

CAPÍTULO 2

METALOFÁRMACOS COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA O CÂNCER: NOVAS ABORDAGENS E IMPACTOS CLÍNICOS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.630112526022>

Data de aceite: 07/03/2025

Angel Amado Recio Despaigne

Departamento de Química
Universidade Federal de Viçosa
Viçosa – Minas Gerais, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4240369058617665>

Wesley Clayton Primarte Aquino

Laboratório de Pesquisa em
Bionanomateriais, LPbio, Departamento
de Química, Universidade Federal de
Viçosa, Viçosa – Minas Gerais, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1565722424390305>

Marcos Vinicius de Sousa Pereira

Laboratório de Pesquisa em
Bionanomateriais, LPbio, Departamento
de Química, Universidade Federal de
Viçosa, Viçosa – Minas Gerais, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8546410261818833>

Jemmyson Romário de Jesus

Laboratório de Pesquisa em
Bionanomateriais, LPbio, Departamento
de Química, Universidade Federal de
Viçosa, Viçosa – Minas Gerais, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2008185157619124>

RESUMO: O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, caracterizado pela proliferação descontrolada de células cancerígenas que se espalham pelo corpo. O tratamento envolve cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia, mas desafios como resistência a drogas e toxicidade persistem. Este capítulo aborda o uso de metalofármacos à base de cobre, gálio, rutênio, platina e ouro, no tratamento do câncer, explorando mecanismos de ação e avanços terapêuticos, incluindo sistema de liberação controlada, empregando nanomateriais.

PALAVRAS-CHAVE: Compostos de coordenação, Liberação controlada de fármacos, Citotoxicidade, Doenças humanas

METALLODRUGS AS A THERAPEUTIC STRATEGY FOR CANCER: NEW APPROACHES AND CLINICAL IMPACTS

ABSTRACT: Cancer is one of the leading causes of death worldwide, characterized by the uncontrolled proliferation of cancer cells that spread throughout the body. Treatment involves surgery, radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy, but challenges such as drug resistance and

toxicity persist. This chapter discusses the use of metallodrugs based on copper, gallium, ruthenium, platinum, and gold, in the treatment of cancer, exploring mechanisms of action and therapeutic advances, including controlled release systems, using nanomaterials.

KEYWORDS: Coordination compounds, Controlled drug release, Cytotoxicity, Human diseases

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças mais letais no mundo, sendo caracterizado pelo crescimento descontrolado de células cancerosas, capazes de invadir tecidos próximos e se espalhar para outras regiões do corpo através dos sistemas circulatório e linfático (Farinha *et al.*, 2022). A proliferação descontrolada das células pode ser desencadeada por diversos fatores que incluem fatores genéticos, hábitos de vida e influências ambientais. De acordo com Agência Internacional para a Pesquisa do Câncer (IARC), em 2022, foram registrados cerca de 20 milhões de novos casos de câncer e 9,7 milhões de mortes relacionadas à doença em todo o mundo (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2025). O câncer de pulmão foi o mais comum, com 2,5 milhões de novos casos, seguido pelo câncer de mama feminino, com 2,3 milhões de casos. A **Figura 1** ilustra a taxa padronizada por idade (mundial) da incidência e mortalidade por câncer no mundo, em 2022, envolvendo ambos os sexos.

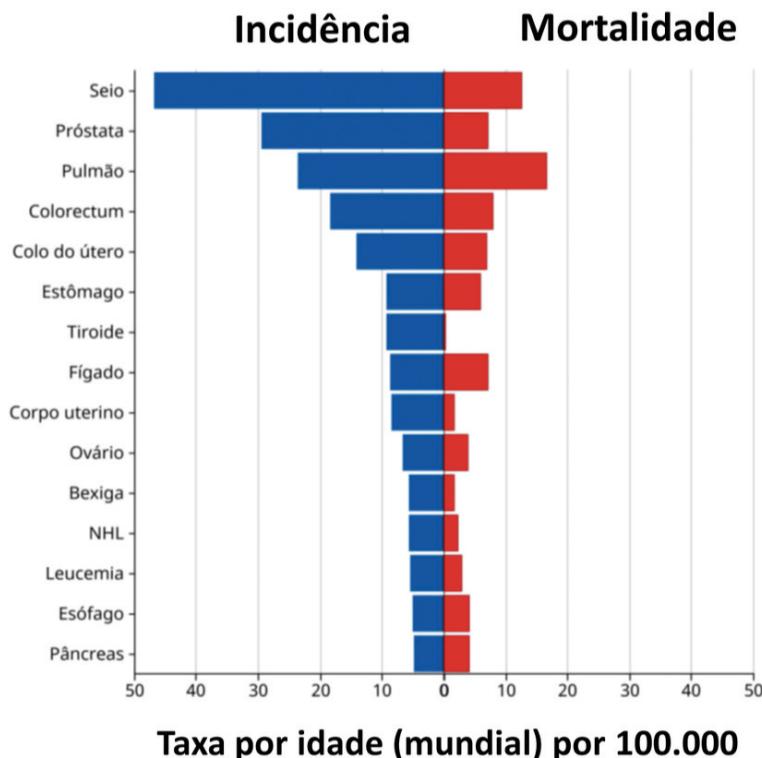


Figura 1. Taxa mundial padronizada por idade da incidência e mortalidade por câncer no mundo.

As opções mais comuns para o tratamento do câncer incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. A escolha do melhor tratamento depende essencialmente do estágio da doença.

Embora o tratamento do câncer tenha avançado significativamente, há importantes desafios relacionados à resistência a drogas e à toxicidade dos quimioterápicos tradicionais. Diversos compostos metálicos têm sido sintetizados com propriedades anticancerígenas promissoras. Alguns já são amplamente utilizados na prática clínica para diagnóstico e tratamento, enquanto outros seguem em fase de ensaios clínicos, demonstrando o potencial contínuo dessa abordagem no combate ao câncer.

Neste capítulo, discutimos o uso de complexos de Cobre (Cu), Gálio (Ga), Rutênio (Ru), Platina (Pt), e Ouro (Au), como metalofármacos, no tratamento do câncer, destacando os seus possíveis mecanismos de ação e os principais desafios e avanços na área.

FUNDAMENTOS E MECANISMOS DE AÇÃO DOS METALOFÁRMACOS EM TRATAMENTO DE CÂNCER

Complexos de Platina

Entre os metalofármacos mais empregados no tratamento oncológico, os compostos de Pt são destaques. Eles têm desempenhado um papel fundamental no tratamento de diversos tipos de câncer. A cisplatina, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]^{2-}$, é o principal metalofármaco dessa classe (**Figura 2**).

Descoberta em 1965, a cisplatina foi o precursor do uso de metalofármacos para o tratamento de câncer. Esse composto tem como mecanismo de atuação ambientes intracelulares com baixa concentração de cloreto, fazendo com que os seus ligantes cloretos sejam substituídos por moléculas de água, formando espécies altamente reativas que se ligam covalentemente ao DNA. Essa interação bloqueia os processos de replicação e transcrição levando à apoptose celular (Mjos e Orvig, 2014).

