

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**Complexos de rutênio como agentes doadores de óxido  
nítrico: estudos de uma interface entre a química  
inorgânica e a biologia**

**Rafaella Rebecchi Rios**

Ribeirão Preto  
2022

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

**RAFAELLA REBECCHI RIOS**

**Complexos de rutênio como agentes doadores de óxido  
nítrico: estudos de uma interface entre a química  
inorgânica e a biologia**

Ribeirão Preto - SP

2022

RAFAELLA REBECCHI RIOS

**Complexos de rutênio como agentes doadores de óxido  
nítrico: estudos de uma interface entre a química  
inorgânica e a biologia**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para  
obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Química e Física  
Biológica

**Orientador:** Prof. Dr. Roberto Santana da Silva

**Coorientador:** Prof. Dr. Nicholas Patrick Farrell

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas no dia 21/10/2022. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto - SP  
2022

RIOS, R.R.	<b>Complexos de rutênio como agentes doadores de óxido nítrico: estudos de uma interface entre a química inorgânica e a biologia</b>		DOUTORADO FCFRPUSP 2022
------------	--	--	-------------------------------

## FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Rebecchi Rios, Rafaella

Complexos de rutênio como agentes doadores de óxido nítrico: estudos de uma interface entre a química inorgânica e a biologia. Ribeirão Preto, 2022.

333 p. : il. ; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química e Física Biológica.

Orientadores: Silva, Roberto Santana da;

Farrell, Nicholas Patrick

1. Nitrosilo de rutênio. 2. Câncer. 3. NONOato. 4. Curcumina  
5. Óxido nítrico. 6. Metástase. 7. Nanopartículas. 8. Lipossomas.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

RAFAELLA REBECCHI RIOS

Complexos de rutênio como agentes doadores de óxido nítrico: estudos de uma interface entre a química inorgânica e a biologia

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Química e Física Biológica.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Dedico essa tese ao meu bisavô,  
o farmacêutico Dr. Oyama Rios que,  
por mais que não o tenha conhecido,  
tenho certeza de que foi de quem herdei  
o amor pela ciência e pela pesquisa.

## RESUMO

RIOS, Rafaella Rebecchi. **Complexos de rutênio como agentes doadores de óxido nítrico: estudos de uma interface entre a química inorgânica e a biologia.** 2022, 333 p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto/SP.

O comportamento do óxido nítrico (NO) em sistemas biológicos tem despertado o interesse do meio científico desde a descoberta de sua importância em processos fisiológicos e patológicos. O grande desafio se encontra no direcionamento e controle de sua liberação no sítio de interesse. Complexos nitrosilos de rutênio são estáveis e podem liberar NO através de diferentes estímulos como em processos redutimétricos ou por fotólise, tornando-os bastante promissores para essa finalidade. Juntamente com essa classe de complexos, compostos orgânicos como os diazeniodiolatos (NONOatos) também são capazes de liberar NO, e suas estruturas podem ser modificadas garantindo diferentes cinéticas de liberação. O NO também é capaz de atuar de forma sinérgica com outras moléculas bioativas, favorecendo suas atividades por diferentes mecanismos de ação, como por exemplo modificando o ambiente de atuação dessa substância ou reagindo com essa, podendo gerar espécies mais ativas. Neste sentido, o trabalho em questão visou a exploração de modificações estruturais de complexos de rutênio doadores de óxido nítrico juntamente com ligantes orgânicos como bpy, NONOatos e curcumina, a fim de se avaliar uma possível relação estrutura-atividade em cada uma dessas séries em relação a atividade antitumoral desempenhada por esses complexos. Para tal, os complexos foram sintetizados; caracterizados por técnicas espectroscópicas (RMN, UV-Vis, FTIR), espectrométricas e por análise elementar; tiveram sua capacidade de liberação de NO avaliadas; foram encapsulados em nanopartículas e avaliados quanto a suas atividades antitumorais e antimetastáticas frente a diferentes linhagens tumorais e não-tumorais. Os complexos de fórmula geral *cis*-[Ru(bpy)<sub>2</sub>(L)(NO)](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub> tiveram aspectos cinéticos avaliados e mostraram-se bastante promissores quanto a sua capacidade de inibição da migração celular (até 60 %), além de apresentarem um efeito protetivo de células saudáveis quando testados juntamente a cisplatina, aumentando sua seletividade. Os complexos de rutênio contendo os ligantes NONOato se mostraram capazes de liberar NO em diferentes pHs de acordo com os co-ligantes presentes na estrutura dos complexos, além de poderem ser coordenados a complexos nitrosilos de rutênio permitindo assim a liberação de três mols de NO por cada mol de complexo sob diferentes estímulos. Por fim, os complexos contendo o ligante curcumina também foram influenciados pelos co-ligantes presentes na estrutura, apresentando uma importante capacidade de interação com o DNA ( $k_{app}$  de  $2,0 \times 10^5$  M e  $IC_{50}$  de  $14,3 \pm 0,3$   $\mu$ M) e uma atividade antitumoral mais pronunciada ( $IC_{50} < 10,0$   $\mu$ M) quando com os co-ligantes bpy, na fórmula *cis*-[Ru(bpy)<sub>2</sub>(curc)](PF<sub>6</sub>), em relação aos seus análogos [Ru(curc)(NO)(terpy)]Cl<sub>2</sub> e *cis*-[RuCl(curc)(terpy)], à curcumina livre e à cisplatina nas linhagens tumorais estudadas (MDA-MB-231 e MCF-7), tanto na forma livre quanto encapsulado em lipossomas.

**Palavras-chave:** rutênio, câncer, NONOato, curcumina, óxido nítrico, metástase, nitrosilo de rutênio, lipossoma.



## ABSTRACT

RIOS, Rafaella Rebecchi. **Ruthenium complexes as nitric oxide releasing agents: studies of an interface between inorganic chemistry and biology.** 2022, 333 p. Dissertation (PhD in Pharmaceutical Sciences) – Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto/SP.

The behavior of nitric oxide (NO) in biological systems has aroused the interest of the scientific community since the discovery of its importance in physiological and pathological processes. The great challenge lies in directing and controlling its release at the site of interest. Ruthenium-nitrosyl complexes are stable and can release NO through different stimuli such as reductimetric processes or photolysis, making them very promising for this purpose. Along with this class of complexes, organic compounds such as diazeniodiolates (NONOates) are also capable of releasing NO, and their structures can be modified ensuring different release kinetics. NO is also able to act synergistically with other bioactive molecules, favoring their activities through different mechanisms of action, such as modifying the environment in which this substance operates or reacting with it, which can generate more active species. In this sense, this work aimed to explore structural modifications of ruthenium complexes that donate nitric oxide together with organic ligands such as bpy, NONOates and curcumin, in order to evaluate a possible structure-activity relationship in each of these series in relation to those antitumor activities. For this, the complexes were synthesized; characterized by spectroscopic techniques (NMR, UV-Vis, FTIR), spectrometric and elemental analysis; had their NO release capacity evaluated; were encapsulated in nanoparticles and evaluated for their antitumor and antimetastatic activities against different tumor and non-tumor cell lines. The complexes of general formula *cis*-[Ru(bpy)<sub>2</sub>(L)(NO)](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub> had their kinetic aspects evaluated and showed to be very promising in terms of their ability to inhibit cell migration (up to 60 %), in addition to having a protective effect on healthy cells when tested together with cisplatin, increasing your selectivity. The ruthenium complexes containing NONOate ligands were able to release NO at different pHs according to the co-ligands present in the structure of the complexes, in addition to being able to be coordinated to Ru-nitrosyl complexes, thus allowing the release of three mols of NO per each mole of complex under different stimuli. Finally, the complexes containing the ligand curcumin were also influenced by the co-ligands present in the structure, showing an important ability to interact with DNA (  $k_{app}$  of  $2.0 \times 10^5$  M and IC<sub>50</sub> of  $14.3 \pm 0,3$   $\mu$ M) and a more pronounced antitumor activity ( IC<sub>50</sub> < 10.0  $\mu$ M ) when with the co-ligands bpy in the formula *cis*-[Ru(bpy)<sub>2</sub>(curc)](PF<sub>6</sub>), relative to its analogues [Ru(curc)(NO)(terpy)]Cl<sub>2</sub> and *cis*-[RuCl(curc)(terpy)], free curcumin and *cis*platin in the studied tumor lines (MDA MB 231 and MCF-7), both in free form and encapsulated in liposomes.

**Keywords:** ruthenium, cancer, NONOate, curcumin, nitric oxide, metastasis, ruthenium-nitrosyl, liposome.

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

Neste trabalho estão dispostos aspectos relacionados a estrutura-atividade de séries de compostos baseados no íon metálico de rutênio(II). Considerando a multidisciplinaridade e ampla variedade estrutural dos complexos estudados, bem como as diversas abordagens científicas pertinentes a esses, esta tese encontra-se dividida em capítulos. Cada capítulo apresenta uma breve introdução do contexto em que a série de compostos estudada se encontra inserida, juntamente com objetivos, metodologias, resultados e discussões relacionadas com cada uma dessas séries.

O Capítulo I compreende a introdução dessa tese. Inicialmente é apresentada uma breve revisão da literatura sobre questões gerais que permeiam todos os capítulos que serão abordados em sequência, como atividades de complexos de rutênio, do óxido nítrico e aspectos relacionados ao câncer. Também se encontram presentes nesse capítulo o objetivo geral da tese, assim como a hipótese que a direciona e a listagem dos materiais e instrumentos utilizados nos estudos.

O Capítulo II discorre de forma mais profunda sobre aspectos químicos, biofísicos e biológicos de complexos {Ru-NO<sup>+</sup>}, especialmente quanto a sua capacidade de atuar como inibidores da migração celular através de interação com glicosaminoglicanos. Parte desse trabalho foi desenvolvido no Departamento de Química e no “*Massey Cancer Center*” da Virginia Commonwealth University (VCU) sob orientação do Prof. Dr. Nicholas P. Farrell.

O Capítulo III é focado no desenvolvimento e avaliação da capacidade doadora de óxido nítrico (NO) de complexos de rutênio com ligantes NONOato, assim como na modificação estrutural desses complexos visando um aprimoramento dessa atividade e possíveis aplicações biológicas.

O Capítulo IV dispõe sobre a síntese, caracterização, desenvolvimento de nanopartículas, interação com biomoléculas e aplicações biológicas de complexos de rutênio utilizando-se a curcumina como ligante bioativo. Discute-se também a influência da estrutura do complexo sobre a atividade citotóxica da curcumina coordenada e a possibilidade de se obter um efeito sinérgico quando se inclui o ligante nitrosilo (NO<sup>+</sup>) em sua estrutura.

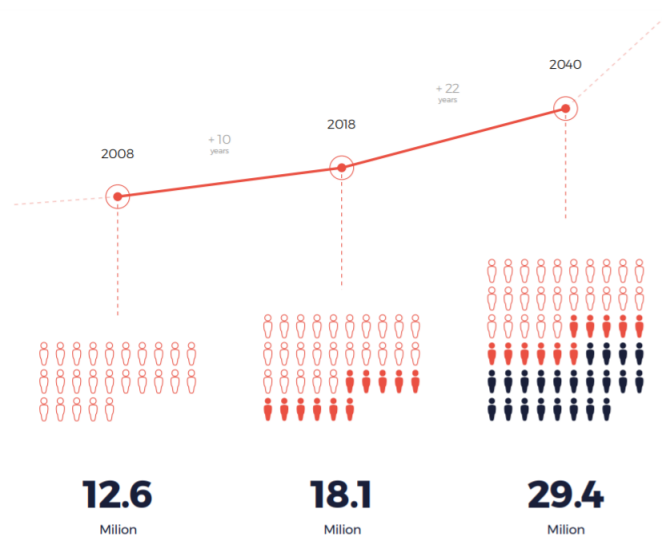
## 1.1 Estatísticas do Câncer

O câncer é considerado o principal problema de saúde pública mundial, sendo o líder dentre as causas de morte e uma importante barreira em relação ao aumento da expectativa de vida. Atualmente, o câncer se encontra entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade). (BRAY *et al.*, 2018; SANTOS, 2020). Observa-se um aumento mundial de sua incidência e mortalidade que pode ser justificado por fatores como envelhecimento, crescimento populacional e desenvolvimento socioeconômico. Em países em desenvolvimento, é possível verificar uma transição dos principais tipos de câncer observados, com um declínio dos tipos de câncer associados a infecções e o aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas, com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização como o sedentarismo, alimentação inadequada e outros (BRAY *et al.*, 2018; SANTOS, 2020).

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2020), uma em cada seis mortes são ocasionadas por câncer atualmente. As estimativas apontaram que, no mesmo ano do relatório, 2020, uma em cada cinco pessoas em todo o mundo enfrentariam um diagnóstico de câncer em algum momento durante sua vida. Nesse mesmo ano estimou-se uma incidência de 19,3 milhões de novos casos e aproximadamente 10,0 milhões de mortes por câncer. A previsão é de que, até 2040, a incidência deva chegar a 29,4 milhões de novos casos, um aumento de quase 50% em relação ao ano de 2020, sendo esse mais significativo em países de baixa e média renda, como o caso do Brasil.

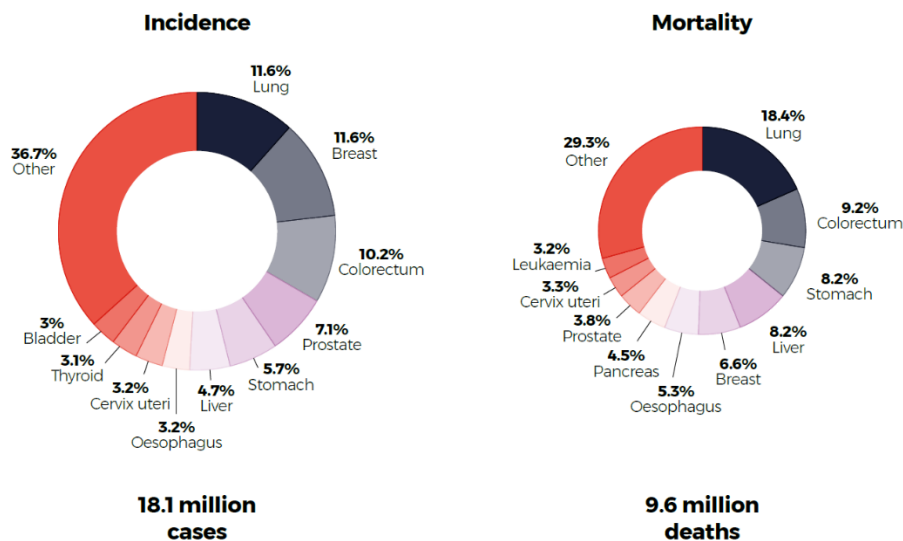
Mundialmente, os 10 principais tipos de câncer (excluindo câncer de pele não-melanoma) são responsáveis por mais de 60% dos novos diagnósticos e mais de 70% das mortes relacionadas com essa classe de doenças. Atualmente (SUNG *et al.*, 2021), o câncer de mama feminino é o câncer mais comumente diagnosticado (11,7% do total de casos), seguido pelo câncer de pulmão (11,4%), colorretal (10,0%), próstata (7,3%) e estômago (5,6%). O câncer de pulmão representa a principal causa de morte por câncer (18,0%) no mundo, além de ser o mais incidente e a principal causa de morte por câncer em homens. Já em mulheres, o câncer de mama é o mais comumente diagnosticado e a principal causa de morte por câncer. (SUNG *et al.*, 2021).

**Figura 1.** Incidência global estimada de câncer em 2018 e em 2040 de acordo com as projeções populacionais da OMS (2020).



FONTE: (WHO, 2020)

**Figura 2.** Incidência e mortalidade observadas no ano de 2018 de acordo com os tipos de câncer mais prevalentes na população mundial.



