

Química de Coordenação no Tratamento ao Câncer: Evolução e Perspectivas Terapêuticas

DOI: 10.5281/zenodo.17013986

Atos de Jesus Silva ^{a*}

The search for compounds that act as anticancer agents has been of great interest in the scientific community since the discovery of cisplatin in the 1960s. However, side effects resulting from the toxicity of platinum compounds in healthy cells, combined with the development of resistance mechanisms, have driven studies of new drugs based on other metals. In view of this, coordination chemistry stands out by promoting studies of metallodrugs based on metals essential to the body, to reduce toxicity, and also organic compounds with known pharmacological properties, acting as ligands, in order to evaluate their potential effects in cancer treatment.

A busca por compostos que atuam como agentes anticâncer tem sido de grande interesse para a comunidade científica desde o descobrimento da cisplatina na década de 1960. Contudo, efeitos colaterais decorrentes da toxicidade dos compostos de platina em células saudáveis somados ao desenvolvimento de mecanismos de resistência, impulsionaram estudos de novos fármacos com base em outros metais. Diante disso, a química de coordenação se destaca ao promover estudos de metalofármacos com base em metais essenciais ao organismo, para reduzir toxicidade, e também compostos orgânicos com propriedades farmacológicas conhecidas, atuando como ligantes, a fim de avaliar seus potenciais efeitos no tratamento do câncer.

^aUniversidade de Brasília (UnB). Campus Darcy Ribeiro. Instituto de Química (IQ/UnB).

*E-mail: attosjsilva@gmail.com

Palavras-chave: Cisplatina; quimioterápicos; agentes anticâncer; complexos de coordenação.

Recebido em 08 de julho de 2025,

Aprovado em 15 de agosto de 2025,

Publicado em 31 de agosto de 2025.

Introdução

De acordo com a Global Cancer Observatory, o câncer é um dos grandes problemas de saúde pública, social e econômico em todo o mundo.¹ Por definição, é o crescimento descontrolado de células anormais no corpo, e se desenvolve quando o mecanismo de defesa normal do corpo para de funcionar. Como as células antigas não morrem, são formadas massas de tecido, conhecidas como tumores.² Uma das abordagens mais eficazes no tratamento do câncer é a quimioterapia, onde um ou mais agentes quimioterápicos atuam no organismo, causando uma alteração no DNA das células neoplásicas e, posteriormente, apoptose.

O câncer não possui uma causa única, podendo ser causado por fontes externas, que estão presentes no ambiente, nas condições de trabalho e em substâncias que possam ser ingeridas, como alimentos ou medicamentos, ou internas, como alterações hormonais, condições imunológicas ou mutações genéticas. A interação desses fatores altera a estrutura genética das células, originando a doença.³ De acordo com o Global Cancer Observatory, o Brasil registrou um total de 627.193 novos casos de câncer e 278.835 mortes decorrentes da doença em 2022.⁴

A cisplatina, um composto à base de platina, foi uma das primeiras e mais potentes drogas quimioterápicas à base de metal, e é muito utilizada, desde sua descoberta, no tratamento de diversos tipos de câncer, mas que apresenta limitações em determinados casos, como resistência e toxicidade.² Devido a essas resistências clínicas, os pesquisadores são motivados a criar análogos ou até mesmo substitutos para minimizar os efeitos colaterais dos compostos à base de platina.^{5,6}

A escrita deste artigo tem como objetivo promover um diálogo aprofundado sobre como a química bioinorgânica evoluiu desde o descobrimento da cisplatina, analisando seus efeitos terapêuticos e também suas limitações. Além disso, busca apresentar os resultados de estudos sobre compostos baseados em outros metais que exibem atividades semelhantes à cisplatina contra células cancerígenas, propiciando uma reflexão crítica sobre as potenciais atividades anticâncer dos novos compostos sintetizados e apresentados nos trabalhos utilizados como referência.

Metodologia

O artigo compila uma seleção de materiais de referência encontrados por meio de buscas nas bases de dados

científicas, como *PubMed*, *Journal of Inorganic Biochemistry*, no *ScienceDirect*, *ACS Publications*, *Google Acadêmico* e outros artigos que ofereceram a mesma base conceitual – os quais foram referenciados nos artigos utilizados como base inicial para a escrita desse artigo – em relação aos compostos utilizados no tratamento anticâncer, a fim de coletar informações importantes sobre os agentes quimioterápicos, mecanismos de ação e efeitos colaterais, da cisplatina e compostos alternativos. A busca consistiu em uma combinação de palavras estratégicas e termos específicos, como “cisplatina”, “tratamento do câncer”, “mecanismos de ação” e “toxicidade da cisplatina”, “complexos de zinco com potencial anticâncer”, “tiossemicarbazonas ligadas a centros metálicos”, além de combinações adicionais como “ligantes com atividades biológicas”.

