

Ródio (Rh): Complexos metálicos aplicados contra o câncer

Rhodium (Rh): Metallic complexes applied against cancer

Rodio (Rh): Complejos metálicos aplicados contra el cáncer

Recebido: 29/03/2025 | Revisado: 01/04/2025 | Aceitado: 01/04/2025 | Publicado: 03/04/2025

Leonardo Marmo Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-1741>
Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil
E-mail: leonardomarmo@gmail.com.br

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

Resumo

O presente artigo consiste em um estudo de revisão focado nos complexos metálicos de ródio (Rh), abrangendo os diferentes estados de oxidação possíveis (ródio(0), ródio(I), ródio(II) e ródio(III)), visando a uma provável aplicação de tais compostos de coordenação no combate ao câncer. O Ródio (Rh) é um elemento do grupo da platina (Pt) e um dos naturais candidatos à substituição do centro de coordenação platínico em complexos metálicos que atuam biologicamente de forma semelhante à cisplatina e seus compostos análogos e sucessores. Portanto, o objetivo do presente artigo é discutir, por meio de revisão bibliográfica, os aspectos da química de coordenação do ródio (Rh) e do seu mecanismo de ação em meio biológico visando ao seu emprego contra diferentes manifestações de câncer, em possível substituição aos assim-chamados complexos “clássicos” de platina (Pt), os quais são aplicados contra células cancerígenas de diferentes tecidos biológicos. Finalmente, são apresentadas perspectivas futuras para as aplicações de complexos de ródio (Rh) na quimioterapia, como “agente anticâncer”, seja isoladamente ou como composto coadjuvante de complexos platínicos.

Palavras-chave: Câncer; Química de coordenação; Quimioterapia; Ródio (Rh).

Abstract

This article consists of a review study focused on rhodium (Rh) metal complexes, covering the different possible oxidation states (rhodium(0), rhodium(I), rhodium(II) and rhodium(III)), aiming at a probable application of such coordination compounds in the fight against cancer. Rhodium (Rh) is an element of the platinum (Pt) group and one of the natural candidates for replacing the platinum coordination center in metal complexes that act biologically in a similar way to cisplatin and its analogues and successors. Therefore, the objective of this article is to discuss, through a bibliographic review, the aspects of the coordination chemistry of rhodium (Rh) and its mechanism of action in biological media aiming at its use against different manifestations of cancer, as a possible replacement for the so-called “classical” platinum (Pt) complexes, which are applied against cancer cells of different biological tissues. Finally, future perspectives for the applications of rhodium (Rh) complexes in chemotherapy are presented, as an “anticancer agent”, either alone or as a coadjuvant compound of platinum complexes.

Keywords: Cancer; Coordination chemistry; Chemotherapy; Rhodium (Rh).

Resumen

Este artículo consiste en un estudio de revisión centrado en los complejos metálicos de rodio (Rh), abarcando los diferentes estados de oxidación posibles (rodio(0), rodio(I), rodio(II) y rodio(III)), apuntando a una probable aplicación de dichos compuestos de coordinación en la lucha contra el cáncer. El rodio (Rh) es un elemento del grupo del platino (Pt) y uno de los candidatos naturales para reemplazar el centro de coordinación del platino en complejos metálicos que actúan biológicamente de manera similar al cisplatino y sus análogos y sucesores. Por tanto, el objetivo de este artículo es discutir, a través de una revisión bibliográfica, los aspectos de la química de coordinación del rodio (Rh) y su mecanismo de acción en medios biológicos, visando su utilización frente a diferentes manifestaciones del cáncer, como posible sustituto de los llamados complejos “clásicos” de platino (Pt), que se aplican contra células cancerosas en diferentes tejidos biológicos. Finalmente, se presentan perspectivas futuras para las aplicaciones de los complejos de rodio (Rh) en quimioterapia, como “agente anticancerígeno”, ya sea solo o como compuesto adyuvante de complejos de platino.

Palabras clave: Câncer; Química de coordinación; Quimioterapia; Rodio (Rh).

1. Introdução

O grupo do cobalto (Co) é formado por cobalto (Co), ródio (Rh) e irídio (Ir). Trata-se de um grupo interessante, em função de sua variabilidade em termos de estados de oxidação, números de coordenação e geometria de eventuais complexos.

