



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E
TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO,
CIÊNCIAE
TECNOLOGIA GOIANO - CAMPUS URUTAÍ
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**



Propriedades Químicas e Biológicas de Complexos de Rutênio Com o Ligante Nitrosilo: uma revisão a respeito da utilização na química inorgânica medicinal

Trabalho apresentado ao Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal Goiano - Campus Urutaí, como requisito final para a obtenção do grau de Licenciado em Química.

Acadêmica: Hélica Lucivane Silva Assunção

Orientador: Prof. Dr. Leandro Nériton Cândido Máximo

Urutaí-GO

Março, 2020

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO



**SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E
TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E
TECNOLOGIA GOIANO - CAMPUS URUTAÍ
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**



Propriedades Químicas e Biológicas de Complexos de Rutênio Com o Ligante Nitrosilo: uma revisão a respeito da utilização na química inorgânica medicinal

Trabalho apresentado ao Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal Goiano - Campus Urutaí, como requisito final para a obtenção do grau de Licenciado em Química.

Acadêmica: Hélica Lucivane Silva Assunção

Orientador: Prof. Dr. Leandro Nériton Cândido Máximo

Urutaí - GO
Março, 2020

Sistema desenvolvido pelo ICMC/USP
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas - Instituto Federal Goiano

ção, Hélica Lucivane Silva

propriedades Químicas e Biológicas de Complexos de
n o Ligante Nitrosilo: uma revisão a
ito da utilização na química inorgânica medicinal /
ivane Silva Assunção; orientador Leandro Nériton Cândido
Urutaí, 2020.
p.

nografia (em Licenciatura em Química) -Instituto
iano, Campus Urutaí, 2020.

Química inorganica medicinal . 2. Óxido nítrico.
tênio. 4. Complexos metálicos . I. Máximo, Leandro
dido, orient. II. Título.

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR PRODUÇÕES
TÉCNICO CIENTÍFICAS NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DO IF GOIANO**

Com base no disposto na Lei Federal nº 9.610/98, AUTORIZO o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, a disponibilizar gratuitamente o documento no Repositório Institucional do IF Goiano (RIIF Goiano), sem ressarcimento de direitos autorais, conforme permissão assinada abaixo, em formato digital para fins de leitura, download e impressão, a título de divulgação da produção técnico-científica no IF Goiano.

Identificação da Produção Técnico-Científica

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Tese | <input type="checkbox"/> Artigo Científico |
| <input type="checkbox"/> Dissertação | <input type="checkbox"/> Capítulo de Livro |
| <input type="checkbox"/> Monografia – Especialização | <input type="checkbox"/> Livro |
| <input checked="" type="checkbox"/> TCC - Graduação | <input type="checkbox"/> Trabalho Apresentado em Evento |
| <input type="checkbox"/> Produto Técnico e Educacional - Tipo: _____ | |

Nome Completo do Autor: Hélica Lucivane Silva Assunção

Matrícula: 2016101221530395

Título do Trabalho: Propriedades Químicas e Biológicas de Complexos de Rutênio Com o Ligante Nitrosilo: uma revisão a respeito da utilização na química inorgânica medicinal

Restrições de Acesso ao Documento

Documento confidencial: Não Sim, justifique: _____

Informe a data que poderá ser disponibilizado no RIIF Goiano: 19/08/2020

O documento está sujeito a registro de patente? Sim Não

O documento pode vir a ser publicado como livro? Sim Não

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO - EXCLUSIVA

O/A referido/a autor/a declara que:

1. o documento é seu trabalho original, detém os direitos autorais da produção técnico-científica e não infringe os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade;
2. obteve autorização de quaisquer materiais inclusos no documento do qual não detém os direitos de autor/a, para conceder ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano os direitos requeridos e que este material cujos direitos autorais são de terceiros, estão claramente identificados e reconhecidos no texto ou conteúdo do documento entregue;
3. cumpriu quaisquer obrigações exigidas por contrato ou acordo, caso o documento entregue seja baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano.

Urutaí, 19 / 08 / 2020.

Hilica Lucivane Silva Assunção

Assinatura do Autor e/ou Detentor dos Direitos Autorais

Ciente e de acordo:

Leandro Venton Candido Maximo.

Assinatura do(a) orientador(a)



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO

Formulário 1374717/2020 - DE-UR/DG-URT/CMPURT/IFGOIANO

PROPRIEDADES QUÍMICAS E BIOLÓGICAS DE COMPLEXOS DE RUTÊNIO COM LIGANTE NITROSILO: UMA REVISÃO A RESPEITO DA UTILIZAÇÃO NA QUÍMICA INORGÂNICA MEDICINAL

Hélica Lucivane Silva Assunção

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Campus Urutaí, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título Licenciada em Química.

Defendido e aprovado em 04/06/2020.

Documento assinado eletronicamente por:

- **Maxwell Severo da Costa, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO**, em 04/06/2020 17:07:25.
- **Leandro Neriton Candido Maximo, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO**, em 04/06/2020 17:01:43.
- **Miqueias Ferreira Gomes, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO**, em 04/06/2020

Este documento foi emitido pelo SUAP em 27/05/2020. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifgoiano.edu.br/autenticar-documento/> e forneça os dados abaixo:

Código Verificador: 146847
Código de Autenticação: 4ab5e29bbc



INSTITUTO FEDERAL GOIANO
Campus Urutaí
Rodovia Geraldo Silva Nascimento, Km 2,5, Zona Rural, None, URUTAI / GO, CEP 75790-000
(64) 3465-1900

Propriedades Químicas e Biológicas de Complexos de Rutênio com o Ligante Nitrosilo: uma revisão a respeito da utilização na química inorgânica medicinal

HÉLICA LUCIVANE SILVA ASSUNÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Campus Urutaí, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Licenciado em Química.

Defendido em: 16 de março de 2020.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Leandro Nériton Cândido Máximo(orientador)

Instituto Federal Goiano – Campus Urutaí

Prof. Ms. Maxwell Severo da Costa

Instituto Federal Goiano – Campus Urutaí

Prof. Dr. Miquéias Ferreira Gomes

Instituto Federal Goiano – Campus Urutaí

Trem - Bala

Não é sobre ter todas pessoas do mundo pra si
É sobre saber que em algum lugar alguém zela por ti
É sobre cantar e poder escutar mais do que a própria voz
É sobre dançar na chuva de vida que cai sobre nós

É saber se sentir infinito
Num universo tão vasto e bonito é saber sonhar
Então, fazer valer a pena cada verso
Daquele poema sobre acreditar

Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu
É sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu
É sobre ser abrigo e também ter morada em outros corações
E assim ter amigos contigo em todas as situações

A gente não pode ter tudo
Qual seria a graça do mundo se fosse assim?
Por isso, eu prefiro sorrisos
E os presentes que a vida trouxe pra perto de mim

Não é sobre tudo que o seu dinheiro é capaz de comprar
E sim sobre cada momento sorriso a se compartilhar
Também não é sobre correr contra o tempo pra ter sempre mais
Porque quando menos se espera a vida já ficou pra trás

Segura teu filho no colo
Sorria e abraça teus pais enquanto estão aqui

*Que a vida é trem-bala, parceiro
E a gente é só passageiro prestes a partir*

*Laiá, laiá, laiá, laiá, laiá
Laiá, laiá, laiá, laiá, laiá*

*Segura teu filho no colo
Sorría e abrace teus pais enquanto estão aqui
Que a vida é trem-bala, parceiro
E a gente é só passageiro prestes a partir*

Composição: Ana Carolina Vilela da Costa

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus por todas as bênçãos e a garra que ele me deu para manter-me firme e forte nesse curso superando todas as dificuldades e barreiras que podiam me impedir de concluí-lo, além de sempre caminhar ao meu lado nos momentos de tristeza e desespero quando eu via que tudo podia dar errado eu poderia imaginar que ele estava ali presente e sempre me confortando com sua graça e com isso me mantendo de pé com muita fé.

Uma outra parte dessa dedicatória vai para minha família que sempre me apoiou nos estudos e me deu todo o suporte necessário com palavras e confiança na minha pessoa. Sem eles nada disso estaria acontecendo, dedico a minha mãe principalmente, porque foi ela quem mais me incentivou durante todo o período dos 4 anos e até hoje me conforta com suas palavras de amor e afeto.

AGRADECIMENTOS

É impossível não agradecer primeiramente a Deus por tudo o que consegui superar, logo, meus agradecimentos iniciais são para esse pai celestial por me manter firme e forte para em meio a tanta

dificuldade conseguir me graduar em Licenciatura em Química. Só quem esteve ao meu lado consegue entender as necessidades e apertos que enfrentei para chegar até aqui.

Agradeço à minha mãe Ivanuza Machado da Silva que desde o início sempre me apoiou e me incentivou a vir para Urutaí e seguir firme nos estudos, “dai-me a missão que cumprirei com êxito” e foi assim que me mantive focada em fazer o que vim fazer. A faculdade de Química é para poucos e me orgulho de ser uma das 2 pessoas da turma de 2016 que está conseguindo formar nos 4 anos em 2020.