Foram considerados estudos que abordam a aplicação terapêutica de compostos de coordenação, bem como aqueles que discutem aspectos químicos, bioquímicos ou clínicos relevantes ao tema. Além disso, trabalhos de caráter teórico também foram utilizados, especialmente por contribuírem para o embasamento conceitual e para a compreensão das propriedades estruturais e físico-químicas desses compostos.

Resultados e discussão

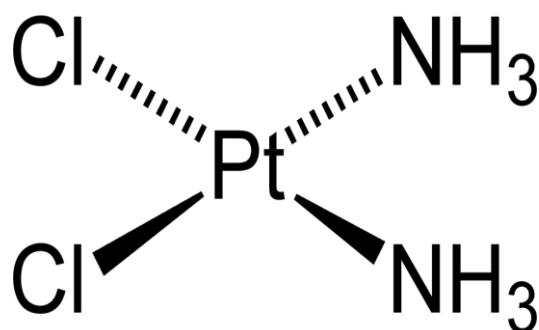
A cisplatina

A química dos complexos de coordenação apresenta uma variedade inesgotável de reações para formação de compostos que podem ser aplicados em diversas áreas do conhecimento, visto que a reatividade desses compostos depende dos tipos e a quantidade de ligantes juntos do íon metálico central.⁷ Quando comparados a moléculas orgânicas, mostram algumas vantagens, como tamanho menor, e melhor interação com biomoléculas. A geometria e números de coordenação também são aspectos a se pontuar, pois cada centro metálico consegue se coordenar com diversos ligantes, demonstrando atividades biológicas específicas, dependendo da forma como se organiza no espaço tridimensional, ou como os ligantes interagem com o alvo desejado.

A cisplatina foi sintetizada pela primeira vez em 1844, e sua estrutura química, apresentada na Figura 1, foi elucidada em 1893 por Alfred Werner. Portanto, seus potenciais biológicos permaneceram inexplorados até meados do século passado, quando Rosenberg et al. (1965), na Universidade Estadual de Michigan, Estados Unidos, apontou observações sobre possíveis usos do composto no tratamento antitumoral, onde alguns produtos de eletrólise de malha de platina eram capazes de inibir a divisão celular em *Escherichia coli*, um

grupo de bactérias gram-negativas,⁸ que despertou muito interesse quimioterápico posteriormente. Anos depois, em 1970, foi licenciada e aprovada para uso médico, sendo conhecida hoje como o primeiro complexo de coordenação à base de platina usado como medicamento antitumoral, pioneiro na pesquisa e desenvolvimento de vários outros tratamentos quimioterápicos.⁹

Figura 1. Estrutura da cisplatina. Extraído da referência 8



O mecanismo de ação da cisplatina está ligado diretamente a sua interação com o DNA da célula. Primeiro é ativada pela aquação, onde ocorre a substituição dos íons cloreto por uma molécula de água, e após isso, se liga ao DNA, fazendo com que sua estrutura seja modificada, interferindo nos mecanismos de reparo das células tumorais, por fim levando a morte celular.^{9,10} Devido a esse mecanismo simples de ação e de sua eficácia na atividade anticâncer, ela se tornou um quimioterápico indispensável.

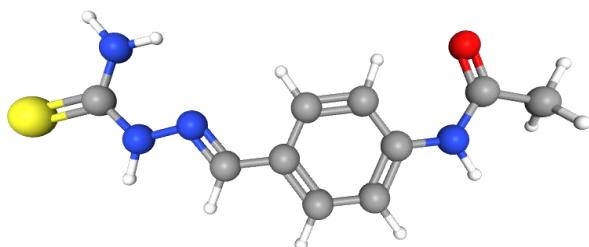
Apesar da potente ação quimioterápica, existem algumas limitações que estão associadas à resistência das células que buscam formas de escapar de seus mecanismos de ação, causando alguns efeitos adversos. Pacientes que recebem esse tratamento, apresentam efeitos colaterais graves que limitam a dose de tratamento, efeitos esses que incluem nefrotoxicidade (danos aos rins), e neurotoxicidade (danos aos neurônios).¹¹ Diante disso, surgiu a necessidade de descobrir agentes que apresentassem atividades menos agressivas como método de superação dos efeitos colaterais. Análogos da cisplatina, como carboplatina e oxaliplatina foram desenvolvidos e aprovados para uso clínico por apresentarem resultados menos tóxicos aos pacientes, mas ainda carecem estudos mais detalhados sobre suas atividades, e combinações com outros medicamentos.¹