Embora a cisplatina seja amplamente utilizada para o tratamento de diferentes cânceres, incluindo testículo, ovário, bexiga e outros tumores sólidos, a sua eficácia é frequentemente limitada por efeitos adversos, como nefrotoxicidade e ototoxicidade. Além disso, a resistência ao tratamento é um grande desafio, estando frequentemente associada à ligação inespecífica da cisplatina à proteínas não-alvo ou à ativação de mecanismos de reparo celular, que reduzem sua citotoxicidade (Hildebrandt et al., 2016).

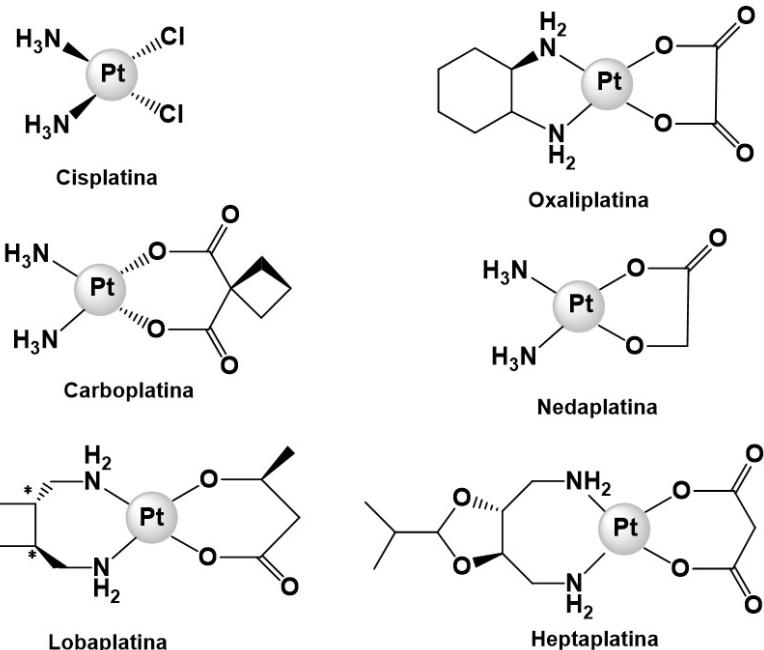


Figura 2. Estruturas químicas de complexos de platina (Pt) empregadas em estudos envolvendo diferentes tipos de câncer.

Para mitigar esses desafios, vários derivados de cisplatina têm sido reportados. Por exemplo, a carboplatina tem emergido como principal rota terapêutica no tratamento de tumores pediátricos, como retinoblastoma e neuroblastoma. Esse complexo é resultante da substituição dos dois cloretos presentes na estrutura da cisplatina por um ligante dicarboxilato de ciclobutano (**Figura 2**). Essa modificação reduz a reatividade da Pt(II), diminuindo a toxicidade renal, mas mantendo o mecanismo central de ligação ao DNA. A carboplatina é, geralmente, escolhida em protocolos que requerem altas doses do metalofármaco.

Outro derivado de cisplatina amplamente empregado no tratamento oncológico é a oxaliplatina (**Figura 2**). Além de formar adutos de DNA, ele atua como substrato para transportadores orgânicos de cátions (OCTs), que são superexpressos em câncer colorretal. Esse fenômeno induz o estresse na biogênese ribossomal, e compromete a síntese proteica, evitando a proliferação da célula cancerosa (Lucaci et al., 2022). Essa dupla ação explica sua eficácia em tumores resistentes à cisplatina e sua aplicação clínica em câncer colorretal e de pulmão (Marzo, Messori e Mendola, La, 2021).

Ainda na busca por alternativas à cisplatina, outros compostos em ensaios clínicos têm sido reportados, tais como como a nedaplatina (diaminoglicolatoplata) e lobaplatina (**Figura 2**). Esses complexos de Pt têm demonstrado satisfatória biodisponibilidade, e baixa toxicidade gastrointestinal, além de reduzir a resistência cruzada com a cisplatina.

A heptaplatina, também tem sido usada para câncer gástrico. No entanto o seu uso se restringe a um tratamento regional, sendo a Coréia do Sul o principal país que faz uso desta metalofármaco (Lucaci et al., 2022).

De maneira geral, a diversidade de abordagens, desde modificações nos ligantes até a integração de moduladores de vias celulares, tem refletido o esforço para equilibrar eficácia, segurança e superação de resistência, mantendo os compostos de Pt como um dos principais metalofármacos para o tratamento de câncer.

Complexos de Gálio

O Ga, também, tem sido investigado por suas propriedades antitumorais, apesar de não possuir uma função fisiológica conhecida no corpo humano (Chitambar, 2016). Sua química semelhante à do ferro (Fe) permite que ele interaja com processos biológicos dependentes de Fe, como o metabolismo celular e a síntese de DNA. Essa similaridade é explorada no desenvolvimento de complexos de Ga (III) como agentes antitumorais, pois ele pode mimetizar o Fe (III) em processos biológicos, interferindo em enzimas essenciais para a proliferação celular (Lessa, Parrilha e Beraldo, 2012). Por exemplo, o Ga se liga à enzima ribonucleotídeo redutase (RDR), inibindo a produção de DNA e induzindo apoptose em células tumorais. Além disso, ele é internalizado nas células tumorais através dos receptores de transferrina (TfR), substituindo o Fe em proteínas como a ferritina e perturbando o metabolismo celular, o que é especialmente relevante em tumores que demandam grandes quantidades de ferro para sua proliferação acelerada (Chitambar, 2016).

Outro mecanismo antitumoral do Ga envolve a inibição da polimerização da tubulina, uma proteína crucial para a divisão celular. Ao interferir na formação do fuso mitótico, o Ga impede a divisão celular, levando à morte das células tumorais. Essa capacidade de atuar em múltiplos processos biológicos, como a inibição de enzimas dependentes de Fe e a desestabilização da divisão celular, torna o Ga um candidato promissor no desenvolvimento de terapias antitumorais, especialmente em tumores com alta demanda por Fe e proliferação acelerada (Lessa, Parrilha e Beraldo, 2012).

Diversos compostos de Ga têm sido reportados com propriedades antitumorais. Por exemplo, o complexo de Ga (III) com ligantes maltolatos (GaM) (**Figura 3**) tem sido reportado como um promissor metalofármaco para o tratamento de câncer relacionado ao sistema nervoso central (Al-Gizawiy *et al.*, 2024). Esse composto apresenta uma biodisponibilidade oral significativamente maior do que os sais de Ga, como o nitrato de gálio ($\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$), e tem sido estudado em ensaios clínicos. O GaM demonstrou ser mais citotóxico do que o $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ em várias linhagens celulares de câncer, incluindo carcinoma hepatocelular e linfoma. Além disso, o GaM mostrou sinergia com o bortezomibe, um inibidor do proteassoma, sugerindo que o proteassoma pode ser outro alvo molecular para o GaM (Al-Gizawiy *et al.*, 2024).

