA, Y.; UEDA, E.; MIYAKE, H.; SAKURAI, H.; KOJIMA, Y. Insulino-mimetic bis(maltolato)zinc(II) complex: blood glucose normalizing effect in KK-A(y) mice with type 2 diabetes *mellitus*. **Biochemical and biophysical research communications**, [s.l.], v. 281, n. 5, p. 1190–1193, 2001.

ZALEWSKI, P.D.; MILLARD, S.H.; FORBES, I.J.; KAPANIRIS, O.; SLAVOTINEK, A.; BETTS, W.H.; WARD, A.D.; LINCOLN, S.F.; MAHADEVAN, I. Video image analysis of labile zinc in viable pancreatic islet cells using a specific fluorescent probe for zinc. **Journal of Histochemistry and Cytochemistry**, [s.l.], v. 42, n. 7, p. 877–884, 1994.

ZHANG, X.; CUI, L.; CHEN, B.; XIONG, Q.; ZHAN, Y.; YE, J.; YIN, Q. Effect of chromium supplementation on hs-CRP, TNF- α and IL-6 as risk factor for cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized-controlled trials. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, [s.l.], v. 42, p. 101291, 2021.

ZHAO, P.; YANG, X. Vanadium compounds modulate PPARgamma activity primarily by increasing PPARgamma protein levels in mouse insulinoma NIT-1 cells. **Metallomics**, [s.l.], v. 15, n. 7, p. 836–843, 2013.

ZHENG, R.; GUO, J.; CAI, X.; BIN, L.; LU, C.; SINGH, A.; TRIVEDI, M.; KUMAR, A.; LIU, J. Manganese complexes and manganese-based metal-organic frameworks as contrast agents in MRI and chemotherapeutics agents: Applications and prospects. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s.l.], v. 213, p. 112432, 2022.

ZHU, M.R.; ZHOU, J.; JIN, Y.; GAO, L.H.; LI, L.; YANG, J.R.; LU, C.M.; ZHAO, G.H.; XIE, M.J. A manganese-salen complex as dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s.l.], v. 120, p. 1232–1239, 2018.



CAPÍTULO 3

METALOCOMPOSTOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Lidiane Macêdo Alves de Lima

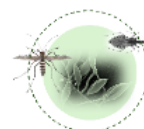
Doutora em Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Mônica Freire Belian

Doutora em Química, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Wagner Eduardo da Silva

Doutor em Química, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)



1. INTRODUÇÃO

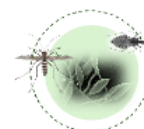
As doenças tropicais negligenciadas (DTN) são um grupo diversificado de mais de 20 doenças, que afetam mais de um bilhão de pessoas por todo o mundo, sobretudo, àquelas que vivem em regiões de extrema pobreza (Hotez, 2006). As DTN não dispõem de tratamentos eficazes, gerando um impacto devastador sobre a população mais carente a nível mundial, especialmente na África, onde a maior parte da população vive em condições insalubres (Trouiller *et al.*, 2001).

Entre as principais Doenças Tropicais Negligenciadas que ocorrem no Brasil estão a hanseníase, febre Chikungunya (CHICKV), esquistossomose, filariose linfática, doença de Chagas (DC), leishmanioses, malária, geo-helminthíases, oncocercose, tracoma, raiva, hidatidose, escabiose (sarna), micetoma e cromoblastomicose. As regiões Norte e Nordeste do país concentram a maior parte de indivíduos acometidos, no entanto, algumas doenças estão presentes em todos os estados brasileiros, como é o caso das leishmanioses, CHICKV e hanseníase (Rosário *et al.*, 2017; Chirac; Torreele, 2006).

No Brasil, apesar dos avanços no controle das DTN, estas doenças persistem como problema de saúde pública, gerando impactos de diferentes naturezas às pessoas afetadas, suas famílias e comunidades, assim como para a sociedade em geral (Lindoso; Lindoso, 2009; Hotez, 2006). Diante disso, diversos estudos científicos engajados na busca de novos fármacos para estas enfermidades vêm sendo estudados, com destaque para os metalofármacos, os quais já são terapias de referência para o tratamento da leishmaniose, por exemplo (Barbosa, 2012).

De fato, apesar da demanda crescente por medicamentos efetivos e seguros, as doenças negligenciadas representam baixa prioridade para a indústria farmacêutica. Essa falta de prioridade, ligada diretamente ao baixo investimento, resulta na existência de poucos fármacos e vacinas para o tratamento das DTN (Trouiller *et al.*, 2001).

Diante de tais considerações, a busca por novas terapias que sejam eficientes contra as doenças negligenciadas é de grande importância. Desta forma, esse capítulo aborda uma breve introdução e aplicação de diferentes classes de compostos de coordenação ou metalofármacos aplicados ao tratamento das doenças



negligenciadas, especialmente frente à malária, doença de Chagas, leishmaniose e arboviroses (como dengue, zika e febre chikungunya), as quais são mais recorrentes no Brasil.

2. DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a organização Médicos Sem Fronteiras (MSF) propuseram recentemente a denominação “doenças negligenciadas”, referindo-se àquelas enfermidades que apresentam maior ocorrência nos países em desenvolvimento (OPAS, 2019; OMS, 2023). A maioria dessas doenças são aquelas causadas por agentes infecciosos ou parasitas e são consideradas endêmicas em populações de baixa renda.

De acordo com a OMS, atualmente 20 doenças parasitárias crônicas são classificadas como Doenças Tropicais Negligenciadas - DTN, a citar: raiva, tracoma, doença de Chagas (tripanossomíase americana), leishmaniose, filariose linfática, oncocercose (cegueira dos rios), esquistossomose, helmintíases, hanseníase, dengue, Chikungunya, entre outras, que põem em risco mais de 200 milhões de pessoas (OPAS, 2019; Morel, 2006). A tuberculose, doença relacionada à pobreza, também é considerada negligenciada em termos de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos (Trouiller; Olliaro, 1999).

No Brasil, segundo o levantamento do Ministério da Saúde, entre 2016 e 2020 foram detectados 250.410 casos na Região Nordeste, representando 42,9%; a Região Norte teve 138.875 (23,8%) novos casos; a Sudeste, 110.740 (19,0%); a Centro-Oeste, 63.329 (10,8%); e a Região Sul teve o menor número, com 20.606 (3,5%) (**Figura 1**). O Boletim indica ainda que ocorreu cerca de 40 mil mortes no Brasil, neste período, causadas por doenças negligenciadas, correspondendo a uma média de 3,92 mortes por 100 mil habitantes. A região Centro-Oeste contabiliza o maior índice de mortes por 100 mil habitantes, com valor de 12,98; seguida pela região Nordeste com 4,33 mortes. As regiões Sudeste, Norte e Sul representam os menores valores com 3,69; 2,30 e 1,08 mortes por 100 mil habitantes, respectivamente.

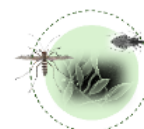
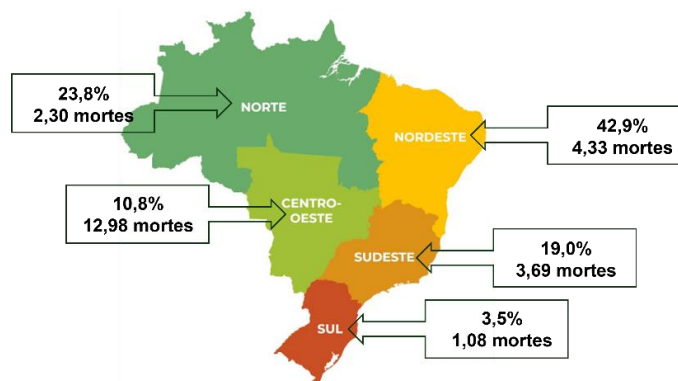


Figura 1: Percentual de casos de DTN por regiões do Brasil, e o número de mortes por 100 mil habitantes, no período de 2016 – 2020



Fonte: Os autores (2024)

Essas classes de doenças são consideradas negligenciadas devido a pouca atenção recebida na agenda global de saúde e baixo financiamento mundial, além de estarem associadas ao estigma da pobreza e exclusão social. Nesse capítulo, serão abordadas as principais DTN classificadas, que são malária, doença de Chagas, leishmaniose e as arboviroses como dengue e Chikungunya (CHICKV), as quais são mais recorrentes na região brasileira e por isso, requerem uma atenção especial em termos de combate e tratamento (Lindoso, Lindoso, 2009). A **Figura 2** apresenta os vetores responsáveis por essas doenças, e os respectivos sintomas apresentados quando ocorre a infecção.

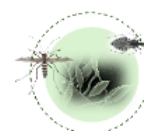


Figura 2: Principais doenças negligenciadas tropicais (DTN), seus vetores de transmissão e principais sintomas

DOENÇAS NEGLIGENCIADAS TROPICIAS				
Doença	Malária	Doença de Chagas	Leishmaniose	Zika/ Chikungunya
Vetor	 Mosquito (<i>Anopheles</i>)	 Inseto (<i>Trypanosoma cruzi</i>)	 Mosquito (<i>Lutzomyia longipalpis</i>)	 Mosquito (<i>Aedes aegypti</i>)
Sintomas	Febre alta (39-40°), calafrio, tremores, sudorese; dor de cabeça, que podem ocorrer de forma cíclica, dores no corpo, cansaço e mal-estar.	Febre, mal estar, falta de apetite, edemas (inchaço) localizados na pálpebra ou em outras partes do corpo, aumento do baço e do fígado e distúrbios cardíacos.	Febre irregular, prolongada, anemia, indisposição, palidez da pele e ou das mucosas, falta de apetite, perda de peso, inchaço do abdômen devido ao aumento do fígado e do baço.	Febre alta (39-40°), dores intensas nas articulações, dor nas costa, dores pelo corpo, erupção avermelhada na pele e dor de cabeça.

