

Ouro (Au): Complexos metálicos aplicados contra a artrite reumatóide e o câncer

Gold (Au): Metallic complexes applied against rheumatoid arthritis and cancer

Oro (Au): Complejos metálicos aplicados contra la artritis reumatoide y el cáncer

Recebido: 21/04/2025 | Revisado: 28/04/2025 | Aceitado: 28/04/2025 | Publicado: 30/04/2025

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 na química do ouro (Au), sobretudo dos complexos metálicos de ouro (Au), abrangendo os diferentes estados de oxidação possíveis (ouro(0), ouro(I), ouro(II) e ouro(III)) e suas aplicações como princípios ativos de medicamentos, principalmente no combate à artrite reumatóide (AR) e ao câncer. O Ouro (Au) é um elemento do grupo do cobre (grupo 11) e tem sido considerado um dos candidatos à substituição do centro de coordenação platínico (Pt) em complexos metálicos que atuem biologicamente de forma semelhante ao já clássico complexo metálico conhecido como “cisplatina”, (*cis*-diaminodicloroplatina(II), *cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂), assim como seus respectivos compostos análogos e sucessores. O objetivo do presente artigo é discutir, por meio de revisão bibliográfica, os aspectos da química medicinal de compostos de ouro (Au) e do seu mecanismo de ação em meio biológico visando ao seu emprego contra diferentes enfermidades, tais como a artrite reumatóide (AR) e várias manifestações de câncer. É igualmente discutido o consagrado medicamento Auranofin, seu contexto atual e as novas tentativas de aplicação farmacológica deste consagrado produto. Finalmente, são apresentadas perspectivas futuras para as aplicações de complexos de ouro (Au) tanto na ação como medicamento contra a AR como no que se refere à sua “ação anticâncer”, seja isoladamente ou como composto coadjuvante de complexos platínicos.

Palavras-chave: Artrite reumatóide; Auranofin; Câncer; Química de coordenação; Quimioterapia; Ouro (Au).

Abstract

The present article consists of a review study focused on the chemistry of gold (Au), especially gold (Au) metal complexes, covering the different possible oxidation states (gold(0), gold(I), gold(II) and gold(III)) and their applications as active ingredients of medicines, especially in the fight against rheumatoid arthritis (RA) and cancer. Gold (Au) is an element of the copper group (group 11) and has been considered one of the candidates for the replacement of the platonic coordination center (Pt) in metal complexes that act biologically in a similar way to the already classic metal complex known as “cisplatin”, (*cis*-diaminodichloroplatin(II), *cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂), as well as their respective analogous compounds and successors. The aim of this article is to discuss, through a bibliographic review, the aspects of the medicinal chemistry of gold compounds (Au) and their mechanism of action in biological media, aiming at their use against different diseases, such as rheumatoid arthritis (RA) and various manifestations of cancer. The renowned drug Auranofin, its current context and the new attempts at pharmacological application of this renowned product are also discussed. Finally, future perspectives are presented for the applications of gold (Au) complexes both in the action as a drug against RA and in relation to its “anticancer action”, either alone or as an adjuvant compound of platonic complexes.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Auranofin; Cancer; Coordination chemistry; Chemotherapy; Gold (Au).

Resumen

El presente artículo consiste en un estudio de revisión centrado en la química del oro (Au), especialmente de los complejos metálicos de oro (Au), abarcando los diferentes estados de oxidación posibles (oro(0), oro(I), oro(II) y oro(III)) y sus aplicaciones como principios activos de medicamentos, especialmente en la lucha contra la artritis reumatoide (AR) y el cáncer. El oro (Au) es un elemento del grupo del cobre (grupo 11) y ha sido considerado uno de los candidatos para el reemplazo del centro de coordinación platínico (Pt) en complejos metálicos que actúan biológicamente de manera similar al ya clásico complejo metálico conocido como “cisplatino”, (*cis*-diaminodicloroplatino(II), *cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂), así como sus respectivos compuestos análogos y sucesores. El objetivo de este artículo es discutir, a través de una revisión bibliográfica, los aspectos de la química medicinal de los compuestos

