



**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO PIAUÍ
CAMPUS PARNAÍBA
LICENCIATURA EM QUÍMICA**

LUANA CRY S SILVA DE SOUZA

**LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO SOBRE AS CONTRIBUIÇÕES DOS
COMPLEXOS METÁLICOS PARA A MEDICINA**

PARNAÍBA

2022

LUANA CRYSTAL DE SOUZA

LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO SOBRE AS CONTRIBUIÇÕES DOS
COMPLEXOS METÁLICOS PARA A MEDICINA

Trabalho de Conclusão de Curso (monografia)
apresentado como exigência parcial para obtenção do
diploma do Curso de Licenciatura em Química do Instituto
Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí.
Campus Parnaíba.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Márcia Valéria Silva Lima

PARNAÍBA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

Souza , Luana Crys Silva de

S719l Levantamento bibliográfico sobre as contribuições dos complexos metálicos para a Medicina / Luana Crys Silva de Souza . - 2022.
55 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) - Instituto Federal do Piauí, Campus Parnaíba, 2022.

Orientadora : Profa. Dra. Márcia Valéria Silva Lima .

1. Química Inorgânica. 2. Química de Coordenação - Complexos metálicos . 3. Medicina (Farmacologia). I. Título.

CDD - 540

Elaborado por Micheline Angélica Aragão Gouveia CRB 3/1244

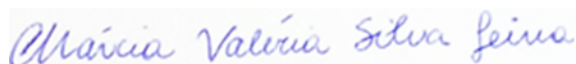
LUANA CRYSTAL SILVA DE SOUZA

LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO SOBRE AS CONTRIBUIÇÕES DOS
COMPLEXOS METÁLICOS PARA A MEDICINA

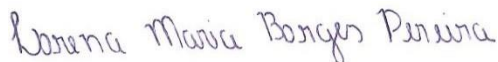
Trabalho de Conclusão de Curso (monografia)
apresentado como exigência parcial para obtenção do
diploma do Curso de Licenciatura em Química do Instituto
Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí.
Campus Parnaíba.

Aprovada em: 11 / 02 / 2022 .

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dr^a. Márcia Valéria Silva Lima (Orientadora)
Instituto Federal do Piauí (IFPI)



Ma. Lorena Maria Borges Pereira
Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)



Prof. Dr. Haroldo Luis Sousa Neres
Instituto Federal do Piauí (IFPI)

À minha família, em especial à minha querida avó, e aos meus amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado forças para continuar a cada dia nessa jornada.

À minha querida orientadora Prof^a. Dr^a. Márcia Valéria Silva Lima, pela paciência, dedicação, ensinamentos e contribuições na realização desse trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Ana Maria Athayde Uchoa Thomaz, pelos constantes ensinamentos compartilhados e apoio em diversos projetos desde o início do curso.

Aos professores do curso, pelo ensino, formação e que foram essenciais durante esse percurso, no qual tenho grande admiração por cada profissional e que são fontes de inspiração.

À técnica do laboratório Isabel, pelo cuidado, ajuda e paciência, assim como pela sua receptividade e mantendo a ordem no laboratório.

Aos servidores do IFPI: ao pessoal do setor administrativo, pela ajuda nas situações burocráticas; as tias do refeitório, pelo cuidado e refeições maravilhosas; ao pessoal da limpeza, pelo zelo e cuidado com a Instituição; ao pessoal da segurança, pela vigilância. Ao Maicon, por ajudar em tudo em tudo que é preciso. Aos motoristas seu Alberto e seu Barata que nos levaram e trouxeram para casa sempre em segurança.

Ao Instituto Federal do Piauí, pelo apoio e ensino de qualidade ofertado.

À minha avó Altair de Freitas Silva, pelo apoio, conselho, carinho e cuidado dado a mim durante todos esses anos e que sempre me ajudou nos momentos que eu mais precisei, serei eternamente grata.

À minha tia Meire Silva, pelos conselhos, acolhimento, apoio e constante incentivos nos estudos e por quem tenho grande admiração.

À minha prima Carla Pereira, que deu todo apoio necessário para que eu chegasse até aqui e que foi uma fonte de inspiração.

Aos meus amigos de longa data Laíse Guedelho e Edgard Junio, pela amizade, que apesar da distância sempre me apoiaram e incentivaram.

Aos meus queridos amigos Cecília, Kamila, Wellington, pela amizade, parceria, apoio, incentivo e momentos de alegrias que dividimos no qual foram fundamentais e que levarei essas amizades para a vida, amo um quarteto. A querida amiga Natalia Lopes, pelo seu incomparável café, cuidado, ajuda e momentos agradáveis.

Aos meus amigos Warley Brás, Amanda Rocha, Antônio Marcelo, Leonardo Miranda, Maria Clara, Leonardo Veras, Allan Henrique, Matheus Galeno e Isaac Guedelho, pela amizade, apoio e momentos divertidos que vivi na graduação.

Aos meus amigos Ivany, Kenay e Marcio André, pela amizade, incentivo, ajuda e que mesmo distante fizeram parte dessa caminhada. Aos amigos da física Winklei Brandão e Diego Carvalho, pela amizade e momentos de alegria compartilhados.

À todas as pessoas que contribuíram de maneira direta e indireta para essa realização, meus sinceros agradecimentos.

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.

(José de Alencar)

RESUMO

A Química Inorgânica é uma área da Química que estuda os compostos dos elementos químicos diferentes do carbono, denominados de inorgânicos. Mediante a isto, um dos destaques dessa área é a Química de Coordenação, no qual é o campo da inorgânica que estuda os complexos metálicos, onde os cientistas analisaram a possibilidade de esses serem candidatos a fármacos, tendo em vista que a coordenação dos seus ligantes pode fazer com que o complexo apresente diferentes atividades farmacológica, assim como podem potencializar os efeitos de um determinado medicamento. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre as contribuições farmacológicas que os complexos metálicos trouxeram à Medicina com base nos artigos publicados no banco de dados da *Web of Science* entre os anos de 2011-2021, no qual foram analisados a atividade biológica, o número de coordenação, o centro metálico e as rotas sintéticas mais recorrente, assim como as moléculas em estados mais avançados de pesquisa. No banco de dados, foram encontrados 317 artigos, mas para uma pesquisa mais detalhada foram utilizados 15 artigos para análise. Desse modo, os resultados demonstraram que a atividade farmacológica antitumoral e número de coordenação 6 é mais recorrente entre os compostos. O centro metálico de cobre e o sistema em refluxo é mais utilizado nas sínteses, além disso, foram encontradas quatro moléculas inorgânicas em estados avançados de pesquisa, para o tratamento do câncer. Dessa forma, com essa pesquisa foi possível compreender os aspectos relevantes que fizeram com que os complexos metálicos tivessem um papel importante na medicina.

Palavras-chave: Química Inorgânica. Medicina. Complexos metálicos.

ABSTRACT

Inorganic Chemistry is an area of Chemistry that studies the compounds of chemical elements other than carbon, called inorganic. Therefore, one of the highlights of this area is Coordination Chemistry, in which it is the inorganic field that studies metal complexes, where scientists analyzed the possibility of these being drug candidates, considering that the coordination of their ligands can cause the complex to present different pharmacological activities, as well as can potentiate the effects of a particular drug. In this sense, the objective of this work was to carry out a bibliographic survey on the pharmacological contributions that metal complexes brought to Medicine based on articles published in the Web of Science database between the years 2011-2021, in which the activity was analyzed. biological, the coordination number, the metallic center and the most recurrent synthetic routes, as well as the molecules in more advanced stages of research. In the database, 317 articles were found, but for a more detailed search, 15 articles were used for analysis. Thus, the results showed that the antitumor pharmacological activity and coordination number 6 is more recurrent among the compounds. The copper metallic center and the reflux system is most used in the syntheses, in addition, four inorganic molecules were found in advanced stages of research, for the treatment of cancer. Thus, with this research it was possible to understand the relevant aspects that made the metallic complexes have an important role in medicine.

Keywords: Inorganic Chemistry. Medicine. Metal complexes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Estruturas e geometrias de coordenação dos complexos metálicos. (A) octaédrica, (B) tetraédrica e (C) quadrado planar.	19
Figura 2 - Estruturas dos complexos metálicos utilizados como recurso terapêutico (A) pentacianonitroferrato (II) e (B) quelante de ferro desferrioxamina.	20
Figura 3 - Principais causas de morte no mundo.	21
Figura 4 - Estruturas de complexos de rutênio utilizados em experimentos para o tratamento da DA. (A) <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (2-Apy)] ²⁺ , (B) <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (4-ImAC)] ⁺ , <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (4-ImAAc)] ⁺ (C).....	23
Figura 5 - Estrutura molecular do complexo de cádmio utilizado em teste para o tratamento da DP.	24
Figura 6 - Estrutura molecular da cisplatina (<i>cis</i> -diaminodicloroplatina (II)) utilizada na terapia do câncer.....	25
Figura 7 - Medicamentos comercializados utilizados na terapia do câncer (A) Paraplatin e (B) Eloxatin; Estruturas moleculares dos medicamentos, respectivamente (C) e (D).	25
Figura 8 - Estrutura molecular do complexo dicloreto titanoceno utilizado na terapia do câncer.....	26
Figura 9 - Estrutura molecular do complexo de cobre(I) utilizado em experimentos para o tratamento da doença Leishmaniose.	27
Figura 10 - Estrutura molecular do complexo híbrido de rutênio utilizado em estudos para o tratamento da doença de Chagas.	28
Figura 11 - Estrutura molecular do complexo de bismuto (III), Bi ⁴⁺ , utilizado em teste para tratamento da SARS-CoV-2.	29

Figura 12 - Estrutura molecular dos complexos de rutênio utilizado em experimentos para o tratamento do câncer (A) NAMI-A (B) KP1019 (C) KP1339.46

Figura 13 - Estrutura molecular do complexo de gluconato de cobre utilizado para a terapia do câncer.....46

LISTA DE QUADROS E GRÁFICOS

Quadro 1- Atividades farmacológicas identificadas em complexos metálicos.	35
Quadro 2 - Número de coordenação mais utilizados nos complexos metálicos encontrados nos artigos.	39
Quadro 3 - Os centros metálicos mais utilizados nas sínteses.	41
Gráfico 1 - Dados obtidos na plataforma de publicação da <i>Web of Science</i>	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
AChE	Acetilcolinesterase
CA	Câncer
DA	Doença de Alzheimer
DP	Doença de Parkinson
FDA	Food and Drug Administration
NC	Número de coordenação
OMS	Organização Mundial da Saúde
WHO	World Health Organization
β -A	β -amilóide

LISTA DE SÍMBOLOS

Ag	Prata
bpy	2,2-bipiridina
btsc	Tiossemicarbazonas
Bz	Benznidazol
ca ₂ en	Bis(<i>trans</i> -cinamaldeído)etilenodiimina
Cd	Cádmio
Cis	Posição cis dos ligantes
Cl	Cloro
CO	Carbonil
Cu	Cobre
C ₁₄ H ₁₂ N ₂	4,7-dimetil-1,10- fenantrolina
dppm	1,1-bis(difenilfosfina)metano
HBPz ₃	Trispirazolilborato
H ₂ bqch	N,N' -Bis(8-quinolil)ciclohexano1,2-diamina
INH	Isoniazida
imzt	Imidazolidina
KP1019	Indazol <i>trans</i> -[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)]
mctz	Ligante 2-Mercaptotiazolina
MeIM	Metilimidazol
memp	4-metil-N-(piriridina-2-metileno)anilina
MIm	2-mercaptoimidazol
NON-L ₄	[1,2,5]oxadiazolo[3',4':5,6]pirazina[2,3-f][1,10]fenantrolina

NO ₂	Nitro
NO ₃	Nitrato
N ₃	Imideto
PCN	Tris-cianometilfosfina
<i>p</i> -aniace	4- acetil-N-(metoxibenzilidimina)fenona
Pd	Paládio
PF ₆	Hexaflourofosfato
Phen	Fenantrolina
PPh ₃	Trifenilfosfina
Ru	Rutênio
tpy	Tetraamidotetraiminodipiridina
2-Apy	2-aminopiridina
4-ImAA	4-Imidazol ácido acético
4-ImAC	4-Imidazol ácido carboxílico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 O SURGIMENTO DA QUÍMICA INORGÂNICA	17
2.2 A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA INORGÂNICA PARA MEDICINA	17
2.3 COMPLEXOS METÁLICOS	18
2.4 O POTENCIAL DOS FÁRMACOS INORGÂNICOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS.....	20
2.4.1 Doenças Neurodegenerativas	22
2.4.2 Câncer	24
2.4.3 Microbiológicas	26
3 OBJETIVOS.....	30
3.1 OBJETIVO GERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4 METODOLOGIA	31
4.1 TIPO DE PESQUISA.....	31
4.2 PROCEDIMENTO DA PESQUISA.....	31
4.3 ANÁLISE DOS DADOS.....	31
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5.1 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO DOS ARTIGOS ENTRE OS ANOS 2011-2021	33
5.2 ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DOS COMPLEXOS METÁLICOS	35
5.3 NÚMEROS DE COORDENAÇÃO MAIS ENCONTRADOS NOS TRABALHOS	39
5.4 METAIS MAIS UTILIZADOS	41
5.5 PRINCIPAIS ROTAS SINTÉTICAS.....	44
5.6 MOLÉCULAS INORGÂNICAS EM ESTADOS AVANÇADOS DE PESQUISA ...	45
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
REFERÊNCIAS.....	48

1 INTRODUÇÃO

A Química Inorgânica é uma área da Química que estuda compostos dos elementos químicos diferentes do carbono, que são de origem mineral, denominados de inorgânicos. De modo que ela terá o papel de investigar as propriedades que o composto apresenta, bem como, a estrutura e as transformações que esse sofre ao longo do tempo. Tendo em vista que são encontrados na natureza em forma de minério, onde eles acabam sendo mais abundantes na Terra do que os orgânicos, surgiu a ideia de usar esses compostos inorgânicos como fármacos, consequentemente, trazer para Medicina novas alternativas para o tratamento de doenças (SILVA, 2014).

