

CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS

Beatriz dos Santos Cardoso

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE UM COMPLEXO
TERNÁRIO DE GÁLIO COMO POTENCIAL AGENTE ANTITUMORAL**

Belo Horizonte

2025

Beatriz dos Santos Cardoso

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE UM COMPLEXO
TERNÁRIO DE GÁLIO COMO POTENCIAL AGENTE ANTITUMORAL**

**Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Departamento de Química do CEFET-
MG como requisito parcial para a obtenção
do título de Bacharel em Química
Tecnológica**

**Orientadora: Profa. Dra. Ívina Paula de
Souza**

**Co-orientador: Prof. Dr. Flávio Santos
Freitas**

Belo Horizonte

2025

Beatriz dos Santos Cardoso

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE UM COMPLEXO
TERNÁRIO DE GÁLIO COMO POTENCIAL AGENTE ANTITUMORAL**

**Trabalho de conclusão de curso do Bacharelado em Química Tecnológica
CEFET-MG**

Belo Horizonte, 11 de julho de 2025.

**Professora Dra. Ívina Paula de Souza
(Orientadora – CEFET-MG)**

**Professor Dr. Flávio Santos Freitas
(Coorientador – CEFET-MG)**

**Professora Dra. Priscila Pereira Silva Caldeira
(Avaliadora – CEFET-MG)**

**Professor Dr. Emerson Fernandes Pedroso
(Avaliador – CEFET-MG)**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela sabedoria e perseverança, por me guiar na realização deste trabalho.

Aos meus pais, Patrícia e José Carlos, pelo privilégio de me dedicar aos estudos em tempo integral, muitas vezes abrindo mão dos próprios sonhos para que eu pudesse realizar os meus, e minha irmã Ester, pelo zelo e conselhos próprios de uma sabedoria que só se tem na infância.

À professora e orientadora Ívina Paula de Souza, pela orientação irretocável, disposição e auxílio em me guiar na realização deste trabalho, e, para além disso, pela acolhida diante de tantas adversidades, repleta de carinho e amizade.

Ao meu coorientador, Flávio Santos Freitas, por todas as contribuições buscando enriquecer o desenvolvimento deste trabalho.

À toda a equipe SFQP da FUNED, agradeço pelo apoio dado durante a realização deste trabalho, dando suporte quando necessário, sendo compreensivos no meio das análises realizadas durante o período de estágio e nos momentos em que precisei me ausentar. Agradeço, de forma especial, à minha amiga Victória, por acreditar mais em mim do que eu mesma em muitos momentos.

Ao Serviço de Biologia Celular, em especial à professora Luciana Maria Silva, pelos testes de viabilidade celular, e à Lorryne, pela realização das análises, auxílio na interpretação dos resultados e pela presença, sempre paciente e alegre.

Aos meus amigos e amigas do CEFET, em especial Danilo, Júlia, Bruno, Richard, Grazi, Fernanda e Fábio, pela empatia, cafés e pães de queijo compartilhados, sorvetes, pela companhia nos dias difíceis e por terem tornado esta jornada mais suportável. Agradeço, de forma especial, ao meu namorado Luã, que tem sido meu companheiro, me alegrando, me acalmando nos momentos difíceis e dividindo comigo sucessos e frustrações.

Ao CEFET-MG, pela educação pública de excelência e pelo espaço disponibilizado para a realização da graduação e deste trabalho.

À todos os professores, corpo técnico e equipe de laboratório do CEFET-MG, que mantém uma instituição ativa e funcional. Em especial, à Janice Cardoso e Marcio Basílio, pela disposição em atender os pedidos de matrícula, pela escuta em momentos difíceis e por manterem a excelência do curso de Química Tecnológica.

Aos professores Emerson Fernandes Pedroso e Priscila Pereira Silva Caldeira, por aceitarem compor a banca deste trabalho, pela leitura criteriosa e sugestões enriquecedoras.

RESUMO

Síntese, caracterização e atividade biológica de um complexo ternário de gálio como potencial agente antitumoral

O câncer constitui a segunda maior causa de mortes no mundo, figurando atrás apenas de doenças cardiovasculares. Mais de 200 tipos de câncer já foram relatados, e o tratamento que apresenta eficácia para um tipo, muitas vezes não é aplicável a outros. Na terapia do câncer, altas doses de agentes quimioterápicos são frequentemente utilizadas, o que aumenta a toxicidade e constituem um entrave no tratamento para muitos pacientes. Uma série de compostos bioativos vêm sendo estudados para avaliar sua eficácia frente a linhagens tumorais. A fim de reduzir a toxicidade de tais compostos, uma estratégia é a complexação com centros metálicos que apresentam atividades terapêuticas. Este trabalho aborda a síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de um complexo inédito de gálio(III) coordenado a uma antraquinona (alizarina sódica) e um ligante N,N-doador (bipiridina) como potencial agente antitumoral. O complexo foi caracterizado por meio das técnicas de espectroscopia na região do ultravioleta-visível, espectroscopia de absorção atômica, FTIR e condutimetria. As técnicas de caracterização sugerem que trata-se de um complexo dinuclear, com dois centros metálicos de gálio(III) ligados por meio da antraquinona, contendo um ligante bipiridina e dois íons hidróxido coordenados aos centros metálicos, de fórmula $[\text{Ga}_2(\text{OH})_4(\text{bpy})_2(\text{L}_1)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**1**). O estudo da interação entre **1** com DNA de timo de bezerro apresentou resultados promissores, com uma constante de ligação DNA-complexo da ordem de $1,7 \times 10^4$, indicando que ocorre interação entre o complexo e o DNA. Avaliou-se a concentração necessária para inibir o crescimento celular em 50%, CI_{50} , em esferoides tumorais da linhagem Hs-578T (câncer de mama triplo negativo). O complexo apresentou atividade citotóxica significativa, com valor de CI_{50} de $104 \mu\text{g mL}^{-1}$ ou $0,1214 \mu\text{M}$. Além disso, o complexo também promoveu a dissociação dos esferoides, sugerindo que, além de uma elevada atividade citotóxica, ele possa ser utilizado como adjuvante para tornar mais efetivo o tratamento com outros fármacos.

ABSTRACT

Synthesis, Characterization, and Biological Activity of a Gallium Ternary Complex as a Potential Antitumor Agent

Cancer is the second leading cause of death worldwide, ranking only behind cardiovascular diseases. Over 200 types of cancer have been reported, and treatments effective for one type are often not applicable to others. In cancer therapy, high doses of chemotherapeutic agents are frequently used, which increases toxicity and represents a major obstacle for many patients. A variety of bioactive compounds are being studied to evaluate their efficacy against tumor cell lines. To reduce the toxicity of such compounds, one strategy involves complexation with metal centers that exhibit therapeutic activity. This work addresses the synthesis, characterization, and biological activity evaluation of a novel gallium(III) complex coordinated to an anthraquinone (sodium alizarin) and an N,N-donor ligand (bipyridine) as a potential antitumor agent. The complex was characterized using ultraviolet-visible (UV-Vis) spectroscopy, atomic absorption spectroscopy, FTIR, and conductometry. The characterization techniques suggest a dinuclear complex, with two gallium(III) metal centers bridged by the anthraquinone, containing one bipyridine ligand and two hydroxide ions coordinated to the metal centers, with the formula $[\text{Ga}_2(\text{OH})_4(\text{bpy})_2(\text{L1})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1). The study of the interaction between compound 1 and calf thymus DNA yielded promising results, with a DNA-complex binding constant on the order of 1.7×10^4 , indicating that an interaction occurs between the complex and DNA. The concentration required to inhibit cell growth by 50% (IC_{50}) was evaluated in tumor spheroids of the Hs-578T cell line (triple-negative breast cancer). The complex showed significant cytotoxic activity, with an IC_{50} value of $104 \mu\text{g mL}^{-1}$ or $0.1214 \mu\text{M}$. Moreover, the complex also promoted spheroid dissociation, suggesting that, in addition to high cytotoxic activity, it may serve as an adjuvant to enhance the effectiveness of treatments with other drugs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para o triênio 2023–2025 por sexo, exceto pele não melanoma.....	3
Figura 2 - Estrutura de uma célula eucariota.....	5
Figura 3 - Estrutura dos complexos hexacloroplatinato(IV) de amônio (1); cis-[diaminotetracloroplatina(IV)] (2); cis-[diaminodicloroplatina(II)] (3); e trans-[diaminodicloroplatina(II)] (4).	8
Figura 4 - Equilíbrios químicos.....	10
Figura 5 - Estrutura das bases nitrogenadas presente no DNA: púricas: adenina (a) e guanina (b), e das pirimídicas: citosina (c) e timina (d).....	10
Figura 6 - Adutos intrafita (a), interfita (b) e monofuncional, formados entre espécies oriundas da cisplatina e bases nitrogenadas do DNA.	11
Figura 7 - Estruturas dos fármacos à base de platina aprovados para o uso clínico: carboplatina (1), oxaloplatina (2), nedaplatina (3) loboplatina (4), heptaplatina (5) e miriplatina (6).	14
Figura 8 - Novos complexos de platina em testes clínicos: BBR3464 (a), Pt56MSS (b), trans-[PtCl ₂ (pyr) ₂] (c), etacraplatina (d) e fenantriplatina (e).....	15
Figura 9 - Estruturas do nitrato de gálio(III) (a) e cloreto de gálio(III) (B).	17
Figura 10 - Captação e alvos intracelulares do gálio, via de transporte mediado pela Tf e mecanismos de morte celular induzidos pelo gálio.	19
Figura 11 - Estrutura do maltoato de gálio (a) e KP46 (b).....	20
Figura 12 - Representação para a síntese do complexo 1 , [Ga ₂ (OH) ₄ (bpy) ₂ (HL ₁)]·H ₂ O.....	24
Figura 13 - Espectro vibracional na região do infravermelho (4000 a 400 cm ⁻¹) de NaH ₂ L1	28
Figura 14 - Espectro vibracional na região do infravermelho (4000 a 400 cm ⁻¹) da bpy.....	28
Figura 15 - Espectro vibracional na região do infravermelho (4000 a 400 cm ⁻¹) de 1	29
Figura 16 - Espectros eletrônicos em solução de H ₂ O:DMSO (1:1) de 1 e NaH ₂ L1 e bpy, nas concentrações 1 × 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ (esquerda) e 1 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ (direita).	30
Figura 17 - Espectro de absorção na região do UV–Vis da solução 4,0 × 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ de 1 e concentrações de DNA variando de 0 a 6,1 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ em tampão HEPES isotônico – Requadro: [DNA] / (ε _a – ε _f) versus [DNA].	34
Figura 18 - Inibição do crescimento celular em função da concentração de 1 intracelular, após incubação das células Hs 578-T por 72 horas.	36

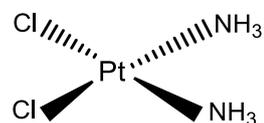
Figura 19 - Inibição do crescimento celular em função da concentração de 1 intracelular, após incubação das células Hs 578-T por 72 horas.	37
Figura 20 - Curva resposta do ensaio para o complexo 1	39

LISTA DE TABELAS

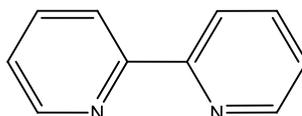
Tabela 1 - Alguns dados físico-químicos de reagentes e solventes utilizados	22
Tabela 2 - Concentração da solução usada para o complexo 1 , na interação com o DNA, e a maior razão molar [ct-DNA]:[1] atingida.....	25
Tabela 3 - Atribuição de frequências (cm^{-1}) na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) dos ligantes NaH_2L_1 , bpy e do complexo 1 ($[\text{Ga}_2(\text{OH})_4(\text{bpy})_2(\text{HL}_1)]. \text{H}_2\text{O}$).....	27
Tabela 4 - Comprimentos de onda máximo e coeficientes de absorvidades molares associados as bandas de maior intensidade, na região do UV-Vis ($200\text{--}800\text{ nm}$) dos ligantes, NaH_2L_1 , bpy, e do complexo.....	31
Tabela 5 - Dados calculados/experimentais obtidos para a análise por absorção atômica e condutimétrica de 1	32
Tabela 6 - Concentração da solução inicial do complexo, faixa de concentração de DNA e valor da constante de afinidade complexo-DNA usados no estudo da interação de 1 com o ct-DNA por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis.....	33
Tabela 7 - Dados referentes aos resultados obtidos no ensaio MTT, variando a concentração de 1 entre $7,81\text{--}250,00\ \mu\text{g mL}^{-1}$	35
Tabela 8 - Dados referentes aos resultados obtidos no ensaio MTT, variando a concentração de 1 entre $31,25\text{--}1000\ \mu\text{g mL}^{-1}$	37
Tabela 9 - Dados referentes aos resultados obtidos no ensaio MTT, variando a concentração de 1 entre $37,5\text{--}1200\ \mu\text{g mL}^{-1}$	38

LISTA DE ABREVIATURAS E ESTRUTURAS

cisplatina – *cis*-diaminodicloroplatina(II) ou cisplatina – $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$



bpy – 2,2'-bipiridina – $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$



DMF – Dimetilformamida – $(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$

DMSO – Dimetilsulfóxido – $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EtOH – Etanol – $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

INCA – Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva

IV – Infravermelho

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UV-Vis – Ultravioleta e visível

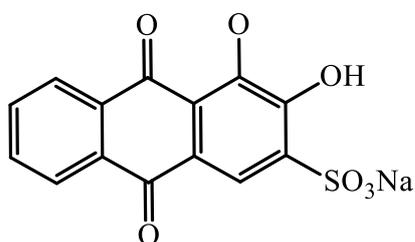
Tr – Transferrina

RDR – Ribonucleotídeo-redutase

RNA – Ácido ribonucleico.

MTT – (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio)

NaH_2L_1 – ácido 3,4-dihidroxi-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfônico



SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2.1 Câncer: Incidência e Estimativa de Casos no Brasil	2
2.2 Estrutura celular e o desenvolvimento de um tumor	3
2.4 A Química Inorgânica e o câncer	6
2.4.1 Mecanismo de ação da cisplatina	9
2.5 Limitações no uso da <i>cisplatina</i> e desenvolvimento de novos quimioterápicos	12
2.6 O gálio como agente antineoplásico	16
2.7 Mecanismo de ação e similaridade entre Ga(III) e Fe(III)	18
2.8 Compostos de gálio como candidatos quimioterápicos	19
2.9 Antraquinonas e sua atividade biológica	20
3 MATERIAIS	22
3.1. Reagentes e solventes	22
4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	23
4.2 Síntese do Complexo 1	23
5 INSTRUMENTOS E MÉTODOS	24
5.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	24
5.2 Espectroscopia de absorção atômica	24
5.2 Espectrofotometria na região do ultravioleta e visível	24
5.3 Análises condutimétricas	25
5.5 Determinação da constante de afinidade DNA-complexo	25
5.6 Ensaio de viabilidade celular	25
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
6.1 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	26
6.2 Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-Visível	29
6.3 Análise condutimétrica e absorção atômica	31
6.4 Determinação da constante de afinidade DNA-complexo	32
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
8 PERSPECTIVAS FUTURAS	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública, sendo um dos principais responsáveis por mortes em todo o mundo. Espera-se que até 2030, ocorram 25 milhões de novos casos no mundo, enquanto, no Brasil, a estimativa para o triênio 2023–2025 aponta para a ocorrência de 703 mil novos casos (INCA, 2022). O câncer é uma doença caracterizada por um desvio nos mecanismos de replicação celular, promovendo a replicação descontrolada das células. As alterações provocadas tornam essas células incapazes de passar pelo processo de apoptose (morte celular programada), dando origem a uma massa de tecido anormal (neoplasia).

Em função da velocidade de replicação das células tumorais, é primordial que o diagnóstico e o tratamento do câncer sejam precoces. No tratamento, o agente antineoplásico induz o processo de apoptose nas células tumorais. No entanto, esse processo também afeta as células saudáveis, e a toxicidade do tratamento prejudica os resultados dos pacientes (INCA, s.d). A utilização de complexos metálicos como agentes antineoplásicos foi um grande avanço, pois possibilitou o aumento da sobrevida em vários pacientes com cânceres (NEIDLE; THURSTON, 2009).

A utilização de metais para o tratamento de doenças pela humanidade data de cerca de 6 mil anos (REICHERT *et al*, 1999; COLOTTI *et al*, 2012). Há registros que, por volta de 4.000 a.C, os egípcios utilizavam uma suspensão de finas partículas de ouro na preparação do “elixir da vida”, que acreditavam ter o poder de curar todas as enfermidades (MONTANARI, 2000). Vários metalofármacos à base de ferro foram utilizados no Egito antigo, por volta de 1500 a.C, e, na mesma época, descobriu-se que o zinco apresentava atividade antimicrobiana, pois acelerava o processo de cicatrização (STOCHEL *et al*, 1998). No final do século XIX, Robert Koch observou, em estudos com o bacilo da tuberculose, a ação citotóxica dos sais de ouro (RIBEIRO *et al*, 2011). Desde a descoberta de Koch, têm-se buscado cada vez mais por compostos metálicos que apresentam ação farmacológica.

A busca por complexos metálicos com propriedades antitumorais teve início no fim da década de 1960, com a descoberta da ação antitumoral da cisplatina por Rosenberg e Van Camp (ROSENBERG *et al*, 1969). No início da década de 1970, a partir de testes clínicos, a cisplatina demonstrou-se eficaz contra vários tipos de cânceres, e, em 1978, foi aprovada para uso como agente quimioterápico pela *Food and Drug Administration* (FDA) (JOHNSTONE *et al*, 2016).

Complexos de gálio(III) e seus sais são utilizados como agentes antitumorais em função das suas características físico-químicas. O gálio(III) possui raio atômico similar ao ferro(III), o que o torna capaz de mimetizar o ferro(III) em sistemas biológicos. No meio intracelular, o

gálio(III) impede a ação da ribonucleotídeo-redutase, uma enzima essencial para a síntese do DNA (CHITAMBAR et al., 1988). Esse bloqueio inibe a síntese do DNA e, conseqüentemente, a replicação celular. Contudo, os compostos de gálio apresentam toxicidade, além de serem facilmente hidrolisados em meio intracelular, o que diminui a sua biodisponibilidade e afeta significativamente seu efeito antineoplásico. Para contornar tais problemas, atualmente, busca-se sintetizar novos complexos de gálio, associados a substâncias que já possuem ação antineoplásica, tais como as antraquinonas (MUELLER; STOPPER, 1999).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer: Incidência e Estimativa de Casos no Brasil

Tumor ou neoplasia é um termo geral que se refere ao crescimento anormal de uma parte de um tecido, ou do tecido inteiro, ocasionado pela multiplicação de maneira desordenada das células (SOUZA, 2011). Os tumores podem ser benignos ou malignos. Em tumores benignos, a massa celular multiplicada encontra-se localizada, possui bordas bem definidas e é similar ao tecido original. Já em tumores malignos, também chamados de câncer, possuem bordas irregulares, o que dificulta sua remoção, e podem invadir tecidos e órgãos, se espalhando para outras regiões do corpo, processo denominado metástase (INCA, 2022).

