

Írídio (Ir): Complexos metálicos e suas aplicações contra o câncer

Iridium (Ir): Metallic complexes and their applications against cancer

Iridio (Ir): Complejos metálicos y sus aplicaciones contra el cáncer

Recebido: 31/07/2025 | Revisado: 04/08/2025 | Aceitado: 04/08/2025 | Publicado: 05/08/2025

Leonardo Marmo Moreira

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

Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil

E-mail: leonardomarmo@gmail.com

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

A saga pela busca de novos e mais eficientes medicamentos contra o câncer continua sendo um dos maiores desafios da humanidade. O objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão de literatura sobre o irídio (Ir), seus complexos metálicos e aplicações contra o câncer. Realizou-se uma pesquisa de revisão narrativa com uso da base de dados "Google Scholar", sendo que as palavras de busca empregadas foram: câncer; química de coordenação; quimioterapia; irídio (Ir); irídio(III). Os laboratórios de diferentes áreas, sobretudo aqueles com maior conotação multidisciplinar e interdisciplinar têm empenhado esforços para produzir um bom protótipo para o combate às doenças oncológicas, cujo agrupamento constitui uma das principais causas de morte no mundo todo. Neste contexto, novos complexos metálicos com diferentes centros coordenação tem sido sintetizados visando à execução de testes preliminares. Outra estratégia empregada tem sido testar complexos metálicos com reatividade já conhecida, dentro de um contexto biológico, visando ao combate de células cancerígenas. Independentemente do caminho estratégico dos projetos de pesquisa escolhidos pelos diversos grupos interessados no tema, fundamentalmente busca-se substituir com vantagens os famosos complexos de platina, a começar da paradigmática "cisplatina" e de seus derivados. Um dos candidatos que têm atraído mais atenção é o irídio (Ir). De fato, os complexos de irídio (Ir), principalmente de irídio(III), têm sido considerados interessantes para avançar em testes mais definitivos visando à aplicação clínica contra o câncer.

Palavras-chave: Câncer; Irídio (Ir); Irídio(III), Química de coordenação; Quimioterapia.

Abstract

The quest for new and more effective cancer drugs continues to be one of humanity's greatest challenges. The objective of this article is to present a literature review on iridium (Ir), its metal complexes, and applications against cancer. A narrative review was conducted using the Google Scholar database, and the search terms employed were: cancer; coordination chemistry; chemotherapy; iridium (Ir); iridium(III). The laboratories from different fields, especially those with a more multidisciplinary and interdisciplinary approach, have been striving to produce a good prototype for combating oncological diseases, the clustering of which constitutes one of the leading causes of death worldwide. In this context, new metal complexes with different coordination centers have been synthesized for preliminary testing. Another strategy has been to test metal complexes with known reactivity within a biological context, aiming to combat cancer cells. Regardless of the strategic path of the research projects chosen by the various groups interested in the topic, the fundamental aim is to advantageously replace the famous platinum complexes, starting with the paradigmatic "cisplatin" and its derivatives. One of the candidates that has attracted the most attention is iridium (Ir). Indeed, iridium (Ir) complexes, particularly iridium(III), have been considered interesting for advancing more definitive tests aimed at clinical application against cancer.

Keywords: Cancer; Iridium (Ir); Iridium(III); Coordination chemistry; Chemotherapy.

Resumen

La búsqueda de nuevos y más eficaces fármacos contra el cáncer sigue siendo uno de los mayores retos de la humanidad. El objetivo de este artículo es presentar una revisión bibliográfica sobre el iridio (Ir), sus complejos metálicos y sus aplicaciones contra el cáncer. Se realizó una revisión narrativa utilizando la base de datos de Google Académico, y los términos de búsqueda empleados fueron: cáncer; química de coordinación; quimioterapia; iridio (Ir); iridio(III). Los laboratorios de diferentes campos, especialmente aquellos con un enfoque más multidisciplinario e interdisciplinario, se han esforzado por producir un buen prototipo para combatir las enfermedades oncológicas,

cuya agrupación constituye una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En este contexto, se han sintetizado nuevos complejos metálicos con diferentes centros de coordinación para ensayos preliminares. Otra estrategia ha sido probar complejos metálicos con reactividad conocida en un contexto biológico, con el objetivo de combatir las células cancerosas. Independientemente de la estrategia de los proyectos de investigación elegidos por los diversos grupos interesados en el tema, el objetivo fundamental es sustituir ventajosamente los famosos complejos de platino, empezando por el paradigmático "cisplatino" y sus derivados. Uno de los candidatos que ha atraído mayor atención es el iridio (Ir). De hecho, los complejos de iridio (Ir), en particular el iridio(III), se han considerado interesantes para el avance de ensayos más definitivos destinados a la aplicación clínica contra el cáncer.