O ródio (Rh) pode apresentar-se com certa estabilidade nos estados de oxidação I, II e III. Em termos de química de coordenação, estes três estados de oxidação representam predisposições a números de coordenação e/ou geometrias de complexos metálicos muito características.

Já foram feitos até mesmo estudos de química teórica e computacional sobre Ródio(0), mas sua estabilidade tende a ser muito baixa em meio biológico, limitando sua efetiva consideração como um forte candidato à aplicação quimioterápica (Islam, 2021).

Ródio(I) assim como Co(I) apresenta configuração eletrônica d^8 , a qual tende a formar o arranjo geométrico quadrático planar quando formar complexos metálicos (Giraldi, 1977).

Ródio(II), por sua vez, à semelhança de Co(II), apresenta predisposição para a formação do octaedro distorcido, o qual apresenta o chamado “Efeito Jahn-Teller”. De fato, ródio(II) representa uma configuração eletrônica d^7 , a qual, semelhantemente ao que ocorre com a configuração eletrônica d^9 , típica do íon Cu(II), possui a tendência a gerar a distorção tetragonal em complexos hexacoordenados. Alguns complexos de ródio(II) têm apresentado interessante ação inibitória da síntese de DNA, predispondo tais compostos a serem considerados como protótipos para a constituição de novos agentes anticâncer (Carneiro, 2011).

Ródio(III) possui configuração eletrônica d^6 , semelhante, portanto, a vários íons metálicos que tendem a apresentar a geometria octaédrica, tais como Ru(II), Fe(II), Mn(II), Co(III), entre outros. De fato, complexos de Ródio(III) e Irídio(III), com suas configurações d^6 baixo-spin são frequentemente considerados cineticamente inertes, mas, recentemente, têm sido constatado que a reatividade de tais compostos de coordenação, objetivando, no caso, sua aplicação citotóxica, poderia ser modulada através de uma seleção racional dos conjuntos de seis ligantes de tais sistemas (Zhang, 2020). De fato, o estado de oxidação 3+ talvez seja o número de oxidação (NOX) mais testado entre os estados de oxidação do centro metálico de ródio (Rh), pelo menos no que se refere à busca por um “metalfarmacêutico” contra o câncer (Gu, 2023; Khan, 2019).

Os mecanismos de troca de ligantes dos complexos de ródio nestes três estados de oxidação +1, +2 e +3, por conseguinte, tendem a desenvolver caminhos reacionais bastante característicos e mutuamente distintos, o que pode ser interessante, tendo-se por objetivo a formação de complexos metálicos que desenvolvam mecanismos de ação distintos em meio biológico.

O ródio (Rh) é um metal nobre do grupo da platina (Pt), que é considerado muito raro na natureza, apesar de apresentar uma substancial utilização, sobretudo como conversores catalíticos e termopares (Malikova, 2021). O grupo da platina é um conjunto de seis metais nobres: platina (Pt); paládio (Pd); rutênio (Ru); ródio (Rh); irídio (Ir); e ósmio (Os). Este grupo está associado a espécies químicas que são obtidas juntas com a platina (Pt), por meio dos mecanismos de extração dos minérios associados à platina (Pt). Os complexos metálicos formados com cátions centrais de elementos do grupo da platina vêm sendo testados, objetivando suas respectivas aplicações contra o câncer.

Neste contexto, a posição na Tabela Periódica do Ródio (Rh) é bem sugestiva, uma vez que, sendo o elemento da segunda série de transição da família do cobalto (Co), o Ródio (Rh) é ladeado por Rutênio (Ru) e Paládio (Pd), dois dos principais elementos considerados para a formação de complexos metálicos visando à substituição e/ou à ação coadjuvante em relação aos complexos de platina (Pt) no combate ao câncer.

De fato, o paládio (Pd) é membro da família do Níquel (Ni), ou seja, da mesma família da platina (Pt) e o Rutênio (Ru) é um elemento cujos complexos metálicos são reconhecidos pela versatilidade, sendo muitas vezes tolerado biologicamente devido à sua semelhança com o ferro (Fe), que é o metal de transição mais abundante do meio biológico.

Assim sendo, o Ródio (Rh) ($Z=45$), estando na Tabela Periódica entre Rutênio (Ru) ($Z=44$) e Paládio (Pd) ($Z=46$), poderia apresentar algumas configurações eletrônicas e propriedades interessantes como centro de coordenação que, eventualmente, propiciasse a seus respectivos complexos metálicos propriedades buscadas em determinadas aplicações. Neste contexto, as diferentes características de número de coordenação e/ou geometria, por parte dos complexos metálicos de seus diferentes estados de oxidação (Ródio(I), Ródio(II) e Ródio(III)) acentuariam a significativa probabilidade de algum deles proporcionar um composto de coordenação interessante para determinados objetivos no meio biológico.

