

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE FILOSOFIA CIÊNCIAS E LETRAS DE**  
**RIBEIRÃO PRETO - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**JACQUELINE QUERINO ALVES**

**Complexos rutênio-catecolaminas como moduladores da  
angiogênese. Aspectos químicos e biológicos da relação estrutura-  
atividade**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências. Área: Química.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Santana da Silva

Ribeirão Preto – SP  
Março de 2017

## FICHA CATALOGRÁFICA

Alves, Jacqueline Querino

Complexos rutênio-catecolaminas como moduladores da angiogênese. Aspectos químicos e biológicos da relação estrutura-atividade. Ribeirão Preto, 2017.

312 p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química.

Orientador: Silva, Roberto Santana da

1. rutênio-catecolamina. 2. câncer. 3. angiogênese. 4. membrana corioalantoica.

ALVES, J. Q. Complexos rutênio-catecolaminas como moduladores da angiogênese. Aspectos químicos e biológicos da relação estrutura-atividade. 2017. 312 f. Tese (Doutorado em Ciências, área de concentração: Química) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

**Aos meus pais, que abriram mão dos seus sonhos  
para me concederem a Educação que tenho hoje,  
por serem raios de luz em meu caminho e me  
ensinarem que “adiante da honra vai a  
humildade”.**

**Ao meu esposo, por ser companheiro, sábio e  
dedicar-me, todos os dias, um amor imensurável,  
enfim, uma pessoa em um nível espiritual no qual  
poucas pessoas que conheço já estão...**

## AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, por mais esta etapa concluída, na certeza de que sem o Seu auxílio eu não teria conseguido; por ser o melhor amigo (sempre!). É gratificante ser Sua filha!

Aos meus pais, por todo ensino, dedicação e amor ao longo da minha vida; por serem quem são e, assim, me possibilitarem ser quem eu sou; por me oferecerem o seu melhor, sem esperar nada em troca; a eles minha gratidão e amor sem limites.

Ao meu esposo, por sempre estar presente; por me ajudar tanto; por toda dedicação diária ao nosso amor; por ser o meu lugar de paz e materialização dos melhores sonhos meus.

Ao meu orientador, Roberto Santana, por me proporcionar um aprendizado ímpar durante meu doutorado, me ensinando desde o planejamento de compostos à sua aplicação biológica, passando por uma infinidade de técnicas de caracterização físico-químicas. Se hoje me sinto segura, devo isto à forma como ele conduziu-me durante meu doutorado. Foi um imenso prazer e uma sorte sem precedentes ter sido escolhida para ser sua orientada.

Aos Professores Alexandra Fernandes e Pedro Batista por me recepcionarem na Universidade Nova de Lisboa e por todos os ensinamentos concedidos enquanto estive sob a orientação deles; por me ensinarem muito, em pouco tempo.

À Catarina Roma por todo auxílio durante o período que passei na Universidade Nova de Lisboa.

Aos alunos Pedro Pedrosa, Raquel Vinhas, Fabiana Paradinha pelo auxílio; e a estes e a todos os demais membros do grupo dos Professores Alexandra Fernandes e Pedro Batista pelo período agradável em Portugal.

Ao Dr. Rui Reis me conceder a oportunidade de conhecer a pesquisa no Hospital de Câncer de Barretos.

À Professora Sofia, pelas discussões, ensinamentos durante os últimos quatro anos.

Ao Professor Gilberto Úbida, que sempre disponibilizou seu laboratório para que eu pudesse utilizar o estereomicroscópio, pela confiança e prontidão em ajudar. Assim como o técnico do laboratório, Fernando Martins e ao aluno de doutorado Guilherme Brancini, que sempre me auxiliaram quando precisei.

À Professora Rogéria, pelos ensinamentos dirigidos desde os anos iniciais da graduação, pelas frutíferas discussões e auxílio com alguns experimentos.

À Professora Ana Maria de Oliveira, pelos experimentos em colaboração.

À técnica Mayara pelo auxílio com os ensaios de reatividade, gentileza e profissionalismo ímpares.

Ao Professor Olagide, pela colaboração atual e ensinamentos concedidos quando eu ainda estava no Ensino Médio.

À Laena pelos dois anos de amizade, colaborações e ensinamentos ímpares na parte biológica e na leitura da tese. Devo bastante do que aprendi na área biológica a você e sou muito grata por tudo. Espero que você, em breve, esteja ministrando aulas e dividindo seu conhecimento com mais pessoas.

Aos amigos Renata Silveira e Leandro Máximo, pelas colaborações na execução de alguns trabalhos e amizades verdadeiras.

À Tássia Joi pelos quatro anos de amizade, ombro amigo nos momentos de desânimo e colaboração na leitura preliminar da tese.

À Loyanne Barbosa e à Juliana Uzuelli, por serem as primeiras pessoas a me apresentarem o universo biológico e me explicarem que nele as coisas não são tão simples, assim como pela amizade.

À Cássia Dias pelo carinho, companheirismo ímpar, momentos de alegria e tristeza compartilhados, auxílio no tratamento de dados, na execução de experimentos e por me permitir dividir o que aprendi com você.

À Renata Galvão pelo auxílio mesmo à distância, por deixar um arcabouço de conhecimento que serviu de alicerce ao que foi construído em minha tese de doutorado.

À Ana Paula Gaspari, pela amizade, pelas discussões químicas e colaboração nos experimentos envolvendo os ligantes biperidil.

Ao Felipe Costa, pela colaboração e amizade.

À Laísa Negri, pela amizade, alegria, e constante presença me lembrando que o meu trabalho “estava lindo” e que “eu já tinha bastante resultados”.

Aos demais colegas pelo companheirismo e amizade ao longo do doutorado: Natacha Cacita, Jorge Nasser, Fernando Postalli; Lílian Franco.

À Alexia pela amizade e auxílio no tratamento de alguns dos dados.

Ao técnico Clóvis Júnior, por não medir esforços para me auxiliar todas as vezes que precisei, seja com o uso de equipamentos ou com a confecção de esquemas, e pela amizade.

À Juliana Moraes pelo carinho, amizade, frutíferas discussões químicas e presença constante auxiliando no bom funcionamento do laboratório.

Aos técnicos Murilo Helder, José Carlos Tomaz, Vinicius Palaretti, Carlos, pela prontidão em realizar os experimentos quando precisei, principalmente, aqueles que precisei com urgência.

À Sandra Viviana pela amizade e colaboração.

À Mariete Moreira pelo auxílio quando precisei, pelo constante apoio e amizade.

À Bruna Possato por dividir comigo os quatro anos de doutorado, contribuindo para interessantes discussões que fazem parte desta tese, pela amizade e por compartilhar os momentos de desânimo (não raros) durante a escrita final da tese.

À Anne, minha sobrinha, por seu sorriso diário, fonte de inspiração e mais recente presente que eu poderia receber!