FONTE: (WHO, 2020)

No Brasil, estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) (SANTOS, 2020) para o triênio 2020-2022 apontam um aumento de casos de câncer em relação aos anos anteriores, com uma incidência de 625 mil casos novos por ano durante esse período. Dentre os diferentes tipos de câncer destacam-se o de

pele não melanoma como mais incidente entre homens e mulheres, o câncer de mama entre as mulheres e o de próstata entre os homens.

Tanto os dados mundiais quanto os nacionais em relação ao câncer apresentam um cenário bastante preocupante em que sua incidência não só continua aumentando como tende a apresentar-se principalmente em países com desenvolvimento como é o caso do Brasil. Assim, torna-se urgente investir-se em pesquisas direcionadas para o desenvolvimento de novos medicamentos capazes de tratar e/ou controlar a progressão desta doença.

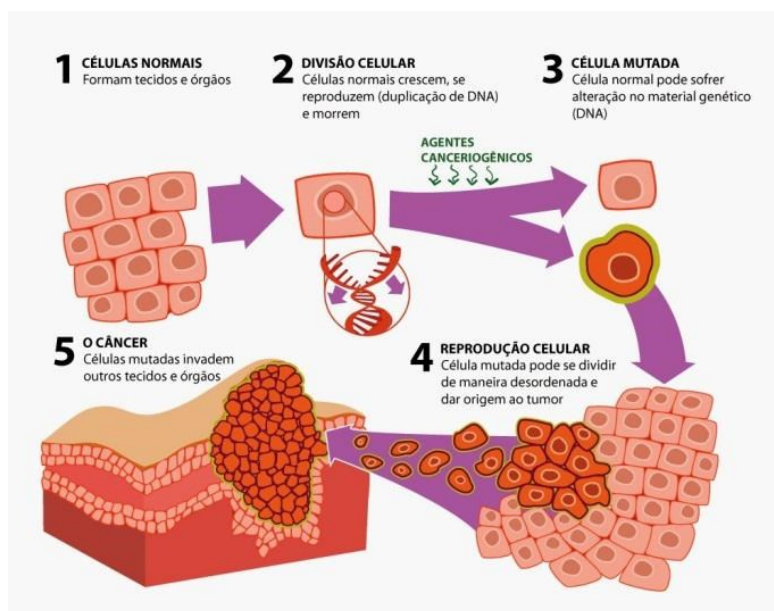
## **1.2 Desenvolvimento do Câncer**

Câncer é o termo designado para discriminar um conjunto de mais de 100 doenças malignas resultantes de uma proliferação exacerbada e descontrolada de células modificadas que podem invadir tecidos adjacentes ou a distância em um processo conhecido como metástase (INCA, 2011).

O desenvolvimento do câncer, conhecido como oncogênese ou carcinogênese, ocorre em quatro diferentes etapas: iniciação, promoção, progressão e metástase. A iniciação envolve a ocorrência de modificações genéticas que podem surgir espontaneamente ou serem induzidas pela exposição a agentes cancerígenos (INCA, 2011). Essas alterações podem resultar na desregulação de vias de sinalização bioquímicas associadas à proliferação, sobrevivência e diferenciação celular. A etapa seguinte, conhecida como estágio de promoção, é considerada um processo relativamente longo e reversível no qual há o acúmulo de células pré-neoplásicas em proliferação ativa (INCA, 2011). Ainda na fase de promoção pode haver a formação de um tumor localizado, em um tecido específico e com proporções definidas. Quando o diagnóstico é realizado até essa etapa o prognóstico tende a ser positivo, havendo a possibilidade de tratamentos com quimioterápicos, radioterapia e até a possibilidade de remoção cirúrgica, que podem conter o avanço e/ou erradicar o tumor. Na fase de progressão, é onde há a formação do tumor maligno, também conhecido como câncer. Nesse estágio da transformação neoplásica ocorrem mudanças genéticas e fenotípicas e uma intensa proliferação celular, levando a um rápido aumento do tamanho do tumor, que tende a invadir tecidos adjacentes. Ao alcançar a circulação sanguínea ou o sistema linfático, as células tumorais tendem então a se disseminar do local primário para outras

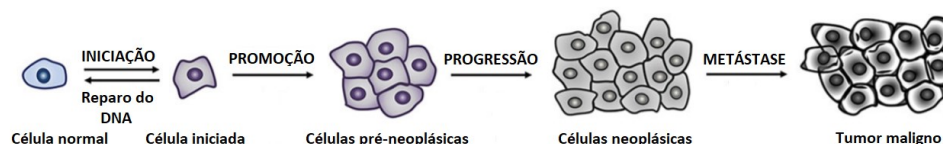
partes do corpo, gerando o processo conhecido como metástase. (BOTELHO; TEIXEIRA; OLIVEIRA, 2014; PITOT, 1993) Nesse estágio, em que a maior parte dos tumores são detectados por apresentarem sintomas, o controle e erradicação do câncer é muito difícil, representando um prognóstico bastante negativo, uma vez que ainda não há tratamentos disponíveis para combater a doença.

**Figura 3.** Esquema representativo dos estágios do processo de carcinogênese.



FONTE: Sobre o câncer. Hospital Hélio Angotti, 2018. Disponível em: <<https://www.helioangotti.com.br/paciente/sobre-o-cancer/>>> Acesso em: janeiro de 2021.

**Figura 4.** Esquema simplificado da carcinogênese.



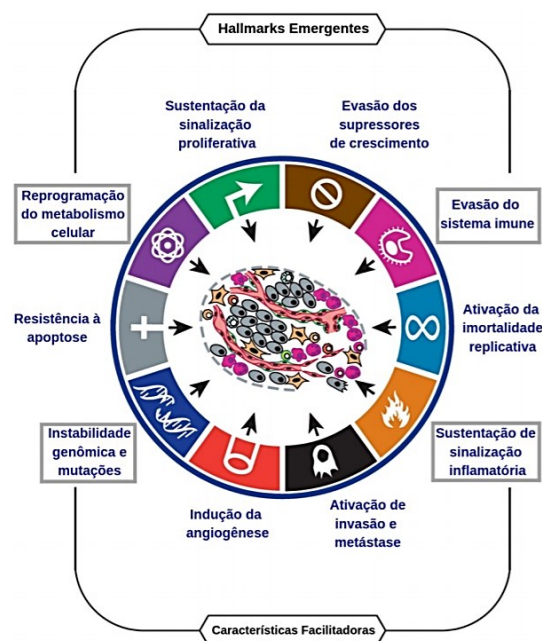
FONTE: adaptado de (SIDDIQUI *et al.*, 2015).

As células tumorais apresentam características em comum que as diferenciam das células saudáveis (não-tumorais), favorecendo sua imortalidade replicativa, capacidade de invadir outros tecidos e se espalhar pelo organismo através da metástase. Há duas décadas, Hanahan e Weinberg (HANAHAN; WEINBERG, 2000) tentaram simplificar a complexidade e diversidade dos tumores malignos propondo a existência de seis

características comuns entre eles. Essas similaridades foram denominadas *hallmarks of cancer* (marcas registradas do câncer, em tradução livre) e se referiam à sinalização proliferativa sustentada; resistência à apoptose; evasão de supressores de crescimento; indução de angiogênese; ativação de mecanismos de invasão e metástase e imortalidade replicativa.

Em 2011, os mesmos autores Hanahan e Weinberg (HANAHAN; WEINBERG, 2011) publicaram uma revisão incluindo uma nova geração de *hallmarks of cancer*, sendo essas: a reprogramação do metabolismo celular; a evasão do sistema imune, particularmente linfócitos T e B, células natural killer e macrófagos; a instabilidade genômica e a sustentação de sinais inflamatórios por células imunes inatas que promovem a progressão tumoral (FOUAD; AANEI, 2017; HANAHAN; WEINBERG, 2011, 2000; MEIRSON; GIL-HENN; SAMSON, 2020; SAMIR AL-BEDEARY; AL-SHARAFI, 2020).

**Figura 5.** Principais marcadores do câncer.



FONTE: Adaptado de (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

### 1.3 Metalofármacos antitumorais

A descoberta acidental da atividade antitumoral da cisplatina (*cis*-diaminodichloroplatina(II); *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]) por Rosenberg em 1965 (HOESCHELE, 2014;

ROSENBERG, 1973) e sua aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de câncer de testículo em 1978, sendo o primeiro metalofármaco antitumoral aprovado por este órgão regulatório, despertou um grande interesse pelo desenvolvimento de compostos de coordenação com finalidades terapêuticas impulsionando as pesquisas na área da química que conhecemos como Química Inorgânica Medicinal.

O potencial terapêutico dos compostos de coordenação na terapia do câncer tem atraído muito interesse, principalmente devido as características exclusivas que os metais apresentam como: possibilidade de apresentar diferentes estados de oxidação e conseqüentemente atividade redox; geometrias e modos de coordenação variáveis permitindo coordenar ligantes em uma configuração tridimensional específica para alvos moleculares definidos, ou ainda desenvolver um complexo *multitarget* com ligantes e metais de atividades complementares; reatividade em relação ao meio e a substratos orgânicos específicos como biomacromoléculas alvo; carrear ligantes de forma direcionada para liberá-los no local de interesse a partir de um estímulo externo como por exemplo radiação luminosa (ALESSIO e GUO, 2017; CÂNDIDO *et al.*, 2015; COVERDALE *et al.*, 2019; DOS SANTOS *et al.*, 2019; HAVRYLYUK *et al.*, 2017; HEINRICH *et al.*, 2014; JUNGWIRTH *et al.*, 2011; LEE *et al.*, 2020; LONE *et al.*, 2020; RAMOS *et al.*, 2016; SULLIVAN *et al.*, 2018; THOTA *et al.*, 2018; WARAD *et al.*, 2013; YANG e BIERBACH, 2017; ZENG *et al.*, 2017; ZHANG e SADLER, 2017). Essas propriedades permitem o desenvolvimento racional de uma incalculável variedade de estruturas visando a interação com diferentes alvos biomoleculares podendo por exemplo levar a alteração de vias de sinalização relacionadas com a proliferação ou migração celular, essenciais para a atividade antitumoral. (NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017).

Apesar de ainda hoje a cisplatina ser utilizada, sozinha e/ou em combinação com outros quimioterápicos, para o tratamento de diversos tipos de câncer, como câncer de testículo, pulmão, bexiga, ovário, cabeça e pescoço, esôfago, gástrico, mama, melanoma e próstata, seus graves efeitos colaterais (imunossupressão, toxicidade renal, distúrbios gastrointestinais e ototoxicidade) e o desenvolvimento de resistência a esse fármaco representam problemas incontestáveis em relação a sua aplicação terapêutica (ALDOSSARY, 2019; DABROWIAK, 2012).

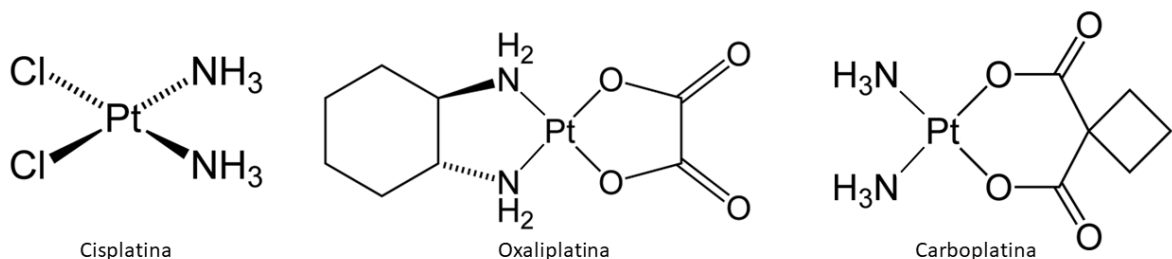


Muitos estudos foram realizados nas últimas décadas (ALDOSSARY, 2019; CASARES *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2016; KARASAWA e STEYGER, 2015; YACOUB *et al.*, 2010; ZIMMERMAN *et al.*, 2009) a fim de se conhecer melhor os mecanismos de ação e de resistência a cisplatina para, com isso, se desenvolver racionalmente compostos que apresentassem melhor atividade e seletividade, diminuindo assim a toxicidade e resistência inerentes a esses complexos de platina(II).

Dentre os principais mecanismos de ação conhecidos da cisplatina encontra-se sua capacidade de, após processo de aquação no interior das células, se ligar a átomos N7 de purinas resultando em ligações cruzadas de DNA inter e intra-fita que induzem a interrupção do ciclo celular (DABROWIAK, 2012). A incapacidade de reparo dos danos resulta na morte celular por apoptose. Além da ligação ao DNA, evidências experimentais revelaram que outros mecanismos de ação estão envolvidos com sua atividade, como a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a ativação de vias inflamatórias que também são capazes de induzir morte celular programada (CASARES *et al.*, 2012).

A cisplatina apresenta eficácia significativa contra células tumorais de rápida proliferação, porém, há um risco bastante alto de reincidência de alguns tipos de câncer decorrentes do desenvolvimento de resistência a cisplatina chegando a 50% de recidiva do tumor em pacientes com câncer de pulmão (URAMOTO; TANAKA, 2012); uma taxa de sobrevida de aproximadamente 50% para câncer de bexiga invasivo e 15-20% para pacientes com câncer de ovário, por exemplo (FERREIRA *et al.*, 2016). O reaparecimento do tumor resistente a cisplatina indica um prognóstico muito ruim, em que muitos pacientes eventualmente morrem da doença uma vez que a resistência se estende aos complexos derivados de platina(II) – carboplatina e oxaliplatina (**Figura 6**) – deixando o clínico sem alternativas quimioterápicas eficazes para o tratamento.

**Figura 6.** Estrutura da cisplatina e seus principais derivados clinicamente utilizados para tratamento de diversos tipos de tumores.



FONTE: a autora.

A resistência aos medicamentos é um processo multifatorial que se baseia em fatores extrínsecos e intrínsecos nas células tumorais (RAGUZ; YAGÜE, 2008). Dentre os fatores extrínsecos, podemos incluir uma farmacocinética desfavorável do medicamento e a formação de um microambiente tumoral que, devido ao baixo aporte sanguíneo, dificulta a disponibilidade do quimioterápico na região tumoral (ROHWER; CRAMER, 2011), além de tornar essas regiões hipóxicas e ácidas modulando significativamente a função celular e favorecendo assim a quimiorresistência (WILSON; HAY, 2011). Nesse microambiente tumoral também foram observadas alterações na arquitetura da matriz extracelular (MEC) e sinais parácrinos de células do estroma que mostraram influenciar na ação de quimioterápicos (SHERMAN-BAUST *et al.*, 2003; TRIPATHI *et al.*, 2012).

Dentre os fatores intrínsecos relacionados com a resistência a fármacos podemos destacar os seguintes mecanismos: (i) Alterações no transporte e metabolismo de fármacos, no caso da cisplatina relacionado com proteína transportadora de cobre CTR1 e proteínas de efluxo como Adenosina Trifosfatases tipo P (ATP7A e ATP7B); (ii) Desenvolvimento de mecanismos aprimorados de reparo de DNA; (iii) Alterações na regulação do ciclo celular e (iv) Inibição de processo de morte celular por apoptose. Esses mecanismos de resistência podem ser desenvolvidos durante o tratamento com a cisplatina e explicam as altas taxas de recidiva e progressão apresentadas pelos agentes quimioterápicos de primeira linha (COJOC *et al.*, 2015).