O objetivo do presente artigo é discutir, por meio de revisão bibliográfica, os aspectos da química de coordenação do ródio (Rh) e do seu mecanismo de ação em meio biológico visando ao seu emprego contra diferentes manifestações de câncer, em possível substituição aos assim-chamados complexos “clássicos” de platina (Pt), os quais são aplicados contra células cancerígenas de diferentes tecidos biológicos. Finalmente, são apresentadas perspectivas futuras para as aplicações de complexos de ródio (Rh) na quimioterapia, como “agente anticâncer”, seja isoladamente ou como composto coadjuvante de complexos platínicos.

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 de “review” 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 bibliográficas foram consideradas e organizadas no presente texto de maneira multidisciplinar e interdisciplinar, visando à produção de um material final acessível a profissionais de diferentes áreas de atuação e mesmo em estágios iniciais de suas respectivas formações. Para a pesquisa inicial, utilizou-se a base de dados “Google Scholar”, sendo que as palavras de busca empregadas foram: câncer; química de coordenação; quimioterapia; ródio (Rh).

3. Resultados e Discussão

3.1 O câncer como desafio

O câncer é considerado a segunda maior causa de morte no mundo e, de forma alarmante, vem apresentando uma incidência crescente. De fato, em 2023, foram registrados 19 milhões de novos casos e 609.820 mortes geradas por câncer, o que representa, em relação ao ano de 2012, por exemplo, um aumento de aproximadamente 5 milhões de doentes e de 2 milhões de mortes (Matakabbir Hossain, 2024).

3.2 Os complexos metálicos aplicados como agentes “anticâncer”

Complexos metálicos têm recebido grande e crescente atenção como “agentes anticâncer” como uma alternativa ao emprego de pequenas moléculas orgânicas (Sohrabi, 2021).

Os compostos de coordenação podem variar a “carga” (estado de oxidação do centro metálico e de todo o composto); o estado de preenchimento eletrônico dos orbitais d do centro metálico; o tipo de interação metal-ligante; a tendência para ocorrência de interações fracas com a vizinhança química; as possibilidades de troca de ligantes com o meio químico (no caso, do tecido biológico alvo), entre outras propriedades (Ndagi, 2017).

De fato, em relação às pequenas moléculas orgânicas (que objetivam a interação com alvos biológicos), os complexos metálicos tendem a apresentar propriedades físico-químicas mais versáteis, as quais, de acordo com Sohrabi e colaboradores (Sohrabi, 2021), podem ser resumidas nos seguintes itens:

- Estados de oxidação variáveis e diferentes arranjos geométricos que produzem alta diversidade estrutural e participação em vários processos redox do meio biológico.

- Significativos efeitos estéricos e eletrônicos que podem permitir uma espécie de controle da seletividade e da reatividade dos respectivos complexos, visando sua ação quimioterápica em alvos biológicos específicos.

-Complexos que contenham ligantes lábeis podem interagir quimicamente, e até mesmo formar ligações químicas propriamente consideradas, por meio do mecanismo de troca de ligantes, a partir da primeira esfera de coordenação do composto de coordenação.

- Complexos apresentam propriedades termodinâmicas e cinéticas muito específicas.

- A síntese dos complexos metálicos tende a contemplar um número relativamente pequeno de etapas de reações químicas.

- Os complexos podem apresentar representativas propriedades redox e catalíticas (Sohrabi, 2021).

3.3 Os complexos de platina (Pt) como referência

A platina (Pt) possui complexos metálicos conhecidos por sua bem-sucedida aplicação contra o câncer, a começar do complexo “cisplatina”, que representou o início de um amplo emprego de tais compostos de coordenação na luta contra os mais diversos tipos de manifestação cancerosa.