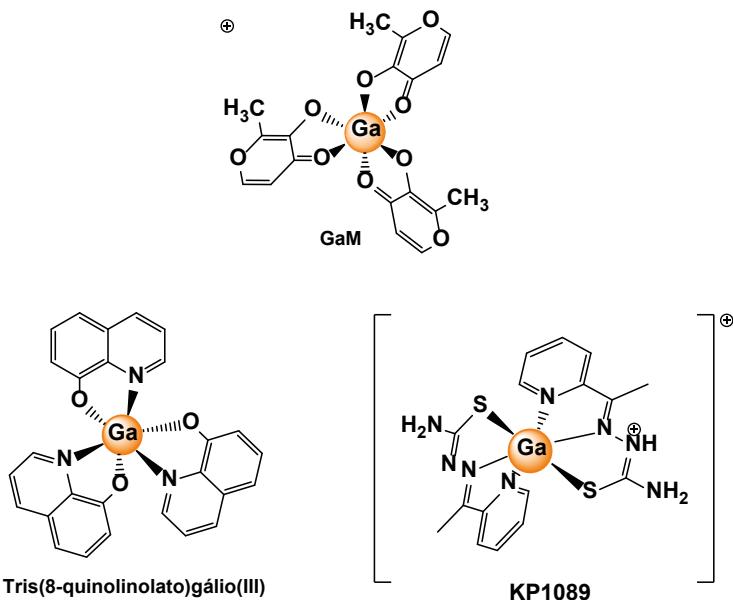


Figura 3. Estruturas de complexos de gálio (Ga) com potenciais atividades antitumorais.

O Tris(8-quinolinolato)gálio(III) (KP46) (**Figura 3**) é outro complexo de Ga (III) com potencial atividade antitumoral. Esse composto demonstrou maior captação celular em comparação com o cloreto de gálio (GaCl_3) e apresentou atividade citotóxica em linhagens de câncer de pulmão, melanoma e glioblastoma. O KP46 também mostrou eficácia em células resistentes a outros quimioterápicos, sugerindo que ele pode contornar a resistência à medicamentos. Além disso, o KP46 demonstrou efeitos sinérgicos quando combinado com a cisplatina (Wilke *et al.*, 2022).

As tiosemicarbazonas são ligantes conhecidos por sua atividade antitumoral, e sua complexação com Ga (III) tem sido explorada para aumentar a eficácia desses compostos (Cao *et al.*, 2019). Complexos como o KP1089 (**Figura 3**), que contém tiosemicarbazonas, demonstraram forte atividade antiproliferativa em linhagens celulares de câncer de cólon, mama e ovário. Esses complexos atuam inibindo a RDR e interferindo no metabolismo do Fe, levando à morte celular por apoptose. A complexação com Ga aumenta a citotoxicidade desses ligantes, sugerindo que o metal e o ligante atuam de forma sinérgica (Cao *et al.*, 2019).

Outros complexos de Ga com ligantes orgânicos, como hidrazonas e derivados de tiosemicarbazonas, também têm sido estudados por sua atividade antitumoral. Esses complexos demonstraram alta citotoxicidade em linhagens celulares de câncer de próstata, glioblastoma e câncer de mama. A complexação com Ga (III) melhora a estabilidade e a atividade desses ligantes, sugerindo que a estratégia de combinar Ga com ligantes bioativos pode ser promissora para o desenvolvimento de novos agentes antitumorais (Chitambar, 2017).

Complexos de Rutênio (Ru)

Os complexos de rutênio (Ru), também, têm sido amplamente estudados em tratamento contra o câncer devido à sua capacidade de atuar seletivamente em células tumorais, utilizando a transferrina como transportador (Mjos e Orvig, 2014). Uma característica importante desses compostos é a “ativação por redução”, onde o íon Ru(III) é reduzido a Ru(II) no ambiente ácido e hipóxico das células tumorais, tornando-se mais reativo e capaz de induzir a morte celular. Esse mecanismo permite que os complexos de Ru atuem de forma seletiva em tumores, minimizando os efeitos tóxicos em células saudáveis (Mjos e Orvig, 2014).

Três complexos de rutênio (NAMI-A, KP1019/KP1339 e TLD1433) têm sido avaliados clinicamente, cada um com um mecanismo de ação diferente (**Figura 4**).

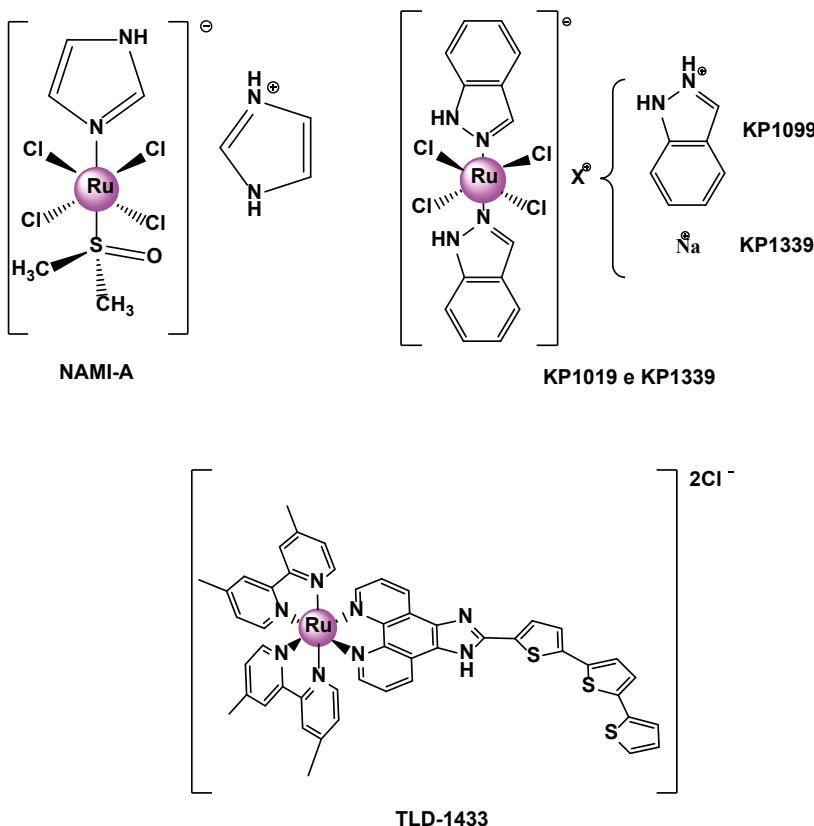


Figura 4. Estruturas químicas de compostos de rutênio (Ru) empregados em estudos antitumorais.

