



Artigo de Revisão

ÓXIDO NÍTRICO: UMA BREVE REVISÃO SOBRE ASPECTOS HISTÓRICOS, ESTRUTURA QUÍMICA E ALGUMAS APLICAÇÕES RELEVANTES PARA O CORPO HUMANO

Lidiane Novaes Tomazini¹, Whystney Houston Novais de Andrade¹, Leandro Nériton Cândido Máximo^{1*}¹ Curso de Licenciatura em Química, Instituto Federal Goiano - Campus Urutaí, Rodovia Professor Geraldo Silva Nascimento, Km 2,5, Zona Rural, 75790-000, Urutaí - Goiás - Brasil* Autor correspondente. E-mail: leandro.maximo@ifgoiano.edu.br

I N F O A R T I C L E

Histórico do artigo

Recebido: 21 de outubro de 2018

Aceito: 24 de outubro de 2019

Palavras-chaves:

*Óxido nítrico sintase**Vasodilatação**Compostos de coordenação**Química bioinorgânica*

R E S U M O

O óxido nítrico (NO) é um radical livre, gasoso e incolor, que durante muitos anos foi conhecido apenas pela sua capacidade de contaminação ambiental e pelo potencial caráter carcinogênico. Após a descoberta de sua síntese pelo próprio organismo nas células endoteliais, as concepções a seu respeito mudaram radicalmente e atualmente, sabe-se que o NO é protagonista em diversos processos essenciais para o corpo humano, tais como vasodilatação, neurotransmissão e processos inflamatórios. Sua possível capacidade de promover a morte de células cancerígenas também tem sido bastante investigada. Com relação à sua estrutura química, a presença de um elétron desemparelhado confere alta reatividade, sobretudo com alguns metais de transição, possibilitando a formação de compostos de coordenação altamente estáveis quimicamente e que podem ser utilizados para controlar os níveis de NO no organismo humano. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é fazer uma revisão de literatura sobre os principais aspectos históricos envolvendo o óxido nítrico, bem como discutir um pouco da estrutura química e das aplicações biológicas dessa importante molécula. Fica evidenciado que em função da versatilidade química, o NO e os compostos liberadores ou sequestradores de NO apresentam promissoras aplicações no meio biológico, justificando os diversos estudos que têm sido realizados nos últimos 40 anos.

1. Introdução

As discussões sobre o adoecimento da população, evolução de doenças, a síntese de biomoléculas e a descoberta de novos fármacos, geralmente destacam a enorme participação da Química Orgânica e das moléculas de carbono. É notório que a maioria dos medicamentos apresentam substâncias orgânicas na sua composição. Estima-se que anualmente as grandes potências da indústria farmacêutica movimentam em torno de US\$ 1.068,8 bilhões, constituindo dessa maneira, o setor farmacêutico como um dos mais lucrativos entre os diversos ramos empresariais (Pereira & Gomes, 2017).

Apesar da predominância das moléculas orgânicas na área de medicamentos, nas últimas décadas tem se observado que os compostos inorgânicos vem ganhando cada vez mais espaço, sendo considerados essenciais em inúmeros processos fisiológicos e metabólicos relevantes para o corpo humano (Queiroz & Batista, 1999). Trata-se de uma área relativamente nova, denominada de Química Bioinorgânica e que tem como objeto de estudo, os possíveis efeitos biológicos apresentados por compostos inorgânicos. Como exemplo desses compostos, podemos destacar a cisplatina, o nitroprussiato de sódio e os compostos de lítio, cujas fórmulas estruturais são representadas na Figura 1.

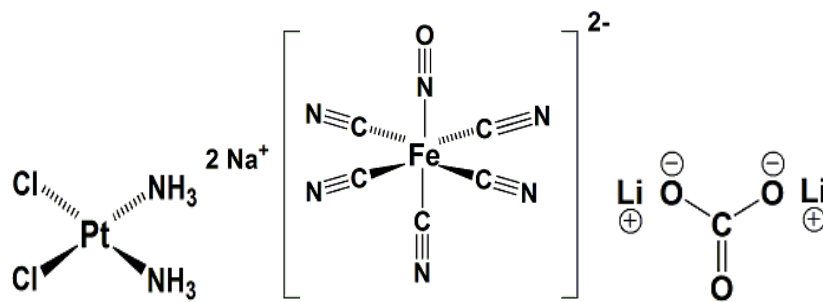


Figura 1. Fórmulas estruturais da cisplatina, nitroprussiato de sódio e carbonato de lítio, respectivamente.

A cisplatina é um fármaco antineoplásico extremamente utilizado no tratamento do câncer de próstata, ovário, bexiga, cabeça e pescoço (Fontes, César & Beraldo, 2005). O nitroprussiato de sódio é um dos principais medicamentos utilizados em emergências na reversão hipertensiva e os compostos à base de lítio são utilizados para a regulação dos transtornos de humor, tais como depressão, transtorno bipolar e síndrome do pânico (Paula et al, 2005) (Hanemann, 2010). Assim como qualquer medicamento, a utilização desses compostos também apresenta efeitos colaterais indesejados para o organismo, levando sempre à necessidade de novas pesquisas, visando o desenvolvimento de substâncias ainda mais eficazes e que promovam menos efeitos colaterais (Silva, 2016) (Aires & Guedes, 2018).