A cisplatina foi sintetizada em 1844 por Michel Peyrone, ficando com a designação de “cloreto de Peyrone” e, em 1893, a sua estrutura química foi elucidada por Alfred Werner, o “pai da química de coordenação” e primeiro químico inorgânico a receber o prêmio nobel de química, em 1913 (Kopacz-Bednarska, 2022). Somente na década de 1960, este composto passou a receber uma nova e especial atenção como consequência das experiências realizadas nos laboratórios da Universidade estadual de Michigan, por Barnett Rosenberg, as quais, por serendipismo, permitiram identificar uma extraordinária e nova aplicação para tais complexos metálicos (Kopacz-Bednarska, 2022).

A partir de 1969, tecidos cancerosos como, por exemplo, de ovário, de bexiga, cervical, testicular, pulmonar, assim como linfomas, mielomas e melanomas passaram a ser tratados com complexos de platina (Peng, 2021).

Atualmente, conhece-se mais de cem (100) tipos de câncer (Islam, 2021), sendo que os complexos platínicos desempenham um papel especial entre os principais agentes quimioterápicos. No entanto, apesar do largo emprego, a cisplatina tem sido severamente limitada por seus efeitos colaterais dose-limitantes, os quais incluem nefrotoxicidade, neurotoxicidade e náusea (Peng, 2021). Esta limitação faz com que os pesquisadores continuem procurando alternativas entre complexos metálicos platínicos e não-platínicos, visando à melhoria do tratamento.

3.4 O mecanismo de ação da cisplatina

A cisplatina pode entrar na célula passivamente, por difusão simples ou através de um sistema de transporte ativo mediado por proteínas, tais como o transportador catiônico orgânico humano (hOCT2) e a proteína transportadora de cobre (Ctr1) (Trudu, 2015).

No citoplasma, cisplatina é hidrolisada e um dos dois ligantes cloreto (Cl^-) é deslocado por uma molécula de água (H_2O) para formar a espécie $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$, viabilizando a ligação do íon de platina (Pt) às bases do DNA, especialmente na posição N7 de guanina e adenina e a posição N3 de citosina, formando o aduto multifuncional $[\text{PtCl}(\text{DNA})(\text{NH}_3)_2]^+$. O segundo ligante cloreto (Cl^-) pode ser deslocado por uma molécula de água a fim de formar o aduto $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})(\text{DNA})(\text{NH}_3)_2]^{2+}$.

De fato, é compreensível que os ligantes cloreto (Cl^-) sejam facilmente deslocados da primeira esfera de coordenação do centro de platina(II), pois o cloreto (Cl^-) é um ligante sigma- e pi-doador, sendo considerado um ligante de campo fraco. Ademais, os ligantes cloreto (Cl^-), podendo ser mais facilmente deslocados do que os ligantes NH_3 (os quais são considerados

de campo intermediário e que formam ligações sigma muito estáveis, consideradas até certo ponto inertes, com vários centros metálicos catiônicos). Assim sendo, os ligantes cloreto (Cl) acabam sendo passíveis de serem trocados por uma série de bases de Lewis presentes nos diferentes tecidos do meio biológico.

Estas espécies podem interagir novamente com o DNA por ligação cruzada formando um aduto bifuncional e inicializando o processo de morte celular (Trudu, 2015).

3.5 A resistência à cisplatina

A célula cancerígena desenvolve um mecanismo de reparo do dano do DNA, isto é, um reparo da danificação do DNA, a qual pode ser causada pela cisplatina. Esse dano está associado a erros de replicação do respectivo ácido nucleico, sendo que o grau de dificuldade e/ou facilidade de reparo das bases do DNA é relacionada a uma predisposição a diferentes tipos de câncer, incluindo as recidivas. Por outro lado, um reparo eficiente dos danos do DNA favorece o desenvolvimento de resistência a ação de “agentes anticâncer” (Bailis, 2017; Nano, 2021).

Por conseguinte, seria interessante, para um complexo anticâncer substituto da cisplatina, que sua ação, se possível, não gerasse um mecanismo acessível de reparo por parte do DNA, ou que utilizasse um outro mecanismo de ação que fosse livre desse tipo de reação por parte das células cancerígenas.

3.6 Os complexos metálicos de ródio (Rh)

Os complexos de ródio (Rh), em diferentes estados de oxidação, têm recebido significativa atenção por parte de pesquisadores interessados na aplicação de complexos metálicos contra o câncer devido a algumas características de tais compostos de coordenação. De fato, os complexos de ródio (Rh) são considerados substancialmente “ajustáveis” química e biologicamente, devido à variabilidade de propriedades que tais compostos podem apresentar assim como devido à substancial atividade anticâncer que tem sido identificada em tais compostos (Peng & Tao, 2021).