Palabras clave: Cáncer; Iridio (Ir); Iridio (III); Química de coordinación; Quimioterapia.

1. Introdução

Iridio (Ir) é um metal de transição pertencente ao grupo 9 e ao período 6 da tabela periódica. Trata-se de um metal nobre do “grupo da platina (Pt)”, cujo número atômico é 77 e que, usualmente, é obtido dos mesmos depósitos da platina (Pt). Iridio (Ir) é considerado um dos elementos mais raros da Terra, sendo conhecido por ser altamente inerte e não-corrosivo (Starha, 2025).

Portanto, o irídio (Ir) é um dos membros do grupo do cobalto (Co) (Grupo 9), juntamente com o ródio (Rh). O irídio (Ir) é um metal da terceira série de transição (ao passo que o ródio (Rh) se encontra na segunda série de transição e o cobalto (Co) é um metal da primeira série de transição) (Lee, 1994). O irídio (Ir) assim como o ósmio (Os) é empregado na preparação de ligas muito duras, utilizadas na fabricação de eixos para determinados instrumentos. O irídio (Ir) é um metal de altíssima densidade, sendo considerado relativamente inerte (Lee, 1994).

Os estados de oxidação mais usuais para o irídio (Ir) vão desde o estado de oxidação/número de oxidação (NOX) 2+, passando pelo estado de oxidação/número de oxidação (NOX) 3+ e chegando ao estado de oxidação/número de oxidação (NOX) 4+. Os maiores estados de oxidação chegam aos valores de NOX 5+ e 6+ (Lee, 1994).

Neste contexto, complexos de irídio(III) constituiriam alguns daqueles que mais têm atraído atenção de pesquisadores, sobretudo aqueles associados à área da Saúde. Isto ocorre em função da citotoxicidade dos complexos de irídio(III), que têm apresentado interessantes resultados no que se refere à relação entre a ação contra células cancerosas e células normais (Krasnov, 2024; Carrasco, 2020).

Realmente, complexos de metais de transição do grupo nove (9) têm sido largamente explorados como agentes terapêuticos devido às suas características muito particulares no que se refere a arranjo geométrico, reatividade em termos de troca de ligantes, sobretudo com biomoléculas, e propriedades eletrônicas e estéricas muito interessantes visando à aplicação como princípio ativo (Lu, 2015).

O objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão de literatura sobre o irídio (Ir), seus complexos metálicos e aplicações contra o câncer.

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. De fato, 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 neste texto de maneira multidisciplinar e interdisciplinar, objetivando à produção de um material didático, o qual seja acessível a profissionais de diferentes áreas de atuação, mesmo quando se encontrem 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; irídio (Ir); irídio(III).

3. Resultados e Discussão

3.1 Cisplatina como referência e como meta a ser superada

O primeiro complexo metálico empregado como fármaco/droga anticâncer foi a cisplatina, o que ocorreu a partir da sua aprovação pela “U. S. Food and Drug Administration (US FDA)”, em 1978. Várias décadas depois, a cisplatina ainda continua sendo uma grande referência como complexo metálico anticâncer (Masternack, 2020).

No entanto, o uso oncológico deste complexo de platina (Pt) traz vários inconvenientes clínicos. De fato, apesar do ainda grande uso atual da cisplatina, tal emprego esbarra em uma série de reações adversas, tais como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade, náusea e o destacado problema da resistência ao medicamento. De fato, a resistência é desenvolvida principalmente devido à desativação do fármaco pela ligação à glutatona (GSH) ou outras proteínas sulfuradas ou ainda a uma habilidade acentuada para reparar danos ao DNA (Masternack, 2020).