O uso desses compostos vem desde o surgimento das primeiras civilizações, onde primeiramente os metais foram empregados como utensílios de sobrevivência e eram utilizados, por exemplo, na fabricação de instrumentos de caça, pesca e em práticas agrícolas. A partir disso, foram encontrados vários outros tipos de metais, como o cobre, o bronze e o ferro que acabaram contribuindo para o desenvolvimento da humanidade em diversas áreas (AIROLDI, 1994).

Diante disso, com os avanços da ciência, foi descoberto que os metais apresentavam outras funcionalidades e que tinham um papel importante no sistema dos seres vivos, onde constatou-se que eles se ligavam e interagem com moléculas biológicas essenciais para a vida, como é o caso do DNA e proteínas. Além disso, outros fatos evidenciados foram em relação ao transporte de oxigênio e de elétrons no organismo que é realizado pelo ferro da hemoglobina e dos citocromos. Já o zinco atuava com sua função estrutural e os minerais que possuíam cálcio eram elementos essenciais na constituição e fortalecimentos dos ossos (THOMPSON, ORVIG, 2003).

Tendo em vista a todos esses fatores, surgiram ideias em relação ao uso dos metais como potencial farmacológico, uma vez que a evolução natural fez com que esses se incorporassem as funções essenciais do sistema biológico. Sendo assim, pesquisas realizadas acerca dessa questão começaram a obter excelentes resultados, de modo que os metais trabalhados especificamente na forma de complexos metálicos, apresentaram várias atividades biológicas tanto quanto os compostos orgânicos que já eram muito utilizados na área médica (FREDDI, 2013).

Mediante a isto, um grande marco da história da Química Inorgânica foi a descoberta da *cis*-diaminodicloroplatina (II), mais conhecida como cisplatina, no qual

constatou-se que esse complexo metálico apresentava propriedades antitumorais, onde o físico Barnett Rosenberg, em 1965, observou que o processo de mitose das bactérias era inibido por ação da cisplatina. Logo, os testes clínicos realizados em ratos com sarcomas confirmaram que a cisplatina reduzia o tumor. Neste sentido, em 1978 a FDA (Food and Drug Administration) aprovou o uso desse medicamento e foi possível observar que em um ano houve uma redução com cerca de 80% no número de mortes de homens que tinham tumor de testículo (BERALDO, 2005).

Diante disso, o principal objetivo desse trabalho é realizar um levantamento bibliográfico sobre as contribuições que os complexos metálicos trouxeram para área da Medicina, bem como descrever a sua importância e influência no desenvolvimento de fármacos. Uma vez que esses ainda sejam uma área da ciência pouco explorada, os mesmos tem demonstrado um grande potencial, proporcionando várias alternativas terapêuticas para o tratamento de doenças e com os avanços tecnológicos essa é uma área que pode ser bastante promissora para Medicina.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O SURGIMENTO DA QUÍMICA INORGÂNICA

A Química é a ciência que estuda as transformações que envolvem a matéria e a energia, no qual dentro dessa área existem várias subáreas como Química Orgânica, Inorgânica, Bioquímica, Analítica e Físico-química, onde cada uma dessas é responsável pelo estudo de determinados elementos, estruturas, composições, reações e etc. Mediante a isto, uma crescente área que vem se destacando é a da Química Inorgânica, definida a pouco mais de um século, já contribuiu para o desenvolvimento de diversos setores como indústria, ciência de materiais, agricultura, medicamentos e entre outros (CAMPOS; GOUVEIA, 2008).

O primeiro a definir o conceito de Química Inorgânica foi o químico sueco Torbern Olof Bergman, que atuou em diversas áreas da Química, no qual em 1777 dizia que essa era área que estudava os compostos do reino mineral, uma vez que essa definição foi pensada para se diferenciar do conceito de Química Orgânica. Adiante, em 1869 com a descoberto de vários elementos e na tentativa de classificá-los da maneira que ficassem mais organizados, o químico Dmitri Mendeleiev propôs a elaboração de uma tabela periódica e a partir disso a Química Inorgânica passou a ampliar o seu conceito (TOMA; FERREIRA, 2002).

Em seguida, após vários cientistas atribuírem diferentes definições a essa área com base em experimentos. O químico Alfred Werner no ano de 1893, propôs mais um campo de investigação a área da Inorgânica, no qual por meio de pesquisas foi o precursor do que viria a se chamar de Química de Coordenação que é um ramo que estuda os complexos metálicos. Dessa forma, a partir dessa ideia, vários químicos começaram a se aprofundar nas análises desses compostos, bem como na forma que átomos se expressam através das ligações, no qual todo esse conhecimento dava um novo impulso ao estudo da Química Inorgânica (TOMA, 2014).

2.2 A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA INORGÂNICA PARA MEDICINA

Durante muitos anos, o homem buscou dominar as tecnologias que estavam ao seu redor, no caso da Medicina, é resultado da junção de conhecimento de várias áreas e que está constantemente realizando pesquisas a fim de promover o bem-estar

do ser humano. Sendo assim, com a Química Inorgânica não seria diferente, pois a sua atuação na Medicina, apesar de ser recente, tem contribuído bastante no design e desenvolvimento de novos fármacos para utilizar na terapia, assim como no diagnóstico de diversas doenças (SANTOS, 2014).

De acordo com Beraldo (2005), os primeiros registros a respeito da utilização de compostos inorgânicos no tratamento de enfermidades foi aproximadamente 5.000 anos atrás, onde os egípcios utilizavam medicamentos contendo ferro, bem como usavam o cobre para esterilizar a água, já na Arábia e na China há 3.500 anos, o ouro foi empregado na fabricação de medicamentos e no século XVI o médico Theophrastus Paracelsus desenvolvia medicamentos à base de mercúrio.

Todos esses conhecimentos relatados foram importantes para o avanço da Medicina, entretanto, esses eram apenas um senso comum. Sendo assim, somente nos últimos séculos é que começaram a investigar de forma científica as propriedades medicinais desses compostos, que atualmente são conhecidos como complexos metálicos. Mediante a isso, um dos primeiros testes realizados foi no emprego do complexo de ouro no tratamento da tuberculose, no qual apresentaram resultados satisfatórios. Nesse sentido, a pesquisa e a síntese de novos complexos metálicos vieram crescendo com o passar dos anos, fazendo com que a Química Inorgânica passasse a ser uma área interessante para medicina (STOCHEL et al., 1998).

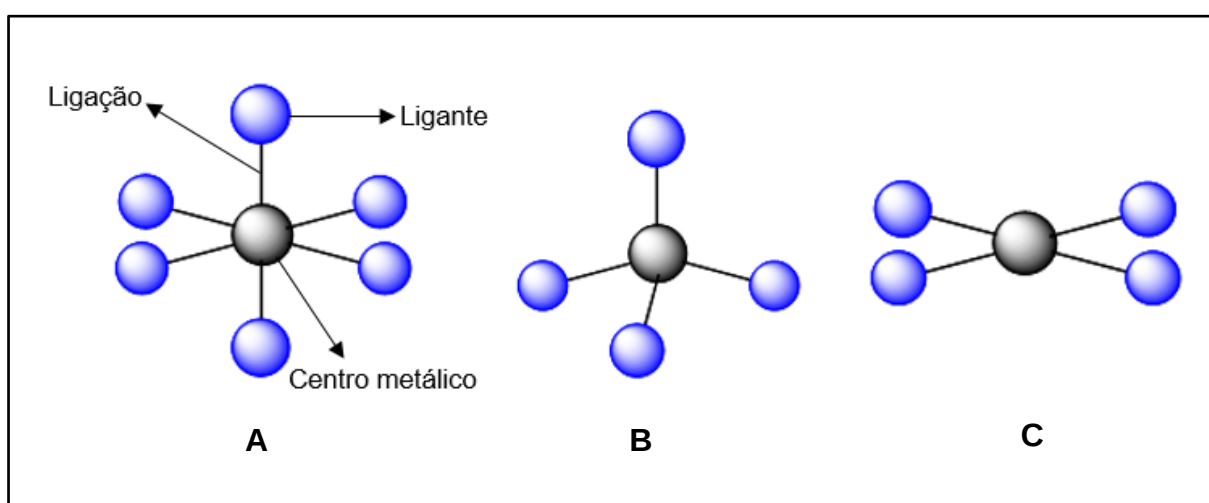
2.3 COMPLEXOS METÁLICOS

Os primeiros estudos sobre os complexos metálicos surgiram quando os cientistas da época perceberam que algumas moléculas inorgânicas ao entrar em contato com a água, por exemplo, os sais duplos, não sofria dissociação, ou seja, mantinham sua identidade. A partir disso, começaram a realizar estudos mais aprofundados a respeito desses compostos, tendo como precursor o renomado químico Alfred Werner, que em 1913 chegou a ganhar um Prêmio Nobel de Química devido a sua pesquisa sobre os dois tipos de valência existentes no complexo (primária e secundária) e que por meio disso acabou abrindo caminhos para futuros cientistas darem continuidade a esses estudos (CONSTABLE; HOUSECROFT, 2013).

Numa visão geral, os complexos metálicos são espécies formadas por um centro metálico que está rodeado por grupos, chamados de ligantes, esses podem ser moléculas ou íons, e têm como principais geometrias: octaédrica (FIGURA 1A),

tetraédrica (FIGURA 1B) e quadrado planar (FIGURA 1C), no qual a geometria está relacionada ao número de coordenação (NC) do composto. Os centros metálicos que tem capacidade de ligar a esses grupos podem ser metais alcalinos, alcalinos terrosos, metais do bloco p, lantanídeos, actinídeos e principalmente os metais de transições. Ademais, a ligação metal-ligante que acontece no complexo é o produto da reação de um ácido de Lewis com uma base de Lewis, onde o primeiro se refere ao átomo metálico e o segundo é referente aos ligantes (ATIKINS; SRIVER, 2008).

Figura 1- Estruturas e geometrias de coordenação dos complexos metálicos. (A) octaédrica, (B) tetraédrica e (C) quadrado planar.



Fonte: Adaptado de Lee (1999).

Segundo Santos (2014), os complexos metálicos, dependendo da sua geometria e isomeria, podem apresentar propriedades diferenciadas, bem como a adição ou a retirada de um determinado ligante faz com que aquele composto emita luz e apresente variadas colorações, assim como altera outras características químicas e físicas. Posto isto, cada uma dessas ações pode atribuir uma característica específica para cada complexo metálico.

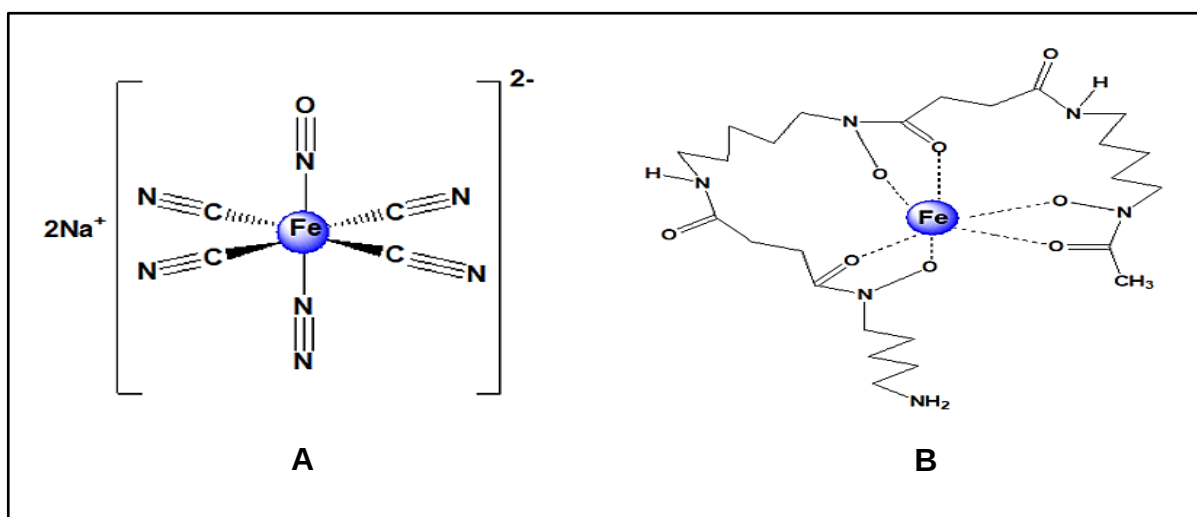
Mediante a versatilidade desses compostos, os cientistas começaram estudar a possibilidade de eles serem candidatos a fármacos, pois a coordenação dos seus ligantes pode fazer com que o complexo também apresente diferentes tipos de atividades farmacológica, além disso ainda poderá potencializar os efeitos de um determinado medicamento que já é recomendado pela medicina (CRUZ et al., 2011).