de ouro (Au) y su mecanismo de acción en medios biológicos, visando su utilización contra diferentes enfermedades, como la artritis reumatoide (AR) y diversas manifestaciones del cáncer. También se habla del reconocido fármaco Auranofina, su contexto actual y los nuevos intentos de aplicación farmacológica de este reconocido producto. Finalmente, se presentan perspectivas de futuro para las aplicaciones de los complejos de oro (Au) tanto en la acción como fármaco frente a la AR como en relación a su "acción anticancerígena", ya sea solo o como compuesto adyuvante de complejos platinos.

Palabras clave: Artritis reumatoide; Auranofin; Cáncer; Química de coordinación; Quimioterapia; Oro (Au).

1. Introdução

No decorrer da história, o ouro (Au) tem sido encontrado, em sua forma nativa, como pepitas, o que provocou as famosas “corridas do ouro”. O ouro (Au) empregado em joalheria é geralmente uma liga com cobre (Cu) e prata (Ag). Tais ligas preservam a cor dourada, mas são mais duras. A quantidade de ouro presente nas ligas é expressa em quilates, sendo que o ouro puro tem 24 quilates e as ligas propriamente consideradas apresentam 9, 18 e 22 quilates (Lee, 1993).

O ouro (Au) pertence ao grupo 11, isto é, o grupo do cobre (Cu) (Moreira, 2024), o qual abrange cobre (Cu), prata (Ag) e ouro (Au). Todos os elementos do grupo 11 possuem um (1) elétron s externo, além de um nível d completo. Tais elementos apresentam mais diferenças do que semelhanças em suas respectivas propriedades físico-químicas (Lee, 1993).

O ouro (Au) apresenta a seguinte configuração eletrônica: $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$.

O ouro (Au) pode ser encontrado, basicamente, em três estados de oxidação: Au(I), Au(II) e Au(III), além do estado de oxidação metálico propriamente considerado, isto é, Au(0).

Em princípio, seria de se esperar que o estado de oxidação +1, que apresenta configuração d^{10} , tal como Cu(I) (Moreira, 2024), fosse mais estável, justamente por apresentar um nível eletrônico completamente preenchido. Entretanto, este não é o caso. Au(I) tende a apresentar reação de desproporcionamento em água (Lee, 1993).

Au(I) é classificado como um ácido de Lewis mole ou macio, em relação ao conceito ácido-base de Pearson, o que tende a favorecer suas interações com bases de Lewis igualmente moles ou macias. Assim, é provável que o cátion Au(I) tenda a interagir mais intensamente com bases de Lewis sulfuradas (que são bases de Lewis moles ou macias), tais como aquelas associadas às cadeias laterais de resíduos de cisteína em proteínas (Schriver, 2008).

Au(II) apresenta a configuração eletrônica d^9 , que está associada a complexos metálicos que possuem a geometria octaédrica distorcida. Tal como ocorre com complexos metálicos de cobre(II) (Cu(II)), d^9 (Moreira, 2024), e cobalto(II) (Co(II)), d^7 (Moreira, 2023a), os complexos de Au(II) tendem a apresentar o chamado “Efeito Jahn-Teller” ou distorção tetragonal, em função da desproporção na distribuição eletrônica no eixo axial em comparação com o plano xy. É mais usual na configuração eletrônica d^9 um maior distanciamento dos ligantes axiais em relação ao centro metálico de coordenação, quando comparados com as ligações covalentes coordenadas formadas pelos ligantes equatoriais (ligantes do plano xy).

Au(III) possui a configuração eletrônica d^8 , a qual favorece o número de coordenação quatro (4) e a geometria quadrática planar, tal como ocorre com os complexos metálicos de platina(II) (Pt(II)) utilizados no combate ao câncer (Moreira, 2025a). De fato, Au(III) apresenta a configuração eletrônica d^8 , típica da geometria quadrado planar, tal como os usuais centros metálicos divalentes da família do Níquel (Ni) (Grupo 10), que abrangem o paládio(II) (Pd(II)) (Moreira, 2025b) e a supracitada platina(II) (Pt(II)) (Moreira, 2025a).