Além disso, o número de tumores tratáveis é bastante limitado e o tratamento em questão envolve, obrigatoriamente, a necessidade de hospitalização do paciente para administração intravenosa, o que, obviamente, representa uma dificuldade prática no que se refere à busca por uma melhor qualidade de vida dos pacientes oncológicos em geral (De Palo, 2021).

Por conseguinte, novas possibilidades têm sido consideradas em termos de candidatos a agentes antineoplásicos, visando à cura do câncer propriamente considerada ou, pelo menos, a um melhor controle da doença, abrangendo tanto o aumento da expectativa de vida como a melhoria da qualidade de vida do paciente oncológico. Várias estratégias têm sido empregadas para a respectiva ampliação de perspectivas farmacológicas, a começar pelos diferentes tipos de centros metálicos de compostos de coordenação usados como protótipos de fármacos, tanto no que se refere ao elemento químico do centro de coordenação como ao estado de oxidação e configuração eletrônica apresentados.

3.2 A Busca por substitutos dos complexos de platina (Pt)

Na intensa busca por sucessores dos já “clássicos” complexos de platina (Pt), vários complexos metálicos têm sido propostos.

Novas alternativas de emprego de diferentes espécies químicas associadas à própria platina (Pt) têm sido propostas. De fato, estudos *in vivo* têm demonstrado que a conjugação de peptídeos à periferia de uma pró-droga de platina(IV) encapsulada em nanopartículas, por exemplo, tem propiciado um aumento de cerca de cem vezes (100x) na citotoxicidade em comparação com a cisplatina livre (Zhang, 2019).

Neste intenso debate de ideias, diferentes opiniões têm surgido no que se refere aos metais que seriam os melhores candidatos a centros de coordenação de tais complexos. Alguns autores defendem que os complexos de rutênio (Ru) e de irídio (Ir) seriam os mais promissores candidatos, pois apresentariam algumas características interessantes para tal função, a saber: variedade de estados de oxidação possíveis para seus cátions centrais; propriedades redox relativamente modeláveis; diversidade estrutural por meio de um grande leque de possibilidades em termos de potenciais ligantes para ligar ao respectivo centro metálico; entre outras características interessantes (Masternak, 2020).

Neste contexto, os complexos metálicos de irídio(III) têm sido avaliados positivamente. Eles realmente têm chamado mais atenção dos pesquisadores do que outros estados de oxidação possíveis para o centro metálico de irídio (Ir).

Vale adir que diversos centros metálicos diferentes, com variados estados de oxidação e números de coordenação (números de ligantes) têm sido testados visando a uma substituição eficiente das referências atuais empregadas como agentes

quimioterápicos, que ainda são os complexos “cisplatina” e seus sucessores (Moreira, 2025a). Centros metálicos como rutênio (Ru) (Moreira, 2025b), Manganês (Mn) (Moreira, 2024a), Ouro (Au) (Moreira, 2025c), Paládio (Pd) (Moreira, 2025d), Ródio (Rh) (Moreira, 2025e), entre outros têm sido considerados e efetivamente testados, seja com testes *in vitro* seja como testes *in vivo*.

Neste sentido, toda a química de coordenação já conhecida de determinados metais mais comumente estudados na chamada química dos complexos dos metais de transição pode contribuir substancialmente. Tal perspectiva existe uma vez que já há um acervo muito robusto abrangendo estudos de síntese, caracterização e reatividade assim como aplicações biológicas de complexos de vários metais como ferro (Fe) (Moreira, 2023a), cobre (Cu) (Moreira, 2024b) e cobalto (Co) (Moreira, 2023b), entre outros, com um leque muito amplo de ligantes. De fato, os complexos desses supracitados metais sempre geraram vários interesses, tanto no que se refere à química bioinorgânica propriamente considerada, como em se tratando de aplicações biotecnológicas.

3.3 Os complexos metálicos de irídio(III)

Os chamados complexos organo-irídio(III) 5d⁶ baixo-spin tem atraído substancial atenção por parte dos pesquisadores que seguem na busca por complexos metálicos com efetiva ação anticâncer (Zhang, 2019).

A estabilidade de compostos de coordenação de irídio(III) é significativa, mas não excessiva a ponto de inviabilizar eventuais reações de trocas de ligantes. Esse nível de reatividade química tem sido considerado interessante para fins de aplicação como agente anticâncer. De fato, irídio(III) consiste em um arranjo d⁶, o que provoca a formação de complexos metálicos hexacoordenados, os quais adquirem o arranjo geométrico octaédrico.