Com base nesses conhecimentos, torna-se urgente a necessidade do desenvolvimento de novos antitumorais de melhor eficácia e seletividade que os

complexos de platina(II) atualmente utilizados no combate ao câncer. Atualmente, uma ampla gama de alternativas vem sendo exploradas para o desenvolvimento de novos metalofármacos com atividades antitumorais capazes de ser utilizados em substituição ou em conjunto com os tradicionais complexos de platina(II), como por exemplo:

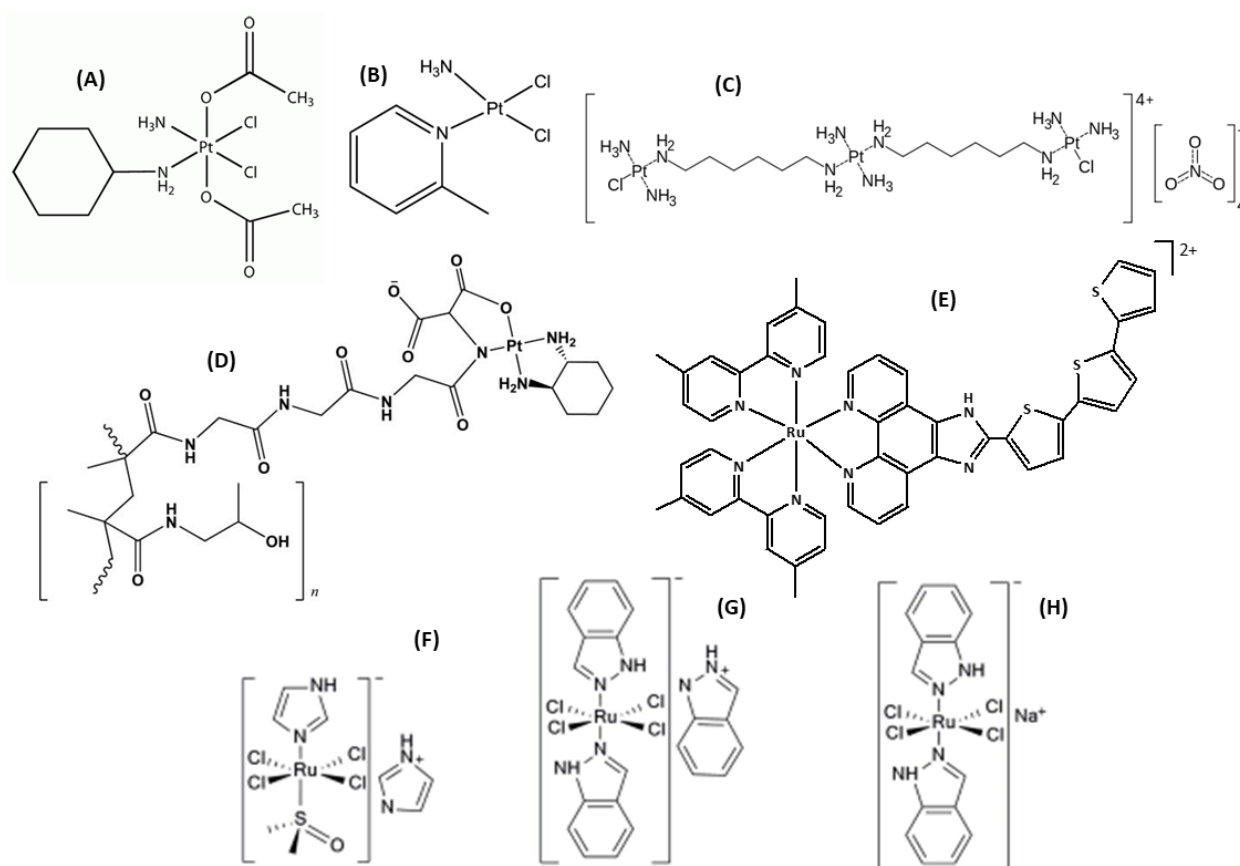
- 1) Complexos de platina não-tradicionais: complexos de platina(II) com geometria *trans*; complexos polinucleares de platina(II); complexos híbridos de platina(II); complexos de platina(IV) (BARRY e SADLER, 2013)
- 2) Desenvolvimento de pró-fármacos que poderiam ser ativados no ambiente tumoral por processos de biorredução (ZHANG e SADLER, 2017), ou acidificação, no microambiente tumoral;
- 3) Desenvolvimento de sistemas de veiculação de fármacos, como por exemplo nanocarreadores, capazes de melhorar a farmacocinética e direcionar os metalofármacos para o ambiente tumoral atribuindo a esses uma maior seletividade (BARRY e SADLER, 2013);
- 4) Complexos com diferentes centros metálicos como: Ru, Au, Cu, Zn, Ga, V, Sb, As, Bi, Fe, Rh, dentre outros vem sendo explorados a fim de se desenvolver novos possíveis agentes antitumorais para serem utilizados (COVERDALE; LAROIYA-MCCARRON; ROMERO-CANELÓN, 2019; DABROWIAK, 2012; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017).

Dentre essa vasta gama de novos compostos de coordenação com atividades antitumorais bastante promissoras que vem sendo estudados (NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017), apenas um pequeno número desses obtiveram sucesso em ensaios pré-clínicos e chegaram à etapa de ensaios clínicos com a possibilidade de poderem vir a ser aprovados pelo FDA e se tornarem parte do arsenal terapêutico utilizado na clínica para o tratamento de diferentes tipos de tumores. Esses promissores complexos encontram-se apresentados na **Figura 7** e listados na **Tabela 1**.

Nesta lista podemos observar a presença complexos derivados da platina: um tradicional, a picoplatina, e dois um não-tradicionais, a satraplatina, de platina(IV) e a triplatina, um complexo polinuclear de platina; duas formulações de complexos de platina(II): ProLindac (AP5346) que é um pró-fármaco de polímero de platina DACH

(diaminociclohexano) e a lipoplatina que é uma formulação lipossomal da cisplatina; um complexo de cobre para uso terapêutico, o  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM e, finalmente, os complexos de rutênio, NAMI-A, KP1019, NKP1339 e o TLD1433, que se tornaram os complexos mais promissores para atividade antitumoral considerando aqueles que não apresentam o centro metálico de platina. Esses complexos de rutênio serão melhor apresentados e discutidos no tópico seguinte deste capítulo.

**Figura 7.** Complexos utilizados em ensaios clínicos em humanos: (A) Picoplatina; (B) Satraplatina; (C) Triplatin; (D) ProLindac; (E) TLD1433; (F) NAMI-A; (G) KP1019; (H) NKP1339.



FONTE: a autora.

**Tabela 1.** Resumo de metalofármacos submetidos a ensaios clínicos.

Fármaco	Fase dos estudos clínicos	Indicações
Picoplatin (JM473)	II	Tratamento de câncer colorretal em combinação com 5-FU e leucovorin
Lipoplatin (Nanoplatin, Oncoplatin)	II / III	Tratamento de câncer gástrico avançado localizado / carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço
ProLindac (AP5046)	I, II, III	Câncer de ovário avançado e câncer de cabeça e pescoço
Triplatin (BBR3464)	I, II	Tratamento de câncer de pulmão, ovário e pâncreas resistentes a cisplatina e seus derivados
Satraplatin (JM 216)	I, II, III	Tratamento de câncer colorretal em combinação com 5-FU e leucovorin; tratamento de câncer de próstata em combinação com docetaxel e tratamento de paciente com NSCLC progressivo ou recidivo
NAMI-A	I	Tumor metastático (pulmão, colôrecta, melanoma, ovário e pancreático)
KP1019	II	Câncer colorretal avançado
NKP1339	I	Tumores sólidos avançados
TLD1433	I/IIa	Câncer de bexiga (Terapia fotodinâmica)
<sup>64</sup> Cu-ATSM	II	PET/TC para monitoramento de progresso terapêutico em paciente com câncer de colo do útero

\*Abreviaturas: FU, fluorouracil; NSCLC, câncer de pulmão de células não pequenas; <sup>64</sup>Cu-ATSM, <sup>64</sup>Cu-diacetil-bis(N<sup>4</sup>-metiltiosemicarbazona); PET, tomografia por emissão de pósitrons; TC, tomografia computadorizada. FONTE: Adaptado de (NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017).

#### 1.4 Complexos de Rutênio com atividade antitumoral

Ao longo das últimas décadas, complexos de rutênio vêm sendo cada vez mais explorados para aplicação em diversas áreas do conhecimento como biologia, medicina, catálise, nanociência, materiais redox e fotoativos (DRAGUTAN; DRAGUTAN; DEMONCEAU, 2015). O metal em questão permite múltiplos estados de oxidação, com versáteis vias de transferência de elétrons e é capaz de acomodar até seis ligantes, formando uma geometria octaédrica, sendo cada um desses ligantes capaz de modular propriedades estéricas e eletrônicas dos complexos formados. Além disso, os diferentes estados de oxidação do centro metálico podem apresentar diferentes afinidades pelo mesmo ligante, permitindo a liberação de determinados ligantes quando se modifica esse estado de oxidação (DORO *et al.*, 2016; LIN *et al.*, 2018; REISNER *et al.*, 2005; WISNIEWSKA *et al.*, 2019). Essa grande versatilidade permite a formação de inúmeros

complexos de rutênio, com interessantes características fotoquímicas e fotofísicas, especialmente interessantes para o desenvolvimento de compostos com atividade terapêutica, resultando em um número cada vez maior de publicações na área (ABID *et al.*, 2016; ALESSIO e GUO, 2017; CÂNDIDO *et al.*, 2015; COVERDALE *et al.*, 2019; DOS SANTOS *et al.*, 2019; HAVRYLYUK *et al.*, 2017; HEINRICH *et al.*, 2014; JUNGWIRTH *et al.*, 2011; LEE *et al.*, 2020; LONE *et al.*, 2020; MAHMUD *et al.*, 2021; RAMOS *et al.*, 2016; SULLIVAN *et al.*, 2018; THOTA *et al.*, 2018; WARAD *et al.*, 2013; YANG e BIERBACH, 2017; ZENG *et al.*, 2016 e 2017; ZHANG e SADLER, 2017).

Há mais de 50 anos, o desenvolvimento de metalofármacos para o tratamento de câncer tem tradicionalmente focado em compostos citotóxicos de platina, sendo até hoje os mais utilizados na clínica a cisplatina (ROSENBERG, 1973) e seus derivados de segunda e terceira geração (DASARI e TCHOUNWOU, 2014), carboplatina (EISENBERGER *et al.*, 1986) e oxaliplatina (BLEIBERG, 1998; EXTRA *et al.*, 1990), respectivamente. A compreensão mais profunda da biologia do câncer desencadeou a introdução de quimioterapias mais direcionadas, explorando a possibilidade de desenvolvimento de fármacos baseados em outros metais que apresentassem uma maior seletividade, a fim de se diminuir os efeitos colaterais e de resistência apresentados por esses complexos de platina(II). Em razão da maioria dos complexos de rutênio apresentarem menor toxicidade que os complexos de platina, esse metal apresentou-se como uma alternativa interessante para o desenvolvimento racional de metalofármacos visando a implementação clínica. (DRAGUTAN; DRAGUTAN; DEMONCEAU, 2015).

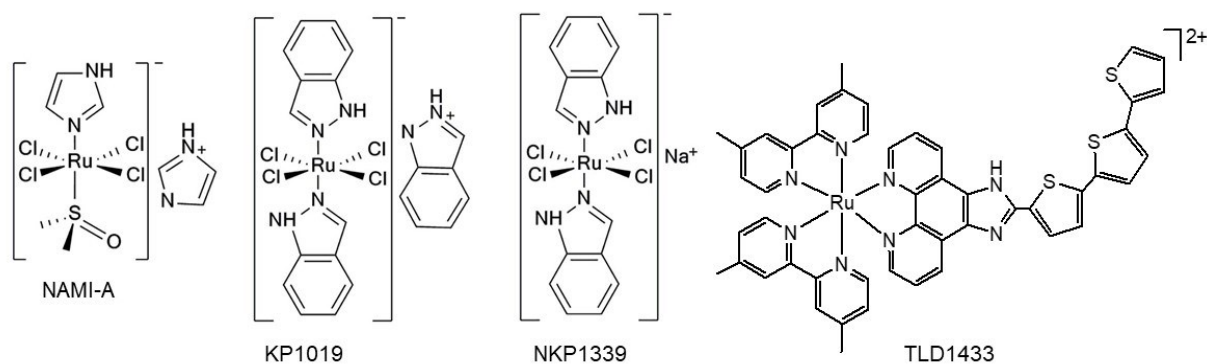
Embora até o momento não haja complexos de rutênio como alternativas terapêuticas no arsenal utilizado clinicamente para o tratamento do câncer, alguns desses complexos apresentaram resultados bastante interessantes em ensaios clínicos, como é o caso dos complexos NAMI-A (ALESSIO, 2017; RADEMAKER-LAKHAI *et al.*, 2004; SAVA *et al.*, 2003), KP1019 (GOLLA *et al.*, 2017; HARTINGER *et al.*, 2008), NKP1339 (ALESSIO; MESSORI, 2019; FLOCKE *et al.*, 2016; GOLLA *et al.*, 2017; TRONDL *et al.*, 2012, 2014) e TDL1433 (MONRO *et al.*, 2019b).

O complexo NAMI-A apresentou atividades antimetastática e antiangiogênica bastante promissoras em seus ensaios pré-clínicos, o que o fez seguir para estudos clínicos. Entretanto, em fase I de ensaios clínicos, apesar de apresentar efeitos colaterais

leves e clinicamente administráveis, este complexo demonstrou pouca eficácia em impedir a progressão tumoral, não seguindo para fase II. Este complexo ainda foi estudado clinicamente em combinação com o quimioterápico gencitabina porém, apesar de chegar a fase II de ensaios clínicos, não foi possível observar um melhor efeito em relação ao uso da gencitabina sozinha. O KP1019 apresentou uma promissora atividade antitumoral em modelos *in vivo*. Sua baixa solubilidade em meio aquoso fez com que esse fosse substituído por seu derivado mais solúvel, o NKP1339. Este complexo também apresentou efeitos colaterais clinicamente gerenciáveis, sendo os principais náusea, vômitos e fadiga. O complexo passou por dois ensaios clínicos de fase I e, no segundo, apresentou uma atividade antitumoral moderada, porém não seguiu para fase II (ALESSIO e MESSORI, 2019; IMBERTI e SADLER, 2020; LIN *et al.*, 2018). Atualmente dentre os complexos de rutênio, apenas o complexo TLD1433, um complexo de rutênio polipiridínico, ainda se encontra em ensaios clínicos. Esse complexo tem apresentado uma atividade antitumoral bastante promissora frente a câncer de bexiga, com uma boa seletividade para as células tumorais devido a sua ativação por irradiação na terapia fotodinâmica (PDT), o que resulta em uma diminuição de possíveis efeitos colaterais.

As estruturas químicas dos complexos de rutênio mencionados encontram-se apresentadas na **Figura 8**.

**Figura 8.** Complexos de rutênio utilizados em ensaios clínicos.



FONTE: a autora.

Tendo em vista a promissora atividade de complexos de rutênio para atividade antimetastática e antitumoral, e ficando clara a necessidade de aprimoramento dessas espécies para se chegar a um fármaco antitumoral a base de rutênio, muitos estudos vêm sendo realizados com diferentes espécies contendo este centro metálico. Estudos

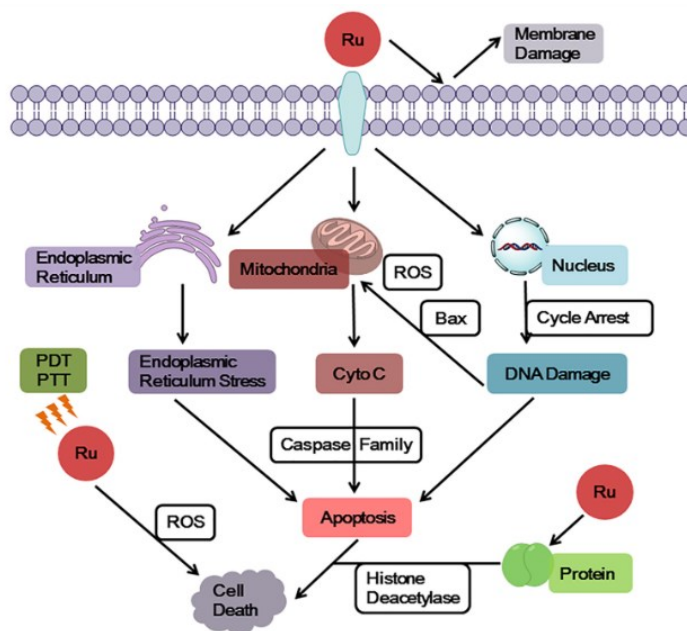
recentes têm demonstrado atividades antitumorais *in vitro* e *in vivo* bastante promissoras de complexos de rutênio de diferentes classes como Ru-areno, Ru-polipiridinas, Ru-fosfinas, dentre outros. (COVERDALE; LAROIYA-MCCARRON; ROMERO-CANELÓN, 2019; DA SILVA *et al.*, 2020; DRAGUTAN; DRAGUTAN; DEMONCEAU, 2015; HONORATO *et al.*, 2020; LEE; KIM; NAM, 2020; LIN *et al.*, 2018; MAHMUD *et al.*, 2021; MONRO *et al.*, 2019a; POYNTON *et al.*, 2017; RICCARDI *et al.*, 2019; ZENG *et al.*, 2018, 2017).