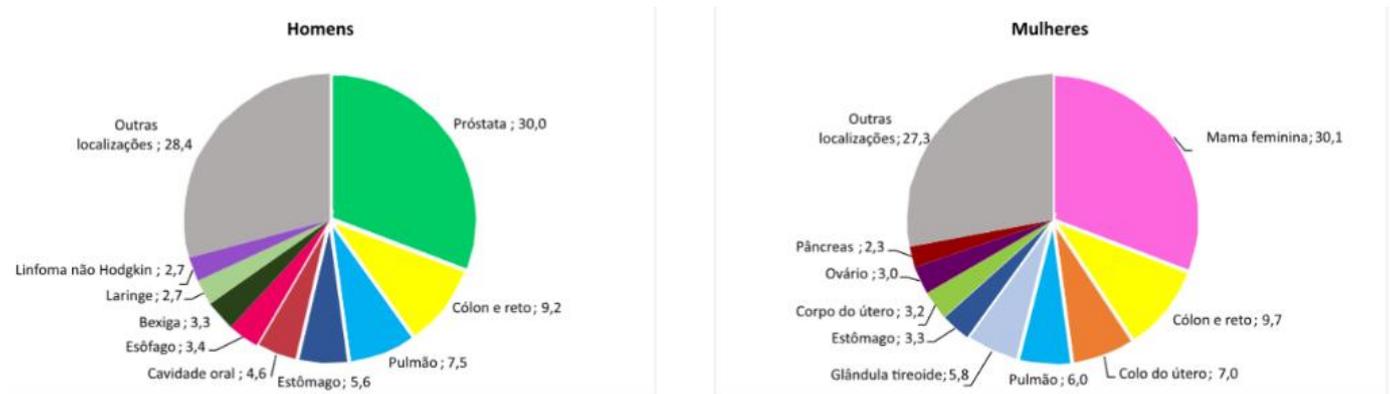
Atualmente, mais de 200 tipos de cânceres já foram descritos, e eles representam, desde 2010, a segunda maior causa de óbitos no Brasil. Isso representa cerca de 20% dos óbitos de causa conhecida que foram registrados em 2022, segundo dados do *Global Cancer Observatory* (OMS, 2023). Por este motivo, a busca pela compreensão e controle de tais doenças é de interesse científico, político, socioeconômico e cultural (SOUZA, 2010).

Como estratégia de combate à doença, a Lei nº 14.758, de 19 de dezembro de 2023, instituiu a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer no âmbito do Sistema Único de Saúde e do Programa Nacional de Navegação da Pessoa com Diagnóstico de Câncer. Ambos são voltados para a prevenção, diagnósticos precoces e até a assistência de elevada complexidade, buscando reduzir a incidência de casos e a mortalidade (BRASIL, 2023).

No Brasil, as estimativas mundiais para o triênio 2023–2025 apontam para a ocorrência de 703 mil novos casos (INCA, 2022). Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata no sexo masculino e mama no sexo feminino. A **Figura 1** faz uma estimativa dos tipos de câncer previstos por sexo para o triênio 2023–2025.

Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para o triênio 2023–2025 por sexo, exceto pele não melanoma

Fonte: INCA, 2022.



2.2 Estrutura celular e o desenvolvimento de um tumor

A célula é a menor unidade estrutural de um organismo. Ela é capaz de se autorreplicar e pode existir como uma unidade independente nos organismos unicelulares, como bactérias e leveduras, ou como várias subunidades em organismos multicelulares, como as plantas e animais. As células apresentam duas estruturas morfolologicamente bem definidas: o citoplasma e o núcleo (Figura 2). O citoplasma é envolvido pela membrana plasmática e o núcleo, pelo envoltório nuclear (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008).

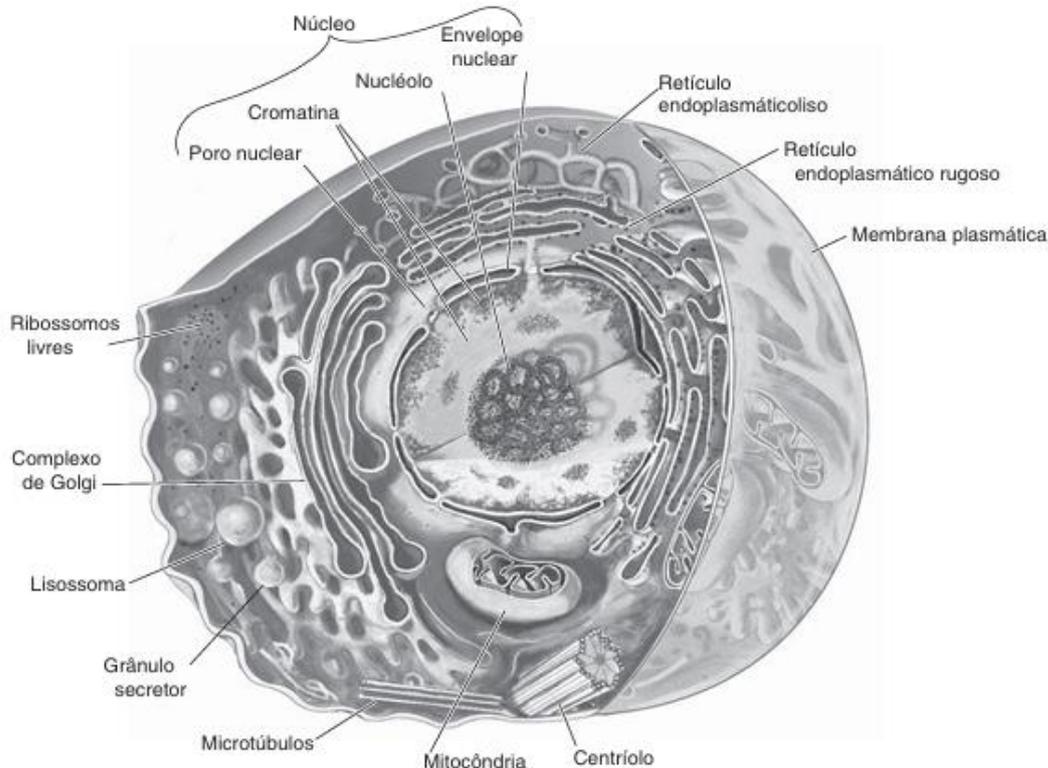
A membrana plasmática é a parte mais externa do citoplasma, que o separa do meio extracelular. É formada por uma bicamada fosfolipídica, onde os grupamentos apolares orientam-se para o centro da membrana, e os grupamentos polares se encontram nas duas superfícies da membrana. A principal função da membrana plasmática é a de permeabilidade seletiva, pela qual a concentração no meio intracelular é mantida constante (GARTNER, HIATT, 2007). As trocas entre a célula e o meio extracelular são mediadas pela membrana. Íons e pequenas moléculas atravessam a membrana plasmática a partir de canais de proteínas. Quando não é dispendida energia nesse processo de transporte, o processo é denominado transporte passivo, que pode ser mediado por algumas proteínas carreadoras (no processo de transporte facilitado) ou de maneira direta (difusão passiva). O processo de transporte através da membrana que dispende energia é chamado de transporte ativo (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008).

O citoplasma é o ambiente celular onde estão presentes as organelas, o citoesqueleto e inclusões temporárias de substâncias, tais como lipídios, pigmentos, carboidratos e proteínas. O citoesqueleto é uma rede de fibras responsáveis pelo formato das células, cuja função é desempenhar a contração celular e a motilidade das células e organelas. As organelas – mitocôndria, ribossomos e lisossomos, desempenham funções específicas e bem definidas como produzir energia, mediar a síntese proteica e realizar a digestão intracelular (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008; SOUZA, 2011).

O núcleo é a estrutura que envia os comandos para as células, pois nele estão contidos os cromossomos, estruturas formadas pelos genes que mediam a organização estrutural e as atividades desempenhadas pelas células no organismo. Toda a informação genética está contida no núcleo, na molécula de DNA (ácido desoxirribonucleico). O processo de replicação do DNA durante a divisão celular (mitose) é primordial para o funcionamento das células, pois garante que as informações genéticas serão transmitidas para as células filhas. No núcleo também são sintetizados os ácidos ribonucleicos (RNA), responsáveis pela síntese proteica no citoplasma (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008).

No processo de divisão celular (mitose), espera-se que a replicação do DNA seja altamente precisa, de modo a impedir mutações. Quando ocorrem erros no processo de replicação do DNA, a célula aciona vários mecanismos a fim de reparar os erros antes que a célula inicie o processo de divisão. Em caso de danos irreparáveis, a célula pode entrar em apoptose – processo de morte celular programada, para proteger o organismo de mutações gênicas. Quando esses mecanismos falham ou são inibidos, as células perdem suas características e um crescimento anormal é verificado. Fala-se em neoplasia, tumor ou câncer (PATRICK, 2009).

Figura 2 - Estrutura de uma célula eucariota



Fonte: adaptado de Smith, Marks, Lieberman (2007).

2.3 Causas, prevenção e tratamento contra o câncer

O desenvolvimento de um tumor pode ser desencadeado tanto por fatores genéticos quanto por fatores externos de origens variadas. Os fatores genéticos correspondem a cerca de 10 a 20% dos casos, incluindo alterações genéticas hereditárias, distúrbios hormonais e imunológicos e o envelhecimento. Os fatores externos relacionam-se tanto aos riscos ambientais quanto ao estilo de vida. A exposição à radiação e a agentes químicos são fatores ambientais, e representam entre 80 e 90% dos casos. Além disso, alguns indivíduos são mais susceptíveis à ação de agentes externos carcinogênicos, em função de fatores genéticos – por esta razão, um indivíduo tende a desenvolver câncer, enquanto os demais não desenvolvem a doença, mesmo quando expostos a um mesmo agente carcinogênico (INCA, 2020; SMITH, MARKS, LIEBERMAN, 2007).

A partir do momento que ocorre a detecção de um tumor, o tratamento deve ser iniciado. O INCA destaca quatro tipos de tratamentos convencionais, amplamente empregados: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e transplante de medula óssea (INCA, 2022). Além disso, outros tratamentos também podem ser empregados: imunoterapia, terapia alvo e alguns tipos de

terapias hormonais. Em muitos casos de câncer, é necessário combinar mais de uma estratégia de tratamento (INCA, 2020).

A cirurgia busca remover o tecido canceroso, sendo a abordagem mais eficiente para a remoção íntegra do tumor, principalmente nos estágios iniciais da doença (INCA, 2020).

A radioterapia utiliza radiações ionizantes direcionadas ao tecido canceroso, buscando destruir o tumor ou cessar seu crescimento. Nos casos em que não há cura, a radioterapia é utilizada como tratamento a fim de minimizar o tamanho do tumor, buscando reduzir dores, hemorragia e outros sintomas, de forma a aliviar os sintomas do paciente (INCA, 2020). A técnica é frequentemente combinada com a quimioterapia.

A quimioterapia utiliza fármacos para o tratamento do câncer, buscando destruir as células tumorais. Os fármacos podem ser administrados pelas vias intravenosa, intramuscular, oral, tópica e subcutânea. Muitos dos fármacos quimioterápicos são específicos para um tipo de tumor, não apresentando eficácia no tratamento de outros tipos de cânceres (INCA, 2020). Contudo, a quimioterapia apresenta diversos desafios, com destaque a resistência intrínseca ou adquirida do tumor ao fármaco, e a farmacocinética, que pode gerar subprodutos tóxicos do metabolismo dos fármacos, o que prejudica a saúde do paciente (MARTINS, 2016).

Quando as células sanguíneas são afetadas pela doença o transplante de medula óssea torna-se necessário. O transplante substitui a medula óssea doente por células de uma medula óssea saudável, para que ocorra a reconstituição da medula. Qualquer pessoa saudável, com idade entre 18 e 35 anos e sem histórico de doenças prévias pode se tornar um doador de medula óssea, basta procurar o centro hematológico local, fornecer uma amostra sanguínea e realizar seu cadastro (INCA, 2020). A prevenção da doença engloba mudanças no estilo de vida, a partir da adoção de hábitos saudáveis, como a prática de exercícios físicos, dieta equilibrada, controle do peso corporal e da pressão arterial, além da realização de exames periódicos, para detectar a doença em estágios iniciais. Um exemplo é a prevenção do câncer de colo de útero, a partir da vacinação de meninas com idade entre 9 e 13 anos, e a realização do exame preventivo Papanicolau (INCA, 2020; SOUZA, 2018).

2.4 A Química Inorgânica e o câncer

A Química Bioinorgânica é uma ciência que converge as áreas mais clássicas da Biologia e da Química (LIPPARD, BERG, 1994; SILVA, SILVA, 2011). Este ramo da ciência busca compreender a química inorgânica da vida, a partir de estudos da função biológica de elementos metálicos e seus compostos, bem como alguns elementos não metálicos (REDDY,

2003). A Química Bioinorgânica estuda, além dos elementos essenciais e suas funções biológicas, a introdução de compostos metálicos não essenciais em sistemas biológicos (PAIXÃO, 2013).

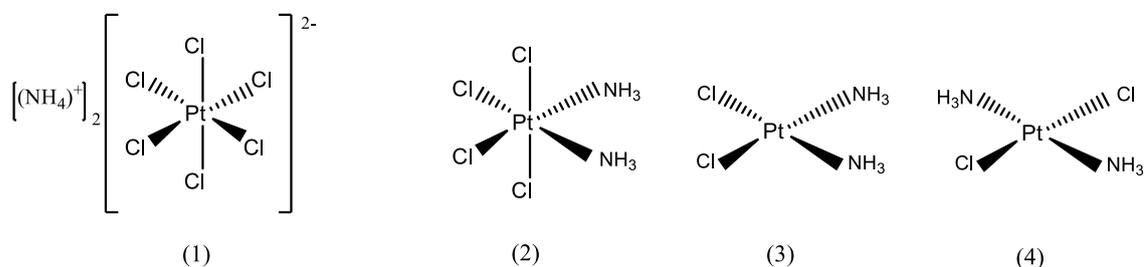
A Química Bioinorgânica ganhou destaque no final do século XIX, a partir dos estudos de Robert Kock, que demonstravam os efeitos citotóxicos dos sais de ouro, em especial o dicianoaurato(I) de potássio ($K[Au(CN)_2]$) contra a tuberculose (BENITE et al, 2007). Contudo, foi no final da década de 1960, a partir de estudos realizados por Barnett Rosemberg e colaboradores com a *cis*-diaminodicloroplatina(II), que os complexos metálicos ganharam espaço como possíveis agentes antitumorais.

A *cis*-diaminodicloroplatina(II), comumente denominada “cisplatina”, foi descrita pela primeira vez por Reiset em 1844, e em 1845, Peyrone descreveu um outro composto, de mesma fórmula molecular (KAUFFMAN et al, 2010). Somente em 1893, o químico suíço Albert Werner, ao propor a teoria dos compostos de coordenação, postulou que estes compostos fossem isômeros: o complexo de Reiset era correspondente à forma *trans*, e o de Peyrone ao isômero *cis* (SANTOS et al, 2014). Os efeitos citotóxicos de compostos de platina só foram descobertos mais de um século após a síntese dos compostos de Reiset e Peyrone (FONTES, CÉSAR & BERALDO, 2005).

Em 1965, Barnett Rosemberg e seus colaboradores realizavam estudos do efeito de campo elétrico no crescimento de uma cultura de bactérias *Escherichia coli*. Para a realização deste estudo, um eletrodo de platina foi mergulhado no meio de cultura, e descargas elétricas foram aplicadas. Observou-se, então, que ocorria a inibição da divisão celular, e as colônias de *Escherichia coli* cresciam no formato de filamentos. Foi verificado que nesse processo ocorria desprendimento de platina do eletrodo e que, este íon no meio de cultura, contendo cloreto de amônio levava a formação de compostos de platina. Inicialmente foi proposto que esses compostos, tais como o hexacloroplatinato(IV) de amônio, $(NH_4)_2[PtCl_6]$, eram responsáveis pelos efeitos observados (ROSENBERG, B., VAN CAMP, L. & KRIGAS, 1965).

Em 1966, Rosemberg e colaboradores sintetizaram o sal hexacloroplatinato de amônio e realizaram testes nas mesmas condições do estudo inicial. Após alguns dias em repouso e sob exposição à luz, observou-se maior eficácia na inibição do crescimento celular. Isto ocorre pois o composto $(NH_4)_2[PtCl_6]$, em meio aquoso, dá origem ao íon $[PtCl_6]^{2-}$ que, quando exposto à luz, sofre uma reação fotoquímica, com substituição de dois ligantes cloretos por NH_3 na esfera de coordenação e conseqüente formação de $[Pt(NH_3)_2(Cl)_4]$, além do composto $[Pt(NH_3)_2(Cl)_2]$ nas formas dos isômeros *cis* e *trans*. A figura 3 apresenta a estrutura destes compostos.

Figura 3 - Estrutura dos complexos hexacloroplatinato(IV) de amônio (1); *cis*-[diaminotetracloroplatina(IV)] (2); *cis*-[diaminodicloroplatina(II)] (3); e *trans*-[diaminodicloroplatina(II)] (4).



Fonte: adaptado de Vivas (2024).

Ambos os compostos foram testados, e observou-se que o isômero *trans*-[Pt(NH₃)₂(Cl)₂] não inibiu o crescimento nem a divisão celular. Tais conclusões guiaram estudos posteriores, realizados entre os anos de 1969 e 1970. Como o DNA é responsável pelo crescimento e replicação celular, Rosembreg e colaboradores acreditavam que o isômero *cis* inibia o processo de replicação do DNA. Por esta razão, o grupo passou a avaliar o efeito deste composto em células tumorais, de modo a comparar se o efeito observado para a cultura de *Escherichia coli* também ocorreria em células cancerosas. Rosenberg e colaboradores postularam que os complexos de platina eram bons candidatos a serem utilizados como agentes antitumorais (ROSENBERG, VAN CAMP, TROSKO, MANSOUR, 1969; ROSENBERG, VAN CAMP & KRIGAS, 1970). A diaminocloroplatina(II) foi administrada em camundongos portadores do sarcoma-180, um modelo de tumor utilizado em ensaios farmacológicos (FONTES, CÉSAR & BERALDO, 2005). O isômero *trans* não apresentou atividade de interesse farmacológico, mostrando-se inativo. Porém, o isômero *cis* apresentou resultados excelentes, levando à regressão total do tumor em 36 dias (NEVES, VARGAS, 2011).