O ouro (Au), historicamente, foi considerado um medicamento universal para diferentes tipos de doença, tais como processos inflamatórios e infecciosos (Singh, 2023).

A partir do ano 1929, uma hipótese de trabalho foi levantada pelo pesquisador Jacques Forestier. Ele supôs que a doença artrite reumatóide poderia apresentar algumas características semelhantes à tuberculose e, tal como esta última, poderiam ser efetuadas tentativas de tratamentos com compostos de ouro (Au) (Delgado, 2020).

Subsequentemente, em 1985, o Auranofin (sal de ouro (Au)) foi introduzido no tratamento da artrite reumatóide. Interessantemente, o Auranofin consiste em medicamento de administração oral e não injetável (Singh, 2023).

Posteriormente, propriedades antitumorais dos compostos de ouro (Au) foram registradas em pacientes com carcinoma na língua e no pulmão, em 1999, em no ovário, em 1998 e 2000. Derivados de ouro(I) com fosfinas, tais como o bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]ouro(I) têm, de fato, apresentado ampla gama de atividades antitumorais in vivo (Fontes, 2005).

Cogitou-se a aplicação de complexos de Au(III), configuração eletrônica d^8 , como eventuais substitutos dos clássicos complexos de platina(II) empregados como “agentes anticâncer”.

No entanto, o cátion Au(III) tende a apresentar um tempo de vida no meio biológico relativamente baixo em muitos tecidos, uma vez que apresenta propriedades altamente oxidantes. No entanto, o uso de ligantes C- e N-doadores tendem a estabilizar os íons metálicos em altos estados de oxidação, o que permite de os complexos de Au(III) possam ser aplicados visando atingir os alvos rotineiros de “metalodrogas”, tais como enzimas e DNA (Westhuizen, 2021).

Além disso, é importante registrar que, sendo um ácido de Lewis classificado como “duro”, de acordo com o conceito ácido-base de Pearson, os cátions Au(III) tendem a interagir mais efetivamente com bases de Lewis mais duras, tais como as bases de Lewis nitrogenadas e oxigenadas.

Complexos de ouro (Au) têm sido utilizados com sucesso no tratamento da artrite reumatóide (AR), doença inflamatória que afeta as articulações (Schrivver, 2008). Apesar do mecanismo de ação não estar perfeitamente elucidado, sabe-se que o Au se acumula nos lisossomos, que está associado ao início do processo inflamatório. De fato, a inflamação começa pela ação de enzimas hidrolíticas nos ambientes lisossomais, o que pode sugerir que o acúmulo de Au nos lisossomos estaria relacionado a uma determinada ação inibitória sobre tais enzimas (Schrivver, 2008). Tais drogas apresentam limitações em suas respectivas eficácias, tais como ação lenta e acumulação nos rins, o que provoca significativa nefrotoxicidade (Westhuizen, 2021). Estas reações adversas têm motivado uma constante busca pela melhoria das propriedades dos complexos de ouro (Au) aplicados contra artrite reumatóide (AR).

É interessante acrescentar que atualmente vem sendo feitas tentativas de aplicação biomédica de nanopartículas de ouro (Au), o que não deixa de ser um campo praticamente inexplorado de possibilidades que se abrem para o emprego na área de saúde de compostos de ouro (Au) (Khan, 2013; Lopes, 2019).

O objetivo do presente artigo é discutir, por meio de revisão bibliográfica, os aspectos da química medicinal de compostos de ouro (Au) e do seu mecanismo de ação em meio biológico visando ao seu emprego contra diferentes enfermidades, tais como a artrite reumatóide (AR) e várias manifestações de câncer. No caso do seu emprego contra o câncer, são analisadas possíveis aplicações em 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 ouro (Au) 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: artrite reumatóide; câncer; química de coordenação; quimioterapia; ouro (Au).