Compostos de coordenação com potencial quimioterápico à base de zinco(II)

De forma análoga, os complexos formados a partir de metais divalentes, como por exemplo o zinco, têm sido considerados como potenciais agentes anticâncer, sendo alternativa promissora à cisplatina e seus derivados. Essa abordagem é interessante, pois retoma o fato de que o zinco é um dos metais essenciais no organismo, e ao tratar pacientes com medicamentos à base desse metal, será melhor administrado por não apresentar alta toxicidade em relação a metais não-essenciais, apresentando vantagem clara em relação à biocompatibilidade. Segundo pesquisadores da Universidade de Camerino, na Itália, os compostos à base de Zn(II) são potenciais agentes quimioterápicos, apresentam baixa toxicidade in vivo e poucos efeitos colaterais,¹³ sendo, portanto, compostos com potencial para substituir os quimioterápicos à base de platina. Mas, como mencionado anteriormente, as atividades biológicas dos compostos de coordenação dependem de alguns fatores, entre eles o tipo de ligante, que se destaca como um dos principais exemplos.

A tiossemicarbazona é um dos grupos de ligantes que despertam grande interesse da comunidade científica em virtude de suas atividades biológicas potencializadas por metais, cuja estrutura está representada na Figura 2. Elas possuem uma vasta capacidade de átomos doadores, que favorece a formação de complexos mais estáveis devido a alta probabilidade do surgimento de estruturas quelantes, portanto diferentes complexos com centros metálicos do grupo *d*, frequentemente exibindo alta atividade biológica contra agentes causadores de doenças, são favorecidos.¹⁴

Figura 2. Estrutura da tiossemicarbazona. Extraída da referência 15.



Alguns complexos de zinco(II), sintetizados a partir dos ligantes tiossemicarbazonas, representados na Figura 3, apresentaram resultados *in vitro* bastante promissores contra células cancerosas extraídas de pacientes com melanoma maligno (**A375**), e os efeitos de citotoxicidade (IC_{50}) obtidos

foram comparados com efeitos tóxicos às células não cancerosas (**HUVEC**), apresentados na Tabela 1.¹⁶

Figura 3. Esquema de síntese para os complexos de zinco; R: H (Zn1a), 3-OCH₃ (Zn1b), 4-OCH₃ (Zn1c). Extraído da referência 16.

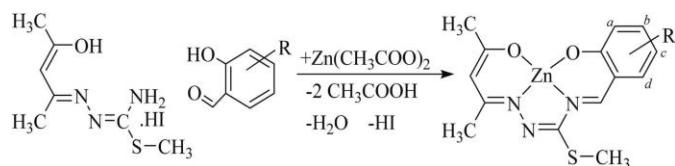


Tabela 1. Citotoxicidade de complexos de zinco e cisplatina (μ M) nas linhagens celulares A375 e HUVEC. Extraído da referência 16.

Compostos	IC ₅₀ (μ M) - A375	IC ₅₀ (μ M) - HUVEC
Zn1a	36 ± 2	>55 (121 ± 4)
Zn1b	13 ± 1	20 ± 2
Zn1c	56 ± 2	>55 (146 ± 6)
Cisplatina	37 ± 2	47 ± 3

Outros compostos a base de metal com potencial quimioterápico.

Ligantes carbazatos, compostos derivados do ácido carbazônico, são frequentemente utilizados como intermediários em reações de síntese orgânica e aplicações medicinais.¹⁷ Esses ligantes integram um grupo com propriedades pertinentes ao estudo proposto por esse artigo, as bases de Schiff. Alguns estudos têm mostrado que quando as bases são coordenadas a um centro metálico, apresentam propriedades biológicas e químicas promissoras aos estudos de novos agentes quimioterápicos.¹⁸