NAMI-A é conhecido por sua atividade antimetastática, inibindo a formação de metástases em modelos animais. No entanto, ele não apresenta efeitos citotóxicos significativos em tumores primários. Seu mecanismo de ação inclui a redução da motilidade celular e a inibição da angiogênese, o que impede a disseminação do câncer (Lucaci et al., 2022).

Os complexos análogos KP1019/KP1339, diferentemente do NAMI-A, exibem atividade citotóxica direta contra tumores primários, induzindo apoptose através de danos ao DNA e alterações na resposta a proteínas desdobradas (UPR). Além disso, o KP1339 tem mostrado potencial para melhorar a eficácia de outras terapias anticâncer, recebendo designações de medicamento órfão para câncer gástrico e pancreático (Lee, Kim e Nam, 2020).

TLD1433 é um complexo de Ru(II) fotossensibilizador, utilizado em terapia fotodinâmica (PDT). Ele é ativado por luz, produzindo espécies reativas de oxigênio que induzem a morte celular por apoptose. O TLD1433 está em ensaios clínicos para o tratamento de câncer de bexiga não invasivo muscular (Lee, Kim e Nam, 2020).

Além dos complexos de Ru(III) e Ru(II), os metalocenos de rutênio também têm sido explorados para atividade antitumoral. Um exemplo é o RM175, um complexo de Ru(II) que possui ligantes arenô e cloreto. Esse composto mostrou maior potência contra metástases em comparação a tumores primários, induzindo a regulação positiva de proteínas supressoras de tumor como a p53 e a Bax, que promovem a apoptose.

Outro complexo importante é o RAPTA-C, que contém um ligante anifílico e dois ligantes cloreto. O RAPTA-C mostrou potencial para reduzir o tamanho de metástases pulmonares sólidas *in vivo*, sendo mais inerte a reações extracelulares em comparação com a cisplatina (Lee, Kim e Nam, 2020).

Complexos de Ouro

Os compostos de ouro (Au), tanto na forma de Au (I) quanto Au (III), têm ganhado destaque na pesquisa de novos agentes quimioterápicos, especialmente devido à sua capacidade de atuar em mecanismos diferentes dos tradicionais compostos de Pt, como a cisplatina (Delgado *et al.*, 2020). Esses complexos metálicos apresentam propriedades antitumorais promissoras, com mecanismos de ação que envolvem a inibição de enzimas essenciais para a sobrevivência das células cancerosas, como a tioredoxina redutase (TrxR) e a glutationa redutase (GR). Além disso, os compostos de ouro têm mostrado afinidade por alvos celulares como o DNA e proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular e apoptose (Delgado *et al.*, 2020).

Os complexos de Au (I) são conhecidos por sua alta afinidade por grupos tióis (-SH) presentes em enzimas como a TrxR, que desempenha um papel crucial na regulação do estresse oxidativo celular (Mayo Clinic, 2025). A inibição da TrxR pelos compostos de Au (I) leva ao acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), resultando em danos celulares e indução de apoptose. Um dos compostos mais estudados é a Auranofina (AF), originalmente desenvolvida para o tratamento da artrite reumatoide, mas que também demonstrou atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo*. A AF atua principalmente pela inibição da TrxR, levando à disfunção mitocondrial e morte celular. Além disso, a AF está atualmente em ensaios clínicos de fase II para o tratamento de câncer de pulmão e ovário (Mayo Clinic, 2025).

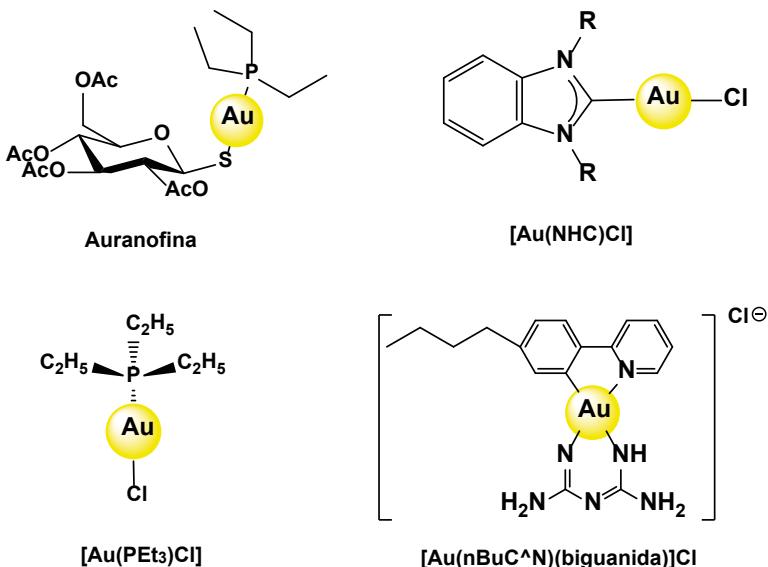


Figura 5. Exemplo de complexos de ouro (Au) com potencial atividade antitumoral.

Outros complexos de Au (I) contendo ligantes como fosfinas (PR_3) e carbenos N-heterocíclicos (NHCs) também têm sido amplamente investigados. Esses ligantes conferem maior estabilidade e seletividade aos compostos de Au, além de modular sua lipofilicidade, o que facilita a captação celular. Por exemplo, complexos como $[\text{Au}(\text{PEt}_3)\text{Cl}]$ e $[\text{Au}(\text{NHC})\text{Cl}]$ demonstraram alta citotoxicidade em várias linhagens celulares de câncer, com mecanismos de ação que envolvem a inibição da TrxR e a indução de apoptose (Rubbiani *et al.*, 2010).

Os complexos de Au(III), por sua vez, são estruturalmente semelhantes aos compostos de Pt (II), como a cisplatina, mas apresentam maior instabilidade em condições fisiológicas devido à sua tendência de redução para Au (I) (Bertrand e Casini, 2014). No entanto, a inclusão de ligantes multidentados, como porfirinas, ditiocarbamato e ligantes do tipo $\text{C}^{\text{N}}\text{C}$, tem permitido o desenvolvimento de compostos de Au (III) mais estáveis e seletivos para células tumorais. Esses complexos atuam principalmente por meio de interações com o DNA, inibindo a replicação celular, e pela inibição de enzimas como a TrxR (Bertrand e Casini, 2014). Um exemplo é o complexo $[\text{Au}({}^n\text{BuC}^{\text{N}})(\text{biguanida})]\text{Cl}$, que demonstrou alta citotoxicidade em células cancerosas e baixa toxicidade em células normais. Esse composto induz estresse no retículo endoplasmático (ER stress) e ativa vias apoptóticas, levando à morte celular.