À Karen Marques por me lembrar como ser tia é agradável e gratificante.

À Joyce, Neemias, Chrystoffer e João Paulo, por serem os melhores irmãos e “irmãos” que eu poderia ter, e, aos primeiros, por me presentear com a Anne.

A todas às demais amigas que o Doutorado me proporcionou e a todos os quais, de alguma forma, contribuíram para a execução deste trabalho.

À Universidade de São Paulo, pelos 12 anos de aprendizado, oportunidade e realizações.

Ao CNPq, pelo suporte financeiro.

*Não me pergunte o quê, ou o quanto, eu sei,*

*Pois a resposta seria **INSIGNIFICANTE!***

*Mas o correto **É:***

*Pergunte-me o quê, ou o quanto, eu **NÃO** sei,*

*E eu lhe mostrarei o Universo*

*Almejando ser descoberto*

*Que há dentro de uma única célula!*

*Tolos são aqueles que julgam **SER** insubstituíveis,*

*Mais tolos aqueles que pensam*

*ser sua contribuição científica única!*

***SÁBIO** é aquele que mesmo detendo exímio conhecimento*

*Julga-se incapaz de compreender a razão pela qual ainda não fomos dizimados!*

*Jacqueline Querino Alves*

*Tudo que te vier à mão para fazer, faze-o conforme as tuas forças, porque na sepultura, para onde tu vais, não há obra, nem indústria, nem ciência, nem sabedoria alguma.*

*(Eclesiastes, 9; 10)*



*Minhas – não só pioneiras – impressões...*

Não obstante o fato de a escrita em 3ª pessoa, sob minhas lentes, sobressair-se no quesito elegância, não relutei à aspiração de escrever uma nota introdutória em 1ª pessoa...

Admiradora que sou das ideias de Vygotsky e Bakhtin, não pude deixar de considerar que cada um de nós é único, exatamente porque somos moldados, construídos à medida em que vivenciamos experiências ao longo da vida, pois, o homem é um ser histórico e, portanto, a linguagem pelo mesmo construída, concebida, somente pode ser uma herança histórica da humanidade, mas, concomitantemente, marcada pelas “impressões digitais” de cada uma de suas vivências.

Ao longo da nossa vida, durante as mais diversas situações vivenciadas, passamos pelo processo de produzir e, ao mesmo tempo, sermos produzidos, no âmbito de uma via de mão dupla onde “a linguagem ultrapassa a função de mero instrumento por meio do qual o homem se expressa, e se torna resultado do processo que atua no e pelo próprio homem, constituindo e transformando-o como sujeito social” (Tárrega; Alves, 2013).

Assim, a linguagem é mais ampla e envolve muito além de um conjunto normativo. Por ela se traduzem sentimentos e emoções de maneira singular, os quais não são sempre planejados, mas são reflexos das próprias vivências do homem.

Desta forma, diante das concepções teóricas destes dois russos, eu afirmo, convictamente, que toda a linguagem e ideologia, por mim expostas nesta tese, são permeadas, possuem rastros das minhas vivências como também estudante de uma das ciências humanas...

E é com entusiasmo – ao mesmo tempo contido, para não me delongar nesta empreitada e não cansá-lo – que convido você, leitor, ao meu texto, para juntos refletirmos, tanto a compreensão química dos complexos sintetizados, quanto sua aplicação e seus resultados biológicos e, ao final, conhecer minhas conclusões sobre o tema proposto.

*Jacqueline Querino Alves.*

## RESUMO

O câncer é um problema de saúde mundial que ceifa a vida de muitas pessoas, todos os dias. Nesse sentido, pesquisas voltadas à melhor compreensão do seu progresso e cura são de vital importância. Assim, um importante aspecto do desenvolvimento e crescimento de um tumor é a formação de novos vasos sanguíneos – angiogênese – e o desenvolvimento vascular. As catecolaminas estão envolvidas neste processo, entretanto, sua participação e mecanismos de ação ainda não estão completamente elucidados. Neste sentido, a contribuição específica do sítio catecólico e do sítio amínico, para a interação entre as catecolaminas e seus receptores específicos, bem como a relação com a angiogênese, tornou-se objeto de interesse de estudo. A fim de avaliar a participação de cada grupamento específico, realizou-se a imobilização do sítio catecólico, pela coordenação ao metal rutênio, gerando complexos com fórmula  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{cat-R})]\text{Cl}$ , onde "cat-R" é isoproterenol, dopamina, noradrenalina, catecol ou adrenalina. Cálculos teóricos e propriedades físico-químicas (por diversas técnicas) foram analisados após a coordenação ao íon metálico. Estudos de estabilidade fotoquímica foram conduzidos. Na sequência, estudou-se a atividade citotóxica e angiogênica destes complexos – utilizando-se como plataforma a membrana corioalantoica (CAM) de embriões de galinha. Para avaliar a atividade moduladora do tônus vascular exercida por estes compostos, estudos de reatividade vascular foram conduzidos para os complexos metálicos em comento, em aorta torácica de ratos. Os resultados obtidos sugerem se tratem de agonistas parciais e/ou antagonistas dos respectivos receptores. Posteriormente, realizaram-se estudos em células para a análise de aumento de cálcio intracelular, em células tratadas com os complexos. Outrossim, ensaios de regeneração celular foram conduzidos com o intuito de se avaliar a atividade antiproliferativa dos complexos metálicos. Embora a possibilidade de interação específica entre os complexos com fórmula  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{cat-R})]\text{Cl}$  com os receptores celulares tenha sido verificada, estudos de interação com *fs*-DNA, via espectroscopia UV-vis e por deslocamento do brometo de etídio – acompanhada por espectroscopia de fluorescência – foram conduzidos. Na sequência, a interação entre os complexos e a proteína do soro humano albumina (HSA) foi analisada, por supressão de fluorescência. Posteriormente, com a finalidade de se entender o quanto a alteração dos coligantes afetaria as propriedades biológicas dos complexos, uma nova série de complexos metálicos com fórmula genérica  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{cat-R})]\text{Cl}$  onde "cat-R" é isoproterenol, dopamina, noradrenalina, catecol ou adrenalina. Essas novas espécies foram caracterizadas por técnicas físico-químicas e testada em alguns dos ensaios biológicos realizados para os complexos precedentes. Os resultados

evidenciaram que as catecolaminas possuem atividade na angiogênese, sendo que seus efeitos podem ser modulados quando há impedimento do sítio catecólico, por exemplo, pela coordenação ao metal rutênio. Além disso, a substituição dos coligantes amônia, por ligantes piridínicos ocasionou o aumento da citotoxicidade, bem como da interação com DNA (provavelmente por mecanismos de intercalação) e HSA.