Os mecanismos de ação antitumoral de complexos de rutênio vem sendo cada vez mais estudados e se mostram bastante diversificados, apresentando diferentes alvos e vias de sinalização que culminam na morte celular (**Figura 9**). Alguns de seus alvos no interior das células são as mitocôndrias, o DNA e o retículo endoplasmático que levam a morte por apoptose. Outros complexos utilizados na Terapia Fotodinâmica (PDT) são capazes de interagir com oxigênio molecular e gerar espécies reativas de oxigênio que também levarão à morte celular. (LIN *et al.*, 2018)

Estudos de relação estrutura-atividade de diferentes complexos de rutênio permitiriam um melhor conhecimento sobre essas espécies o que possibilitaria desenvolver compostos cada vez mais seletivos para o ambiente tumoral e inclusive para a interação com biomoléculas específicas de interesse para essa atividade.



**Figura 9.** Principais alvos e mecanismos de ação antitumoral de complexos de rutênio.



Fonte: (LIN *et al.*, 2018).

### 1.5 Óxido Nítrico (NO) e o Câncer

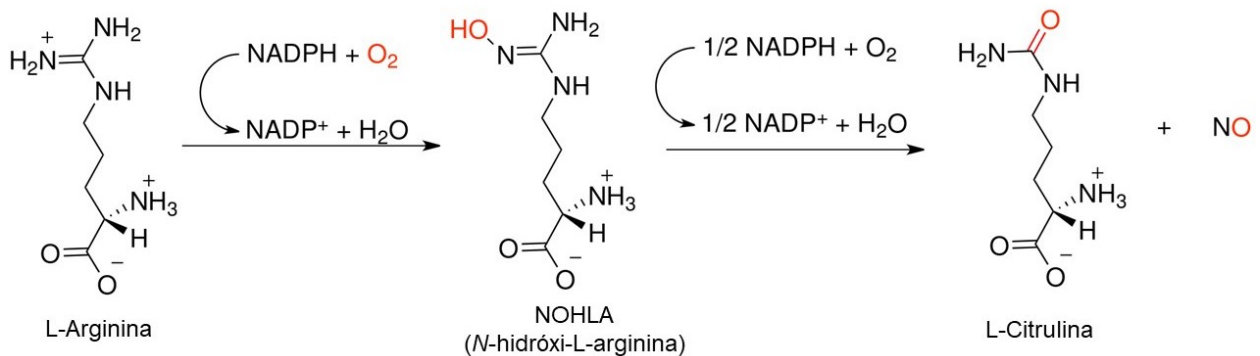
O óxido nítrico (NO) é um radical livre que, endogenamente, é capaz de desempenhar papel fundamental em processos fisiológicos quanto patológicos. Trata-se de uma molécula muito pequena, sem-carga e de elevada lipofilicidade, o que favorece sua difusão através de membranas biológicas (QUEIROZ e BATISTA, 1999; MOLLER e DENICOLA, 2018). Endogenamente o NO é sintetizado por diferentes isoformas das enzimas óxido nítrico sintase (*nitric oxide synthase* - NOS) a partir da oxidação do aminoácido L-arginina a L-citrulina. O radical em questão encontra-se envolvido em uma grande variedade de processos fisiológicos, tais quais controle do tônus vascular, inibição da adesão e agregação plaquetária, replicação da musculatura lisa muscular, resposta imune, comunicação neuronal, cicatrização, diferenciação celular e apoptose (GHIMIRE *et al.*, 2017; KUMAR *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2008).

**Figura 10.** Algumas das respostas fisiológicas moduladas pelo óxido nítrico.



FONTE: a autora.

**Figura 11.** Etapas de oxidação da L-arginina para produção de NO a partir da atividade da enzima óxido nítrico sintase (NOS).



FONTE: a autora.

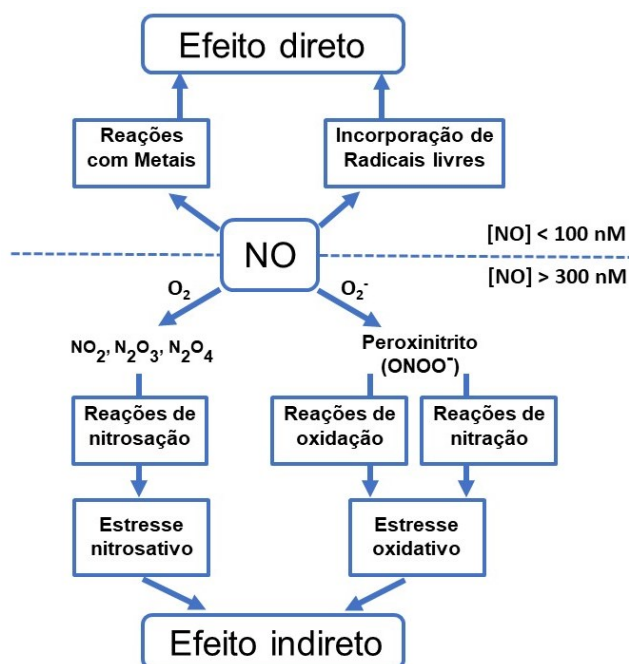
Quando em elevadas concentrações (> 300 nM), o NO, seja sintetizado endogenamente ou doado por fontes externas, pode atuar como agente citostático ou

citotóxico frente a células tumorais, enquanto em baixas concentrações (< 100 nM) essa molécula apresenta o efeito oposto, promovendo o crescimento tumoral.

Muitos estudos vêm sendo desenvolvidos a fim de se elucidar as vias de sinalização relacionadas com as funções pró e anti-oncogênicas que esse radical apresenta (KUMAR *et al.*, 2017). Em elevadas concentrações, o NO tende a reagir com o ânion superóxido ou oxigênio molecular, levando a formação de peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ) e outros óxidos de nitrogênio, conforme apresentado na **Figura 12**.

Essas espécies, por sua vez, irão sofrer reações de oxidação, nitração ou nitroação, levando a estresses nitrosativos e oxidativos que culminarão em danos ao DNA levando a sua ruptura, peroxidação lipídica, além de reagir com aminas de outras biomoléculas formando *N*-nitrosaminas. Tais danos celulares levam ao acúmulo de p53 e ativação de poli(ADP ribose) polimerase, vias de sinalização anti-oncogênicas que resultam em morte celular programada (apoptose). Já em baixas concentrações, essa mesma molécula é capaz de atuar como agente pró-tumorigênico através de reações com metais de transição, eliminação de radicais livres e favorecendo a proliferação celular (FEELISCH, 2008; FEIHL *et al.*, 2001; THOMAS *et al.*, 2008; WINK e MITCHELL, 1998).

**Figura 12.** Efeitos diretos e indiretos do óxido nítrico no meio intracelular.



Devido ao íntimo envolvimento do NO na biologia do câncer, doadores de NO têm sido avaliados como alternativa para o tratamento deste (CRISALLI *et al.*, 2018; DA SILVA *et al.*, 2015; MIKHAILOV *et al.*, 2019; NEGRI *et al.*, 2019; ORLOWSKA *et al.*, 2018; RODRIGUES *et al.*, 2020). Como visto, sua ação é dicotômica, podendo atuar na progressão ou supressão tumoral, dependendo da concentração, fluxo, duração e química redox ambiental (FEELISCH, 2008; FEIHL *et al.*, 2001; THOMAS *et al.*, 2008; WINK e MITCHELL, 1998). Portanto, o controle da quantidade e duração exatas do NO liberado por um doador deve ser cuidadosamente abordado na terapia do câncer. Nesse sentido, doadores de NO vêm sendo cada vez mais estudados e se mostrado bastante promissores por suas atividades anticâncer. Publicações de destaque (LI *et al.*, 2014; GAZZANO *et al.*, 2016; PIERETTI *et al.*, 2020; SINHA *et al.*, 2016, 2018 e 2019; SULLIVAN, 2008) demonstram que, em concentrações não citotóxicas, compostos doadores de NO também são capazes de favorecer a perfusão na região tumoral, devido sua atividade pró-angiogênica e vasodilatadora, contribuindo para a reversão de “resistência a múltiplas drogas” e auxiliando assim na quimioterapia principalmente na região de hipóxia de tumores sólidos.

Dentre os mecanismos relacionados com essa capacidade recentemente descoberta (LI *et al.*, 2014; GAZZANO *et al.*, 2016; PIERETTI *et al.*, 2020; SINHA *et al.*, 2016, 2018 e 2019) do NO de auxiliar no combate a “resistência a múltiplas drogas” (MDR), pode-se citar, até o momento, os seguintes:

- 1) NO e espécies relacionadas ao NO (NOx) podem induzir a nitração e desnaturação de várias proteínas importantes envolvidas no reparo do DNA. O NO prejudica a capacidade da célula de reparar o DNA e, conseqüentemente, aumenta a citotoxicidade de drogas anticâncer que levam a danos no DNA.
- 2) NO promove a depleção de glutathiona (GSH), que é encontrada em níveis mais elevados em linhagens de células tumorais resistentes em comparação com células tumorais sensíveis as quimioterapias atuais. GSH é um potente inibidor de fármacos antitumorais como aqueles a base de platina.
- 3) O NO promove a glutathionilação da histona, revertendo os mecanismos MDR, uma vez que essas proteínas nucleares são importantes na regulação da transcrição gênica.

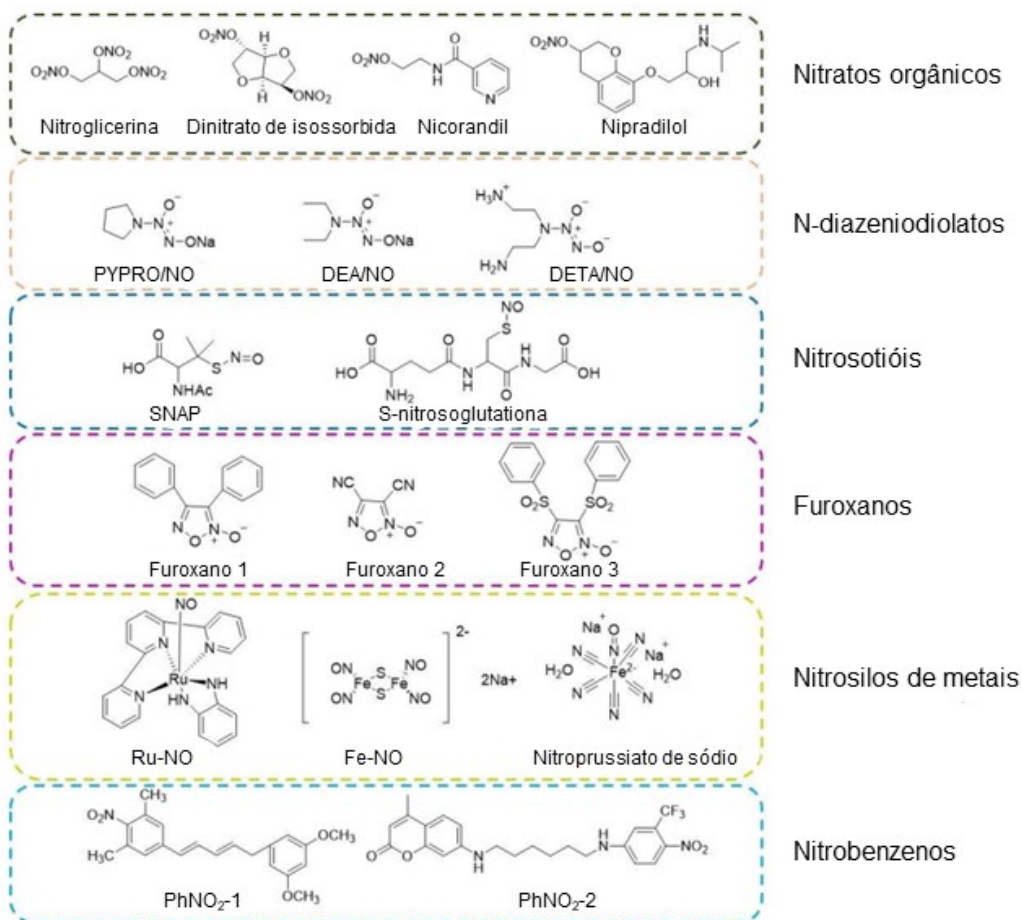
- 4) Como um vasodilatador potente, o NO mostrou superar efeitos MDR induzidos por hipóxia, que são observados em tumores sólidos.
- 5) NO é capaz de sensibilizar as vias associadas a NF-κB em células tumorais resistentes. O NF-κB é responsável por modular a sobrevivência celular, as vias metastáticas e mecanismos de resistência a medicamentos.

Assim, muito vem sendo explorado em relação as inúmeras contribuições do óxido nítrico no combate a diferentes tipos de tumores. Atualmente, busca-se o desenvolvimento de compostos capazes de gerar/doar quantidades controladas de NO como N-diazeniodiolatos (NONOatos) (LI *et al.*, 2020; MAJUMDER *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2018), complexos nitrosilos de rutênio (CRISALLI *et al.*, 2018; DA SILVA *et al.*, 2015; FRY e MASCHARAK, 2011; NEGRI *et al.*, 2019; RODRIGUES *et al.*, 2020; ROOSE *et al.*, 2019; TFOUNI *et al.*, 2012; XIANG *et al.*, 2017) e S-nitrosotiois (RSNO) (ZHANG e SADLER, 2017). Dentre cada uma dessas classes de doadores de NO, busca-se o desenvolvimento de compostos com atividade antitumoral que precisariam ser mais seletivos e capazes de liberar NO em concentrações citotóxicas na região de interesse. Uma possível abordagem seria a utilização de pró-fármacos capazes de liberar NO por estímulos específicos como por exemplo irradiação luminosa ou diferença de pH (CARNEIRO *et al.*, 2011; CRISALLI *et al.*, 2018; DA ROCHA *et al.*, 2008; FRY e MASCHARAK, 2011; MIKHAILOV *et al.*, 2019; RODRIGUES *et al.*, 2020; TFOUNI *et al.*, 2010 e 2012; XIANG *et al.*, 2017), permitindo uma seletividade cada vez maior para a região tumoral.

## **1.6 Compostos doadores de Óxido Nítrico**

As principais classes de doadores de NO correspondem aos nitratos orgânicos, os N-diazeniodiolatos, os Nitrosotiois, os Furoxanos, os Nitrobenzenos e compostos Metal-nitrosilos (YANG; HUANG; LI, 2021).

**Figura 13.** Representação dos principais doadores de NO de acordo com suas classes.



FONTE: Adaptado de (YANG; HUANG; LI, 2021).