Pesquisadores do Instituto de Química, da Universidade de Brasília, sintetizaram e avaliaram complexos de Cu(II), Ni(II) e Pd(II) com ligantes carbazatos, com suas estruturas representadas na Figura 4, e como mencionado a respeito dos ligantes tiossemicarbazonas, as atividades biológicas são aprimoradas quando comparadas ao ligante livre. Os compostos metálicos sintetizados de cobre (1 e 2), níquel (3) e paládio (4), como mostram as Tabelas 2 e 3, apresentaram resultados interessantes sobre as análises *in vitro* em relação à atividade citotóxica (IC_{50}) contra células cancerígenas humanas de câncer de pulmão (**A549**), câncer de mama (**MCF-7**), câncer de ovário resistente à cisplatina (**A2780cis**) e células pulmonares não cancerosas (**MRC-5**),

comparadas às atividades do ligante livre (**Hapmc**), e à cisplatina.¹⁹

Figura 4. Síntese dos complexos de Cu(II), Ni(II) e Pd(II) (1–4). Extraído da referência 19.

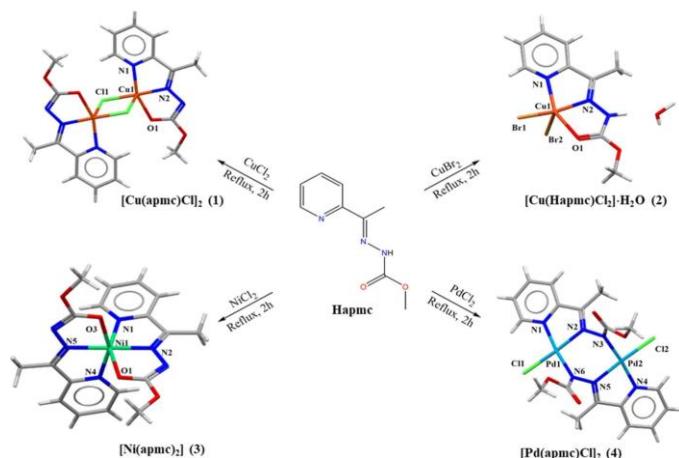


Tabela 2. Atividade Citotóxica de Hapmc, Complexos Metálicos (1–4) e Cisplatina. Extraído da referência 19. (adaptada)

Compostos	IC ₅₀ (μM) - MCF-7	IC ₅₀ (μM) - A549
Hapmc	>100	>100
(1)	>100	(70.8 ± 0.2)
(2)	(48.03 ± 4.12)	(49.05 ± 0.35)
(3)	(50.66 ± 1.35)	(3.09 ± 0.07)
(4)	>25	>25
Cisplatina	(13.98 ± 2.02)	(11.54 ± 1.19)

Tabela 3. Atividade Citotóxica de Hapmc, Complexos Metálicos (1–4) e Cisplatina. Extraído da referência 19. (adaptada)

Compostos	IC ₅₀ (μM) - A2780cis	IC ₅₀ (μM) - MRC-5
Hapmc	>100	>100
(1)	(14.74 ± 2.13)	(21.49 ± 0.24)
(2)	(20.35 ± 4.06)	>100
(3)	>100	>100
(4)	>25	>25
Cisplatina	(37.03 ± 5.11)	(29.09 ± 0.78)

Conclusões

A química de coordenação se tornou muito útil para o melhor entendimento de como diversas classes de fármacos ou agentes biológicos podem ser potencializados ao se coordenarem com metais e mostrar com mais detalhes as razões de como eles atuam no organismo. A cisplatina, como primeiro complexo de coordenação no tratamento do câncer, apesar de seus efeitos colaterais, fez com que o interesse pelo tema crescesse e novos compostos fossem criados como maneira de contornar os efeitos tóxicos às células normais dos pacientes.

A química de coordenação desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de novos agentes anticâncer. Ela se relaciona à previsão da eficácia do tratamento, pois, como dito, os principais fatores da ação dos compostos de coordenação nas células são as características dos ligantes e a geometria de coordenação. Considerando esses fatores, os estudos e pesquisas podem ser centralizados em classes específicas, fundamentadas nas bases teóricas previamente discutidas.²⁰

Embora a discussão tenha se iniciado há décadas, ainda existe um caminho longo a ser percorrido. Os compostos apresentados mostram bom desempenho em células cancerosas e cancerígenas, porém limitados aos estudos *in vitro* e, muitas vezes, os resultados não se mantêm os mesmos *in vivo*, por razões de complexidades biológicas dos indivíduos. É evidente que o tema já avançou mesmo com limitações, porém é necessário novos investimentos na pesquisa e na busca de novos tratamentos para uma das doenças mais complexas existentes no mundo.^{16,19}

Contribuições por Autor

A resenha sobre os artigos em referência e a inclusão de observações são de Atos de Jesus Silva.