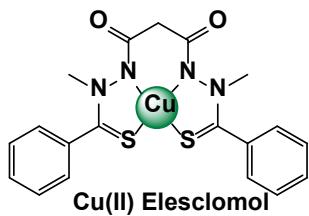
Complexos de Au (III) contendo ligantes porfirínicos, como $[\text{Au}(\text{TPP})\text{Cl}]$, mostraram atividade antitumoral *in vivo* em modelos de câncer de ovário e hepatocarcinoma, com baixa toxicidade em células normais. Esses compostos estão sendo investigados por sua capacidade de inibir a atividade de enzimas como a histona desacetilase (HDAC), que está envolvida na regulação da expressão gênica e na progressão do câncer (Delgado *et al.*, 2020).

Outros complexos de Au (III) contendo ligantes luminescentes, como fenantrolina, têm sido usados para rastrear a localização intracelular dos compostos, ajudando a elucidar seus mecanismos de ação (Bertrand e Casini, 2014).

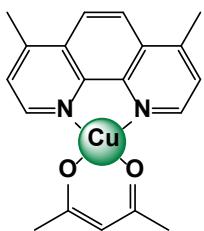
Complexos de Cobre

Os compostos de cobre (Cu) têm surgido como uma alternativa promissora aos agentes quimioterápicos convencionais devido à sua menor toxicidade e maior seletividade para células cancerosas. Uma das principais vantagens dos complexos de Cu é sua capacidade de serem metabolizados mais eficientemente pelo organismo, o que reduz os efeitos colaterais em comparação com outros quimioterápicos (Lucaci et al., 2022). O Cu é um metal essencial, envolvido em diversos processos biológicos, mas em excesso pode gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), que são tóxicas para as células. Esse equilíbrio entre benefício e toxicidade é estrategicamente explorado no desenvolvimento de complexos de Cu com propriedades antitumorais, permitindo direcionar sua ação preferencialmente contra células cancerosas.

Os complexos de Cu (II) exercem sua atividade anticâncer por meio de múltiplos mecanismos: (i) intercalação no DNA, interferindo na replicação e transcrição (Silva et al., 2013; Mo et al., 2018); (ii) ligação à “pequena cavidade” do DNA, perturbando sua função; (iii) geração de radicais hidroxila e espécies reativas de oxigênio (ROS) via redução de Cu (II) para Cu(I), causando danos oxidativos ao DNA e biomoléculas (Despaigne et al., 2014) (iv) hidrólise das ligações fosfodiéster do DNA, levando à sua degradação; (v) inibição das topoisomerase I e II, essenciais para a replicação e transcrição do DNA (Vutey et al., 2016) e, por fim, (v) inibição do proteassoma, resultando no acúmulo de proteínas tóxicas e morte celular. Esses mecanismos combinados contribuem para a eficácia antitumoral dos complexos de Cu.



Cu(II) Elesclomol



Casiopeína (CasIII)



Casiopeína (CasII-gly)

Figura 6. Estruturas químicas de complexos de cobre com potencial atividade antitumoral.

O elesclomol é uma pequena molécula que se liga ao Cu (II) no sangue, formando um complexo que é eficientemente internalizado pelas células cancerosas. Dentro da célula, o Cu (II) é reduzido a Cu (I), gerando ROS e estresse oxidativo, o que leva à morte celular. Esse composto é altamente ativo em baixas concentrações (nanomolares) e está em fase de testes clínicos (Tabti *et al.*, 2017).

As casiopeínas são complexos de Cu (II) com ligantes como 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina e glicina (CasII-gly) ou acetilacetona (CasIII). Esses compostos demonstraram atividade citotóxica, genotóxica e antiproliferativa em estudos *in vitro* e *in vivo*. Eles atuam principalmente por meio da intercalação no DNA e da geração de ROS, levando à apoptose. A CasIII está em ensaios clínicos de fase I para leucemia mieloide aguda e câncer de colôn, enquanto a CasII-gly está sendo testada para câncer cervical. Estas compostos demonstraram aumentar a imunidade dos pacientes e proteger o fígado de danos, o que é um benefício adicional em relação a outras terapias citotóxicas (Lucaciu *et al.*, 2022; Tabti *et al.*, 2017).

Apesar dos desafios relacionados à toxicidade do Cu, os resultados pré-clínicos e clínicos são encorajadores, sugerindo que esses compostos podem se tornar uma opção viável para o tratamento do câncer (Tabti *et al.*, 2017).

USO DE NANOTECNOLOGIA PARA VEICULAÇÃO DIRIGIDA DOS METALOFÁRMACOS

Embora os metalofármacos sejam potenciais agentes no tratamento do câncer, eles apresentam alguns desafios associados à baixa solubilidade em sistemas aquosos e a reduzida permeabilidade em barreiras biológicas, o que dificulta sua chegada aos tecidos de interesse em concentrações adequadas (Rodrigues *et al.*, 2025, Ali *et al.*, 2025, Farinha *et al.*, 2022). Além disso, o seu uso pode causar diversos efeitos colaterais decorrentes da toxicidade dos íons metálicos, como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidades hematológicas, náuseas e vômitos (Rodrigues *et al.*, 2025). Uma possível estratégia para mitigar os efeitos adversos causados por esses fármacos é o encapsulamento através do uso de sistemas nanocarreadores com liberação controlada.

Os nanocarreadores são importantes sistemas de administração de fármacos que podem atuar de forma a garantir o controle cinético de liberação do fármaco, de modo a amenizar os efeitos adversos do uso do ativo no organismo (Henke, Ghorbani e Mole, 2025). Além disso, eles atuam de maneira seletiva, favorecendo a ação do fármaco no local e concentração desejada, e possuem significativa biocompatibilidade, baixa toxicidade, ajuste de tamanho e das propriedades de superfície (Razavi *et al.*, 2025).

Uma das estratégias para mitigar os desafios enfrentados no uso de metalofármacos é o encapsulamento destes compostos. Ao envolvê-los em nanocápsulas lipídicas, elas impedem o contato do composto ativo com células saudáveis e permitem a liberação controlada do fármaco (Chaurasiya *et al.*, 2024). Isso possibilita a obtenção de uma resposta terapêutica eficaz, permitindo que o fármaco se acumule preferencialmente na região alvo, sem comprometer outros órgãos e tecidos (Pontes e Grenha, 2020; Rebekah *et al.*, 2021). A

redução dos efeitos adversos de tratamentos convencionais provenientes do uso de sistemas de liberação controlada é atribuída à baixa concentração do fármaco que é pouco a pouco disponibilizado, mantendo uma eficiência terapêutica de maneira prolongada (Zorkina *et al.*, 2020). Esse efeito aumenta a eficiência do tratamento e minimiza efeitos periféricos, como a hepatotoxicidade e a hiperprolactinemia (Zorkina *et al.*, 2020). A utilização de sistemas de liberação controlada para encapsular metalofármacos é uma estratégia promissora e com alto potencial para se obter resultados eficientes no tratamento do câncer.