Os nitratos orgânicos foram os primeiros fármacos doadores de NO a serem descobertos e utilizados clinicamente. Os principais representantes dessa classe são os fármacos nitroglicerina e dinitrato de isossorbida, vasodilatadores clássicos de rápida absorção via oral que apresentam como principal indicação clínica o tratamento de angina. Entretanto, tal classe apresenta como limitação de seu uso o fato de causar tolerância. (FRANÇA-SILVA *et al.*, 2014)

Os N-diazeniodiolatos (NONOatos) são compostos formados por aminas secundárias e adutos eletrofílicos sob alta pressão na presença de metanol e metóxido de sódio. Dependendo de sua estrutura química, esses compostos podem apresentar meia-vida de NO liberado desde alguns poucos segundos a várias semanas, com cinéticas de liberação de NO bastante distintas. O grupamento NONOato, em condições

fisiológicas, pode ser hidrolisada levando a produção de duas moléculas de NO. (LI *et al.*, 2020)

Os S-nitrosotióis (RSNO) são uma classe de compostos capazes de produzir NO sob estímulos específicos como: presença de metais de transição (como  $\text{Cu}^+$ ), ácido ascórbico, luz ultravioleta, calor ou enzimas (superóxido dismutase e proteína dissulfeto isomerase). Nessas circunstâncias, a ligação S-NO é clivada liberando NO e gerando a ligação dissulfeto correspondente. (ZHANG *et al.*, 2017)

Os derivados de nitrobenzenos apresentam grupos substituintes estericamente impedidos ( $\text{CF}_3$ , metil ou hidrocarbonetos aromáticos) na posição *orto* ao grupo nitro o que lhes confere uma distorção da estrutura espacial do anel benzênico, enquanto o grupo nitro encontra-se perpendicular ao plano do anel. Essa conformação permite que, sob irradiação luminosa, os grupos nitro sejam convertidos em grupos nitroso levando a clivagem das ligações oxigênio-nitrogênio ( $\text{O-NO}_2$ ) e assim a liberação de NO. (SUZUKI *et al.*, 2005)

Os furoxanos são uma classe de NO-doadores relativamente estáveis a ácidos e bases, sendo capazes de liberar NO em condições fisiológicas a partir da ação de sulfidrilas, como a cisteína.

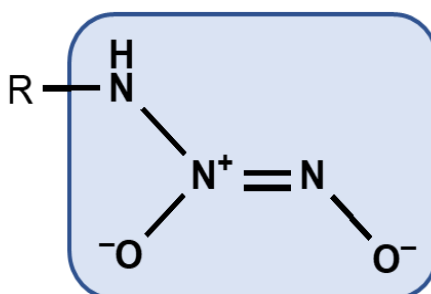
O NO apresenta uma forte capacidade de coordenação com íons metálicos, formando ligações em que há uma retrodoação entre o  $\text{NO}^+$  e o centro metálico, gerando complexos nitrosilos de diferentes metais.

Sob irradiação luminosa, o fotoelétron faz a transição do orbital  $\pi$  do íon metálico para o orbital antiligante  $\pi^*$  do NO, gerando um processo de transferência interna de elétrons com conseqüente liberação desse radical. A faixa de comprimento de onda da luz necessária para induzir a liberação de NO pode ser modulada a partir dos co-ligantes coordenados ou ainda pela modificação do centro metálico, como ferro (Fe), manganês (Mn), rutênio (Ru) e cromo (Cr). Atualmente, os complexos doadores de NO mais explorados são aqueles a base de Ru e Fe. O Nitroprussiato de sódio  $\{\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}$ , é um exemplo de complexo doador de NO utilizado na clínica. Trata-se de um potente vasodilatador de administração parenteral com ação rápida e de curta duração utilizado para o controle de emergências hipertensivas e no tratamento de

pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada. Apesar de bastante efetivo, sua utilização é limitada ao ambiente hospitalar devido ao elevado risco que esse medicamento apresenta para o paciente. Os compostos nitrosilos de rutênio são mais estáveis e, por isso, vem sendo explorados como uma alternativa mais adequados para uso em condições fisiológicas

Apesar de até o momento, compostos doadores de NO só serem utilizados clinicamente devido as suas conhecidas atividades vasodilatadoras, vimos que, dependendo se sua concentração e local de liberação, esse radical pode desempenhar diversas outras atividades, podendo inclusive auxiliar no tratamento do câncer, como virá a ser explorado nesse trabalho de doutorado com o estudo de complexos nitrosilos de rutênio e com a inclusão de grupamentos NONOato (**Figura 14**) em complexos Ru-NO<sub>x</sub> (NO<sub>x</sub> = ligante derivado do óxido de nitrogênio).

**Figura 14.** Estrutura geral dos NONOatos.



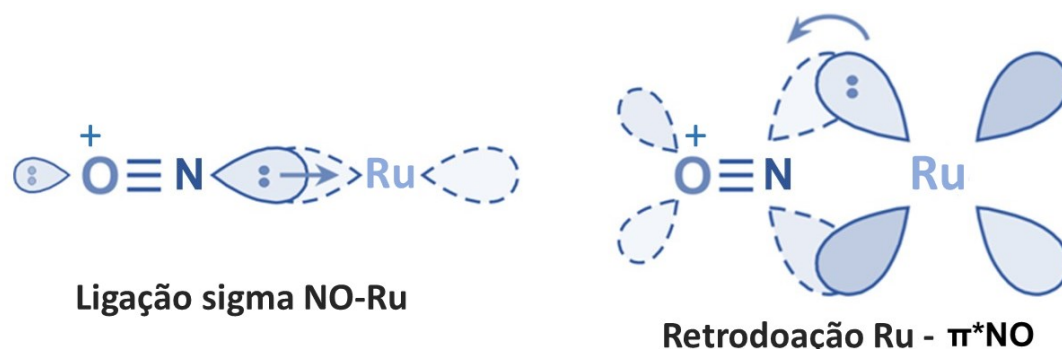
FONTE: a autora.

### 1.7 Complexos nitrosilos de Rutênio

Dentre os nitrosilos complexos, os com centro metálico de rutênio são os mais estudados. Tal fato se deve a formação de uma ligação relativamente estável {Ru-NO} (formas canônicas Ru<sup>II</sup>-NO<sup>+</sup>, Ru<sup>III</sup>-NO, Ru<sup>IV</sup>-NO<sup>-</sup>) como resultado de dois tipos de interação: i) doação de densidade eletrônica do orbital molecular  $\sigma$  do NO para o metal e ii) retrodoação dos orbitais d ocupados do metal para orbitais moleculares  $\pi^*$  do ligante NO, conforme representado na **Figura 15**. (TFOUNI, 2010). Tal estabilidade possibilita a utilização de compostos de coordenação de rutênio na liberação de óxido nítrico em meio biológico, o que tem despertado grande interesse no estudo de suas propriedades.



**Figura 15.** Esquematização da retrodoação entre o centro metálico de rutênio e o ligante NO<sup>+</sup>.



FONTE: a autora.

Os demais ligantes coordenados ao rutênio tendem a influenciar na liberação de NO por tais complexos. Assim, diferentes classes de ligantes vem sendo estudadas para tal finalidade como tetraazamacrociclos, aminas, bipyridinas, bases heterocíclicas aromáticas, fosfinas, EDTA, SALEN, ftalocianinas e porfirinas. (TFOUNI, 2010).

O grupo do Prof. Silva e colaboradores estudou uma série de compostos nitrosilos de rutênio em que a liberação de NO seria realizada através de um processo fotoquímico e o controle da reatividade de liberação desta biomolécula seria influenciado pelos demais ligantes coordenados ao centro metálico. (TFOUNI *et al.*, 2005; BONAVENTURA *et al.*, 2004; CARLOS *et al.*, 2004; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009; GAITANI *et al.*, 2009; MARANHO *et al.*, 2009; HOLANDA *et al.*, 2008; DA ROCHA *et al.*, 2008; SAUAIA *et al.*, 2003; TOGNILOLO *et al.* 2001; PAULO *et al.*, 2012; FRANCO *et al.*, 2014).

Os complexos nitrosilos de rutênio estudados pelo grupo apresentaram atividades biológicas bastante promissoras, como vasodilatação, atividade tripanocida ou ainda antitumoral (CRISALLI *et al.*, 2018; CARNEIRO *et al.*, 2011; DA SILVA *et al.*, 2015; DOS SANTOS *et al.*, 2019; HEINRICH *et al.*, 2014; NEGRI *et al.*, 2019; POTJE, 2018 *et al.*; RAMOS *et al.*, 2018; RODRIGUES *et al.*, 2020). Efeitos sinérgicos foram observados com a liberação de óxido nítrico juntamente com a produção de oxigênio singlete em complexos nitrosilos de rutênio que se apresentam ligados a ftalocianinas (CARNEIRO *et al.*, 2011; NEGRI *et al.*, 2019).

Assim, com base nas premissas apresentadas, decidiu-se por desenvolver esse trabalho visando o estudo de complexos de rutênio(II) que pudessem liberar NO de forma controlada, sob estímulos específicos e em concentrações suficiente para induzir a morte celular e ainda avaliar a possibilidade de se obter um efeito sinérgico do óxido nítrico com co-ligantes bioativos.

## 2. CONCLUSÕES GERAIS E PERSPECTIVAS

Ao longo das últimas décadas, os complexos de Ru têm sido alvo de considerável atenção e variadas áreas de aplicação têm surgido rapidamente. Talvez, a principal área de pesquisa de complexos de Ru seja a síntese de potenciais agentes antitumorais, entre os quais estruturas contendo ligantes bipyridinas coordenadas são proeminentes. Dentre os complexos de Ru destacados neste trabalho, alguns demonstraram perfis antitumorais interessantes, como citotoxicidade em baixas concentrações, aumento da seletividade para células tumorais em relação a células saudáveis ou ainda capacidade de inibição da migração celular. Embora a correlação estrutura-atividade ainda careça da síntese de um maior número de espécies, os complexos de Ru aqui destacados não nos permitiram entender um alvo específico e, portanto, podem ser considerados inespecíficos. No entanto, dado que numerosos regimes oncológicos ainda incluem fármacos antitumorais não específicos à base de Pt, por exemplo, uma nova geração de metalofármacos antitumorais para superar as desvantagens existentes, como baixa seletividade para células tumorais e alta toxicidade contra células normais, parece atrativos como parâmetro de busca a novos complexos. Neste contexto, a tese aqui apresentada mostra que complexos de rutênio podem se tornar atrativos, no que tange a ação sinérgica. As várias espécies sintetizadas, nas quais ligantes nitrosilo ( $\text{NO}^+$ ), nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) e NONOatos, constituíram-se de ferramentas interessantes na capacidade de doar NO. A quantidade e velocidade de reação de liberação de NO é dependente da estrutura molecular. Ligantes bipyridinas são melhores doadores em meio fisiológico e o ligante apresenta isomeria de ligação, do tipo,  $\text{Ru-ONO}^-$  ou  $\text{Ru-NO}_2^-$ . O primeiro apresenta uma maior velocidade de liberação, quando excitado em 447 nm. Estes mecanismos foram descritos como inerentes a participação do ligante na banda de TCML envolvendo rutênio(II). Para

ligantes NONOato, a coordenação ao íon metálico mostrou dependência da liberação do NO em função da capacidade doadora dos co-ligantes L, nos complexos  $[RuL_n(NONOato)]^n$ . A capacidade  $\sigma$ -doadora de “L”, afeta a densidade eletrônica entre Ru-NONOato, e conseqüentemente a liberação de NO com o pH. Ficou evidente que ligantes  $L_n = NH_3$  ou cyclam, apresentam liberação de NO em pH's mais altos do que aqueles de estrutura semelhante, porém contendo a ligação Ru-bpy. Considerando que sítios específicos nas células apresentam diferentes regiões de pH, este sistema poderia se constituir de uma potente arma no que concerne à atuação como agentes Doadores de NO. Outro fenômeno interessante e muito importante na perspectiva do uso de complexos de rutênio como agentes citotóxicos e que se pode aprender no trabalho aqui desenvolvido, é a espécie contendo a ligação {Ru-curcumina}. Embora o ligante seja propalado como de significativo interesse biológico, poucos avanços na aplicação clínica foram manifestados. Talvez, isto seja devido à instabilidade do ligante livre. Os estudos fotofísicos descritos neste trabalho mostraram que a densidade eletrônica do ligante é profundamente afetada pela interação, porém a estabilidade observada do complexo sintetizado é imensamente superior ao do ligante livre, sendo esta manifestada por dias, enquanto o ligante livre em minutos. A citotoxicidade observada pelo complexo, mostra que há um caminho a se seguir, principalmente pela capacidade de co-ligantes influenciarem nesta ação citotóxica da curcumina coordenada.

A fim de superar a baixa seletividade e a falta de toxicidade associada à quimioterapia, encapsulamento com nanopartículas, que podem ativar seletivamente porções de pró-fármacos em um sítio celular específico, além de direcionar os compostos para a região tumoral, tornaram-se uma estratégia promissora. Estudos dessas aplicações demonstraram viabilidade como terapias não invasivas e direcionamento para organelas específicas. Apesar dos promissores resultados *in vitro* dos complexos baseados em Ru aqui destacados, estudos *in vivo* poderiam demonstrar melhor o direcionamento para a região tumoral por Efeito EPR dos compostos nanoencapsulados, tornando-os mais seletivos. Um estudo mais detalhado de mecanismo de ação de tais compostos – encapsulados ou livres – deverão ser realizados seguindo então para um contexto pré-clínico.

Por fim, muito mais do que desenvolver novos compostos que tenham importante ação citotóxica e/ou antimetastática, a tese aqui apresentada mostra que complexos de rutênio podem e devem ser explorados com mais afinco em relação a possibilidade de sua aplicação para atividade antitumoral. Conhecendo-se as peculiaridades inerentes a ligação química, como o que discutimos ao longo deste trabalho, poder-se-á idealizar espécies promissoras constituindo-se de uma nova geração de fármacos. Há de se entender também as benéficas do NO, tanto do ponto de vista da citotoxicidade, como também de citoproteção de células normais. O grupo vem estudando isto e, embora não tenha sido detalhadamente descrito nesta tese, estudos realizados no decorrer do desenvolvimento experimental aqui descrito, foi observado que a concentração de NO pode trazer proteção à células normais e aumentar a citotoxicidade em células tumorais. Estes estudos estão em desenvolvimento, assim como ensaios em células 3D.

### 3. REFERÊNCIAS

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. 772–86, 2016.

AGGARWAL, B.B.; YOUNG-JOON S.; SHISHIR S., eds. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. Vol. 595. **Springer Science & Business Media**, 2007.

ALDOSSARY, S. A. Review on pharmacology of *cisplatin*: Clinical use, toxicity and mechanism of resistance of *cisplatin*. **Biomedical and Pharmacology Journal**, vol. 12, no. 1, p. 7–15, 2019. <https://doi.org/10.13005/bpj/1608>.

ALESSIO, E. Thirty Years of the Drug Candidate NAMI-A and the Myths in the Field of Ruthenium Anticancer Compounds: A Personal Perspective. **European Journal of Inorganic Chemistry**, vol. 2017, no. 12, p. 1549–1560, 2017. <https://doi.org/10.1002/ejic.201600986>.

ALESSIO, E.; MESSORI, L. Anticancer drug candidates face-to-face: a case story in medicinal inorganic chemistry. **Molecules**, vol. 24, p. 1–20, 2019.

ALESSIO, E.; MESSORI, L. NAMI-A and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry. **Molecules**, vol. 24, no. 10, p. 1995, 2019. DOI 10.3390/molecules24101995.

ALLEN, A. D. *et al.* Ruthenium complexes containing molecular nitrogen. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 22, p. 5595–5599, 1967.

ANDRAE, D.; IUBERMANN, U H/; DOLG, M; STOLL, H; PREUB, H. Theoretica Chimica Acta Energy-adjusted ab initio pseudopotentials for the second and third row transition elements. **Theoretica Chimica Acta**, vol. 77, p. 123–141, 1990.

ANGELINI, G.; PASC, A.; GASBARRI, C. Curcumin in silver nanoparticles aqueous solution: Kinetics of keto-enol tautomerism and effects on AgNPs. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, vol. 603, no. May, p. 125235, 2020. DOI 10.1016/j.colsurfa.2020.125235.

ANGELOSKI, A. *et al.* From Lead(II) Dithiocarbamate Precursors to a Fast Response PbS Positive Temperature Coefficient Thermistor. **Inorganic Chemistry**, v. 57, n. 4, p. 2132–2140, 2018.