Agradeço ao meu pai Hermito Assunção Leigue que sempre demonstrou ter orgulho da filha que tem, que nunca me abandonou e por diversas vezes me aconselhou nas melhores e piores horas de minha vida nesse mundo. Quero agradecer também imensamente aos meus tios Adelina Ferreira Neri e Modesto Dourado Neri por me darem suporte sempre que preciso e isso inclui esses estudos.

Não menos importante agradecer aos meus 3 irmãos Luciene Machado da Silva Neri, Herlison Silva Assunção e Luís Henrique Silva de Souza, pois sei que se orgulham da irmã que tem assim como eu me orgulho de tê-los como irmãos. Quero que saibam que eu jamais abandonarei vocês e assim espero que o façam comigo. Finalmente agradeço aos professores que estiveram comigo nessa caminhada, aos colegas de turma em especial à Ginandrya Rodrigues Araújo por estar junto comigo nessa “grande” turma de formandos, aos alunos que tive, aos amigos que fiz, aos que me ajudaram quando mais precisei e aos que torciam pela minha vitória. Obrigada a todo mundo!

SUMÁRIO

RESUMO	12
ABSTRACT	13
LISTA DE FIGURAS	13
LISTA DE TABELAS	15
1. APRESENTAÇÃO	15

2.	INTRODUÇÃO	16
3.	ÓXIDO NÍTRICO: ABUNDÂNCIA E DESCOBERTA FISIOLÓGICA	19
4.	ASPECTOS FÍSICOS, QUÍMICOS E BIOLÓGICOS DO NO	20
5.	RUTÊNIO: ABUNDÂNCIA, PROPRIEDADES E CARACTERÍSTICAS	24
6.	COMPLEXOS METÁLICOS NITROSILOS DE RUTÊNIO	28
7.	A QUÍMICA INORGÂNICA MEDICINAL: ANTIGUIDADE E ATUALIDADE .	33
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
9.	REFERÊNCIAS	36

RESUMO

Após as descobertas da presença do óxido nítrico (NO) em processos fisiológicos vitais do corpo humano em meados da década de 1980, sua importância começou a ser discutida de uma forma mais aprofundada pela comunidade científica, havendo um enorme aumento da quantidade de trabalhos publicados e conseqüentemente, da compreensão da sua real função e atuação no corpo humano. Antes disso ele era considerado apenas mais uma molécula tóxica e poluente ambiental. Inúmeras substâncias que possuem afinidade pelo óxido nítrico ou até mesmo moléculas que possuem o NO incrustado na sua estrutura, começaram a ser sintetizadas em laboratórios para serem testadas como liberadores ou captadores de NO em meio fisiológico, permitindo o controle da concentração dessa substância na

corrente sanguínea e conseqüentemente, a ação desempenhada no corpo humano. Entre essa enorme variedade de compostos com potencial aplicação em meio biológico, destacam-se os complexos metálicos de rutênio com o ligante nitrosilo, substâncias que de modo geral são pouco tóxicas, bastante solúveis em água e de boa estabilidade química. Essas substâncias, resumidamente representadas por $[\text{Ru-NO}]^{n+}$, agem na liberação ou até mesmo na captação de NO, quando submetidos a processos de irradiação ou redução química, mostrando possibilidades promissoras de utilização na química inorgânica medicinal, tratando problemas como hipertensão, choques sépticos e até mesmo o câncer, através da combinação com luz visível e oxigênio molecular, na técnica denominada de Terapia Fotodinâmica (TFD). Estudos relacionados a esse tema são extremamente relevantes e necessários, uma vez que as principais substâncias utilizadas atualmente no tratamento de doenças como o câncer, tais como a cisplatina - $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ - são muito prejudiciais às células sadias e promovem enorme quantidade de efeitos colaterais. Desse modo, podemos concluir que os nitrosilo complexos de rutênio $[\text{Ru-NO}]^{n+}$ são substâncias extremamente importantes para a Química Bioinorgânica e química inorgânica medicinal, apresentando características químicas desejáveis e enorme potencial para serem utilizados até como possíveis fármacos.

Palavras-chave: Química Inorgânica Medicinal. Óxido Nítrico. Rutênio. Complexos Metálicos.

ABSTRACT

After discovering the presence of nitric oxide (NO) in vital physiological processes of the human body in the mid-1980s, its importance began to be discussed in more depth by the scientific community, with an enormous increase in the number of published works and consequently, the understanding of its real function and performance in the human body. Before that, it was considered just another toxic molecule and environmental pollutant, numerous substances that have any affinity for nitric oxide or even molecules that have NO embedded in their structure, began to be synthesized in laboratories to be tested as releasing or capturing NO in a physiological medium, allowing control of the concentration of this substance in the bloodstream; and consequently, the action performed on the human body. Among this huge variety of compounds with potential application in biological media, the ruthenium metal complexes with the nitrosyl ligand stand out, substances that in general's low toxic, quite soluble in water and with an acceptable chemical stability. These substances, briefly represented by

$[\text{Ru-NO}]^{n+}$, act in release or even in the capture of NO, when submitted to irradiation or chemical reduction processes, showing promising possibilities of use in Medicinal Inorganic Chemistry, treating problems such as hypertension health, septic shocks and even cancer, through the combination with visible light and molecular oxygen, in the technique called Photodynamic Therapy (TFD). Studies related to this topic are extremely relevant and necessary, since the main substances currently used in the treatment of diseases such as cancer, such as cisplatin $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ they are very harmful to healthy cells and promote huge between of side effects. After bottomline, we can conclude than a ruthenium complex nitrosyl $[\text{Ru-NO}]^{n+}$ they are extremely important substances for Bioinorganic Chemistry and Medicinal Inorganic Chemistry, presenting desirable chemical characteristics and enormous potential to be used even as possible drugs.

Keywords: Inorganic Medicinal Chemistry. Nitric Oxide. Ruthenium. Metal Complexes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. ligante <i>trans</i> de um Complexo Metálico.....	17
Figura 02. grupo heme que tem o ferro como centro metálico.	18
Figura 03. fórmula estrutural de um complexo metálico de rutênio.	19
Figura 04. estrutura eletrônica do óxido nítrico	21
Figura 05. orbital molecular do NO.	21
Figura 06. representação da síntese do óxido nítrico por meio do aminoácido L-arginina	23
Figura 07. localização do elemento rutênio na tabela periódica.	25
Figura 08. estrutura cristalina hexagonal simples do metal rutênio.	25
Figura 09. a) pentlandite e b) pyroxinite	26
Figura 10. estrutura atômica do rutênio.....	27
Figura 11. representação de um aminoácido bidentado.	30
Figura 12. esquema retrodoação entre o NO e centro metálico nos compostos de coordenação.....	30
Figura 13. a) forma linear, b) forma angular e c) forma de ponte.....	32

Figura 14. molécula do complexo de rutênio com imidazol *trans*-[Im)₂Cl₄Ru].35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comprimentos de onda no IR para os diferentes estados de oxidação do Óxido Nítrico 31

1. APRESENTAÇÃO

Esta monografia é parte integrante do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal Goiano - Campus Urutaí. Para realizá-lo foram realizadas diversas buscas em artigos, monografias, dissertações, teses, livros, dentre outros meios de comunicação referentes aos complexos metálicos de rutênio contendo o óxido nítrico (NO) como um dos ligantes, complexo metálico é capaz de favorecer a liberação e/ou captura dessa molécula. Para bons estudos referentes a esse tipo de sistema é imprescindível que se considere os aspectos fisiológicos da molécula de NO, afim de entender a importância dessa substância ao agir circulando no corpo humano.

Para a compreensão de toda a estrutura química e uma potencial aplicação biológica dos complexos de rutênio com o ligante nitrosilo, aqui nesse trabalho representados por $[\text{Ru-NO}]^{n+}$, é necessário compreender a respeito da molécula de NO e também sobre as características químicas do elemento rutênio. A partir de então, torna-se possível compreender como os complexos $[\text{Ru-NO}]^{n+}$ podem ser sintetizados e como se comportam no meio reacional ao qual são submetidos. Tendo em vista os aspectos apresentados, os estudos existentes referentes a atuação desse tipo de composto no meio fisiológico, estão sendo de certa forma cada vez mais aprofundados e divulgados. Ainda que haja diversas informações sobre a real função desempenhada pelos nitrosilo complexos de rutênio, quando se diz respeito à química inorgânica medicinal tudo é muito amplo, pois novas sínteses e descobertas ainda podem ser feitas e novas reações e aplicações podem ser detectadas.

Com isso, em função da alta reatividade dos complexos $[\text{Ru-NO}]^{n+}$ com diversas biomoléculas importantes, tais como a glutatona e a hemoglobina, é possível verificar que essa classe de compostos apresenta diversas aplicações importantes para os seres vivos, entre as quais podemos destacar o tratamento de câncer, hipertensão, choques sépticos e até distúrbios neuronais. Porém para isso é necessário aprofundarem estudos de sínteses, caracterização química e avaliação das propriedades químicas, físicas e biológicas desses complexos. Vale ainda ressaltar que os estudos visando a aplicação dos nitrosilo complexos de rutênio em funções fisiológicas humanas se tornaram algo mais frequente, uma vez que o rutênio é um elemento químico que possui propriedades e características muito próximas às do ferro, elemento muito presente no organismo humano e bastante biocompatível.