Nesse contexto de compostos inorgânicos que desempenham funções relevantes no corpo humano, um que merece destaque é o óxido nítrico (NO). Apesar da estrutura química relativamente simples, com apenas dois átomos e 15 elétrons, trata-se de uma molécula inorgânica de extrema importância para o corpo humano. Após quase quatro décadas de pesquisas, atualmente sabe-se que o NO é protagonista em diversos processos fisiológicos, tais como vasodilatação, neurotransmissão e processos inflamatórios (Queiroz & Batista, 1999) (Barreto, Correia & Muscará, 2005).

Em função das variadas possibilidades de utilização do óxido nítrico no organismo, os compostos formados pela união do NO com diversos metais, sobretudo metais de transição, vem sendo intensamente investigados, mostrando aplicações relevantes e promissoras nas ciências farmacêuticas e na medicina. Apesar de muitos resultados interessantes já terem sido obtidos, ainda há muito a ser descoberto com relação à química bioinorgânica e as aplicações fisiológicas do NO, uma vez que as pesquisas nessa área são relativamente recentes (Tfouni et al. 2012) (Silva, Lima & Machado, 2015). Diante do exposto, o objetivo desse trabalho é fazer uma revisão de literatura sobre os principais aspectos históricos envolvendo o óxido nítrico, bem como discutir os aspectos mais importantes da estrutura química e das aplicações biológicas dessa importante molécula.

2. Revisão

2.1. Óxido Nítrico: um breve histórico

O óxido nítrico ou monóxido de nitrogênio é um gás incolor à temperatura ambiente, com baixa solubilidade em água, constituindo-se em uma das mais simples moléculas existentes (Dusse, Vieira & Carvalho, 2003). No século XIX já era conhecido como um gás facilmente difusível no ar e historicamente, sempre esteve associado à poluição atmosférica e à intensificação da acidez da chuva, entre outros problemas ambientais (Bertolini, 2004). A alta toxicidade e um possível caráter carcinogênico, sempre fizeram o NO, assim como também o monóxido de carbono

(CO), serem considerados verdadeiros venenos para o ser humano (Cançado et al, 2006). Apesar dessa visão, na década de 1980 o NO deixou de ser tratado único e exclusivamente como um vilão e, começou a ser considerado pela comunidade científica como uma molécula indispensável para o homem (Queiroz & Batista, 1999) (Barreto, Correia & Muscará, 2005). Pode-se dizer que a substância até então considerada tóxica ao meio ambiente, estava inaugurando um novo momento na história da ciência e começando a ser tratada como imprescindível para os diversos processos essenciais para a manutenção da vida humana.

As primeiras descobertas relacionadas à bioquímica do óxido nítrico na fisiologia humana iniciaram-se no ano de 1981 com Green e colaboradores, estudando o aumento da concentração de óxidos de nitrogênio em condições inflamatórias (Green et al. 1981). Já em meados da década de 1980, os pesquisadores Ignarro, Furchgott, Murad e Moncada, trabalhando de forma independente, obtiveram quase que simultaneamente, êxito na descoberta de um mecanismo enzimático envolvido na conversão do aminoácido *L*-arginina no aminoácido *L*-citrulina, com produção de NO (Furchgott & Zawadzki, 1980) (Moncada, Palmer & Higgs, 1991) (Ignarro, 2000). Também concluíram que o fator relaxante derivado do endotélio (EDRF do inglês endothelial-derived relaxant factor), já observado experimentalmente, era o próprio NO (Ignarro, 1989) (Ignarro et al. 1987). Tais descobertas mudaram radicalmente a concepção da comunidade científica a respeito do NO e serviram como ponto de partida para várias outras descobertas futuras.

Em 1992 o NO foi escolhido como a molécula do ano pela conceituada revista científica *Science* e pela American Association for the Advancement of Science (Koshland, 1992). Na mesma perspectiva, Furchgott, Ignarro e Murad também obtiveram êxito, sendo laureados com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia no ano de 1998 (Furchgott, 1999) (Ignarro, 1999) (Murad, 1999). Como consequência, despertou-se o interesse ainda maior de diversos pesquisadores, levando ao notável aumento do número de publicações. Na década de 1980 eram publicados anualmente cerca de 30 trabalhos relacionados ao tema NO e atualmente, esse número é superior a 20 mil trabalhos por ano (Web of science, 2018).

A mudança do olhar da comunidade científica e o aumento exponencial do número de pesquisas e publicações, contribuíram para revelar que a participação do NO nos processos fisiológicos e metabólicos humanos, vai muito além do que se imaginava poucos anos atrás. Passados aproximadamente 40 anos, atualmente sabe-se que ele está envolvido diretamente na regulação do tônus e permeabilidade vascular, vasodilatação, processos imunológicos, adesão celular e plaquetária, neurotransmissão, processos alérgicos, broncodilatação e imunização (Tfouni et al. 2012) (Silva, Lima & Machado, 2015) (Bertolini, 2004). Pesquisas na área oncológica também tem mostrado a capacidade do NO de promover a

morte de tumores quando presente em concentrações superiores a 100 nM, abrindo a possibilidade real para a aplicação dessa substância no tratamento do câncer (Ignarro, 2000) (Heinrich, 2013).