Um dos motivos da acima citada versatilidade em termos de propriedades está relacionada, pelo menos em parte, à variabilidade de estados de oxidação, números de coordenação e geometrias possíveis para os complexos de ródio (Rh).

O ródio (Rh) pertence ao mesmo grupo da platina (Pt) e do rutênio (Ru), o que também tem sido considerado pelos pesquisadores como característica positiva, na busca por complexos que apresentem características semelhantes ou superiores aos complexos platínicos na luta contra o câncer. De fato, o rutênio (Ru) já vem sendo efetivamente considerado para aplicações clínicas desde o início dos anos 2000, ou seja, há mais de duas décadas (Katsaros, 2002), e continua a ser considerado uma das principais alternativas aos complexos platínicos (Kacsir, 2023; Peng & He, 2021).

Alguns complexos de ródio (Rh) têm apresentado maior atividade anticâncer do que os clássicos complexos platínicos. O mecanismo de ação destes respectivos complexos de ródio (Rh) envolveria um acúmulo de tais compostos de coordenação na mitocôndria, elevando os níveis mitocondriais de espécies reativas de oxigênio (EROs) e liberando citocromo c, o que indicaria dano mitocondrial grave durante a atividade anticâncer (Peng & He, 2021).

3.7 A questão dos mecanismos de ação dos complexos metálicos “anticâncer”

A maioria dos chamados “metalofarmacêuticos” não tem sido, de maneira relativamente rápida, empregada na clínica. Tal dificuldade é compreensível e ocorre de forma semelhante com outros tipos de candidatos à aplicação farmacológica. O grande número de etapas clínicas e a burocracia associada à superação de cada patamar de desenvolvimento clínico acabam por atrasar a viabilização de tal aplicação. No caso específico do emprego dos “metalofarmacêuticos” contra o câncer, um dos fatores que tende a desacelerar tal processo é a incompreensão do mecanismo de ação dos agentes antitumor (Katsaros, 2002).

Realmente, as sínteses de novos complexos metálicos visando ao tratamento do câncer usualmente têm como referência o desenvolvimento de novas estruturas baseadas no conhecimento do mecanismo bioquímico de ação da cisplatina (Ivanova, 2023).

Em um certo sentido, tende-se a buscar mecanismos de ação diferenciados em relação aos complexos já utilizados na clínica, a fim de que os novos compostos não sofram de resistência cruzada (em relação à resistência aos complexos platínicos), a fim de que tais complexos possam melhorar efetivamente o tratamento (seja como composto único, seja como composto coadjuvante ao(s) complexo(s) platínico(s)). Por outro lado, os complexos metálicos que são testados como “agentes anticâncer” que apresentam mecanismos de ação diferenciados em relação aos complexos platínicos conhecidos não costumam apresentar um desempenho do mesmo nível de atividade antitumoral típica dos complexos platínicos (Katsaros, 2002).

Os complexos metálicos platínicos parecem dobrar o DNA por meio de ligação cruzada de guaninas adjacentes, fazendo com que proteínas possam aderir ao sítio do ácido nucléico, gerando uma interação com o DNA que leva a uma interrupção dos processos inerentes a essa biomolécula, levando, em última instância, a ocorrência do processo de apoptose (Katsaros, 2002).

4. Perspectivas Futuras

Um dos principais focos das novas tentativas de obtenção de complexos metálicos ativos contra o câncer é a busca pela redução de toxicidade às células normais e a diminuição da resistência das células cancerosas, principalmente em tratamentos mais prolongados (Ivanova, 2023).

Para que esse objetivo seja alcançado, uma das estratégias que têm sido mais cogitadas consiste no uso de “pró-drogas”, as quais poderiam ser ativadas localmente por estímulo interno, tais como mudanças químicas e físico-químicas no ambiente biológico (pH; potencial redox; força iônica etc.); por transformação química induzida por catálise enzimática; e por estímulo externo, tal como a luz (Ivanova, 2023).

Uma outra possibilidade de mecanismo de ação, que vem sendo aventada pelos pesquisadores, consiste na síntese e aplicação de complexos metálicos que inibem células cancerosas através da regulação do nível intracelular mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (EROs ou ROSSs) (Li, 2022). Vale acrescentar que complexos de ródio (Rh) têm sido testados, dentro deste objetivo mecanístico, e resultados auspiciosos têm sido obtidos (Li, 2022).