A partir daí, pensando no desenvolvimento de substâncias para serem utilizadas possivelmente como fármacos ou medicamentos, percebe-se que uma das vantagens da utilização de complexos metálicos contendo o rutênio ao invés de outros metais, tais como platina, paládio e ródio é a menor quantidade de efeitos colaterais, em função da semelhança química entre o rutênio e o ferro, fazendo com

que o rutênio passe praticamente despercebido no organismo dos seres humanos. Tal fato coloca esses compostos como extremamente promissores no tratamento de diversas doenças do organismo humano, entre elas o câncer, uma vez que a enorme quantidade de efeitos colaterais indesejados verificados nos tratamentos existentes atualmente sempre é prejudicial. Como exemplo de efeitos indesejados, podemos citar a cisplatina, fármaco extremamente utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer, mas que provoca efeitos colaterais muito severos, levando à necessidade de uma busca constante por alternativas menos tóxicas para as células saudáveis.

Devido a esse fato é de extrema importância compreender melhor como esta classe de compostos $[\text{Ru-NO}]^{n+}$ se comporta física e quimicamente frente a tratamentos medicinais onde o NO é liberado ou capturado promovendo seu controle em meio biológico. Portanto este trabalho busca discutir aspectos relacionados à ocorrência da ligação Metal-NO nos nitrosilo complexos de rutênio, e aspectos químicos e biológicos do NO, por meio de levantamentos de referenciais bibliográficos e revisão de literatura, afim de discutir os diversos feitos a respeito das sínteses e discussões diversas que giram em torno de um assunto de extrema relevância para a química bioinorgânica medicinal.

2. INTRODUÇÃO

Historicamente, o NO sempre esteve associado a algo extremamente tóxico à natureza e aos seres vivos mas com o avanço da ciência foi constatado que este composto vai além do que uma simples molécula instável e prejudicial ao meio ambiente. Na década de 80 foi descoberto que ele fazia parte do meio fisiológico no corpo humano. Por volta de 1986, evidências de que células vasculares endoteliais eram capazes de sintetizar o Óxido Nítrico a partir do aminoácido L-arginina foi recebida por diversos cientistas da época com muita desconfiança em relação a seu papel no meio biológico^[1].

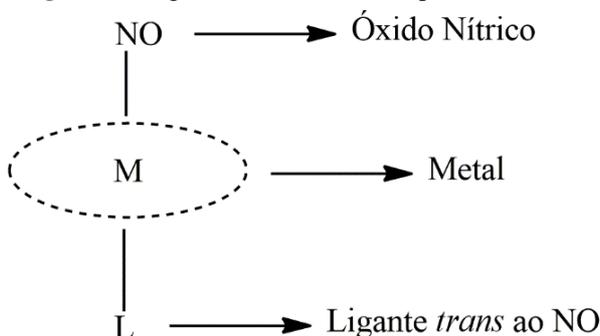
Não demorou muito até desvendarem a biossíntese do NO via oxidação do aminoácido L-arginina que se transforma em citrulina catalisada pela enzima NO sintetase (NOS) utilizando o NADPH e o O_2 como agentes redutores. Sendo assim, ela ocorre a partir da oxidação de um dos dois nitrogênios guanidino onde as proteínas absorvidas pelo organismo são degradadas e transformadas em arginina, e esta é utilizada principalmente no ciclo da ureia no tecido hepático ou também transformada em ornitina, que fica localizada no epitélio do intestino, que junto com o glutamato é secretado pela glutamina até ser transformado em citrulina^[2].

O NO em seu estado puro e à temperatura ambiente encontra-se no estado gasoso e incolor, tem solubilidade baixa em água e é muito solúvel em solventes apolares como o hexano, logo, quando em

meio biológico localiza-se em áreas de grande afinidade com gorduras (regiões lipofílicas). O NO dispõe de 15 elétrons, caracterizando-se como paramagnético por ter um destes elétrons desemparelhado conforme aponta o diagrama de orbitais moleculares. Consequência disso é sua alta reatividade e o caráter radicalar, podendo ligar-se com metais de transição para formar complexos metálicos^[3].

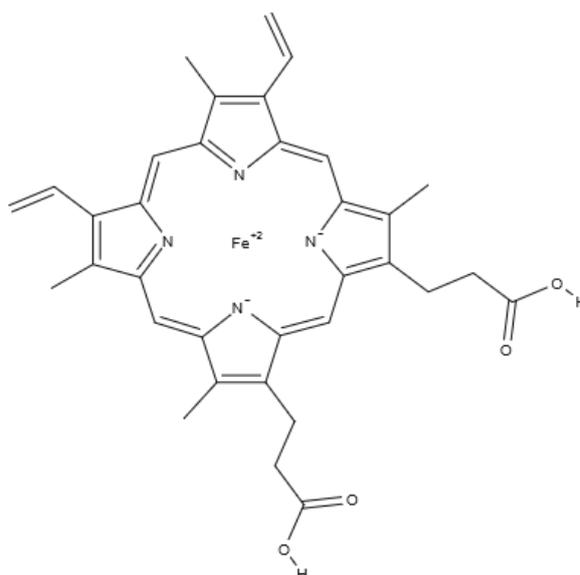
Com relação à coordenação do NO aos metais em complexos metálicos, a ligação M-NO pode ser feita tanto pelo nitrogênio quanto pelo oxigênio, e isso permite a caracterização de duas formas sendo elas nitrosilo quando ligado ao nitrogênio ou isonitrosilo quando ligado ao oxigênio^[4]. Os complexos metálicos, tais como os nitrosilo complexos de rutênio - $[\text{Ru-NO}]^{n+}$ - estão sendo investigados visando o desenvolvimento de drogas que possam contribuir para o tratamento de diversas patologias que podem surgir no ser humano. Nesses complexos, o tipo de ligante situado em posição *trans* ao NO, conforme mostrado na figura 1, é de fundamental importância, uma vez que esse ligante praticamente determina as diversas propriedades do NO coordenado na esfera de coordenação do rutênio. Esses complexos apresentam baixa toxicidade para células saudáveis e boa capacidade de promover a morte de diversos tipos de células cancerígenas, mostrando-se promissores como possíveis fármacos para o combate a doenças como o câncer e hipertensão.

Figura 01. Ligante *trans* de um Complexo Metálico.



No corpo humano é possível identificar a presença de metais de transição na estrutura das proteínas e o ferro é um exemplo que está contido principalmente grupo heme, como mostra a figura 2^[3]. Esse metal faz parte de processos fisiológicos que acontecem no corpo do ser humano e está ligado diretamente ao transporte de H^+ , de CO_2 e de O_2 . Assim, quando há uma diminuição considerável de ferro no organismo, as chances de doenças aparecerem são grandes, por isso, a utilização de complexos metálicos de rutênio ligados ao NO é um fator de grande importância atualmente, pois o NO atua ativamente nos nossos processos fisiológicos e o rutênio é um metal que passa despercebido por sua semelhança com o ferro.

Figura 02. Grupo heme que tem o ferro como centro metálico.

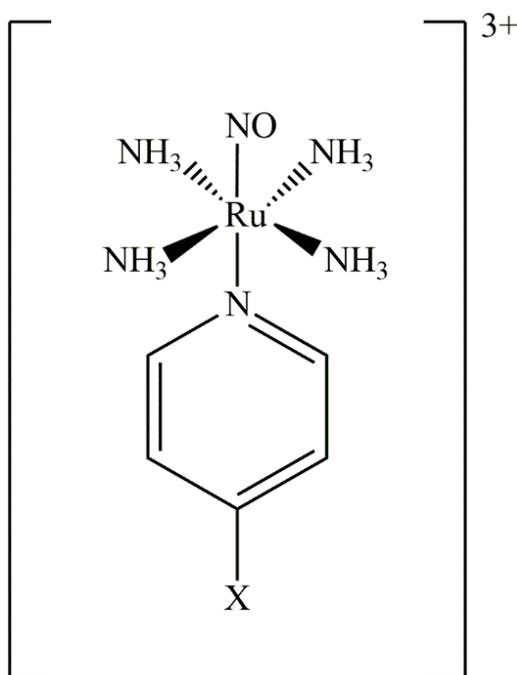


Os complexos metálicos são importantes para os seres vivos, visto que facilmente perdem elétrons e reagem com biomoléculas ricas em carga negativa, logo, essa atração de cargas distintas direciona a uma interação de íons metálicos exógenos com diversas moléculas presentes em nosso organismo^[4]. Em pacientes com câncer, a sua liberação ocorre via compostos de coordenação por reação fotoquímica ou oxirredução. Assim, a capacidade de liberação do NO depende do potencial redox do sistema observado, bem como do ligante *trans* ligado a ele (figura 3)^[5].

Deve-se também levar em consideração o centro metálico do complexo denominado heteromacrociclo, por apresentar vantagem em relação aos macrocíclicos. Sendo assim o foco deste trabalho é compreender e discutir por meio de uma revisão bibliográfica, como se comportam as

estruturas de complexos metálicos de rutênio como, por exemplo, o $trans\text{-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{L})(\text{NO})]^{3+}$ (figura 3), para quando em meio biológico ocorra a síntese do NO.

Figura 03. Fórmula estrutural de um complexo metálico de rutênio.