No Brasil o interesse da comunidade científica pelo NO também vem crescendo continuamente. Diversos grupos de pesquisa da área de ciências farmacêuticas, química, bioquímica, biologia, farmacologia, medicina e até da área de esportes de alto rendimento vem se debruçando sobre esse assunto nos últimos anos, a fim de compreender as diversas reações químicas, bem como as mais variadas aplicações biológicas do óxido nítrico no organismo (Tfouni et al. 2012) (Souza Júnior, 2012). Possíveis aplicações do NO para o combate de doenças negligenciáveis tais como a doença de Chagas e Leishmaniose também tem sido bastante investigadas nos últimos anos por diversos grupos de pesquisa brasileiros (Dias & Dessoy, 2009) (Romão et al. 2007).

2.2. A estrutura química e o caráter radicalar

O óxido nítrico é uma molécula diatômica e paramagnética, que nas condições normais de temperatura e pressão (CNTP), apresenta baixa solubilidade no meio aquoso (em torno de 1,9 mM), um pronunciado caráter lipofílico, dissolvendo-se nas membranas lipídicas das células. Conforme observado no diagrama de orbitais moleculares (figura 02), a configuração eletrônica $(\sigma_{2\sigma})^2; (\sigma_{2\sigma}^*)^2; (\pi_{2\pi})^4; (\sigma_{2\pi})^2; (\pi_{2\pi})^1$ corresponde a uma ordem de ligação igual a 2,5. Tal valor é consistente com sua distância de ligação (1,15 Å), a qual é intermediária às distâncias observadas para moléculas com ordem de ligação 3 ($N_2 = 1,06 \text{ \AA}$) e 2 ($O_2 = 1,18 \text{ \AA}$) (Bartberger et al. 2002).

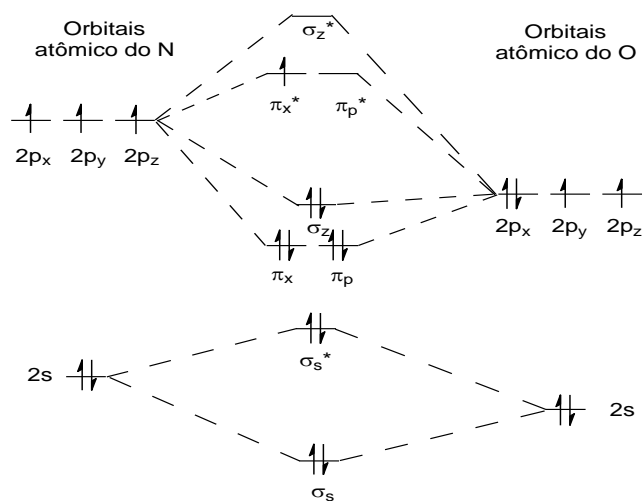


Figura 2. Diagrama de orbitais moleculares do NO.

A presença do elétron desemparelhado no orbital molecular π^* confere um caráter radicalar ao NO e conseqüentemente, uma alta reatividade, sobretudo com outras espécies que também apresentem elétrons desemparelhados. Entre as várias reações possíveis envolvendo o NO, sem dúvida as mais comuns são as de redução, com adição de um elétron ao orbital π^* para a formação do íon nitróxido (NO^-) e as de oxidação, com a remoção do elétron desemparelhado nesse orbital e conseqüente formação do íon nitrosônio (NO^+). Essas três espécies apresentam características bastante distintas entre si, tais como reatividade, ordem de ligação, distância de ligação e frequência vibracional no infravermelho (Richter-Addo & Legzdins, 1992).

Apesar das reações de oxidação e redução serem bastante comuns, elas não são as únicas sofridas pelo óxido nítrico. Em se tratando de uma abordagem bioinorgânica, a riqueza bioquímica do NO deve-se justamente à diversidade das espécies formadas no meio fisiológico. Quando o NO reage com importantes espécies radicalares presentes no meio biológico, tais como o oxigênio molecular (O_2) e o íon superóxido (O_2^-), são formadas espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs), como nitritos, nitratos, nitroxil, hidroxilamina e amônia, que desencadeiam uma série de eventos no corpo humano (Lala & Chakraborty, 2001) (Bonavida et al. 2006).

Nos últimos anos, tais reações de formação de espécies reativas de oxigênio no meio fisiológico tem sido intensamente investigadas. Um exemplo frequentemente apresentado é a reação do NO com o íon superóxido (O_2^-), resultando na formação do íon peroxinitrito ($ONOO^-$), potencialmente capaz de causar inúmeros danos ao DNA a partir de quebras, nitrações e até mesmo desaminação de bases nitrogenadas e proteínas. Já o ácido peroxinitroso ($ONOOH$), também formado espontaneamente no meio fisiológico, é um ácido conjugado do peroxinitrito que apresenta reatividade similar ao radical hidroxila (Wink et al. 1996) (King et al. 1993).