Fonte: Os autores (2024)

2.1 MALÁRIA

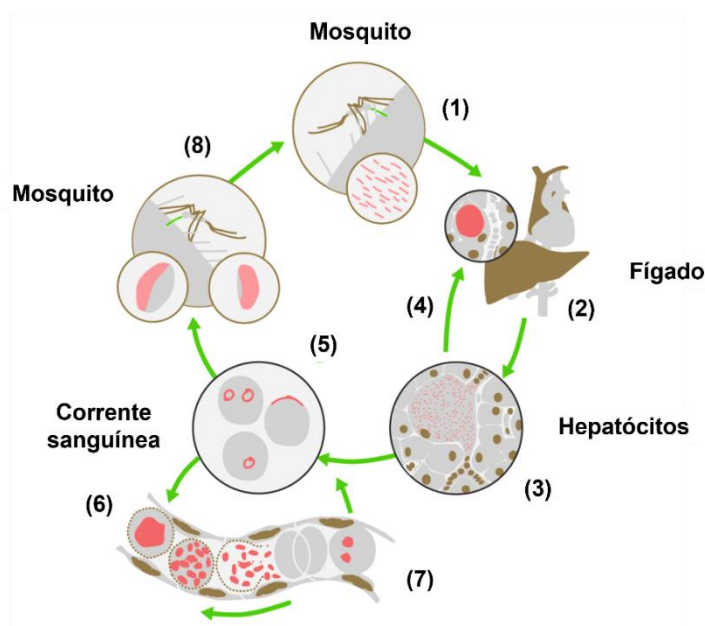
De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 247 milhões de casos de malária foram registrados apenas em 2021, em 84 países endêmicos (OMS, 2023). Em 2020 eram 245 milhões de casos, e a maioria deste aumento ocorreu em países da Região Africana. Atualmente, a malária persiste nas regiões tropicais do Brasil, especialmente na região norte do país, com cerca de 99,9% da transmissão da malária na região amazônica, em 33 municípios, concentrando 80% do total de casos autóctones de malária em 2021. Apesar disso, surtos esporádicos ocorrem na região extra-amazônica e são de grande preocupação, pois podem resultar no aumento de casos em áreas de baixa transmissão ou na reintrodução da endemia em áreas livres de malária por década (Lindoso, Lindoso, 2009).

A malária é uma doença infecciosa, febril, aguda e potencialmente grave do grupo das DTN, causada pela picada de mosquitos *Anopheles* fêmeas infectadas, do gênero *Plasmodium*, aos seres humanos. A malária possui cerca de 150 espécies conhecidas que afetam diversos hospedeiros vertebrados. Dentre as espécies apenas quatro parasitam os seres humanos, que são *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. vivax*; sendo o *P. vivax* o mais amplamente distribuído nas zonas tropicais e subtropicais do globo, enquanto o *P. falciparum* apresenta maior morbidade e

mortalidade, demonstrando resistência crescente a medicamentos como a cloroquina, principal fármaco antimalárico utilizado para combater essa doença (Barbosa, 2012).

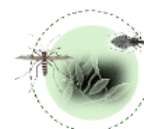
O ciclo de vida complexo do *Plasmodium* envolve múltiplas fases e dois hospedeiros, o mosquito e um vertebrado (animal ou humano). No caso dos humanos, o parasita é inoculado na corrente sanguínea por meio da picada da fêmea do mosquito *Anopheles* no hospedeiro, alcançando o fígado e invadindo os hepatócitos, desencadeando a infecção (**Figura 3**). Dentro das células hepáticas, ocorre a primeira divisão assexuada. Após alguns dias, as células hepáticas se rompem, permitindo que os parasitas acessem a corrente sanguínea, invadindo os glóbulos vermelhos, e se multiplicando assexuadamente em ciclos de 24 a 72 horas. Após vários ciclos, os sintomas da doença se manifestam (Marques, 2001).

Figura 3: Esquema mostrado o ciclo de vida do *Plasmodium*: (1) mosquito fêmea infectada pica um ser humano; (2) *Plasmodium* alcança o fígado; (3) e (4) Invasão dos hepatócitos e início da divisão; (5) e (6) rompimento das células hepáticas e alcance da corrente sanguínea; (7) infecção de outras células; e (8) mosquito fêmea se infecta com o humano



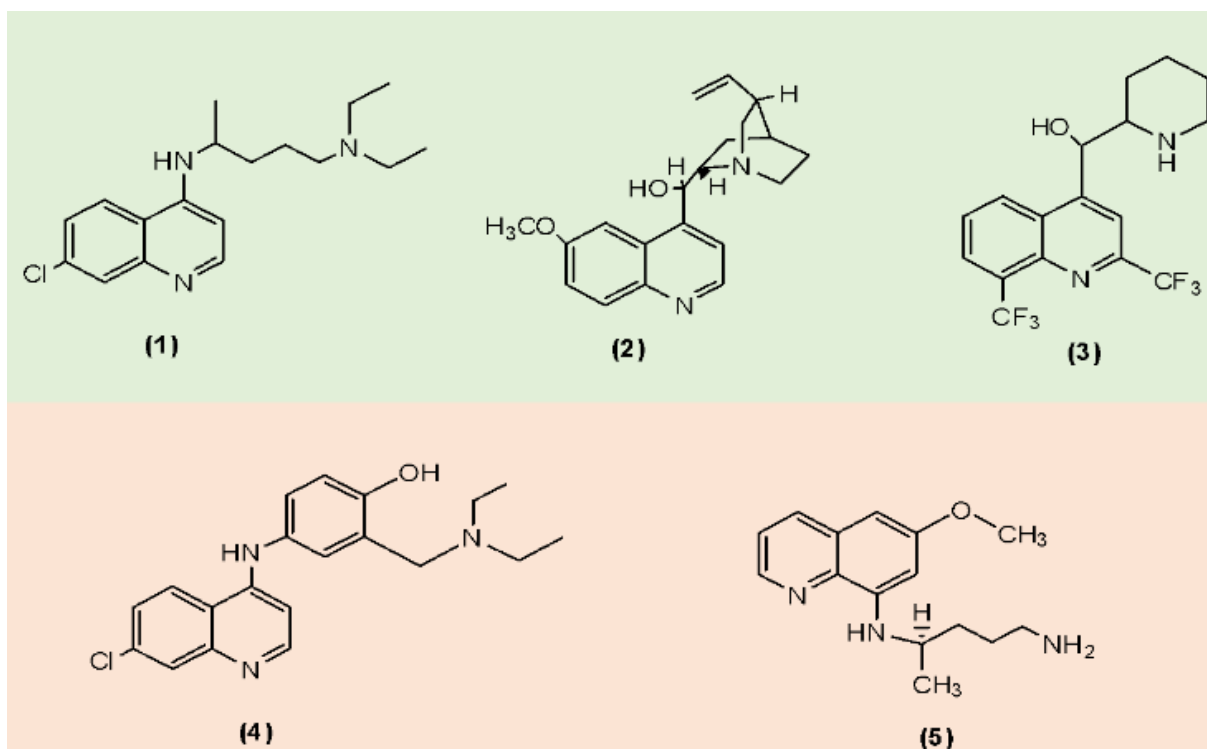
Fonte: Os autores (2024)

O tratamento mais eficaz, em contínuo uso nos dias de hoje, são os medicamentos baseados nos compostos que contenham um grupo quinolínico, como a cloroquina® (1), quinina (2), mefloquina (3), aminodiaquina (4) e primaquina (5)



(Figura 4) (Marques, 2001).

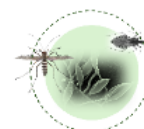
Figura 4: Estrutura química dos antimaláricos usados atualmente na clínica: cloroquina[®] (1), quinina (2), mefloquina (3), aminodiaquina (4) e primaquina (5)



Fonte: Os autores (2024)

O tratamento da malária é conduzido de acordo com as fases do ciclo do *Plasmodium*, que são a fase hepática, sanguínea, dos gametócitos e hepática latente. Na fase hepática são utilizados fármacos que agem nas formas tissulares latentes do *P. vivax* e do *P. ovale*, como a primaquina (5). A fase sanguínea tem como alvo as esquizontícidas sanguíneas, tendo como principal medicamento a cloroquina (1) e seus derivados. Nos gametócitos tem-se como alvo os gametocidas, que são fármacos como a cloroquina e primaquina. Na fase hepática latente, os hipnozoítos dão origem as infecções graves do *P. vivax* e do *P. ovale*, sendo sensíveis ao tratamento por primaquina.

O tratamento da malária é realizado de acordo com protocolos que consistem inicialmente com a identificação da espécie infecciosa do *Plasmodium*, seguida da verificação da sensibilidade da espécie ao fármaco determinado, e por fim, o estado



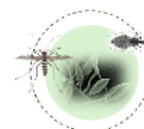
de saúde do paciente. Vale ressaltar que o fármaco determinado como agente do tratamento, não poderá ser o mesmo usado na profilaxia do paciente.

2.2 DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas (DC) é uma das principais DTN, que acomete cerca de 10 milhões de pessoas a nível mundial, a maioria delas na América Latina. Entretanto, devido ao aumento da mobilidade populacional, a doença é cada vez mais detectada em outros países e continentes. Cerca de 30 mil novos casos e 10 mil mortes são relatados na América Latina a cada ano, representando um sério desafio de saúde pública, especialmente no Brasil (Rosário *et al.*, 2017).

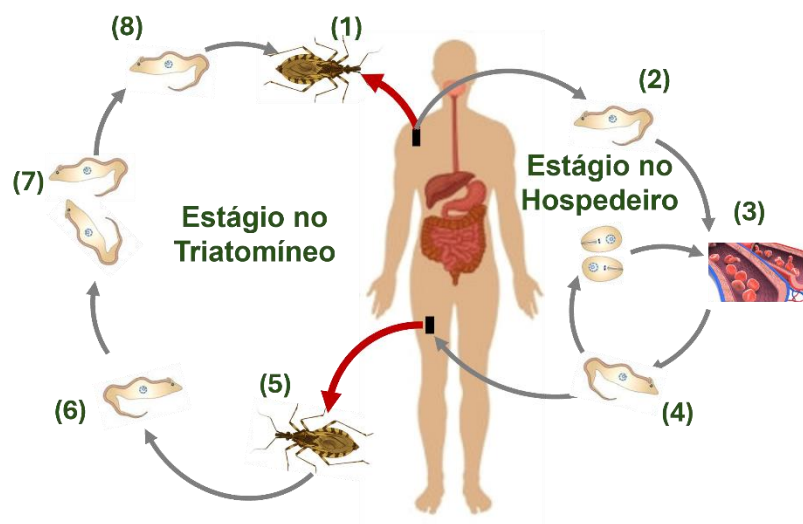
A DC é uma doença infecciosa causada pelo protozoário flagelado, conhecido popularmente como barbeiro ou *Trypanosoma cruzi*, principal vetor de transmissão. A DC é transmitida para humanos por vetores triatomíneos, transfusão de sangue infectado, transmissão oral e congênita e menos comumente por transmissão direta de reservatórios de *T. cruzi*, ingestão de carnes pouco cozidas de animais infectados, transplante de órgãos e acidentes de laboratório. É uma doença que apresenta uma fase aguda (doença de Chagas aguda – DCA) que pode ser sintomática ou não, e uma fase crônica, que pode se manifestar nas formas indeterminada (assintomática), cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva (Prata, 2001).