Os fármacos podem ser encapsulados por diferentes tipos de nanocarreadores lipídicos, que desempenham um papel fundamental na liberação controlada e na melhora da biodisponibilidade dos compostos ativos (Ali *et al.*, 2025; Singh *et al.*, 2021). Essa classe de nanosistemas diferem em sua composição, estrutura e mecanismos de liberação, permitindo a otimização da estabilidade dos fármacos e o direcionamento seletivo a tecidos específicos com diferentes reduções de efeitos adversos (Ali *et al.*, 2025). A escolha do nanocarreador adequado depende de diversos fatores, como a solubilidade do fármaco, a via de administração desejada e a interação com biomoléculas no meio desejado (Chaurasiya *et al.*, 2024).

Dentre os principais tipos de sistema de liberação controlada para metalofármacos, destacam-se os (i) lipossomas, (ii) as nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) e as (iii) nanopartículas poliméricas.

Lipossomas

Sistemas de administração de medicamentos baseado em lipossomas trazem importantes avanços no campo da terapia direcionada para o câncer, já que transportam agentes terapêuticos de maneira eficaz (Chaurasiya *et al.*, 2024). Eles possuem estrutura de vesícula em formato esférico e são compostos por uma ou mais camadas de fosfolipídios, compondo uma membrana celular (Gorain *et al.*, 2021). A bicamada lipídica é a responsável por encapsular fármacos de natureza hidrofóbica e hidrofílica dentro do núcleo aquoso interno (Ali *et al.*, 2025). O encapsulamento permite a proteção dos fármacos da degradação prematura ou da inativação química que pode ocorrer antes da chegada aos tecidos-alvo, de forma a minimizar a exposição dos tecidos saudáveis (Farinha *et al.*, 2022).

Pinho *et al.* relataram o encapsulamento do complexo $[\text{Cu}(\text{phen})\text{Cl}_2]$, inibidor da aquagliceroporina AQP3, em lipossomos de longa circulação e evidenciaram a manutenção das propriedades de indução apoptótico (Pinho *et al.*, 2021). A incorporação ocorreu usando o método de desidratação-reidratação. Os pesquisadores avaliaram a capacidade de indução da morte de células cancerígenas através de ensaios de MTS e ViaCount, além de realizarem estudos de toxicidade *in vivo* em camundongos BALB/c. Os resultados demonstram satisfatória efeitos antiproliferativos em diferentes tipos de câncer e ausência de toxicidade em administração parenteral do material. No entanto, apesar do significativo avanço na supressão de AQPs, para promover uma entrega preferencial em locais tumorais, os autores relatam a necessidade de estudos mais aprofundados.

Em um estudo recente, Wróblewska et al. desenvolveram estudos com a cisplatina livre e a cisplatina encapsulada por lipossoma, conseguindo aumentar a eficiência de carregamento do metalofármaco no nanocarreador em comparação com o metalofármaco livre (Wróblewska *et al.*, 2024).

Halevas et al., também, realizaram estudos com o complexo de vanádio e curcumina como substrato natural (VCur) e o desenvolvimento de lipossomas magnéticos catiônicos, capazes de interagir com o DNA, de modo a promover o encapsulamento do complexo e potencializar o efeito quimioterápico no tratamento do câncer (Halevas *et al.*, 2019).

A **Tabela 1** resume a aplicação de alguns complexos encapsulados através de lipossomas no tratamento de diferentes tipos de câncer.

Complexo	Metal	Ligante	Tratamento	Ref
[Ru(NO)(bpy)(4-pic)] (PF ₆) ₃	Rutênio	2,2'-bipiridino; 4-picolina;	Hepatocarcinoma	(Rodrigues <i>et al.</i> , 2016)
[Ru(phen) ₂ (dppz)] (ClO ₄) ₂	Rutênio	fenantrolina; dipiridofenazina;	Câncer de mama	(Shen <i>et al.</i> , 2017)
[Ir(ppy) ₂ (BIP)]PF ₆	Irídio	2-difenil-1H-imidazol[4,5-f] [1,10]fenantrolina;	Câncer gástrico	(Xie <i>et al.</i> , 2021)
[Ir(piq) ₂ (BIP)]PF ₆	Irídio	2-difenil-1H-imidazol[4,5-f] [1,10]fenantrolina;	Câncer gástrico	(Xie <i>et al.</i> , 2021)
Cu(TPZ) ₂	Cobre	tirapazamina;	Câncer de próstata	(Silva <i>et al.</i> , 2021)
Cu(DDC) ₂	Cobre	dietilditiocarbamato;	Neuroblastoma	(Hartwig, Köll-Weber e Süss, 2021)
[nBu ₂ Sn(L)] ₃	Estanho	ácido oximehidroxâmico aromático; 2-di-hidroxi-5-[N-hidroxietanimidoil]benzamida;	Carcinoma colorretal	(Corvo <i>et al.</i> , 2016)

Tabela 1. Exemplos de nanocarreadores de metalofármacos, empregados no tratamento de câncer. bpy: 2,2'-bipiridino; 4-pic: 4-picolina; phen: fenantrolina; dppz: dipiridofenazina; ppy: 2-fenilpiridina; BIP: 2-biphenyl-1H-imidazol[4,5-f][1,10]phenanthroline; piq: 1-phenylisoquinoline; TPZ: tirapazamina; DDC: Dietilditiocarbamato; Bu: ácido oximehidroxâmico aromático; L: 2-di-hidroxi-5-[N -hidroxietanimidoil] benzamida.

Nanopartículas lipídicas sólidas

Outro exemplo de sistema de liberação controlada de fármaco, são as nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs). SLNs são gotículas lipídicas que são estabilizadas através de surfactantes. Elas são partículas coloidais com tamanhos na faixa de 50 a 1000 nm, construídas a partir de uma matriz sólida lipídica dispersas em fase aquosa contendo surfactante (Farinha *et al.*, 2022). SLNs transportam fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, mantendo-os protegidos da degradação e permitindo uma liberação sustentada durante longos períodos (Dadwal *et al.*, 2020). Dentre suas principais características, destacam-se os pequenos tamanhos, a grande área de superfície, o alto armazenamento de substâncias bioativas e a sua administração com toxicidade reduzida (Chaurasiya *et al.*, 2024).

Recentemente, Alves et al. reportaram o desenvolvimento de novas formulações de metalofármacos de dirutênio(II,III)-AINEs (anti-inflamatórios não esteroidais) encapsulados em nanopartículas biocompatíveis de terpolímero-lipídio (TPLNs) para o tratamento do glioblastoma (Alves et al., 2020). Os metalofármacos de Ibuprofeno (Rulbp) e Naproxeno (RuNpx) foram sintetizados e caracterizados, mantendo sua estrutura química estável. As nanoformulações apresentaram alta eficiência de encapsulamento (~90%), tamanho de partícula em torno de 130 nm e potencial zeta de aproximadamente -40 mV. A encapsulação aumentou os efeitos antiproliferativos nas células U87MG e melhorou a eficácia do Rulbp-TPLNs contra células T98G resistentes à cisplatina. A internalização celular ocorreu principalmente nas primeiras 24 horas, sugerindo um mecanismo ativo de absorção. Essas formulações inovadoras demonstram estabilidade coloidal adequada para administração intravenosa e maior captação celular, ampliando o potencial terapêutico desses metalofármacos no tratamento do glioblastoma (Alves et al., 2020).