APOLINÁRIO, A. C. *et al.* Polimerossomos *versus* lipossomos: a evolução da "bala mágica". **Química Nova**, v. 40, n. 7, p. 810–817, 2017.

AWASABISAH, D.; RICHTER-ADDO, G.B. NO<sub>x</sub> linkage isomerization in metal complexes. **Advances in Inorganic Chemistry**. [S. l.]: Academic Press Inc., 2015. vol. 67, p. 1–86. <https://doi.org/10.1016/bs.adioch.2014.11.003>.

BARRY, N. P. E. e SADLER, P. J. Challenges for Metals in Medicine: To Shape the Future. **ACS Nano**, vol. 7, no. 7, p. 5654–5659, 2013. <https://doi.org/10.1021/nn403220e>.

BLEIBERG, H. Oxaliplatin (L-OHP): A new reality in colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, vol. 77, no. SUPPL. 4, p. 1–3, 1998. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.427>.

BONAVENTURA, D., OLIVEIRA, F.S., TOGNILOLO, V., TEDESCO, A.C., DA SILVA, R.S., BENDHACK, LM. A macrocyclic nitrosyl ruthenium complex is a NO donor that induces rat aorta relaxation. **Nitric Oxide** v. 10, p. 83-91, 2004. doi: 10.1016/j.niox.2004.03.004.

BOTELHO, M. C.; TEIXEIRA, J. P.; OLIVEIRA, P. A. Carcinogenesis. **Encyclopedia of Toxicology: Third Edition**, vol. 1, p. 713–729, 2014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00371-7>.

BRABEC V, NOVÁKOVÁ O. DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity. **Drug Resistance Updates**. vol. 9; no. 3, p.111-22, 2006. doi: 10.1016/j.drug.2006.05.002.

BRABEC, V. *et al.* 2. Polynuclear Platinum Complexes. Structural Diversity and DNA Binding, em: Astrid Sigel, Helmut Sigel, Eva Freisinger, Roland K.O. Sigel (Eds.), **Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents**, De Gruyter, Berlin, Boston, p. 43–68, 2018. <https://doi.org/10.1515/9783110470734-008>.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, vol. 68, no. 6, p. 394–424, 2018. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

BROCHADO, P.M.D.S.C. **Nanotecnologia e a sua aplicação à terapêutica oncológica**. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Escola da Ciências e Tecnologias da saúde. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Lisboa 2013.

BRUZELL, E. M.; MORISBAK, E. e TØNNESEN, H. H. Studies on curcumin and curcuminoids. XXIX. Photoinduced cytotoxicity of curcumin in selected aqueous preparations, **Photochemical & Photobiological Sciences**, vol. 4, p. 523–530, 2005.

CALVERT, J.G.; PITTS, J.N. **Photochemistry**, 1ed. New York: Wiley. p.779-789, 1967.

CÂNDIDO, M.C.L. *et al.* Photochemical and electrochemical study of the release of nitric oxide from  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{L}(\text{NO})](\text{PF}_6)_n$  complexes (L = Imidazole, 1-Methylimidazole, Sulfite and Thiourea), toward the development of therapeutic photodynamic agent. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, vol. 26, no. 9, p. 1824–1830, 2015. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150159>.

CARUSO, F. *et al.* The in vitro antitumor activity of arene-ruthenium(II) curcuminoid complexes improves when decreasing curcumin polarity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 162, p. 44–51, 2016. DOI 10.1016/j.jinorgbio.2016.06.002.

CASARES, C. *et al.* Reactive oxygen species in apoptosis induced by cisplatin: Review of physiopathological mechanisms in animal models. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, vol. 269, no. 12, p. 2455–2459, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2029-0>.

CETINKAYA B *et al.* Antibacterial and antifungal activities of complexes of ruthenium (II). **Arzneimittelforschung**. vol.49; no.6, p.538-40, 1999. doi: 10.1055/s-0031-1300457.

CHANG, H.I.; YEH, M.K. **Clinical developments of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy**. International Journal of Nanomedicine, n 7, p. 49-60. 2012.

CHEN, X. *et al.* The stability, sustained release and cellular antioxidant activity of curcumin nanoliposomes. **Molecules**, vol. 20, no. 8, p. 14293–14311, 2015.

COJOC, M. *et al.* A role for cancer stem cells in therapy resistance: Cellular and molecular mechanisms. **Seminars in Cancer Biology**, vol. 31, p. 16–27, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2014.06.004>.

CONTESTABILE, A. Targeting nitric oxide for tumor therapy. **Current Pharmaceutical Design**, 16, 378-380, 2010.

COVERDALE, J.P.C.; LAROIYA-MCCARRON, T.; ROMERO-CANELÓN, I. Designing ruthenium anticancer drugs: What have we learnt from the key drug candidates? **Inorganics**, vol. 7, no. 3, p. 1–15, 2019a. <https://doi.org/10.3390/INORGANICS7030031>.

CRISALLI, M. *et al.* Nitric oxide release from a photoactive water- soluble ruthenium nitrosyl. Biological effects. **Journal of Coordination Chemistry**, vol. 8972, no. Maio, p. 1–14, 2018. DOI 10.1080/00958972.2018.1469129. Disponível em: <http://doi.org/10.1080/00958972.2018.1469129>.

DA SILVA, M. M. *et al.* Ruthenium(II)-mercapto Complexes with Anticancer Activity Interact with Topoisomerase IB. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, vol. 31, no. 3, p. 536–549, 1 Mar. 2020. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190214>.

DA SILVA, R. S.; DE LIMA, R. G.; DE PAULA MACHADO, S. Design, reactivity, and biological activity of ruthenium nitrosyl complexes. **Advances in Inorganic Chemistry**. vol. 67, p. 265–294, 2015. <https://doi.org/10.1016/bs.adioch.2014.11.001>.

DABROWIAK, J. C. **Metals in Medicine**. vol. 393, p. 1-2. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.07.022>.

DAS, K.C.; DAS, C.K. Curcumin (diferuloylmethane), a singlet oxygen ( $^1O_2$ ) quencher. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, vol. 295, no. 1, p. 62–66, 2002.

DASARI, S. e TCHOUNWOU, P.B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. **European Journal of Pharmacology**. vol. 5, no. 740, p. 364-78, 2014.

DE LIMA, R. G. *et al.* Controlled nitric oxide photo-release from nitro ruthenium complexes: The vasodilator response produced by UV light irradiation. **Inorganica Chimica Acta**, v. 358, n. 9, p. 2643–2650, 2005.

DE LIMA, R.G. *et al.* Ruthenium complexes as NO donors for vascular relaxation induction. **Molecules**, vol. 19, no. 7, p. 9628–9654, 2014. <https://doi.org/10.3390/molecules19079628>.

DE OLIVEIRA SANTOS, M. Estimativa/2020 – Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, vol. 66, no. 1, p. 122, 20 Mar. 2020. DOI 10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.927.

DE SOUSA, A. P. *et al.* A potential visible-light NO releaser: Synthesis, reactivity and vasodilator properties. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 11, p. 2117–2129, 2017.

DELGADO, J. M. F. Preparação e caracterização de nanotransportadores (nanocápsulas, nanoesferas, lipossomas e transportadores lipídicos nanoestruturados) sem substância ativa. **Instituto Politécnico de Bragança**, p. 1–117, 2013.

DOMÍNGUEZ, S.E.; ALBORÉS, P.; FAGALDE, F. Photoinduced linkage isomerization in new rhenium(I) tricarbonyl complexes coordinated to N-nitrite and O-nitrite. **Polyhedron**, vol. 67, p. 471–480, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.10.002>.

DOS SANTOS, A.F. *et al.* Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review. **Journal of Cancer Metastasis and Treatment**, vol. 2019, 29 Mar. 2019. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2018.83>.

DOURADO, D. *et al.* Will curcumin nanosystems be the next promising antiviral alternatives in COVID-19 treatment trials? **Biomedicine and Pharmacotherapy**, vol. 139, 2021.

DRAGUTAN, I.; DRAGUTAN, V.; DEMONCEAU, A. Editorial of special issue ruthenium complex: The expanding chemistry of the ruthenium complexes. **Molecules**, vol. 20, no. 9, p. 17244–17274, 2015. <https://doi.org/10.3390/molecules200917244>.

EDWARDS K. A., BAEUMNER A. J. Liposomes in analyses. **Talanta**, v. 68. p. 1432-1441. 2006.

EISENBERGER, M. *et al.* Carboplatin (NSC-241-240): An active platinum analog for the treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 4, no. 10, p. 1506–1509, 1986. <https://doi.org/10.1200/JCO.1986.4.10.1506>.

EXTRA, J.M. *et al.* Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, vol. 25, no. 4, p. 299–303, 1990. <https://doi.org/10.1007/BF00684890>.

FANTONI, N. Z.; BROWN, T.; KELLETT, A. DNA-Targeted Metallodrugs: An Untapped Source of Artificial Gene Editing Technology. **ChemBioChem**, vol. 22, no. 13, p. 2184–2205, 1 Jul. 2021. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000838>.

FANTONI, N.Z.; BROWN, T.; KELLETT, A. DNA-Targeted Metallodrugs: An Untapped Source of Artificial Gene Editing Technology. **ChemBioChem**, vol. 22, no. 13, p. 2184–2205, 1 Jul. 2021.

FARRELL, N. P. Multi-platinum anti-cancer agents. Substitution-inert compounds for tumor selectivity and new targets. **Chemical Society Reviews**, vol. 44, no. 24, p. 8773–8785, 2015. DOI 10.1039/c5cs00201j.

FARRELL, N.P. *et al.* “Metalloglycomics” in *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*, Vol. 18. **Metal Ions in Life Sciences**, Eds A. Sigel, H. Sigel, E. Freisinger, R. K. O. Sigel, Walter de Gruyter, GmbH, Berlin, Germany, 109-140. Vol 18. 2018.

FARRELL, N.P. Polynuclear Charged Platinum Compounds as a New Class of Anticancer Agents. Em: Kelland, L.R., Farrell, N.P. (eds) **Platinum-Based Drugs in Cancer Therapy**. *Cancer Drug Discovery and Development*. Humana Press, Totowa, NJ. 2000. p. 321-338. [https://doi.org/10.1007/978-1-59259-012-4\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-012-4_14)



FELDMAN, P. L.; GRIFFITH, O. W.; STUEHR, D. J. The surprising life of Nitric Oxide. **Chemical and Engineering News**, v. 71, n. 51, p. 26–38, 1993.

FENG, T. *et al.* Liposomal curcumin and its application in cancer. **International Journal of Nanomedicine**, vol. 12, p. 6027–6044, 2017.

FERREIRA, J. *et al.* Mechanisms of cisplatin resistance and targeting of cancer stem cells: Adding glycosylation to the equation. **Drug Resistance Updates**, vol. 24, p. 34–54, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2015.11.003>.

FERREIRA, K. Q.; TFOUNI, E. Chemical and Photochemical Properties of a Ruthenium Nitrosyl Complex with the N-Monosubstituted Cyclam 1-(3-Propylammonium)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 7, 2010.

FLOCKE, L.S. *et al.* Molecular mode of action of NKP-1339 – a clinically investigated ruthenium-based drug – involves ER- and ROS-related effects in colon carcinoma cell lines. **Investigational New Drugs**, vol. 34, no. 3, p. 261–268, 2016. <https://doi.org/10.1007/s10637-016-0337-8>.

FOUAD, Y.A.; AANEI, C. Revisiting the hallmarks of cancer. **American Journal of Cancer Research**, vol. 7, no. 5, p. 1016–1036, 2017.

FRANÇA-SILVA, M.S. *et al.* Organic Nitrates: Past, Present and Future. **Molecules**. vol. 19, no 9, p. 15314-15323, 2014. <https://doi.org/10.3390/molecules190915314>

FRY, N.L.; MASCHARAK, P.K. Photoactive ruthenium nitrosyls as NO donors: How to sensitize them toward visible light. **Accounts of Chemical Research**, vol. 44, no. 4, p. 289–298, 2011. <https://doi.org/10.1021/ar100155t>.

GAO, D. *et al.* Characterization of drug permeability in Caco-2 monolayers by mass spectrometry on a membrane-based microfluidic device. **Lab on a Chip**, v. 13, n. 5, p. 978-985, 2013.

GHOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorganic Chemistry**, vol. 88, 102925, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>.

GIORDANO, A.; TOMMONARO, G. Curcumin and cancer. **Nutrients**, vol. 11, no. 10, 1 Oct. 2019.

GODWIN, J.B.; MEYER, T.J. Nitrosyl-nitrite interconversion in ruthenium complexes. **Inorganic Chemistry**, vol. 10, no. 10, p. 2150–2153, 1971. DOI 10.1021/ic50104a012.

GODWIN, J.B; MEYER, T.J. The Preparation of Ruthenium Nitrosyl Complexes Containing 2,2'-Bipyridine and 1,10-Phenanthroline. **Inorganic Chemistry**, vol. 10, no. 3, p. 1966–1969, 1971. <https://doi.org/10.1021/ic50097a006>.

GOLLA, U. *et al.* A systematic assessment of chemical, genetic, and epigenetic factors influencing the activity of anticancer drug KP1019 (FFC14A). **Oncotarget**, vol. 8, no. 58, p. 98426–98454, 2017. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21416>.

GORLE, A.K. *et al.* Conformational Modulation of Iduronic Acid-Containing Sulfated Glycosaminoglycans by a Polynuclear Platinum Compound and Implications for Development of Antimetastatic Platinum Drugs. **Angewandte Chemie - International Edition**, vol. 60, no. 6, p. 3283–3289, 2021. <https://doi.org/10.1002/anie.202013749>.

GORLE, A.K. *et al.* Glycans as Ligands in Bioinorganic Chemistry. Probing the Interaction of a Trinuclear Platinum Anticancer Complex with Defined Monosaccharide Fragments of Heparan Sulfate. **Inorganic Chemistry**, vol. 58, no. 11, p. 7146–7155, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b03035>.

GORLE, A.K. *et al.* Substitution-Inert Polynuclear Platinum Complexes as Metalloshielding Agents for Heparan Sulfate. **Chemistry - A European Journal**, vol. 24, no. 25, p. 6606–6616, 2018. <https://doi.org/10.1002/chem.201706030>.

GRABNER, S.; MODEC, B. Zn(II) Curcumin Complexes with 2,20-bipyridine and Carboxylates. **Molecules**, vol. 24, no. 14, p. 1–20, 2019.

GRIMME, S.; EHRLICH, S.; GOERIGK, L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. **Journal of Computational Chemistry**, vol. 32, no. 7, 2011. <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, vol. 144, no. 5, p. 646–674, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The Hallmarks of Cancer Review Douglas. **Cell**, vol. 100, no. 7, p. 57–70, 2000.

HARTINGER, C.G. *et al.* KP1019, a new redox-active anticancer agent - Preclinical development and results of a clinical phase I study in tumor patients. **Chemistry and Biodiversity**, vol. 5, no. 10, p. 2140–2155, 2008. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200890195>.

HATCHER, H *et al.* Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. **Cellular and Molecular Life Sciences**, vol. 65, no.11, p.1631-52, 2008. doi: 10.1007/s00018-008-7452-4.

HAVRYLYUK, D. *et al.* Photochemical Properties and Structure–Activity Relationships of Rull Complexes with Pyridylbenzazole Ligands as Promising Anticancer Agents. **European Journal of Inorganic Chemistry**, vol. 2017, no. 12, p. 1687–1694, 2017. <https://doi.org/10.1002/ejic.201601450>.

HEINRICH, T.A. *et al.* Production of reactive oxygen and nitrogen species by light irradiation of a nitrosyl phthalocyanine ruthenium complex as a strategy for cancer treatment. **Dalton Transactions**, vol. 43, no. 10, p. 4021–4025, 2014. DOI 10.1039/C3DT52217B. Available at: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C3DT52217B>.

HICKOK, J. R.; THOMAS, D. D. Nitric oxide and cancer therapy: the emperor has NO clothes. **Current Pharmaceutical Design**, 2010, 16, 381-391.