2.4 O POTENCIAL DOS FÁRMACOS INORGÂNICOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS

A utilização de fármacos inorgânicos na Medicina se deu através de estudos realizados sobre o comportamento dos metais, onde foi observado que eles apresentavam afinidade por moléculas importantes para a vida, tais como as de oxigênio e óxido nítrico. Sendo assim, tendo em vista que a natureza do corpo usa os metais em sistemas biológicos, pesquisadores analisaram a possibilidade de empregá-los como medicamentos na forma de complexo metálico, uma vez que eles apresentam diversas atividades farmacológicas como antitumorais, antimoniais, antiartríticos e que podem ser úteis no tratamento de várias doenças (BIANCOLLI; INFORSATO, 2010).

Mediante a isso, um exemplo de complexo que possui propriedades biológicas é o pentacianonitroferrato (II) (FIGURA 2A), no qual ele atua no sistema cardiovascular e é o único complexo metal-nitrosila que tem como função de para controlar a pressão arterial, onde o seu efeito terapêutico está relacionado à liberação do óxido nítrico que resulta no relaxamento do músculo liso vascular (BERMAN, 2006). Há também aqueles que atuam como agentes anti-infecciosos, um exemplo disso é o quelante de ferro desferrioxamina (FIGURA 2B), no qual é clinicamente usado no tratamento da malária e que através da coordenação do ferro acaba interrompendo o ciclo do agente patogênico (SANTOS, 2014).

Figura 2 - Estruturas dos complexos metálicos utilizados como recurso terapêutico (A) pentacianonitroferrato (II) e (B) quelante de ferro desferrioxamina.

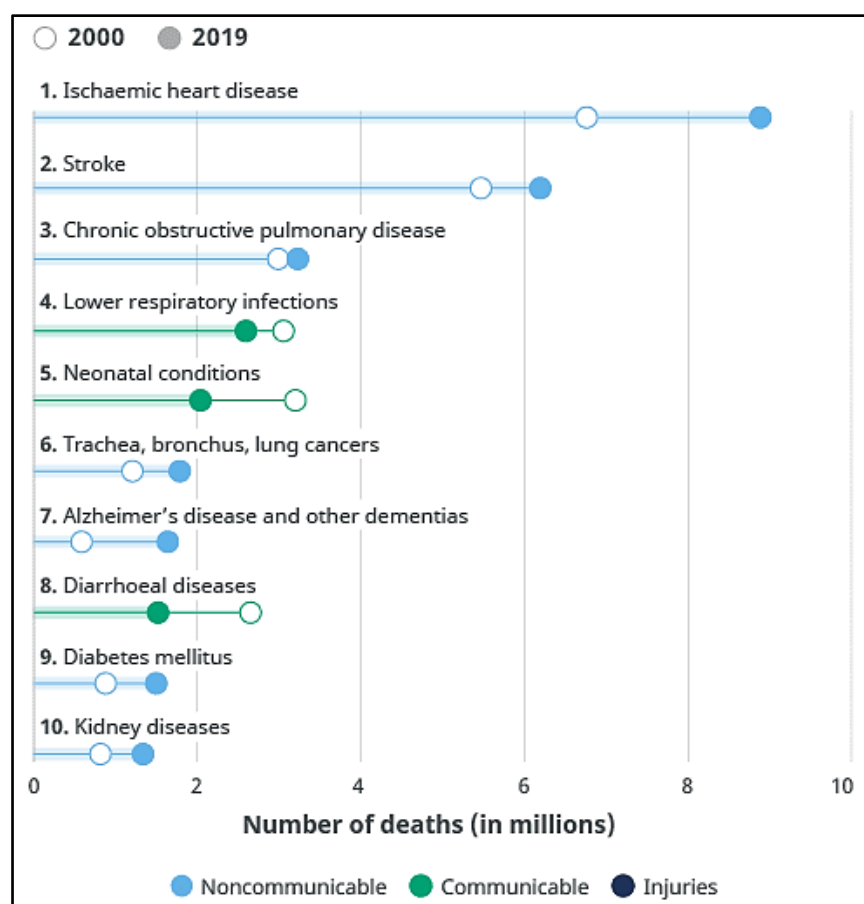


Fonte: Adaptado de Berman (2006) e Santos (2014).

Mesmo com o avanço da medicina e das áreas afins, existe um grupo de doenças que acometem milhares de pessoas no mundo. Segundo uma pesquisa realizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2019, as doenças que mais matam é o câncer, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, acidente vascular cerebral (AVC), doença de Alzheimer e diabetes (OMS, 2020).

Dados semelhantes também foram encontrados em uma pesquisa realizada por outra organização nos Estados Unidos no ano de 2019, que apresentaram as mesmas doenças relatadas na pesquisa anterior, além de outras como por exemplo as condições neonatais, diarreicas, problemas renais e demais demências (WHO, 2020). Na Figura 3, pode ser visualizada os resultados dessa pesquisa apontando as doenças que mais matam.

Figura 3 - Principais causas de morte no mundo.



Fonte: WHO-World Health Organization, (2020).

Diante do exposto, é crescente o número de pesquisas na área da síntese de complexos metálicos mais eficazes na terapia e diagnóstico dessas doenças

apresentadas. Sabendo que esses compostos têm uma configuração tridimensional, isso permite moldar a funcionalização de ligantes e que podem ser direcionados para determinados alvos moleculares. (FREZZA et al., 2010). Dessa forma, nos tópicos a seguir serão explanadas algumas das doenças citadas acima, assim como outras, e a ação dos complexos metálicos no tratamento das mesmas.

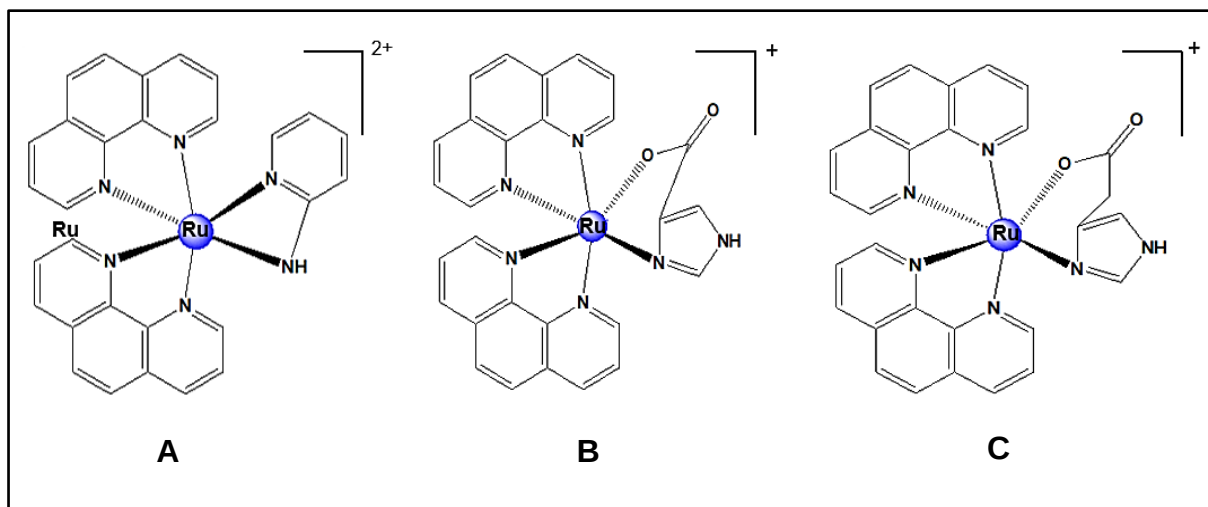
2.4.1 Doenças Neurodegenerativas

No ano de 2019, uma pesquisa realizada constatou que aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo tinham algum tipo de doença neurodegenerativa. Além disso, os pesquisadores especularam que esse número poderá aumentar para 152 milhões até o ano de 2060. As doenças neurodegenerativas, como por exemplo doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP), se referem as enfermidades que atacam o sistema nervoso, de modo que acaba ocasionando a morte dos neurônios, consequentemente, afetando áreas vulneráveis que são essenciais para o bom funcionamento do cérebro, assim como limita determinadas ações do cotidiano (ARMSTRONG, 2020).

Mediante ao exposto, Ma et al., 2020, enfatiza que com os avanços científicos foi possível compreender o comportamento dessas doenças aos longos e a partir disso a química de coordenação passou a realizar diversas pesquisas nessa área, afim apresentar novas alternativas de tratamento para essas doenças. Sendo assim, aumentaram os investimentos na elaboração de complexos metálicos na tentativa de encontrar efeitos terapêuticos que pudessem retardar seus sintomas, bem como chegar a uma possível cura.

A DA, no qual é uma doença que acomete idosos, provoca sintomas como a perda de memória, raciocínio, reconhecimento de coisas/pessoas, bem como gera a incapacidade de coordenar movimentos musculares. Ainda que sua causa seja desconhecida, já existem estudos sobre o emprego de compostos metálicos que podem ser utilizados nesse tratamento, onde uns desses são os complexos de rutênio (II): *cis*-[Ru(phen)₂(2-Apy)]²⁺ (FIGURA 4A), *cis*-[Ru(phen)₂(4-ImAC)]⁺ (FIGURA 4B) e *cis*- [Ru(phen)₂(4-ImAAc)]⁺ (FIGURA 4C). De acordo com a pesquisa, foi possível constatar a inibição de atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE), que é responsável por inativar os neurotransmissores, assim como ajudou a identificar as fibrilas de β-amilóide (β-A), que são marcadores de diagnóstico da DA (LIMA, 2014).

Figura 4 - Estruturas de complexos de rutênio utilizados em experimentos para o tratamento da DA. (A) cis -[Ru(phen)₂(2-Apy)]²⁺, (B) cis -[Ru(phen)₂(4-ImAC)]⁺, cis -[Ru(phen)₂(4-ImAAc)]⁺ (C).

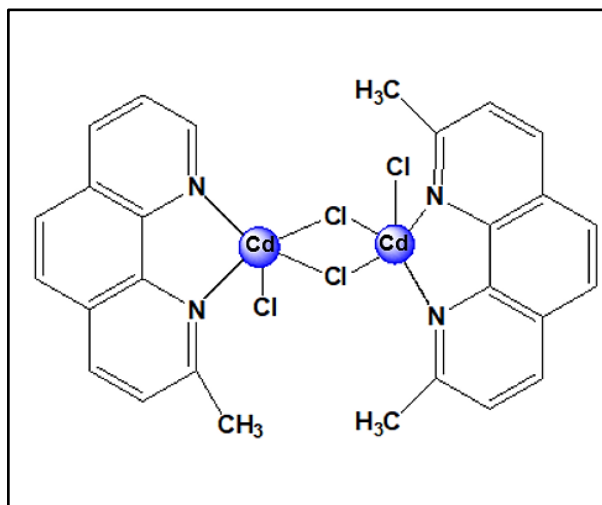


Fonte: Adaptado de Lima, (2014).

Em relação a DP, que é considerada a segunda maior doença neurodegenerativa, ficando apenas atrás da DA. A DP provoca a debilidade do indivíduo, ocasionando a incapacidade motora, onde seus sintomas são tremores, andar lento, desequilíbrio, rigidez muscular e lentidão anormal dos movimentos voluntários (GUNAYDIN et al., 2019).

A DP é resultado da degeneração das células situadas numa determinada região do cérebro que acaba afetando no abaixamento da dopamina, uma vez que essa é responsável pelo controle do movimento, faz com que o indivíduo seja mais propício a adquirir a DP. Ademais, existe uma proteína chamada PARK que é codificada pelo gene PARK2, onde as mutações desse gene estão relacionadas como umas das causas iniciais da DP. Posto isto, um estudo realizado por meio de docagem molecular, evidenciou resultados satisfatórios da interação do complexo dimérico de cádmio, [CdCl₂(C₁₄H₁₂N₂)]₂ (FIGURA 5), com o gene PARK2, onde foi possível observar que o composto acabou inibindo a proliferação dessas mutações. (BASTOS et al., 2019).

Figura 5 - Estrutura molecular do complexo de cádmio utilizado em teste para o tratamento da DP.



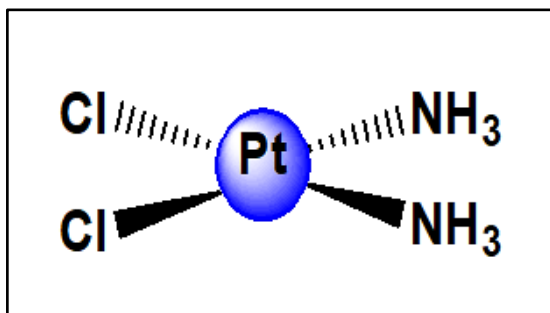
Fonte: Adaptado de Bastos et al, (2019).

2.4.2 Câncer

O câncer (CA), é uma doença que surge a partir da mutação genética das células, onde o seu crescimento desordenado pode se aglomerar e formar tumores que atacam determinados órgãos. Apesar dos avanços quanto a compressão do CA, ainda é necessário melhorar a eficácia dos tratamentos terapêuticos contra tumores agressivos. Mediante a isso, o uso de complexos metálicos é apontado como algo promissor no projeto e desenvolvimento de fármacos para o tratamento do CA. A vantagem da utilização desses compostos, é que eles têm capacidade de alterar a farmacologia, de modo que melhora a eficácia e/ou reduz os efeitos colaterais negativos do medicamento (HERAS et al., 2019).