Por fim, o uso da química inorgânica medicinal não é nada recente, tendo seu começo utilizando-se de diversos metais e não só os de transição sendo eles o ouro, o paládio, o bismuto etc. Ela iniciou pioneiramente com os trabalhos de um Químico chamado Paul Ehrlich, vencedor de um prêmio Nobel em Medicina e fisiologia no ano de 1908 devido a sua atuação para criar os tratamentos de quimioterapia utilizando inicialmente complexos metálicos de Arsênio. Após esse feito diversos estudiosos curiosos com a atuação dele seguiram em busca de descobertas a respeito do assunto e cada vez mais foi-se aprofundando no uso medicinal dos complexos metálicos, além de muito se discutir e desvendar sobre a temática.

3. ÓXIDO NÍTRICO: ABUNDÂNCIA E DESCOBERTA FISIOLÓGICA

Os óxidos de nitrogênio (NO_x) são substâncias altamente poluidoras provenientes da natureza e estão presentes em atividades vulcânicas, queimas naturais e até mesmo por ação bacteriana. No entanto, a atuação humana tem sido uma das principais fontes de formação desses compostos^[6]. O que torna os NO_x contaminantes ambientais é o simples fato de participarem ativamente da composição da chuva ácida que destrói vegetações e nevoeiros contaminados por fumaça que irritam os olhos e as mucosas da maioria dos animais presentes na fauna de uma região^[6].

Existem três espécies químicas poluentes de NO_x presentes na natureza, sendo estes: óxido nitroso (N_2O), dióxido de nitrogênio (NO_2) e óxido nítrico (NO). Entre essas três espécies tem-se mais de 95% de emissão de NO quando se diz respeito a poluição do meio ambiente^[6]. Ele é lançado na natureza por meio da emissão de gases de escape de automóveis devido à alta temperatura que estes se submetem. Esse composto tem a capacidade de diminuir a camada de ozônio^[6], uma vez que é altamente reativo e bastante instável e este fator contribui para que ele seja considerado como poluente ambiental.

Entretanto com o avanço da ciência em meados das décadas de 80 e 90, descobriu-se que o NO fazia parte de atividades biológicas em animais, foi uma evidência pioneira de óxido de nitrogênio em seres vivos^[7]. Com isso, surgiu o interesse em estudar a respeito dessa molécula afim de entender como ela age no corpo humano e quais as suas reais funções fisiológicas^[4]. A partir daí o NO começou a ter um destaque maior dentre as moléculas inorgânicas que desempenham um papel importante no corpo humano^[8] devido a sua alta participação nos processos fisiológicos como: vasodilatação, neurotransmissão, inflamações e outros, pois no início de tudo ela era considerada como um fator de alta toxicidade para animais e plantas.

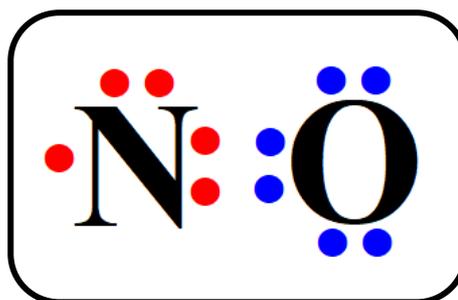
A partir daí estudos referentes a esta temática ficaram mais concentrados e publicações a respeito do assunto tiveram muito mais ênfase e cresceram muito após as descobertas de 1980. Inúmeros trabalhos foram produzidos focando no NO com o objetivo de avaliar os efeitos da prática de exercícios físicos com relação as células endoteliais, a respeito da produção de aspectos relaxantes e também a sua correlação aos benefícios causados pelos exercícios físicos^[9]. Com isso o NO foi denominado como “a molécula do ano” em meados de 1992 pela revista Science e nisso fundou-se uma revista própria para o estudo da molécula^[10].

4. ASPECTOS FÍSICOS, QUÍMICOS E BIOLÓGICOS DO NO

Formado por dois elementos não metálicos que localizam-se no segundo período da tabela periódica nas famílias 15 e 16, o óxido nítrico ou comumente chamado nitrosilo quando ligado a um

metal, possui massa molar de $29,99 \text{ g mol}^{-1}$ e apresenta-se na atmosfera como um gás incolor altamente instável, logo, altamente reativo com moléculas que possuem um elétron desemparelhado, pois também possui um elétron desemparelhado em sua estrutura molecular o que a faz ter característica paramagnética^[3], a figura 4 representa a estrutura de Lewis para essa molécula.

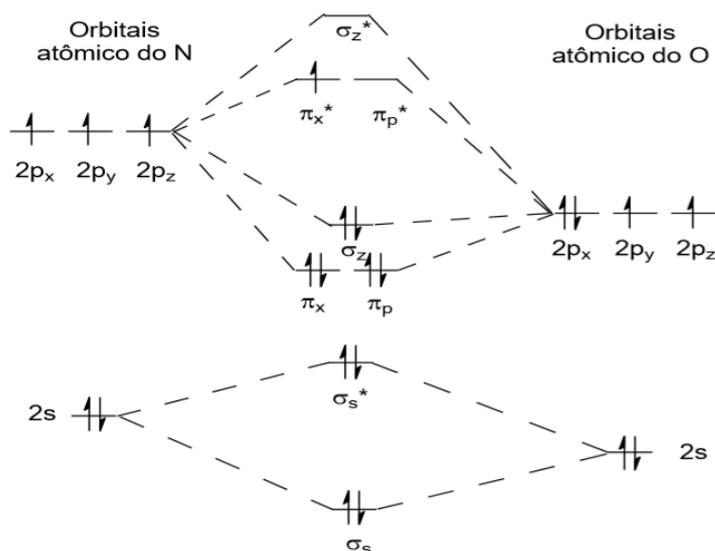
Figura 04. Estrutura eletrônica do óxido nítrico



Sua distribuição no diagrama de orbitais moleculares segue conforme as teorias apresentadas pela química inorgânica onde a diferença de eletronegatividade é nitidamente expressa pela representação apresentada pela figura 4. O elétron desemparelhado dá uma característica radicalar para o NO e dentre as diversas reações em que ele pode se envolver tem-se as de oxidação e redução, sendo que na oxidação ele forma o íon nitrosônio (NO^+) e na redução o íon nitróxido (NO^-)^[8]. O orbital molecular para uma molécula diatômica heteronuclear como o NO será sempre polar devido justamente a diferença de eletronegatividade dos átomos constituintes que a mesma apresenta^[11].

Na figura 5 tem-se um elétron desemparelhado no orbital pi antiligante (π^*), este orbital denomina-se como SOMO que é definido como “*singly occupied molecular orbital*”, isto é, um orbital molecular ocupado apenas por um elétron que automaticamente encontra-se desemparelhado^[12,13]. Esse orbital recebe cerca de 35% de O e 65% de N, assim é possível concluir que o elétron desemparelhado está mais próximo do átomo de nitrogênio, pois é o elemento que mais contribui. No orbital HOMO (próximo orbital ocupado de maior energia) encontra-se o sigma ligante (σ) que tem a contribuição de 61% do N e 39% do O e devido a este aspecto, o par de elétrons mais externo encontra-se mais próximo ao nitrogênio e é aí que a coordenação com o metal rutênio será realizada^[12].

Figura 05. Orbital molecular do NO ^[8].



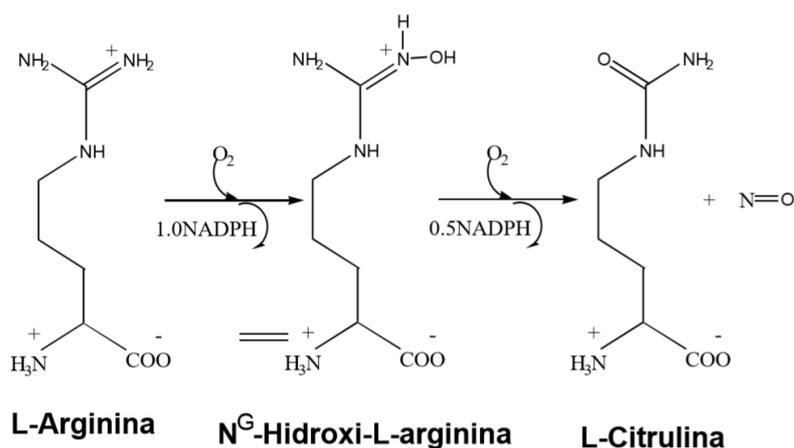
Sua propriedade paramagnética faz com que as interações desta molécula no meio biológico emparelhem o elétron solitário deixando-a estabilizada, sendo assim ela reage ativamente com outras moléculas desemparelhadas ou pela complexação a um metal de transição onde o elétron é dividido entre a molécula e o metal. Embora o NO seja uma molécula de baixa solubilidade em água, estudos comprovam que complexos nitrosilos de rutênio com ligantes NH₃ também coordenados, têm uma grande capacidade de interação com a água, entretanto o grupo NO não faz ligações diretamente com a água e isso faz com que o elétron desemparelhado do NO realize ligações com outros grupos^[12].

