

## **Paládio (Pd): Propriedades, química de coordenação e aplicações contra o câncer**

**Palladium (Pd): Properties, coordination chemistry and applications against cancer**

**Paladio (Pd): Propiedades, química de coordinación y aplicaciones contra el cáncer**

Recebido: 15/03/2025 | Revisado: 19/03/2025 | Aceitado: 19/03/2025 | Publicado: 22/03/2025

**Leonardo Marmo Moreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-1741>

Universidade Federal de São João del Rei, Brasil

E-mail: [leonardomarmo@gmail.com](mailto:leonardomarmo@gmail.com)

**Juliana Pereira Lyon**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-8311>

Universidade Federal de São João del Rei, Brasil

E-mail: [julianalyon@ufsj.edu.br](mailto:julianalyon@ufsj.edu.br)

### **Resumo**

O presente manuscrito consiste em um estudo de revisão concernente aos complexos metálicos de paládio(II) visando à eventual aplicação dos mesmos no combate ao câncer. Desde o advento da chamada “cisplatina”, muitos esforços têm sido envidados objetivando melhorar os resultados do tratamento quimioterápico referencial deste complexo “cisplatínico” e dos seus análogos e sucessores, tais como os complexos platínicos de segunda e terceira geração, entre outros. A semelhança físico-química entre paládio e platina, sobretudo no que se refere à química de coordenação, faz com que os complexos de paládio sejam bons candidatos a substituir e, eventualmente, a superar a qualidade dos efeitos terapêuticos dos complexos de platina. Portanto, o objetivo do presente artigo é discutir, por meio de revisão bibliográfica, os aspectos fundamentais da química de coordenação do paládio (Pd) e do seu mecanismo de ação em meio biológico visando ao seu emprego contra os diversos tipos de câncer, em possível substituição aos clássicos complexos de platina (Pt) empregados contra células cancerígenas. Por fim, são apresentadas perspectivas futuras para as aplicações de complexos de paládio (Pd) na quimioterapia, como “agente anticâncer”.

**Palavras-chave:** Câncer; Paládio (Pd); Química de coordenação; Quimioterapia.

### **Abstract**

The present manuscript consists of a review study concerning palladium(II) metal complexes aiming at their possible application in the fight against cancer. Since the advent of the so-called “cisplatin”, many efforts have been made to improve the results of the reference chemotherapy treatment of this “cisplatin” complex and its analogues and successors, such as second and third generation platinum complexes, among others. The physicochemical similarity between palladium and platinum, especially with respect to coordination chemistry, makes palladium complexes good candidates to replace and, eventually, surpass the quality of the therapeutic effects of platinum complexes. Therefore, the objective of this article is to discuss, through a bibliographic review, the fundamental aspects of the coordination chemistry of palladium (Pd) and its mechanism of action in biological media aiming at its use against various types of cancer, as a possible replacement for the classical platinum (Pt) complexes used against cancer cells. Finally, future perspectives for the applications of palladium (Pd) complexes in chemotherapy as an “anticancer agent” are presented.

**Keywords:** Cancer; Palladium (Pd); Coordination chemistry; Chemotherapy.

### **Resumen**

El presente manuscrito consiste en un estudio de revisión sobre los complejos metálicos de paladio (II) con miras a su eventual aplicación en la lucha contra el cáncer. Desde la aparición del llamado “cisplatino”, se han realizado muchos esfuerzos para mejorar los resultados del tratamiento quimioterapéutico estándar de este complejo “cisplatino” y sus análogos y sucesores, como los complejos de platino de segunda y tercera generación, entre otros. La similitud físicoquímica entre el paladio y el platino, especialmente en lo que respecta a la química de coordinación, hace que los complejos de paladio sean buenos candidatos para reemplazar y, eventualmente, superar la calidad de los efectos terapéuticos de los complejos de platino. Por tanto, el objetivo de este artículo es discutir, a través de una revisión de la literatura, los aspectos fundamentales de la química de coordinación del paladio (Pd) y su mecanismo de acción en ambientes biológicos con miras a su uso contra diferentes tipos de cáncer, como posible reemplazo de los clásicos complejos de platino (Pt) utilizados contra las células cancerosas. Finalmente, se presentan perspectivas futuras para las aplicaciones de los complejos de paladio (Pd) en quimioterapia, como “agente anticancerígeno”.

**Palabras clave:** Câncer; Paladio (Pd); Química de coordinación; Quimioterapia.

## 1. Introdução

O paládio (Pd) é um metal que ocorre no bloco *d*, segunda série de transição, Grupo 10 (Grupo do Níquel, o qual é constituído por níquel (Ni), paládio (Pd) e platina (Pt)). O paládio (Pd) é um elemento que faz parte do chamado “grupo da platina (Pt)”, o qual abrange elementos químicos que ocorrem juntos nos minérios que contém platina (Pt). O grupo da platina é constituído por platina (Pt), paládio (Pd), Ródio (Rh), Irídio (Ir), rutênio (Ru) e ósmio (Os) (Shriver, 2008).