O grande precursor na terapia do câncer foi a cisplatina, (*cis*-diaminodicloroplatina (II)) (FIGURA 6), onde o seu uso clínico se baseia em atingir a morte das células tumorais. De acordo com os testes realizados ao longo dos anos, esse complexo acabou sendo indicado para o tratamento dos cânceres cervical, testicular, ovariano, de cabeça e pescoço, bexiga, mama, estômago, pulmão e próstata. Além dessas, as suas atividades anticâncer também se estendem ao linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, neuroblastoma, sarcoma, melanoma e mieloma múltiplo (FLOREA; BUSSELBERG, 2011).

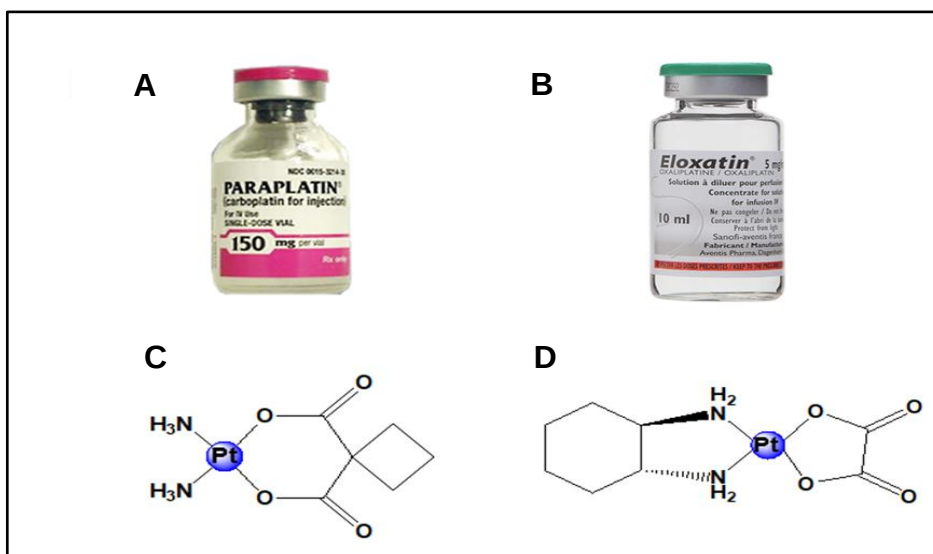
Figura 6 - Estrutura molecular da cisplatina (*cis*-diaminodicloroplatina (II)) utilizada na terapia do câncer.



Fonte: Adaptado de Florea; Busselberg, (2011).

Com o passar dos anos o corpo humano acabou adquirindo resistência a cisplatina, sendo assim foi necessária criar derivados desse complexo que apresentassem as melhores propriedades anticâncer. Um desses é o carboplatina (FIGURA 7C), conhecido comercialmente como Paraplatin (FIGURA 7A), que é utilizado na terapia combinada no tratamento do câncer de ovário, no qual é somente aplicado após outros tratamentos haverem falhados. Além disso, tem o oxaliplatina (FIGURA 7D), conhecido no mercado como Eloxatin (FIGURA 7B), é utilizado no tratamento do câncer de colorretal e de pulmão, de modo que é aplicado em pacientes que não tem tolerância a cisplatina (NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017).

Figura 7 - Medicamentos comercializados utilizados na terapia do câncer (A) Paraplatin e (B) Eloxatin; Estruturas moleculares dos medicamentos, respectivamente (C) e (D).

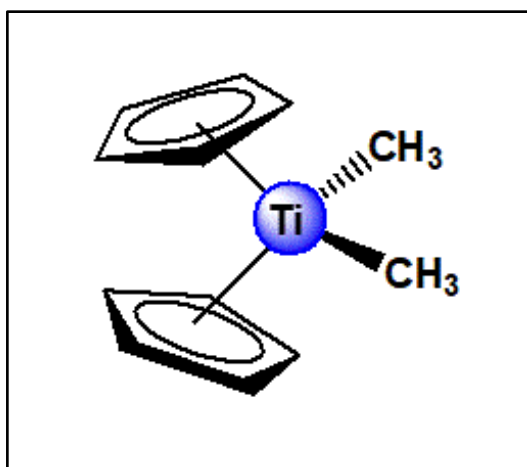


Fonte da Figura 7(A,B): Google Imagens, (2021).

Fonte da Figura 7(C, D): Adaptado de Ndagi; Mhlongo; Soliman, (2017).

Embora na química de coordenação o complexo de platina seja o maior destaque em relação a terapia do câncer, existem pesquisas que estudam outros compostos que se apresentam como grande potencial para se tornarem candidatos a fármacos anticâncer. Um deles é o complexo de dicloreto de titanoceno (FIGURA 8), onde o titânio ao formar ligações estáveis com uma glicoproteína, responsável pelo transporte de ferro no sangue, facilita a sua entrada nas células cancerígenas e ao sofrer reação redox acaba causando a morte celular (BENITE; MACHADO; BARREIRO, 2007). Segundo as pesquisas, é recomendado o uso desse complexo em casos que haja a resistência à cisplatina, ademais, mediante aos seus resultados já obtidos, esse composto também apresenta novos agentes estimulantes com potencial futuro para o tratamento do câncer de próstata avançado (O'CONNOR et al., 2006).

Figura 8 - Estrutura molecular do complexo dicloreto titanoceno utilizado na terapia do câncer.



Fonte: Adaptado de Benite; Machado; Barreiro, (2007).

2.4.3 Microbiológicas

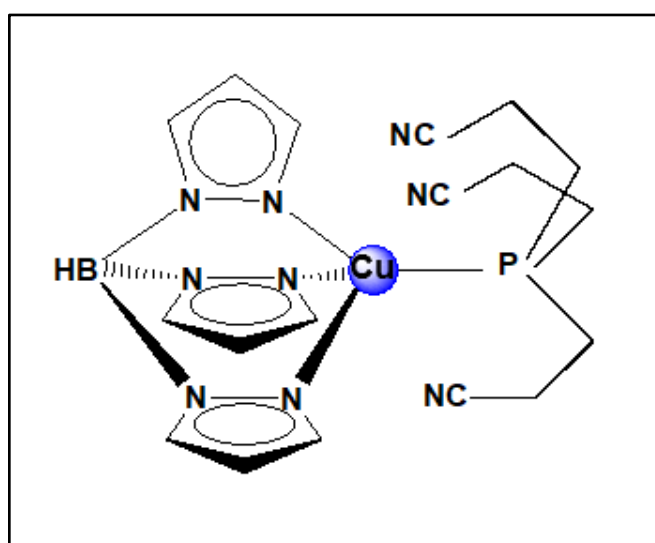
As doenças microbiológicas são causadas por microrganismo, como bactérias, fungos, vírus e parasitas, onde elas se manifestam a medida em que humanidade vai interferindo no meio ambiente, tendo em vista que muitas dessas estão presentes no cotidiano podem ter alto índice de transmissibilidade. Mediante a isso, esses tipos de doenças acabam tendo uma atenção redobrada, devido ao fato delas serem mais propícia de causar um quadro de endemia, epidemia ou pandemia, como é o exemplo

das infecções respiratórias, intoxicações, AIDS, sarampo, caxumba, varíola, dengue, leishmanioses e entre outras (MORAL-MUNOZ et al., 2018).

Com os avanços da ciência e da medicina, foi possível conhecer a fundo cada uma dessas doenças e assim realizar o seu controle por meios de vacinas e medicamentos. Desse modo, nas últimas décadas os complexos metálicos têm se tornados alvos de pesquisas devido apresentarem diversas atividades farmacológicas, dentre essas a microbiológica, no qual se mostram terem um grande potencial para desenvolvimento de fármacos que combatam essas doenças (LOGINOVA et al., 2020).

Um dos compostos que estão sendo estudados é o complexo de cobre(I), $[HB(pz)_3]Cu(PCN)$ (FIGURA 9), que foi testado em parasitas do gênero *Leishmania*, causadores da doença Leishmaniose, onde provocam sintomas principais como feridas na pele, bem como o inchaço do abdômen em decorrência do aumento do fígado e do baço. Mediante aos testes laboratoriais, as lesões dos hamsters que estavam infectados, foram tratadas com uma pomada formulada contendo o complexo de cobre e após dias foi constatado uma redução significativa dos ferimentos, apesar da sua eficácia, ela ainda necessita de aprimoramento quanto as suas concentrações para que se chegue em uma fórmula ideal (CHAGAS et al., 2021).

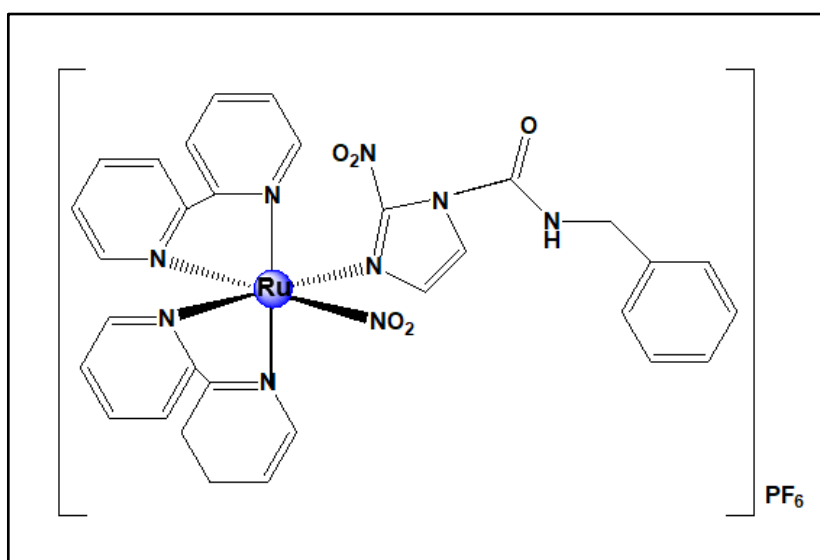
Figura 9 - Estrutura molecular do complexo de cobre(I) utilizado em experimentos para o tratamento da doença Leishmaniose.



Fonte: Adaptado de Gandin et al., (2014).

Já os complexos híbridos de rutênio, principalmente o *cis*-[Ru(NO₂)(bpy)₂(Bz)]PF₆ (FIGURA 10), estão sendo estudados para serem empregados no tratamento da doença de Chagas, considerada como incurável, sua infecção é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, no qual esse contágio pode agravar para quadros cardíacos ou digestivo. Os medicamentos utilizados hoje para tratar essa doença tem uma toxicidade sistemática considerável, sendo assim o fato de empregar esses complexos ao tratamento, é que além deles atuarem com maior eficácia em sítios biológicos específicos, eles possuem uma reduzida toxicidade sistemática (SANTOS, 2012).

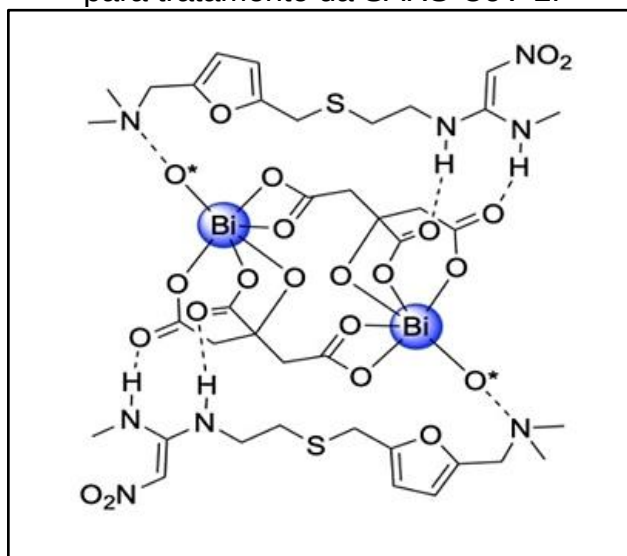
Figura 10 - Estrutura molecular do complexo híbrido de rutênio utilizado em estudos para o tratamento da doença de Chagas.



Fonte: Adaptado de Santos, (2012).

Diante do cenário pandêmico da Covid-19, que vitimizou diversas pessoas em um curto período, a ciência correu contra o tempo para tentar achar o melhor recurso terapêutico para tratar essa doença viral, dessa forma diversas áreas científicas se mobilizaram em busca de um medicamento ou vacina. Tendo em vista a isso, um dos compostos testados foi o complexo de bismuto (III), nomeado de Bi4, (FIGURA 11), no qual ele foi aplicado em hamsters infectados com o vírus e constatou-se que houve uma inibição de replicação do vírus, confirmando uma redução na carga viral de SARS-CoV-2 (KARGES; COHEN, 2021).

Figura 11 - Estrutura molecular do complexo de bismuto (III), Bi₄, utilizado em teste para tratamento da SARS-CoV-2.