No início da década de 1970, iniciaram os primeiros testes clínicos de fase 1 com a cisplatina, primeiramente em pacientes terminais e, em seguida, em tumores localizados. Em 1978, a cisplatina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para utilização no tratamento de cânceres de testículo e de ovário (WONG, GIANDOMENICO, 1999).

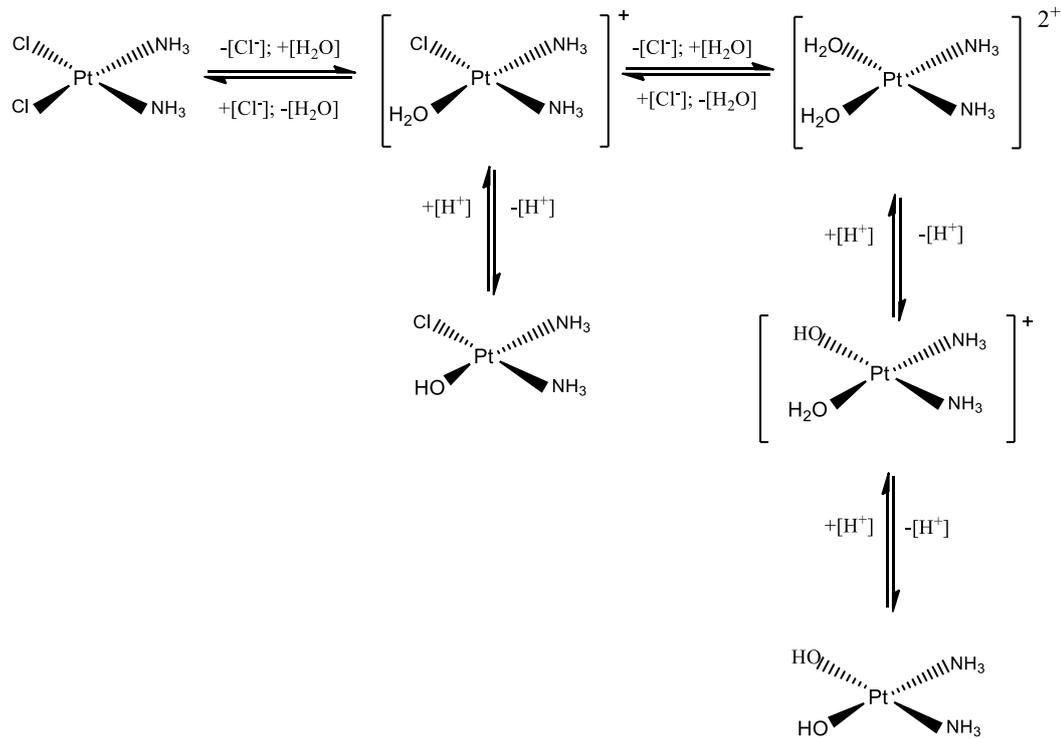
A descoberta da ação antitumoral da cisplatina constitui um marco na Química Medicinal, que, até então, dedicava-se somente ao estudo de compostos orgânicos e produtos naturais. A inclusão de complexos metálicos como possíveis agentes terapêuticos passou a ser uma possibilidade amplamente investigada e estudada, buscando a compreensão dos

mecanismos de interação dos metais com biomoléculas. Contudo, a complexidade dos equilíbrios químicos que ocorrem em meio biológico, considerando as reações de oxirredução, substituição dos ligantes a depender do meio e reações de hidrólise constituem um desafio na elucidação completa dos mecanismos de ação.

2.4.1 Mecanismo de ação da cisplatina

A cisplatina é administrada como um agente injetável, por via intravenosa ou intra-arterial, conforme preconizado pela FDA. Há relatos, também, do uso via intraperitoneal – uso não aprovado pela FDA e considerado *off-label* (GOLD, RAJA, 2023). A morte celular por compostos de platina envolve 4 mecanismos sequenciais diferentes: entrada e acumulação no meio celular; equilíbrio em condições fisiológicas para ativar os complexos; ligação com as bases nitrogenadas do DNA, dando origem a uma série de adutos Pt-DNA; e os danos à molécula de DNA (JOHNSTONE, SUNTHARALINGAM, LIPPARD, 2015).

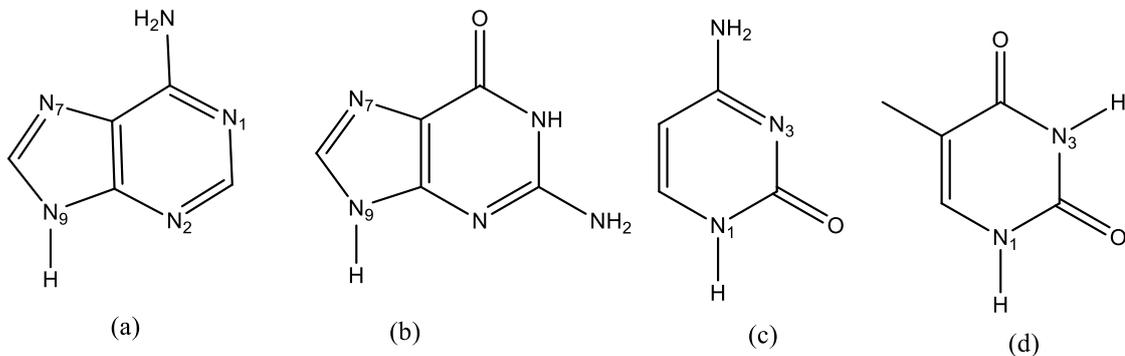
Inicialmente, a proposta mais aceita era que a cisplatina entrava nas células pelo processo de difusão passiva (WANG, LIPPARD, 2005). A concentração elevada de íons cloreto no meio extracelular (cerca de 1000 mmol L^{-1}) minimizaria a liberação dos grupos cloreto ligados à cisplatina, favorecendo sua entrada nas células (KLEIN, HAMBLEY, 2009). No meio intracelular, a concentração de íons cloreto é muito inferior (cerca de 3 a 20 mmol L^{-1}), favorecendo a substituição dos ligantes cloretos ligados à platina por moléculas de água e, conseqüente formação de espécies mais reativas. A Figura 4 apresenta os equilíbrios estabelecidos pelas espécies derivada de cisplatina em meio aquoso.

Figura 4 - Equilíbrios químicos

Fonte: Adaptado de Fontes et al (2005).

Em meio intracelular, o alvo principal da cisplatina é o DNA. Uma base nitrogenada, um grupo fosfato e uma pentose (a desoxirribose) são os constituintes de blocos sequenciais, que formam uma espécie de fitas, que se ligam umas às outras e formam uma macromolécula com conformação de dupla hélice. Ao todo, quatro bases nitrogenadas participam da constituição do DNA (figura 5): as púricas (adenina e guanina) e as pirimidínicas (citosina e timina) (BATES, 2024).

Figura 5 - Estrutura das bases nitrogenadas presente no DNA: púricas: adenina (a) e guanina (b), e das pirimidínicas: citosina (c) e timina (d).



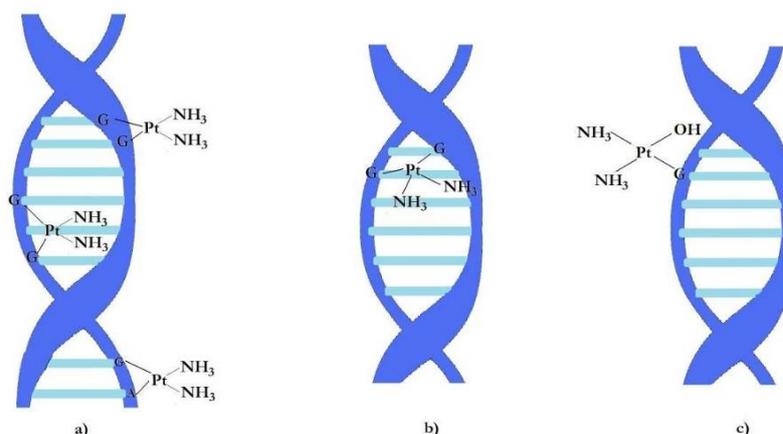
Fonte: adaptado de Bates (2024).

O DNA apresenta caráter nucleofílico, o que faz com que os cátions oriundos da hidrólise da cisplatina interajam fortemente com essa macromolécula. Esta ligação ocorre majoritariamente na posição N7 das bases púricas (adenina ou guanina), formando adutos DNA-Pt. O aduto mais estável se forma quando a ligação covalente acontece entre as espécies provenientes da cisplatina e a guanina, pois nesse caso, as ligações de hidrogênio estabelecidas entre o oxigênio da guanina e o grupo $-NH_3$ ligado à platina serão mais intensas (JAMIESON, LIPPARD, 1999).

Os adutos formados podem ser do tipo monofuncional, intermolecular, interfita e intrafita. Em adutos monofuncionais, a platina liga-se a uma única base nitrogenada, sendo uma espécie de aduto intermediário (DEANS, WEST, 2011). Os adutos intermoleculares formam-se a partir da ligação da platina com uma base nitrogenada e com um aminoácido, peptídeo ou proteína. Este tipo de aduto pode impedir o processo de transcrição e replicação do DNA, ocasionando alguns efeitos citotóxicos (SALERNO et al, 2016). Nos adutos interfita, a platina liga-se a duas bases nitrogenadas que estão localizadas em fitas opostas do DNA, formando arranjos do tipo 1,3-interfita (GONZALES et al, 2001; VIVAS, 2020). Em adutos intrafita, a platina se liga a duas bases nitrogenadas presentes na mesma fita de DNA, podendo dar origem a adutos do tipo 1,2 intrafita ou 1,3-intrafita (figura 6).

As ligações estabelecidas entre complexo-DNA levam à distorção da estrutura helicoidal do DNA, causando danos que impedem que a molécula realize os processos de transcrição e replicação. Estes danos podem levar à morte celular, seja pelo mecanismo de necrose ou apoptose (DE ALMEIDA et al, 2014).

Figura 6 - Adutos intrafita (a), interfita (b) e monofuncional, formados entre espécies oriundas da *cisplatina* e bases nitrogenadas do DNA.



Fonte: SOUZA (2011, p. 28).

2.5 Limitações no uso da cisplatina e desenvolvimento de novos quimioterápicos

Há dois problemas relacionados ao uso clínico da cisplatina: a resistência intrínseca ou desenvolvida e os severos efeitos colaterais.

A resistência desenvolvida à cisplatina foi atribuída, segundo Amable, a três mecanismos moleculares distintos: aumento no reparo do DNA, alteração da concentração de cisplatina em meio intracelular e inativação citosólica (AMABLE, 2016). A alteração do acúmulo de cisplatina ocorre por duas vias celulares distintas: a diminuição no processo de captação ou o aumento do processo da exportação – observou-se que células resistentes apresentam baixos níveis de cisplatina (GATELY, HOWELL, 1993). A inativação citosólica da cisplatina causa, conseqüentemente, a diminuição da reação com o DNA, produzindo menos danos e possibilitando a resistência e sobrevivência das células cancerosas ao tratamento. A forma primária de inativação da cisplatina se dá por meio da conjugação com a glutatona: o grupo tiol, uma base macia, interage com a platina, um ácido macio, formando uma ligação estável e ativando um mecanismo de proteção às células (SHRIVER, ATKINS, 2008). A segunda forma é por meio de ligação à metalotioneína, por um mecanismo similar: a metalotioneína é uma proteína intracelular com resíduos de cisteína, que contém grupos tiol, através dos quais a platina se coordena (MAIA; DEMICHELLI, 2005).

Os efeitos tóxicos da cisplatina incluem náuseas, vômitos, supressão da medula óssea (mielossupressão), neurotoxicidade e nefrotoxicidade, atribuídas justamente a interações da *cisplatina* com outras biomoléculas – proteínas e peptídeos (como a glutatona) (SOUZA, 2018; REEDIJK, 2003). Os efeitos colaterais podem ser minimizados por medidas clínicas complementares, tais como a pré e pós-hidratação via intravenosa, utilizando manitol ou dimetiltiouréia (REEDIJK, 2003; OUN et al, 2018; SOUZA, 2018).

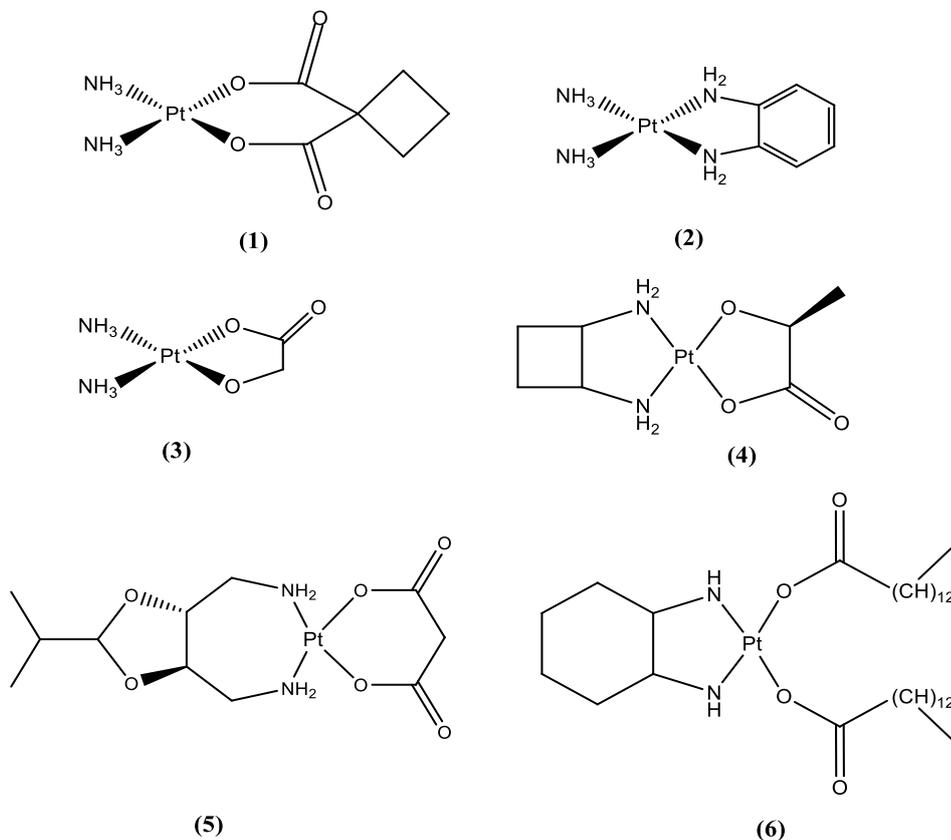
Buscando o aumento da eficácia superando os problemas descritos, novos complexos de platina foram sintetizados e avaliados quanto à sua capacidade antitumoral. Mais de 3000 compostos de platina já foram avaliados quanto às suas atividades citotóxica (LEBWOHL, CANETTA, 1998; WEISS, CHRISTIAN, 1993; VIVAS, 2024). Estes compostos foram sintetizados tendo como referência a geometria quadrado planar da cisplatina, e tendo como base dois requisitos: os grupos abandonadores, tais como o Cl^- , devem apresentar labilidade moderada (força de ligação intermediária com a platina(II)), enquanto os demais ligantes deveriam ser razoavelmente inertes, tais como aminas (SOUZA, 2018; VIVAS, 2024). Cinco novos compostos análogos a cisplatina, chamados de fármacos de segunda e terceira geração (Figura 7), foram aprovados para uso clínico, sendo eles: a carboplatina (1); a oxaliplatina (2),

disponível apenas em alguns países; a nedaplatina (3), lobaplatina (4) e heptaplatina (5), disponíveis para uso apenas no Japão, China e Coréia, respectivamente (NEVES, VARGAS, 2011).

A carboplatina, aprovada pelo FDA em 1985, apresenta o mesmo espectro de atividade da cisplatina com menos efeitos colaterais, mas não é eficaz no combate às células resistentes à cisplatina. (SOUZA, 2018). Carboplatina é usada no tratamento de cânceres de ovário e de pulmão. A oxaliplatina, fármaco de terceira geração aprovado pelo FDA em 2002, apresenta ausência de resistência cruzada com a cisplatina, além de um espectro de atividade mais amplo que a carboplatina. (DEO et al, 2018). Oxaliplatina é efetiva para o tratamento de câncer de cólon e cânceres gastrointestinais, os quais a carboplatina e a cisplatina tem baixa eficácia, e apresenta efeitos de nefrotoxicidade e mielossupressão reduzidos (COMELLA et al, 2009; SOUZA, 2021; DILRUBA, KALAYADA, 2016).

Maeda e colaboradores sintetizaram, em 1985, dezessete novos complexos lipossolúveis de platina que foram suspensos em lipidol (um óleo iodado usado como contraste em análises radiológicas) e testados na linhagem celular de leucemia L1210 (MAEDA, UCHIDA, SASAKI, 1986). No entanto, somente em 2009, um destes complexos, a miriplatina (6), foi aprovada para uso no tratamento de câncer hepatocelular no Japão. Este fármaco age inibindo o crescimento celular, formando adutos Pt-DNA e levando à apoptose, como a *cisplatina* (HANADA et al, 2009).

Figura 7 - Estruturas dos fármacos à base de platina aprovados para o uso clínico: carboplatina (1), oxaloplatina (2), nedaplatina (3) loboplatina (4), heptaplatina (5) e miriplatina (6).