Ambos os metais, paládio (Pd) e platina (Pt), são pertencentes ao mesmo grupo da tabela periódica e as ligações formadas por tais elementos apresentam comprimentos semelhantes (Czarnomysy, 2021).

Paládio (Pd) e platina (Pt) são metais nobres e caros, considerados não muito reativos, mas são um pouco mais reativos do que os demais metais do grupo da platina. Paládio (Pd) e platina (Pt) apesar de raros, também são um pouco mais abundantes do que os demais metais do grupo da platina (Pt) (Lee, 2003).

Em se tratando de aplicações na área da saúde, paládio (Pd) é frequentemente aplicado em medicina e odontologia para aplicações dentárias (Zhou, 2023).

O estado de oxidação 2+ é o mais importante para o paládio (Pd), ocorrendo nos íons hidratados e nos complexos (Lee, 2003). Pd(II) apresenta uma configuração eletrônica  $d^8$ , que tende a favorecer a formação de complexos metálicos tetracoordenados, em uma geometria “quadrado planar”, semelhantemente ao que ocorre com os outros elementos de seu grupo 10, níquel (Ni) e platina (Pt) (Moreira, 2025a).

Portanto, paládio(II),  $d^8$ , tende a formar complexos metálicos quadráticos planares, diferentemente de configurações  $d^6$ , encontradas em compostos octaédricos, tais como Mn(I) (Moreira, 2024a), Fe(II) (Moreira, 2023a) e Ru(II) (Moreira, 2025b); ou mesmo de configurações  $d^7$ , tipicamente identificada em Co(II) (Moreira, 2023b) e  $d^9$ , que tem em Cu(II) (Moreira, 2024b) um importante exemplo, as quais tendem a apresentar octaedros distorcidos (tanto  $d^7$  como  $d^9$ , as quais apresentam o chamado “Efeito Jahn-Teller” ou distorção tetragonal).

Os complexos metálicos de centros  $d^8$  apresentam um arranjo quadrado planar devido à alta repulsão eletrônica no eixo z, ou seja, os ligantes que eventualmente atacam o centro de coordenação pelo eixo axial não obtêm uma estabilização em suas respectivas interações químicas para viabilizarem a produção de coordenações estáveis com o centro de coordenação. Isto ocorre pois o metal apresenta o seu orbital  $dz^2$  totalmente preenchido, inibindo uma aproximação significativa das bases de Lewis no eixo z.

Este processo seria acompanhado por uma maior aproximação dos quatro ligantes equatoriais, os quais, sem a recíproca repulsão com os ligantes axiais (pelo fato deles estarem ausentes, ou seja, não conseguem estabilizar suas respectivas ligações com o centro metálico), podem formar ligações relativamente curtas com centro de coordenação, em comparação com complexos de maiores números de coordenação.

A presença de apenas quatro ligantes na primeira esfera de coordenação, ou seja, dos quatro ligantes no plano xy, em nenhum ligante no eixo z, aparentemente favorece a interação com macromoléculas biológicas como é o caso do DNA. No caso da cisplatina, os ligantes  $NH_3$  tem uma significativa predisposição a formar ligações de hidrogênio com determinados sítios do ácido nucleico, favorecendo uma estabilização da interação do complexo com a biomolécula, o que é determinante para o mecanismo de ação anticâncer de tais complexos metálicos.

É relevante acrescentar que os complexos de Pd(II) tendem a formar complexos metálicos com um arranjo espacial semelhantes àqueles apresentados pelos principais complexos aplicados contra o câncer na atualidade. De fato, os complexos de platina(II) de primeira geração, cisplatina; de segunda geração, carboplatina; e de terceira geração, oxaliplatina; além de novos protótipos, são compostos de coordenação tetracoordenados dispostos em um arranjo geométrico quadrático planar.

O objetivo do presente artigo é discutir, por meio de revisão bibliográfica, os aspectos fundamentais da química de coordenação do paládio (Pd) e do seu mecanismo de ação em meio biológico visando ao seu emprego contra os diversos tipos de câncer, em possível substituição aos clássicos complexos de platina (Pt) empregados contra células cancerígenas. Por fim, são apresentadas perspectivas futuras para as aplicações de complexos de paládio (Pd) na quimioterapia, como “agente anticâncer”.