Outro aspecto químico importante do NO, é a sua capacidade de reagir com átomos ou íons metálicos formando compostos denominados de nitrosilos. De modo geral, o NO possui elevada afinidade por metais, formando nitrosilos de ferro, crômio, cobalto e rutênio (Silva, Lima & Machado, 2015) (Oliveira, 2009). No organismo humano, a formação de nitrosilos a partir da reação entre NO e metaloproteínas, tais como a hemoglobina, mioglobina e citocromo oxidase, é muito bem descrita, resultando na formação de complexos nitrosil-metálicos de alta estabilidade química (McCleverty, 1979).

Do ponto de vista químico, a ligação entre o átomo ou íon metálico e a molécula de NO apresenta alta estabilidade, porque existe uma doação de densidade eletrônica dos orbitais do tipo sigma (σ) do NO para o metal e dependendo do tipo de íon metálico, além dessa ligação, ainda há uma doação de densidade eletrônica dos orbitais d do metal para o orbital π^* do NO ($d_{\pi}(\text{Metal}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$), denominada de retrodoação, como visto na figura 03 (Richter-Addo & Legzdins, 1992).

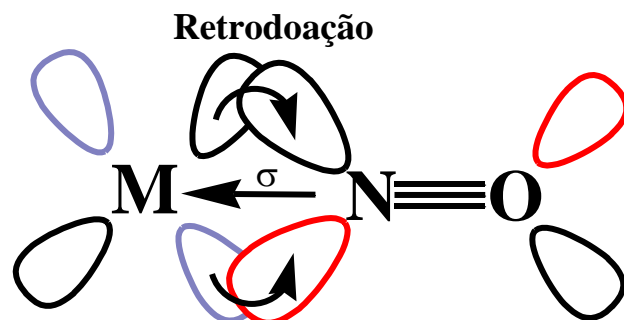
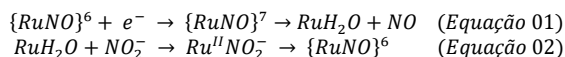


Figura 3. Esquema dos orbitais moleculares envolvidos na ligação de um átomo ou íon metálico (M) com o ligante nitrosilo (NO) (Bertolini, 2004).

Em função da dificuldade de se atribuir separadamente os estados formais de oxidação do metal e do ligante nitrosilo na interação covalente M-NO, os pesquisadores Enemark e Feltham sugeriram um formalismo que trata a unidade MNO como um "grupo funcional inorgânico", o qual é perturbado pelo campo imposto pelos

outros ligantes coordenados ao metal (Enemark & Feltham, 1974). Esta notação utiliza a representação $\{MNO\}^n$, na qual n representa o número total de elétrons presentes nos orbitais d do metal e π^* do NO. Dessa forma, as espécies $Ru^{II}-NO^+$, $Ru^{III}-NO^0$ e $Ru^{IV}-NO^-$, segundo a notação proposta por Enemark e Feltham, podem ser descritas como $\{RuNO\}^6$.

A liberação do óxido nítrico coordenado nos nitrosilo complexos metálicos pode ocorrer por meio de estímulos fotoquímicos ou principalmente por reações de redução química, com a respectiva formação do íon aquo complexo, conforme esquematizado na equação 01. O aquo complexo formado após a liberação do NO, quando em meio de alta concentração de íons nitrito, como o plasma sanguíneo por exemplo, reage rapidamente com esses íons, regenerando o nitrosilo complexo metálico, conforme mostrado na equação 02 (Marchesi, 2008).



Os processos apresentados nas equações 01 e 02 permitem concluir que as reações de redução do NO^+ a NO^0 , seguida da liberação de NO e formação do aquo complexo, bem como a reação de regeneração do nitrosilo complexo, ocorrem de forma reversível, podendo proporcionar um efeito cíclico do nitrosilo complexo no organismo e possivelmente prolongando um efeito biológico (Marchesi, 2008).

2.3. A biossíntese nas células endoteliais

A comunidade científica, que até meados da década de 1980, não conhecia os aspectos positivos desempenhados pelo óxido nítrico no organismo humano, ficou bastante surpresa ao descobrir a enorme versatilidade dessa molécula tão pequena e relativamente simples. A descoberta da biossíntese do NO pelo endotélio dos vasos sanguíneos foi considerado algo simplesmente revolucionário, uma vez que o NO sempre foi tratado como um poluente e como uma molécula responsável pelo aparecimento de diversas doenças no homem.

Foi durante os anos de 1980 que se estabeleceu que o NO é sintetizado naturalmente nas células de revestimento

interno dos vasos sanguíneos, denominadas de células endoteliais ou simplesmente endotélio. A biossíntese do NO, como é conhecido tal processo, ocorre a partir da conversão do aminoácido L-arginina no aminoácido L-citrulina, conforme esquematizado na figura 04. Tal reação de síntese *in vivo* do NO é catalisada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS), contando com a participação da forma reduzida do fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH), como doador de elétrons. Este processo envolve a transferência de cinco elétrons e conversão de NADPH em NADP (Butler, 1995) (Snyder & Bredt, 1992).