O agente causador da doença, o protozoário *Trypanosoma cruzi*, apresenta um ciclo evolutivo alternado entre seus hospedeiros vertebrados e invertebrados, podendo ser dividido entre estágios no triatomíneo ou vetor, e no humano ou hospedeiro (**Figura 5**). A transmissão do protozoário ocorre durante a alimentação sanguínea do triatomíneo, quando este excreta, junto com suas fezes e urina, as formas tripomastigotas metacíclicas. Essas formas penetram no hospedeiro por mucosas, especialmente ocular, ou por lesões pré-existentes na pele ou causadas pelo ato de coçar a área da picada. Embora até os dias atuais, as pessoas possuem o conhecimento popular que a transmissão da doença de chagas se dá pela picada do Barbeiro, na verdade, o protozoário que causa a doença é eliminado pelo barbeiro em suas fezes. Quando a pessoa é infectada pelo barbero, pode levar as fezes eliminadas pelo inseto para a região da ferida. Assim, o protozoário acaba entrando na corrente



sanguínea da pessoa, causando a doença de chagas (Barbosa, 2012; Prata, 2001).

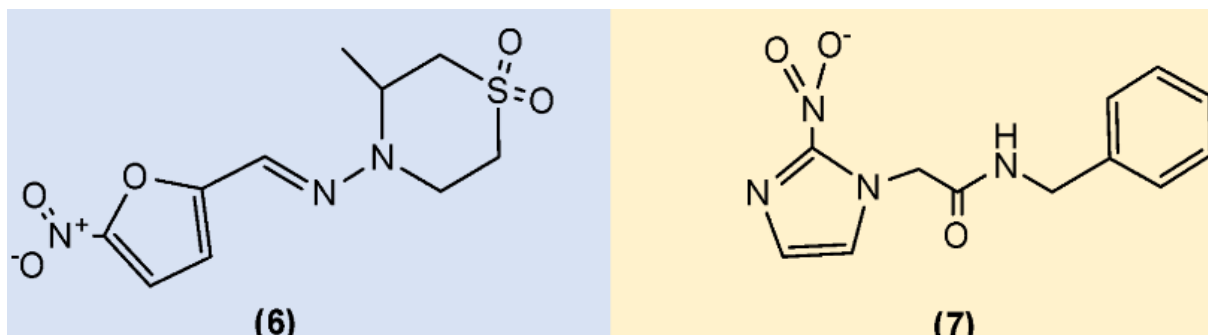
Figura 5: Ciclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi*: (1) Inseto triatomíneo se alimenta do sangue e libera pelas fezes o tripomastigota (Tp), que invadem o organismo hospedeiro; (2) os Tp metacíclicos penetram células; (3) as Tp transformam-se em amastigotas (Am), os quais entram em estágio replicativo; (4) Am transformam-se em Tp, que rompem as células invadindo outras células, transformando-se novamente em Am, podendo ser ingeridos pelo inseto triatomíneo; (6) Tp transformam-se em epimastigotas (Ep) no intestino médio do inseto vetor; (7) Ep multiplicam-se no intestino médio do barbeiro; e (8) Ep diferenciam-se em Tp na região do reto do inseto



Fonte: Os autores (2024)

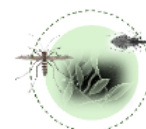
Atualmente, a quimioterapia da doença de Chagas se restringe a dois fármacos disponíveis no mercado, o Nifurtimox[®] (Nfx) e Benzonidazol[®] (Bz), cujas estruturas químicas estão representadas na **Figura 6**.

Figura 6: Estruturas químicas dos fármacos usados na clínica para tratamento da doença de chagas: Nifurtimox[®] (6) e Benzonidazol[®] (7)



Fonte: Os autores (2024)

O tratamento da DC com esses medicamentos enfrenta um desafio significativo



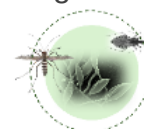
devido à variabilidade nos resultados, influenciada pela fase da doença, duração do tratamento, dosagem, idade e origem geográfica dos pacientes. Em casos agudos e crônicos recentes, geralmente observam-se resultados favoráveis, com uma média estimada de cura parasitológica em torno de 60%. No entanto, na fase crônica tardia, os resultados têm sido pouco promissores, levando a doença a ser considerada, até o momento, como incurável. Além disso, devido aos protocolos de tratamento que envolvem altas doses e longa duração, esses fármacos podem causar toxicidade sistêmica, resultando em efeitos colaterais sérios, como anorexia, perda de peso, vômito, náusea, dor de cabeça, entre outros. Isso, em alguns casos, resulta no abandono do tratamento.

2.3 LEISHMANIOSE

Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde, a leishmaniose é uma típica DTN endêmica presente em 88 países, impactando aproximadamente 12 milhões de indivíduos, enquanto cerca de 350 milhões estão em risco de contrair a doença em 2023. Além disso, nos últimos 20 anos, foram notificados à OMS mais um 1 milhão de casos de leishmaniose cutânea nas Américas, com média de 50 mil casos anuais (OMS, 2023). De acordo com o panorama nacional, mais de 16 mil pessoas anualmente apresentaram leishmaniose cutânea no Brasil entre 2015 e 2023, sendo o maior número de casos registrados nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste (Brasil, 2023; Rosário *et al.*, 2017).

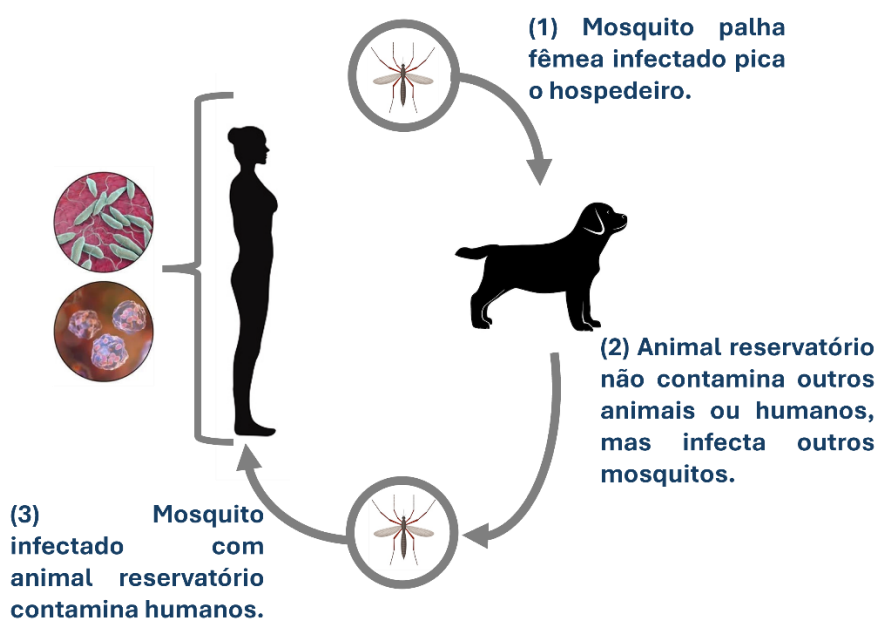
A leishmaniose é causada por parasitas do gênero *Leishmania*, transmitidos por algumas espécies de insetos flebotomíneos, também conhecidos como mosquito palha, tatuquira ou birigui. É classificada em duas formas, tegumentar ou cutânea, a qual ataca pele e mucosas; e a visceral ou calazar, que sobrecarrega órgãos como o fígado, baço e medula óssea. Não é contagiosa entre humanos e tem cura, quando tratada adequadamente. No entanto, quando não tratada, a leishmaniose visceral pode levar à morte. Em decorrência disso, o avanço de casos de leishmaniose tem preocupado pesquisadores a nível mundial (Croft; Combs, 2003).

A transmissão da leishmaniose ocorre quando insetos vetores do gênero *Lutzomyia longipalpis* e *Phlebotomus* infectados se alimentam de sangue de



hospedeiros vertebrados com formas promastigotas metacíclicas. Essas formas do parasita se desenvolvem no interior do hospedeiro, completando o ciclo e causando a infecção (**Figura 7**). Além da transmissão por meio da picada de mosquitos, a leishmaniose pode ser transmitida por outras vias menos comuns, como transfusão de sangue, transplante de órgãos, compartilhamento de agulhas infectadas e da mãe para o feto durante a gravidez.

Figura 7: Ciclo de transmissão da Leishmaniose com três etapas prováveis



Fonte: Os autores (2024)

Os medicamentos utilizados no tratamento da leishmaniose no Brasil e em outros países da América latina são baseados em compostos de antimônio, Sb^{5+} , especialmente o antimoniato de meglumina (Glucantime®) (8) e o estibogluconato de sódio (Pentostam®) (9) (**Figura 8**) (Frézard, 2009).