## 2. Metodologia

O presente manuscrito consiste em um estudo de natureza qualitativa por meio de um artigo de revisão de literatura (“Revisão Narrativa de Literatura” (Rother, 2007; Pereira, 2018)). Este trabalho foi elaborado através de uma avaliação de importantes publicações relacionadas ao tema central proposto. Realmente, este estudo foi desenvolvido com uma atenção voltada a referências recentes ou relativamente recentes que abordassem o tema de maneira ampla e didática. As referidas referências foram consideradas e organizadas no presente texto de maneira multidisciplinar, interdisciplinar, visando à produção de um material final acessível a profissionais de diferentes áreas. Para a pesquisa inicial, utilizou-se a base de dados “Google Scholar” e, as palavras de busca empregadas foram: câncer; paládio (Pd); química de coordenação; quimioterapia.

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1 O câncer como desafio mundial

Em todo o mundo, aproximadamente uma (1) em cada seis (6) mortes é causada pelo câncer. De acordo com a organização mundial de saúde (OMS), o câncer é a segunda maior causa de morte no mundo, sendo responsável com cerca de 10 milhões de mortes por ano (por exemplo, estima-se que 9,6 milhões de mortes foram causadas pelo câncer no mundo, em 2018) (Mbugua, 2020; Scattolin, 2021).

De acordo com a “American Cancer Society”, em 2020, havia cerca de 18,1 milhões de pacientes diagnosticados com câncer no mundo e a expectativa é que o número de casos diagnosticados como câncer cheguem a 28 milhões em 2040 (Zhou, 2023).

Das diversas estratégias empregadas contra o câncer, a quimioterapia é uma das principais alternativas da atualidade, sendo que o agente quimioterápico pode ser composto(s) orgânico(s) ou composto(s) inorgânico(s), os quais podem ser administrados antes ou após intervenções cirúrgicas, dependendo da linha de tratamento empregada (Kumar, 2017).

Aproximadamente metade dos pacientes oncológicos é tratada com quimioterapia, sendo que a maioria dos protocolos incluem o uso de agentes neoplásicos baseados em complexos platínicos (Scattolin, 2021).

Os complexos metálicos, a partir das primeiras aplicações da cisplatina, são especialmente eficientes contra os “cânceres sólidos”, constituindo uma das principais alternativas para o tratamento deste tipo de câncer na atualidade.

### 3.2 O “Design” e a síntese de novos complexos metálicos contra o câncer

A partir do sucesso, até certo ponto inesperado, da cisplatina, a perspectiva sobre as aplicações na área de saúde de complexos metálicos foi substancialmente modificada. Portanto, após os eventos ocorridos nas décadas de 1960 e 1970 envolvendo a cisplatina, muito passou a ser cogitado em termos de aplicação de compostos de coordenação, sobretudo com centros metálicos, como agentes farmacológicos.

Centenas de complexos metálicos testados somente cerca de 20 compostos foram efetivamente selecionados para testes clínicos desde a descoberta da cisplatina. De fato, é estimado que mais que dez mil (10.000) compostos necessitam ser averiguados a fim de se obter um novo agente quimioterápico de substancial sucesso como “droga anticâncer” (Marques,

2013). De qualquer maneira, muitos autores têm defendido que já vários candidatos que poderiam produzir uma resposta farmacológica mais interessante do que aquela dos complexos platínicos (Simic, 2022).

De fato, todo o processo convencional de laboratórios de química inorgânica, abrangendo procedimentos de síntese, caracterização e reatividade de complexos metálicos, com avaliações comparativas de relação estrutura-atividade em relação a outros compostos de coordenação referência consiste em apenas uma etapa preliminar para uma seleção inicial de candidatos a testes biológicos. A partir, iniciam as colaborações e interações mais interdisciplinares com grupo de pesquisa com uma ênfase biológica e farmacológica, a fim de testar, primeiramente *in vitro*, e, subsequentemente, *in vivo* os resultados iniciais do desempenho quimioterápico de determinado protótipo.

### 3.3A Química de Coordenação do Paládio (Pd)

Um ponto determinante que pode ser mencionado para tentar explicar por que a platina é mais utilizada do que o paládio (Pd) como agente anticâncer diz respeito à cinética de troca de ligantes. A hidrólise em complexos de paládio (Pd) é muito rápida, sendo cerca de  $10^5$  vezes mais veloz do que a respectiva cinética encontrada em complexos semelhantes de platina (Pt). De fato, os complexos de paládio dissociam prontamente em solução, produzindo espécies altamente reativas que não conseguem atingir os alvos farmacológicos, ou seja, reagem antes de atingir as macromoléculas de DNA nas células cancerígenas (Abu-Safieh, 2016).

Outra diferença significativa entre os complexos de paládio(II) e os complexos de platina(II) gira em torno da maior solubilidade dos compostos de paládio(II) em relação àqueles de platina(II) (Lazarevic, 2017).

Certamente, esta substancial distinção afetará tanto a farmacodinâmica do complexo, sobretudo que se refere à sua interação com “moléculas-alvo”, principalmente o DNA, como tenderá a alterar a farmacocinética do quimioterápico, abrangendo seus mecanismos de passagem através de membranas plasmáticas, interação com biomoléculas carreadoras e excreção renal.