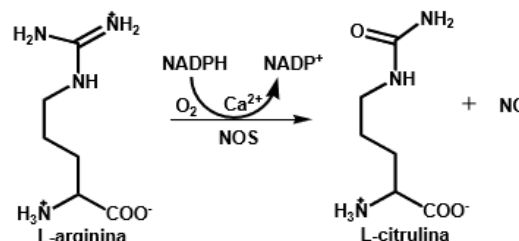


Figura 4. Esquema da biossíntese do NO.

A enzima NOS é conhecida pelas suas diferentes formas de indução. Quando se faz presente no endotélio vascular, é conhecida como NOSintase endotelial (eNOS), ao passo que quando é induzida pelo cérebro e pelo sistema nervoso periférico, é chamada de NOSintase neuronal (nNOS). Por último, quando estimulada pelo sistema imunológico é denominada de NOSintase induzida (iNOS). Uma comparação entre as três isoformas é apresentada na tabela 01, na qual é possível observar que somente a isoforma induzida libera quantidades elevadas de óxido nítrico no organismo (concentração milimolar). É importante ressaltar que essa liberação só acontece a partir de um processo lesivo, causado por fatores endógenos ou exógenos, tais como processos inflamatórios de natureza diversa e estresse oxidativo (Dusse, Vieira & Carvalho, 2003).

Tabela 1. Comparação entre as isoformas da enzima NOSintase*.

	NOS endotelial	NOS neuronal	NOS induzida
Controle primário	Ca ²⁺ /calmodulina	Ca ²⁺ /calmodulina	Expressão gênica
Localização na célula	Membrana ≥ citossol	Citossol	Citossol ≥ membrana
Liberação de NO	Baixa (pmolar)	Baixa (pmolar)	Alta (mmolar)

*Moncada, Higgs & Furchgott, 1997.

O papel biológico do NO é tão expressivo, que qualquer redução drástica em sua biodisponibilidade tende a desencadear eventos adversos. Essa redução ocorre pelo aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs), tais como o ânion superóxido ($\cdot O_2^-$), o peróxido ($\cdot O_2^{2-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxil ($\cdot OH$), íon hidroxil (OH^-), entre outras. As EROs participam do estresse oxidativo, oxidando ácidos graxos insaturados dos lipídeos, bem como, aminoácidos e bases nitrogenadas, presentes respectivamente nas proteínas, DNA e RNA. Dessa maneira, as EROs contribuem para o desenvolvimento de inúmeras doenças, tais como, inflamações crônicas, infecções, desordens neurológicas e cardiovasculares além do câncer (Dias, Negrão & Krieger, 2011) (Roncaroli et al. 2007).

Passados quase 40 anos das primeiras descobertas relacionadas ao papel biológico do óxido nítrico, atualmente sabe-se que o NO é a menor molécula classificada como

mensageiro biológico, não dependendo de transportadores específicos e nem de canais de passagem intracelulares. Sabe-se também que a sua ação fisiológica depende muito mais de suas propriedades físico-químicas do que de sua conformação espacial (Feldman, Griffith & Stuehr, 1993).

Entre os principais processos fisiológicos no organismo humano e que contam com a participação do NO, pode-se destacar a atuação no sistema respiratório, gastrointestinal e genitourinário, a atuação como mensageiro neuronal, o relaxamento da musculatura lisa dos vasos sanguíneos, como será detalhadamente descrito a seguir e ainda, a sua capacidade de induzir a apoptose ou necrose de células cancerígenas, podendo estar envolvido direta ou indiretamente no tratamento de diversos tipos de câncer (Ignarro, 1989).

2.4. A ação vasodilatadora do óxido nítrico

Não há dúvida que a área de pesquisa sobre a bioquímica do NO que mais tem se desenvolvido nos últimos anos esteja relacionada com sua ação vasodilatadora. As pesquisas realizadas na década de 1980 relataram que o revestimento interno dos vasos sanguíneos, denominado de endotélio vascular, sofria dilatação a partir do estímulo por mensageiros químicos diversos. Quando estimulado, o endotélio era capaz de liberar uma substância vasoativa que ficou conhecida como EDRF, ou fator relaxante derivado do endotélio. Alguns anos depois, identificaram esse fator como sendo o próprio NO, ou seja, eles não teriam apenas a mesma natureza química, mas também propriedades farmacológicas