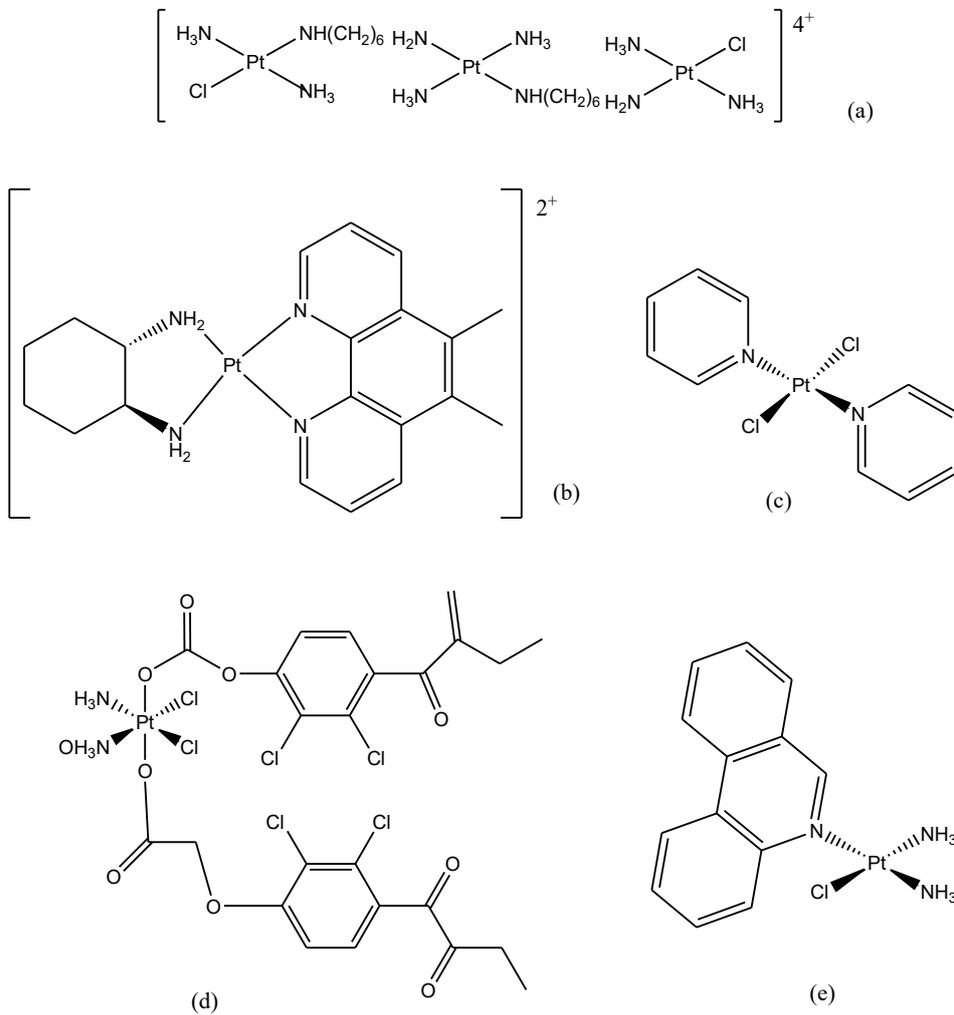


Fonte: adaptado de Hanada e colaboradores (2009).

Diversos grupos de pesquisa têm se dedicado ao estudo de complexos de platina(II) com estruturas distintas da *cisplatina*, que não seguem os requisitos básicos aplicados aos fármacos de segunda e terceira geração: os chamados complexos de platina não tradicionais. O desenvolvimento desses compostos visa aumentar a eficácia do tratamento, minimizando a possibilidade de interação da platina com outros nucleófilos em meio fisiológico, e, conseqüentemente, reduzir os efeitos adversos e a tolerância ao fármaco (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016). Estes complexos podem apresentar conformação *trans* e/ou estruturas polinucleares (GIBSON, 2019). Tais compostos ainda não foram aprovados para uso como medicamentos, mas já se encontram em estudos de fase clínica. Dentre estes, destacam-se compostos polinucleares, sintetizados por Nichollas Farrel e colaboradores, a exemplo do complexo trinuclear denominado BBR3464. Este composto apresentou eficácia superior à cisplatina mesmo em dosagens menores para osteossarcomas (SOUZA, 2021).

Uma outra estratégia empregada é a síntese de complexos de platina(IV), com configuração octaédrica d^6 de *spin* baixo, além de poderem ser mais solúveis em água e estáveis em meio ácido que os complexos de platina(II) (SOUZA, 2018; SOUZA, 2021). Tais características possibilitam que estes fármacos sejam administrados por via oral, e eles já se encontram em testes clínicos de fases I, II e III, em terapias combinadas para o tratamento de câncer de próstata (NDAGI, MHLONGO, SOLIMAN, 2017; TANAKA et al, 2011).

Figura 8 - Novos complexos de platina em testes clínicos: BBR3464 (a), Pt56MSS (b), trans-[PtCl₂(pyr)₂] (c), etacraplatina (d) e fenantriplatina (e).



Fonte: adaptado de Vivas (2024) e Monroe et al (2021).

Vários grupos de pesquisa têm estudado o potencial antineoplásico de complexos envolvendo outros centros metálicos, com o objetivo de superar os obstáculos encontrados para os complexos de platina. Metais como gálio, rutênio, cobre, índio, ouro, irídio, ósmio e complexos de lantanídeos (ou terras-raras) vem sendo estudados para aplicações médicas (MJOS, ORVIG, 2014). Em função das diferentes configurações eletrônicas, os metais podem se ligar a compostos bioativos, e apresentar baixa toxicidade, capacidade de vencer a resistência celular e seletividade para células cancerosas, compostos metálicos com núcleo diferente da platina têm se mostrado como promissores agentes antineoplásicos (VIVAS, 2024).

2.6 O gálio como agente antineoplásico

O gálio é o elemento químico de número atômico 31, que pertence ao grupo 13 da tabela periódica, de coloração branca prateada. Foi descoberto por Pau-Emile Boisbaudran em 1875 na França. Os íons de gálio(III) hidrolisam facilmente dentro de uma ampla faixa de *pH*, incluindo o *pH* fisiológico e formam espécies mono e polinucleares de hidróxido de gálio(III) (CHITAMBAR, 2016). Como os demais elementos pertencentes ao grupo 13 (boro, alumínio, índio, tálio e nihônio), o gálio possui três elétrons de valência, tendendo a formar íons com carga 3+. Em função da alta densidade de carga e do baixo raio iônico, o gálio(III) apresenta nuvem eletrônica pouco polarizável, e uma razão raio/carga muito significativa, por esta razão, é classificado como um ácido duro pela teoria de Pearson. Em função de tais características, possui maior afinidade por ligantes contendo átomos doadores duros, como oxigênio e nitrogênio (GREEN, WELCH, 1989; ROSÁRIO, 2021).

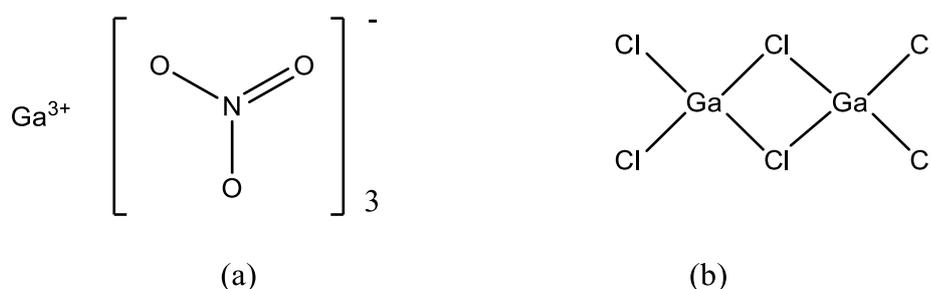
Os compostos de gálio são de grande interesse na clínica médica. Eles apresentam eficácia no tratamento de distúrbios de reabsorção óssea, além de atividade anti-inflamatória, antimicrobiana e imunossupressora (CHITAMBAR, 2017; SOUZA, 2018). As propriedades terapêuticas do gálio foram descobertas em 1950, a partir dos estudos de Dudley e colaboradores referentes ao efeito de radiogálio (^{72}Ga) em osteossarcomas. Observou-se que altas concentrações do isótopo se depositavam em áreas próximas ao tumor, o que despertou o interesse do uso do isótopo para o diagnóstico de tumores (DUDLEY, IMIRIE, 1950; CHITAMBAR, 2012; VIVAS, 2024). Estudos posteriores envolvendo alguns radionuclídeos de gálio demonstraram que o radioisótopo ^{67}Ga era uma ferramenta eficaz para o diagnóstico por imagem de tumores ósseos e de outros tipos de tecido. Este isótopo é utilizado atualmente em exames do tipo PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons computadorizada) (EDWARDS, C. L.; HAYES, 1970; EDWARDS CL, 1969). Outro radioisótopo de grande

interesse em exames diagnósticos é o ^{68}Ga , pois apresenta eficácia como radiomarcador em tecidos tumorais e tempo de meia-vida curto, o que possibilita que os exames de imagem sejam realizados repetidas vezes para a obtenção de imagens mais limpas e precisas e forneçam um diagnóstico mais assertivo (DUAN, IAGARU, 2022).

Em um estudo realizado na década de 1970 sobre as possíveis atividades biológicas dos metais do grupo 13, observou-se que sais de gálio, ao serem aplicados em tumores em camundongos, acumulavam-se e provocavam apoptose (HART, ADAMSON, 1971; ADAMSON, CANELLOS, SIEBER, 1975; BERNSTEIN, 1998;). Ao final da década, o nitrato de gálio passou por testes clínicos e foi aprovado para o tratamento de neoplasias em todo o mundo (FOSTER et al, 1986). Desde então, complexos e sais de gálio vêm sendo estudados em ensaios *in vitro*, *in vivo*, clínicos e pré-clínicos.

Nitrato de gálio(III) e cloreto de gálio(III) (Figura 9) são utilizados no tratamento de neoplasias do tipo linfomas, cânceres de bexiga e osteossarcomas. Estes compostos não são mielossupressores e não provocam resistência cruzada, e são candidatos como agentes terapêuticos quando outros quimioterápicos não forem efetivos, e em pacientes cuja contagem sanguínea esteja baixa (BERNSTEIN, 1998; CHITAMBAR, 2017; SOUZA, 2018; VIVAS, 2024).

Figura 9 - Estruturas do nitrato de gálio(III) (a) e cloreto de gálio(III) (B).



Fonte: adaptado de Chitambar (2018)

O gálio é o segundo metal a ser introduzido no tratamento do câncer, mas as toxicidades intrínsecas e a baixa biodisponibilidade de seus sais são empecilhos no tratamento à base desses quimioterápicos. Por isso, a busca por complexos de gálio(III) frente a seus sais têm tido destaque em pesquisas nos últimos anos. A grande vantagem do uso de complexos é o fato de os ligantes protegerem o íon metálico, minimizando a ocorrência de hidrólise.

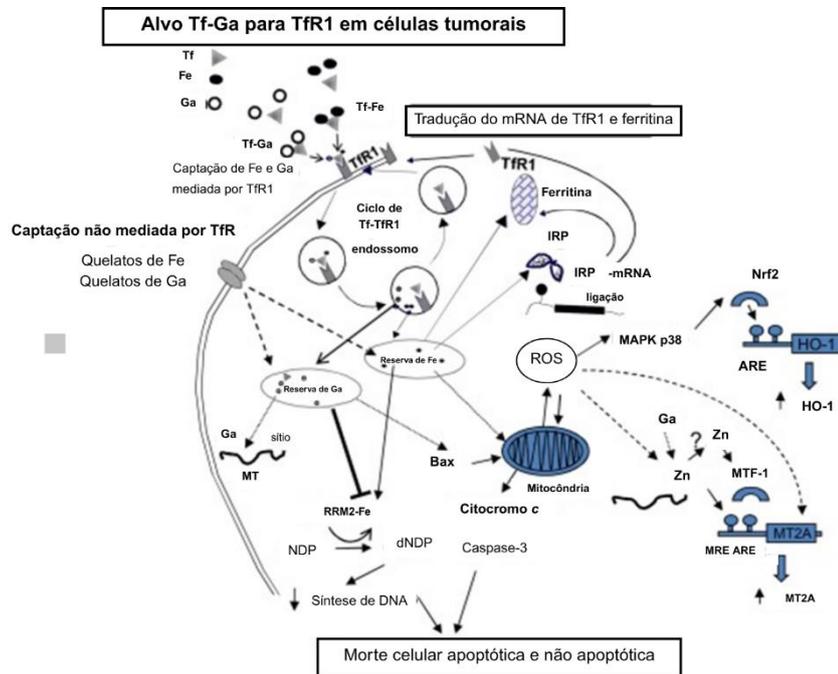
2.7 Mecanismo de ação e similaridade entre Ga(III) e Fe(III)

O gálio(III) não apresenta funções biológicas, e não existem dados fisiológicos que sugiram vias metabólicas descritas no organismo humano. Algumas de suas propriedades físico-químicas, como afinidade eletrônica, raio iônico, eletronegatividade, geometria de coordenação, relação carga/raio e afinidade por bases duras, são muito similares ao ferro(III). Tais propriedades justificam os efeitos farmacológicos do gálio(III) (CRUMBLISS; BANERJEE, 2021).

Em função dessas similaridades, o gálio(III) tem a capacidade de mimetizar o ferro(III) em sistemas biológicos, interagindo com diversas proteínas que dependem da ação do ferro. Em meio aquoso, o ferro é encontrado, normalmente, em dois estados de oxidação: Fe^{2+} (d^6) e Fe^{3+} (d^5), e seu potencial redox entre esses dois estados, $E^\circ = 0,771 \text{ V}$, *in vivo* permite que o ferro desempenhe uma gama extensa de atividades relacionadas ao metabolismo, que são finamente reguladas a fim de evitar efeitos citotóxicos (SHRIVER, ATKINS, 2008; ROSÁRIO, 2021). Porém, como o gálio(III) não é capaz de ser reduzido a um estado divalente, ao interagir com as proteínas, ocorre a inibição da atividade das mesmas, interferindo nas suas funções biológicas (FIRMINO et al, 2019).

O transporte de gálio(III) em meio intracelular ocorre por endocitose mediada pelo receptor de transferrina para se ligar a um receptor específico (TfR). A transferrina (Tr) é uma beta-globulina não heme, que media o transporte de ferro no plasma. A constante de ligação Tr-Fe é mais elevada em relação à ligação Tr-Ga, mas apenas cerca de 25-50% da Tr está ligada ao ferro(III), o que permite que ocorra a ligação Ga-Tr (SOUZA, 2018; JAKUPEC, KEPPLER, 2004). As células tumorais apresentam a característica de superexpressão de receptores da Tr, pois elas possuem uma demanda maior pelo ferro para viabilizar o seu crescimento. Por esta razão, o gálio é capaz de se acumular em tais células. A figura 10 ilustra o comportamento do gálio(III) em meio biológico (CHITAMBAR, 2012).

Figura 10 - Captação e alvos intracelulares do gálio, via de transporte mediado pela Tf e mecanismos de morte celular induzidos pelo gálio.



Fonte: Chitambar (2016).

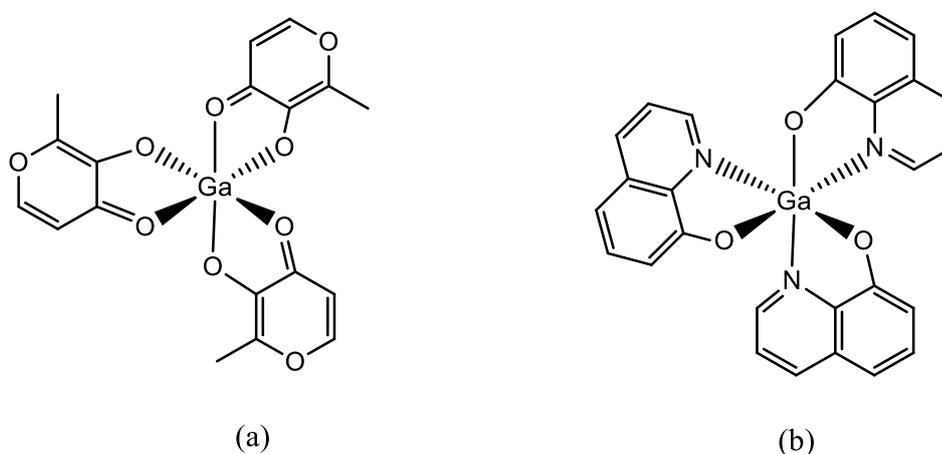
No meio intracelular, o gálio também pode inibir o processo de duplicação do DNA a partir da interrupção da atividade da ribonucleotídeo-redutase (RDR). O gálio(III) substitui o ferro(III) em um radical tirosila presente na subunidade R2 da RDR. Em função da proliferação acelerada das células tumorais, a enzima RDR encontra-se muito ativa nessas células, e por isso, é um alvo potencial do gálio (CHITAMBAR, 2012; VIVAS, 2024). Estudos de Sun e colaboradores, 2023, apontam que o gálio é capaz de atuar em diversos processos celulares, induzindo apoptose em algumas linhagens celulares.

2.8 Compostos de gálio como candidatos quimioterápicos

Os sais de gálio são de extrema importância na clínica médica. Assim como o nitrato de gálio, o cloreto de gálio apresenta atividade antitumoral, mas existem limitações quanto ao seu uso. Em meio fisiológico, gálio(III) sofre hidrólise, e no plasma sanguíneo, forma-se o íon tetrahidroxigalato(III), e a concentração de gálio não excede 1 μM . Acredita-se que o tetrahidroxigalato(III) seja o responsável pela nefrotoxicidade dos sais de gálio (SOUZA, 2018; BERNSTEIN, 1998; COLLERY et al, 2002).

Por esta razão, diversos complexos de gálio contendo ligantes quelatos têm sido sintetizados, buscando aumentar a biodisponibilidade do gálio e possibilitar a administração oral destes compostos. Ainda em testes de triagem clínica, alguns complexos já se mostraram bastante promissores: *tris*(3-hidróxi-2-metil-4H-piran-4-onato)gálio(III), o maltolato de gálio, e *tris*(8-hidroxiquinolinato)gálio(III) ou KP46 (Figura 10). Existem também vários compostos de gálio coordenados com tiossemicarbazonas, que também apresentam atividade antitumoral (BERNSTEIN et al., 2000; SILVA, 2007; VIVAS, 2024).

Figura 11 - Estrutura do maltoato de gálio (a) e KP46 (b).



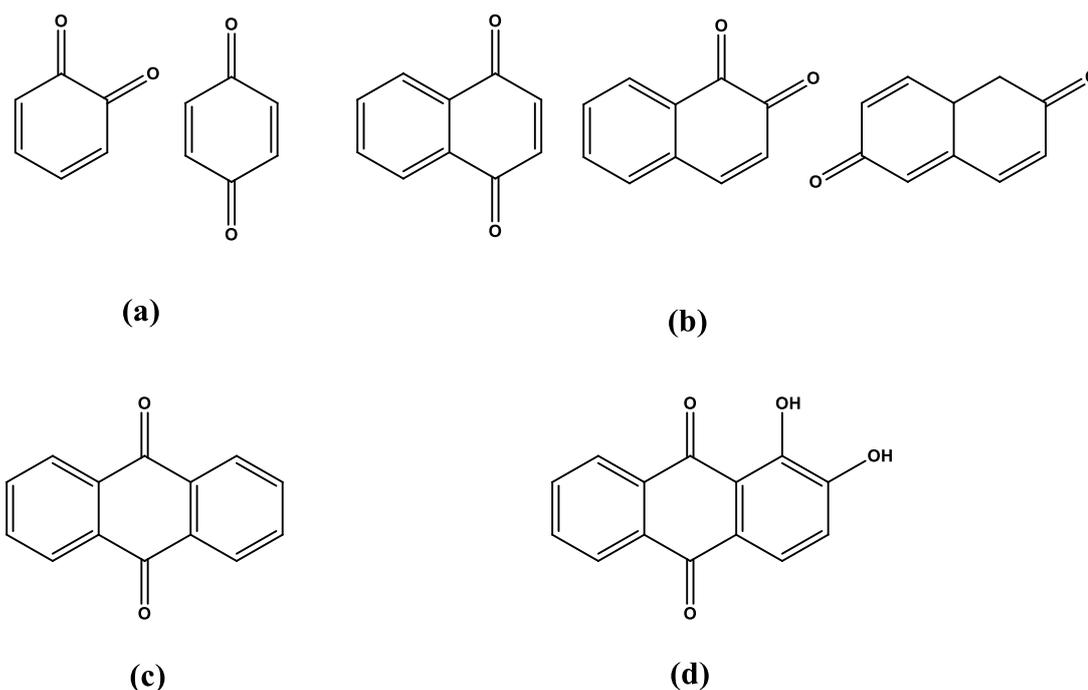
Fonte: adaptado de Bernstein e colaboradores (2000).