Em relação a sua presença no corpo humano, o NO desempenha um importante papel fisiológico e patológico. No cérebro encontram-se concentrações mais elevadas deste composto e isso envolve comportamentos como o aprendizado, a capacidade de concentração, percepção, agressão, ansiedade e depressão. Acredita-se ainda que o transtorno obsessivo-compulsivo também seja influenciado pelo NO^[14]. Subintende-se que o funcionamento do NO no corpo humano depende exclusivamente da quantidade em que se apresenta, ou seja, da sua concentração no meio fisiológico^[4].

Para justificar, tem-se que o NO quando dissolvido possui uma meia vida de aproximadamente 10 segundos devido a sua rápida oxidação a nitrito e nitrato^[7], logo, este curto tempo de vida tem como posterior consequência a limitação, pois a alta reatividade com compostos de caráter paramagnético faz com que o NO seja rapidamente consumido nos processos fisiológicos do ser humano. Ele surge a partir do aminoácido L-arginina, onde a reação é catalisada pela enzima NO sintetase (NOS). A L-arginina é convertida em L-citrulina e NO através da oxidação do aminoácido primário. A figura 6 mostra como

acontece essa reação onde o fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH) participa doando elétrons^[15].

Figura 06. Representação da síntese do óxido nítrico por meio do aminoácido L-arginina^[15].



É importante ressaltar que esta molécula pode sofrer redução tendo como forma o íon nítróxido (NO^-) ou oxidação formando o íon nitrosônio (NO^+)^[8] e é considerada como ambidentada já que pode se ligar a um metal tanto pelo nitrogênio quanto pelo oxigênio dando origem ao composto nitrosilo ou isonitrosilo^[4]. Ele se liga com metais de transição para formar complexos metálicos e esses complexos são moléculas inorgânicas de suma importância para uso medicinal. Ultimamente estudos referentes a complexos metálicos onde o metal central é o rutênio têm tomado uma grande proporção no ramo da ciência, ocupando um espaço de suma importância no tratamento do câncer, diz a respeito dos estudos referem-se a química inorgânica medicinal.

De acordo com estudos realizados, há três fatores que discutem a respeito do rutênio como um potencial agente anticancerígeno ativo que atua capturando ou liberando o NO, sendo esses: 1) a facilidade em acontecer a troca de ligantes; 2) a fácil obtenção de compostos estáveis nos estados de oxidação II e III; e 3) a sua grande semelhança com o ferro. O terceiro fator, deixa clara a evidencia de um mecanismo de ação similar ao do transporte de metais de transição atóxicos como o ferro, ou seja, os complexos nitrosilos de rutênio podem funcionar eficientemente como metalo drogas devido a sua mediação no processo de inibição da formação de metástase^[16].

5. RUTÊNIO: ABUNDÂNCIA, PROPRIEDADES E CARACTERÍSTICAS

Este elemento tem símbolo Ru, localiza-se no 5º período da tabela periódica, está inserido na família 8B, tem número atômico 44 e é um metal de transição pois encontra-se no bloco d da tabela periódica como mostra a figura 7, além de possuir 57 nêutrons. Sua massa atômica é de 101,07 u, densidade 12,370 g cm⁻³, raio atômico 178 pm, possui uma estrutura cristalina hexagonal simples mostrada a figura 8. Ainda a respeito de suas características físicas e químicas, o rutênio possui ponto de fusão de 2250°C e ebulição 3900°C. Tem uma cor prateada e é obtido a partir de pentlandite (figura 9 (a)) e pyroxinite (figura 7 (b)), além de ser utilizado em ligas de platina^[17].

Figura 07. Localização do elemento rutênio na tabela periódica.

Grupo

1 2

13 14 15 16 17 18

Legenda:

- Metais
- Semi-metais
- Não Metais

44 4d⁷5s¹

Ru

101,07

2
8
18
15
1

P e r í o d o

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Lantanídeos

Actínidos

Figura 08. Estrutura cristalina hexagonal simples do metal rutênio^[18].

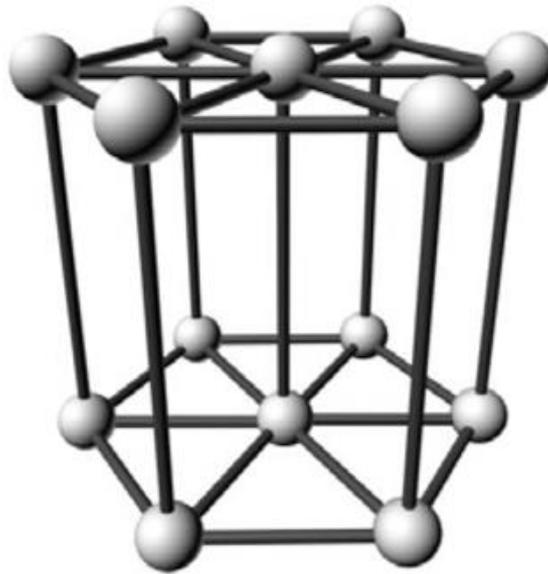


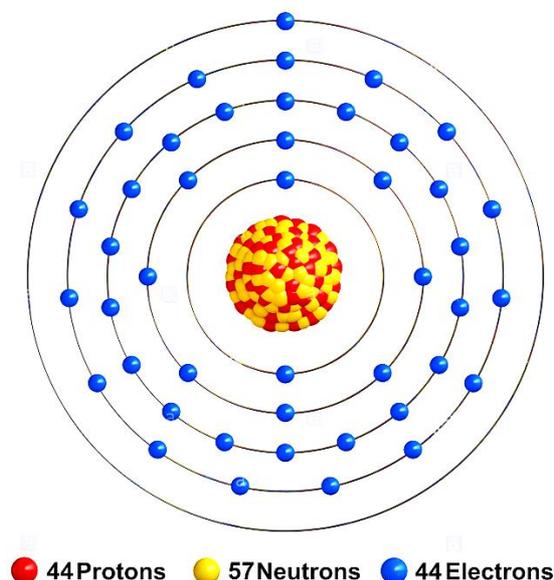
Figura 09. a) Pentlandite^[19] e b) Pyroxinite^[20].



Em relação a sua estrutura cristalina, é importante ressaltar que esse tipo de estrutura forma os arranjos atômicos de elementos ou cristais. Nesse caso a Estrutura Cristalina Hexagonal Simples é formada por átomos que se encontram nos vértices de dois hexágonos que estão por cima um do outro e há outros átomos que se localizam no centro dos hexágonos, estes possuem ângulo basal de 120° e vertical de 90° e o número de átomos constituintes nesta forma é de apenas três^[18].

O rutênio é um metal quase não reativo que não se dissolve na maioria dos ácidos e também não reage diretamente com o oxigênio. É utilizado como contato elétrico e como catalisador de reações químicas, ou seja, é muito eficaz em indústrias de eletrônicos, na indústria química para revestir os ânodos de células eletroquímicas para a produção de cloro e como catalisador na produção de amoníaco e de ácido acético. O elemento possui em sua estrutura atômica 5 níveis de energia que estão representados na figura 10 onde no primeiro nível de energia encontram-se 2 elétrons, no segundo 8, no terceiro 18, no quarto 15 e no quinto e último encontra-se apenas 1 elétron^[17].

Figura 10. Estrutura atômica do rutênio^[21].



No caso da origem da nomenclatura “Rutênio” ela se dá porque esse metal foi encontrado na Idade Média em um local onde se encontravam a Ucrânia, Rússia e Belarus, esta região era conhecida como Rutênia, daí então surge o termo nominal para um novo metal encontrado ali. Ele é um dos primeiros metais que fazem parte do grupo da Platina. No cotidiano ele é facilmente encontrado em joias como metal precioso sendo considerado um metal de alto valor comercial^[22]. Sua utilidade até então era voltada para meios como fábricas e joias, nenhum indício de que ele poderia servir para a medicina era constatado.

O rutênio a princípio foi descoberto pelo Químico Polonês Jędrzej Sniadecki em meados de 1808, porém outros químicos franceses não conseguiram extrair o metal dos minérios da platina, com isso

Jedrzej Sniadecki pensou ter se enganado e retirou o pedido de descoberta de um novo elemento químico, porém alguns anos depois em 1825 Gottfried Osann por meio de novas investigações relatou a presença do rutênio em minérios de platina presente nas montanhas de Ural, mas a sua real existência foi confirmada apenas em 1840 quando Karl Karlovich Klaus o extraiu e o purificou concluindo então que um novo metal existira^[17].

Em relação a sua abundância no Universo tem-se cerca de $4 \times 10^{-7}\%$ em partes por bilhão (ppb) que fica 4 ppb de sua presença, na crosta terrestre tem-se aproximadamente $9,9 \times 10^{-8}\%$ em partes por trilhão (ppt) que fica 990 ppt e nos Oceanos encontram-se $7 \times 10^{-11}\%$ que em partes por trilhão fica 0,7 ppt. Já no corpo humano não há constatações de sua presença, ou seja, não existem dados disponíveis referentes a essa questão. Raramente pode-se encontrar o rutênio livre na natureza e este metal é o septuagésimo quarto elemento mais abundante da natureza perante aos 118 elementos existentes na tabela periódica^[23].