Palavras-chave: rutênio-catecolamina; câncer; angiogênese; membrana corioalantoica

## 6. REFERÊNCIAS

1. ACUC. Institutional Animal Care and Use Committee. **GUIDELINE - The Use and Euthanasia Procedures of Chicken/Avian Embryos**. Disponível em: <https://www.cpp.edu/~research/acuc/doc/acuc%20guidelines%20on%20euthanasia%20of%20chicken%20and%20embryos.pdf>. Acesso em 24/02/2017.
2. ADAMO, C.; BARONE, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. **The Journal of Chemical Physics**, v. 110, p. 6158–6169, 1999.
3. ALEKSANDROWICZ, E.; HERR, I. Ethical euthanasia and short-term anesthesia of the chick embryo. **Altex**, v. 32, n.2, p. 143–147, 2015.
4. ALESSIO, E.; BALDUCCI, G.; LUTMAN, A.; MESTRONI, G.; CALLIGARIS, M.; M.ATTIA, W. **Inorganica Chimica Acta**, v. 203, p. 205–217, 1993.
5. ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J.; ELLIS, D. J.; HEATH, S. L. [Ru( $\eta^6$ -p-cymene)Cl<sub>2</sub>(pta)] (pta = 1,3,5-triaza-7-phosphatricyclo-[3.3.1.1]decane): a water soluble compound that exhibits pH dependent DNA binding providing selectivity for diseased cells. **Chemical Communications**, p. 1396–1397, 2001.
6. ALLEN, A. D.; BOTTOMLE, F.; HARRIS, R. O.; REINSALU, V. P.; SENOFF, C. V. Ruthenium Complexes Containing Molecular Nitrogen. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 22, p. 5595–5599, 1987.
7. ANDERSON, C.; BEAUCHAMP, A. L. **Can. Journal of Chemistry**, v. 73, p. 471–482, 1995.
8. ANDRAE, D.; HÄUßERMANN, U.; DOLG, M.; STOLL, H.; PREUß, H. Energy-adjusted ab initio pseudopotentials for the second and third row transition elements. **Theoretical Chimica. Acta**, v. 77, p. 123–141, 1990.
9. ARMSTRONG, J.; BARLOW, R.B. The ionization of phenolic amines, including apomorphine, dopamine and catecholamines and an assessment of zwitterion constants. **British Journal of Pharmacology**, v. 57, p. 501–516, 1976.
10. AUERBACH, R.; LEWIS, R.; SHINNERS, B.; KUBAI, L.; AKHTAR, N. Angiogenesis Assays: A Critical Overview. **Clinical Chemistry**, v. 49, n. 1, p. 32–40, 2003.
11. BARRETO, W. J.; ANDOB, R. A.; SANTOS, P. S.; SILVA, W.P. Preparation, UV–vis, IR, EPR and resonance Raman study of Fe, Ni, Co and

Zn dioxolene complexes. **Spectrochimica. Acta Part A**, v. 68, p. 612–618, 2007.

12. BARRY, N. P. E.; SADLER, P. J. Exploration of the medical periodic table: Towards new target. **Chemical Communications**, v. 49, p. 5106–5131, 2013.
13. BASU, S.; A.NAGY, J.; PAL, S.; VASILE, E.; ECKELHOEFER, I. A.; BLISS, V. S. MANSEAU E. J.; .DASGUPTA, P. S.; DVORAK, H. F.; MUKHOPADHYAY, D. The Neurotransmitter Dopamine Inhibits Angiogenesis Induced by Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor. **Nature Medicine**, v. 7, n. 5, p. 569–574, 2001.
14. BASU, S.; SARKAR, C.; CHAKROBORTY, D.; NAGY, J.; MITRA, R. B.; DASGUPTA, P. S.; DEBABRATA, M. Ablation of Peripheral Dopaminergic Nerves Stimulates Malignant Tumor Growth by Inducing Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor- Mediated Angiogenesis. **Cancer Research**, v. 64, p. 5551–5555, 2004.
15. BECKFORD, F.; THESSING, J.; WOODS, J.; DIDION, J.; GERASIMCHUK, N.; GONZALEZ-SARRIAS, A.; SEERAM, N.P. Synthesis and structure of  $[(\eta^6\text{-p-cymene})\text{Ru}(2\text{-anthracen-9-ylmethylene-N-ethylhydrazinecarbothioamide})\text{Cl}]\text{Cl}$ ; biological evaluation, topoisomerase II inhibition and reaction with DNA and human serum albumin. **Metallomics**, v. 3(5), p. 491–502, 2011.
16. BERGERS, G.; SONG, S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. **Neuro-Oncology**, v. 7, n. 4, p. 452–464, 2005.
17. BERTINI, I.; DRAGO, R. S.. Springer Science & Business Media, 1980.
18. BERTINI, I.; LUCHINAT, C.; AIME, S. NMR of paramagnetic substances. *Coordination Chemistry Reviews*. v. 150, n. 1, 1996.
19. BERTOLINI, F. Anti-angiogenesis in cancer; met and unmet goals - an interview with Robert Kerbel. **The International Journal of Developmental Biology**, v. 55, p. 395–398, 2011.
20. BOONE, S. R.; PIERPONT, C. G. Charge Delocalization in Ruthenium-Quinone Complexes. Structural Characterization of Bis( bipyridine) (3,5-di-tert-butylsemiquinonato)ruthenium(II) Perchlorate and trans -Bis( 4- tert -butylpyridine) bis( 3,5-di-tert-butylquinone)ruthenium. **Inorganic Chemistry**, v. 26, p. 1769–1773, 1987.
21. BOWN, S. G. Photodynamic therapy for photochemists. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 371, p. 1–16, 1995.
22. BOZZUTO, G.; MOLINARI, A. Liposomes as nanomedical devices. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 975–999, 2015.

