

APLICAÇÃO DOS METALOFÁRMACOS NA TERAPIA DE CÂNCERES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Irineu Ferreira da Silva Neto¹
Flávia Eduarda Vidal Barbosa²
Rafael da Silva Lima³
Renata Evaristo Rodrigues da Silva⁴

RESUMO

O câncer é uma das doenças mais comuns no mundo moderno. Assim, novas gerações de tratamentos desta patologia estão sendo estudadas. Nesse contexto, drogas que contêm metais como princípio ativo, também chamados de metalofármacos, são exemplos de agentes terapêuticos promissores. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo fazer um levantamento na literatura científica sobre a aplicação dos metalofármacos na terapia de cânceres. Foi realizado um levantamento nas bases de dados: PubMed, SciELO e BVS. Nestas, foram utilizados os seguintes descritores: *Metallopharmaceuticals* e *Cancer*, isolados e combinados pelo operador booleano “AND”. Como critérios de inclusão, selecionou-se apenas estudos que se apresentavam no idioma Inglês, sendo eles publicados entre 2013 e dezembro de 2020. Obteve-se como resultado 118 artigos, e destes 6 se encaixaram nos parâmetros determinados. No período temporal delimitado pelo estudo alguns autores já puderam avaliar e caracterizar metalofármacos frente a linhagens cancerosas. Estes, em suma, mostram-se eficientes agindo por meio de diferentes mecanismos de ação, incluindo inibição da topoisomerase II α , formação de mammosfera, viabilidade e proliferação celular. Dentre os complexos de metais utilizados com esta finalidade estão: rutênio, ósmio, ródio, irídio, zinco, paládio, cobre, prata, ouro e estranho. Diante disto, faz-se necessário o desenvolvimento de pesquisas

¹ Graduando em Farmácia. E-mail: yrineuferreira@gmail.com

² Mestranda em Bioquímica e Biologia Molecular. E-mail: flaeduarda20@gmail.com

³ Graduando em Enfermagem. E-mail: rlima0813@gmail.com

⁴ Doutora em Química Biológica. E-mail: renataevaristo@leaosampaio.edu.br

que se dediquem a elucidar de forma precisa a eficiência da aplicabilidade destas drogas diante do câncer, possibilitando, assim, que estas drogas possam ser utilizadas como mais uma possibilidade de tratamento no combate a tal patologia.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer. Metalofármacos. Método alternativo.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças mais comuns no mundo moderno. É uma condição multigenética complexa associada ao acúmulo de células irregulares, resultante da divisão celular descontrolada. Nas últimas décadas a incidência tem aumentado significativamente. Acredita-se, ainda, que tais índices sejam ainda maiores para países de baixa e média renda. No Brasil, por exemplo, em 2018 houveram 227.920 óbitos por neoplasias (TORRE *et al.*, 2016; VINCENSI *et al.*, 2021).

As terapias atuais do câncer são capazes de eliminar a maior parte das células cancerosas, mas são incapazes de remover células-tronco cancerígenas (CSCs). Assim, novas gerações de tratamentos de câncer estão sendo estudadas com a capacidade de remover populações tumorais inteiras, incluindo CSCs, para ter resultados clínicos duradouros (RUNDSTADLER *et al.*, 2018).

A busca por outros métodos tornou-se uma busca incessante no meio científico, e neste cenário surgem os metalofármacos, drogas baseadas em metais. Estes, por sua vez, são exemplos de compostos sofisticados que têm sido usados na química medicinal inorgânica, como agentes terapêuticos promissores para o tratamento de cânceres (JUROWSKA *et al.*, 2016).

O uso difundido de complexos metálicos como produtos farmacêuticos eficazes, por exemplo, drogas terapêuticas para câncer demonstra que a citotoxicidade de íons metálicos pode ser controlada com precisão por meio da escolha apropriada de ligantes. Assim, o direcionamento bem-sucedido de radioisótopos depende do desenho do ligante e do estado de oxidação do metal (ABID; SHAMSI; AZAM, 2016).