Fonte: Karges; Cohen, (2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um levantamento bibliográfico sobre as contribuições farmacológicas que os complexos metálicos trouxeram para área da Medicina.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Analisar artigos referente a complexos metálicos no qual foram identificadas atividades biológicas e que futuramente possam ser empregados como recurso terapêutico;
- ✓ Verificar o tipo de molécula inorgânica mais sintetizada nos periódicos, se são moléculas com número de coordenação 4 e/ou 6;
- ✓ Expor qual centro metálico é o mais utilizado nas rotas sintéticas e qual apresenta maior aplicabilidade na química medicinal;
- ✓ Verificar quais as rotas sintéticas mais utilizadas pelos pesquisadores na obtenção dos complexos metálicos;
- ✓ Descrever quais moléculas inorgânicas estão em estados mais avançados de pesquisa.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE PESQUISA

Para a elaboração desse trabalho, foi realizada uma pesquisa de caráter descritivo e exploratório. No qual, segundo Prestes (2013, p.30), “na pesquisa descritiva se observam, registram, analisam, classificam e interpretam os fatos, sem que o pesquisador lhes faça qualquer interferência”.

Já em relação a abordagem exploratória, tem o objetivo de promover maior familiaridade com a problemática, com o intuito de elaborar hipóteses para torná-lo mais explícito. Além disso, esse tipo de trabalho é bastante flexível, pois possibilita considerar os mais diversos referente ao fato analisado (GIL, 2002).

4.2 PROCEDIMENTO DA PESQUISA

O procedimento da pesquisa foi realizado através de um levantamento bibliográfico, onde segundo Marconi e Lakasto (2007, p.183), “trata-se de um estudo mais aprofundado em que o pesquisador terá contato direto com o que foi escrito, fazendo com que tenha um conhecimento maior do assunto trabalhado”.

Todas as informações da revisão foram adquiridas por meio do banco de dados do *Web of Science*, no qual utilizou-se para a pesquisa as palavras-chave “metal complexes used in the treatment of disease”. No procedimento metodológico, foram selecionados todos os artigos científicos nacionais e internacionais publicados entre os anos de 2011-2021 que estavam relacionados aos estudos que abordavam a aplicabilidade dos complexos metálicos na medicina, de modo que foram priorizados os trabalhos que explanavam a síntese, caracterização e a avaliação farmacológica do complexo.

4.3 ANÁLISE DOS DADOS

Todos os resultados obtidos acerca da temática foram analisados seguindo uma abordagem de análise descritiva dos dados, onde houve um tratamento quantitativo dos mesmos, expressos em gráfico e quadro, de modo que a partir disso

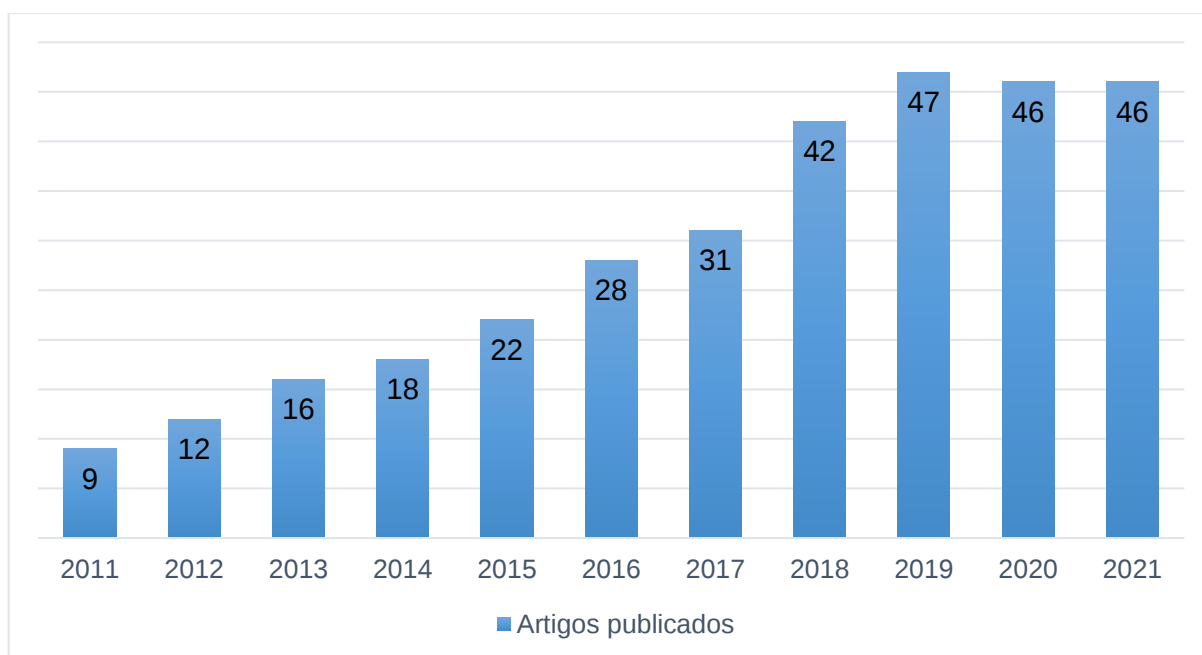
reuniram-se as principais informações relevantes, no qual foram discutidas ao longo do trabalho para que houvesse um entendimento maior sobre a pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO DOS ARTIGOS ENTRE OS ANOS 2011-2021

A pesquisa realizada no banco de dados *Web of Science* utilizando o termo “metal complexes used in the treatment of disease” revelou a existência de 611 artigos publicados entre os anos de 2011-2021. Entretanto, dentre os artigos analisados nas principais áreas de publicações apenas 317 apresentaram as informações de interesse do trabalho (GRÁFICO 1). Vale ressaltar que para ter um melhor aproveitamento dos dados foram selecionados cerca de 15 artigos para analisar.

Gráfico 1 - Dados obtidos na plataforma de publicação da *Web of Science*.



Fonte: Autoria própria, (2021).

Mediante aos dados coletados referentes ao termo utilizado, foi possível observar que a cada ano houve um aumento significativo quanto ao número de trabalhos publicados relacionados a essa temática, de modo que essa crescente é mais acentuada nos anos de 2018, 2019, 2020 e 2021.

De acordo com Karges (2020), o aumento no número de pesquisas referente aos complexos metálicos, deve-se ao fato de que esses compostos oferecem mecanismo de ação diferentes dos orgânicos, como por exemplo, propriedades

químicas e físicas distintas, diversidade estrutural com sua tendência de troca de ligante, bem como a escolha do centro metálico e o número de coordenação favorece para uma determinada tipo análise. Mediante aos benefícios, isso fez com que os pesquisadores enxergassem nesses complexos novas alternativas terapêuticas, tornando-se uma área interessante para a medicina explorar.

Ademais, como pode ser visualizado no Gráfico 1, nos anos de 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016 e 2017 observou-se que a quantidade de publicações de um ano para o outro é pequena. Além disso, percebeu-se que a maioria das pesquisas realizadas nesse período é voltado ao estudo teórico do complexo, onde retrata os potenciais terapêuticos de um determinado composto inorgânico com base no que já era encontrado na literatura e apenas uma minoria de artigos retratam sobre o estudo experimental do complexo.

Segundo Meggers (2007), devido ao nível de toxicidade que os metais apresentam, durante muito tempo os cientistas buscavam entender por meio de estudos teóricos como que funcionava a estrutura dos complexos metálicos para então poder utilizá-los na medicina de forma segura, por isso que as sínteses de complexos destinados a fármaco é uma prática vista como recente e o mesmo vale para as suas técnicas experimentais que ainda estão em processo de aprimoramento, mas que já apresentam resultados significativos.

Além disso, Beraldo (2011), ressalta que como os metais são muito reativos isso acaba fazendo com que os complexos apresentem propriedades farmacológicas relacionadas a seus diversos estados de oxidação. Mediante a isso, o autor esclarece que a toxicidade dos metais está semelhantemente associada a essa reatividade, desse modo o controle da mesma é crucial e fundamental, fazendo disso um dos principais desafios para o químico medicinal inorgânico, uma vez que a potencialidade do complexo vai depender desses fatores.

De acordo com o levantamento, as principais áreas de pesquisa no qual estavam relacionados os artigos de interesse são: bioquímica biologia molecular (95 artigos), química multidisciplinar (73 artigos), química inorgânica nuclear (68 artigos), farmácia farmacologia (45 artigos), química medicinal (36 artigos).

Mediante ao exposto, é possível observar a relevância dos complexos metálicos nas mais variadas áreas, principalmente as que são ligadas a medicina. Para Ndagi, Mhlongo e Soliman (2017) os complexos metálicos podem ser definidos como multidisciplinar, no quesito de ter a capacidade de se adaptarem aos mais

diversos campos, além disso há um entusiasmo entre os pesquisadores, visto que esses compostos estão trazendo novas perspectivas para a medicina e com os avanços científicos esses ainda podem ser a cura para muitas doenças.

5.2 ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DOS COMPLEXOS METÁLICOS

A pesquisa realizada apontou uma variedade de atividades farmacológicas presente em complexos metálicos, sendo assim para uma maior compreensão, os resultados foram descritos no Quadro 1 com todas as informações organizadas em autor/ano, complexo metálico e atividade farmacológica que o composto apresenta,

Quadro 1- Atividades farmacológicas identificadas em complexos metálicos.

Autor/Ano	Complexo metálico	Atividade farmacológica
Batista (2011)	$[\text{Pd}(\text{cazen})(\text{N}_3)_2]$	Antileishmanicida
Lambert(2012)	$[\text{Cu}(\text{btsc})]$	Anticolinesterásico
Appelt (2013)	$[\text{RuCl}(\text{mctz})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$	Antitumoral
Castro (2014)	$[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$	Antimicrobiano
Garbin Sobrinho (2015)	<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{MIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$	Antileishmanicida
Silva et al. (2016)	$[\text{Cu}(\text{NCO})_2(\text{INH})_2].4\text{H}_2\text{O}$	Antibacteriana
Bota (2017)	$([\text{Ru}(\text{tpy})(\text{bpy})\text{Cl}]\text{Cl})$	Antitumoral
Kothari (2017)	$[\text{Cu}(\text{p-macehen})_2]\text{Cl}_2$	Antitumoral
Jayakumar et al. (2018)	$[\text{Ru}(\text{MeIm})_4(4\text{npip})]^{2+}$	Antiplaquetário
Espuri (2019)	$[\text{Ag}_2(\text{imzt})_6](\text{NO}_3)_2$	Antileishmanicida

Macêdo (2019)	<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂].	Antileishmanicida
Dias (2020)	[CuCl ₂ (3-NH ₂ PySe)]	Antimicobacteriano
Rocha (2020)	[Ag(NON-L4)(tu) ₂]NO ₃	Antitumoral
Ramos (2021)	[Cu(memp) ₂ (NO ₃) ₂]	Antitumoral
Pavlidis et al. (2021)	[Cu(H ₂ bqch)Cl ₂].3H ₂ O	Anticolinesterásico

Fonte: Autoria própria, (2021).

Dentre os trabalhos selecionados, pôde-se observar que das atividades farmacológicas a que mais se repetiu foi a antitumoral, visto que sua função impede o desenvolvimento de tumores, essa atividade foi constatada em 5 tipos de complexos.

Appelt (2013), verificou que o composto correspondeu satisfatoriamente contra linhagens de células de câncer de mama (MCF-7), câncer cervical (HeLa) e câncer de pulmão (A458). Já o complexo estudado por Rocha (2020), obteve excelente atividade frente a linhagem de câncer de próstata (DU-145).

Ramos (2021) constatou que o complexo em estudo apresentou moderada atividade antitumoral na linhagem de câncer de adenocarcinoma mamário (MDA-MB-231). Já as análises de Bota (2017), seu complexo obteve excelentes resultados na linhagem celular de carcinoma de cólon (SW620, HT-29 e SNU-C4). Por fim, nas análises de Kothari (2017) o complexo demonstrou efeito ativo contra as células do câncer de mama.

Mediante ao exposto, Frezza et al. (2010) ressalta que o motivo pelo qual os compostos inorgânicos conjugados a metais vêm ganhando espaço no cenário quimioterápico é devido eles apresentarem grande potencial, como por exemplo, de reverter a resistência tumoral.

Ademais, para Muslu et al. (2014), o sucesso dos complexos metálicos na terapia oncológica é devido também ao seu mecanismo de ação que consegue quebrar a formação de adutos em DNA, onde a ligação do metal aos heteroátomos de bases nucleosídicas se tornam mais estável impedindo desta forma a replicação

de DNA, uma vez que esse processo é onde podem ocorrer as mutações do DNA e consequentemente originar o câncer.

Uma outra atividade farmacológica identificada em 4 complexos foi a antileishmanicida, que tem a ação de inibir ou destruir o parasita causador da doença de Leishmaniose. Batista (2011) e Garbin Sobrinho (2015), verificaram que os compostos apresentaram alta atividade inibitória contra a espécie de *Leishmania amazonensis*, visto esse último também evidenciou grande citotoxicidade contra a espécie *Leishmania infantum*.

As pesquisas de Espuri (2019) e Macêdo (2019), apontaram que o primeiro complexo apresentou atividade contra a *Leishmania amazonensis* e o último demonstrou ser ativo para todas as espécies de *Leishmania*.

Tendo em vista a isso, Jaimes (2013), relata que os primeiros complexos destinados ao tratamento da dessa doença eram aqueles que já existiam e apresentavam atividade antitumoral, pois o composto agia semelhantemente tanto no câncer, quanto na Leishmaniose no quesito de ambas terem as células como principal alvo de ataques, somente depois de avanços científicos que se iniciou-se as sínteses de compostos que são destinados a atividade antileishmanicida, no qual tem ganhado destaque ultimamente.