De fato, apesar da semelhança de comportamento físico-químico entre paládio(II) e platina(II), assim como entre os compostos de coordenação dos cátions divalentes de paládio e platina, os mecanismos de ação dos complexos de paládio e platina não necessariamente seriam idênticos (Scattolin, 2021). Esta diferença poderia ser interessante para que as células resistentes à cisplatina e seus análogos não fossem igualmente resistentes aos complexos de paládio. Assim sendo, a ausência de resistência cruzada, pelo menos de uma transferência total da referida resistência, poderia viabilizar a utilização de complexos de paládio contra o câncer, tanto de uma forma isolada, como em associação aos próprios clássicos complexos de platina de primeira, segunda e terceira gerações e seus sucessores, visando uma maior eficácia na eliminação das células cancerosas.

De fato, o mecanismo de ação de complexos de paládio(II) abrange as interações com DNA, ativações intrínsecas e extrínsecas de apoptose, bloqueio da progressão do ciclo celular e indução de uma superprodução de espécies reativas de Oxigênio (EROs), que produziriam significativa oxidação de relevantes biomoléculas (Espino, 2020).

Vale lembrar que as reações adversas da cisplatina e seus análogos contra as células normais funcionam como um agente limitador da dosagem no tratamento quimioterápico. Assim, se um coadjuvante fosse empregado (o qual apresentasse menos efeitos colaterais e possivelmente um mecanismo de ação diferenciado em relação à cisplatina), a eficiência do tratamento seria muito mais significativa.

É importante acrescentar que podem ser sintetizados complexos de paládio que demonstram 2 a 20 vezes maior atividade contra células cancerosas, em comparação com a cisplatina, em condições *in vitro* (Kumar, 2017).

De fato, alguns complexos de paládio já têm demonstrado efeitos antiproliferativos contra células de câncer de mama humano, incluindo células resistentes à cisplatina (além de efeitos antimicrobianos) (Maia, 2010), assim como efeitos citotóxicos tem sido identificados contra linhas de células de melanoma (Sarto, 2019).

Igualmente é digno de nota o estudo que contemplou 121 complexos de paládio(II) em uma avaliação da ação contra células de câncer de mama, sendo que os resultados seriam promissores e, segundo os autores, em alguns casos, superiores àqueles típicos de complexos de platina(II) (Vojtek, 2019).

Ademais, testes auspiciosos com complexos de paládio(II) já foram obtidos com linhas de células de leucemia (Zhou, 2023) e de outros tipos de câncer (Adibi, 2015).

### 3.4 A Cisplatina e seus sucessores

A descoberta e o início da efetiva aplicação de “cisplatina” (*cis*-diamindicloroplatina(II)) contra o câncer representou uma verdadeira revolução não somente para o tratamento do câncer, mas para toda a química inorgânica e também para a farmacologia (Lazarevic, 2017; Moreira, 2025a).

Toda a saga de Barnett Rosenberg na década 1960 (Johnstone, 2014; Najjar, 1992) assim como a aprovação para uso comercial pelo “Food and Drug Administration” (FDA), em 1978, representam um dos casos mais notáveis e bem-sucedidos de “serendipidade” da história da ciência.

De fato, até a década de 1960, os metais e seus respectivos complexos metálicos eram estudados, dentro de um contexto biológico, principalmente como venenos, isto é, dentro de um cenário de atuação no contexto da toxicologia. A partir da década de 1960, e, especialmente, a partir do final da década de 1970, os complexos metálicos ganham crescente relevância como protótipos de fármacos não somente contra o câncer, mas igualmente contra microrganismos (Fontes, 1996).

Grande esforço tem sido feito desde então, por grupos de química inorgânica, para o desenvolvimento da síntese de complexos metálicos inéditos, os quais deveriam, em princípio, possuir propriedades físicas e químicas semelhantes aos efeitos da “cisplatina”, o que faria com que, em tese, tais compostos pudessem ser testados biologicamente para o combate a células cancerígenas.

Em um primeiro momento, outros complexos de platina foram bem-sucedidos nesse árduo processo em busca da chamada “cidadania clínica”. Este é o caso da carboplatina, complexo platínico “anticâncer” de segunda geração (Calvert, 1993); e da oxaliplatina, complexo platínico “anticâncer de terceira geração (Zhang, 2022).

Vale destacar que os acima citados “complexos clássicos de platina (Pt)”, nos dias atuais, atuam, literalmente, na maioria dos esquemas quimioterápicos contra o câncer, oscilando entre 50% e 70% dos protocolos aplicados aos pacientes oncológicos (Marques, 2013).

De qualquer maneira, a obtenção de novos “agentes anticâncer” vem sendo buscada, mas os avanços têm sido lentos nesta área. De fato, cerca de quinze (15) outros complexos metálicos (considerados bons candidatos, com base em estudos preliminares pré-clínicos) tinham sido reprovados em testes clínicos até o ano de 2012 (Sen, 2012).