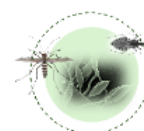
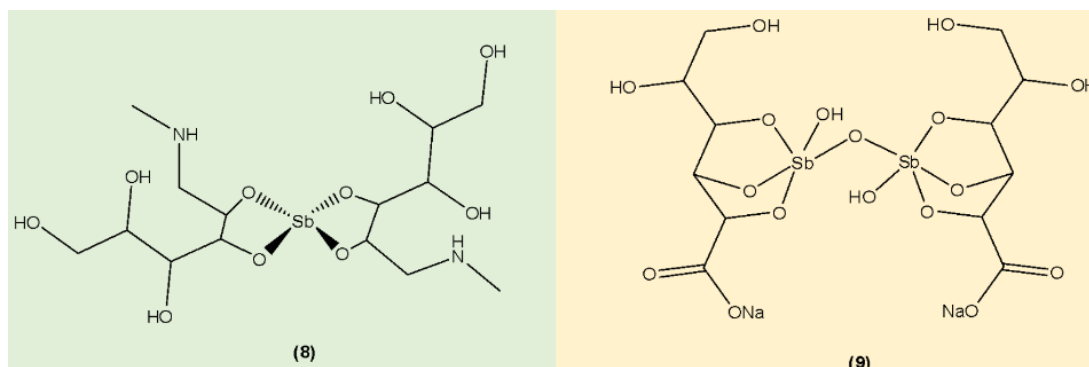


Figura 8: Estrutura química dos fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose, como antimoniato de meglumina (Glucantime®) (8) e estibogluconato de sódio (Pentostam®) (9)



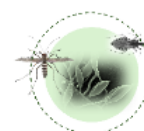
Fonte: Os autores (2024)

O modo de ação destes compostos baseia-se em processos redox *in vivo*, com o par $\text{Sb}^{5+}/\text{Sb}^{3+}$, desencadeando processos toxicológicos ativos para combater a doença. Além disso, estudos demonstram que compostos de antimônio são capazes de formar complexos com nucleotídeos, interferindo no seu metabolismo e levando à inibição da topoisomerase do parasito da leishmania (Frézard, 2009; Croft; Combs, 2003).

2.4 ARBOVIROSES: DENGUE E FEBRE CHIKUNGUNYA (FC)

Outras doenças que também despertam atenção pelas epidemias provocadas são aquelas causadas por vírus. A maioria das arboviroses como dengue, zika, febre amarela e febre chikungunya (FC) são doenças causadas por vírus e também consideradas do grupo de doenças tropicais negligenciadas (Brasil, 2022a; OMS, 2022). A dengue é uma enfermidade febril aguda de origem infecciosa causada por um vírus pertencente à família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus*, sendo classificados como arbovírus, ou seja, geralmente transmitidos por mosquitos. No Brasil, a transmissão dos vírus da dengue ocorre através da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, que, quando também infectada pelos vírus, pode desencadear tanto a manifestação clássica da doença quanto à forma hemorrágica, que pode levar a morte (Brasil, 2022a).

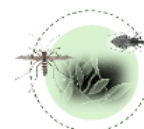
Além de ser reconhecida como vetor da febre amarela urbana, a fêmea do



mosquito *Aedes aegypti* desempenha um papel crucial na transmissão da dengue, zika e chikungunya no Brasil. Embora, em ambientes controlados, o mosquito *Aedes albopictus* tenha demonstrado capacidade de transmitir a dengue no Brasil, não foram encontrados insetos naturalmente infectados. Algumas hipóteses sugerem que a interação entre esse mosquito e os sorotipos circulantes de dengue no Brasil não favorece a transmissão. Além disso, por ser um inseto predominantemente associado ao ambiente rural, não há registros de transmissão desse tipo no país. A doença ainda é um problema de Saúde Pública em diversos estados do país, sendo registrado quase 160 mil casos de dengue entre janeiro e fevereiro de 2023. Esses números epidemiológicos representam um aumento de 46% em relação ao mesmo período de 2022 (Nunes *et al.*, 2015). A febre Chikungunya (FC) é uma arbovirose causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), caracterizada clinicamente por febre e artralgia/artrite incapacitantes e exantema. Os sintomas agudos dessa arbovirose podem durar algumas semanas, porém as manifestações articulares podem persistir por meses e até mesmo anos (Weaver; Lecuit, 2015).

A FC é uma enfermidade endêmica na África e no Sudeste da Ásia, sobretudo, atingiu a região das Américas em 2013, e em 2014 já haviam sido relatados mais de 1 milhão de casos (Nunes *et al.*, 2015). No Brasil, os primeiros casos de CHIKV foram relatados em setembro de 2014, com a epidemia atingindo o pico em 2016. Até a semana epidemiológica de 21 de março 2022, houve um aumento alarmante dessa arbovirose, com uma taxa de incidência de 6,1 casos por 100 mil habitantes (Brasil, 2022b). Os sintomas clínicos são dores articulares, que são referidos como sintomas musculoesqueléticos não inflamatórios e inflamatórios, causando um impacto na saúde dos acometidos por essa doença, uma vez que esses sintomas podem levar à incapacidade funcional devido à dor e rigidez articular, diminuindo drasticamente a qualidade de vida dos pacientes (OMS, 2022).

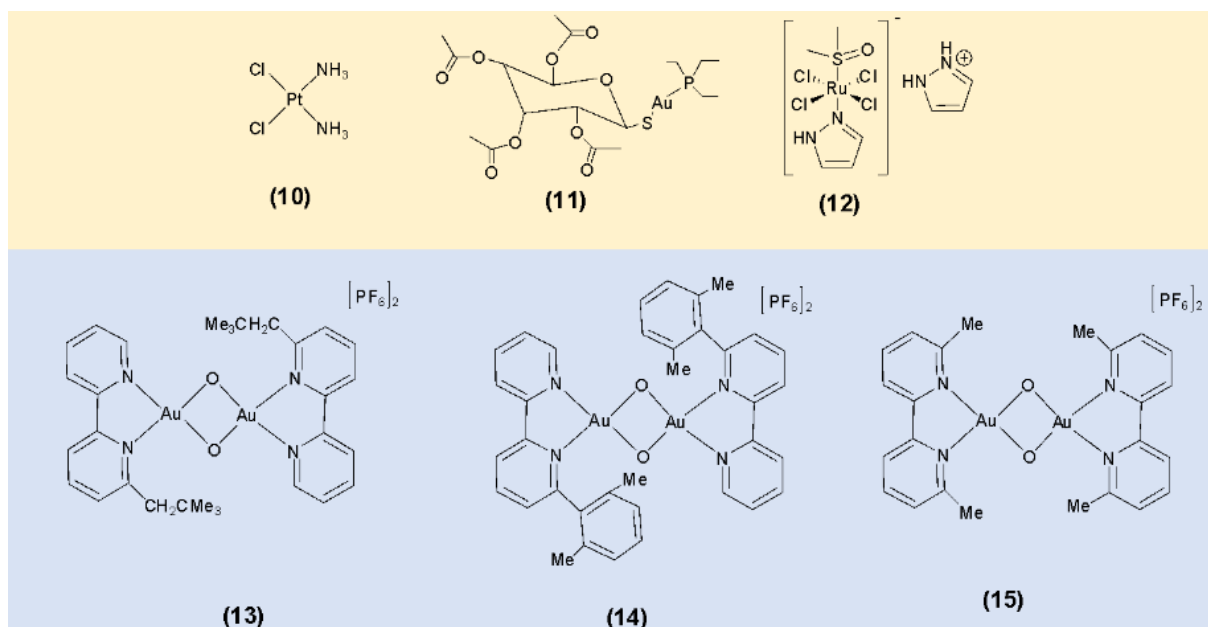
O tratamento de infecções sintomáticas é paliativo, baseado no uso de analgésicos não-salicilatos e anti-inflamatórios não-esteroides para amenizar os sintomas provocados pela infecção. Dentro desse cenário, observa-se a importância de buscar novos metalocomplexos que possam ser utilizados no tratamento das doenças negligenciadas, aumentando assim, a qualidade de vida e sobrevivência da população mais afetada.



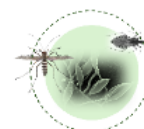
3. METALOCOMPLEXOS FRENTE ÀS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Nas últimas décadas, houve um aumento significativo no interesse de desenvolver metalodrogas com atividade antiparasitária e antiviral, especialmente no contexto das doenças tropicais negligenciadas. O foco tem sido direcionado para complexos de metais de transição, pois quando comparados a fármacos orgânicos, os complexos apresentam propriedades estruturais e eletrônicas que proporcionam uma diversidade química e biológica, tornando-os atrativos para a área da química medicinal (Fricker *et al.*, 2008). Nesse capítulo serão apresentados novos metalocompostos baseados em ouro, rutênio, platina, paládio e cobre; os quais poderão configurar como promissores protótipos anti-DTN. Nesse contexto, vários compostos de coordenação baseados em rutênio, ouro e platina tem sido avaliados frente às doenças parasitárias, cujas estruturas químicas são apresentadas na **Figura 9** (Vieites *et al.*, 2008).

Figura 9: Estruturas químicas dos metalocompostos que apresentaram atividade antimalárica *in vitro*: cisplatina[®] (10), auranofina[®] (11), NAMI-A[®] (12), AuOxo4 (13), AuOxo5 (14) e AuOxo6 (15)



Fonte: Os autores (2024)

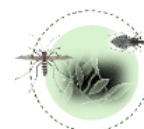


Todos os complexos testados apresentaram atividade antimalárica, com superior atividade frente à linhagem 3D7, *Plasmodium falciparum*, com destaque para os metalofármacos já conhecidos por suas atividades antitumorais e antirreumática, como a cisplatina ($IC_{50} 27,4 \pm 1,8 \mu\text{mol L}^{-1}$) (**10**) e auranofina ($IC_{50} 0,1 \pm 0,003 \mu\text{mol L}^{-1}$) (**11**), além dos complexos de ouro, AuOxo4 ($IC_{50} = 7,7 \pm 1,0 \mu\text{mol L}^{-1}$) (**13**), AuOxo5 ($IC_{50} = 4,2 \pm 0,8 \mu\text{mol L}^{-1}$) (**14**) e AuOxo6 ($IC_{50} = 2,3 \pm 1,0 \mu\text{mol L}^{-1}$) (**15**). Apesar da expressiva atividade desses compostos, os sistemas contendo rutênio, como o NAMI-A® (**12**), apresentou maior destaque com valor de IC_{50} de $0,7 \mu\text{mol L}^{-1}$, sendo um promissor metalofármaco no tratamento da malária (Barbosa, 2012).

A associação de ligantes bioativos também é uma estratégia para o desenvolvimento desses compostos, uma vez que a formação do complexo geralmente leva a um aumento expressivo nas atividades biológicas, muitas vezes devido a combinações sinérgicas ou aditivas entre as biomoléculas e o metal escolhido. Dentre as moléculas/ligantes amplamente estudadas, compostos derivados da quinina, um alcalóide com propriedades antitérmicas, antimaláricas e analgésicas, apresentam grande versatilidade.