Os compostos hexacoordenados seriam interessantes na busca por um mecanismo de ação levemente diferente daqueles complexos metálicos de emprego já considerado clássico no combate ao câncer. De fato, compostos como a “cisplatina” e seus análogos e derivados possuem a configuração eletrônica d⁸, adquirindo, por consequência, a conformação geométrica quadrática planar, em uma valência secundária tetracoordenada (número de coordenação quatro (4)). A busca por um caminho reacional levemente distinto dos complexos de platina (Pt) propiciaria a condição de se evitar os mecanismos de resistência à ação dos compostos clássicos ou mesmo de utilizar ambos os diferentes tipos de complexos conjuntamente, otimizando os resultados clínicos contra os processos oncológicos.

Complexos metálicos de Irídio(III) têm sido submetidos a testes *in vitro* e *in vivo*, devido ao reconhecimento de significativa habilidade antiproliferativa contra células cancerosas associada a uma interessante baixa toxicidade. Os complexos de irídio(III) apresentariam características muito promissoras tanto para o diagnóstico de câncer como para o tratamento propriamente considerado dos tecidos cancerosos (Szymaszek, 2024). De fato, complexos de irídio(III) têm apresentado propriedades farmacológicas significativamente superiores aos clássicos complexos de platina, e mais notadamente à “cisplatina” propriamente considerada (Li, 2015).

De fato, complexos de irídio(III) têm apresentado maior atividade anticâncer contra mais de sessenta (60) linhas de células cancerosas em comparação com os clássicos complexos de platina (Pt), oxaliplatina e cisplatina (Tang, 2018).

Nos complexos metálicos de irídio(III), a facilidade relativa para troca de ligantes periféricos fornece a tais compostos de coordenação uma rica diversidade de arquiteturas moleculares e uma consequente maior variabilidade de propriedades físico-químicas possíveis. De fato, em relação aos típicos arranjos quadráticos-planares dos complexos de platina(II), os compostos de irídio(III) ofereceriam uma maior gama de possibilidades estruturais, o que favorece um maior leque de mecanismos de ação no meio biológico (Ma, 2019).

Nos últimos anos, os complexos de irídio(III) têm atraído especial atenção por serem considerados potenciais agentes anticâncer, com efeitos colaterais limitados, mecanismos antitumor raros, além de ricas propriedades óticas (Yang, 2022). De fato, os complexos de irídio (III) apresentam baixa toxicidade, tolerância à água, baixo potencial de redução, excelentes propriedades fotofísicas, tais como alto rendimento quântico, maiores tempos de emissão, maiores deslocamentos de Stokes etc. Os complexos de irídio(III) podem interferir no balanço redox da célula, interagir com proteínas específicas, regular caminhos reacionais não-apoptóticos, produzir EROs no meio intracelular e agir sobre o DNA para induzir apoptose (o que tem sido um dos focos principais na busca por medicamentos anticâncer mais eficientes) (Wang, 2023).

Complexos de irídio(III) têm, realmente, demonstrado grande afinidade para coordenar sítios proteicos em diversas proteínas-alvo, induzindo, em processos subsequentes, substancial estresse oxidativo e eletrofilico em células alvejadas no mecanismo citotóxico (Ramos, 2023).

3.4 Complexos de Irídio(III) promovedores de “oncose”

Uma família de complexos de irídio(III) com ligantes benzotiazóis tem sido reportada como indutores de um novo e não-apoptótico tipo de morte celular chamado de “oncose”. “Oncose” (do grego, ónkos, significando “inchaço ou edema”) refere-se ao processo de morte celular associado a mecanismos de depleção energética. Este tipo de morte celular é caracterizado por disfunção mitocondrial e redução nos níveis de ATP (Adenosina trifosfato), o que resultaria em perda da homeostase iônica, aumento da permeabilidade da membrana e eventual “inchaço ou edema” celular. Realmente, a “oncose” tem atraído atenção por ser um mecanismo efetivo de geração de morte celular, em tecidos cancerosos, sendo, inclusive, efetivo contra células cancerosas mais resistentes aos agentes anticâncer convencionais (Ortega-Forte, 2022).