23. BRITAIN, H. G.(Ed.) **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology: Critical Compilation of pKa Values for Pharmaceutical Substances**, v. 33. [S.I.]: Academic Press, 2007.
24. BRUNTON, LAURENCE; CHABNER, BRUCE A.; KNOLLMAN, BJORN. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12. ed., [S.I.]: McGraw-Hill Education, 2011.
25. BRUNTON, LAURENCE; PARKER, KEITH; BLUMENTHAL, DONALD; BUXTON, IAIN. **Goodman E Gilman: Manual de Farmacologia e Terapêutica**. Porto Alegre: AMGH, 2010.
26. CACITA, N.; NIKOLAOU, S. Studying the interaction between trinuclear ruthenium complexes and human serum albumin by means of fluorescence quenching. **Journal of Luminescence** v. 169, p. 115–120, 2016.
27. CACITA, N.; POSSATO, B.; DA SILVA, C. F. N.; PAULO, M.; FORMIGA, A. L. B.; BENDHACK, L. M.; NIKOLAOU, S. Investigation of a novel trinuclear 1-oxo ruthenium complex as a potential nitric oxide releaser for biological purposes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 429, p. 114–121, 2015.
28. CALDERÓN, D. M. B. **Migração e invasão do câncer de boca via ativação de receptor beta 2 adrenérgico por mediador de estresse**. Tese de Doutorado. Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo. Bauru, 2015.
29. CALLIER, S.; SNAPYAN, M.; LE CROM, S.; PROU, D.; VINCENT, J.-D.; VERNIER, P. Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. **Biology of the Cell**, v. 95, p. 489–502, 2003.
30. CAO, Y.; CAO, R.; EVA-MARIA HEDLUND, E. M. Regulation of tumor angiogenesis and metastasis by FGF and PDGF signaling pathways. **Journal of Molecular Medicine**, v. 86, p. 785–789, 2008.
31. CARNEIRO, Z. A.; DE MORAES, J. C. B.; RODRIGUES, F. P; DE LIMA, R. G.; CURTI, C.; DA ROCHA, Z. N.; PAULO, M.; BENDHACK, L. M.; TEDESCO, A. C.; FORMIGA, A. L. B.; DA SILVA, R. S. Nitric oxide photorelease from a trinuclear ruthenium nitrosyl complex and its in vitro cytotoxicity against melanoma cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, p. 1035–1043. 2011.
32. CHAKROBORTY, D.; CHOWDHURY, U. R.; SARKAR, C.; BARAL, R.; DASGUPTA, P. S.; BASU, S. Dopamine regulates endothelial progenitor cell mobilization from mouse bone marrow in tumor vascularization. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 4, p. 1380–1389, 2008.

33. CHAKROBORTY, D.; SARKAR, C.; BASU, B.; DASGUPTA, P. S.; BASU, S. Catecholamines Regulate Tumor Angiogenesis. **Cancer Research**. (Rev), v. 69, n. 9, p. 3727–3730, 2009.
34. CHAKROBORTY, D.; SARKAR, C.; MITRA, R. B.; BANERJEE, S.; DASGUPTA, P. S.; BASU, S. Depleted Dopamine in Gastric Cancer Tissues: Dopamine Treatment Retards Growth of Gastric Cancer by Inhibiting Angiogenesis. **Clinical Cancer Research**, v. 10, p. 4349–4356, 2004.
35. COLOMBO, A. C. **Papel dos receptores dopaminérgicos D1 e D2 do cóliculo inferior na expressão de respostas incondicionadas e condicionadas ao medo**. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2014.
36. CONNERY, M. **Effects of nitrite and oxygen on angiogenesis in vascular networks of the chicken embryo**. Tese de Doutorado. University of Virginia, 2013.
37. COOK, K. M.; FIGG, W. D. Angiogenesis Inhibitors – Current Strategies and Future Prospects. *CA a Cancer Journal for Clinicians*; v. 60, n. 4, p. 222–243, 2010.
38. COOLIDGE, A. S.; JAMES, H. M.; PRESENT, R. D. A Study of the Franck-Condon Principle. **Journal of chemical Physics**, v. 4, n. 3, p. 193–211, 1936.
39. CUNHA, J. **Propriedades espectroscópicas e eletroquímicas de clusters trigonais de rutênio com ligantes N-heterocíclicos**. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo. São Paulo, 1989.
40. DA COSTA, P. M. **Avaliação do potencial antitumoral e antiangiogênico de novos análogo ftalimídicos da talidomida**. Tese de Doutorado. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2011.
41. DA SILVA, R. S.; GORELSKY, S. I.; DODSWORTH, E. S.; TFOUNI, E.; LEVER, A. B. P.; Synthesis, spectral and redox properties of tetraammine dioxolene ruthenium complexes. **Dalton Transactions**, p. 4078–4088, 2000.
42. DA SILVA, R. S.; TFOUNI, E.; LEVER, A. B. P.; A new procedure to synthesize  $cis-[Ru(NH_3)_4L_2]^{n+}$  species containing ruthenium(II) or ruthenium(III) using tetrammino (3,4- diolatobenzoato)ruthenium(II) as precursor. **Inorganica Chimica Acta**, v. 235, p. 427–430, 1995.
43. DALEPRANE, J.B. **Atividade anti-angiogênica e modulação das proteínas envolvidas na neoformação vascular por compostos bioativos da própolis**. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011.

44. DAVIES, M. J. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. **Biochemical. Biophysical. Research. Communications**, v. 305, p. 761–770, 2003.
45. DE LIMA, R. G. **Efeito da coordenação do rutênio nas propriedades físico-químicas e biológicas de catecolaminas em complexo tipo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{catecolamina-R})]^{n+}$** . Dissertação de Mestrado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2001.
46. DE LIMA, R. G.; LEVER, A. B. P.; ITO, I. Y.; DA SILVA, R. S. Antifungal activity of novel catecholamine ruthenium(III) complexes. **Transition Metal Chemistry**, v. 28, p. 272–275, 2003.
47. DE LIMA, R. G.; MARCHESI, M. S. P.; DE GODOY, M. A. F.; CASSANO, A. O.; DE OLIVEIRA, A. M.; DA SILVA, R. S. Structure-activity relationship of coordinated catecholamine in the  $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{NH}_3)_4(\text{catecholamine})]^+$  complex. **Internationa Journal of Pharmaceutics**, v. 1-2, p. 271–278, 2004.
48. DE OLIVEIRA, G. S. **Caracterização espectroscópica e por modelagem mecânico-quântica, de compostos com potencial aplicação em dispositivos ópticos não-lineares**. Dissertação de Mestrado. Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, 2009.
49. DRAGO, R. S. **Physical Methods in Inorganic Chemistry**. Vau Nostrand Reinhold Company. Holland, 1965.
50. DVORAK, H.F. Angiogenesis: Update 2005. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, p. 1835–1842, 2005.
51. DYSON, P. J.; SAVA, G. Metal-based antitumour drugs in the post genomic era. **Dalton Transactions**, p. 1929–1933, 2006.
52. EBOS, J. M. L.; LEE, C. R.; CRUZ-MUNOZ, W.; BJARNASON, G. A.; CHRISTENSEN, J. G.; KERBEL, R. S. Accelerated Metastasis after Short-Term Treatment with a Potent Inhibitor of Tumor Angiogenesis. **Cancer Cell**, v. 15, p. 232–239, 2009.
53. EISENHOFER, G.; KOPIN, I. J.; GOLDSTEIN, D. S. Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. **Pharmacological Reviews**, v. 56, n. 3, p. 331–349, 2004.
54. ESHKOURFU, R.; ČOBELJIĆ, B.; VUJČIĆ, M.; TUREL, I.; PEVEC, A.; SEPČIĆ, K.; ZEC, M.; RADULOVIĆ S.; SRDIĆ-RADIĆ, T.; MITIĆ, D.; ANDJELKOVIĆ, K.; SLADIĆ, D. Synthesis, characterization, cytotoxic activity and DNA binding properties of the novel dinuclear cobalt(III) complex with the condensation product of 2-acetylpyridine and malonic acid