5. Considerações Finais

Após o grande advento dos complexos de platina (Pt) como agentes anticâncer, muitos compostos de coordenação têm sido pesquisados como alternativa buscando uma melhoria do respectivo tratamento oncológico. Os complexos de rutênio (Ru) têm sido um dos mais pesquisados como opção aos complexos de platina (Pt). Apesar de várias evidências promissoras, os complexos de ródio (Rh) (Graf, 2023) e irídio (Ir) (Lu, 2015) ainda são menos pesquisados, muito embora alguns esforços, inclusive abrangendo pesquisas em conjunto, envolvendo ródio (Rh), irídio (Ir) e rutênio (Ru) (Almodares, 2014).

No caso do Ródio (Rh), abordado no presente artigo, a identificação de certo nível de citotoxicidade para as células normais talvez seja o principal fator responsável pelo menor número de pesquisas exploratórias concernentes à possibilidade de aplicação de complexos de ródio (Rh) contra o câncer.

No entanto, a versatilidade química dos compostos de ródio (Rh), a começar pela variabilidade dos estados de oxidação possíveis para o centro metálico, passando pelos diferentes números de coordenação e geometrias estruturais apresentados, poderiam viabilizar o emprego desses complexos metálicos. De fato, a variabilidade dos seis (6) ligantes tenderiam a propiciar ajustes nas propriedades físico-químicas de tais compostos, minimizando a toxicidade contra as células

normais e acentuando as possibilidades de emprego dos complexos de ródio (Rh) substituindo ou coadjuvando os compostos de platina (Pt).