3. Resultados e Discussão

3.1 Complexos metálicos como fármacos

A aplicação de metais, compostos metálicos e complexos metálicos propriamente ditos como fármacos é historicamente muito antiga. O rastreamento da linha histórica de aplicação de tais compostos não é tarefa trivial, pois pode seguir diferentes sequências, dependendo dos povos considerados. Considerando um contexto mais propriamente científico, a partir de metodologias mais bem estabelecidas academicamente, um dos primeiros compostos dito inorgânicos introduzidos na farmacologia (mais especificamente na quimioterapia) foram os derivados de lítio (Li). De fato, por volta de 1940, o cloreto de lítio (LiCl) foi autorizado pelo governo estadunidense a ser empregado como substituto do sal comum, no caso de pacientes com determinadas doenças vasculares. Tal medida gerou graves intoxicações, levando até mesmo ao óbito, fazendo com que tais sais fossem retirados do mercado. Em um segundo momento, foram descobertas novas aplicações para tais sais. De fato, eles passaram a ser empregados como “anti-maniacos”, ou seja, fármacos para o tratamento de diferentes manias ou da fase maníaca de diferentes distúrbios psicossomáticos (Najjar, 1992).

Posteriormente, o crescimento da chamada “química inorgânica medicinal” (em alguns contextos denominada “química bioinorgânica” ou também “bioquímica inorgânica”) ampliou-se de maneira muito substancial, alargando a área e atraindo a atenção de profissionais de outras áreas para o novo campo. De fato, as aplicações farmacológicas dos complexos metálicos constitui uma área claramente multidisciplinar e interdisciplinar.

Atualmente, existem sete (7) diferentes tipos de “metalodrogas” (Shumi, 2022):

- a) Um ou mais ligantes estão diretamente envolvidos na atividade biológica;
- b) Um fragmento do complexo é biologicamente ativo;
- c) O complexo metálico é, em sua totalidade, biologicamente ativo;
- d) O metal é um acentuador-otimizador da radiação;
- e) O íon metálico ou seu produto de biotransformação é o componente ativo;
- f) O metal é radiativo;
- g) O complexo metálico é completamente inerte.

Compreende-se que os metais interagem com as biomoléculas, gerando o potencial para modificar as propriedades do cátion metálico, sua reatividade e, por fim, a atuação biológica (Shumi, 2022).

3.2 Os complexos metálicos de ouro (Au) contra a artrite reumatóide (AR)

Dois complexos de ouro (Au), auranofin (nome comercial: Ridaura) e aurotioglicose (nome comercial: Solganol), também conhecida como tioglicose de ouro, foram desenvolvidos para tratar a artrite reumatóide (AR). A Auranofin realmente melhora os sintomas de AR, sobretudo articulações dolorosas ou sensíveis e inchadas bem como severa rigidez matinal (Gupta, 2018).

Aurotioglicose (nome comercial: Solganol) foi utilizada por mais de setenta (70) anos, mas tem sido, recentemente, descontinuada, pelo menos no mercado norte-americano (Gupta, 2018).

Outra metalodroga ou metalofármaco de ouro (Au) digna de nota é o aurotiomalato de sódio (nome comercial: Miocrisina), a qual, tal como ocorre com a aurotioglicose (Solganol), é hidrossolúvel (Delgado, 2020).

Estudos focados no mecanismo de ação de tais metalofármacos demonstram que a auranofin afeta a função mitocondrial, provocando uma significativa indução de vias apoptóticas (Delgado, 2020).

3.3 O impacto do câncer no mundo e no Brasil

O câncer é um dos maiores desafios da área de saúde em todo o mundo. Abrange mais de cem (100) doenças, as quais apresentam, como aspecto em comum, o crescimento desordenado de células, que podem invadir e ocorrer em diferentes tecidos e órgãos e podem espalhar-se, na chamada “metástase”, por outros diversos setores do organismo. Podem gerar os tumores propriamente considerados e/ou podem fazer com que o tecido atingido, lenta e gradualmente, perca sua função biológica, à medida em que as células normais de determinado tecido passem a ser substituídas pelas células cancerosas (André, 2024).