3.5 Complexos de Irídio(III) como agentes fotodinâmicos em TFD

Estudos mecanísticos indicam, por exemplo, que complexos de irídio(III) poderiam induzir apoptose através de geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e ativação de caspase, submetida à irradiação de luz visível (425 nm). Portanto, os complexos de irídio(III) poderiam ser empregados dentro de um contexto terapêutico associado à Terapia Fotodinâmica (TFD), o que seria um caminho alternativo de emprego dos complexos de irídio (Ir) na luta contra o câncer (Zheng, 2017).

De fato, diversas técnicas fototerápicas têm sido aplicadas com relativo sucesso em determinados tipos de câncer (Moreira, 2022).

A possibilidade de complexos de irídio(III) serem aplicados com agentes fotodinâmicos seria uma alternativa a mais no que se refere às potenciais estratégias terapêuticas envolvendo tais compostos de coordenação.

3.6 Perspectivas Futuras

Na luta contra o câncer, a saga por uma bem-sucedida substituição dos complexos de platina (Pt) continua sendo um grande desafio, fazendo com que complexos de diferentes metais sejam continuamente testados. Curiosamente, alguns metais, cujos resultados iniciais têm se mostrado altamente promissores, não têm recebido a atenção e o esforço necessário, visando a um efetivo desenvolvimento das respectivas pesquisas. Um exemplo destes metais é o irídio (Ir) e esta preterição é causada basicamente pela conhecida inércia dos complexos de irídio, o que faz com que as reações de troca de ligantes nem sempre seja algo trivial. Em princípio, a dificuldade na dissociação de ligantes faz com que os complexos de irídio fiquem impedidos de interagir efetivamente com moléculas biológicas, tais como DNA e proteínas, limitando sua efetiva ação in vivo e suas esperadas ações biológicas para ser considerado um protótipo de um agente anticâncer (Yang, 2022).

Alguns complexos metálicos de Irídio(III) têm apresentado interessantes propriedades físico-químicas e bioativas que podem ser controladas por meio de eventuais trocas de ligantes. Tais trocas buscam variar propriedades eletrônicas e estereoquímicas destes ligantes auxiliares (Wu, 2022).

4. Considerações Finais

Os complexos de irídio (Ir), sobretudo os compostos de irídio(III), têm mostrado interessante potencial como agentes anticâncer. Nesta grande saga da humanidade contra as doenças oncológicas, existe, de fato, uma perspectiva real de se encontrar complexos metálicos que possam agir como fármacos mais eficientes do que os já clássicos complexos de platina (Pt). Dentro deste contexto, os complexos de irídio(III) têm se mostrado interessantes candidatos à aplicação clínica.

Referências

- Starha, P. (2025). Anticancer iridium(III) cyclopentadienyl complexes. *Inorganic Chemistry Frontiers*. 12, 897.
- Lee, J. D. (1994). Química Inorgânica Não Tão Concisa. Quinta edição, 527p.
- Krasnov, L., Tatarin, S., Smirnov, D., & Bezzubov, S. (2024). IrCytoToxDB: a dataset of iridium(III) complexes cytotoxicities against various cell lines. *Nature - Scientific data*. 11, 870 (7p).
- Carrasco, A. C., Rodríguez-Fanjul, V., Habtermariam, A., & Pizarro, A. M. (2020). Structurally Strained Half-Sandwich Iridium(III) Complexes As Highly Potent Anticancer Agents. *Journal of Medical Chemical*. 63(8), 4005-21.
- De Palo, A., Draca, D., Murrall, M. G., Zacchini, S., Pampaloni, G., Mijatovic, S., Maksimovic-Ivanic, D. & Marchetti, F. (2021). A comparative Analysis of the In Vitro Anticancer Activity of Iridium(III) $\{n^5\text{-C}_5\text{Me}_4\text{R}\}$ Complexes with Variable R Groups. *International Journal of Molecular Sciences*. 22, 7422 (18p).
- Li, Y., Tan, C., Zhang, W., He, L., Ji, L., & Mao, Z. (2015). Phosphorescent iridium(III)-bis-N-heterocyclic carbene complexes as mitochondria-targeted theranostic and photodynamic anticancer agents. *Biomaterials*, 39: 95-04.
- 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 (8 páginas).
- Masternak, J., Gilewska, A., Barszcz, B., Lakomska, I., Kazimierzczuk, K., Sitkowski, J., Wietrzyk, J., Kamecka, A., & Milczarek, M. (2020). Ruthenium(II) and Iridium(III) Complexes as Tested Materials for New Anticancer Agents. *Materials*. 13, 2491 (22p).
- Moreira, L. M. & Lyon, J. P. (2025). Ródio (Rh): complexos metálicos aplicados contra o câncer. *Research, Society and Development*, 14(4), e0714448600 (8p)e.
- 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)a.
- Moreira, L. M., & Lyon, J. P. (2025). Rutênio (Ru): Propriedades, compostos de coordenação e aplicações catalíticas e farmacológicas. *Research, Society and Development*, 14(1), e6114148046b.
- 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)d.
- 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) e13713245186a.
- Moreira, L. M., & Lyon, J. P. (2025). Ouro (Au): Complexos metálicos aplicados contra a artrite reumatóide e o câncer. *Research, Society and Development*, 14(4), e5514448721(9p), 2025c.
- 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), e05121143658b.
- 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), e5313345291b.
- 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), e28121043407a.
- Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2022). Métodos Fototerapêuticos de relevância clínica. *Research, Society and Development*, 11(5), e51411528589.