Os complexos de platina, rutênio, cobalto, cobre e outros íons metálicos do bloco d têm sido usados na medicina há muito tempo, mas apenas avanços recentes foram feitos no entendimento da base molecular do mecanismo de sua ação, especialmente frente a suas atividades antitumorais (CHYLEWSKA *et al.*, 2018).

Muitos metalofármacos úteis foram sintetizados para o diagnóstico e tratamento de várias doenças, mas as preocupações com a toxicidade e a propensão para induzir quimiorresistência e cânceres secundários tornam imperativo a busca por novos metalofármacos que abordem essas limitações (AGBALE *et al.*, 2016).

Até o momento, existem poucos medicamentos à base de metais aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) que são usados em todo o mundo para o tratamento de cânceres. Mesmo os metalofármacos mostrando-se promissores, ainda existem controvérsias perante seu real benefício, e aos poucos os estudos vêm elucidando suas propriedades como um todo (LEGINA *et al.*, 2020).

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo fazer uma análise na literatura científica, e obter informações relevantes sobre a aplicação dos metalofármacos na terapia de cânceres.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, a qual foi realizada no mês de março de 2021. Foi realizado um levantamento nas bases de dados: PubMed (*National Library of Medicine*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde). Nestas, foram utilizados os seguintes descritores: *Metallopharmaceuticals e Cancer*, isolados e combinados pelo operador booleano “AND”.

Como critérios de inclusão, selecionou-se apenas estudos que se apresentavam no idioma Inglês, sendo eles publicados entre janeiro de 2013 e dezembro de 2020. Em contrapartida, foram excluídos estudos incompletos, fora do período temporal requerido e idioma selecionado, bem como estudos de revisão de literatura, teses e dissertações.

Os estudos foram avaliados inicialmente a partir da leitura dos títulos e resumos, em seguida, aplicou-se os critérios de inclusão e exclusão determinados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer é caracterizado como uma doença multifatorial, que ocorre devido a um conjunto de aspectos tanto internos quanto externos ao indivíduo. Apesar do crescente número de estudos acerca desta patologia, ainda continua sendo uma das principais causas de morte em todo o mundo. No Brasil, observa-se uma ascensão da doença havendo um aumento de casos nas regiões menos desenvolvidas o que parece retratar a falta de acesso aos serviços de saúde e pouco poder aquisitivo da população (GUERRA *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2015).

A partir do levantamento realizado, foram encontrados 118 (cento e dezoito) estudos nas bases de dados, conforme apresenta o Quadro 1.

Quadro 1. Estudos encontrados nas bases de dados.

Base de dados	<i>Metallopharmaceuticals "AND" Cancer</i>	<i>Metallopharmaceuticals</i>
PubMed	1	48
SciELO	0	1
BVS	22	46
Total	23	95

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Triou-se, inicialmente, 48 estudos, sendo eles, 31 artigos da BVS e 17 da PubMed. Após a leitura minuciosa, foram selecionados 6 estudos para síntese desta revisão de literatura integrativa, totalizando duas publicações encontrada na PubMed e quatro na BVS.

Atualmente, após o diagnóstico do câncer, o tratamento baseia-se no estágio em que a doença se encontra e no tipo de câncer a ser tratado, este pode ser realizado através de cirurgias, quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia, terapia oral e terapia alvo. Sendo os tratamentos à base de fármacos um dos mais utilizados nesta patologia, que apesar de eficientes, uma grande problemática são os inúmeros efeitos adversos, como: náusea, anemia, vômitos, fadiga, problemas renais,

problemas cardíacos, resistência medicamentosa e falta de acesso a terapia (LEITE et al., 2013).