A melhoria das técnicas de diagnóstico e dos procedimentos terapêuticos empregados contra o câncer certamente aumentariam substancialmente a expectativa média de vida da população mundial, melhorando, concomitantemente, a qualidade de vida dos respectivos pacientes.

No ano de 2020, os Estados Unidos contabilizaram mais de seiscentas mortes causadas por câncer e cerca de 1,8 milhão de novos casos (Shumi, 2022).

No mundo todo, aproximadamente 4,5 milhões de mortes causadas por câncer foram registradas no ano de 2016 (Shumi, 2022).

Somente no Brasil, no ano de 2018, foram registrados cerca de 230 mil óbitos gerados pelo câncer, sendo que muitos defendem que os índices em países pobres e em desenvolvimento tendem a ser maiores do que os dados oficiais anunciam (Silva Neto, 2023).

Baseados nos dados atuais, são feitas projeções que calculam em aproximadamente 13 milhões de mortes no mundo associadas ao câncer ocorrerão em aproximadamente uma década, isto é, na década de 2020 (Shumi, 2022).

Portanto, a prevenção e o tratamento do câncer são considerados prioridade máxima para a Organização Mundial de Saúde (OMS) (Moreno-Alcántar, 2023).

O câncer continua sendo um desafio, pois suas bases moleculares contemplam um complexo mecanismo de sobrevivência e multiplicação por parte das células cancerígenas (Martins, 2016). De fato, as células cancerosas apresentam mecanismos para atingir os seguintes objetivos (Martins, 2016):

- superar supressores de crescimento,
- contornar a ação imunológica,
- gerar desregulação metabólica,
- causar inflamação (a qual está associada à formação de tumores),
- gerar instabilidade genômica e mutação,
- induzir angiogênese
- ativar invasão de tecidos e metastização,
- apresentar resistência à morte celular,
- permitir imortalidade replicativa,
- sinalizar proliferação.

3.4 Cisplatina e seus sucessores

A partir dos trabalhos de Barnett Rosenberg, nos anos 1960, foi possível, por serendipismo, identificar um novo emprego para o complexo metálico conhecido como “cisplatina”, (cis-diaminodicloroplatina(II), cis-Pt(NH₃)₂Cl₂) (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, são conhecidos mais de cem (100) tipos de câncer (Islam, 2021), sendo que os complexos platínicos desempenham um papel fundamental entre os principais agentes quimioterápicos que tratam significativo número das diferentes manifestações cancerosas.

A cisplatina e seus análogos e sucessores ainda representam uma importante referência para os complexos metálicos que são considerados candidatos para serem utilizados como “metalofármacos” contra o câncer. Os notáveis resultados obtidos pela cisplatina, pela carboplatina e pela oxaliplatina tornaram-se importante referência para todos os complexos metálicos que fossem tomados como protótipos de novos quimioterápicos.

Substantial pesquisa vem sendo desenvolvida a partir de avaliações físico-químicas, eletroquímicas e espectroscópicas, visando a obtenção de um perfil de composto de coordenação, em termos de caracterização e reatividade, que seja apropriado para atuar como substituto da cisplatina e seus derivados.

A partir da “aprovação inicial” como candidato, com base em estudos desenvolvidos preponderantemente em laboratórios de química inorgânica, ou seja, em grupos focados em síntese, caracterização e reatividade de complexos metálicos, uma nova fase de estudos preliminares passa a ser empreendida.

Normalmente, a colaboração de grupos de pesquisa com uma maior ênfase biológica, especificamente na área da saúde, tende a envolver este segundo momento. Testes *in vitro* e *in vivo* costumam ser empreendidos, a fim de que fique evidente um conjunto de particularidades que possam sinalizar que determinado complexo pode ser melhor ou, pelo menos, do mesmo nível de “ação anticâncer” do que os clássicos complexos platínicos.