HOESCHELE, J.D. Biography of professor barnett rosenberg: a tribute to his life and his achievements. **Anticancer research**, vol. 34, no. 1, p. 417–421, 2014.

HOGG, N. Detection of nitric oxide by electron paramagnetic resonance spectroscopy. **Free Radical Biology and Medicine**, vol. 15; no. 49(2); p. 122-129. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.03.009.

HOLANDA, A. K. M. *et al.* Crystal structure, electrochemical and photochemical studies of the  $\text{trans-[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl}_2$  complex (cyclam = 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane). **Polyhedron**, vol. 26, no. 16, p. 4653–4658, 2007. <https://doi.org/10.1016/J.POLY.2007.05.036>

HOLANDA, A. K. M. *et al.* NO Release from  $\text{trans-[Ru(NH}_3)_4\text{L(NO)]}^{3+}$  Complexes Upon Reduction (L = 1-Methylimidazole or Benzoimidazole). **Transition Metal Chemistry**, v. 29, p. 430-436, 2004.

HOLLAND, R. J. *et al.* Direct reaction of amides with Lnitric oxide to form diazeniumdiolates. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 19, p. 9389–9393, 2014.

HONORATO, J. *et al.* “Half-Sandwich”/RuII anticancer complexes containing triphenylphosphine and p-substituted benzoic acids. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, vol. 31, no. 11, p. 2237–2249, 2020. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20200076>.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: Visual molecular dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, vol. 14, no. 1, 1996. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5).

IGNARRO J.L., **Nitric Oxide: Biology and Phatobiology**, San Diego, California, USA, 1. Ed., Academic Press, 2000.

IGNARRO, L. J. Preface to this special journal issue on nitric oxide chemistry and biology. **Archives of Pharmacal Research**, v. 32, n. 8, p. 1099–1101, 2009.

JELEZOVA, I. *et al.* Curcumin loaded pH-sensitive hybrid lipid/block copolymer nanosized drug delivery systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 78, p. 67–78, 2015. DOI 10.1016/j.ejps.2015.07.005.

JOHNSON, W. **Metalloglycomics: Investigating the Interactions of Metal Complexes with Heparan Mimetics**. 2018. Dissertation (Doctor of Philosophy) in Chemical Biology, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia. 214 p.

JUNGWIRTH, U. *et al.* Anticancer Activity of Metal Complexes: Involvement of Redox Processes. **Antioxidants & Redox Signaling**, vol. 15, no. 4, p. 1085–1127, 15 Aug. 2011. DOI 10.1089/ars.2010.3663.

JURIS, A. *et al.* Ru(II) polypyridine complexes: photophysics, photochemistry, electrochemistry, and chemiluminescence. **Coordination Chemistry Reviews**, vol. 84, C, p. 85–277, 1988. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(88\)80032-8](https://doi.org/10.1016/0010-8545(88)80032-8).

KARIDI, K. *et al.* Synthesis, characterization, in vitro antitumor activity, DNA-binding properties and electronic structure (DFT) of the new complex *cis*-(Cl,Cl)[Ru II Cl<sub>2</sub>(NO<sup>+</sup>)(terpy)]Cl. **Dalton Transactions**, no. 7, p. 1176–1187, 7 Apr. 2005. <https://doi.org/10.1039/b418838a>.

KATNER, S. *et al.* Comparison of Metal-Ammine Compounds Binding to DNA and Heparin. Glycans as Ligands in Bioinorganic Chemistry. **Inorganic Chemistry**, vol. 57, no. 6, p. 3116–3125, 19 Mar. 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b03043>.

KAZANTZIS, K. T. *et al.* Curcumin derivatives as photosensitizers in photodynamic therapy: photophysical properties and in vitro studies with prostate cancer cells. **Photochemical and Photobiological Sciences**, vol. 19, p. 193, 2020. <https://doi.org/10.1039/c9pp00375d>

KEITH, T.A. AIMALL (Version 19.02.13). **TK Gristmill Software**, Overland Park KS, USA, 2019.

KLOSTER M.B. *et al.* Consequences of nucleic acid conformation on the binding of a trinuclear platinum drug. **Biochemistry**. vol. 38, p. 14731, 1999.

KOSTOVA, I. Ruthenium Complexes as Anticancer Agents. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 9, p. 1085–1107, 2006.

LAZAR, E. E. *et al.* Antifungal effect of gaseous nitric oxide on mycelium growth, sporulation and spore germination of the postharvest horticulture pathogens, *Aspergillus niger*, *Monilinia fructicola* and *Penicillium italicum*. **Letters in Applied Microbiology**, vol. 46, no. 6, p. 688–692, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2008.02373.x>

LEE, S.Y.; KIM, C.Y.; NAM, T.G. Ruthenium complexes as anticancer agents: A brief history and perspectives. **Drug Design, Development and Therapy**, vol. 14, p. 5375–5392, 2020. DOI 10.2147/DDDT.S275007.

LESTARI, M. L. A. D. e INDRAYANTO, G. Curcumin. **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**, vol. 39, p.113–204, 2014. DOI: 10.1016/B978-0-12-800173-8.00003-9

LEVER, A.B.P. Electrochemical Parametrization of Metal Complex Redox Potentials, Using the Ruthenium(III)/Ruthenium(II) Couple To Generate a Ligand Electrochemical Series. **Inorganic Chemistry**, vol. 29, no. 6, p. 1271–1285, 1990. <https://doi.org/10.1021/ic00331a030>.

LEVER, A.B.P. Ligand Electrochemical Parameters and Electrochemical-Optical Relationships. *In*: MCCLEVERTY, Jon A.; MEYER, Thomas J. (eds.). **Comprehensive Coordination Chemistry II**. [S. l.]: Elsevier Science, 2003. vol. 2, p. 251–268.

LI, B. *et al.* Recent Developments in Pharmacological Effect, Mechanism and Application Prospect of Diazeniumdiolates. **Frontiers in Pharmacology**, vol 11, 2020. DOI=10.3389/fphar.2020.00923

LI, S. *et al.* Bifunctional ruthenium(ii) polypyridyl complexes of curcumin as potential anticancer agents. **Dalton transactions**, vol. 49, no. 27, p. 9454–9463, 2020.

LIAO, Z. *et al.* Endogenous nitric oxide accumulation is involved in the antifungal activity of Shikonin against *Candida albicans*. **Emerging Microbes & Infections**, vol. 5, no. 1, p. 1–6, 2016. <https://doi.org/10.1038/emi.2016.87>

LIMA, R. *et al.* Ruthenium Complexes as NO Donors for Vascular Relaxation Induction. p. 9628–9654, 2014. <https://doi.org/10.3390/molecules19079628>.

LIN, K. *et al.* Applications of ruthenium complex in tumor diagnosis and therapy. **Frontiers in Pharmacology**, vol. 9, no. NOV, p. 1–10, 2018. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01323>.

LONE, M.N. *et al.* Recent Advances in Gold Complexes as Anticancer Agents. **Advances in Metallo drugs**, p. 247–271, 2020. <https://doi.org/10.1002/9781119640868.ch8>.

LOWE, A. *et al.* Storage and delivery of nitric oxide via diazeniumdiolated metal organic framework. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 181, p. 17–22, 2013.

LU, T.; CHEN, F.M.: A multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of Computational Chemistry**, vol. 33, no. 5, 2012. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.

LUNARDI, C.N.; SILVA, R.S.; BENDHACK, L.M. New nitric oxide donors based on ruthenium complexes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, vol. 42, p. 87–93, 2009.

MACHERLA, C., SANCHEZ, D. A., AHMADI, M. S., VELLOZZI, E. M., FRIEDMAN, A. J., NOSANCHUK, J. D., & MARTINEZ, L. R. Nitric Oxide Releasing Nanoparticles for Treatment of *Candida Albicans* Burn Infections. **Frontiers in Microbiology**, vol. 3, artigo 193, 2012. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00193>

MAHMUD, K.M. *et al.* Ruthenium Complexes: An Alternative to Platinum Drugs in Colorectal Cancer Treatment. **Pharmaceutics**, vol. 13, no. 8, p. 1295, 19 Aug. 2021. DOI 10.3390/pharmaceutics13081295. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/8/1295>.

MAIA, L.B.; MOURA, J.J.B, Detection of Nitric Oxide by Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy: Spin-Trapping with Iron-Dithiocarbamates. **Methods in Molecular Biology**, vol. 1424, p. 81-102, 2016.

MANSOURI, K. *et al.* Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. **BMC Cancer**, vol. 20, no. 1, 24 Aug. 2020.

MANZOTTI C. *et al.* BBR 3464: a novel triplatinum complex, exhibiting a preclinical profile of antitumor efficacy different from cisplatin. **Clinical Cancer Research**. vol. 6, p. 2626, 2000.

MARCHESI, M.S.P. **Aspectos químicos e fotoquímicos de liberação controlada de óxido nítrico a partir de complexos nitrosilos de rutênio: ensaios farmacológicos e de citotoxicidade**. 2008. Tese (Doutorado em Ciências). FCFRP-USP, Ribeirão Preto. 169 p.

MARENICH, A.v.; CRAMER, C.J.; TRUHLAR, D.G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. **Journal of Physical Chemistry B**, vol. 113, no. 18, 2009. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.

MARTINS, V. **Estudio de la hidrólisis de curcumina microencapsulada**. Dissertação (Mestrado em Farmácia e Química de Produtos Naturais). Escola Superior Agrária, Instituto Politécnico de Bragança em colaboração com Universidade de Salamanca. 2013.

MEIRSON, T.; GIL-HENN, H.; SAMSON, A.O. Invasion and metastasis: the elusive hallmark of cancer. **Oncogene**, vol. 39, no. 9, p. 2024–2026, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1110-1>.

MEYER, T.J.; GODWIN, J.B.; WINTERTON, N. The reversible conversion of co-ordinated nitrosyl into co-ordinated nitrite in 2,2'-bipyridyl complexes of ruthenium(II). **Journal of the Chemical Society D**. vol. 24, p. 1585 – 1692, 1970.

MITRA, K. *et al.* Platinum(II) Complexes of Curcumin Showing Photocytotoxicity in Visible Light. **European Journal of Inorganic Chemistry**, vol. 2017, no. 12, p. 1753–1763, 2017. <https://doi.org/10.1002/ejic.201601078>.

MOCELLIN, S. Nitric Oxide: Cancer Target or Anticancer Agent? **Current Cancer Drug Targets**, v. 9, p. 214-236, 2009.

MOHAMMED, F. *et al.* A comparative study of the spectral, fluorometric properties and photostability of natural curcumin, iron- and boron- complexed curcumin. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, vol. 183, p. 439–450, 2017. DOI 10.1016/j.saa.2017.04.027.

MOHAN, C. D. *et al.* Targeting Heparanase in Cancer: Inhibition by Synthetic, Chemically Modified, and Natural Compounds. **IScience**, vol. 15, p. 360–390, 2019. <https://doi.org/10.1016/J.ISCI.2019.04.034>

MÖLLER, M.N.; DENICOLA, A. Diffusion of nitric oxide and oxygen in lipoproteins and membranes studied by pyrene fluorescence quenching. **Free Radical Biology and Medicine**, vol. 128, p. 137-143, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.553>.

MONRO, S. *et al.* Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433. **Chemical Reviews**, vol. 119, n. 2, p. 797–828, 2019b. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00211>.

MONTALTI, M. *et al.* **Handbook of Photochemistry**. 3ed. CRC Press – Taulor & Francis Group. 2006. Cap. 12, p. 601.

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**. 2016. Tese (Doutorado em Química) Área de concentração: Química – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 134 p.

NAPOLI, C. *et al.* Effects of nitric oxide on cell proliferation: Novel insights. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 2, p. 89–95, 2013.

NARDO, L. *et al.* Studies on Curcumin and Curcuminoids. XLVI. Photophysical Properties of Dimethoxycurcumin and Bis-dehydrocurcumin, **Journal of Fluorescence**, vol. 22, p. 597–608, 2012.

NARDO, L. *et al.* Studies on curcumin and curcuminoids. XXXIV. Photophysical properties of a symmetrical, non-substituted curcumin analogue, **Journal of Photochemistry and Photobiology B**, vol. 97, p. 77–86, 2009.

NARDO, L. *et al.* Studies on curcumin and curcuminoids. XXXIX. Photophysical properties of bisdemethoxycurcumin, **Journal of Fluorescence**, vol. 21, p. 627-635, 2011.

NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN, M.E. Metal complexes in cancer therapy – An update from drug design perspective. **Drug Design, Development and Therapy**, vol. 11, p. 599–616, 2017. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S119488>.

NEDEIANU, S. **Nitric Oxide in Membranes and Aqueous Media : Spin Trapping and Interaction with Spin Labels**. An Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopic Study. Thesis (PhD). Institute of Biophysics, Biological Research Centre, Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Hungary. 2004.

NEDEIANU, S.; PÁLI, T. EPR spectroscopy of common nitric oxide - Spin trap complexes. **Cellular and Molecular Biology Letters**, v. 7, n. 1, p. 142–143, 2002.

NURHASNI, H. *et al.* Nitric oxide-releasing poly(lactic-co-glycolic acid)-polyethylenimine nanoparticles for prolonged nitric oxide release, antibacterial efficacy, and in vivo *Wound healing* activity. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 3065–3080, 2015.

OOYAMA, D. *et al.* *cis*-[Ru(NO)X(bpy)(py)<sub>2</sub>]z (X = monodentate) type complexes of nitrosylruthenium ( II ) and their related complexes. vol. 237, no. X, p. 47–55, 1995.

PACHECO, W.F. *et al.* **Revista Virtual de Química**, vol. 5 n. 4, p. 516-537, 2013.

PAGE, S. Ruthenium compounds as anticancer agents. **Education in chemistry**, n. January, p. 26–29, 2012.

PAUWELS, B. *et al.* Ruthenium-based nitric oxide-donating and carbon monoxide-donating molecules. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, vol. 68, no. 3, p. 293–304, 2016. <https://doi.org/10.1111/jphp.12511>.

PAWAR, K.S. *et al.* Oral Curcumin With Piperine as Adjuvant Therapy for the Treatment of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **Frontiers in Pharmacology**, vol. 12, no. May, p. 1–7, 2021.

PEREGO P. *et al.* The cellular basis of the efficacy of the trinuclear platinum complex BBR 3464 against cisplatin-resistant cells. **Journal of Inorganic Biochemistry** vol. 77, p. 59, 1999.

PEREIRA, A.D.C. *et al.* Ruthenium-nitrite complex as pro-drug releases NO in a tissue and enzyme-dependent way. **Nitric Oxide - Biology and Chemistry**, vol. 24, no. 4, p. 192–198, 2011. DOI 10.1016/j.niox.2011.03.001.

PETERSON, E. *et al.* Antiangiogenic platinum through glycan targeting. **Chemical Science**, vol. 8, no. 1, p. 241–252, 2017. <https://doi.org/10.1039/c6sc02515c>.

PITOT, H. C. The molecular biology of carcinogenesis. **Cancer**, vol. 72, no. 3 S, p. 962–970, 1993. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930801\)72:3+<962::AID-CNCR2820721303>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930801)72:3+<962::AID-CNCR2820721303>3.0.CO;2-H).

POSSATO, B. **Complexos trinucleares simétricos de rutênio com ligantes azanaftalenos como bons candidatos a metalofármacos: síntese, caracterização e estudos biológicos**. 2017. Tese (Doutorado em Química) Área de concentração: Química – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 249 p.

POYNTON, F. E. *et al.* The development of ruthenium(II) polypyridyl complexes and conjugates for: In vitro cellular and in vivo applications. **Chemical Society Reviews**, vol. 46, no. 24, p. 7706–7756, 2017. <https://doi.org/10.1039/c7cs00680b>.

PRATESI G. *et al.* A novel charged trinuclear platinum complex effective against cisplatin-resistant tumours: hypersensitivity of p53-mutant human tumour xenografts. **British Journal of Cancer** vol. 80, p.1912, 1999.