2.9 Antraquinonas e sua atividade biológica

As quinonas são uma família de metabólitos secundários de extrema importância para vegetais superiores (gimnospermas e angiospermas), líquens, algas e bactérias. A partir de estudos farmacológicos, uma série de propriedades biológicas das antraquinonas já foram descritas, com destaque para atividade antimicrobiana e inibidora da reparação celular (CORRÊA, 2014). Com relação às suas estruturas moleculares, as quinonas são compostos dicetônicos, caracterizados por esqueletos carbônicos com estruturas aromáticas. Elas são subdivididas de acordo com o sistema aromático: benzoquinonas – contendo um anel benzênico (Figura 11 (a)); naftoquinonas – contendo um anel naftalênico (Figura 11(b)) e antraquinonas – contendo um anel antracênico ou angular (Figura 11 (c)). Em função de sua estrutura ressonante, as antraquinonas possuem coloração intensa, e são utilizadas industrialmente como

corantes naturais. A alizarina, como exemplo, (Figura 11(d)) é utilizada desde a antiguidade para a obtenção de pigmento vermelho (DE MELO et al, 2006).

Figura 11 - Estrutura geral das benzoquinonas (a), naftoquinonas (b), antraquinonas (c) e alizarina (d)



Fonte: Corrêa (2014).

Uma propriedade biológica que desperta grande interesse é a ação citotóxica das antraquinonas, o que permite seu uso como agente antineoplásico. Acredita-se que a citotoxicidade das antraquinonas esteja relacionada à sua planaridade, o que permite a intercalação ao DNA e a inibição da enzima topoisomerase (TIAN, WANG, LI, HOU, 2020).

As dihidroxiantraquinonas compreendem o grupo mais importante das antraquinonas, por sua ampla utilização na indústria de corantes e como princípio ativo de vários fármacos (CHEUK et al, 2015). 1,4-dihidroxiantraquinona ou quinizarina, é uma estrutura constituinte do esqueleto base de diversos fármacos antineoplásicos, tais como doxorrubicina, daunorrubicina e adriamicina (CORRÊA, 2014).

Apesar de possuírem diversos efeitos biológicos, as antraquinonas são compostos cardiotóxicos, nefrotóxicos e hepatotóxicos, o que limita seu uso como agentes antineoplásicos. Estudos em andamento tem buscado minimizar os efeitos tóxicos em humanos (ZHAO, ZHENG, 2023).

A estratégia de coordenar antraquinonas a compostos metálicos que também apresentem ação antitumoral busca a formação de compostos com elevado efeito citotóxico frente às células cancerosas, buscando melhorar o tratamento de pacientes oncológicos. Tendo em vista tais pontos, este trabalho foi desenvolvido buscando aliar as propriedades antineoplásicas de uma antraquinona: o ácido 3,4-dihidroxi-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2-sulfônico (NaH_2L_1) com o cátion metálico gálio(III), a fim de formar um composto com maior biodisponibilidade e elevado efeito terapêutico.

3 MATERIAIS

3.1. Reagentes e solventes

Todos os solventes e reagentes empregados neste trabalho são de grau analítico e não foram submetidos a nenhum procedimento de purificação prévia. Em todas as sínteses utilizou-se água deionizada. Detalhes sobre a marca e o lote de cada reagente e solvente utilizados estão disponíveis na Tabela 1.

Tabela 1 - Alguns dados físico-químicos de reagentes e solventes utilizados

Reagentes / Solventes	Fórmula Química	Marca / Lote
Ácido Acético	CH_3COOH MM = 60,05 g mol ⁻¹	Sciavicco / (31834A)1608010
Álcool Etílico (Etanol)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ MM = 46,07 g mol ⁻¹	Sciavicco / 1408074
Alizarina Sódica (NaH_2L_1)	$\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NaO}_7\text{S}$ MM = 342,26 g mol ⁻¹	Vetec / 0506781
Cloreto de cálcio dihidratado	$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ MM = 147,01 g mol ⁻¹	Vetec / 1204022
Cloreto de potássio	KCl MM = 74,55 g mol ⁻¹	Sicalab / S. D.
Cloreto de magnésio	$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ MM = 203,30 g mol ⁻¹	Synth / 215756
Cloreto de sódio	NaCl MM = 58,44 g mol ⁻¹	Vetec / 0503990

Clorofórmio	CHCl ₃ MM = 119,38 g mol ⁻¹	Synth / S.D.
DNA de timo de bezerro	-	Sigma / SLBW1517
Metanol	CH ₃ OH MM = 32,04 g mol ⁻¹	Fmaia / BQ82309
Nitrato de gálio(III) hidratado	Ga(NO ₃) ₃ .xH ₂ O MM = 255,74 g mol ⁻¹	Sigma - Aldrich / MKCP6401
2,2'-bipiridina	C ₁₀ H ₈ N ₂ MM = 156,18 g mol ⁻¹	Vetec / DCBD2031V
Dimetilsulfóxido	(CH ₃) ₂ SO MM = 78,13 g mol ⁻¹	Neon / CAS N° 67-68-5
N,N-dimetilformamida	HCON(CH ₃) ₂ MM = 73,09 g mol ⁻¹	Neon / CAS N° 68-12-2

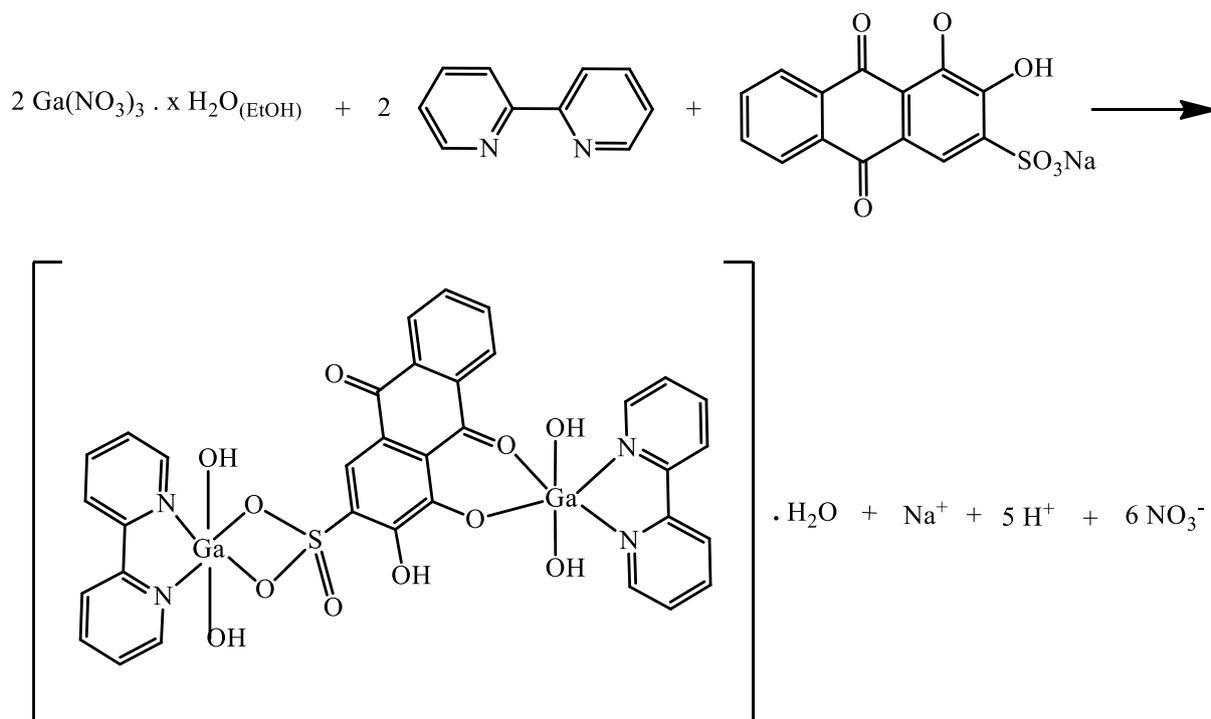
4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.2 Síntese do Complexo 1

Para a síntese do complexo **1**, uma solução de bpy (0,094 g, 0,6 mmol, dissolvidos em 5 mL de EtOH) foi adicionada lentamente e sob agitação a uma solução de Ga(NO₃)₃.xH₂O (0,155 g, 0,6 mmol, dissolvidos em 5,0 mL de EtOH). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 2 horas, seguida da adição lenta e sob agitação de uma solução de alizarina sódica, NaH₂L₁ (0,1371 g, 0,4 mmol, dissolvidos em 10 mL de água destilada e acidificada com cerca de 1 mmol de ácido acético glacial). A mistura foi mantida sob refluxo e agitação por mais 2 horas. O sistema foi armazenado sob refrigeração por 7 dias e, em seguida, filtrado. O precipitado obtido vermelho carmim foi lavado com água destilada e EtOH gelado, submetido à secagem em temperatura ambiente e armazenado em dessecador.

Rendimento: 42,86 %

Figura 12 - Representação para a síntese do complexo **1**, $[\text{Ga}_2(\text{OH})_4(\text{bpy})_2(\text{HL}_1)] \cdot \text{H}_2\text{O}$



Fonte: Autoria própria.

5 INSTRUMENTOS E MÉTODOS

5.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho para o complexo e seus ligantes foram registrados em um equipamento Shimadzu, modelo 6 IRPrestige 21, localizado no Campus Gameleira do CEFET-MG. O método utilizado foi de reflectância total atenuada (ATR) abrangendo a faixa de 4000 a 400 cm^{-1} .

5.2 Espectroscopia de absorção atômica

A porcentagem de gálio no complexo foi determinada com auxílio do espectrofotômetro de absorção atômica Hitachi – modelo Z8200 do Departamento de Química da UFMG.

5.2 Espectrofotometria na região do ultravioleta e visível

Os espectros eletrônicos foram registrados em um espectrofotômetro duplo feixe Shimadzu UV-2600I no Campus Gameleira do CEFET - MG. As análises foram realizadas em

cubetas de quartzo com 1,0 centímetro de caminho óptico. Os complexos foram dissolvidos em uma mistura de solventes contendo DMSO:H₂O, na proporção 1:1.

5.3 Análises condutimétricas

A condutividade do complexo **1** foi determinada utilizando um condutivímetro portátil da marca SCHOTT, modelo Handylab LF1. Foi preparada uma solução do complexo na concentração de 1×10^{-3} mol L⁻¹ em DMF ($\Lambda = 1,42$ μ S/cm). A análise foi realizada após a calibração do equipamento com uma solução padrão de cloreto de potássio ($\Lambda = 1024$ μ S/cm) à temperatura de 25 °C.

5.5 Determinação da constante de afinidade DNA-complexo

A interação de **1** com DNA de timo de bezerro (*ct*-DNA) foi investigada por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis. A solução, em DMSO, do complexo foi ressuspendida em tampão HEPES isotônico ([HEPES] = 20 mmol L⁻¹; [NaCl] = 132 mmol L⁻¹); [KCl] = 3,5 mmol L⁻¹; [CaCl₂] = 1,0 mmol L⁻¹; [MgCl₂] = 0,5 mmol L⁻¹; pH 7,2). A solução de *ct*-DNA, também preparada em tampão HEPES isotônico, teve sua concentração em DNA por nucleotídeos determinada com base no espectro UV-Vis utilizando a Lei de Lambert-Beer em $\lambda = 260$ nm ($\epsilon = 6600$ L mol⁻¹ cm⁻¹). À solução de **1** foram adicionadas concentrações crescentes de *ct*-DNA e os espectros registrados. A Tabela 2 apresenta a concentração inicial de complexo e a maior razão molar [*ct*-DNA]:[**1**] alcançada. A faixa de concentrações de DNA utilizada será detalhada na discussão dos resultados. A absorbância do DNA foi subtraída pela adição de quantidades iguais de *ct*-DNA na solução do complexo e na solução referência.

Tabela 2 - Concentração da solução usada para o complexo **1**, na interação com o DNA, e a maior razão molar [*ct*-DNA]:[**1**] atingida

Complexo	Concentração do complexo	Razão máxima entre [<i>ct</i> -DNA]:[1]
[Ga ₂ (OH) ₄ (bpy) ₂ (L ₁). H ₂ O	$4,0 \times 10^{-4}$	3:5

5.6 Ensaio de viabilidade celular

Os ensaios de citotoxicidade, método MTT, foram realizados no Laboratório de Biologia Celular, grupo de pesquisa da professora Luciana Maria Silva, auxiliados pela discente

Lorrayne Guimarães Martins, na Fundação Ezequiel Dias (FUNED). Em uma placa de 96 poços, a ressuspensão celular contendo a linhagem Hs 578 T (carcinoma mamário triplo negativo) foi semeada na concentração de 1×10^4 células por poço em meio enriquecido com CSC (células-tronco do câncer).

As soluções estoques foram preparados a partir da diluição de soluções concentradas dos complexos (1×10^{-2} mol L⁻¹) em DMSO. As soluções concentradas foram diluídas em água de modo que a concentração de DMSO não ultrapassasse 1%, obtendo-se novas soluções estoque na concentração 1×10^{-4} mol L⁻¹. Testes controle de solvente foram realizados a partir da incubação das células com solução de 1% de DMSO, e verificou-se que o crescimento e a viabilidade celular não foram afetados. Testes controle de morte foram realizados a partir da incubação das células com solução de 3% de peróxido de hidrogênio. Testes controle de vida foram realizados. As placas foram incubadas em estufa, a 37 °C com 5% de CO₂, por 72 horas. As placas foram observadas ao microscópio para demonstrar a formação de cristais de formazan. Após a aspiração do meio de cultura contendo MTT, foram adicionados 50 µL de DMSO. As absorbâncias foram medidas a 550 nm usando um espectrofotômetro Reader Synergy H1 Hybrid Reader (Biotek). Os cálculos foram realizados em planilha construída no software *Excel*.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

O complexo e seus ligantes foram avaliados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, a fim de identificar os sítios de coordenação. Os espectros obtidos para os ligantes livres: NaH₂L1 e bpy e para o complexo são mostrados nas figuras 13, 14 e 15, respectivamente. A Tabela 3 apresenta as atribuições de algumas frequências, em cm⁻¹, das bandas características dos grupos funcionais dos compostos. As atribuições foram feitas baseando-se nos trabalhos de Vivas (2024), Alves (2025), Souza (2018), Justino e colaboradores (2023).

A banda em 1635 cm⁻¹ observada no espectro de NaH₂L1 foi atribuída aos estiramentos axiais da ligação 9C=O, e a banda em 1654 cm⁻¹, atribuído ao estiramento da ligação 10C=O. A formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo 9C=O e a primeira hidroxila, 1-OH, bem como o ambiente ligante, justificam o aparecimento de duas bandas. O estiramento assimétrico do grupo -SO₃ pode ser observado em 1165 cm⁻¹, e o estiramento simétrico, em 1066 cm⁻¹ (JUSTINO et al, 2023). No espectro da bpy, a banda em 1450 cm⁻¹,

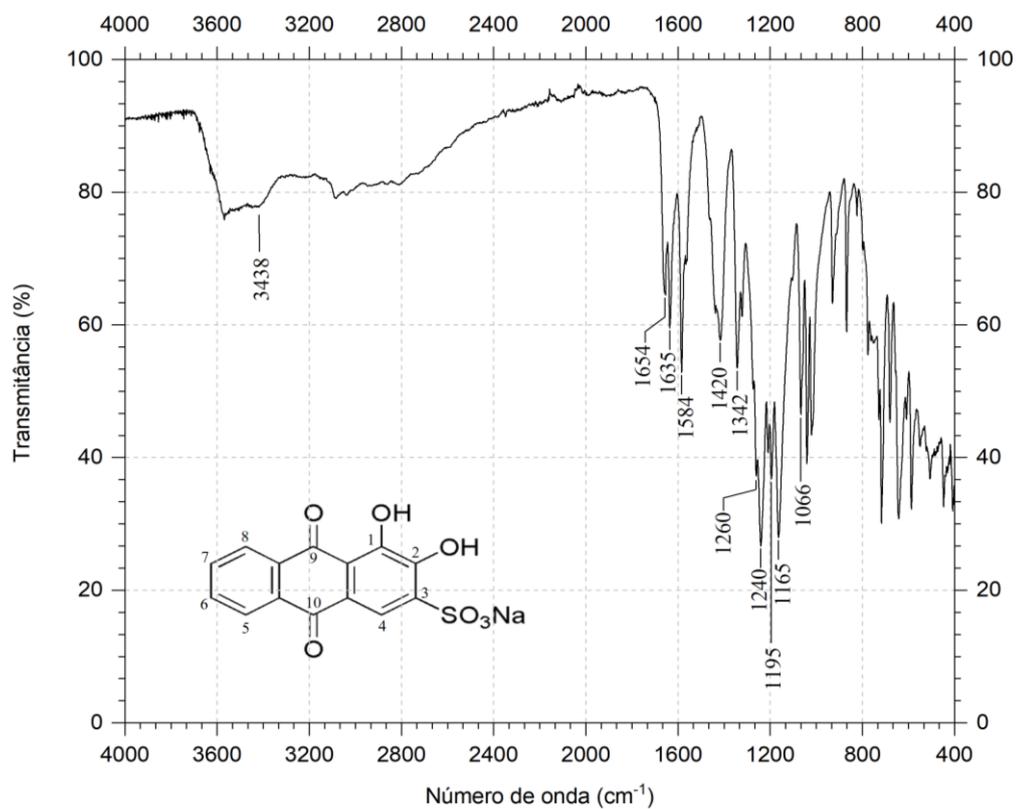
apesar de conter estiramentos C-C dos sistemas aromáticos, apresenta contribuição mais significativa do estiramento C=N. A bpy exibe também uma banda em 3062 cm^{-1} , decorrente do estiramento C-H (SOUZA, 2018).