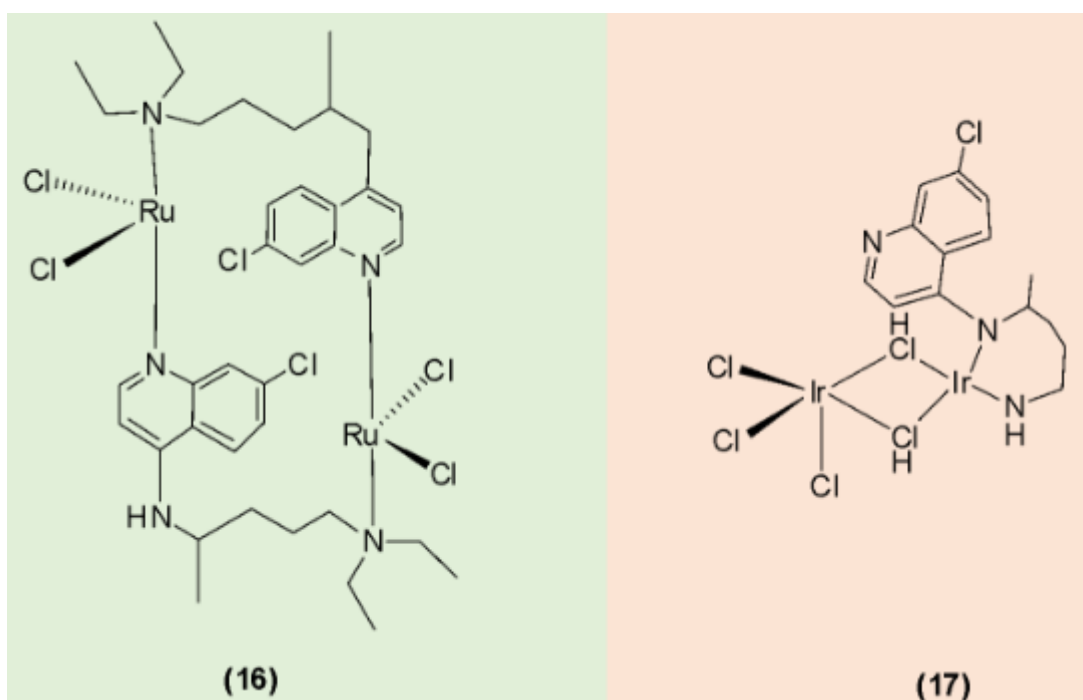
Macedo *et al.* (2016) observou uma atividade promissora quando a cloroquina, fármaco referência antimalárico derivado da quinina, foi complexada a sais de rutênio(2+) (**16**) e irídio(1+ e 3+) (**17**), **Figura 10**. Esses complexos apresentam ação antimalárica *in vitro*, contra o *Plasmodium berghei*, mais acentuada em cepas resistentes, em comparação aos sais metálicos e a cloroquina isoladamente. Estes resultados apresentaram grande relevância científica, uma vez que os casos relatados de resistência do *P. falciparum* a todas as classes de fármacos tem se intensificado e trazido problemas sérios de saúde pública. Desta forma, o aumento dos casos de resistência, estimula o crescimento no desenvolvimento de novos fármacos antimaláricos, visando melhorar a eficácia dos medicamentos já existentes (Macedo *et al.*, 2016; Barbosa *et al.*, 2014).

Em termos de mecanismos de ação, assim como a cloroquina, os complexos de rutênio e platina que apresentam atividade antimalárica, inibem a polimerização da hemina em β -hematina. Os complexos de rutênio exercem uma ação parasiticida em cultura de trofozoítos através da produção de ERO, enquanto os complexos de platina não induzem de maneira significativa tal produção. Vale destacar que, ao



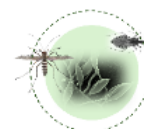
contrário da cloroquina, que apresenta um espectro de ação restrito ao ciclo eritrocítico do *Plasmodium*, tanto os complexos de rutênio quanto os de platina apresentaram um espectro de ação mais amplo, reduzindo a viabilidade de gametócitos do *P. falciparum* e inibindo a carga parasitária em células infectadas com esporozoítos do *P. berguei* (Kremsner; Krishna, 2004).

Figura 10: Estruturas químicas dos complexos de rutênio (16) e irídio (17) coordenados a cloroquina, com atividade antimalárica



Fonte: Os autores (2024)

Barbosa *et al.* (2014) avaliaram a atividade antimalárica e leishmanicida de complexos metálicos de rutênio com lapachol (**18**), um composto orgânico conhecido por suas propriedades anticancerígenas, anti-inflamatória, analgésica, antibiótica, antimalária, antitripanossoma e anti-ulcerogênica (Almeida, 2009). Nesse estudo, o complexo $[RuCl_2(Lap)(dppb)]$ (**19**) apresentou atividade antiparasitária *in vitro* frente a *Leishmania amazonensis* e *Plasmodium falciparum* com efeito superior ao Lapachol isolado. Um aspecto importante revelado neste trabalho é que o complexo de Ru^{3+} contendo o lapachol foi o mais potente antiparasitário e menos citotóxico para células mamíferas do que complexos de Ru^{2+} . Embora o complexo com a espécie divalente



tenha sido menos potente que o fármaco de referência (cloroquina), também apresentou resposta baixa quando posteriormente testado frente a um painel de cepas do *P. falciparum* com perfis diferentes de resistência (Barbosa *et al.*, 2014).

Em outro estudo, Sousa (2021) avaliou a atividade antiplasmodial *in vitro* e *in vivo* de uma série de derivados de complexo rutênio-naftoquinona baseados na atovaquona (**21**) e lapachol (**18**), que foram o $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ (**19**), $[\text{RuCl}(\text{lap})\text{terpy}]$ (**20**), $[\text{RuCl}_2(\text{ato})\text{dppb}]$ (**22**) e $[\text{RuCl}_2(\text{ato})\text{terpy}]$ (**23**), **Figura 11**. A atividade antiparasitária contra as cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina, demonstraram que os derivados (**20**) e (**23**), suprimiram a parasitemia e exibiu um perfil semelhante ao do medicamento de referência atovaquona[®]. A supressão da parasitemia refletiu na taxa de sobrevivência dos animais tratados, que foi consideravelmente maior que o grupo não-tratado. Esses resultados têm demonstrado que os compostos de rutênio-naftoquinona são candidatos eficazes e promissores para a quimioterapia da malária, sendo o complexo $[\text{RuCl}_2(\text{ato})\text{terpy}]$ (**23**) (rutênio-atovaquona[®]) o que exibiu melhor perfil antiparasitário.

Vale ressaltar que diversos estudos têm demonstrado que os complexos de Ru^{2+} possuem atividade antiparasitária promissora em modelos *in vitro* e *in vivo*, por se tornarem reativos em pH ácido e em ambientes com níveis elevados de glutatona, conferindo à molécula seletividade entre células de mamíferos saudáveis e os parasitas (Barbosa, 2012; Neves *et al.*, 2019). Diante disso, foi constatado que a potente atividade antichagásica, leishmanicida e anticancerígena das quinonas envolve a geração de espécies reativas de oxigênio induzidas pela biorredução do núcleo quinonoídico por enzimas específicas e oxigênio as quais são tóxicas para o *Trypanossoma cruzi* e *Leishmania* e induzem apoptoses e/ou interagem com topoisomerasas das células tumorais (Sousa, 2021).

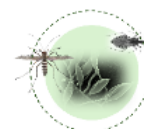
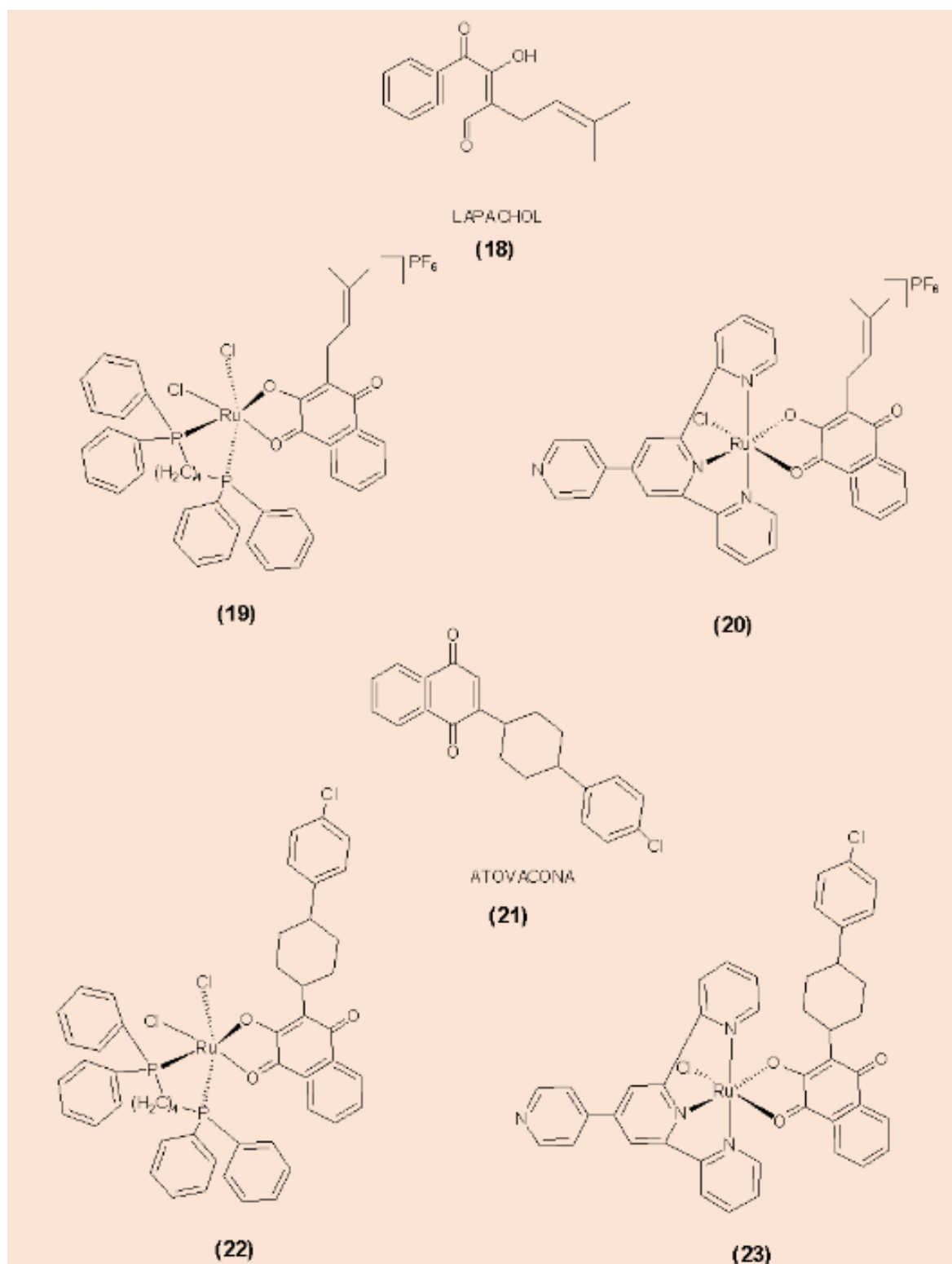
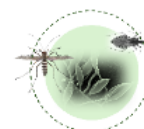