- dihydrazide. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, p.1196–1203, 2011.
55. FANALI, G.; DI MAIS, A.; TREZZA, V.; MARINO, M.; FASANO, M.; ASCENZI, P. Human serum albumin: From bench to bedside. **Molecular Aspects of Medicine (Rev)**, v. 33, p. 209–290, 2012.
56. FERRARA, N.; GERBER, H. P.; LECOUTER, J. The Biology of VEGF and Its Receptors. **Nature Medicine**, v. 9, p. 669–676, 2003.
57. FERRARA, N.; KERBEL, R. S. Angiogenesis as a therapeutic target. **Nature**, v. 438, n. 15, p. 967–974, 2005.
58. FERRARO, J. R.; NAKAMOTO, K.. **Introductory Raman Spectroscopy**. San Diego: Academic Press, Inc, 1994.
59. FERREIRA, C. S.. **Atividade anti-angiogênica de inibidores de tripsina em membrana corioalantóica de gallus domesticus**. Dissertação de Mestrado. Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto, 2013.
60. FOLKMAN, J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? **Nature. Reviews. Drug Discovery**, v. 6, p. 273–286, 2007.
61. FOLKMAN, J. Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. **The New England Journal of Medicine**, v. 285, p. 1182–1186, 1971.
62. FOLKMAN, J.; LONG JUNIOR, D. M.; BECKER, F. F. Growth and metastasis of tumor in organ culture. **Cancer**, v. 16, p.453–467, 1963.
63. FREZZA, M.; HINDO, S.; CHEN, D.; DAVENPORT, A.; SCHMITT, S.; TOMCO D.; DOU Q. P. Novel Metals and Metal Complexes as Platforms for Cancer Therapy. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, n. 16, p. 1813–1825, 2010.
64. GEDDES, C.D. Optical halide sensing using fluorescence quenching: theory, simulations and applications – a review. **Measurement Science and Technology**, v. 12, p. 53–88, 2001.
65. GIRALDO, J.; VIVAS, N. M.; VILA, E.; BADIA, A. Assessing the (a)symmetry of concentration-effect curves: empirical versus mechanistic models. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 95, p. 21–45, 2002.
66. GRAAF, P. H. V.; SCHOEMAKER, R. C. Analysis of asymmetry of agonist concentration–effect curves. **Journal of Pharmacology and Toxicology**, v. 41, p. 107–115, 1999.
67. GRAHAM, D. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. **Molecular pharmacology**, v. 14, p. 633–643, 1978.

68. H.P. RANG; J.M. RITTER; R.J. FLOWER; G. HENDERSON. **Farmacologia**. 8. ed. Tradução Gea Consultoria Editorial. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
69. HAGA, M.-A.; DODSWORTH, E. S.; LEVER, A. B. P. Catechol-Quinone Redox Series Involving Bis(bipyridine)ruthenium(II) and Tetrakis(pyridine)ruthenium (II). **Inorganic Chemistry**, v. 25, p. 447–453, 1986.
70. HAGA, M.-A.; ISOBE, K.; BOONE, S. R.; CORTLANDT G. Pierpont Comparative Studies on Charge Distribution for the Ruthenium and Osmium Quinone Complexes  $[M(\text{bpy})_z(\text{quinone})_y]$  ( $M = \text{Ru}, \text{Os}$ ;  $R = 0, +1, +2$ ). **Inorganic Chemistry**, v. 29, n. 19, 1990.
71. HARRY S. N.; GREENE, M. D. Heterologous transplantation of mammalian tumors i. The transfer of rabbit tumors to alien species. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 73, p. 461–474, 1941.
72. HEINRICH, T. A. **Aspectos químicos, fitoquímicos e fotobiológicos de complexo rutênio-nitrosilo como precursor de óxido nítrico. Princípios de aplicação como agente citotóxico em linhagens de células tumorais.** Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2013.
73. HOEBEN, ANN; LANDUYT, B.; HIGHLEY, M. S.; WILDIERS. H.; OOSTEROM, A. T. V.; BRUIJN, E. A. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. **Pharmacological Reviews**, v. 56, n. 4. p. 549–580, 2004.
74. HORVATHOVA, L.; PADOVA, A.; TILLINGER, A.; OSACKA, J.; BIZIK, J.; MRAVEC, B. Sympathectomy reduces tumor weight and affects expression of tumor-related genes in melanoma tissue in the mouse. **Stress**, v. 19, n. 5, p. 528–534, 2016.
75. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
76. IZSÁK, R.; NEESE, F. An overlap fitted chain of spheres exchange method. **The Journal of Chemical Physics**, v. 135, 2011.
77. JEMAL, A; VINEIS, P; BRAY, F; TORRE, L; FORMAN, D. (Eds). **The Cancer Atlas**. 2. ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2014. Disponível em: <[www.cancer.org/canceratlas](http://www.cancer.org/canceratlas)>. Acesso em: 20 jan. 2017.
78. Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D. <<http://www.jmol.org/>>.
79. KREBS, R. E. **The history and use of our earth's chemical elements: a reference guide**. 2. ed. London: Greenwood Press, 2006.

80. LAI, H.; ZHAO, Z.; LI, L.; ZHENG, W.; CHEN, T. Antiangiogenic ruthenium(II) benzimidazole complexes, structure-based activation of distinct signaling pathways. **Metallomics**, v. 7 p. 439–447, 2015.
81. LAKOWICZ, J. R. **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. New York: Plenum Press, 1983.
82. LEVER, A. B. P.; AUBURN, P. R.; DODSWORTH, E. S.; HAGA, M.-A.; LIU, W.; MELNIK, M.; NEVINLD W. A. Bis(dioxolene) bipyridine)ruthenium Redox Series. **Journal of American Chemical Society**, v. 110, p. 8076–8084, 1998.
83. LEVER, A. B. P.; MASUI, H.; MCTCALFE, R. A.; STUFKENSA, D. J.; DODSWORTH, E. S.; AUBURN, P. R. The Ground and Excited State Electronic Structures of Ruthenium Quinones and Related Species. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 125, p. 317–332. 1993.
84. LIU, H.; SADLER, P. J. Metal Complexes as DNA Intercalators. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, n. 5, p. 349–359, 2011.
85. LIU, J.; ZHANG, T.; LU, T.; QU, L.; ZHOU, H.; ZHANG, Q.; JI, L. DNA-binding and cleavage studies of macrocyclic copper(II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 91, p. 269–276, 2002.
86. LIU, Y.; HAN, Z.-P.; ZHANG, S.-S.; JING, Y.-Y.; BU, X.-X.; WANG, C.-Y.; SUN, K.; JIANG, G.-C.; ZHAO, X.; LI, R.; GAO, L.; ZHAO, Q.-D.; WU, M.-C.; WEI, L.-X. Effects of Inflammatory Factors on Mesenchymal Stem Cells and Their Role in the Promotion of Tumor Angiogenesis in Colon Cancer. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n.28, p. 25007–25015, 2011.
87. LODISH, H.; BERK, A.; MATSUDAIRA, P.; CHRIS A. KAISER, C. A.; SCOTT, M. P; ZIPURSKY, L.; DARNELL, J. **Molecular Cell Biology**. 5. ed. New York: W. H. Freeman, 2005.
88. HORVATHOVA, L.; PADOVA, A.; TILLINGER, A.; OSACKA, J.; BIZIK, J.; MRAVEC, B. Sympathectomy reduces tumor weight and affects expression of tumor-related genes in melanoma tissue in the mouse. **Stress - The International Journal on the Biology of Stress**, v. 19, n. 5, 528–534, 2016.
89. LUCA, A. D.; CAROTENUTO, A.; RACHIGLIO, A.; GALLO, M.; MAIELLO, M. R.; ALDINUCCI, D.; PINTO, A.; NORMANNO, N. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment. **Journal of Cellular Physiology**, v. 214, n. 3, p. 559–567, 2008.
90. LUPO, G.; CAPORARELLO, N.; OLIVIERI, M.; CRISTALDI, M.; MOTTA, C.; BRAMANTI, V.; AVOLA, R.; SALMERI, M.; NICOLETTI, F.; ANFUSO, C. D. Anti-angiogenic Therapy in Cancer: Downsides and