Após as descobertas de sua participação em atividades biológicas, passaram-se a ter inúmeras publicações a respeito desse metal de transição e seus compostos, principalmente quando se diz a respeito do tratamento de doenças devido a necessidade da substituição do compostos atuais, sendo que eles não mais apresentarem resultados semelhantes a quando deu-se início à sua utilização, isto é, não apresentam mais resultados eficazes como, por exemplo, quando se referir ao uso da *cis*-platina para o tratamento do câncer^[24].

Dados apontam que dos 75 mil resultados pela busca do nome rutênio no ano de 2019, em torno de 812 referem-se ao metal e ao tratamento de diversas doenças. Essa estatística indica que cerca de 60% dos artigos relacionados ao assunto foram escritos e publicados a partir do século XXI, esses dados indicam que as universidades tiveram sua atenção voltada para o rutênio e a busca por novos compostos relacionados visando principalmente o tratamento de doenças. Ainda que este metal possua no mercado um alto valor comercial devido ao seu processo de purificação e extração obter valores elevados e ser um processo demorado^[24].

6. COMPLEXOS METÁLICOS NITROSILOS DE RUTÊNIO

Para iniciar uma discussão a respeito dos nitrosilos complexos de rutênio, precisa-se compreender o conceito acerca da Química de Coordenação. Sendo assim, a definição de um composto de coordenação se dá através de um metal de transição que se encontra no centro de uma determinada molécula com ligantes variados ao seu redor e esses ligantes são moléculas neutras ou íons onde

normalmente o estado de oxidação ou valência do átomo é excedido ao do íon ou átomo que se encontra no centro^[25].

O termo complexo se dá pelo fato de as moléculas dos compostos de coordenação não obedecerem aparentemente à regra de valência estabelecidas e isso foi considerado um desafio tanto para discutir a teoria como para realizar a prática experimental^[25]. O pioneiro na descoberta das ligações do tipo complexos metálicos foi o Químico Europeu Alfred Werner (1866-1919) que em sua teoria definiu três importantes hipóteses a respeito do assunto:

- a. A maioria dos elementos possui uma valência primária, relacionada ao estado de oxidação e uma valência secundária relacionada ao número de coordenação;
- b. Todos os elementos tendem a satisfazer tanto às valências primárias quanto às valências secundárias;
- c. As valências secundárias estão dirigidas para posições fixas no espaço^[25].

Com todo o avanço nos estudos da química inorgânica dos compostos de coordenação e com todas as descobertas a respeito do assunto, constata-se a presença de complexos metálicos em diversos fatores no cotidiano como: respiração, fotossíntese, processos industriais experimentos em laboratório etc^[25]. Os complexos também são muito utilizados para a química inorgânica medicinal e, mesmo que ela já venha sendo utilizada desde a antiguidade no século XIX com alguns metais de transição, atualmente os estudos referentes a esta temática estão com um destaque muito promissor devido a descoberta de sua utilização no tratamento do câncer.

Os complexos de rutênio que tem o NO como um dos ligantes vêm continuamente sendo investigados como moléculas que são de uso propensos na terapia fotodinâmica. Dentre os compostos sintetizados por meio deste metal de transição tem-se o *trans*-[Ru(NH₃)₄P(OEt)₃NO]³⁺ e o *trans*-[Ru(NH₃)₄Imk₂NO]³⁺ devido a sua baixa toxicidade e alta capacidade de liberação do NO. Esse fator pode-se concluir através do experimento com animais de pequeno porte, como ratos e camundongos^[15].

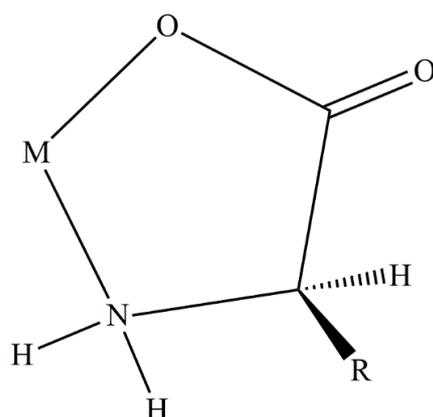
A respeito do NO, sua importância já é sabida devido a sua participação em diversos processos fisiológicos do corpo humano, porém quando ele junta-se a uma estrutura molecular nitrosilo complexo há uma necessidade de aprofundamentos em estudos referentes a ele pelo simples fato de o NO desempenhar diversos tipos de funções dependendo do meio em que se encontra^[15]. Nesse caso será discutido a respeito da atuação nos processos biológicos que acontecem no corpo humano.

Se caso ocorrer a ligação do tipo (M-ON) dá-se o nome de isonitrosilo complexo para a molécula^[15]. Lembrando sempre que um complexo metálico possui como ligantes moléculas neutras,

então o NO quando ligado ao complexo de rutênio é uma molécula neutra, logo sua carga é de zero (NO^0). Sendo assim, um possível mecanismo de reação para os complexos nitrosilos de rutênio fisiologicamente é quando ele é ativado por redução onde o composto é primeiro levado para dentro da célula e depois é reduzido para finalmente sofrer hidrólise.

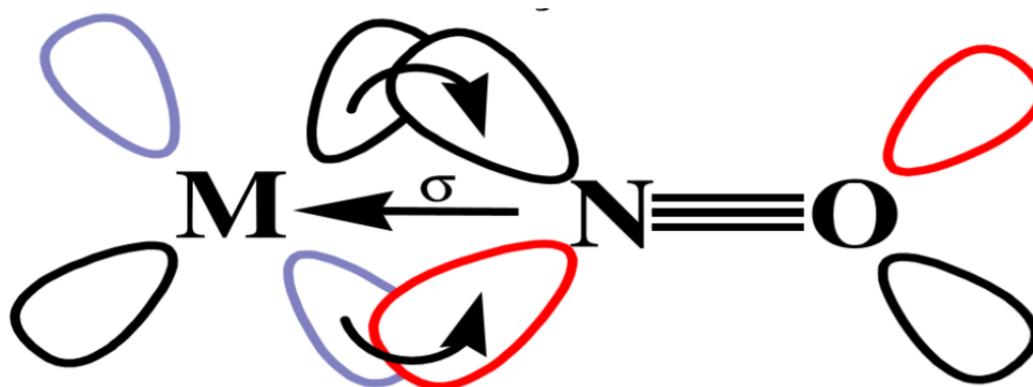
Moléculas que contêm oxigênio e nitrogênio, têm um papel biológico fundamental contra o aparecimento ou combate às células cancerígenas. Um exemplo são os aminoácidos que conseguem coordenar-se ao metal de transição e assim perdem seu próton ligando-se ao íon metálico por intermédio dos átomos doadores de elétrons, sendo eles o oxigênio e o nitrogênio formando anéis de 5 lados como está claramente representado abaixo na figura de número 11.

Figura 11. Representação de um aminoácido bidentado.



De acordo com análises feitas, os nitrosilos complexos têm uma ligação estável devido a uma doação de densidade eletrônica dos orbitais do tipo sigma (σ) da molécula neutra para o metal de transição, além dessa possibilidade há uma outra denominada Retrodoação ou *back-bonding*^[26]. Em *back-bonding* além da ligação sigma há a doação de densidade eletrônica dos orbitais d do metal para a molécula no orbital pi antiligante (π^*) este tipo de situação está sendo representado pela figura 12.

Figura 12. Esquema de retrodoação entre o NO e centro metálico nos compostos de coordenação^[26].

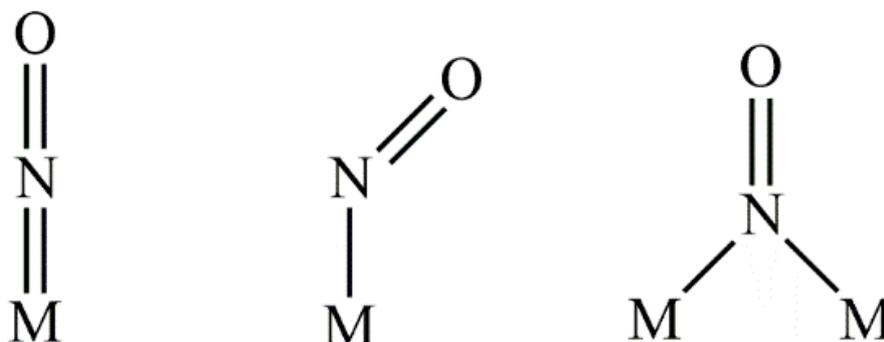


O tipo de ligação entre a molécula de NO e o metal de transição é vista na espectroscopia de infravermelho (IR) pela caracterização do estiramento da banda do NO e a energia vibracional dela é influenciada pela intensidade da retrodoação que diz: “quanto maior for, menor a força da ligação entre os átomos de nitrogênio e oxigênio” e por consequência disso tem-se um maior número de onda medido por cm^{-1} . Para os três estados de oxidação em que o NO pode se encontrar, há valores tabelados que distinguem as bandas^[4], para tal visualização segue a tabela de número 1.

Tabela 01. Comprimentos de onda no IR para os diferentes estados de oxidação do óxido nítrico^[4].