No espectro do complexo **1**, observa-se 2 bandas características do estiramento C=O, em 1643 cm^{-1} e 1518 cm^{-1} . A banda em 1643 cm^{-1} foi atribuída à vibração da carbonila livre, e a banda em 1518 cm^{-1} , à carbonila coordenada. O deslocamento para menor frequência observada para a carbonila coordenada ocorre em função da ligação estabelecida com o íon metálico, que enfraquece a ligação C=O. A coordenação ao grupo $-\text{SO}_3^-$ foi atribuída ao deslocamento das bandas referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico S=O, respectivamente: 1165 cm^{-1} para 1154 , e 1066 cm^{-1} para 1018 cm^{-1} . A presença de grupos hidróxido e de H_2O de hidratação podem ser evidenciados pela banda alargada centrada em 3350 cm^{-1} atribuída ao estiramento H–O. Já as bandas em torno de 3100 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento C–H presentes nos anéis aromáticos, seja da quinona, seja da bpy.

Tabela 3 - Atribuição de frequências (cm^{-1}) na região do infravermelho ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) dos ligantes NaH_2L_1 , bpy e do complexo **1** ($[\text{Ga}_2(\text{OH})_4(\text{bpy})_2(\text{HL}_1)] \cdot \text{H}_2\text{O}$).

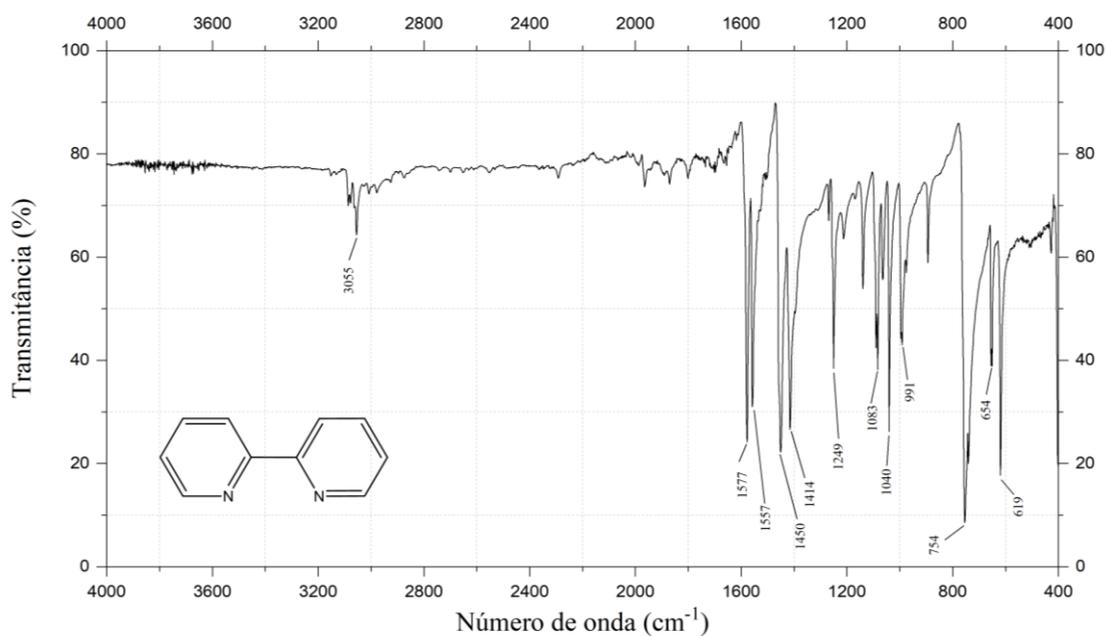
Composto	Frequência dos estiramentos em cm^{-1}				
	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{SO}_3)$	$\nu(\text{C-H})$
NaH_2L_1	-	1654 1635	-	1165 1066	
bpy	-	-	1450	-	3052
1	3350	1643 1518	1446	1154 1018	3100

Figura 13 - Espectro vibracional na região do infravermelho (4000 a 400 cm^{-1}) de $\text{NaH}_2\text{L1}$



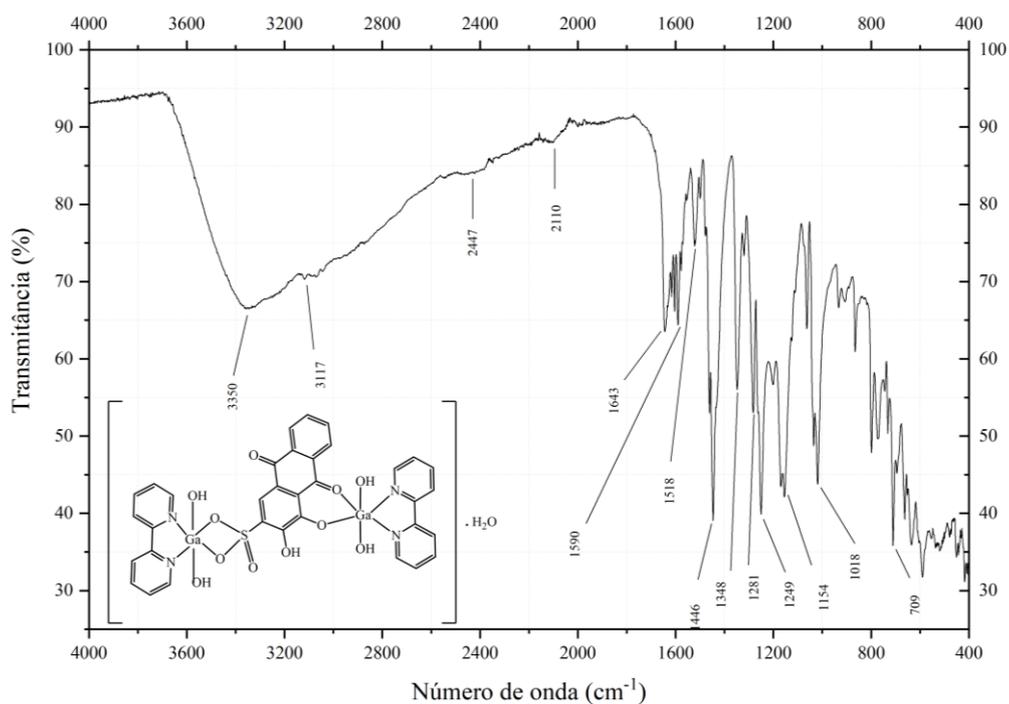
Fonte: autoria própria

Figura 14- Espectro vibracional na região do infravermelho (4000 a 400 cm^{-1}) da bpy



Fonte: autoria própria.

Figura 15 - Espectro vibracional na região do infravermelho (4000 a 400 cm^{-1}) de **1**

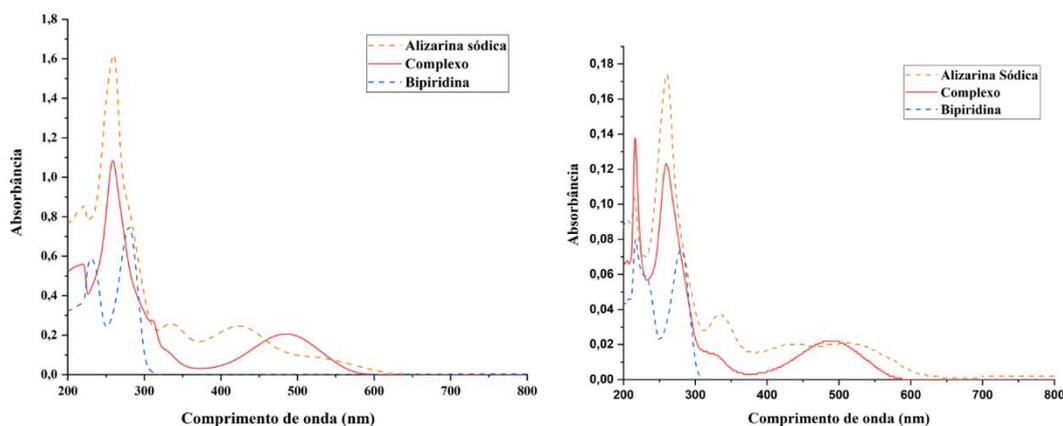


Fonte: autoria própria.

6.2 Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-Visível

A fim de investigar o comportamento de **1** em solução, foram registrados os espectros de absorção na região do UV-vis dos ligantes livres e do complexo. As amostras foram preparadas nas concentrações $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e analisadas em varreduras na faixa de 200–800 nm. Os resultados obtidos são apresentados na **Figura 16**.

Figura 16 - Espectros eletrônicos em solução de H₂O:DMSO (1:1) de **1** e NaH₂L1 e bpy, nas concentrações 1×10^{-4} mol L⁻¹ (esquerda) e 1×10^{-5} mol L⁻¹ (direita).



Fonte: autoria própria.

Ligantes nitrogenados como a bpy exibem bandas muito intensas em torno de 270 nm, que podem ser atribuídas a transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ (BRATERMAN; SONG; PEACOCK, 1992; SILVA et al., 2011). Tais transições destacam-se por seus altos coeficientes de absorvidade molar, uma vez que as regras de seleção de Laporte e de *spin* são obedecidas.

Observa-se, para a antraquinona livre, uma banda em torno de 426 nm, associada a transições $\pi \rightarrow \pi^*$, uma banda em torno de 329 nm associada a transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$, e uma banda intensa em torno de 260 nm associada a transições do tipo $n \rightarrow \sigma^*$. Tais bandas, considerando o efeito solvatocrômico que ocorre em DMSO, são relatadas também por Raković e colaboradores (2014). As bandas observadas nas antraquinonas são bastante sensíveis, podendo sofrer deslocamentos batocrômicos ou hipocrômicos, associados tanto à desprotonação dos grupos fenólicos quanto à coordenação a íons metálicos (PEREIRA et al, 1993).

A análise da Figura 16, revela uma banda de absorção de **1** em 485 nm, evidenciando um deslocamento batocrômico em relação à antraquinona livre. Esse deslocamento corrobora com a desprotonação do ligante e sua coordenação ao centro metálico. A banda em 260 nm foi atribuída a transferência de carga do ligante para o centro metálico. Em relação à bpy, observa-

se, no complexo, o efeito hipercrômico em relação ao ligante livre. Este efeito pode ser interpretado como um aumento do coeficiente de absorvidade molar (ϵ), relacionado a uma maior deslocalização de elétrons em **1** em relação ao ligante livre (WAKSMAN et al, 2016; SANTOS et al, 2021). A hiperchromia observada é um indício da complexação da bpy ao centro metálico. O comprimento de onda máximo associado as transições eletrônicas nos ligantes livres e em **1**, bem como os coeficientes de absorvidade molar para cada uma das transições são mostrados na tabela 4.

Tabela 4 - Comprimentos de onda máximo e coeficientes de absorvidades molares associados as bandas de maior intensidade, na região do UV-Vis (200–800 nm) dos ligantes, NaH₂L₁, bpy, e do complexo.

Composto	λ máximo (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
bpy	230	5,84×10 ³
	280	7,94×10 ³
NaH ₂ L ₁	260	1,62×10 ⁴
	334	2,59×10 ³
	426	2,47×10 ³
1	220	5,60×10 ³
	260	1,08×10 ⁴
	311	2,74×10 ³
	485	2,06×10 ³

6.3 Análise condutimétrica e absorção atômica

A Tabela 5 apresenta os resultados encontrados para as medidas condutimétricas e teor de gálio do complexo **1**. O valor obtido para a análise condutimétrica evidenciam que este complexo é um não eletrólito (GEARY, 1971). Além disso, o teor de gálio obtido apresenta desvio inferior a 1%, corroborando com a estrutura proposta.

Tabela 5 - Dados calculados/experimentais obtidos para a análise por absorção atômica e condutimétrica de **1**.

Complexo	% Ga Exp. (%Ga Calc.)	$\Lambda / \mu\text{S cm}^{-1}$
[Ga ₂ (OH) ₄ (bpy) ₂ (HL ₁)] · H ₂ O MM = 856,12 g mol ⁻¹	16,58 16,29	24,9

6.4 Determinação da constante de afinidade DNA-complexo

Investigou-se a interação de **1** com o *ct*-DNA por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis, uma vez que o DNA é considerado o alvo intracelular primário dos antitumorais.

O espectro de absorção na região do UV-Vis da solução do complexo, na ausência e presença de concentrações crescentes de *ct*-DNA, é apresentado na **Figura 17**. A **Tabela 6** apresenta a concentração inicial de **1** e a faixa de concentração *ct*-DNA usada no experimento.

A adição crescente de *ct*-DNA provocou um efeito hipocrômico ($\lambda = 489 \text{ nm}$), indicando que houve a formação de complexos ternários com o DNA. A força de ligação estabelecida entre **1** e o DNA foi avaliada a partir do cálculo da constante de ligação, determinada conforme a equação:

$$\frac{[DNA]}{\varepsilon_a - \varepsilon_f} = \frac{[DNA]}{\varepsilon_b - \varepsilon_f} + \frac{1}{K(\varepsilon_b - \varepsilon_f)}$$

Onde:

[DNA] = concentração, em mol L⁻¹, de DNA por nucleotídeo;

ε_a = razão entre a absorbância e concentração do complexo;

ε_f = coeficiente de absorvidade molar do complexo livre;

ε_b = é o coeficiente de absorvidade molar do complexo em sua forma totalmente ligada.

O valor da constante K pode ser obtido a partir da razão inclinação / intercepto, obtidos pelo gráfico de $[DNA] / (\varepsilon_a - \varepsilon_f)$ versus [DNA].

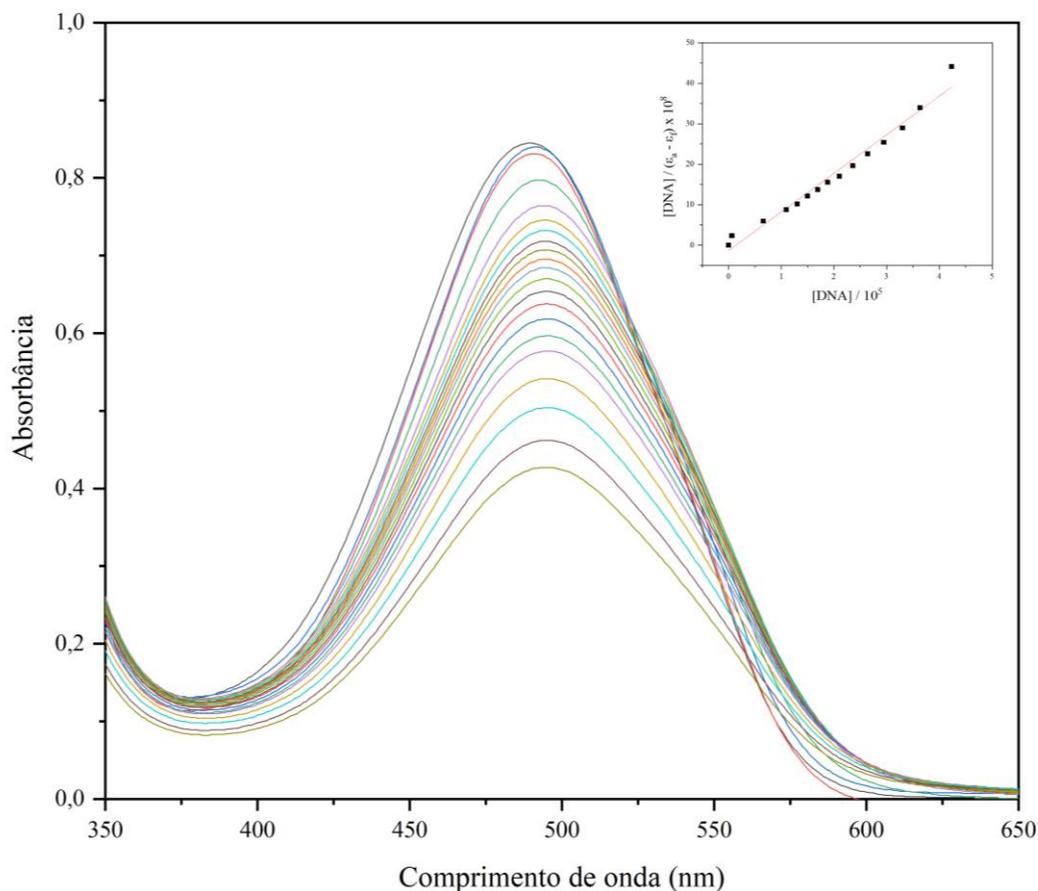
O valor da constante de ligação **1**-DNA foi de $1,7 \times 10^4$. São descritos na literatura valores de constante de afinidade [complexos de gálio][DNA] dessa ordem de grandeza

(BECKFORD et al, 2016; SOUZA, 2018). Um complexo de gálio(III) descrito por Alves (2025), contendo a alizarina sódica e fenantrolina como ligantes, teve constante de afinidade [complexo][DNA] igual a $1,61 \times 10^6$. Estudos realizados por Segura (2014) demonstraram que, complexos com estrutura similar, que contém bipyridina ou fenantrolina na esfera de coordenação, respectivamente, apresentam atividades biológicas distintas, sendo que os complexos contendo fenantrolina costumam apresentar maiores valores de constantes de afinidade, quando comparados àqueles que contém bipyridina na esfera de coordenação.

Tabela 6 - Concentração da solução inicial do complexo, faixa de concentração de DNA e valor da constante de afinidade complexo–DNA usados no estudo da interação de **1** com o *ct*-DNA por espectroscopia de absorção na região do UV–Vis

Complexo	Concentração do complexo / mol L ⁻¹	Faixa de concentração do <i>ct</i> -DNA / mol L ⁻¹	Valores das Constantes de ligação complexo–DNA
[Ga ₂ (OH) ₄ (bpy) ₂ (HL ₁)]·H ₂ O	4×10^{-4}	$0 - 6,1 \times 10^{-5}$	$1,7 \times 10^4$

Figura 17 - Espectro de absorção na região do UV-Vis da solução $4,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ de **1** e concentrações de DNA variando de 0 a $6,1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em tampão HEPES isotônico –
Requadro: $[\text{DNA}] / (\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[\text{DNA}]$.



Fonte: autoria própria.

6.5 Ensaio de viabilidade celular

Estudou-se o efeito do complexo **1** na viabilidade celular. Esse estudo foi realizado pelo método MTT, que baseia-se na capacidade de células viáveis reduzirem o sal de tetrazólio MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio brometo) a um produto insolúvel de coloração roxa, o formazan, através da ação de enzimas mitocondriais, em especial a enzima succinato desidrogenase (FOTAKIS, TIMBRELL, 2006). O estudo foi realizado utilizando esferoides tumorais da linhagem Hs 578-T. A utilização de esferoides neste ensaio permite uma avaliação funcional mais próxima de tumores reais *in vivo* (BROCHADO et al., 2023). Apenas uma replicata biológica foi utilizada e outras duas replicatas de células-modelo.