Em relação a atividade anticolinesterásica foi identificada em 2 complexos, essa que está relacionada ao tratamento da doença de Alzheimer, tem a ação de inibir acetilcolinesterase e manter o neurotransmissor ativo por mais tempo. Lambert (2012) observou que as análises obtidas do complexo evidenciaram sua capacidade de modular a produção de β -amilóide, ou seja, controlando seu nível, visto que essa proteína é uma das responsáveis pela piora da DA. Pavlidis et al. (2021) constatou que o composto exerceu uma neuroproteção contra a toxicidade induzida pelo β -amilóide e o estresse oxidativo das células, assim como interagiu com acetilcolinesterase.

Segundo Kepp (2012), os complexos metálicos vêm sendo apontados como grande potencial terapêutico para DA pois a sua coordenação de metais e ligantes apresentam importantes propriedades que tem a capacidade de se ligar e inibir proteínas causadores do Alzheimer, além disso o composto inorgânico atua capturando íons metálicos já existentes no organismo no qual o seu acúmulo podem agravar a DA.

A outra atividade biológica identificada em 1 complexo foi a antibacteriana que tem como função de impedir ou inibir o desenvolvimento de bactérias. Silva (2016),

verificou que o complexo obteve excelente atuação contra as bactérias *Escherichia coli*, responsável por infecções intestinais e a *Staphylococcus aureus*, responsável por infecções respiratórias.

Dado ao exposto, um dos grandes desafios da medicina é encontrar fármacos com efeito antibacteriano potente no qual as bactérias não adquiram fácil resistência, por isso que cientistas estão em uma constante busca de novas drogas para resolver esse problema. De acordo com Rocha et al. (2011), dentre os diversos grupo que são utilizados na terapia de doenças, os complexos metálicos é um dos que tem se destacada, onde pesquisadores estão utilizando como estratégia a coordenação de metais a antibióticos para combater a resistência bacteriana.

Outras duas atividades biológicas identificadas, foi a antimicobacteriana (1 complexo) e antimicrobiana (1 complexo), onde ambas têm ação contra microrganismo, mas se diferem apenas ao grupo que engloba, no qual a primeira combate bactérias, fungos, parasitas e vírus e a segunda age contra uma classe mais específica como bactérias e fungos.

Dias (2020), constatou que o composto sintetizado correspondeu a ação antimicobacteriana frente as bactérias *Mycobacterium abscessus*, que causa infecção de pele e *Mycobacterium massiliense*, que provoca infecções em feridas. Já em relação a antimicrobiana, Castro (2014) observou que o complexo foi ativo contra o fungo *Candida krusei*, que é responsável por causar a candidíase.

Em ambas as atividades, assim como a anterior, há também uma resistência desses microrganismos frente aos fármacos. Segundo Silveira, et al. (2006) aponta que uma das causas para isso está acontecendo nesses tipos atividades é devido ao uso descontrolado de medicamentos, no qual o princípio natural evolutivo das espécies, como microrganismos, é de se adaptarem geneticamente as mudanças no seu meio ambiente e se tornar resistente a esses efeitos, e assim como a anterior há também um grande entusiasmo frente a química de coordenação que apresente novas opções de terapia mais eficazes.

Por fim, dentre vários artigos pesquisados apenas 1 complexo constatou a atividade antiplaquetária, essa tem a função de evitar a agregação de plaquetas para prevenir a trombose. Jayakumar et al. (2018) verificou que o composto correspondeu com um efeito ativo contra a formação de trombos nos vasos sanguíneos, no qual podem provocar inflamação.

De acordo com Khamrang (2017), a descoberta da atividade antiplaquetária em um complexo não é algo muito comum, mas isso mostra a versatilidade que esses compostos podem apresentar e que é de extrema importância que novos pesquisadores invistam cada vez mais nessa área, visto que esse pode ser um caminho que possa resolver até casos de doenças cardiovasculares.

5.3 NÚMEROS DE COORDENAÇÃO MAIS ENCONTRADOS NOS TRABALHOS

O presente levantamento, identificou a partir dos artigos o tipo de molécula inorgânica mais sintetizada em relação ao seu número de coordenação se era 4 e/ou 6. Mediante a isto, o NC mais recorrente na estrutura dos complexos é o de número 6, logo abaixo no Quadro 3 é possível verificar qual NC cada artigo apresenta.

Quadro 2 - Número de coordenação mais utilizados nos complexos metálicos encontrados nos artigos.

Autor/Ano	Complexo metálico	Número de coordenação
Batista (2011)	$[\text{Pd}(\text{cazen})(\text{N}_3)_2]$	4
Lambert(2012)	$[\text{Cu}(\text{btsc})]$	4
Appelt (2013)	$[\text{RuCl}(\text{mctz})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$	6
Castro (2014)	$[\text{Pd}_2(\text{p-aniace})_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2]$	4
Garbin Sobrinho (2015)	$\text{cis-}[\text{Ru}(\text{Mim})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$	6
Silva et al. (2016)	$[\text{Cu}(\text{NCO})_2(\text{INH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	6
Bota (2017)	$[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{bpy})\text{Cl}]\text{Cl}$	6
Kothari (2017)	$[\text{Cu}(\text{p-macehen})_2]\text{Cl}_2$	6

Jayakumar et al.(2018)	$[\text{Ru}(\text{MeIM})_4(4\text{npip})]^{2+}$	6
Espuri (2019)	$[\text{Ag}_2(\text{imzt})_6](\text{NO}_3)_2$	4
Macêdo (2019)	<i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$.	6
Dias (2020)	$[\text{CuCl}_2(3\text{-NH}_2\text{PySe})]$	4
Rocha (2020)	$[\text{Ag}(\text{NON-L}_4)(\text{tu})_2]\text{NO}_3$	4
Ramos (2021)	$[\text{Cu}(\text{memp})_2(\text{NO}_3)_2]$	6
Pavlidis et al. (2021)	$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{bqch})\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	6

Fonte: Autoria própria, (2021).

Como pode ser visto no Quadro 3, foram identificados 9 complexos com o número de coordenação 6, ou seja, seis ligantes ligados ao centro metálico. Segundo Shriver et al. (2003), o NC=6 é muito utilizado pois permite que haja uma possibilidade maior de ligante, assim como sua troca ou alteração de posição podem fazer com que o composto apresente diferentes tipos de comportamento. Ainda, o autor ressalta que os compostos que apresentam NC=6 podem sofrer distorções no estado sólido em função do fator de empacotamento, ou seja, uma compressão ou alongamento ao longo dos eixos, modificando a estrutura a sua molecular do complexo.

Além disso, foi observado que para as sínteses dos complexos, os autores utilizaram um composto precursor com número de coordenação diferente do produto final, onde Apelt (2013) utilizou um com NC=5, Jayakumar et al. (2018) com NC=4 e Bota (2017) com NC=3, já os demais complexos não tiveram um precursor, foram sintetizados do zero.

De acordo com Huang et al. (2015), o número de coordenação é um dos responsáveis por influenciar nas diversas propriedades físicas e químicas que o complexo apresenta como cor, estrutura molecular, estabilidade, pH, atividade biológica, configuração eletrônica e entre outras. Sendo assim, quando se altera o NC do composto, essa passa a ter outras características e desse modo pode-se obter o complexo de deseja trabalhar.

Em relação as moléculas inorgânicas que apresentavam o número de coordenação 4 foram identificados em apenas 6 tipos de complexos, vale ressaltar que observando as sínteses todos esses compostos não partiram de nenhum precursor com o NC diferente do produto final.

Mediante ao exposto, a vantagem de se utilizar compostos inorgânicos com o NC=4, é que em casos de geometria quadrado planar favorece para formação de isomeria do tipo cis-trans, onde *cis* se refere a ligantes em lados iguais e *trans* indica ligantes em lados oposto. Segundo Dall'Oglio e Hoehne (2013), ressalta que apesar dos dois complexos sejam semelhantes em algumas propriedades, eles se diferem significativamente em outras, um exemplo disso são os complexos isomeria cis que é utilizado no tratamento de alguns tumores cancerígenos, mas por outro lado, o há complexos de isomeria trans que não apresenta efeitos terapêuticos.

Além dessas análises a respeito do número de coordenação, pode-se ainda observar que o ligante de imidazol era o mais que se apresentava nas estruturas dos complexos. Segundo Garbin Sobrinho (2015), a escolha do ligante imidazol foi devido ao fato de esse ser rico em elétrons e ter a facilidade de poder se ligar com uma variedade de enzimas e receptores presentes em sistemas biológicos, desse modo exibindo um amplo espectro de bioatividade.

5.4 METAIS MAIS UTILIZADOS

O centro metálico é dos fatores importante na estrutura do complexo, pois a ação do metal em espécies biológicas resulta das possíveis interações desses íons metálicos com diversas biomoléculas. Mediante ao Quadro 3, foi possível observar os centros metálicos mais recorrentes nos artigos.

Quadro 3 - Os centros metálicos mais utilizados nas sínteses.

Autor/Ano	Complexo metálico	Centro metálico
Batista (2011)	$[\text{Pd}(\text{ca}_2\text{en})(\text{N}_3)_2]$	Pd
Lambert(2012)	$[\text{Cu}(\text{btsc})]$	Cu

Appelt (2013)	[RuCl(mctz)(CO)(PPh ₃) ₂]	Ru
Castro (2014)	[Pd ₂ (p-aniace) ₂ (PPh ₃)Cl ₂]	Pd
Garbin Sobrinho (2015)	<i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆	Ru
Silva et al. (2016)	[Cu(NCO) ₂ (INH) ₂].4H ₂ O	Cu
Bota (2017)	[Ru(tpy)(bpy)Cl]Cl	Ru
Kothari (2017)	[Cu(p-macehen) ₂]Cl ₂	Cu
Jayakumar et al.(2018)	[Ru(MeIm) ₄ (4npip)] ²⁺	Ru
Espuri (2019)	[Ag ₂ (imzt) ₆](NO ₃) ₂	Ag
Macêdo (2019)	<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂].	Ru
Dias (2020)	[CuCl ₂ (3-NH ₂ PySe)]	Cu
Rocha (2020)	[Ag(NON-L4)(tu) ₂]NO ₃	Ag
Ramos (2021)	[Cu(memp) ₂ (NO ₃) ₂]	Cu
Pavlidis et al. (2021)	[Cu(H ₂ bqch)Cl ₂].3H ₂ O	Cu

Fonte: Autoria própria (2021).

Dentre os artigos selecionados, pôde-se observar que o centro metálico de cobre (Cu) foi o que mais se repetiu nas estruturas, no qual constatou-se em 6 tipos de complexos. Mediante ao levantamento dos artigos, verificou-se que o cobre não era só o mais utilizado nas sínteses desses complexos selecionados, mas também na pesquisa geral.

Segundo Weder et al. (2002), explica que como o cobre é o terceiro elemento de transição mais abundante do corpo humano, sendo assim ele acaba exercendo diversas funcionalidades no organismo, como por exemplo, está presente no sítio

ativo de enzimas que participam de reações oxidativas e são responsáveis por inibir uma ampla variedade de fungos e bactérias.

Além disso, Marzano et al. (2009) ressalta que devido a sua natureza redox, o cobre pode facilmente se interconverter entre íon Cu^{2+} e Cu^+ , no qual permite a formação de uma ampla variedade de complexos de coordenação com estados de oxidação +2 e +1, desse modo isso faz com que ele apresente bioatividade a diversas doenças e conseqüentemente seja muito empregado nas sínteses dos complexos metálicos.

O segundo centro metálico mais recorrente nas estruturas foi o de rutênio (Ru), sendo identificado em 5 tipos de complexos, é interessante ressaltar que todos esses foram encontrados com uma geometria octaédrica, no qual geralmente esse centro metálico de rutênio favorece para essa formação de geometria.

De acordo Clarke (2003), o motivo da aplicabilidade do rutênio em complexos deve-se ao fato deles serem menos tóxicos, apresentam uma estrutura de composto mais estáveis, formam complexos com uma variedade de ligantes e possuem rotas sintéticas mais confiáveis.

Já Kamatchi et al. (2012) ressalta que a variedade dos seus estados de oxidação confere ao rutênio propriedades diversificadas, onde a maioria desses estados assumem a geometria octaédrica e acredita-se que isso contribua pelo o qual os complexos de rutênio apresentem um mecanismo de ação diferente nas células.

Em relação ao centro metálico de paládio (Pd) foram identificados em 2 complexos, onde pode-se observar que as pesquisas realizadas sobre esse metal ainda é são poucos, mas há grandes expectativas a respeito de seus potenciais frente a uma estrutura de complexo.

Cavalcante (2008) cita que o paládio é um metal encontrado quase sempre associado à platina, além disso apresentam muitas aplicações devido a grande variedade de ligantes que a ele se coordenam e a sua baixa biotoxicidade favorece para a redução dos efeitos colaterais inerentes a todo medicamento.

Um outro centro metálico observado na estrutura de 2 complexo foi o de prata (Ag), esse se assemelha ao metal anterior onde há poucos estudos a respeito de sua aplicabilidade em complexo, mas que vem ganhando visibilidade no meio científico devido as suas propriedades.

Segundo Liang (2018), o centro metálico de prata é muito promissor, pois esse apresenta baixa estabilidade devido à inativação por complexação com contra-íons

disponíveis e posterior precipitação, além disso as vantagens do uso da prata é que essa não tem efeito sobre a membrana celular de mamíferos e apresenta toxicidade relativamente limitada para humanos.

