

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Instituto de Ciências Exatas**

**Programa de Pós-Graduação em Química**

Samara da Silva Razini

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E FUNCIONALIZAÇÃO DE  
NANOPARTÍCULAS DE RuO<sub>2</sub> CONJUGADAS COM DASATINIBE VISANDO O  
TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA**

**Belo Horizonte**

**2026**

UFMG/ICEX/DQ. 1.704

D. 933

Samara da Silva Razini

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E FUNCIONALIZAÇÃO DE  
NANOPARTÍCULAS DE RuO<sub>2</sub> CONJUGADAS COM DASATINIBE VISANDO O  
TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre(a) em Química.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Elene Cristina Pereira Maia

**Belo Horizonte**

**2026**

Ficha Catalográfica

Razini, Samara da Silva.  
R278s Síntese, caracterização e funcionalização de nanopartículas de RuO<sub>2</sub> conjugadas  
2026 com dasatinibe visando o tratamento da leucemia mielóide crônica [manuscrito] /  
D Samara da Silva Razini. 2026.  
61 f. : il., gráfs., tabs.

Orientadora: Elene Cristina Pereira Maia.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais –  
Departamento de Química.  
Bibliografia: f. 56-61.

1. Química inorgânica – Teses. 2. Química farmacêutica – Teses. 3.  
Nanopartículas – Teses. 4. Rutênio – Teses. 5. Leucemia mielóide de fase crônica –  
Teses. 6. Inibidores enzimáticos – Teses. 7. Análise espectral – Teses. 8.  
Microscopia eletrônica – Teses. 9. Termogravimetria – Teses. 10. Raios X –  
Difração – Teses. I. Maia, Elene Cristina Pereira, Orientadora. II. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

UFMG

Programa de Pós-Graduação em Química  
Departamento de Química - ICEx



## "Síntese, Caracterização e Funcionalização de Nanopartículas de RuO<sub>2</sub> Conjugadas com Dasatinibe Visando o Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica"

**Samara da Silva Razini**

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Elene Cristina Pereira Maia - Orientadora  
UFMG

Prof. Rubén Dario Sinisterra Millán  
UFMG

Dra. Lidia Maria de Andrade  
UFMG

Belo Horizonte, 20 de fevereiro de 2026.



Documento assinado eletronicamente por **Elene Cristina Pereira Maia, Professora do Magistério Superior**, em 20/02/2026, às 22:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ruben Dario Sinisterra Millan, Professor do Magistério Superior**, em 22/02/2026, às 10:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Lidia Maria de Andrade, Usuário Externo**, em 23/02/2026, às 17:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4958265** e o código CRC **1A70AE84**.

---

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, que apesar da pouca afinidade com a Química sempre me ouviram atentamente e com curiosidade sobre todas minhas descobertas.

Agradeço a minha professora, Elene, que se tornou para mim uma “mãe científica”. Com acolhimento e confiança, deu a mim a oportunidade de desenvolver este projeto, oferecendo orientação constante e compartilhando seus conhecimentos, que foram fundamentais para a realização desse trabalho e para que eu me tornasse uma química melhor.

Aos meus colegas de laboratório que me acolheram desde o início de nossa convivência: Amanda, Bruno e Júlia. Sou grata por todas as conversas, e pelo apoio que recebi durante todo o mestrado.

Aos meus colegas do CEI: Christian, Josimar e Wesley. Com quem aprendi muito.

Ao meu namorado, Renan, que aceitou o desafio de se mudar de estado para que fosse possível a realização deste trabalho. Que sempre me apoiou e incentivou.

Agradeço ao Professor Roberto Paniago pela parceria e análise de XPS que foi de extrema importância para esse trabalho.

Agradeço a Universidade Federal de Minas Gerais, especialmente ao Departamento de Química por me oferecer educação de altíssima qualidade e uma infraestrutura ímpar.

Agradeço a UFMG que me concedeu a bolsa no projeto Centro de Ensino e Inovação no Departamento de Química.

Devemos manter a nossa certeza de que depois dos dias ruins, os bons  
virão novamente.