Mesmo que os resultados preliminares não consigam ser efetivamente melhores do que aqueles dos complexos platínicos, muitos complexos podem ser pragmaticamente selecionados, em função de alguns fatores. Neste contexto, o mecanismo de ação diferenciado pode ser bem auspicioso, pois o novo complexo poderia “contornar” os processos de resistência aos complexos platínicos já desenvolvidos pelas células cancerosas.

Assim sendo, o novo complexo metálico poderia vir a ser empregado não necessariamente como um substituto dos clássicos complexos platínicos, mas como um bom coadjuvante, que não sofresse a resistência já suscitada pelo tratamento convencional com cisplatina, carboplatina ou oxaliplatina.

3.5 Auranofin

Auranofin ou Auranofina é um composto de ouro(I) (Au(I)), que foi inicialmente desenvolvido e aprovado para tratar artrite reumatóide (AR) (aprovado em 1985 pelo órgão norte-americano FDA). Auranofin substituiu o tratamento clínico com tiolatos injetáveis de Au(I), sendo usada amplamente contra a AR desde então.

No entanto, mais recentemente, a amplitude de aplicações farmacológicas de Auranofin foi significativamente dilatada, pois Auranofin foi reconhecido como um agente antimicrobiano (O’Shaughnessy, 2023). De fato, diversos testes buscaram expandir a empregabilidade deste medicamento, visando aplicá-lo também como antiparasitário anti-HIV, entre outros (Delgado, 2020).

Em relação à sua aplicação contra o câncer, é interessante registrar que, devido à sua natureza química, auranofin tem alta seletividade para os átomos doadores enxofre (S) e selênio (Se), os quais são encontrados nas proteínas-alvo da ação da auranofin. De fato, tais proteínas passam a ser modificadas por meio da coordenação ao fragmento ouro-trietilfosfina, oriundo da auranofin (Abdalbari, 2021). Essa modificação química da proteína, afetando seu arranjo espacial e contatos químicos, sobretudo no entorno de sítios relevantes para sua função biológica, acaba inviabilizando sua(s) atividade(s) precípua(s). Por conseguinte, a interação com o fragmento da auranofin modifica a relação estrutura-função da respectiva proteína alvejada.

3.6 O mecanismo de ação dos complexos de ouro (Au) contra o câncer

Os estados de oxidação mais frequentemente encontrados para o elemento ouro (Au) são os estados Au(0), Au(I), Au(II) e Au(III). Portanto, não há um estado de oxidação que tende predominantemente a produzir um octaedro perfeito, tal como ocorre com a configuração eletrônica d^6 , tipicamente encontrada em Fe(II) (Moreira, 2023b), Ru(II) (Moreira, 2025c), Mn(I) (Moreira, 2024b), Co(III) (Moreira, 2023a), Rh(III) (Moreira, 2025d) Os(II), entre outros.

Portanto, os estados de oxidação mais facilmente viáveis para o ouro (Au), sobretudo no meio biológico, tendem a constituir quadrados planares, tais como a platina(II), ou octaedros distorcidos, como é o caso de Cu(II) e Co(II).

No caso dos quadrados planares, seria possível buscar mimetizar o mecanismo de ação da cisplatina, a qual depende da labilidade dos dois (2) ligantes cloreto (Cl^-), os quais saem da primeira esfera de coordenação perante aquação e/ou coordenação de alguma biomolécula, mais frequentemente DNA ou proteínas.

Os ligantes NH_3 são muito mais inertes, ou pelo menos mais estáveis em primeiro momento, em comparação com os ligantes cloreto (Cl^-). Em um segundo momento, eles também poderiam ser deslocados pelas próprias macromoléculas biológicas.

Os octaedros distorcidos, apesar de serem hexacoordenados, não deixam de ser um meio-termo entre as configurações espaciais de octaedro perfeito e de quadrado planar. Na conformação prolato, que é mais comum, o maior comprimento de ligação nas ligações metal-ligantes axiais tende a favorecer uma reação de troca de ligantes em tais sítios.