Conflito de interesse

Não há conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao grupo PET-Química/IQ/UnB, à Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (SeSU/MEC) e ao Decanato de Ensino de Graduação (DEG/UnB) pelo apoio ao Programa de Educação Tutorial pela bolsa concedida. Ao Instituto de Química (IQ/UnB) e à Universidade de Brasília pelo suporte e espaço fornecidos.

Notas e referências

- 1 F. Bray, et al., Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024, **74**, 229–263.
- 2 S. Ghosh, Cisplatin: The First Metal Based Anticancer Drug, *Bioorganic Chemistry*, 2019, **88**, p. 102925.
- 3 Instituto Nacional de Câncer - INCA, O que causa o câncer?, <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/o-que-causa-o-cancer/o-que-causa-o-cancer>, accessed july 6, 2025.
- 4 Cancer Today, <https://gco.iarc.who.int/today/>, accessed july 6, 2025.
- 5 J. J. Wilson and S. J. Lippard, Synthetic Methods for the Preparation of Platinum Anticancer Complexes, *Chemical Reviews*, 2014, **114**, p. 4470–95.
- 6 M. J. Hannon, Metal-Based Anticancer Drugs: From a Past Anchored in Platinum Chemistry to a Post-Genomic Future of Diverse Chemistry and Biology, *Pure and Applied Chemistry*, 2007, **79**, p. 2243–61.
- 7 N. P. E. Barry and P. J. Sadler, 100 years of metal coordination chemistry: from Alfred Werner to anticancer metallodrugs, *Pure and Applied Chemistry*, 2014, **86**, p. 1897–910.
- 8 S. Dasari and P. B. Tchounwou, Cisplatin in Cancer Therapy: Molecular Mechanisms of Action, *European Journal of Pharmacology*, 2014, **740**, p. 364–78.
- 9 I. K. Domingo, et al., Pro-Inflammatory Signalling PRRops Cisplatin-Induced Toxicity, *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, **23**, p. 7227.
- 10 L. Kelland, The Resurgence of Platinum-Based Cancer Chemotherapy, *Nature Reviews Cancer*, 2007, **7**, p. 573–84.
- 11 A. Florea and D. Büsselberg, Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, *Drug Resistance and Induced Side Effects, Cancers*, 2011, **3**, p. 1351–71.
- 12 S. Dasari, et al., Pharmacological Effects of Cisplatin Combination with Natural Products in Cancer Chemotherapy, *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, **23**, p. 1532.
- 13 M. Porchia et al., Zinc Complexes with Nitrogen Donor Ligands as Anticancer Agents, *Molecules*, 2020, **25**, p. 5814.
- 14 O. Garbuza, et al., Thiosemicarbazone-Based Compounds: Cancer Cell Inhibitors with Antioxidant Properties, *Molecules*, 2025, **30**, p. 2077.
- 15 PubChem, Thiosemicarbazone. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2733749>, accessed july 6, 2025.
- 16 B. Kaya, et al., New Thiosemicarbazone-Based Zinc(II) Complexes. In Vitro Cytotoxicity Competing with Cisplatin on Malignant Melanoma A375 Cells and Its Relation to Neuraminidase Inhibition, *Chemico-Biological Interactions*, 2022, **351**, p. 109757.
- 17 P. Nithya, et al., Template Synthesis, Structural Variation, Thermal Behavior and Antimicrobial Screening of Mn(II), Co(II) and Ni(II) Complexes of Schiff Base Ligands Derived from Benzyl Carbazate and Three Isomers of Acetylpyridine, *Inorganica Chimica Acta*, 2017, **467**, p. 180–93.
- 18 M. Das, et al., Developing Novel Zinc(II) and Copper(II) Schiff Base Complexes: Combined Experimental and Theoretical Investigation on Their DNA/Protein Binding Efficacy and Anticancer Activity, *New Journal of Chemistry*, 2020, **44**, p. 18347–61.
- 19 D. J. De Siqueira, et al., Synthesis, Crystal Design and Anticancer Potential of Novel Cu(II), Ni(II), and Pd(II) Complexes with Carbazate Ligand, *ACS Omega*, 2025, **10**, p. 22125–36.
- 20 D. A. Guk, et al., Coordination compounds of biogenic metals as cytotoxic agents in cancer therapy, *Russian Chemical Reviews*, 2021, **90**, p. 1566–623.