### 3.5 Os efeitos colaterais dos complexos metálicos “clássicos” aplicados contra o câncer

Além da resistência contra a ação anticâncer da cisplatina e de seus análogos e/ou sucessores, outro fator determinante para o fomento de iniciativas de pesquisa de novos complexos metálicos contra o câncer está associado aos efeitos colaterais gerados pelos complexos “clássicos”.

Entre os diversos efeitos colaterais, um dos mais problemáticos para o paciente oncológico é a nefrotoxicidade. De fato, os problemas renais causam várias dificuldades para o desenvolvimento do tratamento quimioterápico, pois limitam a dosagem aceitável do agente anticâncer utilizado.

Os efeitos colaterais renais diminuem a qualidade de vida do paciente oncológico durante o tratamento quimioterápico, podendo, em alguns casos acarretar sequelas pós-tratamento e, até mesmo, limitar o tempo de sobrevida do paciente oncológico.

A nefrotoxicidade, do ponto de vista molecular, está relacionada à interação do complexo metálico com determinadas biomoléculas, tais como proteínas e peptídeos, através de grupos amina terminais, grupos carboxilatos, grupos imidazólicos de histidina e principalmente os grupos tiol de metionina (Caires, 2007).

Portanto, além da interação especificamente com o DNA, que seria aquela diretamente responsável pelo mecanismo de ação anticâncer do complexo metálico quimioterápico, os complexos tendem a interagir com outras biomoléculas, em especial com proteínas e peptídeos, o que pode levar a uma série de efeitos biológicos paralelos à ação considerada prioritária. O controle desta ação envolvendo células cancerosas e células normais é fundamental para que a eficiência da terapia anticâncer possa ser melhorada.

### **3.6 Complexos multinucleares de Paládio (Pd) e Platina (Pt) como agentes anticâncer**

Pelo fato das propriedades físicas e químicas de paládio (Pd) e platina (Pt) serem muito semelhantes, o sucesso dos complexos de platina (Pt) contra o câncer e subsequentemente a ocorrência de certo nível de resistência à ação anticâncer de tais complexos foram fatores significativos para fomentar a ideia de que complexos de paládio (Pd) seriam bons candidatos à aplicação anticâncer, tal como ocorre com a cisplatina e seus análogos e sucessores (Czarnomysy, 2021).

Diferentes complexos de paládio (Pd) têm sido sintetizados com o objetivo de serem aplicados como agentes quimioterápicos contra o câncer. De fato, tanto complexos mononucleares como compostos polinucleares de paládio (Pd) têm sido elaborados como agentes anticâncer.

Entre os compostos polinucleares (complexos com dois ou mais centros metálicos), existem aqueles homonucleares, isto é, constituídos apenas de um tipo de centro de coordenação (no caso, cátions de paládio(II)) e os heteronucleares, que são formados com centros metálicos que são mutuamente diferentes, isto é, a partir de cátions ou átomos de diferentes elementos químicos, podem se encontrar, inclusive, em diferentes estados de oxidação).

Exemplos de compostos multinucleares sintetizados para aplicações como protótipos de agente anticâncer podem ser encontrados nos complexos heterometálicos Platina(Pt)-Paládio(Pd), os quais usualmente costumam ser dinucleares ou trinucleares. Tais compostos visam melhorar a resposta antineoplásicos assim como melhorar o tempo de sobrevida e a qualidade de vida dos respectivos pacientes oncológicos (Carneiro, 2020).

Ao contrário de complexos monucleares (que somente podem ligar covalentemente a um ou dois sítios do seu principal alvo biológico, que são as bases do DNA), os complexos polinucleares podem interagir com a estrutura macromolecular do DNA em diversos sítios, provocando danos mais pronunciados e menos reparáveis. Ademais, admite-se a hipótese de que complexos polinucleares poderiam atingir mais de um alvo biológico ao mesmo tempo, o que, em princípio, melhora a eficácia da ação anticâncer, o que poderia diminuir a concentração necessária do agente quimioterápico, o que, por sua vez, tenderia a diminuir os efeitos colaterais do tratamento (Carneiro, 2020).

## **4. Perspectivas Futuras**

Diversas alternativas contra o câncer vem sendo consideradas empregando paládio(II). Inclusive, alguns autores têm defendido que nanopartículas de paládio poderiam apresentar tanto atividades anticancerígenas como atividades antimicrobianas superiores aos próprios complexos metálicos de paládio (Hassan, 2024).