Dentre os problemas observados na terapia convencional para o tratamento do câncer a resistência aos medicamentos é um dos que mais tem se destacado. Este fenômeno bem conhecido, ocorre quando as doenças se tornam tolerantes aos tratamentos farmacêuticos. Alguns mecanismos de resistência a medicamentos são específicos da doença, enquanto outros, como o efluxo de drogas observado em micróbios e em cânceres resistentes a medicamentos em humanos, são evolutivamente conservados. Embora muitos tipos de câncer sejam inicialmente suscetíveis à quimioterapia, com o tempo eles podem desenvolver resistência por meio de diferentes mecanismos, como mutações no DNA e alterações metabólicas que promovem a inibição e degradação da droga (LEGINA et al., 2020).

Por outro lado, as drogas antitumorais à base de metais de transição possuem bastante destaque no combate da evolução do câncer, entretanto seus efeitos colaterais e resistência celular, variando de nefrotoxicidade a resistência às drogas das células tumorais, somado a uma aplicabilidade limitada para certas linhas de células cancerosas. Isso levou os pesquisadores a procurarem metalofármacos alternativos com propriedades aprimoradas para ampliar o espectro de cânceres tratáveis, reduzir os efeitos colaterais tóxicos e superar a resistência aos metais (ZHANG et al., 2017).

Assim, o presente trabalho observou que os estudos acerca dos metalofármacos frente ao câncer ainda requerem maior atenção, uma vez que existem poucos estudos já publicados relacionados a temática. Dessa forma, para facilitar a compreensão dos achados na literatura, elaborou-se um quadro (Quadro 2), onde apresentam-se os estudos de maior relevância presentes na literatura, evidenciando os autores, metalofármacos utilizados, objetivos e seus principais resultados.

Quadro 2. Caracterização da produção científica.

Autor/ano	Metalofármaco	Objetivo	Principais resultados
LEGINA et al., 2020	Complexos de rutênio, ósmio,	Investigar a atividade	Os resultados sugerem que a inibição de topoisomerase II α

	ródio e irídio contendo tiomaltol	citotóxica e de danificação do DNA do rutênio contendo tiomaltol, ósmio, ródio e complexos organometálicos à base de irídio em linhagens de carcinoma mamário humano.	é um processo chave no mecanismo citotóxico para alguns dos compostos, enquanto a indução direta de quebras de fita dupla de DNA ou outros danos ao DNA são geralmente menores. Evidenciou-se ainda que esses complexos são capazes de acessar a bolsa de ligação ao DNA da enzima, onde o ambiente hidrofílico favorece a interação com complexos altamente polares, bem como potencializa sua utilização em carcinoma mamário.
RUNDSTADLER <i>et al.</i> , 2018	Complexos de zinco (II)	Desenvolver complexos de zinco (II) estruturalmente análogos e determinar sua potência contra células-tronco cancerosas (CSCs).	Os complexos de zinco (II) são capazes de destruir células de câncer de mama em massa e CSCs de mama indiscriminadamente na faixa submicromolar e micromolar. Além disso, também inibem a formação de mammosfera e reduzem a viabilidade em uma extensão semelhante ou maior do que a salinomicina.
ZHANG <i>et al.</i> , 2017	Complexos de paládio (II)	Investigar a atividade antitumoral e o mecanismo de dois <i>trans</i> -tiossemicarbazona, complexos de paládio de base de <i>Schiff</i> .	Os resultados mostram que os complexos de paládio com o grupo amino puro pode inibir a viabilidade celular e induzir a apoptose em células de carcinoma gástrico humano. Isso ocorre por meio de uma via relacionada à mitocôndria, regulando para baixo o nível de expressão de Bcl-2 e regulando para cima o nível de expressão de Bid.
GAN <i>et al.</i> , 2017	Complexos de cobre (II)	Caracterizar complexos de cobre (II) por várias técnicas analíticas e espectrais, avaliar a	Os resultados indicaram que os complexos foram ligados ao DNA com um modo intercalativo. E os processos eram dominados por interação hidrofóbica acompanhada de