Figura 11: Estruturas químicas dos compostos de rutênio com atividade antimalárica derivados do lapachol (18): $[\text{RuCl}_2(\text{lap})\text{dppb}]$ (19), $[\text{RuCl}_2(\text{lap})\text{terpy}]$ (20), e da atovacona[®] (21): $[\text{RuCl}_2(\text{ato})\text{dppb}]$ (22) e $[\text{RuCl}_2(\text{ato})\text{terpy}]$ (23)

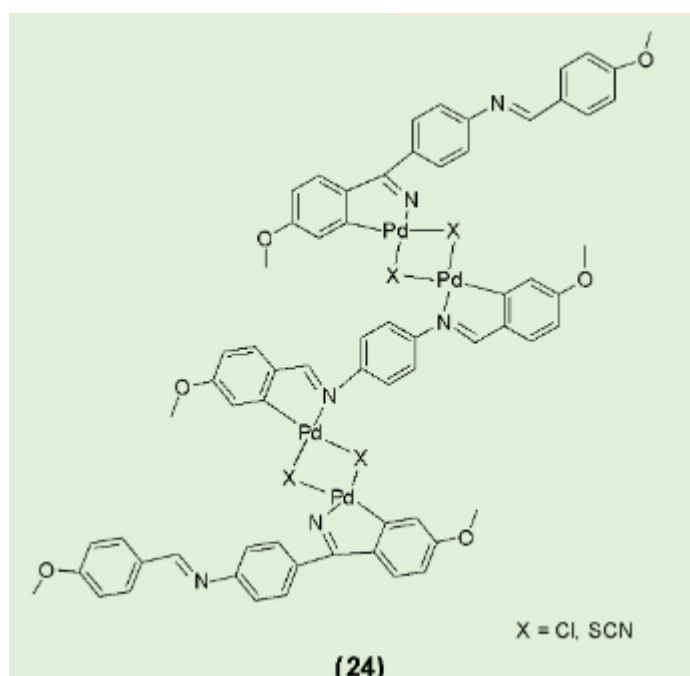


Fonte: Os autores (2024), adaptado de Sousa (2021)



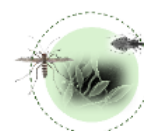
Gois (2011) avaliou a atividade biológica frente à *Leishmania* de derivados ciclometalados de Pd^{2+} . Para tal, foram realizados experimentos *in vitro* de células promastigota e amastigota da *Leishmania (L.) brasilienses*, com o objetivo de determinar a viabilidade celular destas culturas, expressa pelo Índice de Citotoxicidade (IC_{50}). Os complexos que apresentaram melhor atividade leishmanicida foram os que contêm o haleto cloro (Cl) e o pseudohaleto tiocianato (SCN) na posição x, com valores de IC_{50} de 28,28 e 14,84 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente, cujas estruturas são representadas na **Figura 12**.

Figura 12: Estrutura química do metalofármaco de paládio, $[\text{Pd}_4(\text{Hani}_2\text{-p-fen})_2(\text{ani}_2\text{-p-fen})(\text{X})_4]$, X = Cl ou SCN (24), com atividade leishmanicida



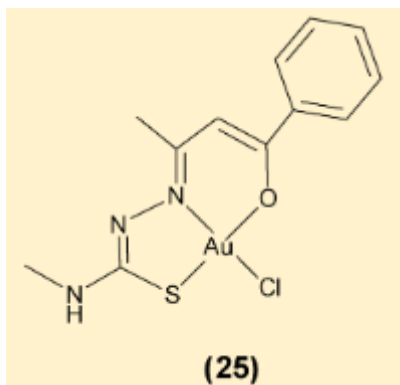
Fonte: Os autores (2024)

Visando obter compostos de coordenação com atividade anti *T. cruzi*, Rettondin et al. (2016) sintetizaram complexos de Au^{3+} derivados de tiossemicarbazonas NOS-tridentadas, destacando-se o composto $[\text{AuCl}(\text{LMe})]$ (25), apresentado na **Figura 13**. Em testes realizados *in vitro* frente a forma amastigota do parasita, o complexo em questão apresentou valor de IC_{50} de 11,61 $\mu\text{mol L}^{-1}$, enquanto o fármaco utilizado no tratamento da doença de Chagas, o Benzonidazol[®], apresentou uma concentração



inibitória de 17,00 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Diante destes resultados, o complexo é um promissor candidato para o tratamento da doença de Chagas na fase crônica (Rettondin *et al.*, 2016).

Figura 13: Estrutura química do complexo [AuCl(LMe)]



Fonte: Adaptado Rettondin *et al.* (2016)

Uma estratégia relevante utilizada no desenvolvimento de compostos antiparasitários é a hibridação molecular. A hibridação molecular consiste em combinar estruturas parciais de compostos bioativos diferentes em uma única estrutura, podendo atuar no mesmo ou em diferentes alvos biológicos (Barreiro; Fraga, 2008). Seguindo esta estratégia, Maia *et al.* (2017) combinaram unidades farmacofóricas de tiossemicarbazidas com uma tiouréia, resultando em uma série de tiossemicarbazonas mostradas na **Figura 14**. A partir desta série de ligantes, foram desenvolvidos complexos de Au^{3+} visando obter complexos com atividade anti-*Trypanosoma cruzi*. Alguns dos compostos tiveram valores de IC_{50} melhores que o Benzonidazol, destacando-se o complexo (26) 4-Cl, $[\text{Au}(\text{Hdamp})(\text{L14})]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Vale salientar que os complexos de Au^{3+} obtidos nesse estudo apresentam ligações organometálicas (Maia *et al.*, 2017).

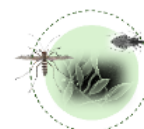
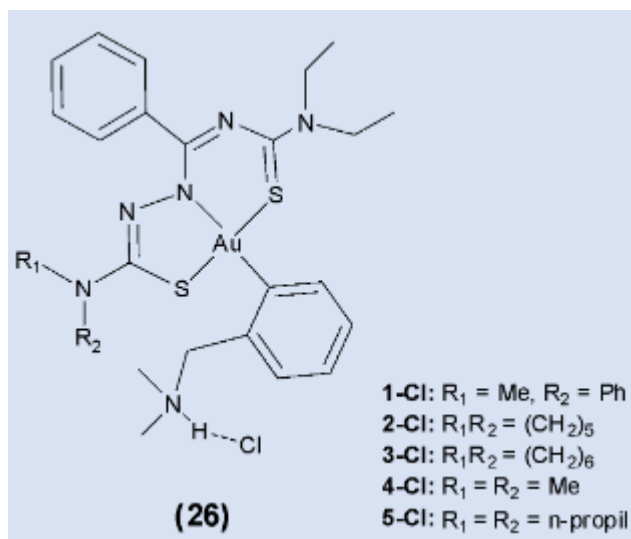


Figura 14: Estruturas químicas de uma série de complexos de Au^{3+} com tiossemicarbazidas e ureia (26), que apresentaram atividade frente à doença de Chagas



Fonte: Os autores (2024)

Rosa (2021) avaliou a atividade de complexos de Au^+ simétricos contendo carbenos N-heterocíclico (NHC) como ligante, com variações sistemáticas da cadeia ligada ao nitrogênio (**Figura 15**). Os complexos (**27 a 30**) foram ativos na faixa de micromolares, cujos valores de IC_{50} variaram de 1,57 a 8,30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ contra promastigotas de *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* e *L. (Viannia) braziliensis*. O composto com cadeias laterais 1,3,5-trimetilbenzeno (**29**) se mostrou o melhor candidato da série. Tais resultados mostram-se altamente promissores e abrem a possibilidade de explorar esses complexos de Au^+ como potenciais leishmanicidas (Rosa *et al.*, 2021).

O mecanismo de ação leishmanicida desses compostos envolve a inibição do Tripanotona redutase (TR), que é uma enzima do sistema redox da *Leishmania* considerada crucial para a sobrevivência do parasita. A TR contém 37 resíduos de cisteína no seu sítio ativo e pode ser inibida por metais tiofílicos, como Sb^{3+} e Au^+ . De fato, estudos têm demonstrado a inibição dos sítios ativos da TR por ambos os metais (Rosa *et al.*, 2021).