**-Marie Curie**

## RESUMO

Nanopartículas têm se mostrado promissoras em diversas áreas, especialmente no contexto farmacêutico, em que suas propriedades físico-químicas vêm sendo investigadas como uma alternativa para superar limitações associadas à quimioterapia convencional. Esse trabalho dedica-se ao estudo de nanopartículas à base de rutênio, por reunir os benefícios intrínsecos do metal como agente terapêutico — incluindo seus múltiplos estados de oxidação, baixa toxicidade, elevada seletividade a células cancerosas, capacidade de troca de ligantes e habilidade de mimetizar interações do ferro com biomoléculas — e as vantagens estruturais das nanopartículas. Nesse contexto, propriedades como tamanho, morfologia, carga superficial e porosidade podem ser moduladas, influenciando diretamente a biodistribuição, a internalização celular e o comportamento em sistemas biológicos. Foram sintetizadas nanopartículas de óxido de rutênio(IV) (RuO<sub>2</sub>NPs) e desenvolvida uma proposta de nanomedicamento por meio da conjugação dessas nanopartículas ao dasatinibe (das), que é um inibidor da proteína tirosina quinase Abl, utilizado no tratamento da leucemia mieloide crônica. A formação das RuO<sub>2</sub>NPs e das RuO<sub>2</sub>NPs-das pelo recobrimento com o fármaco dasatinibe foram confirmados por espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X (XPS), espectroscopia vibracional, microscopia eletrônica de transmissão (MET), Espectroscopia de Dispersão de Energia (EDS) e difração de raios X de pó. As análises por MET permitiram a determinação do tamanho médio das nanopartículas esféricas, obtendo-se valores de 1,83 nm para as RuO<sub>2</sub>NPs e 1,76 nm para as RuO<sub>2</sub>NPs-das. A composição elementar das amostras foi mapeada por EDS. Os resultados de XPS demonstraram que as nanopartículas são constituídas de óxido de rutênio(IV) e que o dasatinibe foi incorporado às RuO<sub>2</sub>NPs-das. Em solução, medidas de espalhamento dinâmico de luz indicaram tamanhos hidrodinâmicos médios de 290 nm para as RuO<sub>2</sub>NPs e 209 nm para as RuO<sub>2</sub>NPs-das, evidenciando a presença de camadas hidratadas. A análise de potencial Zeta revelou maior estabilidade para as nanopartículas funcionalizadas (39,8 mV) em comparação às RuO<sub>2</sub>NPs não funcionalizadas (18,8 mV), demonstrando que a incorporação do dasatinibe contribui significativamente para a estabilização física do sistema. Na região do UV-Vis, ambas as amostras apresentaram um máximo de absorção em 305 nm. No espectro das nanopartículas funcionalizadas com o dasatinibe, o aparecimento de um ombro em torno de 355 nm, ausente nas RuO<sub>2</sub>NPs, confirma a presença do ligante nas RuO<sub>2</sub>NPs-das. As nanopartículas contendo o dasatinibe inibiram 50% do crescimento de células de leucemia mieloide crônica na concentração de  $7,14 \times 10^{-7}$  mg L<sup>-1</sup>, concentração essa em que as RuO<sub>2</sub>NPs não atingiram a CI<sub>50</sub>. Dessa forma, os resultados obtidos evidenciam o potencial do nanossistema desenvolvido para futuras investigações envolvendo aplicações farmacêuticas.