5.5 PRINCIPAIS ROTAS SINTÉTICAS

Dos artigos observados em relação a rota sintética mais utilizada para preparação dos complexos metálicos, pôde-se verificar que todos os compostos foram sintetizados em um sistema de refluxo, que normalmente é síntese mais empregada. Vale ressaltar que para esse procedimento de síntese o que pode vir a variar é o tipo de solvente e a atmosfera.

Segundo o procedimento de Appelt (2013), o autor utilizou a síntese de refluxo sob uma atmosfera inerte, onde primeiramente os ligantes foram adicionados em solvente metanol e foi desaerado por 15 minutos sob refluxo. Em seguida, o autor adicionou o complexo precursor e deixou reagir por 4 horas até a formação de um precipitado amarelo, que seria o composto de interesse.

Para Garbin Sobrinho (2015), o procedimento da síntese do complexo, no qual também foi sob uma atmosfera inerte, o autor descreve que em um balão de fundo redondo adicionou o solvente metanol ao complexo precursor e deixou sob agitação e aquecimento até a completa dissolução do composto, já para os ligantes foi preparada uma solução metanólica e adicionada a primeira contendo o precursor, logo deixou sob agitação e aquecimento por cerca de 24hs até obter a precipitação do complexo.

Já Bota (2017) para a síntese do composto em sistema de refluxo, a uma atmosfera inerte, utilizou como solvente o etanol, no qual foram misturados o complexo precursor com o solvente etanol em um tubo de schlenk, logo o sistema foi mantido em refluxo por aproximadamente 2 horas, em seguinte adicionaram os ligantes e continuou como refluxo por mais 4 horas até obter a precipitação completa do produto da reação.

Mediante ao levantamento, verificou-se que os solventes mais utilizados pelos autores nas sínteses dos complexos são: metanol (7 artigos), etanol (5 artigos), acetonitrila (2 artigos) e acetona (1 artigo).

De acordo com Marcondes et al. (2015), o emprego do solvente vai depender muito do tipo de composto que se é trabalhado, sendo assim as propriedades desse

material será determinante para essa escolha do solvente adequado, como por exemplo a solubilidade.

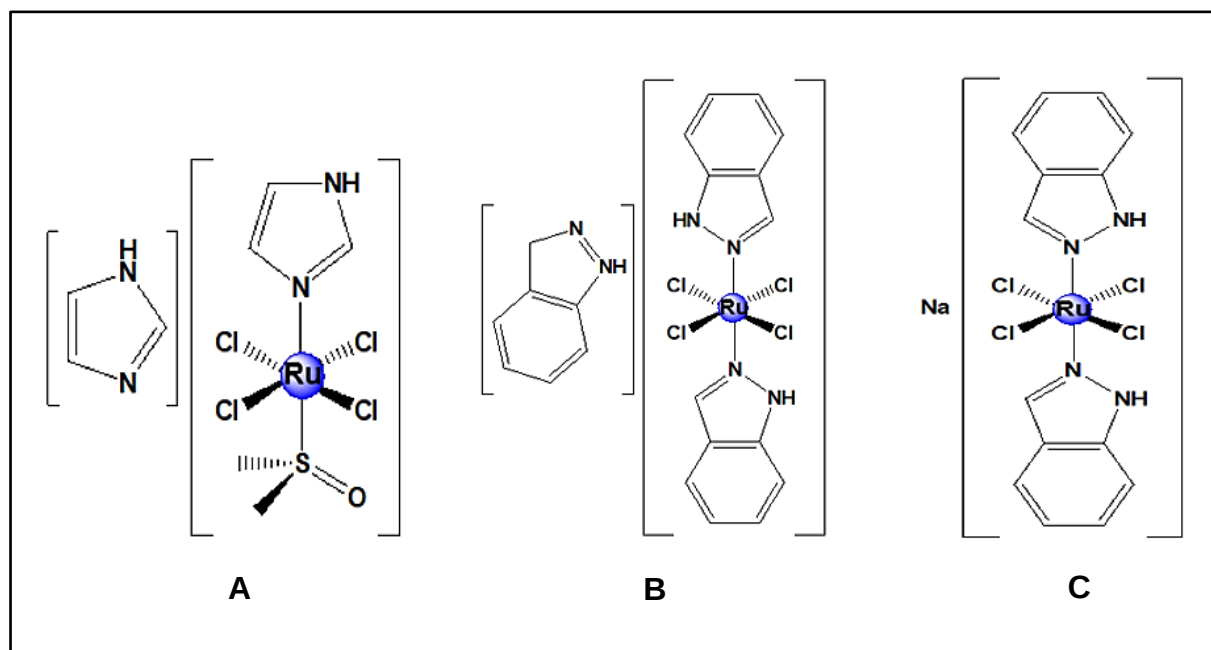
Além disso, observou-se que todos os 15 artigos utilizaram a atmosfera inerte. Segundo Alves (2017), essa técnica é muito utilizada nas sínteses químicas, quando as substâncias manipuladas apresentam elevada sensibilidade ao ar. Dessa forma, essa sensibilidade se manifesta por decomposições ou hidrólises devido à presença de umidade ou, ainda, por oxidações indesejáveis provocada pela presença de oxigênio atmosférico, sendo assim para análises sem interferências essa é uma técnica segura.

5.6 MOLÉCULAS INORGÂNICAS EM ESTADOS AVANÇADOS DE PESQUISA

O processo de aprovação de um determinado composto para seu uso clínico leva tempo, assim como necessita de recursos para investir. Mediante ao levantamento realizado, foram identificados cerca de 2 artigos que apresentavam complexos metálicos em estados avançados de pesquisa.

No momento estão em fase de estudos de três estruturas para terapia do câncer, nomeadas de NAMI-A (Figura 8A), KP1019 (Figura 8B) e KP1339 (Figura 8C). Segundo Avramovic, Ignjatovic e Savic, (2019), as pesquisas iniciais apontaram que o complexo de rutênio penetra bem nas células tumorais e se ligam efetivamente ao DNA, entretanto, sua ligação às proteínas ainda não foi muito bem esclarecida pelos pesquisadores, sendo assim dependendo dos resultados esses podem passar para fase de recrutamento de pacientes.

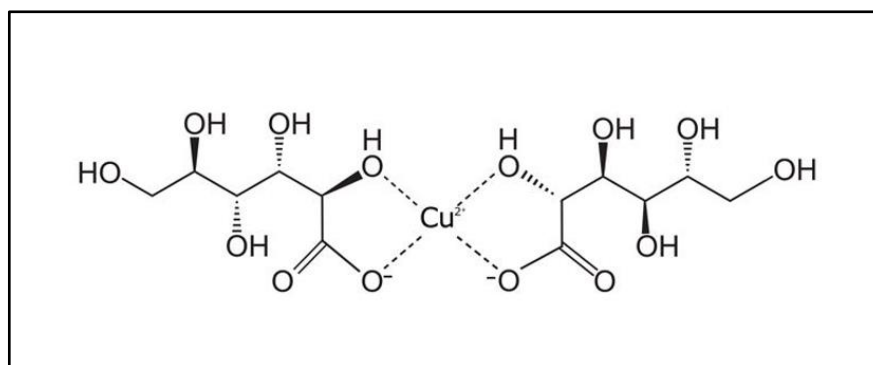
Figura 12 - Estrutura molecular dos complexos de rutênio utilizado em experimentos para o tratamento do câncer (A) NAMI-A (B) KP1019 (C) KP1339.



Fonte: Adaptado de Avramovic; Ignjatovic; Savic, (2019).

Um outro complexo em estado avançado de pesquisa para o tratamento do câncer, mas que já realizaram estudos clínicos em pessoas, foi o gluconato de cobre em combinação com o medicamento dissulfiram. Segundo Kelley et al. (2021), foram recrutados 21 pacientes que apresentavam um quadro de câncer no fígado, a partir disso administraram-se doses da combinação do medicamento com o complexo e pôde-se observar esta exerceu um efeito supressor no crescimento celular e teve nível baixa de toxicidade, ou seja, menos efeitos colaterais.

Figura 13 - Estrutura molecular do complexo de gluconato de cobre utilizado para a terapia do câncer.



Fonte: Google Imagens, (2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa realizada no banco de dados da *Web of Science* utilizando o termo “metal complexes used in the treatment of disease” revelou a existência de 317 artigos entre os anos de 2011-2021 que correspondiam sobre a síntese, caracterização e avaliação farmacológica do complexo. Com base nisso, apesar de que esse número seja baixo, pôde-se observar que o aumento das publicações de um ano para o outro seguiram uma linha crescente, no qual isso aponta que essa área vem se desenvolvendo com o passar do tempo. Dentre estes 29,96% dos artigos foram publicados na área de bioquímica biologia molecular.

As análises quanto as principais atividades farmacológicas mais recorrentes entre os complexos metálicos, destacou-se a antitumoral que foi constatada em cerca de 33,33% dos artigos selecionados, seguido da antileishmanicida com 26,66% e a atividade farmacológica anticolinesterásico com 13,33%. De acordo com a literatura, foi possível observar que essas geralmente são as mais identificadas nos complexos, mas essa bioatividade depende muito do tipo de combinação do centro metálico com o ligante.

Quanto ao tipo de moléculas inorgânicas mais sintetizadas, foi constatado que cerca de 60% dos complexos apresentaram o número de coordenação igual a 6, no qual isso deve-se ao fato dessa ser uma estrutura estável e comportar mais ligantes ao redor do metal. Além disso, pode-se identificar que o centro metálico de cobre é o mais explorado nas estruturas dos compostos, tendo em vista que a sua abundância no organismo acaba facilitando para as reações que ocorrem nesse meio e a rota sintética mais utilizada pelos pesquisadores é do sistema em refluxo, visto que seu método é mais confiável e normalmente varia o tipo de solvente e a atmosfera.

Mediante ao levantamento, ainda há poucas evidências no banco de dados sobre as moléculas inorgânicas que estão em estados mais avançados de pesquisa atualmente, no qual foram identificados apenas 2 artigos, mas que apresentam excelentes resultados.

Dessa forma, com essa pesquisa foi possível compreender os aspectos relevantes que fizeram com que os complexos metálicos tivessem um papel importante na medicina, onde o desenvolvimento de fármacos inorgânicos não só contribuiu para o crescimento da área, mas também apresentou a novas alternativas terapêuticas para a humanidade.

REFERÊNCIAS

- AIROLDI, C. Química Inorgânica ou Química da Vida. Campinas: **Química Nova Escola**. p. 175-181, 1994.
- ALVES, O. L. Técnicas de Síntese em Atmosfera Inerte. [s.]: **Química Nova**. v. 9, n. 4, p. 263-268, 2017.
- APPELT, P. **Complexos de rutênio (ii) contendo ligantes n-s doadores**: síntese, caracterização, reatividade e atividade biológica. 2013. Dissertação de Mestrado (Química Inorgânica) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.
- ARMSTRONG, R. What causes neurodegenerative disease?. Reino Unido: **Folia Neuropathologica**. v. 58, p. 93-112, 2020.
- ATIKINS, P. W. SRIVER, D. F. **Química inorgânica**: uma introdução. 4ª edição. Porto Alegre: Bookman, 2008.
- AVRAMOVIC, N.; IGNJATOVIC, N.; SAVIC, A. Platinum and ruthenium complexes as promising molecules in cancer therapy. Belgrado: **Srpski arhiv za celokupno lekarstvo**. v. 147, ed.1, p. 105-109, 2019.
- BASTOS, R. S. et al. Estudo in silico de um complexo contendo cádmio contra a doença de Parkinson através de docagem molecular. *In*: BASTOS, R. S., et al. **Processos Químicos e Biotecnológicos**. v. 3, ed. 1. Belo Horizonte: Editora Poisson. 2019. p. 95-99. Disponível em: <https://www.poisson.com.br/livros/quimica/volume3/>. Acesso em: 25 nov. 2021.
- BATISTA, J. F. N. **Síntese e caracterização de ligantes imínicos e complexos de paládio(ii)**: aspectos estruturais e potencialidades biológicas. 2011. Dissertação de Mestrado (Química Inorgânica) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2011.
- BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P. M.; BARREIRO E. J. Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. [s.]: **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, p. 131-142, 2007.
- BERALDO, H. Contribuições da Química Inorgânica para a Química Medicinal. Belo Horizonte: **Química Nova Escola**, n. 6, p. 4-6, 2005.
- BERALDO, H. Tendências atuais e as perspectivas futuras da química inorgânica. São Paulo: **Ciência e Cultura**, v. 63, n. 1, 2011.
- BERMAN, J. D. Development of miltefosine for the leishmaniasis. [s.]: **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**. v.6, p.145-51, 2006.
- BIANCOLLI, A. L. G.; INFORSATO, F. J. **A Química Medicinal**: Uma visão geral. 2010. Tese de Conclusão de Curso. (Bacharel em Química) - Universidade de São Paulo Instituto de Química de São Carlos/ IQSC, São Carlos, 2010.

BOTA, A. S. D. **Complexos de rutênio com potencial antineoplásico e estudos de encapsulamento em cucurbiturilos**. 2017. Dissertação de doutorado (Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Algarve/UAlg, Faro, 2017.

CAMPOS, R. C.; GOUVEIA, J. A. A história da Química contada por suas descobertas. [s.l.]: **Criative Commons**, p. 29., 2008.