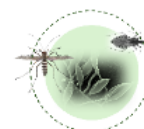
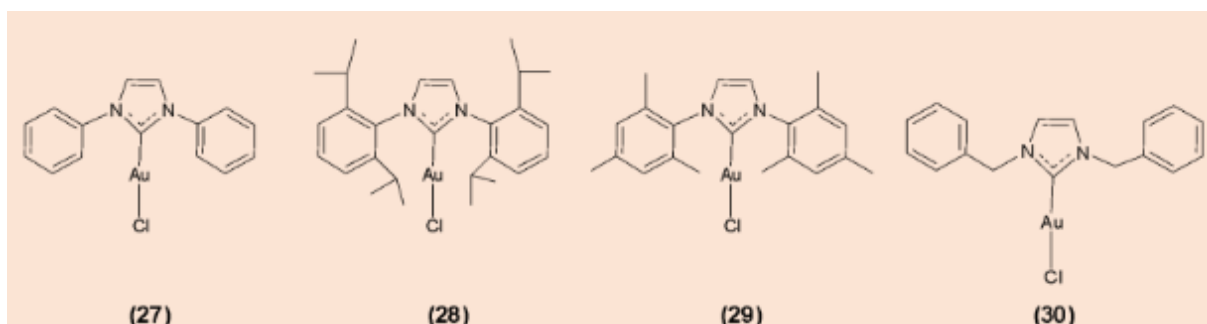


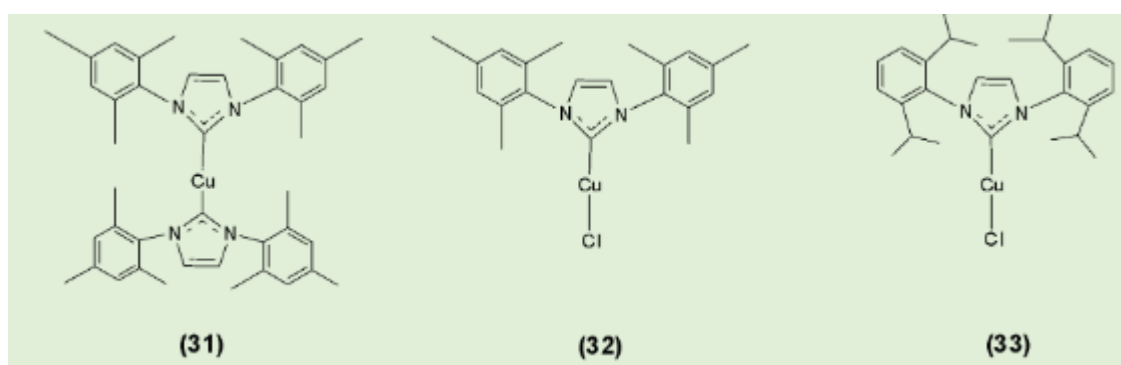
Figura 15: Estruturas químicas de complexos de ouro gerados pela substituição do radical da cadeia nitrogenada por diferentes ligantes carbeno N-heterocíclico (NHC), formando complexos do tipo [NHC-Au-Cl] (27 a 30)



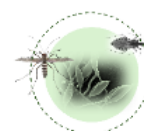
Fonte: Os autores (2024)

Utilizando metalocompostos da mesma classe de carbenos N-heterocíclicos (NHC), Fontes (2022) avaliou uma série sistemática de complexos de Cu^+ carbeno-N-heterocíclicos $[\text{Cu}(\text{NHC})\text{X}]$ (**31 a 33**) com grupos $-\text{N}-\text{R}$ = mesitila (IMes) ou 2, 6-diisopropilfenila (IPr), onde $\text{X}=\text{Cl}$ ou X = mesitila (IMes), **Figura 16**, em termos de suas atividades leishmanicidas e a inibição da replicação do vírus Chikungunya (CHIKV). Os estudos *in vitro* com *Leishmania amazonensis*, revelaram que todos os compostos são citotóxicos, apresentando valores de IC_{50} menores que $10 \mu\text{mol L}^{-1}$, sendo o composto $[\text{Cu}(\text{IPr})\text{Cl}]$ (**33**), o mais ativo na inibição da replicação de CHIKV e menos citotóxico.

Figura 16: Estruturas químicas dos complexos de Cu^+ : $[\text{Cu}(\text{IMes})_2]\text{BF}_4$ (31), $[\text{Cu}(\text{IMes})\text{Cl}]$ (32), e $[\text{Cu}(\text{IPr})\text{Cl}]$ (33)

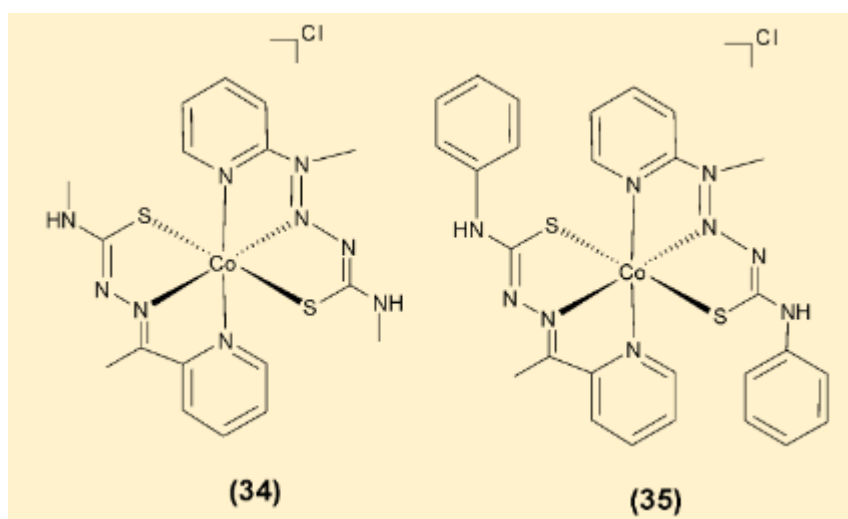


Fonte: Os autores (2024)



Em relação a investigação da atividade anti-CHIKV de complexos metálicos, destacam-se também os trabalhos pioneiros de Fernandes *et al.* (2020), e, Oliveira *et al.* (2020). Nesses trabalhos foram investigados o potencial antiviral na infecção *in vitro* e viabilidade celular de complexos de Co^{3+} do tipo $[\text{Co}(\text{atc-R})_2]\text{Cl}$, onde atc = 2-acetilpirinda-N(4)-R-tiosemicarbazol e R = metil ou fenil (**34**). O complexo $[\text{Co}(\text{atc-Ph})_2]\text{Cl}$ (**35**) apresentou valores de IC_{50} de $50 \mu\text{mol L}^{-1}$, com redução de 85% nos processos de replicação do vírus sem afetar sua viabilidade celular, **Figura 17** (Fernandes *et al.*, 2020. Oliveira *et al.*, 2020).

Figura 17: Estruturas químicas dos complexos de cobalto: $\text{Co}(\text{atc-Me})\text{Cl}$ (**34**) e $[\text{Co}(\text{atc-Ph})\text{Cl}]$ (**35**), com atividade Anti-CHICKV *in vitro*



Fonte: Os autores (2024)

Oliveira *et al.* (2020) estudaram a atividade anti-CHIKV *in vitro* do complexo de rutênio coordenado ao para-cimeno (pCYM), um composto orgânico aromático de ocorrência natural, formando o complexo organometálico - $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-p-cimeno})_2]$ (RcP), **Figura 18**. Os resultados demonstraram que o RcP (**36**) exibiu um forte índice terapêutico avaliado pelo índice seletivo de 43,1 (razão entre citotoxicidade e potência antiviral), além de afetar os estágios iniciais da infecção do vírus, mostrando que reduziu a replicação deste em 77% em concentrações não citotóxicas. Ensaio adicionais demonstraram a atividade virucida do composto que inibiu completamente a infectividade do vírus (Moraes, 2020).

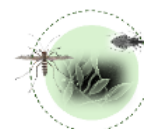
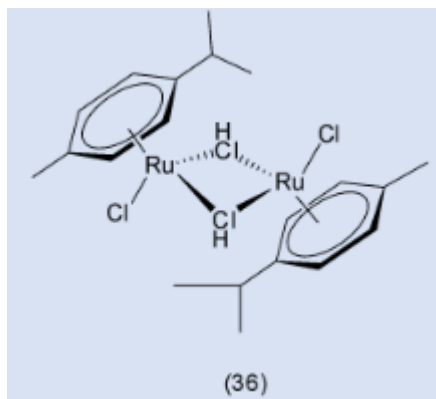


Figura 18: Estrutura química do complexo rutênio e p-cimeno (RcP), que apresentou atividade Anti-CHICKV *in vitro*



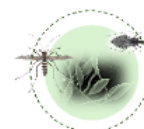
Fonte: Os autores (2024), adaptado de Moraes (2020)

3.1 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

O uso de metalocompostos no tratamento de doenças negligenciadas apresenta desafios significativos, apesar do crescente interesse na pesquisa desses compostos para o desenvolvimento de novas terapias. Ações governamentais de países mais acometidos têm sido intensificadas, mas não o suficiente para resolver ou minimizar o problema da população afetada por estas doenças.

O desenvolvimento de metalofármacos para o tratamento de doenças tropicais negligenciadas apresenta algumas dificuldades associadas, dentre estas, inclui a elevada toxicidade de fármacos baseados em metais. Uma alternativa para a redução da toxicidade é a coordenação de ligantes bioativos aos metais. Na literatura, existem poucas referências de complexos metálicos com moléculas bioativas como o lapachol e outras quinonas coordenados a metais, como o Ru^{2+} , que têm demonstrado atividades antimalárica e leishmanicida (Almeida, 2009).

Outro desafio é a falta de especificidade para a maioria dos metalofármacos já testados até os dias atuais, que não apresentaram seletividade para o patógeno alvo, resultando em danos às células saudáveis e comprometimento da eficácia do tratamento, além do elevado custo. Não é vantajoso financeiramente para a indústria farmacêutica, utilizar fármacos contendo metais raros, e consequentemente com alto valor comercial, como ouro e platina por exemplo, no combate de doenças



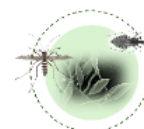
parasitárias, bacterianas e virais, como no caso da maioria das DTN aqui abordadas nesse capítulo. Encontrar um medicamento que tenha custo baixo, ainda é um dos principais problemas do setor farmacêutico atual.

Em relação as vantagens, considerando o atual cenário para o tratamento das leishmanioses, os complexos metálicos apresentam maior especificidade ao alvo celular e, após muitas pesquisas na área, representam possíveis alternativas terapêuticas para doenças negligenciadas com tratamentos tóxicos e dispendiosos. Especificamente, os complexos de ouro possuem uma elevada afinidade pelos tióis, grupo abundante em diversas proteínas com papel crucial no desenvolvimento e manutenção celular do parasita, tais como a tripanotona, triparredoxina (importantes para o sistema redox), cisteína proteases, proteínas com domínios dedo de zinco, dentre outras (Barbosa, 2012).

Dentre as classes de complexos de ouro com atividade leishmanicida, destacam-se os complexos de Au^+ que foram mais eficazes, principalmente *in vitro*, quando comparados aos de Au^{3+} . Os complexos apresentam ligantes fosfinas com Au^+ , e segunda classe mais explorada, os organometálicos de Au^+ coordenados a carbenos N-heterocíclicos (Rosa *et al.*, 2021). Por outro lado, na vanguarda de compostos com propriedades biológicas frente à arboviroses, como febre Chikungunya, destacam-se os complexos de Co^{3+} e Ru^{2+} .