**Palavras-chave:** nanopartículas; óxido de rutênio(IV); dasatinibe, leucemia.

## ABSTRACT

Nanoparticles have shown promise in several areas, especially in the pharmaceutical context, where their physicochemical properties have been investigated as an alternative to overcome limitations associated with conventional chemotherapy. This work is dedicated to the study of ruthenium-based nanoparticles, as it brings together the intrinsic benefits of the metal as a therapeutic agent — including its multiple oxidation states, low toxicity, high selectivity to cancer cells, ligand exchange capacity, and ability to mimic interactions between iron and biomolecules — and the structural advantages of nanoparticles. In this context, properties such as size, morphology, surface charge, and porosity can be modulated, directly influencing biodistribution, cell internalization, and behavior in biological systems. Ruthenium(IV) oxide nanoparticles (RuO<sub>2</sub>NPs) were synthesized, and a nanodrug proposal was developed through the conjugation of these nanoparticles to dasatinib (das), which is a tyrosine kinase Abl inhibitor, used in the treatment of chronic myeloid leukemia. The formation of RuO<sub>2</sub>NPs and RuO<sub>2</sub>NPs-das by coating them with the drug dasatinib were confirmed by X-ray excited photoelectron spectroscopy (XPS), vibrational spectroscopy, transmission electron microscopy (TEM), Energy Dispersive Spectroscopy (EDS) and powder X-ray diffraction. The TEM analyses allowed the determination of the average size of the spherical nanoparticles, obtaining values of 1.83 nm for the RuO<sub>2</sub>NPs and 1.76 nm for the RuO<sub>2</sub>NPs-das. The elemental composition of the samples was mapped by EDS. The XPS results showed that the nanoparticles are made of ruthenium(IV) oxide and that dasatinib was incorporated into the RuO<sub>2</sub>NPs-das. In solution, dynamic light scattering measurements indicated average hydrodynamic sizes of 290 nm for RuO<sub>2</sub>NPs and 209 nm for RuO<sub>2</sub>NPs-das, evidencing the presence of hydrated layers. The Zeta potential analysis revealed greater stability for the functionalized nanoparticles (39.8 mV) compared to the non-functionalized RuO<sub>2</sub>NPs (18.8 mV), demonstrating that the incorporation of dasatinib contributes significantly to the physical stabilization of the system. In the UV-Vis region, both samples showed a maximum absorption at 305 nm. In the spectrum of nanoparticles functionalized with dasatinib, the appearance of a shoulder around 355 nm, absent in RuO<sub>2</sub>NPs, confirms the presence of the ligand in RuO<sub>2</sub>NPs-das. The nanoparticles containing dasatinib inhibited 50% of the growth of chronic myeloid leukemia cells at a concentration of  $7.14 \times 10^{-7}$  g L<sup>-1</sup>, a concentration at which RuO<sub>2</sub>NPs did not reach IC<sub>50</sub>. Thus, the results obtained show the potential of the nanosystem developed for future investigations involving pharmaceutical applications.

**Keywords:** nanoparticles; ruthenium(IV) oxide; dasatinib, leukemia.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do dasatinibe.....	22
Figura 2: Espectro de absorção molecular na região UV-Visível em concentração de $6 \times 10^{-5}$ mol/L .....	30
Figura 3: Espectro vibracional ( $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ ) dos compostos RuO <sub>2</sub> NPs .....	31
Figura 4: Espectro vibracional ( $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ ) das RuO <sub>2</sub> NPs-das e dasatinibe .....	32
Figura 5: Espectros de energia XPS dos compostos RuO <sub>2</sub> NPs, RuO <sub>2</sub> NPs-das e dasatinibe....	36
Figura 6: DLS RuO <sub>2</sub> NPs .....	37
Figura 7: DLS RuO <sub>2</sub> NPs-das.....	38
Figura 8: Potencial zeta RuO <sub>2</sub> NPs.....	39
Figura 9: Potencial zeta RuO <sub>2</sub> NPs-das .....	40
Figura 10: EDS obtido da de RuO <sub>2</sub> NPs.....	41
Figura 11: Gráfico de EDS obtido da amostra de RuO <sub>2</sub> NPs-das .....	42
Figura 12: Gráfico TGA-DTGA RuO <sub>2</sub> NPs .....	43
Figura 13: Gráfico TGA-DTGA RuO <sub>2</sub> NPs-das.....	44
Figura 14: Imagem obtida por MET da amostra RuO <sub>2</sub> NPs em $0.2 \mu\text{m}$ .....	45
Figura 15: Imagem obtida por MET da amostra RuO <sub>2</sub> NPs em $20 \text{ nm}$ .....	46
Figura 16: Histograma de distribuição do tamanho médio das RuO <sub>2</sub> NPs verificado pela técnica de microscopia eletrônica de varredura.....	47
Figura 17: Imagem obtida por MET das RuO <sub>2</sub> Nps-das .....	48
Figura 18: Imagem obtida por MET das RuO <sub>2</sub> NPs-das em $20 \text{ nm}$ . .....	49
Figura 19 : Histograma de distribuição do tamanho médio das RuO <sub>2</sub> NPs-das verificado pela técnica de microscopia eletrônica de varredura.....	50
Figura 20: Difratoograma RuO <sub>2</sub> NPs. ....	52
Figura 21: Difratoograma RuO <sub>2</sub> NPs-das.....	53
Figura 22: citotoxicidade das RuO <sub>2</sub> NPs nas células de leucemia mieloide crônica.....	54
Figura 23: citotoxicidade das RuO <sub>2</sub> NPs-das nas células de leucemia mieloide crônica. ....	55