O fato de que as células cancerosas, tendo mais receptores em sua superfície do que as células normais, permitiria que a ação citotóxica fosse, em princípio, mais seletivamente direcionada para as células tumorais do que para as células saudáveis. Como um resultado prático desta seletividade, espera-se que a eficácia antitumoral seja relativamente alta enquanto as reações adversas seriam significativamente menores (Shumi, 2022).

De fato, um dos principais objetivos das pesquisas de novas drogas anticâncer consiste em justamente aumentar a diferença entre o número de células cancerosas atingidas pela “metalodroga” em comparação com as células saudáveis. À medida, que esta diferença seja aumentada substancialmente, os pacientes tendem a resistir ao tratamento quimioterápico com muito mais facilidade e qualidade de vida, minimizando as sequelas pós-tratamento.

Em uma espécie de círculo virtuoso terapêutico, quanto maior for a supracitada diferença, maior poderá ser a dosagem empregada, o que tende a acentuar a eficácia do tratamento em um intervalo de tempo menor.

4. Perspectivas Futuras

O fato de Auranofin já ser utilizada na clínica como medicamento aprovado pelo FDA desde 1985 facilita a sua revitalização no mercado, a partir do descobrimento de novas possibilidades de seu emprego terapêutico.

Mesmo que a artrite reumatóide (AR) seja uma doença completamente diferente do câncer, a experiência adquirida pelos profissionais da clínica especializada tende a favorecer o desenvolvimento de uma maior confiança em relação às possibilidades e dificuldades do emprego do medicamento. Muitos dos efeitos colaterais, e das reações adversas propriamente consideradas, já são de conhecimento dos especialistas e pacientes que fazem o uso, sobretudo crônico, do respectivo medicamento.

De fato, todo o histórico de cerca de quarenta (40) anos de aplicação efetiva na farmacologia mundial, fornece uma segurança na prática clínica para médicos, farmacêuticos e todos os profissionais da área da saúde relacionados ao respectivo tratamento.

Por outro lado, novos complexos de ouro (Au), sobretudo Au(I) e Au(III), continuam sendo sintetizados visando sua aplicação em diferentes enfermidades, sobretudo o câncer.

Neste contexto, é inevitável considerar as estratégias que envolvem a associação de “metalofármacos” e mesmo de terapias diferentes. As técnicas fototerápicas (Moreira, 2022), por exemplo, poderiam ser empregadas em associação à quimioterapia, principalmente em cânceres que atingem a pele e órgãos e tecidos mais externos e acessíveis às respectivas fontes luminosas.

5. Considerações Finais

O presente artigo de revisão abrange o emprego de complexos de ouro (Au) no combate ao câncer e no tratamento da artrite reumatóide (AR).

Ao contrário do que ocorre com a ampla maioria dos complexos metálicos sintetizados e testados objetivando a substituição dos complexos metálicos clássicos de platina (Pt) como “agentes anticâncer”, pelo menos um dos complexos de ouro (Au) já é amplamente conhecido na vivência clínica, pois já é empregado com outra finalidade há aproximadamente quarenta (40) anos.

Esta outra finalidade é justamente o combate à artrite reumatóide (AR), objetivo pelo qual o FDA aprovou a auranofin em 1985. Esta relativa antiguidade na clínica não deixa de ser uma interessante vantagem para a auranofin em relação a outros complexos metálicos, no que se refere ao propósito de utilização deste medicamento contra o câncer. Realmente, o conhecimento prévio do seu uso na prática médica representa um substancial respaldo na credibilidade farmacológica do auranofin, em comparação com outros protótipos ainda em fase inicial de testes.

Novos complexos metálicos têm sido trabalhados nos três estados de oxidação mais usuais para os complexos de ouro (Au) testados: Au(I), Au(II), Au(III).

De fato, o ouro (Au) constitui um dos principais centros metálicos testados contra o câncer, dentro dos vários metais avaliados naquilo que se convencionou chamar “química inorgânica medicinal”. Provavelmente, novos protótipos tendem a aparecer nos próximos anos, principalmente nos estados de oxidação Au(I) e Au(III).