As propriedades antimaláricas, leishmanicidas, e atividade anti-*T.cruzi* de complexos de rutênio(2+) e (3+), têm sido as mais exploradas das classes de metalofármacos, e apresentam resultados promissores. Os compostos de coordenação conhecidos como “acetatos de rutênio”, especialmente o $[Ru_3O(acetato)_6(tetraisoquinolina)_3]PF_6$, se mostraram, inclusive, mais eficazes em testes *in vitro* que o Benzonidazol, medicamento de referência no Brasil utilizado no tratamento de pacientes nas fases aguda e crônica da doença de Chagas.

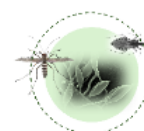
Embora os resultados sejam positivos, ainda há um longo caminho para que os medicamentos sintetizados com materiais à base de rutênio cheguem às prateleiras das farmácias, como um aprofundamento de testes *in vivo* e a busca por alvos farmacológicos que permitam o entendimento dos mecanismos de ação dessas novas moléculas (Ferreira, 2019).



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

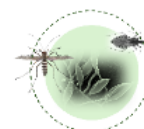
Metais e/ou íons metálicos do bloco d desempenham funções biológicas de extrema importância, destacando-se na composição estrutural das metaloproteínas. No decorrer dos anos, vários fármacos foram aprovados e disponibilizados no mercado com a função de serem agentes terapêuticos para diversos tipos de doenças, como a auranofina[®] (antirreumático), cisplatina[®] (antitumoral) e aziprata[®] (antibacteriano).

Considerando o tratamento das doenças negligenciadas, muito já se avançou em termos de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos baseados em metalocompostos, com destaque para os complexos de rutênio e ouro, que apresentam um largo espectro de ação contra leishmania, chagas e malária. Apesar dos diversos desafios que ainda precisam ser superados, os metalocompostos representam uma área promissora na busca por tratamentos inovadores de doenças tropicais negligenciadas.



5. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, E. R. Preclinical and Clinical Studies of Lapachol and Beta- Lapachone. **The Open Natural Products Journal**, [s.l.], v. 2, p. 42-47, 2009.
- BARBOSA, M. I. F. **Busca por novos metalofármacos contra doenças negligenciadas (malária, doença de chagas e leishmaniose)**. 2012. 283f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Carlos, UFSCar, São Paulo, 2012.
- BARBOSA, M.; CORRÊA, R.; OLIVEIRA, K. M. *et al.* Antiparasitic activities of novel ruthenium/lapachol complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 136, p. 33-39, 2014.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal**: as bases moleculares da ação dos fármacos. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- BRASIL. **Boletim Epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde 2, v. 53, n. 17, Maio, 2022b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim epidemiológico. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (Dengue, Chikungunya e Zika)**. Semanas Epidemiológicas 1 a 52, 2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2022a.
- CHIRAC, P.; TORRELE, E. Global framework on essential health R&D. **The Lancet**, [s.l.], v. 367, n. 9522, p. 1560-1561, 2006.
- CROFT, S.L.; COMBS, G. H. Leishmaniasis-current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. **Trends in Parasitology**, [s.l.], v. 19, p. 502-508, 2003.
- FERNANDES, L. de P.; SILVA, J. M. B.; MARTINS, D. O. S.; SANTIAGO, M. B. *et al.* Fragmentation Study, Dual Anti-Bactericidal and Anti-Viral Effects and Molecular Docking of Cobalt(III) Complexes. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 21, p. 8355-8372, 2020.
- FERREIRA, I. **Fármacos à base de rutênio têm alto potencial contra doença de Chagas**. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-biologicas/farmacos-a-base-de-rutenio-tem-alto-potencial-contradoenca-de-chagas/>. Acesso em: 20 out. 2023.
- FONTES, J. V. **Complexos de Cu(I) carbenos-n-heterocíclicos como metalofármacos para doenças tropicais negligenciadas**. 2022. 103 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, 2022.
- FRÉZARD, F. *et al.* Pentavalent Antimonials: new perspectives for old drugs. **Molecules**, [s.l.], v. 14, p. 2317-2336, 2009.
- FRICKER, S.; MOSI, R.; CAMERON, B.; BAIRD, I.; ZHU, Y.; ANASTASSOV, V.; COX, J.; DOYLE, P.; HANSELL, E.; LAU, G.; LANGILLE, J.; OLSEN, M.; QIN, L.; SKERLJ, R.; WONG, R.; SANTUCCI, Z.; MCKERROW, J. Metal compounds for the treatment of parasitic diseases. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 102, p. 1839–1845, 2008.



GOIS, E. P. de. **Aspectos estruturais e potencialidade leishmanicida de compostos de paládio(II) ciclometalados ou não, com o ligante imínico $H_3C-O-P-C_6H_4-(E)HC=N-C_6H_4-P-N=CH(E)-C_6H_4-P-O-CH_3$** . 2011. 156f. Universidade Federal de Alfenas, Pró-Reitoria de Pesquisa e de Pós-Graduação, Alfenas/MG, 2011.

HOTEZ, P. J. *et al.* Incorporating a Rapid-Impact Package for Neglected Tropical Diseases with Programs for HIV/AIDS, Tuberculosis, and Malaria. **PLoS Medicine**, [s.l.], v. 3, n. 5, p. e102, 2006.

KREMSNER, P.; KRISHNA, S. Antimalarial combinations. **The Lancet**, [s.l.], v. 364, p. 285-94, 2004.

LINDOSO, J. A. L.; LINDOSO, A. A. B. P. Neglected tropical diseases in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 51, n. 5, p. 247-253, 2009.

MACEDO, T. S. **Atividade antimalárica, espectro e mecanismo de ação de compostos de rutênio e platina com a cloroquina**. 2016. 65 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2016.

MAIA, P. I. S. da.; CARNEIRO, Z. A.; LOPES, C. D.; OLIVEIRA, C. G.; SILVA, J. S.; ALBUQUERQUE, S. de.; HAGENBACH, A.; GUST, R.; DEFLON, V. M.; ABRAM, U. Organometallic gold(III) complexes with hybrid SNS-donating thiosemicarbazone ligands: cytotoxicity and anti-Trypanosoma cruzi activity. **Dalton Transactions**, [s.l.], v. 45, n. 1, 2017.

MARQUES, A. C. **Manual de Terapêutica da Malária**. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, v. 104, 2001.

MORAES, D. O. R. **Complexo de rutênio e para-cimeno inibe o vírus Chikungunya in vitro**. 2020. 85 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020.

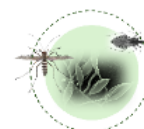
MOREL, C. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 22, n. 8, p. 1522-1523, 2006.

NUNES, M. R. T. *et al.* Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 102, 2015.

OLIVEIRA, D. M. de; SANTOS, I. A.; MARTINS, D. O. S.; GONÇALVES, Y. G. *et al.* Organometallic Complex Strongly Impairs Chikungunya Virus Entry to the Host Cells. **Frontiers in Microbiology**, [s.l.], v. 11, p. 3204, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. OPAS. **Doenças Negligenciadas**. Organização Pan-Americana da Saúde. Genebra: OPS, 2019. Disponível em: <http://bit.ly/3sB1QtA>. Acesso em: 20 out. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS. **Chikungunya**. Genebra: OMS, 2022. Disponível em: www.quem.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya. Acesso em: 20 out. 2023.



ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS. **Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases**. Genebra: OMS, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241564090>. Acesso em: 20 out. 2023.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **Lancet Infect Disease**, [s.l.], v. 1, p. 92-100, 2001.

RETTONDIN, A. R.; CARNEIRO, Z. A.; GONÇALVES, A. C. R.; FERREIRA, V. F.; OLIVEIRA, C. G.; LIMA, A. N.; OLIVEIRA, R. J.; ALBUQUERQUE, S. de.; DEFLON, V. M.; MAIA, P. I. S. Gold(III) complexes with ONS-Tridentate thiosemicarbazones: Toward selective trypanocidal drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 120, p. 217226, 2016.

ROSA, L. B. **Atividade biológica de complexos organometálicos carbenos N-heterocíclicos de Au(I) em *Leishmania sp.*** 2021. 145f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, 2021.

ROSA, L. B.; AIRES, R. L.; OLIVEIRA, L. S.; FONTES, J. V. *et al.* A Golden Age for the discovery of new antileishmanial agents: Current status of leishmanicidal gold complexes and prospective targets beyond the trypanothione system. **ChemMedChem**, [s.l.], v. 16, p. 1682–1696, 2021.

ROSÁRIO, M. S. *et al.* Doenças tropicais negligenciadas: caracterização dos indivíduos afetados e sua distribuição espacial. **Brazilian Journal of Health Research**, [s.l.], v. 19, n. 3, p. 118-127, 2017.

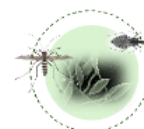
SOUSA, C. C. **Avaliação das propriedades farmacológicas de complexos de rutênio(III) conjugados com as naftoquinonas lapachol ou atovaquona como candidatos a fármacos antimaláricos**. 2021. 90f. Dissertação (Mestrado) - Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2021.

TROUILLER, P. *et al.* Drugs for neglected diseases: a failure of the market and a public health failure? **Tropical Medicine & International Health: TM & IH**, [s.l.], v. 6, n. 11, p. 945-951, 2001.

TROUILLER, P.; OLLIARO, P. Drug development output from 1975 to 1996: What proportion for tropical diseases? **International Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 61-63, 1999.

VIEITES, M.; OTERO, L.; SANTOS, D.; TOLOZA, J.; FIGUEROA, R.; NORAMBUENA, E.; OLEA-AZAR, C.; AGUIRRE, G.; CERECETTO, H.; GONZALEZ, M.; MORELLO, A.; MAYA, J.; BEATRIZ, G.; DINORAH, G. Platinum(II) metal complexes as potential anti-Trypanosoma cruzi agents. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 102, p. 1033–1043, 2008.

WEAVER, S. C., LECUIT, M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **The New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 372, n.13, p. 1231-9, 2015.



Agência Brasileira ISBN
ISBN: 978-65-6016-061-3