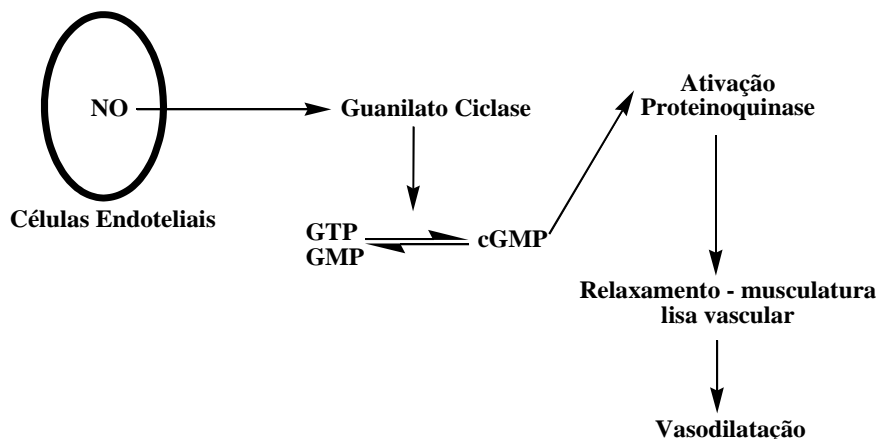


Figura 5. Mecanismo de atuação do óxido nítrico na relaxação muscular (Queiroz, Batista, 1999).

Dessa maneira, pode-se atribuir ao endotélio vascular uma função que vai além do simples revestimento interno dos vasos sanguíneos, apresentando outras funções específicas, tais como o controle do tônus vascular, a inibição da agregação plaquetária e até uma ação antioxidante. Vale ressaltar que todas essas funções atribuídas ao endotélio vascular são melhores observadas quando o mesmo encontra-se em estado íntegro e saudável, apresentando o NO como um dos compostos vasoativos mais relevantes na literatura científica. Pesquisas recentes tem mostrado a participação do óxido nítrico nos quadros de sepsis, caracterizada como uma infecção bacteriana disseminada. Em um quadro de choque séptico (infecção generalizada), o corpo humano apresenta vasodilatação arteriolar com alto débito cardíaco, hipotensão e baixa resistência vascular sistêmica, em função da alta concentração de NO liberada no meio. Como consequência, ocorre uma dilatação vascular com consequente hipotensão, seguida de inconsciência do paciente, acontecendo o choque séptico (Förstermann, 2006) (Palmer, 1993) (Santiago et al. 2000).

Nessas situações, devem ser utilizados os "sequestradores" de NO, ou seja, moléculas capazes de diminuir a concentração de NO disponível no meio. Também podem ser utilizadas substâncias análogas à L-arginina, inibindo a atividade da enzima NOS. Por outro lado, em situações de crise hipertensiva, a utilização de nitro-vasodilatadores como a nitroglicerina, a arginina e o nitroprussiato de sódio, melhoram o quadro hipertensivo, promovendo vasodilatação, inibindo a agregação plaquetária e regulando a frequência cardíaca (Ignarro et al. 2001).

Apesar dos diversos estudos sobre a ação do óxido nítrico no organismo, ainda há muitas questões de natureza química a serem respondidas. Seu curto tempo de vida (~ 3 s) limita conhecimento mais profundo sobre os papéis

idênticos junto ao endotélio vascular (Furchgott & Zawadzki, 1980) (Ignarro et al. 1987).

Após a biossíntese, o NO produzido na célula endotelial, como molécula altamente lipofílica, se difunde para as células do músculo liso vascular, reagindo com o íon metálico Fe^{3+} da enzima guanilato ciclase e promovendo a sua ativação. Esta ação estimula a conversão da guanosina trifosfato (GTP) em guanosina monofosfato cíclico (cGMP), um segundo mensageiro biológico que é responsável por desencadear o relaxamento da musculatura lisa das artérias e consequentemente, aumentar o calibre dos vasos sanguíneos, reduzindo a pressão sanguínea (Vilhena, 2006) (Fellizola et al. 1996). Todos esses eventos estão esquematizados na figura 5.

biológicos desenvolvidos no corpo humano. Desta forma, visando o tratamento da hipertensão, há necessidade iminente de se desenvolver compostos que possam liberar o NO de forma controlada. Compostos de coordenação contendo metais de transição tem se mostrados bons candidatos a este fim, haja visto a estabilidade que algumas destas espécies apresentam em meio aquoso, podendo eventualmente atuar como uma nova geração de metalodrogas.

Graças à importância biológica do NO, é cada vez mais comum na química bioinorgânica o relato de novos compostos de coordenação em que o NO aparece como parte integrante da molécula. Nesses compostos, conhecidos como nitrosilos complexos metálicos, o NO apresenta-se ligado diretamente a átomos ou íons metálicos, podendo haver uma variedade de outros ligantes, distintas reatividades, velocidade de dissociação e mecanismos de ação frente a espécies químicas presentes no meio biológico. (Bertolini, 2004) (Oliveira, 2009) (Ignarro et al. 2001).

Os nitrosilo complexos de rutênio vem sendo intensamente investigados, em função da elevada afinidade do rutênio com o óxido nítrico, formando uma grande variedade de compostos. O rutênio é o elemento que mais forma complexos com o ligante nitrosilo e esses compostos apresentam propriedades interessantes para a utilização no meio fisiológico, tais como o baixo grau de toxicidade para células sadias e a estabilidade química. Além disso, a capacidade dos complexos Ru-NO em doarem óxido nítrico de maneira controlada, ou ainda de capturarem moléculas de NO, é que torna tão interessante a perspectiva de utilização desses compostos como possíveis fármacos. O desafio dos pesquisadores é correlacionar a dose eficaz aos eventos adversos, de maneira a impulsionar os complexos Ru-NO na

terapia dos mais diversos males que acometem a saúde da população.