	NO^+	NO^0	NO^-
Banda, NO (cm^{-1})	2377	1875	1470

A técnica espectroscópica de infravermelho serve para identificar ou determinar em qual posição está coordenado o NO, se é linear ou angular. Se caso for linear, tem-se os valores de energia vibracional NO^+ como $\nu > 1800 \text{ cm}^{-1}$ e se for angular tem-se $\text{NO}^- \nu < 1610 \text{ cm}^{-1}$. Além do mais, a coordenação de NO pode ocorrer nos metais de três formas (figura 13) sendo NO^+ que possui elevadas frequências na região do infravermelho, ligações de comprimentos menores com o metal e sofrem facilmente ataques nucleofílicos e a forma angular NO^- as ligações são maiores, o que ocasiona frequências vibracionais mais baixas e sofrem ataques eletrofílicos e pôr fim a forma NO^0 que é livre de coordenação^[15].

Figura 13. a) Forma linear, b) Forma angular e c) Forma de ponte.

Esses complexos se permitem atuar como liberadores do NO assim como também podem captar essa molécula^[26], esse tipo de situação acontece em meio fisiológico do corpo humano e a concentração de NO é uma das principais causa de doenças relacionadas à saúde humana. Em relação a alta concentração de NO quando o objetivo é diminuí-lo do organismo há diversas metalo drogas de rutênio que tem uma ligação estável com o NO e que conseguem atuar removendo-o do meio de alta concentração em que ele se encontra. Já em regiões carentes dessa molécula, utiliza-se compostos termicamente estáveis ou fotoquimicamente ativos que liberam ela por meio de indução fotoquímica^[4].

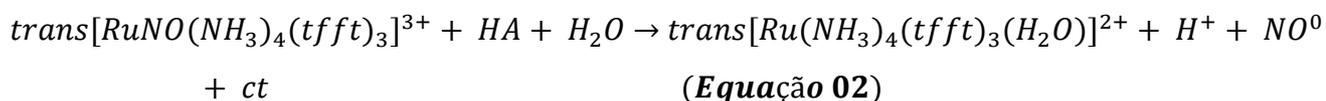
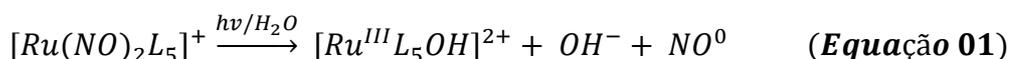
A superprodução de NO no corpo acarreta doenças como: diabete, artrite, epilepsia e choque séptico e essa produção é devido à uma grande quantidade de bactérias presentes naquele ambiente circulando junto com o sangue em todo o corpo da pessoa quando a enzima NO sintetase é estimulada a produzir o NO. Para resolver esse problema, utiliza-se compostos que diminuem a enzima e, logo a superprodução de NO. Também para este fim utiliza-se um método denominado *scavenger* que possui uma alta afinidade pelo NO e é um tratamento atóxico, pois utiliza-se complexos de rutênio para tal^[27].

De acordo com estudos realizados frente aos complexos nitrosilos de rutênio, tem-se que eles também podem atuar no combate de tumores quando a liberação da molécula é realizada dentro da célula onde encontra-se o tumor^[28]. Esse é um assunto de importante discussão, pois ainda que haja inibição de processos celulares devido a presença do NO, também há a sua produção em maiores quantidades. Com isso, a quantidade de complexos de rutênio sintetizadas para esse fim se torna cada dia mais alta, porém ainda há muito o que se estudar e entender a respeito desse composto.

Ainda que o uso desse composto esteja sendo um método de sucesso, existem inúmeras limitações quanto a esse tipo de tratamento, pois quando as células cancerígenas se encontram em estado de hipóxia, ou seja, quase nenhuma presença de oxigênio, o tratamento que utiliza a irradiação de luz visível

não é eficaz, daí surge uma alternativa para resolver este problema que é o de criar espécies que possuem alta toxicidade para a célula e uma dessas espécies é principalmente o NO. Com isso, o interesse em estudar agente liberadores de NO como os complexos metálicos se deve a duas características fundamentais que são as de: termodinamicamente estáveis e liberem NO por estímulo da luz^[15].

Por meio das informações já mencionadas anteriormente, podemos citar alguns exemplos de nitrosilos complexos de rutênio que liberam ou capturam o NO *in vivo* na região do visível em destaque o infravermelho, sendo eles o *trans*-[RuCl([15]aneN₄)NO]²⁺, o K₂[RuCl₅NO], o [RuClNO], o *trans*-[Ru(cyclam)(NO)Cl]²⁺, o *trans*-[Ru(NH₃)₄P(OEt)₃(NO)]³⁺ e o [Ru(NH₃)₄L(NO)]³⁺. Todos os compostos citados são capazes de liberar o NO por meio de uma radiação visível, isto é, a fotoliberação, além de não apresentarem reações tóxicas para os seres vivos^[15]. A equação 1 abaixo representa uma fotorreação de irradiação fotoquímica com luz $\lambda = 355$ nm, já a equação 2 representa o produto da reação de redução do ligante NO⁺ em meio ácido.



As investigações iniciais dos complexos de rutênio e suas propriedades juntamente com as características realizou-se em meados dos anos 80 através de dois compostos sendo eles: [RuCl₃(NH₃)₃] e *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl^[28]. Tudo depende da posição em que os ligantes podem se encontrar na molécula, do meio em que elas são submetidas e como estão sendo manuseadas, além de serem total dependentes do meio reacional e do pH. Além do mais, cada uma dessas moléculas possui especificidades e podem até acabar com células que tendem a ser resistentes aos tratamentos quimioterápicos realizados com a cisplatina.

7. A QUÍMICA INORGÂNICA MEDICINAL: ANTIGUIDADE E ATUALIDADE

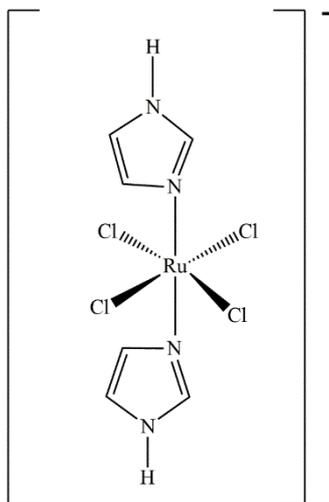
Iniciou pioneiramente com os trabalhos de Paul Ehrlich que ganhou o prêmio Nobel em Medicina e fisiologia no ano de 1908 devido a sua atuação para criar os tratamentos de quimioterapia utilizando inicialmente complexos metálicos de Arsênio. Logo após, surgiu Alfred Werner com as teorias da Química de Coordenação e as comprovações da forma em que os complexos metálicos estão ligados no espaço. Graças a seus estudos a respeito do assunto, Werner foi o primeiro Químico a receber um prêmio Nobel da área da Inorgânica em meados de 1913^[4].

Ela surgiu devido ao uso de drogas antitumorais à base de metais. Foi possível discutir mais a fundo a respeito do assunto quando surgiu uma conferência denominada “*Metal ions in Medicine: targets, diagnostic and therapeutics*” que traduzida para o português chama-se “íons metálicos em Medicina: alvos, diagnóstico, a terapêutica”. Ela teve como foco discutir o uso terapêutico dos metais na Medicina. Dentre os participantes do evento, destacam-se os pesquisadores e representantes das indústrias que trabalham com a produção das metalo drogas, as indústrias farmacêuticas^[29].

Uma das questões apontadas foi a de que os metais geralmente quando presente em meio fisiológico apresentam toxicidade alta e então como é possível agir frente à diminuição da mesma? Entretanto esse fator estaria mais propenso em relação aos metais não-essenciais, porém concluiu-se também que metais essenciais podem ter um nível de toxidez relativo quando consumido de forma exagerada, ou seja, em altas dosagens, logo o que tende a diferenciar um medicamento de um veneno é a quantidade consumida para si^[29].

Um composto que vem sendo muito utilizado para combater tumores que caracterizam o câncer é o *cis*-diaminodicloroplatina(II) que quando escrito em fórmula molecular fica *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] chamado também de cisplatina. Essa molécula começou a ser submetida a teste clínicos na década de 70 em pacientes com um estágio super avançado da doença ou em locais específicos em que se encontravam o carcinoma. Entretanto a utilização desse composto enfrenta alguns obstáculos como a resistência celular, a baixa solubilidade em água e o curto espectro de atividade da mesma, fora esses fatores tem-se efeitos colaterais fortíssimos que causam náuseas e vômitos^[30].

Além da cisplatina há outros complexos metálicos que agem no combate ao câncer seja *in vitro* ou *in vivo*, dentre eles podemos destacar os complexos de rutênio contendo o imidazol em sua estrutura, como mostra a representação na figura 14. O mecanismo de ação envolve propensas reações de oxirredução que sujeitam o Ru a Ru²⁺ e Ru³⁺. Diversos complexos assim com os de rutênio encontram-se em fase de estudos clínicos e são sintetizados em laboratórios de pesquisas afim de compreender como realmente acontecem suas reações e o porquê eles conseguem combater as células cancerígenas^[30].

Figura 14. Molécula do complexo de rutênio com imidazol $trans$ - $[(Im)_2Cl_4Ru]$.