Em outro estudo, Rico et al. (2017) reportaram o encapsulamento de metalofármacos de ibuprofeno ($[Ru_2(Ibp)_4Cl]$, Rulbp) e naproxeno ($[Ru_2(Npx)_4Cl]$, RuNpx) em nanopartículas sólidas de polímero-lipídio (SPLNs) para administração intravenosa contra câncer. As formulações apresentaram partículas esféricas de ~120 nm, com potencial zeta de -20 mV, alta eficiência de encapsulamento (~100%) e estabilidade coloidal em soro à temperatura corporal. A internalização das SPLNs foi dependente do tempo e da energia, resultando em citotoxicidade aumentada contra células de câncer de mama (EMT6, MDA-MB-231) e próstata (DU145). A biodistribuição *in vivo* mostrou boa acumulação tumoral após injeção intravenosa em um modelo ortotópico de câncer de mama. Esses resultados destacam o potencial das nanoformulações $Ru_2(AINE)$ -SPLNs para futuras aplicações clínicas (Rico et al., 2017).

Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas são materiais amplamente abordados dentro dos sistemas de administração controlada de fármacos. Elas são compostas por polímeros biodegradáveis naturais ou sintéticos, produzindo materiais com tamanhos entre 10 e 1000 nm (Farinha et al., 2022). Além disso, eles possuem grande capacidade de proteção de moléculas bioativas, melhora na biodisponibilidade e redução de efeitos adversos (Oliveira et al., 2023; Shi, Hu e Li, 2024). A utilização de polímeros de caráter biodegradáveis e biocompatíveis confere, além da redução da toxicidade sistêmica, redução dos riscos de acúmulo no organismo (Senthilkumar et al., 2025).

Entre os polímeros sintéticos biocompatíveis e biodegradáveis mais estudados para a liberação de metafármacos estão os poli(ácido lático) (PLA, $[C_3H_4O_2]_n$) e poli(ácido glicólico) (PGA), assim como o copolímero correspondente poli(ácido lático-co-glicólico) (PLGA, $[C_5H_8O_5]_n$) (Dantas, Rosário e Silva-Caldeira, 2022). Em condições fisiológicas, esses poliésteres alifáticos são hidrolisados e decompostos em seus componentes monoméricos não tóxicos, ácido lático e ácido glicólico, que são biologicamente inertes e eliminados do organismo por meio de vias metabólicas comuns.

Bœuf et al., (2014) descreveram o desenvolvimento, de novas nanopartículas de PLGA carregadas com complexos de Ru(II) para potencial aplicação em terapia fotodinâmica excitada por dois fótons (PDT). As nanopartículas, obtidas por um processo totalmente biocompatível, apresentaram um tamanho em torno de 100 nm e uma concentração interna significativamente maior do que a concentração global, resultando em um efeito mais eficiente e direcionado. O potencial terapêutico dessas nanopartículas para PDT foi estudado *in vitro* em células de glioma.

CONCLUSÃO

Os metalofármacos têm surgido como uma estratégia terapêutica promissora no tratamento do câncer, oferecendo maior seletividade e mecanismos de ação diferenciados em comparação aos quimioterápicos convencionais. No entanto, desafios como resistência celular, toxicidade sistêmica e baixa solubilidade ainda limitam sua aplicação clínica. A nanotecnologia surge como uma solução inovadora, permitindo a encapsulação desses compostos em nanocarreadores, o que melhora sua estabilidade, promove liberação controlada e direciona sua ação de forma mais eficaz aos tecidos tumorais. Essa abordagem tem demonstrado avanços significativos, potencializando a eficácia terapêutica e minimizando efeitos adversos. Perspectivas futuras incluem a otimização dessas formulações, estudos aprofundados de biodistribuição e toxicidade, além da validação em ensaios pré-clínicos e clínicos, visando consolidar os metalofármacos como uma alternativa viável e eficiente para o tratamento oncológico.

REFERÊNCIAS

- AL-GIZAWIY, M. M. *et al.* Potent *in vivo* efficacy of oral gallium maltolate in treatment-resistant glioblastoma. **Frontiers in Oncology**, v. 13, 15 jan. 2024.
- ALI, M. S. *et al.* Recent advances in lipid-based nanocarriers for advanced skin cancer therapy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 670, p. 125203, fev. 2025.
- ALVES RICO, S. R. *et al.* Diruthenium(ii) metallodrugs of ibuprofen and naproxen encapsulated in intravenously injectable polymer-lipid nanoparticles exhibit enhanced activity against breast and prostate cancer cells. **Nanoscale**, v. 9, n. 30, p. 10701–10714, 2017.
- ALVES, S. R. *et al.* Synthesis of terpolymer-lipid encapsulated diruthenium(II,III)-anti-inflammatory metallodrug nanoparticles to enhance activity against glioblastoma cancer cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 205, p. 110984, abr. 2020.
- BERTRAND, B.; CASINI, A. A golden future in medicinal inorganic chemistry: the promise of anticancer gold organometallic compounds. **Dalton Trans.**, v. 43, n. 11, p. 4209–4219, 2014.
- BŒUF, G. *et al.* Encapsulated Ruthenium(II) Complexes in Biocompatible Poly(d,L-lactide-co-glycolide) Nanoparticles for Application in Photodynamic Therapy. **ChemPlusChem**, v. 79, n. 1, p. 171–180, 7 jan. 2014.

CAO, W. et al. Structure–activity relationships of 2quinolinecarboxaldehyde thiosemicarbazone gallium(III) complexes with potent and selective anticancer activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 191, p. 174–182, fev. 2019.

CHAURASIYA, M. et al. Natural product-loaded lipid-based nanocarriers for skin cancer treatment: An overview. **Life Sciences**, v. 357, p. 123043, nov. 2024.

CHITAMBAR, C. R. Gallium and its competing roles with iron in biological systems. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1863, n. 8, p. 2044–2053, ago. 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, jan. 2017.

CORVO, M. L. et al. Liposomes as Delivery System of a Sn(IV) Complex for Cancer Therapy. **Pharmaceutical Research**, v. 33, n. 6, p. 1351–1358, 31 jun. 2016.

DADWAL, A. et al. Development and characterisation of clobetasol propionate loaded Squarticles as a lipid nanocarrier for treatment of plaque psoriasis. **Journal of Microencapsulation**, v. 37, n. 5, p. 341–354, 3 jul. 2020.

DANTAS, K. C. F.; ROSÁRIO, J. DOS S.; SILVA-CALDEIRA, P. P. Polymeric Nanosystems Applied for Metal-Based Drugs and Photosensitizers Delivery: The State of the Art and Recent Advancements. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 7, p. 1506, 20 jul. 2022.