3. Conclusão

Ficou evidente que apesar da estrutura química bastante simples, o óxido nítrico é uma molécula indispensável para o organismo humano, uma vez que está envolvido diretamente em diversos processos fisiológicos, sendo destacado nesse trabalho o seu papel vasodilatador. Percebe-se que o estereótipo de poluente ambiental e causador de várias doenças já foi superado e que atualmente, o grande desafio para os diversos grupos de pesquisa é desenvolver substâncias capazes de controlar os níveis de NO dentro do organismo, seja por meio da inibição da enzima NOSintase ou também pela liberação/retirada de NO do meio fisiológico.

4. Agradecimentos

Os autores agradecem ao Instituto Federal Goiano - Campus Urutaí pela estrutura disponibilizada para a realização do trabalho e para a formação das estudantes.

5. Referências

- Aires, M. A. M., Guedes, V. R. (2018). Novas terapias com alvo-molecular para o câncer de pulmão de não-pequenas células. *Revista de Patologia do Tocantins*, 5(1), 65-69.
- Barreto, R. L., Correia, C. R., Muscará, M. N. (2005). Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos. *Química Nova*, 28(6), 1046-1054
- Bartberger, M. D. et al. (2002). The reduction potential of nitric oxide (NO) and its importance to NO biochemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(17), 10958-10963.
- Bertolini, W. L. H. M. (2004). Complexos de rutênio com nitrosil como agentes doadores de óxido nítrico. Aspectos químicos e físico-químicos de suas aplicações como agentes terapêuticos. (Dissertação de mestrado). Universidade de São Paulo, Brasil.
- Bonavida, B., Khineche, S., Huerta-Yopez, S., Garban, H. (2006). Therapeutic potential of nitric oxide in cancer. *Drug resistance updates*, 9(3), 157-173.
- Butler, A. R. (1995). The biological roles of nitric oxide. *Chemistry & Industry*, 26, 828-830.
- Cançado, J. E. D. et al. (2006). Repercussões clínicas da exposição à poluição atmosférica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 32, 5-11.
- Dias, L. C., Dessoy, M. A. (2009). Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Química Nova*, 32(9), 2444-2457.
- Dias, R. G., Negrão, C. E., Krieger, M. H. (2011). Óxido nítrico y sistema cardiovascular: activación celular, reactividad vascular y variante genética. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 1, 68-75.
- Dusse, L. M. S., Vieira, L. M., Carvalho, M. G. (2003). Revisão sobre óxido nítrico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 39(4), 343-350.
- Enemark, J. H., Feltham, R. D. (1974). Principles of structure, bonding, and reactivity for metal nitrosyl complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 13, 339-406.
- Feldman, P. L., Griffith, O. W., Stuehr, D. J. (1993). The surprising life of nitric oxide. *Chemistry & Industry*, 20, 26-33.
- Felizzola, L. R., Sobrinho, J. R. R., Zorn, W. G. W., Bellen, B. V. (1996). O papel do endotélio vascular na fisiologia circulatória. *Cirurgia Vascular e Angiologia*, 12, 129-136.
- Fontes, A. P. S., César, E. T., Beraldo, H. (2005). A química inorgânica na terapia do câncer. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 6, 13-18.
- Förstermann, U. (2006). Janes-faced role of endothelial NO synthase in vascular disease: uncoupling of oxygen reduction from NO synthesis and its pharmacological reversal. *Biological Chemistry*, 387(12), 1521-1533.
- Furchgott, R. F. (1999). Endothelium-Derived Relaxing factor: discovery, early studies, and identification as Nitric Oxide. *Angewandte Chemie*, 38, 1870-1880.
- Furchgott, R. F., Zawadzki, J.V. (1980). The obligatory role of endothelial-cells in the relaxation of arterial smooth-muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373-376.
- Green, L. C. et al. (1981). Nitrate biosynthesis in man. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78, 7764-7768.
- Hanemann, F. D. M. (2010). Carbonato de lítio. *Revista da Graduação da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul*, 3(1), 1-37.
- Heinrich, T. A. (2013). Aspectos químicos, fotoquímicos e fotobiológicos de complexo rutênio-nitrosilo como precursor de óxido nítrico. Princípios de aplicação como agente citotóxico em linhagens de células tumorais. (Dissertação de mestrado). Universidade de São Paulo, Brasil.
- Ignarro, L. J. (1989). Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *Faseb Journal*, 3, 31-36.
- Ignarro, L. J. (1999). Nitric Oxide: A unique endogenous signalong molecule in vascular biology. *Angewandte Chemie*, 38, 1882-1892.
- Ignarro, L. J. (2000). Nitric Oxide: biology and photobiology (1ª ed), Academic Press.
- Ignarro, L. J. et al. (2001). Role of the arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4202-4208.
- Ignarro, L. J., Buga, G. M., Wood, K. S., Byrns, R. E., Chaudhuri, G. (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84, 9265 - 9269.
- King, P.A., Jamison, F., Strahs, D., Anderson, V. F., Brenowitz, M. (1993). "Footprinting" proteins on DNA with peroxonitrous acid. *Nucleic Acids Research*, 21(10), 2473-78.
- Koshland, D. E. (1992). The molecule of the year. *Science*, 258, 1861.
- Lala, P. K., Chakraborty, C. (2001). Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. *The Lancet Oncology*, 2(3), 149-156.
- Marchesi, M. S. P. (2008). Aspectos químicos e fotoquímicos de liberação controlada de óxido nítrico a partir de complexos nitrosilos de rutênio: ensaios farmacológicos e de citotoxicidade. (Dissertação de mestrado). Universidade de São Paulo, Brasil.
- McCleverty, J. A. (1979). Reactions of nitric oxide coordinated to transitions metals. *Chemical Reviews*, 79, 53-76.
- Moncada, S. M., Higgs, A., Furchgott, R. (1997). XIV International union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research. *Pharmacology Review*, 49(37), 137-142.
- Moncada, S., Palmer, R. M. J., Higgs, E. A. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacology Review*, 43, 109-142.
- Murad, F. (1999). Discovery of some of the biological effects of Nitric Oxide and its role in cell signalling. *Angewandte Chemie*, 38, 1856-1868.
- Oliveira, A. M. (2009). Síntese, caracterização e estudo de reatividade dos complexos cis[Ru(bpy)₂(TU)(H₂O)](PF₆)₂