		interação com DNA, e realizar estudos de citotoxicidade <i>in vitro</i> .	endotérmica. Além disso, os mesmos exibiram atividades eficientes de clivagem oxidativa do DNA na presença de ácido ascórbico. Por fim, todos os complexos mostraram citotoxicidade de alguma extensão e excelentes atividades do tipo superóxido dismutase, que pode contribuir para o projeto molecular racional de novos agentes quimioterápicos baseados em metalopeptídeo.
BARON <i>et al.</i> , 2014	Complexos dinucleares de prata (I), ouro (I) e ouro (III)	Avaliar os efeitos antiproliferativos em relação a várias linhagens de células cancerígenas.	Os ligantes di têm um ligante de propileno entre as porções de carbeno e a estrutura de imidazol que foi funcionalizada com um anel 1-benzil- ou 1-PEG-1,2,3-triazol por meio de uma reação de CuAAC (Cicloadição de cobre azido alcino). O ouro resultante (I) e (III) exibem uma atividade antiproliferativa superior àquela dos complexos prístinos não funcionalizados juntamente com uma seletividade mais alta para células cancerosas em relação às células saudáveis.
SIDDIQI <i>et al.</i> , 2013	Complexos de estanho (II)	Descrever a síntese e caracterizar complexos ternários de estanho (II).	Os experimentos <i>in vitro</i> revelaram que ambos os complexos se ligam ao DNA por intercalação. As magnitudes observadas sugerem que (1) tem forte afinidade de ligação para CT DNA em comparação com (2). Os complexos foram testados quanto às propriedades antitumorais e considerados altamente ativos na concentração de 10^{-4} M contra

			as linhas de células P388, HL-60 e A-549.
--	--	--	---

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Verificou-se que no período temporal delimitado pelo estudo, alguns autores já puderam avaliar e caracterizar metalofármacos frente a linhagens cancerosas. Estes, em suma, mostram-se eficientes agindo por meio de diferentes mecanismos de ação, incluindo inibição da: topoisomerase II α , formação de mammosfera, viabilidade celular e proliferação (SIDDIQI *et al.*, 2013; BARON *et al.*, 2014; GAN *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2017; RUNDSTADLER *et al.*, 2018; LEGINA *et al.*, 2020).

Neste sentido, alguns autores têm se dedicado a busca de tratamentos que possam vir a ser eficientes no combate a evolução do câncer, em função da importância e distribuição de íons metálicos em processos moleculares e biológicos, uma das alternativas observadas é a aplicação de metalofármacos (LAWS; SUNTHARALINGAM, 2018; NIKOLAOU; SILVA, 2018).

Assim como no estudo de Siddiqi *et al.*, (2013), observa-se que apesar dos diversos tipos de linhagens de células cancerosas existentes, os estudos realizados têm demonstrado efeito promissor de metalofármacos contra estas. Além disto, em algumas pesquisas como a de Baron *et al.*, (2014) é possível observar uma maior seletividade de células cancerosas destes fármacos em relação aquelas saudáveis, o que se entende como um grande avanço no descobrimento de novos quimioterápicos que sejam eficazes e menos prejudiciais aos usuários.

Do mesmo modo, Gan *et al.*, (2017) relatam em seu estudo que pesquisas direcionadas a elucidar a relação estrutura-atividade dos metalofármacos pode contribuir para o desígnio molecular racional. E, considerando seu possível efeito sinérgico, é de grande interesse e significância explorar as propriedades fotoquímicas e atividades bioquímicas dos seus derivados com o intuito de explorá-los quanto as suas potenciais aplicações.

Já Zhang *et al.*, (2017) descrevem que conjuntos supramoleculares dirigidos por metal com topologias diferenciadas podem ser amplamente utilizados como modelos para metaloenzimas e no desenvolvimento de metalofármacos. Fato este que pode ser justificado pela diversidade e versatilidade dos metais que podem ser

aproveitados para desenvolver compostos inorgânicos com atividades antitumorais de alta eficiência (RUNDSTADLER *et al.*, 2018).