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados de reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais. ....	24
Tabela 2: Frequências de vibração na região do infravermelho (4000-400 cm <sup>-1</sup> ) dos compostos RuO <sub>2</sub> NPs, RuO <sub>2</sub> NPs-das e dasatinibe .....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABL	–	Abelson tirosina quinase
ADN	–	Ácido desoxirribonucleico
BCR	–	Breakpoint cluster region protein (região de ponto de quebra gene localizado no cromossomo 22)
das	–	dasatinibe
DLS	–	Dynamic light scattering
DMSO	–	Dimetilsulfóxido
DRX	–	Difração de raios X
EDS	–	Espectroscopia de energia dispersiva
IV	–	Infravermelho
LMC	–	Leucemia mielóide crônica
MET	–	Microscopia eletrônica de transmissão
XPS	–	Espectroscopia de fotoelétrons de raios X

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
1.1. OBJETIVO GERAL.....	17
1.2. Objetivos específicos.....	17
1.3. JUSTIFICATIVA .....	17
1.4. ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO .....	18
<b>2. CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
2.1. LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA .....	19
2.2. COMPLEXOS DE RUTÊNIO PARA TRATAMENTO DE CÂNCER .....	20
2.3. DASATINIBE .....	21
2.4. INTERAÇÃO DE COMPOSTOS METÁLICOS COM PROTEÍNAS.....	22
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL (METODOLOGIA)</b> .....	<b>24</b>
3.1. MATERIAIS E REAGENTES .....	25
3.1.1. PREPARO DAS NANOPARTÍCULAS .....	24
3.1.2. RuO <sub>2</sub> NPs.....	24
3.1.3. RuO <sub>2</sub> NPs-das .....	26
<b>3.2. ESTUDOS ESPECTROSCÓPICOS</b> .....	<b>25</b>
3.2.1 Espectroscopia de absorção na região ultravioleta-visível .....	25
3.2.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	25
3.2.3 Espectroscopia de Fotoelétrons por Raios X.....	26
3.2.4 Dispersão dinâmica de luz e Potencial Zeta .....	26
3.3 ANÁLISES TERMOGRAVIMÉTRICAS .....	26
3.4 ANÁLISES MICROSCÓPICAS.....	26
3.4.1 Microscopia eletrônica de transmissão .....	26
3.5 ANÁLISES DE DIFRAÇÃO .....	27
3.5.1 Difração de raios X (DRX).....	27
3.6 ATIVIDADE CITOTÓXICA EM CÉLULAS DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA – LINHAGEM K562.....	27
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>29</b>
4.1 PREPARO DOS MATERIAIS .....	29
4.1.1 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível (UV-VIS).....	29