De qualquer maneira, não podemos negligenciar a possibilidade de reunir vários protocolos de tratamento em uma única estratégia terapêutica, visando a uma cura mais rápida e com menos sequelas, ou, pelo menos, objetivando a uma melhor qualidade de vida e/ou a um maior tempo de sobrevivência para os pacientes oncológicos. De fato, recentes testes japoneses contra o câncer gástrico metastático foram desenvolvidos a partir de uma combinação quimioterápica entre complexos de paládio(II) e cisplatina, sendo que tal regime de associação apresentou elevados níveis de resposta biológica (Tanaka, 2013).

É interessante acrescentar que o complexo de paládio(II) vêm sendo testado até mesmo contra o supra sumo do desafio oncológico que é o câncer pancreático. De fato, a incidência e a mortalidade de carcinoma pancreático são proximamente idênticas e estão aumentando nas últimas décadas (Krstic, 2022). Infelizmente, a taxa de sobrevivência ao câncer pancreático após cinco anos é de apenas cerca de 6% (Krstic, 2022), o que tem motivado pesquisadores de diferentes áreas multi- e interdisciplinares a envidarem esforços para melhorar, pelo menos, o número de anos e a qualidade de vida de tais pacientes.

Dependendo do tipo de câncer, técnicas fototerapêuticas (Moreira, 2022), por exemplo, poderiam ser usadas como coadjuvantes aos tratamentos cirúrgicos, quimioterápicos e radioterápicos, entre outros.

De qualquer maneira, dentro do contexto dos complexos metálicos que atuam como agentes quimioterapêuticos, os complexos de paládio(II) surgem como uma importante alternativa aos complexos de platina(II), podendo vir a constituir um dos grupos de escolha em um futuro próximo, juntamente com rutênio(II), cobre(II) e alguns outros metais (Abbas, 2023; Lisic, 2022; Hussaini, 2018; Das, 1978). De fato, existem exemplos das chamadas “metalodrogas” com modos de ação peculiar, reduzida ação contra células normais e acentuada ação contra células cancerosas refratárias à ação de drogas orgânicas (não-metálicas) (Schleser, 2023).

## 5. Considerações Finais

Os complexos de paládio (Pd) têm atraído grande atenção por parte de pesquisadores oriundos de diferentes áreas, devido à significativa semelhança de comportamento físico-químico do paládio (Pd) em relação à platina (Pt), e, mais notadamente, em função dos complexos metálicos de paládio(II) apresentarem propriedades muito semelhantes àquelas dos complexos metálicos de platina(II). A extraordinária relevância histórica e atual dos complexos de platina(II) na luta contra o câncer naturalmente tende a induzir os estudiosos a perscrutarem possibilidades de desenvolvimento desta química inorgânica medicinal. De fato, por mais notável que os complexos de platina(II) sejam, eles possuem dois problemas graves que desafiam os pesquisadores: efeitos colaterais (que limitam a dosagem e pioram a qualidade de vida dos pacientes durante e após o tratamento); e o desenvolvimento de resistência das células cancerígenas, sobretudo em terapias de longa duração.

Realmente, os complexos de paládio(II) apresentam somente algumas propriedades levemente diferenciadas em relação os complexos de platina(II), a saber: velocidade de troca de ligantes mais rápida; e maior solubilidade.

Obviamente, tais diferenciações poderiam ser moduladas, através de estudos de relação estrutura-função dos referidos complexos, envolvendo a utilização de diferentes ligantes na primeira esfera de coordenação dos respectivos complexos metálicos. Portanto, estudos de química de coordenação, abrangendo, por exemplo, substituição de ligantes monodentados por ligantes quelantes bidentados, que são conhecidos por apresentarem maior estabilidade termodinâmica e cinética em suas ligações com o centro metálico, poderia ser uma primeira estratégia, visando à obtenção de um complexo de paládio(II) que seja, efetivamente, um protótipo de um “agente anticâncer” viável clinicamente.

## Referências

Abas, H. H., Al-assadi, M. J. B., & AL-Luaibi, M. Y. (2023). New Ruthenium(II), Palladium(II) and Platinum(II) Complexes of Heterocyclic Organochalcogenide Ligands: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Anticancer Activity Against Breast Cancer Cells. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(1).