Legina *et al.*, (2020) expõem em sua pesquisa que inicialmente o desenvolvimento de medicamentos se baseou principalmente na química orgânica. Isso pode ser atribuído à falta de conhecimento sobre os mecanismos e modos de ligação de drogas à base de metal com alvos biomoleculares diferentes. Uma vez que atualmente há evidências consideráveis de que os medicamentos baseados em metal são capazes de se ligar e exercer seus efeitos de forma significativa.

Todavia, apesar de serem promissoras as terapias clínicas inovadoras para o tratamento do câncer, os complexos metálicos têm recebido relativamente pouca atenção dos programas de descoberta de drogas anticâncer industriais nas últimas décadas. A diversidade química e versatilidade oferecidas pelos complexos metálicos, decorrentes da escolha do metal, estado de oxidação, sistema redox, número e tipo de ligantes, geometria de coordenação e suas propriedades magnéticas e ópticas, oferece uma oportunidade para desenvolver novos metalofármacos que podem superar algumas das deficiências associadas aos atuais tratamentos de câncer de última geração (JOHNSON; NORTHCOTE-SMITH; SUNTHARALINGAM, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, e apesar de possuir diversos estudos acerca do seu tratamento, alguns desafios ainda são encontrados. Os metalofármacos são considerados uma fonte alternativa e promissora de tratamento para esta patologia e apesar de demonstrarem eficiência diante destes casos, ainda possuem poucos estudos acerca de sua aplicação neste cenário. Diante disto, faz-se necessário o desenvolvimento de pesquisas que se dediquem a elucidar de forma precisa a eficiência da aplicabilidade destas drogas diante do câncer, possibilitando que futuramente possam ser introduzidas no mercado, suprimindo as deficiências atualmente enfrentadas no combate ao desenvolvimento desta enfermidade.

Além disso, é de suma importância investigar os complexos metálicos com maior atividade farmacológica, seletividade e que possua menores efeitos colaterais, uma vez que os tratamentos utilizados frequentemente para o câncer são muito agressivos e possuem pouca especificidade.

APPLICATION OF METALLOPHARMACEUTICALS IN CANCER THERAPY: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Cancer is one of the most common diseases in the modern world. Thus, new generations of treatments for this pathology are being studied. In this context, drugs that contain metals as an active ingredient, also called metallopharmaceuticals, are examples of promising therapeutic agents. Thus, the present study aimed to make a survey in the scientific literature on the application of metallopharmaceuticals in cancer therapy. A survey was carried out in the databases: PubMed, SciELO and VHL. In these, the following descriptors were used: Metallopharmaceuticals and Cancer, isolated and combined by the Boolean operator "AND". As inclusion criteria, only studies that were presented in the English language were selected, and they were published between 2013 and December 2020. As a result, 118 articles were obtained, and of these 6 fit the determined parameters. In the time period delimited by the study, some authors have already been able to evaluate and characterize metallopharmaceuticals against cancer strains. In short, these are shown to be efficient by acting through different mechanisms of action, including inhibition of topoisomerase II α , formation of mammalsphere, viability and cell proliferation. Among the metal complexes used for this purpose are: ruthenium, osmium, rhodium, iridium, zinc, palladium, copper, silver, gold and foreign. In view of this, it is necessary to develop research that is dedicated to elucidating in a precise way the efficiency of the applicability of these drugs in the face of cancer, thus enabling these drugs to be used as another possibility of treatment in the fight against such pathology.

KEYWORDS: Cancer. Metallopharmaceuticals. Alternative method.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABID, M.; SHAMSI, F.; AZAM, A. Ruthenium complexes: an emerging ground to the development of metallopharmaceuticals for cancer therapy. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 16, n. 10, p. 772-786, 2016.