4.1.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV).....	30
4.1.3 Espectroscopia de Fotoelétrons de raios X (XPS).....	34
4.1.4 Espectroscopia de espalhamento dinâmico de luz (DLS) e Potencial Zeta(ZP) .....	36
4.1.5 Espectroscopia de energia dispersiva (EDS) .....	40
4.2. ANÁLISES TERMOGRAVIMÉTRICAS .....	42
4.2.1 Termogravimetria .....	42
4.3 ANÁLISE MICROSCÓPICA .....	44
4.3.1 Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET).....	44
4.4 ANÁLISE DE DIFRAÇÃO .....	51
4.4.1 Difração de raios X (DRX).....	51
4.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA .....	53
4.5.1 Atividade Citotóxica em células de leucemia mieloide crônica - K562 .....	53
<b>5 CONCLUSÕES.....</b>	<b>56</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>57</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer permanece como uma das principais causas de morte no mundo, a doença é caracterizada pelo crescimento desordenado de células malignas que formam tumores, capazes de invadir tecidos adjacentes e provocar metástases (INCA, 2022). O desenvolvimento do câncer é um processo multifatorial, causado pela acumulação de mutações genéticas que levam à proliferação anormal de tecidos celulares, com divisão celular rápida e descontrolada, denominada de tumor, que pode ser maligno ou benigno, de acordo com seu potencial de invasão e metástase. A evolução do câncer é resultado de danos e mutações em proto-oncogenes, que codificam a expressão de várias proteínas que controlam o crescimento e proliferação celular normal, e em genes supressores, que codificam a expressão de proteínas relacionadas à inibição da proliferação descontrolada e/ou à estimulação de apoptose (morte celular programada) (KURMI et al., 2020).

Dentre os tipos de câncer hematológico, a leucemia destaca-se por sua complexidade clínica e heterogeneidade biológica, afetando células progenitoras hematopoiéticas e comprometendo significativamente o sistema imunológico (TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017). Os tratamentos convencionais, como a quimioterapia, embora amplamente utilizados, apresentam sérias limitações, incluindo baixa seletividade, toxicidade sistêmica e desenvolvimento de resistência pelos clones leucêmicos (linhagens de células idênticas que se desenvolvem a partir de uma célula-tronco alterada) (POUDEL et al., 2022).

Mais recentemente, o conhecimento de mecanismos moleculares de sinalização do câncer permitiu o desenvolvimento de inibidores que têm como alvo proteínas específicas responsáveis pela progressão do tumor. Tirosina cinases são proteínas envolvidas tanto no crescimento celular normal quanto no desenvolvimento de tumores, funcionando como reguladores chave de processos celulares críticos como controle do ciclo, proliferação e diferenciação, sobrevivência, metabolismo e migração celular (LEMMON; SCHLESSINGER, 2010).

Nesse cenário, a nanotecnologia tem emergido como uma abordagem inovadora e promissora para superar esses desafios. As nanopartículas (NPs), devido às suas propriedades físico-químicas únicas como tamanho nanométrico, capacidade de encapsulamento, incorporação e liberação controlada de fármacos, além da possibilidade de funcionalização de sua superfície, oferecem vantagens substanciais em comparação às formas convencionais de administração de medicamentos (KHAN et al., 2019). Diversas estratégias têm sido



desenvolvidas com o objetivo de aprimorar a seletividade e a eficiência terapêutica de nanossistemas aplicados ao tratamento da leucemia. A incorporação de ligantes orgânicos às nanopartículas metálicas ou poliméricas tem mostrado resultados promissores, tanto em estudos *in vitro* quanto em modelos *in vivo*, ao promover maior internalização celular e apoptose seletiva de células leucêmicas (BISHOYI et al., 2025)

Esses sistemas para direcionamento eficiente de drogas não alteram as propriedades farmacodinâmicas fundamentais do fármaco em estudo, mas podem alterar as propriedades farmacocinéticas e podem ter influência na dosagem, frequência e efeitos colaterais indesejados (WEN; JUNG; LI, 2015). As NPs possuem o potencial de aumentar a estabilidade, solubilidade e dissolução de moléculas (tais como drogas terapêuticas, proteínas e polinucleotídeos) que estejam conjugadas em sua superfície, promovendo seu transporte através das membranas e prolongando o tempo de circulação. No caso de fármacos, isto pode levar a um início mais rápido da ação terapêutica e melhoria da biodisponibilidade, aumentando a segurança e eficácia de medicamentos. (MITCHELL et al., 2020; CHENG; XIE; SUN, 2023)).