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-Cientifica_final.pdf

Rother, E. T. (2007). Revis o Sistem tica X Revis o Narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.

Szymaszek, P., Tyszk -Czochara, M., & Ortyl, J. (2024). Iridium(III) complexes as novel theranostic small molecules for medical diagnostics, precise imaging at a single cell level and targeted anticancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 276, 116648.

Tang, B., Wan, D., Wang, Y., Yi, Q., Guo, B., & Liu, Y. (2018). An iridium(III) complex as potent anticancer agente induces apoptosis and autophagy in B16 cells through inhibition of the AKT/mTOR pathway. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 145, 302-14.

Ma, D., Wu, C., Wu, K., & Leung, C. (2019). Iridium(III) Complexes Targeting Apoptotic Cell Death in Cancer Cells. *Molecules*, 24, 2739.

Ortega-Forte, E., Hern ndez-Garcia, S., Viguera, G., Henarejos-Escudero, P., Cutillas, N., & Ruiz, J. & Gand a-Herrero, F. (2022). *Cellular and Molecular Life Sciences*. 79, 510 (16p).

Ramos, R., Karaiskou, A., Botuha, C., Trichet, M., Dingli, F., Fort , J., Lam, F., Canette, A., Chaumeton, C., Salome, M., Cheneul, T., Bergonzi, C., Meyer, P., Bohic, S., Loew, D., Salmain, M., & Sobczak-Th pot, J. (2023). Identification of the intracellular protein targets of a bio-active clickable half-sandwich iridium complex by chemical proteomics. *BioRxiv – The Preprint Server for Biology*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2023.05.24.542041> (36p).

Zheng, Y., He, L., Zhang, D., Tan, D., Ji, L. & Mao, Z. (2017). Mixed-ligand iridium(III) complexes as photodynamic anticancer agents. *Dalton Transactions*. 34.

Wu, Y., Liu, J., Shao, M., Zhang, P., Song, S., Yang, G., Liu, X., & Liu, Z. (2022). Cyclometalated Iridium(III) Dithioformic Acid Complexes as Mitochondria-Targeted Imaging and Anticancer Agents. *SSSR*.

Yang, T., Zhu, M., Jiang, M., Yang, F., & Zhang, Z. (2022). Current status of iridium-based complexes against lung cancer. *Frontiers in Pharmacology*. 13, 1025544.

Wang, Y., Li, Y., Chen, J., Liu, H., Zhou, Y., Huang, C., Liang, L., Liu, Y., & Wang, Z. (2023). Anticancer effect evaluation of iridium(III) complexes targeting mitochondria and endoplasmic reticulum. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 238, 112054.

Zhang, W., Banerjee, S., Imberti, C., Clarkson, G. J., Wang, Q., Zhong, Q., Young, L. S., Romero-Canel n, I., Zeng, M., Habtemariam, A., & Sadler, P. J. (2019). Strategies for conjugating iridium(III) anticancer complexes to targeting peptides via copper-free click chemistry. *Inorganica Chimica Acta*, 503: doi:10.1016/j.ica.2019.119396.