- Abu-Safieh, K. Y. A., Abu-Surrah, A. S., Tappa, H. D., AlMasri, H. A., Bawadi, R. M., Boudjelal, F. M., & Tahtamouni, L. H. (2016). Novel Palladium(II) and Platinum(II) Complexes with a Fluoropiperazinyl Based Ligand Exhibiting High Cytotoxicity and Anticancer Activity *In Vitro*. *Journal of Chemistry*, ID 7508724 (7p).
- Adibi, H., Zandieh, N., & Mansouri, K. (2015). Cytotoxic effects of palladium complexes containing squaric ligands and sulfosuccinic acid on cancer cell lines. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences*, 18(11), e73996.
- Caires, A. C. F. (2007). Recent Advances Involving Palladium (II) Complexes for the Cancer Therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry – Anti-Cancer Agents)*, 7(5), 484-91.
- Calvert, H., Judson, I. & van der Vijgh, W. J. (1993). Platinum complexes in cancer medicine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to toxicity and therapeutic activity. *Cancer Survivor*, 17, 189-17.
- Carneiro, T. J., Martins, A. S., Marques, M. P. M., & Gil, A. M. (2020). Metabolic Aspects of Palladium(II) Potential Anti-Cancer Drugs. *Frontiers in Oncology*, 10, Article 590970 (8p).
- Czarnomysy, R., Radomska, D., Szewczyk, O. K., Roszczenko, P., & Bielawski, K. (2021). Platinum and Palladium Complexes as Promising Sources for Antitumor Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 8271 (29p).
- Das, M., & Livingstone, S. E. (1978). Metal chelates as anti-cancer agents. II cytotoxic action of palladium and platinum complexes of 6-mercaptopurine and thioguanine. *British Journal of Cancer*, 38, 325-28.
- Espino, J., Fernández-Delgado, E., Estirado, S., Cruz-Martinez, F., Villa-Carballar, S., Viñuelas-Zahínos, E., Luna-Giles, F., & Pariente, J. A. (2020). Synthesis and structure of a new thiazoline-based palladium(II) complex that promotes cytotoxicity and apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Nature research – Scientific Reports*, 10, 16745.
- Fontes, A. P. S., Almeida, S. G., & Nader, L. A. (1997). Compostos de platina em quimioterapia do câncer. *Química Nova*, 20(4), 398-06.
- Hassan, S. S., Hosny, W. M., & Khalf-Alla, P. A. (2024). Anti-hepatic cancer, Antioxidant and Anti-inflammatory Effects of Palladium(II) Nano-Complex. *Egyptian Journal of Chemistry*, 67(1), 167-79.
- Hussaini, S. Y., Haque, R. A., Fatima, T., Agha, M. T., Abdul Majid, A. M. S., & Razali, M. R. (2018). *Journal of Coordination Chemistry*, 71(16-18) (7p).
- Johnstone, T. C., Park, G. Y., & Lippard, S. J. (2014). Understanding and Improving Platinum Anticancer drugs – Phenanthriplatin. *Anticancer Research*, 34, 471-76.
- Krstic, A., Pavic, A., Avdovic, E., Markovic, Z., Stevanovic, M., & Petrovic, I. (2022). Coumarin-Palladium(II) Complex Acts as a Potent and Non-Toxic Anticancer Agent against Pancreatic Carcinoma Cells. *Molecules*, 27, 2115.
- Kumar, A., Naaz, A., Prakasham, A. P., Gangwar, M. K., Butcher, R. J., Panda, D., & Gosh, P. (2017). Potent Anticancer Activity with High Selectivity of a Chiral Palladium N-Heterocyclic Carbene Complex. *ACS Omega*, 2, 4632-46.
- Lazarevic, T., Rilak, A., & Bugarcic, Z. D. (2017). Platinum, Palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 142, 8-31.
- Lee, J. D. (2003). *Química Inorgânica não tão Concisa*[trad. Henrique E. Toma; Koiti Araki, Reginaldo C. Rocha]. Editora Edgar Blücher Ltda., São Paulo-SP, 1ª ed. (3ª reimp. Da 5ª ed. Inglesa).
- Lisic, E. C., Grossarth, S. N., Bowman, S. B., Hill, J. L., Beck, M. W., Deweese, J. E., & Jiang, X. (2022). New Copper(II), Palladium(II) and Platinum(II) 2-Acetylpyrazine Tert-Butylthiosemicarbazone Complexes: Inhibition of Human Topoisomerase I $\alpha$  and Activity against Breast Cancer Cells. *Open Journal of Medicinal Chemistry*, 12(1) (16p) DOI: 10.4236/ojmc.2022.121001 (<https://doi.org/10.4236/ojmc.2022.121001>)
- Maia, P. I. S., Graminha, A., Pavan, F. R., Leite, C. Q. F., Batista, A. A., Back, D. F., Lang, E. S., Ellena, J. Lemos, S. S., Salistre-de-Araujo, H. S., & Deflon, V. M. (2010). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21(7), 1177-86.
- Marques, M. P. M. (2013). Platinum and Palladium Polyamine Complexes as Anticancer Agents: The Structural Factor. *ISRN Spectroscopy*, ID 287353 (29p).
- Mbugua, S. N., Sibuyi, N. R. S., Njenga, L. W., Odhiambo, R. A., Wandiga, S. O., Meyer, M., Lalancette, R. A., & Onani, M. O. (2020). New Palladium(II) and Platinum(II) Complexes Based on Pyrrole Schiff Bases: Synthesis, Characterization, X-ray Structure, and Anticancer Activity. *ACS Omega*, 5, 14942-54.
- Moreira, L. M., & Lyon, J. P. (2025). Platina (Pt): Complexos metálicos e suas aplicações contra o câncer. *Research, Society and Development*, 14(3), e-4514348475 (9p).
- Moreira, L. M., & Lyon, J. P. (2025). Rutênio (Ru): Propriedades, compostos de coordenação e aplicações catalíticas e farmacológicas. *Research, Society and Development*, 14(1), e6114148046.
- Moreira, L. M., Lyon, J. P., Pereira, C., Silva, R. S., & Schultz, M. S. (2024). Manganês (Mn): Propriedades redox, química de coordenação e implicações biológicas. *Research, Society and Development*, 13(2), (2024) e13713245186.
- Moreira, L. M., Lyon, J. P., & Teixeira, A. O. (2023). A relação estrutura-atividade da Vitamina B12 e das cobalaminas e suas correlações nutricionais. *Research, Society and Development*, 12(11), e05121143658.
- Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2024). Cobre (Cu): Reatividade, compostos de coordenação e atuação biológica. *Research, Society and Development*, 13(3), e5313345291.



- Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2023). A flexibilidade dos anéis macrocíclicos e as diferentes conformações espaciais de macrocíclicos metalados e não-metalados. *Research, Society and Development*, 12(10), e28121043407.
- Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2022). Métodos Fototerapêuticos de relevância clínica. *Research, Society and Development*, 11(5), e51411528589.
- Najjar, R. (1992). Complexos metálicos com atividade anticancerígena. *Química Nova*, 15, 323-27.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica [free e-book/repositório.ufsm.br]. Ed. UFSM. [https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Científica\\_final.pdf](https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Científica_final.pdf)
- Rother, E. T. (2007). Revisão Sistemática X Revisão Narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Sarto, L. E., Gois, E. P., Andrade, G. G., Almeida, M. S., Freitas, J. T. J., Reis Júnior, A. S., Franco, L. P., Torres, C., Almeida, E. T., & Gouvêa, C. M. C. P. (2019). Anticancer Potential of Palladium(II) Complexes with Schiff Bases Derived from 4-Aminoacetophenone against Melanoma In Vitro. *Anticancer Research*, 39, 6693-99.
- Scattolin, T., Voloshkin, V. A., Visentin, F., & Nolan, S. P. (2021). A critical review of palladium organometallic anticancer agents. *Cell Reports Physical Science*, 2, 100446.
- Schleser, S. W., Krytovych, O., Ziegelmeier, T., Grob, E., Kasparkova, J., Brabec, V., Weber, T., Schobert, R., & Mueller, T. (2023). Palladium and Platinum Complexes of the Animetabolite Fludarabine with Vastly Enhanced Seletivity for Tumour over Non-Malignant Cells. *Molecules*, 28, 5173(11p).
- Sen, V. D., Terentiev, A. A., & Konovalova, N. P. (2012). Platinum Complexes with Bioactive Nitroxyl Radicals: Synthesis and Antitumor Properties. In: Nitroxides – Theory, Experiment and Applications. [Edited by Alexander I. Kokorin].
- Shriver, D. F., Atkins, P. W., Overton, T. L., Rourke, J. P., Weller, M. T. & Armstrong, F. A. (2008). *Química Inorgânica* [Trad. Roberto B. Farias; Cristina M. P. dos Santos] 4ªed. Artmed Editora S. A., Porto Alegre-RS.
- Simic, D., Zaric, M., Jakovljevic, S., Pantic, K., Petrovic, D., Milic, S. J., & Canovic, P. (2022). Antitumor Activity of Palladium(II) Complexes on Du-145 Cell Line In Vitro. *Sciendo*, Apr2022, DOI: <https://doi.org/10.2478/sjecr-2022-0003>.
- Tanaka, M., Kataoka, H., Yano, S., Ohi, H., Kawamoto, K., Shibahara, T., Mizoshita, T., Mori, Y., Tanida, S., Kamiya, T., & Joh, T. (2013). Anti-cancer effects of newly developed chemotherapeutic agente, glycoconjugated palladium(II) complex, against cisplatin-resistant gastric cancer cells. *BMC Cancer*, 13, 237 (9p).
- Vojtek, M., Marques, M. P. M., Ferreira, I. M. P. L. O., Mota-Filipe, H., & Diniz, C. (2019). Anticancer activity of palladium-based complexes Against triple-negative breast cancer. *Drug Discovery Today*, 24, 1044-58.
- Zhang, C., Xu, C., Gao, X., & Yao, Q. (2022). Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics*, 12, 2115-32.
- Zhou, M., Boulos, J. C., Omer, E. A., Rudbari, H. A., Schirmeister, T., Micale, N. & Efferth, T. (2023). Two palladium (II) complexes derived from halogen-substituted Schiff bases and 2-picolyamine induce parthanatos-type cell death in sensitive and multi-drug resistant CCRF-CEM leukemia cells. *European Journal of Pharmacology*, 956, 175980.