Referências

- Almodares, Z., Lucas, S. J., Crossley, B. D., Basri, A. M., Pask, C. M., Hebden, A. J., Phillips, R. M., & McGowan, P. C. (2014). Rhodium, Iridium and Ruthenium Half-Sandwich Picolinamide Complexes as Anti-Cancer Agents. *Inorganic*, 53(2), 727-36.
- Bailis, J. M., Weidmann, A. G., Marianno, N. F., & Barton, J. K. (2017). Rhodium metalloinsertor binding generates a lesion with selective cytotoxicity for mismatch repair-deficient cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(27), 6948-53.
- Carneiro, M. L. B., Nunes, E. S., Peixoto, R. C. A., Oliveira, R. G. S., Lourenço, L. H. M., Silva, I. C. R., Simioni, A. R., Tedesco, A. C., Souza, A. R., Lacava, Z. G. M., & Báo, S. N. (2011). Free Rhodium (II) citrate and rhodium (II) citrate magnetic carriers as potential strategies for breast cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, 9, 11 (17p).
- Giraldi, T., Sava, G., Bertoli, G., Mestroni, G., & Zassinovich, G. (1977). Antitumor Action of Two Rhodium and Ruthenium Complexes in Comparison with cis-Diamminedichloroplatinum(II). *Cancer Research*, 37, 2662-66.
- Graf, M., Ochs, J., Mayer, P., Metzler-Nolte, N., & Böttcher. (2023). Citotoxic Activity of Some Half-sandwich Rhodium(III) Complexes Containing 4,4'-disubstituted-2,2'-bipyridine Ligands. *Journal of Inorganic and General Chemistry*, 649, e202300195 (5p).
- Gu, Y., Yang, K., Yang, Q., Li, H., Hu, M., Ma, M., Chen, N., Liu, Y., Liang, H., & Chen, Z. (2023). Rhodium(III)-Picolinamide Complexes Act as Anticancer and Antimetastasis Agents via Inducing Apoptosis and Autophagy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66(14), 9592-06.
- Islam, M. J., Kumer, A., & Khan, M. W. (2021). The theoretical study of anticancer rhodium complexes and methyl groups effect on ligands in chemical reactivity, global descriptors, ADMET by DFT study. *Turkish Computational and Theoretical Chemistry*, 5(2), 1-13.
- Ivanova, S., Balkanski, S., Atanasov, P., Chaneva, M., Obreshkova, D., Dimitrov, V., Kazalukova, K., Peikova, L., & Markov, O. (2023). Antitumor and antioxidante activity of some metal complex compounds. *Pharmacia*, 70(2), 375-82.
- Kacsir, I., Sipos, A., Kiss, T., Major, E., Bajusz, N., Tóth, E., Buglyó, P., Somsák, L., Kardos, G., Bai, P., & Bokor, E. (2023). Half sandwich-type osmium, ruthenium, iridium and rhodium complexes with bidentate glycosyl heterocyclic ligands induce cytostasis in platinum-resistant ovarian cancer cells and bacteriostasis in Gram-positive multiresistant bacteria. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1086267.
- Katsaros, N., & Anagnostopoulou, A. (2002). Rhodium and its compounds as potential agents in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42(3), 297-08.
- Khan, T., Gul, N. S., Lu, X., Kumar, R., Choudary, M. I., Liang, H., & Chen, Z. (2019). Rhodium(III) complexes with isoquinoline derivatives as potential anticancer agents: in vitro and in vivo activity studies. *Dalton Transactions*, 30.
- Kopacz-Bednarska, A., & Król, T. (2022). Selected platinum complexes in standard and modern anti-cancer therapies. *Journal of Oncology*, 72(2), 96-05.
- 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).
- Li, X., Wang, Y., Li, M., Wang, H., & Dong, X. (2022). Metal complexes or Chelators with ROS Regulation Capacity: Promising Candidates for Cancer Treatment. *Molecules*, 27, 148 (15p).
- Lu, L., Liu, L., Chao, W., Zhong, H., Wang, M., Chen, X., Lu, J., Li, R., Ma, D., & Leung, C. (2015). Identification of an iridium(III) complex with anti-bacterial and anti-cancer activity. *Nature – Scientific Reports*, 5, 14544 (9p).
- Malikova, K., Masaryk, L., & Starha, P. (2021). Anticancer Half-Sandwich Rhodium(III) Complexes. *Inorganics*, 9, 26 (24p).
- Matakabbir Hossain, M., Soha, K., Rahman, A., Auwal, A., T. U. Haque Pronoy, Rashel, K. M., Nurujjaman, M., Rahman, H., Roy, T. G., Khanam, J. A., & Islam, F. (2024). Rhodium complex [RhL₂]: a novel anticancer agente inducing tumor inhibition and apoptosis. *Discover Oncology*, 15, 782.
- 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. (2025). Paládio (Pd): propriedades, química de coordenação e aplicações contra o câncer. *Research, Society and Development*, 14(3), e7914348533 (9p).
- 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.
- Nano, A., Dai, J., Bailis, J. M., & Barton, J. K. (2021). Rhodium Complexes Targeting DNA Mismatches as a Basis for New Therapeutics in Cancers Deficient in Mismatch Repair. *Biochemistry*, 60(26), 2055-63.
- Ndagi, U., Mhlongo, N., & Soliman, M. E. (2017). Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 599-16.
- Peng, Y., He, W., Niu, Q., Tao, C., Zhong, X., Tan, C., & Zhao, P. (2021). Mitochondria-targeted cyclometalated rhodium(III) complexes: synthesis, characterization and anticancer research. *Dalton Transactions*, 26.
- Peng, Y., Tao, C., Tan, C., & Zhao, P. (2021). Mitochondrial targeted rhodium(III) complexes: Synthesis, characterized and antitumor mechanism investigation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 218, 111400.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica [free e-book/reposi rio.ufsm.br]. Ed. UFSM. https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cient fica_final.pdf
- Rother, E. T. (2007). Revisão Sistemática X Revisão Narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Sohrabi, M., Saedi, M., Larijani, B., & Mahdavi, M. (2021). Recent advances in biological activities of rhodium complexes: Their applications in drug discovery research. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 216, 113308 (9p).
- Shriver, D. F., Atkins, P. W., Overton, T. L., Rourke, J. P., Weller, M. T., & Armstrong, F. A. (2008). Química Inorg nica [Trad. Roberto B. Farias; Cristina M. P. dos Santos] 4aed. Artmed Editora S. A., Porto Alegre-RS.
- Trudu, F., Amato, F., Vanhara, P., Pivetta, T., Peña-M endez, E. M., & Havel, J. (2015). Coordination compounds in cancer: Past, presente and perspectives. *Journal of Applied Biomedicine*, 13, 79-03.
- Zhang, W., Bridgewater, H. E., Banerjee, S., Soldevila-Barreda, J. J., Clarkson, G. J., Shi, H., Imberti, C., & Sadler, P. J. (2020). Ligand-Controlled Reactivity and Cytotoxicity of Cyclometalated Rhodium(III) Complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1052-60.