New Pivots for Precision Medicine. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, 519, p.1–9, 2017.

91. MARECH, I.; LEPORINI, C.; AMMENDOLA, M.; PORCELLI, M.; GADALETA, C. D.; RUSSO, E.; DE SARRO, G.; GIROLAMO RANIERI, G. Classical and non-classical proangiogenic factors as a target of antiangiogenic therapy in tumor microenvironment. **Cancer Letters**, p. 1–11, 2015.
92. MARTINHO, O.; SILVA-OLIVEIRA, R.; MIRANDA-GONÇALVES, V.; CLARA, C.; ALMEIDA, J. R.; CARVALHO, A. L.; BARATA, J. T.; REIS, R. M. In Vitro and In Vivo Analysis of RTK Inhibitor Efficacy and Identification of Its Novel Targets in Glioblastomas. **Translational Oncology**, v. 6, p. 187–196, 2013.
93. MASUI, H.; LEVER, A. B. P.; AUBURN, P. R. **The Control of Orbital Mixing in Ruthenium Complexes Containing Quinone Related Ligands** (No. TR-38). YORK UNIV NORTH YORK (Ontario) Dept Of Chemistry. 1991.
94. MEDEIROS, M. A. A. **Investigação do efeito vasorelaxante e caracterização eletrofisiológica dos alcaloides curina e reticulina**. Dissertação de Mestrado. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2009.
95. MIGNOLET, A.; DERENNE, A.; SMOLINA, M.; WOOD, B. R.; GOORMAGHTIGH, E. FTIR spectral signature of anticancer drugs. Can drug mode of action be identified? **Biochimica et Biophysica Acta (Rev)**, v. 1864, p. 85–101, 2016.
96. MONTANARI, T. **Histologia**: texto, atlas e roteiro de aulas práticas. 3. ed. Porto Alegre: Edição do Autor, 2016.
97. MOREIRA, M. B. **Complexos trinucleares de rutênio com ponte  $\mu$ -oxo contendo ligantes N-heterocíclicos e monóxido de carbono: síntese, caracterização e estudo de interação com biomoléculas**. Tese de Doutorado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2016.
98. NAHID SHAHABADI; SOMAYEMOHAMMADI; ROBABEH ALIZADEH. DNA Interaction Studies of a New Platinum(II) Complex Containing Different Aromatic Dinitrogen Ligands. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2011, 2011.
99. NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds Part B**: application in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry. 6. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2009.

100. NEESE, F. The ORCA program system. **Computacionl Molecular Science**, v. 2, p. 73–78, 2012.
101. NEGRI, L. B. **Complexos rutênio-ftalocianinas como fotossensibilizadores para terapia fotodinâmica. Aspectos fotoquímicos e fotobiológicos.** Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2015.
102. NI, Y.; LIN, D.; KOKOT, S. Synchronous fluorescence, UV–visible spectrophotometric, and voltammetric studies of the competitive interaction of bis (1,10-phenanthroline)copper(II) complex and neutral red with DNA. **Analytical Biochemistry**, v. 352, p. 231–242, 2006.
103. NIH. National Institute of Health. **Open Chemistry Database.** Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 21 fev. 2017.
104. NIH. National Institute of Health. **Toxicology Data Network.** Disponível em: <<https://toxnet.nlm.nih.gov>>. Acesso em 04 mar. 2017.
105. NIH. **NCI Dictionary of Cancer Terms.** Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=44329>>. Acesso em 02 fev. 2017.
106. NOWAK-SLIWINSKA, P.; BALLINI, J.; WAGNIÈRES, G.; VAN DEN BERGH, H. Processing of fluorescence angiograms for the quantification of vascular effects induced by anti-angiogenic agents in the CAM model. **Microvascular Research**, v. 79, p. 21–28, 2010.
107. NOWAK-SLIWINSKA, P.; SEGURA, T.; IRUELA-ARISPE, M.L. The chicken chorioallantoic membrane model in biology, medicine and bioengineering. **Angiogenesis**, v. 17, p. 779–804, 2014.
108. NOWAK-SLIWINSKA, P.; VAN BEIJNUM, J. R.; CASINI, A.; NAZAROV, A. A.; WAGNIÈRES, G.; VAN DEN BERGH, H.; DYSON, P. J.; GRIFFIOEN, A. W. Organometallic Ruthenium(II) Arene Compounds with Antiangiogenic Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 3895–3902, 2011.
109. OLSON, R. E.; CHRIST, D. D. Plasma Protein Binding of Drugs. **Annual Reports in Medicinal Chemistry**, v. 31, 33, p. 327–336, 1996.
110. PAGES, B. J.; SAKOFF, J.; GILBERT, J.; RODGER, A.; CHMEL, N. P.; JONES, N. C.; KELLY, S. M.; ANG, D. L.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. Multifaceted Studies of the DNA Interactions and In Vitro Cytotoxicity of Anticancer Polyaromatic Platinum(II) Complexes. **Chemistry A European Journal**, v. 22, p. 8943–8954, 2016.