Referências

- Abdalbari, F. H., & Telleria, C. M. (2021). The gold complex auranofin: new perspectives for cancer therapy. *Discovery Oncology*, 12 (1): 42. doi: 10.1007/s12672-021-00439-0.
- André, S. C., & Silvino, A. C. (2024). Metalopolímeros com potencial aplicação no combate ao câncer. *Revista Foco – Interdisciplinary Studies*, 17(10), 1-26.
- Delgado, G. Y. S., Condé, C. A. S. R., Santos, H. F., & Navarro, M. (2020). Compostos Quimioterápicos de Ouro: Uma Visão Geral dos Complexos Anticâncer de Au(I/III) em relação à estrutura do Ligante. *Química Nova*, 43(8), 1104-24.
- Fontes, A. P. S., César, E. T., & Beraldo, H. (2005). A Química Inorgânica na Terapia do Câncer. *Química Nova na Escola*, 6, 13-18.
- Gupta, S. P. (2018). Roles of metals in human health. *MOJ Bioorganic & Organic Chemistry*, 2(5), 221-24.
- 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.
- Khan, M. S., Vishakante, G. D., & Siddaramaiah, H. Gold nanoparticles: A paradigm shift in biomedical applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 199-200, 44-58.
- Kopacz-Bednarska, A., & Król, T. (2022). Selected platinum complexes in standard and modern anti-cancer therapies. *Journal of Oncology*, 72(2), 96-05.
- Lopes, J. C., & Torres, M. L. P. (2019). Utilização de Nanopartículas no Tratamento do Câncer: Aspectos Gerais, Mecanismos de Ação Antineoplásicos e Aplicabilidades Tumoriais. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 65(4), e-13400 (1-11p).
- Martins, A. S., Marques, M. P., & Gil, A. M. (2016). Metabolômica e complexos metálicos: aliados no combate ao cancro. *BioqBEMESTAR*, UA, (10p).
- Moreira, L. M. & Lyon, J. P. (2025). Ródio (Rh): complexos metálicos aplicados contra o cancer, *Research, Society and Development*, 14(4), e0714448600 (8p).
- 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.
- Moreno-Alcántar, G., Picchetti, P., & Casini, A. (2023). Gold Complexes in Anticancer Therapy: From New Design Principles to Particle-Based Delivery Systems. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 62, e202218000 (32p).
- Najjar, R. Complexos metálicos com atividade anticancerígena. *Química Nova*, 15(4), 323-27.
- O'Shaughnessy, M., Sheils, O., & Baird, A. (2023). The Lung Microbiome in COPD and Lung Cancer: Exploring the Potential of Metal-Based Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 12296 (32p).
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111400>.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica [free e-book/reposatório.ufsm.br]. Ed. UFSM. https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf
- Rother, E. T. (2007). Revisão Sistemática X Revisão Narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- 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.
- Shumi, G., Desalegn, T., Demissie, T. B., Ramachandran, V. P., & Eswaramoorthy, R. (2022). Metal Complexes in Target-Specific Anticancer Therapy: Recent Trends and Challenges. *Journal of Chemistry*, ID 9261683 (19p). doi: <http://doi.org/10.1155/2022/9261683>.
- Silva Neto, I. F., Barbosa, F. E. V., Lima, R. S., & Silva, R. E. R. (2023). Aplicação dos Metalofármacos na Terapia de cânceres: uma revisão da literatura. *Revista Estação Científica*, n.29, jan-jun (13p). <https://estacio.periodicoscientificos.com.br/index.php/estacaocientifica/article/view/2456>.
- Singh, N., Sharma, R., & Bharti, R. (2023). Gold complexes and their effect on antiarthritic activity and anticancer activity. *Materials Today: Proceedings*, 81(2), 876-81.
- Westhuizen, D., Bezuidenhout, D. I., & Munro, O. Q. (2021). Cancer molecular biology and strategies for the design of cytotoxic gold(I) and gold(III) complexes: a tutorial review. *Dalton transactions*, 50, 17413-37. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/dt/d1dt02783b>.