O uso de metais para tratar de doenças diversas já existe a muito tempo acompanhado da química inorgânica medicinal que é praticada a mais de 5 mil anos para diversos fatores relacionados à saúde do ser humano^[25]. Desse modo, os estudos a respeito desse uso hoje em dia são de suma importância, principalmente quando se diz a respeito dos complexos nitrosilo metálicos de rutênio, pois eles são uma das grandes causas atuantes na cura de doenças relacionadas aos diversos tipos de câncer, sejam eles tumores internos ou externos. Finalmente discutir a importância dada para esse tipo de molécula inorgânica é crucial para sua utilização como medicamento para tratar da doença.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em vista dos aspectos discutidos visando a química inorgânica medicinal, conclui-se primeiramente que o óxido nítrico em antepassados era apenas visto como uma molécula altamente poluente para seres vivos sendo consideravelmente tóxica e nada benéfica para tais seres. Entretanto após estudos diversificados e isso inclui experimentos químicos, as opiniões quanto a esse tipo de composto fora de uma escala ruim para uma escala duvidosa, pois descobriu-se que ela estava presente no organismo dos seres vivos e que inclusive fazia parte de diversos processos biofisiológicos que beneficiam a sobrevivência de todos os seres vivos.

Ainda que se tenha constatado a presença da molécula de NO no corpo, foi imprescindível salientar que conforme sua concentração, tem-se o surgimento de doenças diversas e dentre elas o câncer. Então, quando em excesso ela pode ser maléfica assim como quando há carência de sua presença, portanto concluiu-se que era necessário utilizar compostos que capturam ou liberam a molécula de NO conforme a quantidade necessária para que não haja patologias no ser humano ou em seres vivos. Todos os testes iniciais foram feitos com ratos e outros animais que possuíam algum tipo de patologia em relação à quantidade de NO.

Os compostos que mais têm afinidade pelo NO e são capazes de liberá-los ou captura-los são os complexos metálicos, porém deve-se créditos aos complexos metálicos que tem o rutênio como metal central que atua no nosso corpo se igualando ao Ferro, e assim pouco nota-se efeitos colaterais até porque o Ferro é um dos compostos mais abundantes principalmente no nosso sangue. Com isso, tem-se a metalo drogas que atuam frente aos diversos agentes patogênicos, em especial as células cancerígenas. No entanto conforme o tipo de carcinoma tem-se formas de atuação dos complexos, e isso envolve tratamentos fototerápicos que utilizam a luz visível para combate as células não saudáveis.

Mas, ainda que o uso da terapia fotodinâmica seja um método de sucesso, tem-se inúmeras limitações quanto a esse tipo de tratamento, devido ao estado de hipóxia das células cancerígenas, ou seja, a falta da presença de oxigênio pelo menos em concentrações moderadas, que faz com que o tratamento não funcione, tornando a terapia fotodinâmica ineficaz. Contudo uma alternativa para resolver esse problema é a de criar espécimes de alta toxicidade para os carcinomas e uma dessas espécies é o NO. Com isso, o interesse em estudar agente liberadores de NO como os complexos metálicos se deve a duas características fundamentais que são as de: termodinamicamente estáveis e liberem NO por estímulo da luz^[15].

9. REFERÊNCIAS

[1] QUEIROZ, S. L. BATISTA, A. A. **Funções biológicas do óxido nítrico**. Química Nova, p. 584-590. UFSCAR. São Carlos, 1999.

[2] JÚNIOR, T. P. S; ASANO, R. Y; PRESTES, J; SALES, M. P. M; COELHO, J. M. O; SIMÕES, H. G. **Óxido Nítrico e Exercício: Uma Revisão**. SCIELO. vol. 23, n. 3, p. 469-481. Maringá, 2012.

[3] BARRETO, R. L. CORREIA, C. R. D. **Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos**. Química Nova, vol. 28, n. 6, p. 1046-1054. Unicamp. Campinas, 2005.

[4] FRANCO, L. P. **Acoplamento quantum dot/ complexos nitrosilos de em transferência eletrônica vetorial e em imagem. Aspectos químicos e biológicos relacionados à produção de óxido nítrico**. Tese de Doutorado. USP. Ribeirão Preto, 2014.

[5] SILVA, L. C. **Estudo Teórico Da Capacidade De Captação De Óxido Nítrico Em Complexos Metálicos**. Dissertação de Mestrado. UFPI. Teresina, 2017.

[6] CÔNSUL, J. M. D. *et al.* **Decomposição catalítica de óxidos de nitrogênio**. Química Nova. vol. 27, n. 3, p. 432-440. São Paulo, 2004.

[7] FILHO, R. F. ZILBERSTEIN, B. **Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções**. Rev. Ass. Med. vol. 46, n. 3, São Paulo, 2000.

[8] TOMAZINI, L. N. ANDRADE, W. H. N. MÁXIMO, L. N. C. **Óxido nítrico: uma breve revisão sobre aspectos históricos, estrutura química e algumas aplicações relevantes para o corpo humano**. Multi-Science Journal, vol. 2, n.2, p. 82-88. 2019.

[9] ZAGO, A. S. ZANESCO, A. **Óxido Nítrico, Doenças Cardiovasculares e Exercício Físico**. Scielo. vol. 87 n. 6, p. 264-270. Rio de Janeiro, 2006.

[10] VANNI, D. S. *et al.* **Óxido nítrico: inibição das plaquetas e participação na formação do trombo**. Scielo, vol. 43 n. 3, p. 181-189, Rio de Janeiro, 2007.

[11] SUSSUCHI, E. M. SANTOS, D. O. **Aplicação da teoria do orbital molecular**. Disponível em <<https://cesadufs.com.br/>> acesso em: 02/03/2020.

[12] RODRIGUES, G. L. S. **Complexos de Rutênio com Óxido Nítrico: Estrutura Eletrônica, Solvatação e Natureza da Ligação Ru-NO**. Dissertação de Mestrado. UFMG. Belo Horizonte, 2015.

[13] FORCE, N. **Orbitais SOMO e estrutura**. Empreendedores: equipe superfortes. Disponível em <<http://leadervaldiviporto.blogspot.com/2015/08/orbitais-somo-e-estrutura.html>> acesso em: 02/03/2020.

[14] MARTINS, M. **Sensores sólidos para detecção de óxido nítrico baseados em cucurbit[6]uril e em siloxano-poli (oxipropileno)**. Tese de Doutorado. UNESP. Bauru, 2011.

[15] LOPES, L. G. F. **Síntese, caracterização e reatividade de novos nitrosilo complexos de rutênio, tendo como ligante auxiliar a 2,2'-bipiridina**. Dissertação de Mestrado. UFC. Fortaleza, 2004.

[16] ALMEIDA, M. A. P. **Complexos de rutênio contendo aminoácidos, com propriedades citotóxicas em células tumorais**. Dissertação de Mestrado. UFSCAR. São Carlos, 2009.

[17] **Rutênio: história**. Disponível em:<<https://www.portalsaofrancisco.com.br/quimica/rutenio>>

acesso em: 02/03/2020

[18] **Estruturas cristalinas**. Disponível em <<http://www.trajanocamargo.com.br/>> acesso em: 02/03/2020

[19] **File: Pentlandite**. Disponível em <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pentlandite_Pyrhotite-540342.jpg> acesso em: 02/03/2020

[20] **Pyroxenite**. Disponível em <<https://www.sandatlas.org/pyroxenite/>> acesso em: 02/03/2020

[21] **Alamy**. Disponível em <<https://www.alamy.com/stock-photo/neutrons.html?cutout=1>> acesso em: 02/03/2020

[22] GRAY, T. **Os Elementos: uma exploração visual dos átomos conhecidos no universo**. Blucher. Tradução. São Paulo, 2011.

[23] **Aplicação do rutênio no cotidiano e na indústria química**. Disponível em <<https://www.tabelaperiodica.org/aplicacao-do-rutenio-no-cotidiano-e-na-industriaquimica/>> acesso em: 02/03/2020

[24] VIVA, Q. **Rutênio: descobrimentos e usos**. Conselho Regional de Química- IV região. Disponível em <https://www.crq4.org.br/quimicaviva_rutenio_descobrimiento_e_usos> acesso em: 02/03/2020

[25] FARIAS, R. F. **Química de coordenação: fundamentos e atualidades**. Editora Átomo. ed. 2. Campinas, 2009.

[26] MÁXIMO, L. N. C. **Nitrosilo complexo de rutênio imobilizado em aço cirúrgico aplicado ao desenvolvimento de materiais potencialmente liberadores de óxido nítrico em meio fisiológico**. Dissertação de Mestrado. Ribeirão Preto, 2010.

[27] POELHSITZ, G. V. **Nitrosilos complexos de rutênio com ligantes bifosfínicos: espectroscopia, eletroquímica, estudo da reatividade e liberação de NO**. Tese de Doutorado. UFSCAR. São Carlos, 2005.

[28] GOLFETO, C. C. **Nitrosilos complexos de rutênio: síntese, caracterização e avaliação de suas potencialidades citotóxicas**. Dissertação de Mestrado. UFSCAR. São Carlos, 2008.

[29] BERALDO, H. **Contribuições da química inorgânica para a química medicinal**. SBQ. Química Nova. n. 6, p. 4-6. UFMG. Minas Gerais, 2005.

[30] FONTES, A. P. S. CÉSAR, E. T. BERALDO, H. **A química inorgânica na terapia do câncer**. Química Nova. n. 6, p. 13-18. UFJF. Juiz de Fora, 2005.