- e cis-[Ru(bpy)₂(TU)(NO)](PF₆)₃. (Dissertação de mestrado). Universidade Federal do Ceará, Brasil.
- Palmer, R. M. J. (1993). The discovery of nitric oxide in the vessel wall. A unifying concept in the pathogenesis of sepsis. *Archives of Surgery*, 128, 396-401.
- Paula, W. X. P., Sinisterra, R. D., Santos, R. A. S., Beraldo, H. A. (2005). A química inorgânica no planejamento de fármacos usados no controle da hipertensão. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, n. 06, 19-23.
- Pereira, J. P. P., Gomes, J. S. (2017). Um estudo das estratégias de internacionalização das indústrias farmacêuticas brasileiras. *Revista Contabilidade e Organizações*, 29, 69-79.
- Queiroz, S. L., Batista, A. A. (1999). Funções biológicas do óxido nítrico. *Química Nova*, 22(4), 584-590.
- Richter-Addo, G. B., Legzdins, P. (1992). *Metal Nitrosyls*. Nova Iorque: Oxford, University Press.
- Romão, P. R. T., Dias, R. O., Cruz, K. K., Marques, F. C. S., Monteiro, M. C. (2007). Leishmaniose: resposta imune e mecanismos antioxidantes de escape. *Revista de Pesquisa e Extensão em Saúde*, 3(1), 1-10.
- Roncaroli, F., Videla, M., Slep, L. D., Olabe, J. A. (2007). New features in the redox coordination chemistry of metal nitrosyls {M-NO⁺; M-NO center dot; M-NO⁻ (HNO)}. *Coordination Chemistry Reviews*, 251, 1903-1930.
- Santiago, C. M., Fernandes, C. H., Nogueira, M. S., Veiga, E. V., Cárnio, E. C. (2000). Utilização de óxido nítrico como terapêutica: implicações para a enfermagem. *Revista Latino Americana de Enfermagem*, 8(6), 76-82.
- Silva, C. A. F. M. (2016). *Nanotecnologia em Drug Delivery Systems e a sua aplicação em terapêuticas anti-cancerígenas*. (Dissertação de Mestrado) - Universidade de Coimbra, Portugal.
- Silva, R. S., Lima, R. G., Machado, S. P. (2015). Design, reactivity, and biological activity of ruthenium nitrosyl complexes. *Advances in Inorganic Chemistry*, 27, 265-294.
- Snyder, S. H., Brecht, D. S. (1992). Biological roles of nitric oxide. *Scientific American*, 266, 28-35.
- Souza Júnior, T. P. (2012). Óxido Nítrico e exercício: uma revisão. *Revista de Educação Física da Universidade Estadual de Maringá*, 23(3), 469-481.
- Tfouni, E. et al. (2012). Biological activity of ruthenium nitrosyl complexes. *Nitric Oxide*, 26, 38-53.
- Vilhena, F. S. D. S. (2006). *Mecanismos de nitrosilação de ferro-porfirinas por SNAP: cinética de reação e estabilidade em ambiente aeróbico*. (Dissertação de mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Brasil.
- Web of science. (2018). Disponível em: <http://apps.webofknowledge.com/RAMore.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=4EjZ6gKk66dSm2fxbRW&qid=16&ra_mode=more&ra_name=PublicationYear&colName=WOS&viewType=raMor> Acesso em: 10/09/2018.
- Wink, D. A., Grisham, M. B., Mitchell, J. B., Ford, P. C. (1996). Direct and indirect effects of nitric oxide in chemical reactions relevant to biology. *Methods in enzymology*, 268, 12-31.