AGBALE, C. M. et al. Designing metallodrugs with nuclease and protease activity. **Metalomics**, v. 8, n. 11, p. 1159-1169, 2016. doi: 10.1039/c6mt00133e.

BARON, M. et al. Synthesis and biological assays on cancer cells of dinuclear gold complexes with novel functionalised di(N-heterocyclic carbene) ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 141, p. 94-102, 2014. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2014.08.013.

CHYLEWSKA, A. et al. Metallopharmaceuticals in therapy-a new horizon for scientific research. **Current medicinal chemistry**, v. 25, n. 15, p. 1729-1791, 2018. doi: 10.2174/0929867325666171206102501.

GAN, Q. et al. Two New Mononuclear Copper (II)-Dipeptide Complexes of 2-(2'-Pyridyl) Benzoxazole: DNA Interaction, Antioxidation and *in Vitro* Cytotoxicity Studies. **Journal of fluorescence**, v. 27, n. 2, p. 701-714, 2017. doi: 10.1007/s10895-016-1999-5.

GUERRA, M. R. et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 102-117, 2017. doi: 10.1590/1980-5497201700050009.

JOHNSON, A.; NORTHCOTE-SMITH, J.; SUNTHARALINGAM, K. Emerging Metallopharmaceuticals for the Treatment of Cancer. **Tendências em Química**, v. 3, n. 1, p. 47-58, 2020. doi: 10.1016/j.trechm.2020.10.011.

JUROWSKA, A. et al. Molybdenum Metallopharmaceuticals Candidate Compounds- The “Renaissance” of Molybdenum Metallodrugs?. **Current medicinal chemistry**, v. 23, n. 29, p. 3322-3342, 2016. doi: 10.2174/0929867323666160504103743.

LAWS, K.; SUNTHARALINGAM, K. The Next Generation of Anticancer Metallopharmaceuticals: Cancer Stem Cell-Active Inorganics, **ChemBioChem**, v.19, n. 21, p. 2246-2253. doi: 10.1002/cbic.201800358.

LEGINA, M. S. et al. Biological evaluation of novel thiomaltol-based organometallic complexes as topoisomerase II α inhibitors. **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 25, n. 3, p. 451-465, 2020. doi: 10.1007/s00775-020-01775-2.

LEITE, F. M. C. et al. Nursing diagnosis related to the adverse effects of radiotherapy. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 946-951, 2013. doi: 0.5935/1415-2762.20130068.

OLIVEIRA, M. M. et al. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de epidemiologia**, v. 18, p. 146-157, 2015. doi: 10.1590/1980-5497201500060013.

NIKOLAOU, S.; SILVA, C. F. N. Considerações sobre textos que tratam do desenvolvimento de metalofármacos de rutênio. **Química Nova**, v. 41, n. 7, p. 833-838, 2018. doi: 10.21577/0100-4042.20170228.

RUNDSTADLER, T. K. et al. Polypyridyl Zinc (II)-indomethacin complexes with potent anti-breast cancer stem cell activity. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2253, 2018. doi: 10.3390/molecules23092253.

SIDDIQI, Z. A. et al. Synthesis, structural characterization, DNA binding studies and antitumor properties of tin (II)-oxydiacetate complexes containing α -diimine as

auxiliary ligand. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 125, p. 171-178, 2013. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.06.006.

TORRE, L. A. et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 25, n. 1, p. 16-27, 2016. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.

VINCENSI, D. et al. Perfil sociodemográfico, clínico e familiar de mulheres recentemente diagnosticadas com câncer. **O Mundo da Saúde**, v. 1, n. 45, p. 075-088, 2021. doi: 10.15343/0104-7809.202145075088.

ZHANG, B. et al. Antitumor activity of a Trans-thiosemicarbazone schiff base palladium (II) complex on human gastric adenocarcinoma cells. **Oncotarget**, v. 8, n. 8, p. 13620, 2017. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.06.006.