DELGADO, G. et al. COMPOSTOS QUIMIOTERÁPICOS DE OURO: UMA VISÃO GERAL DOS COMPLEXOS ANTICÂNCER DE Au(I/III) EM RELAÇÃO À ESTRUTURA DO LIGANTE. **Química Nova**, 2020.

FARINHA, P. et al. Nanomedicines in the treatment of colon cancer: a focus on metallodrugs. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 12, n. 1, p. 49–66, 22 jan. 2022.

HALEVAS, E. et al. Magnetic cationic liposomal nanocarriers for the efficient drug delivery of a curcumin-based vanadium complex with anticancer potential. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 199, p. 110778, out. 2019.

HARTWIG, F.; KÖLL-WEBER, M.; SÜSS, R. Preclinical In Vitro Studies with 3D Spheroids to Evaluate Cu(DDC)2 Containing Liposomes for the Treatment of Neuroblastoma. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 6, p. 894, 17 jun. 2021.

HENKE, L.; GHORBANI, A.; MOLE, S. E. The use of nanocarriers in treating Batten disease: A systematic review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 670, p. 125094, fev. 2025.

HILDEBRANDT, J. et al. Platinum(ii) O,S complexes as potential metallodrugs against Cisplatin resistance. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 47, p. 18876–18891, 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Global Cancer Observatory**. Lyon: IARC, 2025. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/en>. Acesso em: fev. 2025.

LEE, S. Y.; KIM, C. Y.; NAM, T.-G. Ruthenium Complexes as Anticancer Agents: A Brief History and Perspectives. **Drug Design, Development and Therapy**, v. Volume 14, p. 5375–5392, dez. 2020.

LESSA, J. A.; PARRILHA, G. L.; BERALDO, H. Gallium complexes as new promising metallodrug candidates. **Inorganica Chimica Acta**, v. 393, p. 53–63, dez. 2012.

LUCACIU, R. L. *et al.* Metallo-Drugs in Cancer Therapy: Past, Present and Future. **Molecules**, v. 27, n. 19, p. 6485, 1 out. 2022.

MARZO, T.; MESSORI, L.; MENDOLA, D. LA. Platinum-based Anticancer Drugs: Unveiling Novel Mechanisms of Action of Conventional Metallodrugs for Improved Therapies. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 27, p. 2435–2438, 8 dez. 2021.

MAYO CLINIC. Rochester, 2025. Disponível em: <https://www.mayo.edu/research/clinical-trials/cls-20115754>. Acesso em: fev. 2025.

MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 8, p. 4540–4563, 23 abr. 2014.

MO, Q. *et al.* Mixed-ligand Cu(II) hydrazone complexes designed to enhance anticancer activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 156, p. 368–380, ago. 2018.

OLIVEIRA, J. V. R. *et al.* Polymeric nanoparticles containing babassu oil: A proposed drug delivery system for controlled release of hydrophilic compounds. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 253, p. 105304, jul. 2023.

PINHO, J. O. *et al.* Therapeutic potential of a copper complex loaded in pH-sensitive long circulating liposomes for colon cancer management. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 599, p. 120463, abr. 2021.

PONTES, J. F.; GRENHA, A. Multifunctional Nanocarriers for Lung Drug Delivery. **Nanomaterials**, v. 10, n. 2, p. 183, 21 jan. 2020.

RAZAVI, Z. S. *et al.* Advancing neurological disorders therapies: Organic nanoparticles as a key to blood-brain barrier penetration. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 670, p. 125186, fev. 2025.

REBEKAH, A. *et al.* Magnetic nanoparticle-decorated graphene oxide-chitosan composite as an efficient nanocarrier for protein delivery. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 610, p. 125913, fev. 2021.

RECIO DESPAIGNE, A. *et al.* ROS-Mediated Cytotoxic Effect of Copper(II) Hydrazones Complexes against Human Glioma Cells. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 17202–17220, 27 out. 2014.

RODRIGUES, F. P. *et al.* Incorporation of a ruthenium nitrosyl complex into liposomes, the nitric oxide released from these liposomes and HepG2 cell death mechanism. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 306, p. 701–707, jan. 2016.

RODRIGUES, J. A. O. *et al.* Metallodrugs: Synthesis, mechanism of action and nanoencapsulation for targeted chemotherapy. **Biochemical Pharmacology**, v. 231, p. 116644, jan. 2025.

RUBBIANI, R. *et al.* Benzimidazol-2-ylidene Gold(I) Complexes Are Thioredoxin Reductase Inhibitors with Multiple Antitumor Properties. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 24, p. 8608–8618, 23 dez. 2010.

SENTHILKUMAR, D. et al. The art of biodegradable polymer design for the treatments against osteomyelitis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 285, p. 138347, jan. 2025.

SHEN, J. et al. A Liposome Encapsulated Ruthenium Polypyridine Complex as a Theranostic Platform for Triple-Negative Breast Cancer. **Nano Letters**, v. 17, n. 5, p. 2913–2920, 10 maio 2017.

SHI, Z.; HU, Y.; LI, X. Polymer mechanochemistry in drug delivery: From controlled release to precise activation. **Journal of Controlled Release**, v. 365, p. 259–273, jan. 2024.

SILVA, J. G. DA et al. Cytotoxic activity, albumin and DNA binding of new copper(II) complexes with chalcone-derived thiosemicarbazones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 65, p. 415–426, jul. 2013.

SILVA, V. L. et al. Hypoxia-targeted cupric-tirapazamine liposomes potentiate radiotherapy in prostate cancer spheroids. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 607, p. 121018, set. 2021.

SINGH, S. et al. The emerging role of immune checkpoint inhibitors in the treatment of triple-negative breast cancer. **Drug Discovery Today**, v. 26, n. 7, p. 1721–1727, jul. 2021.

TABTI, R. et al. Progress in Copper Complexes as Anticancer Agents. **Medicinal chemistry**, v. 07, n. 05, 2017.

VUTEY, V. et al. Human topoisomerase IB is a target of a thiosemicarbazone copper(II) complex. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 606, p. 34–40, set. 2016.

WILKE, N. L. et al. The gallium complex KP46 sensitizes resistant leukemia cells and overcomes Bcl-2-induced multidrug resistance in lymphoma cells via upregulation of Harakiri and downregulation of XIAP in vitro. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 156, p. 113974, dez. 2022.

WRÓBLEWSKA, A. M. et al. Toward the boosted loading of cisplatin drug into liposome nanocarriers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 198, p. 114245, maio 2024.

XIE, F.-L. et al. Antitumor activity studies of iridium (III) polypyridine complexes-loaded liposomes against gastric tumor cell in vitro. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 225, p. 111603, dez. 2021.

ZORKINA, Y. et al. Nano Carrier Drug Delivery Systems for the Treatment of Neuropsychiatric Disorders: Advantages and Limitations. **Molecules**, v. 25, n. 22, p. 5294, 13 nov. 2020.