Foram construídas curvas para avaliar o comportamento de **1** na linhagem Hs 578-T. Em cada concentração, verificou-se um efeito distinto. Inicialmente, o comportamento foi

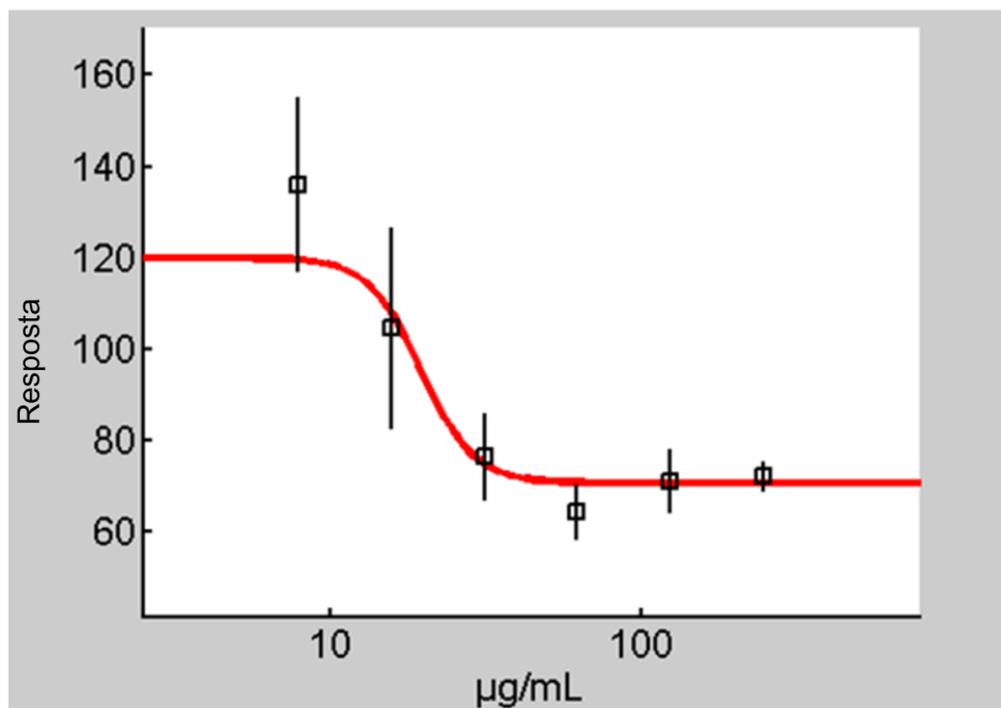
avaliado variando a concentração de 7,81–250,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os dados oriundos desta análise estão compilados na Tabela 7.

Tabela 7 – Dados referentes aos resultados obtidos no ensaio MTT, variando a concentração de **1** entre 7,81–250,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Amostra / Controles	Complexo 1						C.V.	C.M.	C.S.
	7,81	15,63	31,25	62,50	125,00	250,00	Controle de vida	Substância CM (conc)	Solvente (conc)
Abs ₅₅₀ (replicatas)	0,39	0,33	0,17	0,15	0,17	0,19	0,23	0,08	0,25
	0,36	0,24	0,22	0,17	0,18	0,19	0,28	0,10	0,26
	0,30	0,23	0,19	0,18	0,20	0,18	0,26	0,07	0,24
Abs ₅₅₀ média	0,35	0,27	0,20	0,17	0,18	0,19	0,26	0,08	0,25
SD	0,05	0,06	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01
% Sobrevida (replicatas)	153,12	129,74	67,40	58,44	65,45	72,86	100,00	32,34	97,01
	139,48	93,12	86,10	64,68	69,35	75,19	100,00	37,40	100,13
	115,71	91,17	75,58	70,13	78,70	68,96	100,00	27,27	94,29
% Sobrevida média	136,10	104,68	76,36	64,42	71,17	72,34	100,00	32,34	97,14

Estes dados foram tratados no programa *Dr Fit*, a fim de calcular a IC₅₀. Nessa faixa de concentração, o complexo **1** não apresentou um valor de IC₅₀. No entanto, observa-se uma boa curva dose-resposta (Figura 18), e um comportamento homogêneo entre as replicatas. Além disso, a análise gráfica permite observar que a viabilidade celular foi afetada, mesmo em baixas doses do composto, provocando morte celular de cerca de 36 % das células. É válido ressaltar que o contato célula-célula mais intenso favorece a formação de um microambiente protetor, por estarem aderidas umas às outras ou à matriz extracelular. Este microambiente protege as células internas da indução de apoptose, dificultando a ação de agentes citotóxicos (Nunes et al., 2019).

Figura 18 - Inibição do crescimento celular em função da concentração de **1** intracelular, após incubação das células Hs 578-T por 72 horas.



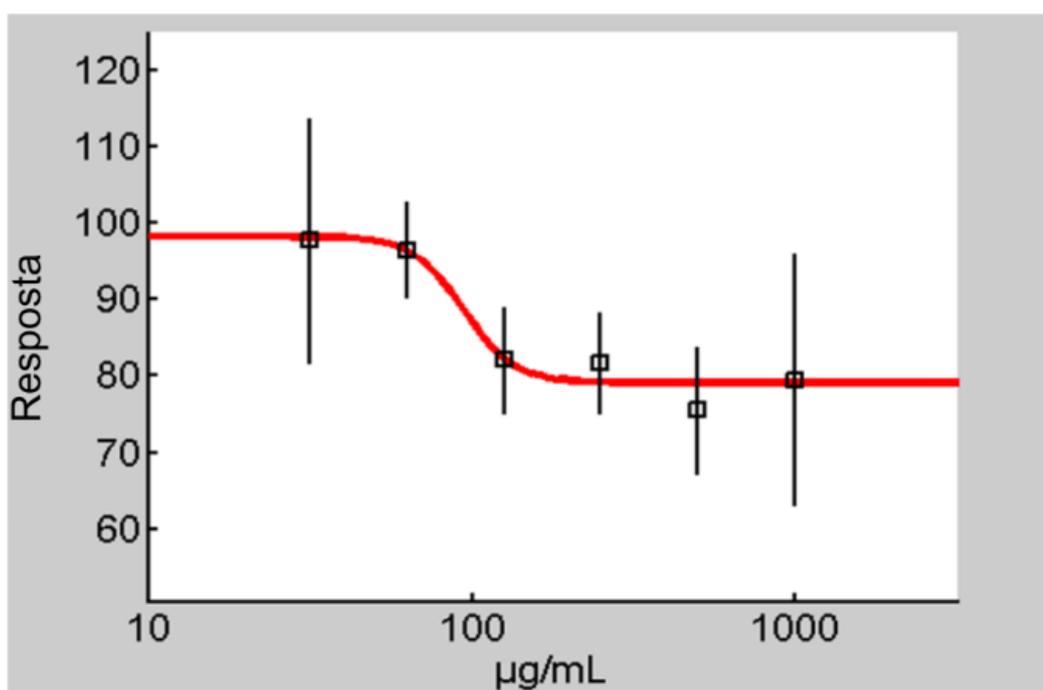
Fonte: autoria própria (*Dr Fit*)

Um estudo variando a concentração de 31,5–1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ também foi realizado. Os dados referentes a este ensaio estão compilados na Tabela 8. Nessa faixa, também não foi possível calcular a IC_{50} de **1**. No entanto, também se observa uma boa curva de dose-resposta nessa faixa de concentração (Figura 19). Algo interessante a ser notado é que menores concentrações de **1** induzem valores maiores de morte celular, dando indícios de que outros mecanismos devem ser estudados para avaliar diferentes mecanismos de ação do complexo, como ensaios de migração e capacidade de inibição no crescimento (BARROS, 2024).

Tabela 8 - Dados referentes aos resultados obtidos no ensaio MTT, variando a concentração de **1** entre 31,25–1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Amostra / Controles	Complexo 1 ($\mu\text{g/mL}$)						C.V.	C.M.	C.S.
	31,25	62,5	125	250	500	1000	Controle de vida	Substância CM (conc)	Solvente (conc)
Abs ₅₅₀ (replicatas)	0,24	0,26	0,20	0,20	0,19	0,20	0,23	0,08	0,25
	0,24	0,23	0,20	0,23	0,17	0,16	0,28	0,10	0,26
	0,30	0,25	0,23	0,20	0,22	0,25	0,26	0,07	0,24
Abs ₅₅₀ média	0,25	0,25	0,21	0,21	0,19	0,20	0,26	0,08	0,25
SD	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02	0,04	0,02	0,01	0,01
% Sobrevida (replicatas)	91,95	101,69	79,09	79,09	75,19	77,92	100,00	32,34	97,01
	85,32	89,61	77,14	89,22	67,40	63,90	100,00	37,40	100,13
	115,71	98,18	90,00	76,75	83,77	96,62	100,00	27,27	94,29
% Sobrevida média	97,66	96,49	82,08	81,69	75,45	79,48	100,00	32,34	97,14

Figura 19 - Inibição do crescimento celular em função da concentração de **1** intracelular, após incubação das células Hs 578-T por 72 horas.



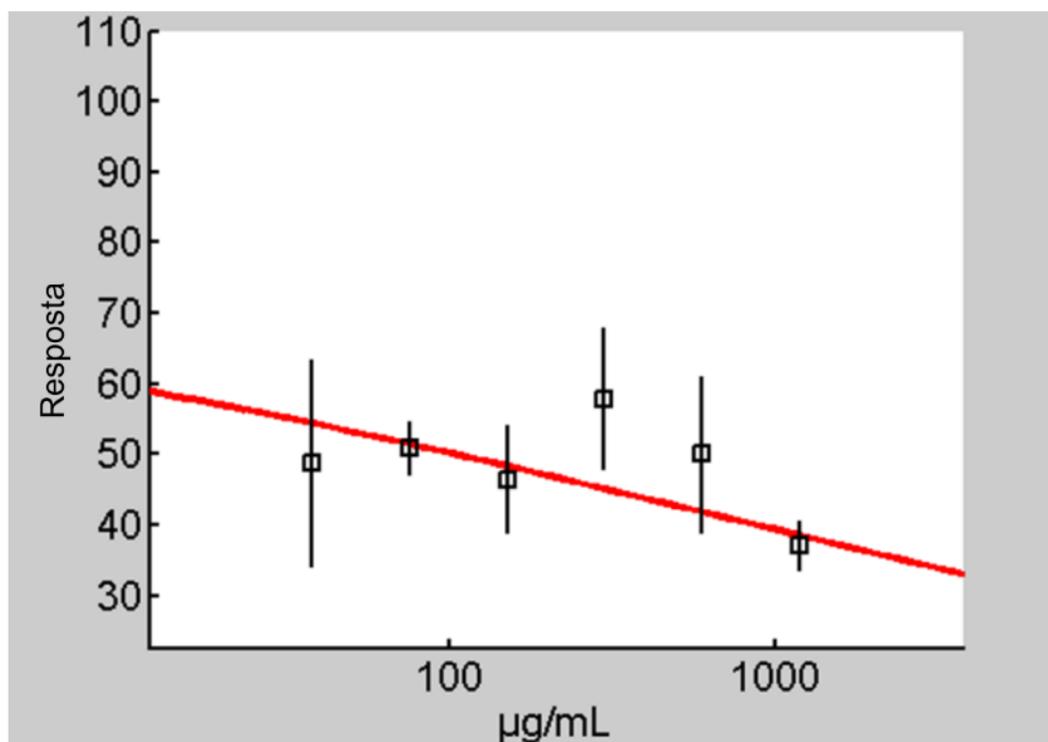
Fonte: autoria própria

Avaliou-se a atividade de **1** em concentrações acima de 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$, numa faixa de 37,5-1200 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Nessas condições, o valor de CI_{50} para o complexo foi de 104 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (0,1214 μM). Nessa mesma linhagem, na conformação de esferoides, Sandhu e colaboradores (2012) relatam que a IC_{50} para a doxorubicina varia entre 0,2-2 μM . O resultado obtido é bastante promissor, ao se comparar com a substância referência na literatura. No entanto, a curva dose-resposta do experimento na faixa estudada (Figura 20) requer a realização de uma nova replicata de forma a melhorar a exatidão e precisão dos testes.

Tabela 9 - Dados referentes aos resultados obtidos no ensaio MTT, variando a concentração de **1** entre 37,5–1200 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Amostra / Controles	Complexo 1 ($\mu\text{g/mL}$)						C.V.	C.M.	C.S.
	37,50	75,00	150,00	300,00	600,00	1200,00	Controle de vida	Substância CM (conc)	Solvente (conc)
Abs ₅₅₀ (replicatas)	0,08	0,12	0,14	0,18	0,16	0,10	0,23	0,08	0,25
	0,15	0,13	0,12	0,13	0,10	0,10	0,28	0,10	0,26
	0,14	0,14	0,10	0,14	0,13	0,09	0,26	0,07	0,24
Abs ₅₅₀ média	0,16	0,13	0,12	0,15	0,13	0,10	0,26	0,08	0,25
SD	0,04	0,01	0,02	0,03	0,03	0,01	0,02	0,01	0,01
% Sobrevida (replicatas)	31,95	47,53	54,16	69,35	60,78	37,40	100,00	32,34	97,01
	58,83	50,65	46,36	51,43	38,96	40,52	100,00	37,40	100,13
	55,32	54,94	38,96	52,99	50,26	33,51	100,00	27,27	94,29
% Sobrevida média	48,70	51,04	46,49	57,92	50,00	37,14	100,00	32,34	97,143

Figura 20 - Curva resposta do ensaio para o complexo 1



Fonte: Software *Dr Fit* (*Source Forge*).

O câncer de mama triplo negativo apresenta prognóstico bastante desfavorável: mulheres com esse prognóstico e sem comprometimento linfonodal apresentam sobrevida, num período de 10 anos, de 61,6%, frente a 70,1% observados em outros subtipos de câncer de mama (FAYER, GUERRA, CINTRA, 2016). A agressividade do câncer de mama triplo-negativo torna o tratamento mais complexo, e até então, não existe um tratamento específico para este subtipo, pois tumores dessa classe não expressam os receptores de estrogênio e progesterona (RE e RP). Isso impossibilita o uso de terapias-alvo, que é o protocolo em outros subtipos de câncer de mama (XIONG, WU, YU, 2024). Os problemas descritos têm estimulados grupos de pesquisa a investigarem compostos que apresentem mecanismos capazes de dissociar esse tipo de tumor.

Em todas as concentrações avaliadas, o complexo 1 promoveu a dissociação dos esferoides após 72 horas de incubação. Estudos mais específicos (como a microscopia confocal) precisam ser realizados para confirmar o mecanismo exato de 1. Contudo, é válido ressaltar que uma droga capaz de dissociar esferoides da linhagem tumoral Hs 578-T é promissora, pois esse efeito é um indício de que o composto atua interferindo na arquitetura tridimensional tumoral.

Edmondson (2014) e Nunes (2019) relatam que esferoides dessa linha representam um modelo agressivo e mesenquimal, com uma forte adesão entre as células e elevada expressão de genes relacionados a resistência a drogas e evasão da apoptose. Ao induzir a dissociação das células do esferoide, o composto interrompe o processo de sinalização mediada por proteínas, como as integrinas, impedindo assim a ativação de vias pró-sobrevivência, o que reduz a resistência a fármacos (DAMIANO et al, 1999). Além disso, o processo de fragmentação dos esferoides aumenta a área superficial de penetração de outros quimioterápicos, o que torna **1** promissor e passível de ser avaliado em novos modelos como um composto com potencial adjuvante em terapias combinadas.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, um complexo ternário de gálio binuclear inédito contendo uma antraquinona (alizarina sódica, NaH_2L_1) e um ligante N,N-doador (bipiridina, bpy) foi sintetizado e caracterizado por espectroscopia de absorção atômica, FTIR, condutimetria e espectroscopia de absorção na região do UV-Vis, sendo a estrutura proposta representada por $[\text{Ga}_2(\text{OH})_4(\text{bpy})_2(\text{HL}_1)] \cdot \text{H}_2\text{O}$. Os deslocamentos observados no espectro de absorção na região do IV para as bandas do complexo em relação aos ligantes livres possibilitaram propor o sítio de coordenação do ligante ao centro metálico. Na estrutura proposta os grupos carbonila e hidroxila vizinhas da antraquinona se coordenam a um gálio(III), enquanto os oxigênios do grupo sulfônico se coordenam a outro átomo de gálio(III), de forma a obter um complexo dinuclear. Dois outros sítios de coordenação de cada um dos átomos de gálio são ocupados pela bpy. A esfera de coordenação do íon gálio se completa com os grupos hidróxidos. Essa proposta corrobora com as medidas condutimétricas que evidenciaram tratar de um complexo neutro. Os deslocamentos batocrômicos observados no espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo em relação ao ligante livre evidenciaram a presença de **1** em solução.

A interação entre o complexo e DNA de timo de bezerro foi estudada por titulação espectrofotometria de absorção na região do UV-Vis e a atividade do complexo frente à linhagem celular Hs 578-T foi verificada. A constante de interação encontrada ($K = 1,7 \times 10^4$) e os dados oriundos da atividade do complexo na linhagem cancerosa ($\text{CI}_{50} = 104 \mu\text{g mL}^{-1}$ ou $0,1214 \mu\text{M}$) mostraram resultados promissores, quando comparados com outros estudos reportados na literatura.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Este trabalho tem como perspectivas futuras ampliar a caracterização do complexo **1**, a partir das técnicas de determinação do teor de CHN, ressonância magnética nuclear, análise termogravimétrica e espectrometria de massas. Além disso, novos sistemas de cristalização vêm sendo estudados, de modo a obter monocristais de **1** e caracterizá-los por difração de raios X.

Em função dos dados promissores obtidos nos estudos de citotoxicidade, a microscopia confocal (para a visualização da organela celular onde **1** atua) e ensaios de migração estão em andamento, a fim de verificar possíveis mecanismos de ação de **1** frente à linhagem Hs 578-T. O complexo também será avaliado em outras linhagens, para verificar a citotoxicidade frente a outras células tumorais.

Adicionalmente, um novo complexo inédito de gálio(III) contendo alizarina e biperidina em sua estrutura também foi sintetizado, parcialmente caracterizado e avaliado frente à linhagem Hs 578-T. Estudos para completar sua caracterização encontram-se em andamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMSON, R H; CANELLOS, G P; SIEBER, S M. Studies on the antitumor activity of gallium nitrate (NSC-15200) and other group IIIa metal salts. *Cancer chemotherapy reports*, v. 59, n. 3, p. 599–610, 1975.

ALVES, Bruno Henrique de Alcântara. *Síntese, caracterização e estudos biológicos de complexos de gálio com potencial antitumoral*. Monografia (Graduação em Química Tecnológica). Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, 2025.

AMABLE, L. Cisplatin resistance and opportunities for precision medicine. *Pharmacol Res*, v. 106, p. 27-36, apr. 2026.