111. PETRENKO, T.; KOSSMANN, S.; NEESE, F. Efficient time-dependent density functional theory approximations for hybrid density functionals: Analytical gradients and parallelization. **Journal of Chemical Physics**, v. 134, 2011.
112. PINTON, P.; GIORGI, C.; SIVIERO, R.; E. ZECCHINI, E.; RIZZUTO, R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria  $\text{Ca}^{2+}$  transfer in the control of apoptosis. **Oncogene**, v. 27, n. 50, p. 6407–6418, 2008.
113. PIZARRO, A. M.; SADLER, P. J. Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes. **Biochimie**, v. 91, n. 10, p. 1198–1211, 2009.
114. PRAVIN, N.; UTTHRA P. P.; KUMARAVEL G.; RAMAN N. Effective DNA binding and cleaving tendencies of malonic acid coupled transition metal complexes. **Journal of Molecular Structure**, v.1123, p. 162–170, 2016.
115. RAMOS, L. CARLA BARBOSA. **Interação anticorpo policlonal-complexo de rutênio como sistemas de liberação de óxido nítrico. Medida de especificidade e avaliação citotóxica.** Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2012.
116. RAMOS, S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: Dietary polyphenols and signalling pathways. **Molecular Nutrition & Food Research (Rev)**, v. 507, n. 52, p. 507–526, 2008.
117. RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1993.
118. RAPOSO, L. R.; ROMA-RODRIGUES, C.; FAÍSCA, P.; ALVES, M.; HENRIQUES, J.; CARVALHEIRO, M. C.; CORVO, M. L.; BAPTISTA, P. V.; POMBEIRO, A. J.; FERNANDES, A. R. Immortalization and characterization of a new canine mammary tumour cell line FR37-CMT. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.1, p. 1–16, 2016.
119. RASTRELLI, F.; BAGNO, A. Predicting the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of paramagnetic Ru(III) complexes by DFT. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 48, p. 132–141, 2010.
120. REIS, F. C. C. **Investigação química de complexos de coordenação dos antibióticos enrofloxacina e norfloxacina combinados ao íon Ru(III) e suas interações com biomoléculas alvo.** Dissertação de Mestrado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2014.
121. RIBATTI, D. Chick embryo chorioallantoic membrane as a useful tool to study angiogenesis. **International Review of Cell and Molecular Biology**, v. 270, p. 181, 2008.

122. RIBATTI, D.; FOLKMAN, J. A pioneer in the study of angiogenesis. **Angiogenesis**, v. 11, n. 1, p. 3–10, 2008.
123. RIBATTI, D.; RANIERI, G.; NICO, B.; BENAGIANO, V.; CRIVELLATO, E. Tryptase and chymase are angiogenic in vivo in the chorioallantoic membrane assay. **The International Journal of developmental Biology**, v.55, p. 99–102, 2011.
124. ROCHA, CAROLINA VALÉRIO BARROS. **Novos complexos de 'Pd'(II): síntese, caracterização e efeito dos ligantes na citotoxicidade e interação com DNA**. Tese de Doutorado. Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Araraquara, 2014.
125. ROSS, P.D., SUBRAMANIAN, S. Thermodynamics of protein association reactions: forces contributing to stability. **Biochemistry**, v. 20 (11), p. 3096–3102, 1981.
126. SANTIAGO, M. O. **Síntese, caracterização e estudos cinéticos da isomerização de compostos de Ru(II) contendo ligantes (X-bipy) (X= –OH, –NO<sub>2</sub>, –Me, –COOH, –SMe, –O=SMe, –Cl, –OMe)**. Tese de Doutorado. Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia, Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2004.
127. SARKAR, C.; CHAKROBORTY, D.; BASU, S. Neurotransmitters as Regulators of Tumor Angiogenesis and Immunity: The Role of Catecholamines. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 8, p. 7–14, 2013.
128. SARKAR, C.; CHAKROBORTY, D.; CHOWDHURY, U. R.; DASGUPTA, P. S.; BASU, S. Dopamine Increases the Efficacy of Anticancer Drugs in Breast and Colon Cancer Preclinical Models. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 8, p. 2502–2510, 2008.
129. SARKAR, C.; CHAKROBORTY, D.; MITRA, R. B.; BANERJEE, S.; DASGUPTA, P. S.; BASU, S. Dopamine in vivo inhibits VEGF-induced phosphorylation of VEGFR-2, MAPK, and focal adhesion kinase in endothelial cells. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 287, n. 4, H1554-H1560, 2004.
130. SAUAIA, M. G. **Síntese, caracterização e estudo da reatividade de complexos nitrosilos de rutênio contendo ligantes piridínicos**. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2001.
131. SCHÄFER, A.; HORN, H.; AHLRICHS, R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr. **Journal of Chemical Physics**, v. 97, p. 2571, 1992.
132. SCHMIDT, R. D.; KENT, C. A.; CONCEPCION, J. J.; LIN, W.; MEYER, T. J.; FORBES, M. D. E. A little spin on the side: solvent and

temperature dependent paramagnetism in  $[\text{RuII}(\text{bpy})_2(\text{phendione})]^{2+}$ . **Dalton Transactions**, v. 43, p. 17729–17739, 2014.

133. SEIDLITZ, E.; KORBIE, D.; MARIEN, L.; RICHARDSON, M.; SINGH, G. Quantification of anti-angiogenesis using the capillaries of the chick chorioallantoic membrane demonstrates that the effect of human angiostatin is age-dependent. **Microvascular Research**, v. 67, p. 105–116, 2004.
134. SHAKED, Y.; HENKE, E.; ROODHART, J. M. L.; MANCUSO, P.; LANGENBERG, M. H. G.; COLLEONI, M.; DAENEN, L. G.; MAN, S. ; XU, P.; EMMENEGGER, U.; TANG, T.; ZHU, Z.; WITTE, L.; STRIETER, R. M.; BERTOLINI, F.; VOEST, E. E.; BENEZRA, R. ; KERBEL, R. S. Rapid Chemotherapy-Induced Acute Endothelial Progenitor Cell Mobilization: Implications for Antiangiogenic Drugs as Chemosensitizing Agents. **Cancer Cell**, v. 14, p. 263–273, 2008.
135. SHI, S.; LIU, J.; ZHENG, K.-C.; HUANG, X.-M.; TAN, C.-P.; CHEN, L.-M.; JI, L.-N. Synthesis, characterization and DNA-binding of novel chiral complexes  $\Delta$ - and  $\Lambda$ - $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{L}]^{2+}$  (L = o-mopip and p-mopip). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, p. 385–395, 2006.
136. SHOME, S.; RANA, T.; GANGULY, S.; BASU, B.; CHOUDHURY, C. S.; SARKAR, C.; CHAKROBORTY, D.; SARATHI, D. P.; BASU, S. Dopamine regulates angiogenesis in normal dermal wound tissues. **PLoS One**, v. 6, n. 9, e25215, 2011.
137. SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W.; OVERTON, T. L.; ROURKE, J. P.; WELLER, M. T.; ARMSTRONG, F. A.. **Química Inorgânica**. Tradução: Roberto de Barros Faria. 4. ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.
138. SINGH, K.; SRIVASTAVA, P.; PATRA, A. K.. Binding interactions with biological targets and DNA photocleavage activity of Pr(III) and Nd(III) complexes of dipyridoquinoxaline. **Inorganica Chimica Acta**, v. 451, p. 73–81, 2016.
139. SIRAJUDDIN, M.; ALI, S.; BADSHAH, A. Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v.124, p.1–19, 2013.
140. SMITH, E.; DENT, G. **Modern Raman Spectroscopy: a practical approach**. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2005.
141. SOKER, S.; TAKASHIMA, S.; MIAO, H. Q.; NEUFELD, G.; KLAGSBRUN, M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. **Cell**, v. 92, p. 735–745, 1998.