PRIYADARSINI, K.I. The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. **Molecules**, vol. 19, no. 12, p. 20091–20112, 2014.

PRÖHL, M. *et al.* Synthesis and in vitro Toxicity of d-Glucose and d-Fructose Conjugated Curcumin–Ruthenium Complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, vol. 2016, no. 33, p. 5197–5204, 2016.



QUEIROZ, S.L.; BATISTA, A.A. Funções biológicas do óxido nítrico. **Química Nova**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 584-590, 1999. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421999000400017>.

RADEMAKER-LAKHAI, J.M. *et al.* A phase I and pharmacological study with imidazolium-trans-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent. **Clinical Cancer Research**, vol. 10, no. 11, p. 3717–3727, 2004. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0746>.

RAGUZ, S.; YAGÜE, E. Resistance to chemotherapy: New treatments and novel insights into an old problem. **British Journal of Cancer**, vol. 99, no. 3, p. 387–391, 2008. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604510>.

RAHUL, K.; SHEKHAR, S. Ruthenium based antifungal compounds and their activity. **Research Journal of Chemistry and Environment**, vol. 25, no 7, p. 177-182, 2021.

RAMAKRISHNAN, S. *et al.* Ternary dinuclear copper(II) complexes of a hydroxybenzamide ligand with diimine coligands: The 5,6-dmp ligand enhances DNA binding and cleavage and induces apoptosis. **Inorganic Chemistry**, vol. 50, no. 14, p. 6458–6471, 2011.

RAMOS, L.C.B. *et al.* Enhanced Antitumor Activity against Melanoma Cancer Cells by Nitric Oxide Release and Photosensitized Generation of Singlet Oxygen from Ruthenium Complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, vol. 2016, no. 22, p. 3592–3597, 2016. <https://doi.org/10.1002/ejic.201600217>.

RATTIS, B.A.C.; RAMOS, S.G.; CELES, M.R.N. Curcumin as a Potential Treatment for COVID-19. **Frontiers in Pharmacology**, vol. 12, no. May, p. 1–14, 2021.

RIBEIRO, T. Faculdade de Alimentos e Engenharia de Zootecnia. **Nanoemulsões produzidas pelo método do ponto de inversão da emulsão ( EIP ) para encapsulação de curcumina : parâmetros de produção , estabilidade físico-química e incorporação em sorvete**. Pirassununga Nanoemulsões produzidas pelo método do ponto de inversão. 2015.

RICCARDI, C. *et al.* Anticancer ruthenium(III) complexes and Ru(III)-containing nanoformulations: An update on the mechanism of action and biological activity. **Pharmaceuticals**, vol. 12, no. 4, 2019. <https://doi.org/10.3390/ph12040146>.

RIDNOUR, L. A. *et al.* **NIH Public Access**., v. 19, n. 2, p. 73–76, 2009.

ROBERTS, N. *et al.* Molecular Mechanisms of Curcumin in COVID-19 Treatment and Prevention: A Global Health Perspective. **Medical Research Archives**, vol. 8, no. 10, 2020.

ROHWER, N.; CRAMER, T. Hypoxia-mediated drug resistance: Novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways. **Drug Resistance Updates**, vol. 14, no. 3, p. 191–201, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2011.03.001>.

ROSA, N.M.P. *et al.* TriplatinNC and biomolecules: Building models based on non-covalent interactions. **Frontiers in Chemistry**, vol. 7, no. MAY, p. 1–12, 2019. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00307>.

ROSE, M. J.; MASCHARAK, P. K. Photoactive ruthenium nitrosyls: Effects of light and potential application as NO donors. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, n. 18–20, p. 2093–2114, 2008.

ROSENBERG, B. Platinum complexes and Cancer. **Naturwissenschaften**, vol. 60, p. 399–406, 1973.

SAKHAEI, Zeinab; KUNDU, Subrata; DONNELLY, Jane M.; BERTKE, Jeffery A.; KIM, William Y.; WARREN, Timothy H. Nitric oxide release via oxygen atom transfer from nitrite at copper(ii). **Chemical Communications**, vol. 53, no. 3, p. 549–552, 2017. <https://doi.org/10.1039/C6CC08745K>.

SAMIR AL-BEDEARY, Hisham Arif Getta; AL-SHARAFI, Dhay. The hallmarks of cancer and their and clinical trials. **Iraqi Journal of Hematology**, vol. 9, p. 1–10, 2020. [https://doi.org/10.4103/ijh.ijh\\_24\\_19](https://doi.org/10.4103/ijh.ijh_24_19).

SANTOS, M. O. Estimativa/2020 – Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 1, p. e-00927, 2020. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.927.

SAUAIA, M. G. **Liberção de óxido nítrico a partir de complexos mono e binucleares de rutênio. Aspectos químicos e fotoquímicos**. 2005. Tese (Doutorado em Química) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

SAUAIA, M. G.; DA SILVA, R. S. The reactivity of nitrosyl ruthenium complexes containing polypyridyl ligands. **Transition Metal Chemistry**, vol. 28, no. 3, p. 254–259, 2003. <https://doi.org/10.1023/A:1022964510682>.

SAVA, G. *et al.* Dual action of NAMI-A in inhibition of solid tumor metastasis: Selective targeting of metastatic cells and binding to collagen. **Clinical Cancer Research**, vol. 9, no. 5, p. 1898–1905, 2003.

SCHLEGEL, H.B. *et al.* Gaussian 09, Revision A.02. **Chemical Science**, 2016.

SESTI-COSTA R. *et al.* Ruthenium Complex with Benznidazole and Nitric Oxide as a New Candidate for the Treatment of Chagas Disease. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, vol. 8, no. 10, e3207, 2014. DOI:10.1371/journal.pntd.0003207.

SHAIKH, S. *et al.* Curcumin: reclaiming the lost ground against cancer resistance. **Cancer Drug Resistance**, 2021.

SHEHZAD, A.; WAHID, F.; LEE, Y.S. Curcumin in cancer chemoprevention: Molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. **Archiv der Pharmazie**, vol. 343, no. 9, p. 489–499, 2010.

SHI, M. *et al.* Characterization of curcumin metabolites in rats by ultra-high-performance liquid chromatography with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**. vol. 33; no. 13; p.1114–1121, 2019.

SIDDIQUI, I. *et al.* Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, vol. 1348, no. 1, p. 20–31, 2015. <https://doi.org/10.1111/nyas.12811>.

SILVA, F. *et al.* Synthesis, characterization, and NO release study of the *cis*- and *trans*-[Ru(Bpy)<sub>2</sub>(SO<sub>3</sub>)(NO)]<sup>+</sup> complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, no. 10, p. 2020–2026, 2006. <https://doi.org/10.1002/ejic.200500871>.

SILVA, H. *et al.* Heparan sulfate proteoglycan-mediated entry pathway for charged triplatinum compounds: differential cellular accumulation mechanisms for platinum. **Molecular Pharmaceutics**, vol. 9, no. 6, p. 1795-802, 2012.

ŠIMA, J.; MAKÁŇOVÁ, J. Photochemistry of iron (III) complexes. **Coordination Chemistry Reviews**. Vol. 160, p. 161-189, 1997. doi: 10.1016/S0010-8545(96)01321-5.

SOLIMAN, N.; GASSER, G.; THOMAS, C. M. Incorporation of Ru(II) Polypyridyl Complexes into Nanomaterials for Cancer Therapy and Diagnosis. **Advanced Materials**, v.32, n. 47, p. 2003294, 2020. DOI: 10.1002/adma.202003294

SUETH-SANTIAGO, V. *et al.* Curcumina, o pó dourado do açafão-da-terra: Introspeções sobre química e atividades biológicas. **Química Nova**, vol. 38, no. 4, p. 538–552, 2015.

SULLIVAN, B.P.; SALMON, D.J.; MEYER, T.J. Mixed phosphine 2, 2'-bipyridine complexes of ruthenium. **Inorganic Chemistry**, vol. 17, no. 12, p. 3334–3341, 1978. DOI 10.1021/ic50190a006.

SULLIVAN, M.P.; HOLTKAMP, H.U.; HARTINGER, C.G. **Antitumor Metallodrugs that Target Proteins**. vol. 18, p. 351-386, 2018. <https://doi.org/10.1515/9783110470734-019>.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, vol. 71, no. 3, p. 209–249, 2021. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

SURAVAJHALA, R. *et al.* Molecular docking and dynamics studies of curcumin with COVID-19 proteins. **Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics**, vol. 10, no. 1, 2021. DOI 10.1007/s13721-021-00312-8.

SUSANA, M. C. **Curcumina: propriedades biológicas e aplicações terapêuticas**. 2017. 43 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017.

SUZUKI, T. *et al.* Photoinduced Nitric Oxide Release from Nitrobenzene Derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 127, no. 33, p. 11720–11726, 2005. doi:10.1021/ja0512024

TAJUDDIN, W.N.B.W.M. *et al.* Mechanistic understanding of curcumin's therapeutic effects in lung cancer. **Nutrients**, vol. 11, no. 12, 2019.

TFOUNI, E. *et al.* Biological activity of ruthenium nitrosyl complexes. **Nitric Oxide - Biology and Chemistry**, vol. 26, no. 1, p. 38–53, 2012. DOI 10.1016/j.niox.2011.11.005.

TFOUNI, E. *et al.* Ru(II) and Ru(III) complexes with cyclam and related species. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 249, n. 3-4, p. 405–418, 2005.

TFOUNI, E. *et al.* Tailoring NO donors metallopharmaceuticals: ruthenium nitrosyl amines and aliphatic tetraazamacrocycles. **Current medicinal chemistry**, v. 17, n. 31, p. 3643–3657, 2010.

THIMMULAPPA, R.K. *et al.* Antiviral and immunomodulatory activity of curcumin: A case for prophylactic therapy for COVID-19. **Heliyon**, vol. 7, no. 2, p. e06350, 2021. DOI 10.1016/j.heliyon.2021.e06350.

THOMAS, D. D. *et al.* The chemical biology of nitric oxide: Implications in cellular signaling. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 45, n. 1, p. 18–31, 2008.

THOMPSON, K.H. *et al.* Complementary inhibition of synoviocyte, smooth muscle cell or mouse lymphoma cell proliferation by a vanadyl curcumin complex compared to curcumin alone. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 98, no. 12, p. 2063–2070, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.09.011>.

THOTA, S. *et al.* Design, synthesis, characterization, antioxidant and in vitro cytotoxic activities of novel coumarin thiazole derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, p. 1162–1169, 2014.

THOTA, S. *et al.* Ru(II) Compounds: Next-Generation Anticancer Metallotherapeutics? **Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 61, no. 14, p. 5805–5821, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01689>.

TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum mechanical continuum solvation models. **Chemical Reviews**, vol. 105, no. 8, 2005. <https://doi.org/10.1021/cr9904009>.

TORCHILIN, V. P. Multifunctional nanocarriers. **Advanced Drug Delivery**, 58:1532-1555. 2006.

TORCHILIN, V.P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carrier. **Nature Reviews Drug Discovery**, 4:145-160. 2005.

TRONDL, R. *et al.* NKP-1339, a first-in-class anticancer drug showing mild side effects and activity in patients suffering from advanced refractory cancer. **BMC Pharmacology**

**and Toxicology**, vol. 13, no. 1, p. A82, 2012. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-13-s1-a82>.

TRONDL, R. *et al.* NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application. **Chemical Science**, vol. 5, no. 8, p. 2925–2932, 2014. <https://doi.org/10.1039/c3sc53243g>.

TSUCHIYA, K. *et al.* Nitric oxide-forming reactions of the water-soluble nitric oxide spin-trapping agent, MGD. **Free Radical Biology and Medicine**, vol. 27, no. 3–4, p. 347–355, 1999.

URAMOTO, H.; TANAKA, F. Prediction of recurrence after complete resection in patients with NSCLC. **Anticancer Research**, vol. 32, no. 9, p. 3953–3960, 2012.

VERA-ESTRADA, I. L., URIBE-GODÍNEZ, J. e JIMÉNEZ-SANDOVAL, O. Study of M(iii)-cyclam (M = Rh, Ru; Cyclam = 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane) complexes as novel methanol resistant electrocatalysts for the oxygen reduction reaction. **RSC Advances**, v.10, n.38, p. 22586–22594, 2020.

VIDAL, R. D. S. *et al.* *Cis-trans* isomerization in the syntheses of ruthenium cyclam complexes with nitric oxide. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 15, p. 93–96, 2012.

WANG, J. Q.; ZHANG, P. Y.; JI, L. N.; CHAO, H. A ruthenium(II) complex inhibits tumor growth in vivo with fewer side-effects compared with *cisplatin*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 146, p. 89–96, 2015.

WANG, Y. J. *et al.* Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**., vol. 15, p. 1867–1876, 1997.

WANNINGER, S. *et al.* Metal complexes of curcumin - synthetic strategies, structures and medicinal applications. **Chemical Society Reviews**, vol. 44, no. 15, p. 4986–5002, 2015.

WARAD, I. *et al.* Metal ions as antitumor complexes-review. **Journal of Materials and Environmental Science**, vol. 4, no. 4, p. 542–557, 2013.

WEIGEND, F.; AHLRICHS, 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**, vol. 7, no. 18, 2005. <https://doi.org/10.1039/b508541a>.

WILSON, W. R.; HAY, M. P. Targeting hypoxia in cancer therapy. **Nat Rev Cancer**, vol. 11, no. 6, p. 393–410, 2011. <https://doi.org/10.1038/nrc3064>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Health Estimates 2020**: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Disponível em: <https://who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>. Acessado em: 11 de dezembro de 2020.

XIANG, H.J.; GUO, M.; LIU, J.G. Transition-Metal Nitrosyls for Photocontrolled Nitric Oxide Delivery. **European Journal of Inorganic Chemistry**, vol. 2017, no. 12, p. 1586–1595, 2017. <https://doi.org/10.1002/ejic.201601135>.

YANG, M.; BIERBACH, U. Metal-Containing Pharmacophores in Molecularly Targeted Anticancer Therapies and Diagnostics. **European Journal of Inorganic Chemistry**, vol. 2017, no. 12, p. 1561–1572, 2017. <https://doi.org/10.1002/ejic.201601149>.

YANG, Y.; HUANG, Z.; LI, L.L. Advanced nitric oxide donors: Chemical structure of NO drugs, NO nanomedicines and biomedical applications. **Nanoscale**, vol. 13, no. 2, p. 444–459, 2021. <https://doi.org/10.1039/d0nr07484e>.

ZEBIB, B.; MOULOUGUI, Z.; NOIROT, V. Stabilization of curcumin by complexation with divalent cations in glycerol/water system. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, vol. 2010, 2010.

ZENG, L. *et al.* Applications of Ruthenium Complex in Tumor Diagnosis and Therapy. **Frontiers in Pharmacology**, vol. 9, p. 1323, 2018. DOI 10.3389/fphar.2018.01323.

ZENG, L. *et al.* The development of anticancer ruthenium(II) complexes: From single molecule compounds to nanomaterials. **Chemical Society Reviews**, vol. 46, no. 19, p. 5771–5804, 2017. <https://doi.org/10.1039/c7cs00195a>.

ZHANG, C. *et al.* S-Nitrosothiols: chemistry and reactions. **Chemical Communication**, vol. 53, no. 82, p. 11266–11277, 2017. doi:10.1039/c7cc06574d

ZHANG, P. e SADLER, P.J. Redox-Active Metal Complexes for Anticancer Therapy. **European Journal of Inorganic Chemistry**, vol. 2017, no. 12, p. 1541–1548, 2017. <https://doi.org/10.1002/ejic.201600908>.

ZIMMERMANN, T.; CHVAL, Z.; BURDA, J.V. Cisplatin interaction with cysteine and methionine in aqueous solution: Computational DFT/PCM study. **Journal of Physical Chemistry B**, vol. 113, no. 10, 2009. <https://doi.org/10.1021/jp807645x>