BARROS, Bárbara Avelar Ferreira. *Análise fenotípica das vias de pluripotência, transição epitélio-mesenquimal e ferroptose em resposta à Doxorubicina em modelo tridimensional de câncer de mama triplo-negativo enriquecido de células-tronco do câncer*. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, 2024.

BENITE, A.M.C., Machado, S.P., Barreiro, E.J. (2007b). Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 4(2), pp. 131-142.

BERNSTEIN, L. R. Mechanisms of Therapeutic Activity for Gallium. *Pharmacol. Rev.*, v. 50, n. 4, p. 665–682, 1998.

- BERNSTEIN, Lawrence R. et al. Chemistry and pharmacokinetics of gallium maltolate, a compound with high oral gallium bioavailability. *Metal-Based Drugs*, v. 7, n. 1, p. 33–47, 2000.
- BROCHADO, A. C. B. et al. Characterization and applicability of a bone spheroid model for the evaluation of cytocompatibility of bone substitutes. *Applied Sciences*, Basel, v. 13, n. 3, art. 1602, 2023.
- CHITAMBAR, C. R. Gallium and its competing roles with iron in biological systems. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, v. 1863, n. 8, p. 2044–2053, 2016.
- CHITAMBAR, C. R. The therapeutic potential of iron-targeting gallium compounds in human disease: From basic research to clinical application. *Pharmacological Research*, v. 115, p. 56–64, 2017.
- CHITAMBAR, C. R.; MATTHAEUS, W. G.; ANTHOLINE, W. E.; GRAFF, K.; O'BRIEN, W. Inhibition of Leukemic HL60 Cell Growth by Transferrin-Gallium: Effects on Ribonucleotide Reductase and Demonstration of Drug Synergy with Hydroxyurea. *Blood*, v. 72, n. 6, p. 1930–1936, 1988.
- CHITAMBAR, C. R.; ZIVKOVIC, Z. Uptake of Gallium-67 by Human Leukemic Cells: Demonstration of Transferrin Receptor-dependent and Transferrin-independent Mechanisms. *Cancer Research*, v. 47, n. 15, p. 3929–3934, 1987.
- CHITAMBAR, Christopher R. Gallium complexes as anticancer drugs. *Metal Ions in Life Sciences*, v. 18, p. 281–301, 2018.
- CHITAMBAR, Christopher R. Gallium-containing anticancer compounds. *Future Medicinal Chemistry*, v. 4, n. 10, p. 1257–1272, 2012.
- CHITAMBAR, Christopher R. The therapeutic potential of iron-targeting gallium compounds in human disease: From basic research to clinical application. *Pharmacological research*, v. 115, p. 56–64, 2017.
- COLLERY, Philippe et al. Gallium in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 42, n. 3, p. 283–296, 2002.
Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842801002256>
- COLOTTI, G., ILARI, A., BOFFI, A., MOREA, V. Metals and Metal derivatives in Medicine. *Mini Reviews in Medical Chemistry*, 2, p. 211–218, 2012.
- COMELLA, P.; CASARETTI, R.; SANDOMENICO, C.; AVALLONE, A.; FRANCO, L. Role of oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 5, p. 229–238, 2009.
- CÔRREA, Taís Arthur. Planejamento, síntese e avaliação imunossupressora e anti-inflamatória de derivados antraquinônicos., p. 1–230 Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, 2014.
- CRUMBLISS, Alvin L; BANERJEE, Sambuddha. A perspective essay on the use of Ga³⁺ as a proxy for Fe³⁺ in bioinorganic model studies and its successful use for therapeutic purposes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 219, p. 111411, 2021. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013421000581>

- DAMIANO, J. S. et al. Cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR): role of integrins and resistance to apoptosis in human myeloma cell lines. *Blood*, v. 93, p. 1658–1667, 1999.
- DEANS, Andrew J.; WEST, Stephen C. DNA Interstrand Crosslink Repair and Cancer. *Nature Reviews Cancer*, v. 11, n. 7, p. 467–480, 2011.
- DEO, K. M.; ANG, D. L.; MCGHIE, B.; RAJAMANICKAM, A.; DHIMAN, A.; KHOURY, A.; HOLLAND, J.; BJELOSEVIC, A.; PAGES, B.; GORDON, C.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. Platinum coordination compounds with potent anticancer activity. *Coordination Chemistry Reviews*. v. 375, p. 148–163, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.11.014>.
- DILRUBA, S.; KALAYDA, G. V. Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. v. 77, n. 6, p. 1103–1124, 1 jun. 2016.
- DUAN, Heying; IAGARU, Andrei. PET Imaging Using Gallium-68 (68Ga) RM2. *PET Clinics*, Prostate Cancer, v. 17, n. 4, p. 621–629, 2022.
- EDMONDSON, R. et al. Three-Dimensional Cell Culture Systems and Their Applications in Drug Discovery and Cell-Based Biosensors. *Assay and Drug Development Technologies*, v. 12, n. 4, p. 207–218, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1089/adt.2014.573>
- EDWARDS CL, Hayes RL: Tumor scanning with Ga-67 citrate. *Nucl Med*, v. 10, n. 2, p. 103–106, 1969.
- EDWARDS, C. L.; HAYES, R. L. Scanning Malignant Neoplasms with Gallium 67. *J. Amer. Med. Ass.*, v. 212, p. 1182–1190, 1970.
- Fayer, V. A., Guerra, M. R., Cintra, J. R. D., & Bustamante-Teixeira, M. T. (2016). Sobrevida de dez anos e fatores prognósticos para o câncer de mama na região Sudeste do Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 19, 766-778.
- FERREIRA, Rafaela Scalco. *Neuropatia sensorial periférica induzida pela cisplatina: estudo dos mecanismos de neurotoxicidade da cisplatina e do efeito protetor do éster fenil do ácido cafeico (CAPE) em células PC12*. 2018. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão preto, 2018.
- FIRMINO, Gisele dos S.S. et al. In vitro assessment of the cytotoxicity of Gallium(III) complexes with Isoniazid-Derived Hydrazones: Effects on clonogenic survival of HCT-116 cells. *Inorganica Chimica Acta*, v. 497, n. August, p. 119079, 2019.
- FONTES, A. P; CÉSAR, E.T.; BERALDO, H. A química inorgânica no tratamento do câncer. *Química Nova na Escola*, nº 6, jul. 2005, pp. 13-18.
- GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. *Tratado de Histologia em Cores*. 3a Edição ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2007.
- GATELY, D.P.; HOWELL, S.B. Cellular accumulation of the anticancer agente cisplatin: a review. *Br J Cancer*, v. 67, n. 6, p. 1171-6, jun. 1993.
- GIBSON, Dan. Multi-action Pt(IV) anticancer agents; do we understand how they work? *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 191, p. 77–84, 2019.
- GOLD, Joann M.; RAJA, Avais. Cisplatin. *Europe PubMed Central*. PMID: 31613475, 2023.

GONZALEZ, Victor M. et al. Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? *Molecular Pharmacology*, v. 59, n. 4, p. 657–663, 2001.

GREEN, M. A.; WELCH, M. J. Gallium radiopharmaceutical chemistry. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation*, v. 16, n. 5, 1989.

H. C. DUDLEY, PH.D., G. W. IMIRIE, JR., B.S., And J. T. ISTOCK. Deposition of radiogallium (Ga72) in proliferating tissues. *Radiology*, v. 55, p. 571–578, 1950.

HANADA, Mitsuharu et al. Intra-hepatic arterial administration with miriplatin suspended in an oily lymphographic agent inhibits the growth of tumors implanted in rat livers by inducing platinum-DNA adducts to form and massive apoptosis. *Cancer Chemother Pharmacol*, v. 64, p. 473–483, 2009.

HART, M. M.; ADAMSON, R. H. Antitumor activity and toxicity of salts of inorganic group 3a metals: aluminum, gallium, indium, and thallium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 68, n. 7, p. 1623–1626, 1971.

INCA. Estimativa | 2023 - 2025. *Incidência de Câncer no Brasil*. Disponível em: [INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025 — Instituto Nacional de Câncer - INCA \(www.gov.br\)](https://www.inca.gov.br) . Acesso em 22 jul.2024.

INCA. *O que é o câncer*. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/> . Acesso em: 23 jul. 2024.

JAKUPEC, M. A.; KEPPLER, B. K. Gallium in cancer treatment. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 4, p. 1575–1583, 2004.

JAMIESON, Elizabeth R.; LIPPARD, Stephen J. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chemical Reviews*, v. 99, n. 9, p. 2467–2498, 1999.

JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chemical Reviews*, v. 116, n. 5, p. 3436–3486, 2016.

JOHNSTONE, Timothy C.; SUNTHARALINGAM, Kogularamanan; LIPPARD, Stephen J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chemical Reviews*, v. 116, n. 5, p. 3436–3486, 2016.

JUSTINO, L. L. G.; BRAZ, S.; RAMOS, M. L. Spectroscopic and DFT Study of Alizarin Red S Complexes of Ga(III) in Semi-Aqueous Solution. *Photochem*, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 61-81, 2023. DOI: 10.3390/photochem3010005.

KAUFFMAN, George B. et al. Michele Peyrone (1813-1883), discoverer of Cisplatin. *Platinum Metals Review*, v. 54, n. 4, p. 250–256, 2010.

KLEIN, Alice V; HAMBLEY, Trevor W. Platinum drug distribution in cancer cells and tumors. *Chemical Reviews*, v. 109, p. 4911–4920, 2009.

LEBWOHL, D.; CANETTA, R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: An historical perspective and an update. *European Journal of Cancer*, v. 34, n. 10, p. 1522–1534, 1998.

LIPPARD, S.J., Berg, J.M. (1994). *Principles of bioinorganic chemistry*. Mill Valley, University Science Books. 1ª Edição,

- MAEDA, M; UCHIDA, N A; SASAKI, T. Liposoluble platinum(II) complexes with antitumor activity. *Japanese journal of cancer research: Gann*, v. 77, n. 6, p. 523– 525, jun. 1986.
- MAIA, E.C.P; FARIAS, R. F.; BEZERRA, C. W. B.; OLIVEIRA, O. A.; DEMICHELI, C. P.; SALES, M. R.; GONÇALVES, N. S.; MACHADO, S. P.; BOF, Química de Coordenação em Sistemas Biológicos. In: R. F. de Farias. (Org.). *Fundamentos e Atualidades em Química de Coordenação*. Campinas: Átomo, 2005, v.1, p. 167-204.
- Malik, M. S., Alsantali, R. I., Jassas, R. S., Alsimaree, A. A., Syed, R., Alsharif, M. A., Kalpana, K., Morad, M., Althagafi, I. I., & Ahmed, S. A. (2021). Journey of anthraquinones as anticancer agents - a systematic review of recent literature. *RSC advances*, 11(57), 35806–35827. <https://doi.org/10.1039/d1ra05686g>
- MONROE, Jerry D et al. Cisplatin and phenanthriplatin modulate long-noncoding RNA expression in A549 and IMR90 cells revealing regulation of microRNAs, Wnt/ β - catenin and TGF- β signaling. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 10408, 2021.
- MONTANARI, Carlos A. A química medicinal na próxima década. *Química Nova*, v. 23, p. 134-137, 2000.
- MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, Amsterdam, v. 65, n. 1–2, p. 55–63,
- MUELLER, S. O.; STOPPER, H. Characterization of the genotoxicity of anthraquinones in mammalian cells. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, v. 1428, n. 2–3, p. 406–414, 1999.
- NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN, M. Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective. *Drug Design, Development and Therapy*. v. 11, p. 599–616, 2017. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S119488>
- NEIDLE, Stephen; THURSTON, David E. The role of chemical sciences in 21st century cancer drug discovery. *Discovery Medicine*, v. 5, n. 29, p. 450-454, 2009.
- NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de Platina(II) na Terapia do Câncer. *Revista Virtual de Química*. v.3 – p. 196-209, 2011.
- NEVES, Amanda P.; VARGAS, Maria D. Complexos de platina (II) na terapia do câncer. *Revista Virtual de Química*, v. 3, n. 3, p. 196-209, 2011.
- NUNES, A. S. et al. 3D tumor spheroids as in vitro models to mimic in vivo human solid tumors resistance to therapeutic drugs. *Biotechnology and Bioengineering*, v. 116, n. 1, p. 206–226, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.26845>
- OUN, R.; MAUSSA, Y.E; WHEATE, N.J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Transactions*, v. 47, n. 19, p. 6645-6653, 2018.
- PAIXÃO, J. C. R. *Considerações sobre o papel da química bioinorgânica na saúde*. Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 4a ed. New York: Oxford University Press, 2009.

PEREIRA, E.; FIALLO, M. M. L.; GARNIER-SUILLEROT, A.; KISS, T.; KOZŁOWSKI, H. Impact of aluminium ions on adriamycin-type ligands. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, n. 3, p. 455–459, 1993.

RAKOVIĆ, A.; JOVANOVIĆ, D.; VUČKOVIĆ, M. Structural and spectral properties of alizarin and alizarin red S: a theoretical study. *Journal of Molecular Structure*, [S. l.], v. 1076, p. 118–125, 2014.

REDDY, K.H. (2003). *Bioinorganic Chemistry*. 1ª Edição. New Delhi, New Age International Publishers, pp. 1-21.

REEDIJK, J. New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 100, n. 7, p. 3611–3616, 2003.

REICHERT, D.E., LEWIS, J.S., ANDERSON, C.J. Metal complexes as diagnostic tools. *Coordination Chemistry Reviews*, 184, p. 3-66, 1999.

RIBEIRO, E.B.V., BENITE, A.M.C., SOARES, M.H.F.B. Uma revisão conceitual de metais como suporte para seu ensino. *Revista Ibero-americana de Educação*, v. 55, 4 ed., p. 1-10, 2011.

ROSENBERG, B., VANCAMP, L., & KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in *Escheria coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature*, n. 205, p. 698-699, 1965

ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; TROSKO, J.; MANSOUR, V. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature*, v. 222, p. 385–386, 1969.

ROSENBERG, Barnett; VANCAMP, Loretta. The Successful Regression of Large Solid Sarcoma 180 Tumors by Platinum Compounds. *Cancer Research*, v. 30, n. 6, p. 1799–1802, 1970.

SALERNO, Domenico et al. Platinum-Based Drugs and DNA Interactions Studied by Single-Molecule and Bulk Measurements. *Biophysical Journal*, v. 110, n. 10, p. 2151–2161, 2016.

SANTOS, D. M. et al. Spectroelectrochemical and photophysical studies of tris(bipyridine) metal complexes. *Inorganic Chemistry Communications*, Amsterdam, v. 127, p. 108481, 2021.

SANTOS, Leandro Marcos et al. Coordination chemistry: An audacious dream of Alfred Werner. *Revista Virtual de Química*, v. 6, n. 5, p. 1260–1281, 2014.

SEGURA, D. F. et. al. Synthesis and biological evaluation of ternary compound silver bearing N,N'-chelating ligands and thiourea: x-ray structure of [$\{Ag(bpy)(\mu tu)\}_2\}(NO_3)_2$ (bpy = 2,2'-bipyridine, tu= thiourea). *Polyhedron*, v. 79, p. 197-206, 2014.

SEGURA, D. F. *Síntese, caracterização e estudo de atividade biológica de complexos de prata (I) contendo ligantes baseados na 1,10-fenantrolina e tiouréia*. 2014. 135 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.

SHRIVER, Duward.; ATKINS, Peter. *Química Inorgânica*. 4. ed. Porto Alegre; Bookman, 2008.

SILVA, J.A.L., Silva, J.J.F. (2011). *Os elementos químicos e a vida*. 41ª Edição. Lisboa, Instituto Superior Técnico, pp. 52-57.

SILVA, Priscila Pereira. *Síntese, caracterização físico-química e estudo da atividade antitumoral de complexos ternários de Cu (II) com um antibiótico e uma alfa, alfa-diamina e de Ru (II) com alfa, alfa-diaminas*. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.

SILVA, Thays S. *Tiossemicarbazonas E Seus Complexos Metálicos Com Atividade Farmacológica : Estudos No Estado Sólido E Testes De Atividade*. 2007. 4–9 f. PUC 56 Rio, Rio de Janeiro, 2007.

SOUZA, Í. P. *Síntese e caracterização de complexos de cobre, gálio e nióbio, estudos de suas citotoxicidades, e interação com alvos celulares*. 2018. 184p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

SOUZA, Ivina Paula. *Estudo do potencial antitumoral de alguns complexos de Pt (II), Cu (II) e Ga (III)*. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, 2011.

SOUZA, Wesley Almeida. *Obtenção de complexos de Pt (II) e Pd (II) derivados de 1, 3, 4-oxadiazol-2-(3H)-tione e 5-amino-1, 3, 4-tiadiazol-2-tiol: potencial antitumoral de dois complexos de Pt (II) contendo 1, 10-fenantrolina*. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, 2021

STOCHEL, Grazyna; WANAT, Alicja; KULIS, Ewa; STASICKA, Zofia. Light and metal complexes in medicine. *Coord. Chem. Rev*, v.171, Toronto, p. 203-217, 1998.

SUN, Wenyue et al. Gallium and gallium compounds: New insights into the “Trojan horse” strategy in medical applications. *Materials & Design*, v. 227, p. 111704, 2023.
Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264127523001193>

TIAN W; WANG C; LI D & HOU H. Novel anthraquinone compounds as anticancer agents and their potential mechanism. *Future Med. Chem*, v. 12, n. 7, p. 627–644, 2020.

VIVAS, Larissa Ribeiro Fernandes. *Complexos metálicos na Inorgânica Medicinal: platina e gálio como agentes contra o câncer*. p. 1–37. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.

VIVAS, Larissa Ribeiro Fernandes. *Síntese e caracterização de complexos ternários de gálio (III) com 1, 4-dihidroxi-antraquinona e ligantes N, N-doadores como potenciais compostos antitumorais*. 2024. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, 2024.

WAKSMAN, E. et al. Gas-phase electronic spectra of tris-(2,2'-bipyridine) metal complexes: comparison between experiment and theory. *Inorganic Chemistry*, Washington, v. 55, n. 23, p. 12404–12413, 2016.

WANG, D.; LIPPARD, S. J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 4, n. 4, p. 307–320, 2005.

WEISS, Raymond B; CHRISTIAN, Michael C. New Cisplatin Analogues in Development. *Drugs*, v. 46, n. 3, p. 360–377, 1993.

WONG, Ernest; GIANDOMENICO, Christen M. Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chemical Reviews*, v. 99, p. 2451–2466, 1999.

XIONG, Nating; WU, Heming; YU, Zhikang. Advancements and challenges in triple-negative breast cancer: A comprehensive review of therapeutic and diagnostic strategies. *Frontiers in Oncology*, v. 14, p. 1405491, 2024.

ZHAO, Lihua; ZHENG, Lin. A Review on Bioactive Anthraquinone and Derivatives as the Regulators for ROS. *Molecules*, v. 28, n. 24, 8139, 2023.