142. SOUZA, A. P. C. **Complexos de rutênio (II) de interesse biológico: avaliação in vitro e in vivo do potencial antitumoral e genotóxico.** Tese de Doutorado. Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia, Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2014.
143. STEPHEN G. BOWN. Photodynamic therapy for photochemists. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 371, n. 1995, p. 20120371, 2013.
144. STÍBAL, D.; THERRIEN, B.; SUSS-FINK, G.; NOWAK-SLIWINSKA, P.; DYSON, P. J.; ČERMÁKOVÁ, E.; ŘEZÁČOVÁ, M.; TOMŠÍK, P. Chlorambucil conjugates of dinuclear p-cymene ruthenium trithiolato complexes: synthesis, characterization and cytotoxicity study in vitro and in vivo. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 21, n. 4, p. 443–452, 2016.
145. STRUKL, J. S.; WALTER, J. L. Infrared and Raman spectra of heterocyclic compounds—III: The infrared studies and normal vibrations of 2, 2'-bipyridine. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy**, v. 27, n. 2, p. 209–221, 1971.
146. SULLIVAN, L. B.; CHANDEL, N. S. Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. **Cancer & Metabolism**. v. 2, n. 17, p. 1–12, 2014.
147. TANIMOTO, M. K.; DIAS, K.; DOVIDAUSKAS, S.; NIKOLAOU, S. Tuning the reaction products of ruthenium and ciprofloxacin for studies of DNA interactions. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 65, n. 9, p. 1504–1517, 2012.
148. THAKER, P. H.; HAN, L. Y.; KAMAT, A. A.; AREVALO, J. M.; TAKAHASHI, R.; LU, C.; JENNINGS, N. B.; ARMAIZ-PENA, G.; BANKSON, J. A.; RAVOORI, M.; MERRITT, W. M.; LIN, Y. G.; MANGALA, L. S.; KIM, T. J.; COLEMAN, R. L.; LANDEN, C. N.; LI, Y.; FELIX, E.; SANGUINO, A. M.; NEWMAN, R. A.; LLOYD, M.; GERSHENSON, D. M.; KUNDRA, V.; LOPEZ-BERESTEIN, G.; LUTGENDORF, S. K.; COLE, S. W.; SOOD, A. K. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. **Nature Medicine**, v. 12, n. 8, p. 939–944, 2006.
149. THIJSEN, V. L. J. L.; POIRIER, F.; BAUM, L. G.; GRIFFIOEN A. W. Galectins in the tumor endothelium: opportunities for combined cancer therapy. **Blood**, v. 110, n. 8, p. 2819–2827, 2007.
150. THOMAS C. WESTFALL; DAVID P. WESTFALL. Adrenergic Agonists and Antagonists. In: BRUNTON, LAURENCE; CHABNER, BRUCE A.; KNOLLMAN, BJORN. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12. ed., [S.I.]: McGraw-Hill Education, p. 277–333, 2011.

151. TILAN, J.; KITLINSKA, J. Sympathetic Neurotransmitters and Tumor Angiogenesis—Link between Stress and Cancer Progression. **Journal of Oncology (Rev)**, v. 2010, p. 1–6, 2010.
152. TRIPATHI, S. K.; KAUR, G.; KHURANA, R. K.; KAPOOR, S.; SINGH, B. Quantum Dots and their Potential Role in Cancer Theranostics. **Critical Review in Therapeutic Drug carrier System**, v. 32, n. 6, p. 461–502, 2015.
153. VEGAS, L. A. C. **Síntese de complexos semi-sanduíche  $\eta^6$ -p-cimeno-Ru(II) contendo ligantes binitrogenados, interação com o dna e potenciais atividades farmacológicas**. Dissertação de Mestrado. Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia, Universidade de São Carlos. São Carlos, 2013.
154. WEIDNER, N.; CARROLL, P. R.; FLAX, J.; BLUMENFELD, W.; FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. **American Journal of Pathology**, v. 143, p.401–409, 1993.
155. WEIGEND, F.; AHLRICH, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, p. 3297–3305, 2005.
156. WEINBERG, R.A. **The biology of cancer**. 2. ed. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 2014.
157. WONG, H. P. S.; HO, J. W. C.; KOO, M. W. L.; YU, L.; WU, W. K.K.; LAM, E. K.Y.; TAI, E. K.K.; KO, J. K.S.; SHIN, V. Y.; CHU, K. M.; CHO, C. H. Effects of adrenaline in human colon adenocarcinoma HT-29 cells. **Life Sciences**, v. 88, p. 1108–1112, 2011.
158. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 14 fev. 2017.
159. WORLD HEALTH ORGANIZATION. STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). **World Cancer Report 2014**. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2014.
160. WU, F. T. H.; LEE, C. R.; BOGDANOVIC, E.; PRODEUS, A.; GARIÉPY, J.; KERBEL, R. S. Vasculotide reduces endothelial permeability and tumor cell extravasation in the absence of binding to or agonistic activation of Tie2. **EMBO Molecular Medicine**, v. 7, p. 770–787, 2015.
161. XIE, H.; LI, C.; HE, Y.; GRIFFIN, R.; YE, Q.; LI, L. Chronic stress promotes oral cancer growth and angiogenesis with increased circulating catecholamine and glucocorticoid levels in a mouse model. **Oral Oncology**, v. 51, p. 991–997, 2015.

162. YANG, E.V. Role for catecholamines in tumor progression: Possible use for  $\beta$ -blockers in the treatment of cancer. **Cancer Biology & Therapy**, v. 10, n. 1, p. 30–32, 2010.
163. ZENG, L.; CHEN, Y.; LIU, J.; HUANG, H.; GUAN, R.; JI, L.; CHAO, H. Ruthenium(II) Complexes with 2-Phenylimidazo[4,5-f][1,10]phenanthroline Derivatives that Strongly Combat Cisplatin-Resistant Tumor Cells. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1–13, 2016.
164. ZHANG, J.-F.; ELLINOR, P. T.; ALDRICH, R. W.; TSIEN, R. W. Molecular determinants of voltage-dependent inactivation in calcium channels. **Nature**, v. 372, p. 97–100, 1994.