CAVALCANTE, C. Q. et al. Determinação de paládio em amostras biológicas aplicando técnicas analíticas nucleares. [s.]: **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1094-1098, 2008

CASTRO, A. C. **Síntese, caracterização e atividade antimicrobiana de iminocomplexos de paládio(ii)**. 2014. Dissertação de Mestrado (Química Inorgânica) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2014.

CHAGAS, A. F. S. et al. In vitro and in vivo activity of a hypotoxic copper (I) complex againsts dermatropic Leishmania species. [s.]: **Acta Amazonica**, v. 51, ed. 3, p. 260-269, 2021.

CLARKE, M. J. Ruthenium metallopharmaceuticals. [s.]: **Coordination Chemistry Reviews**, v. 236, ed. 2, 2003, p. 209-233, 2003.

CONSTABLE, E. C.; HOUSECROFT, C. E. Coordination chemistry: the scientific legacy of Alfred Werner. Basel: **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 4, p. 1429-1439., 2013.

CRUZ, N. A. et al. Complexo metálico como estratégia para potencializar atividades biológicas. [s.]: **Revista Anais do ENIC**, v. 1, n. 3, 2011.

DALL'OGGIO, C.; HOEHNE, L. Compostos de coordenação e a química inorgânica. [s.]: **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 5, n. 4, 2013.

DIAS, R. S. **Síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicobacteriana de compostos de coordenação derivados do disseleneto de 2, 2'-bis (3-aminopiridina)**. 2020. Dissertação de Mestrado (Química Inorgânica) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2020.

ESPURI, P. F. et al. Synthesis and evaluation of the antileishmanial activity of silver compounds containing imidazolidine-2-thione.[s.]: **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 24, p. 419-432, 2019.

FLOREA A. M.; BUSSELBERG D. Cisplatina como medicamento antitumoral: mecanismos de atividade celular, resistência aos medicamentos e efeitos colaterais induzidos. Basel: **Revista Câncer**. v. 1, ed. 3, p. 1351–1371, 2011.

FREDDI, P. **Interações entre complexos de interesses farmacológico e modelos de membrana**. 2013. Dissertação de Mestrado (Física Aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP, 2013.

FREZZA, M. et al. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. [s.l.]: **Current Pharmaceutical Design**. v. 16, n. 16, p. 1813-1825, 2010.

GANDIN, V. et al. In vitro and in vivo anticancer activity of copper(I) complexes with homoscorpionate tridentate tris(pyrazolyl)borate and auxiliary monodentate phosphine ligands. [s.l.]: **ACS Publications**, v. 57, p. 4745-4760, 2014.

GARBIN SOBRINHO, L. L. **Complexos de rutênio (II) contendo 2-mercaptoimidazol e derivados**: síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica. 2015. Dissertação de mestrado (Química Bioinorgânica) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

GIL, A. **Como elaborar um projeto de pesquisa**. ed. 5. São Paulo: Atlas, 2002.

GOOGLE IMAGENS. Disponível em:

https://www.google.com/search?q=eloxatin&tbm=isch&ved=2ahUKEwj3zNXDroT2AhUdAbkGHThfCrIQ2-cCegQIABAA&oq=eloxatin&gs_lcp=CgNpbWcQAziHCCMQ7wMQJzIHCCMQ7wMQJzIFCAAQgAQyBAgAEB4yBAgAEB4yBAgAEB4yBAgAEB4yBggAEAUQHjIECAAQHjIECAAQHIDoAViBDmCWEWgAcAB4AIAbiqKIAZETkqEEMi0xMJgBAKABAaoBC2d3cy13aXotaW1nwAEB&sclient=img&ei=vAANYvf-Ap2C5OUPuL6pkAs&bih=656&biw=1396. Acesso em: 25 de nov.2021.

GOOGLE IMAGENS. Disponível em:

https://www.google.com/search?q=gluconato+de+cobre+estrutura&tbm=isch&ved=2ahUKEwjB44G-jOT1AhVMu5UCHR7nBbYQ2-cCegQIABAA&oq=gluconato+de+cobre+estrutura&gs_lcp=CgNpbWcQAziHCCMQ7wMQJzoECAAQHjoECAAQGD0ECAAQEzoGCAAQHhATUNAFWN0YYJgaaABwAHgBgAG9CYqB_yeSAQswLjYuMS4xLjctM5gBAKABAaoBC2d3cy13aXotaW1nwAEB&sclient=img&ei=ERb8YYGXLSz21sQPns6XsAs&bih=656&biw=1396#imgsrc=bykArKYQ7kUsUM. Acesso em: 29 de jan. 2022.

GUNAYDIN, C. et al. Efeitos da agomelatina na doença de Parkinson induzida por rotenona em ratos. [s.l.]: **Cartas da neurociência**, v. 699, p. 71-76, 2019.

HERAS, B. L. et al. Complexo metálicos de compostos semelhantes a produtos naturais com atividade antitumoral. [s.l.]: **Bentham Science**, ed. 1, v. 19, p. 48-65, 2019.

HUANG, L. F. et al. Importance of coordination number and bond length in titanium revealed by electronic structure investigations. [s.l.]: **Physica Status Solidi**. ed. 9, v. 252, p. 1907-1924, 2015.

JAIMES, E. H. L. **Estudo da atividade leishmanicida de novos complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes polipiridínicos**. 2013. Dissertação de Doutorado (Ciências-Químicas) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

JAYAKUMAR, T. et al. Possible molecular targets of novel ruthenium complexes in antiplatelet therapy. [s.l.]: **Revista Internacional de ciências moleculares**, ed. 6, v. 19, 2018.

KARGES, J.; COHEN, S. M. Metal complexes a antiviral agents for SARS-CoV-2. In: KARGES, J.; COHEN, S. M. [s.]: **ChemBioChem**, 2021. Disponível em: <https://www-ncbi-nlm-nih.ez117.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC8239769/>. Acesso em: 26 nov. 2021.

KARGES, J. Combining inorganic chemistry and biology: the underestimated potential of metal complexes in medicine. [s.]: **ChemBioChem**. v. 21, ed. 21, p. 3044-3046, 2020. Disponível em: <https://chemistry-europe-onlinelibrary-wiley.ez117.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1002/cbic.202000397>. Acesso em: 29 jan. 2021.

KAMATCHI, T. S. et al. Ruthenium (II)/(III) complexes of 4-hydroxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid with PPh₃/AsPh₃ as co-ligand: Impact of oxidation state and co-ligands on anticancer activity in vitro.[s.]: **Dalton Transactions**, v. 41, ed. 7, p. 2066-2077, 2012.

KELLEY, K. C. et al. A Phase 1 dose-escalation study of disulfiram and copper gluconate in patients with advanced solid tumors involving the liver using S-glutathionylation as a biomarker. [s.]: **BMC Cancer**. v. 1, ed. 21, p. 8, 2021.

KEPP, K. P. Bioinorganic chemistry of Alzheimer's disease, [s.]: **Chemical Reviews**. v.112, p. 5193-5239, 2012.

KHAMRANG, T. et al. Antiplatelet activity of a newly synthesized novel ruthenium (II): A potential role for Akt/JNK signaling. [s.]: **International Journal of Molecular Sciences**. v.18, n. 5, p. 916, 2017.

KOTHARI, R. Synthesis, Spectroscopic Characterization and Pharmacological Evaluation of Schiff Base molecular Adducts of Copper Metal. Gwalior: **Oriental Journal of Chemistry**, v. 33, ed. 3, p.1387-1399, 2017.

LAMBERT, C. et al. Bis(thiosemicarbazone) copper complexes: mechanism of intracellular accumulation. [s.]: **Journal of Biological Inorganic**, ed. 1, v. 18, p. 59-69, 2012.

LEE, J. D. **Química inorgânica não tão concisa**. Tradução da 5ª ed. inglesa. [s.]: Editora Edgard Blücher Ltda,1999.

LIMA, M. V. S. **Complexos de metais de transição**: aplicações no tratamento e diagnóstico da doença de Alzheimer. 2014. Dissertação de Doutorado (Química Inorgânica) - Universidade Federal de São Carlos/ UFSCar, São Carlos, 2014.

LIANG, X. Recent advances in the medical use of silver complex. [s.]: **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 157, p. 62-80, 2018.

LOGINOVA, N. V. et al. Complexos metálicos como agentes promissores para aplicações biomédicas. [s.]: **Bentham Science Publishers**. ed. 31, v. 27, p. 5213-5249, 2020.

MA, D. L. et al. Complexos de metais de transição como imagem ou agentes terapêuticos para doenças neurodegenerativas. China: **Journal of Materials Chemistry B**. v. 8, n. 22, p. 4715-4725, 2020.

MACÊDO, R. R. **Síntese, caracterização e estudo das estruturas eletrônicas de complexos à base de rutênio(II) contendo β -dicetonas**: avaliação da atividade leishmanicida. 2019. Dissertação de Mestrado (Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019.

MARCONDES, L. M. S. et al. **Síntese e caracterização de uma cobaltoftalocianina disubstituída pelo ligante 1, 3-bis (4-piridil) propano**. 2015. Dissertação de Mestrado (Química Inorgânica) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2015.

MARCONI, M. A; LAKATOS, E. M. **Fundamentos da metodologia científica**. p.183. São Paulo: Alínea, 2007.

MEGGERS, E. Exploring biologically relevant chemical space with metal complexes. [s.l.]: **Elsevier**, v. 11, p. 287-292, 2007.

MARZANO, C. et al. Copper Complexes as Anticancer Agents.[s.l.]: **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 2, p. 185-211, 2009

MUSLU, H. et al. Metal based pharmacological active agents: structural, electrochemical, DNA binding studies and antibacterial properties. [s.l.]: **Current Drug Therapy**, v. 9, n. 4, p. 210-218, 2014.

NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN, M. Complexos metálicos na terapia do câncer: uma atualização da perspectiva do design de drogas. *In*: NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN. v. 11. [s.l.]: **Dovepress**. 2017. p. 599-616. Disponível em: <https://www.ncbi-nlm-nih.ez117.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC5344412/>. Acesso em: 25 nov. 2021.

O'CONNOR, K. et al. Novel titanocene anti-cancer drugs and their effect on apoptosis and the apoptotic pathway in prostate cancer cells. [s.l.]: **Springer**, ed. 7, v. 11, p. 1205-1214, 2006.

OMS-Organização Mundial da Saúde. OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e>. Acesso em: 03 out. 2021.

PAVLIDIS, N. et al. Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of quinoline derivatives and their complexes with copper(II) in in vitro cell models of Alzheimer's disease. [s.l.]: **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 217, n. 111393, 2021.

PRETES, M. L. **A pesquisa e a construção o conhecimento científico**: do planejamento aos textos, da escola à academia. ed. 4, p.30. São Paulo: Rêspel, 2013.

RAMOS, L. M. S. **Síntese e avaliação do potencial antitumoral de complexos de cobre(II) e níquel(II) contendo ligantes de interesse biológico**. 2021. Tese de Doutorado (Química Inorgânica) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2021.

ROCHA, D. P. et al. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. [s.l]: **Química Nova**, v. 34, p. 111-118, 2011.

ROCHA, J. S. **Síntese e caracterização de complexo de prata (I)**: investigação da citotoxicidade e interação com o DNA. 2020. Dissertação de Mestrado (Química Inorgânica) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2020.

SANTOS, M. A. Iões Metálicos em Medicina: Do Diagnóstico à Terapia. Lisboa: **Research Gate**, p. 23-31, 2014.

SANTOS, M. **Síntese e caracterização de complexos híbridos de rutênio e medida da atividade biológica contra Trypanosoma cruzi**. 2012. Dissertação de Mestrado (Produtos Naturais e sintéticos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, Ribeirão Preto, 2012.

SHIMADA, M.; ITAMOCHI, H.; KIGAWA, J. Nedaplatina: um derivado da cisplatina na quimioterapia do câncer. [s.l]: **Gestão e pesquisa do câncer**, v. 5, n. 16. p. 67, 2013.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. ed. 3. Porto Alegre: Bookman, 2003

SILVA, P. B. et al. In Vitro Activity of Copper(II) Complexes, Loaded or Unloaded into a Nanostructured Lipid System, against Mycobacterium tuberculosis. [s.l]: **International Journal of Molecular Sciences**, ed. 5, v. 17, n. 745, 2016.

SILVA, P. P. Química Inorgânica Medicinal. Belo Horizonte: **Química 50 anos**, 2014.

SILVA, P. P.; GUERRA, W. Platina. [s.l]: **Química Nova na Escola**. v. 32, n. 2, 2010

SILVEIRA, G. P. et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. [s.l]: **Química Nova**, v. 29, p. 844-855, 2006.

STOCHEL, G. et al. Light and metal complexes in medicine. Cracóvia: **Elsevier**, v.171, p.203-220, 1998.

THOMPSON, K.H.; ORVIG, C. Boon and bane of metal íons in Medicine. [s.l]: **Science**, v. 300, p. 936-939, 2003.

TOMA, H. E. Alfred Werner e Heinrich Rheinboldt: genealogia e legado científico. São Paulo: **Química Nova**, v. 37, n. 3, p. 574-581, 2014.

TOMA, H. E.; FERREIRA A. M. C. Desenvolvimento da Química Inorgânica no Brasil. Ribeirão Preto: **Química Nova**, v. 25, p. 66-73., 2002.

WEDER, J.E. et al. Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: An opportunity yet to be realized. [s.l]: **Coordination Chemistry Reviews**. v. 323, p. 95-126, 2002.

WHO-World Health Organization. As 10 principais causa de morte, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: 03 de out. 2021.