O rutênio foi selecionado para este estudo em virtude de suas propriedades físico-químicas que o qualificam como um agente terapêutico altamente promissor. Entre essas características, destacam-se seus múltiplos estados de oxidação, baixa toxicidade, elevada seletividade por células patológicas, habilidade na troca de ligantes e a capacidade de mimetizar interações do ferro com biomoléculas (THANGAVEL et al, 2017). Evidências recentes na literatura demonstram a eficácia terapêutica de complexos de rutênio embora ainda sejam escassos os estudos voltados exclusivamente para nanopartículas de óxido de rutênio (LU, Y. et al, 2022). A utilização de nanopartículas nesse contexto mostra-se particularmente atrativa, uma vez que suas propriedades físico-químicas como tamanho, morfologia, carga superficial e porosidade podem ser moduladas de forma precisa. Tais parâmetros influenciam diretamente sua biodistribuição: o tamanho afeta a acumulação seletiva em tecidos-alvo; a morfologia interfere no comportamento fluidodinâmico; enquanto a carga e porosidade da superfície influenciam a internalização celular. Nesse cenário, observa-se um interesse crescente no desenvolvimento de nanopartículas de óxido de rutênio, impulsionado por seu potencial tecnológico em aplicações como catálise e liberação controlada de fármacos. (MEKUYE; ABERA, 2023).

Nesse contexto, foram sintetizadas e caracterizadas nanopartículas de rutênio funcionalizadas com um quimioterápico já utilizado em LMC (dasatinibe) a fim de não ser

reconhecido pelos mecanismos de resistências celular. melhorar suas características de seletividade e resistência celular.

### **1.1. Objetivo geral**

Este trabalho teve como objetivo preparar dispositivos para direcionar um medicamento antitumoral às células cancerosas. Mais especificamente, realizar a síntese e caracterização de nanopartículas de RuO<sub>2</sub> e subsequente funcionalização com o dasatinibe, além de realizar estudos de citotoxicidade em células de leucemia mieloide crônica.

### **1.2. Objetivos específicos**

Objetivou-se a síntese de nanopartículas de óxido de rutênio(IV) com um inibidor da proteína Abl visando-se obter um novo agente para o tratamento de leucemia mieloide crônica. Os objetivos específicos foram: i) síntese e caracterização de nanopartículas de RuO<sub>2</sub>; ii) funcionalização das RuO<sub>2</sub>-Nps com o dasatinibe; iii) caracterização físico-química das RuO<sub>2</sub>-das-Nps. Estudo do efeito dos dispositivos preparados em células de LMC.

### **1.3. Justificativa**

O câncer é uma das principais causas de morte por doenças. O tratamento do câncer com agentes quimioterápicos geralmente é acompanhado do aparecimento de resistência celular além de efeitos secundários indesejáveis. Uma estratégia de tratamento é ter por alvo de ação proteínas implicadas no crescimento e sobrevivência das células cancerosas. A introdução dos agentes inibidores de tirosinases — os TKIs — no tratamento de leucemias resultou em altas taxas de remissão e prolongou a sobrevida dos pacientes. Mais especificamente, os TKIs direcionados à proteína tirosinase Abl são os medicamentos de escolha no tratamento da leucemia mieloide crônica. Infelizmente, a disseminação de resistência aos medicamentos atualmente em uso e os efeitos colaterais provocados fazem com que seja de extrema importância desenvolver novos quimioterápicos que possuam amplo espectro de ação, apresentem menos efeitos colaterais e, ao mesmo tempo, que sejam ativos em linhagens celulares resistentes.

A hipótese a ser testada é a de que a funcionalização de nanopartículas metálicas com conhecida atividade antitumoral a ligantes que tenham por alvo proteínas específicas em células cancerosas conduza a quimioterápicos mais seletivos e mais ativos. Esses agentes seriam

seletivos por serem direcionados a células cancerosas e não às normais e mais ativos por serem bifuncionais ao carregar um íon metálico antitumoral.

#### **1.4. Estrutura da dissertação**

Diante do exposto, a presente dissertação está dividida em seções delineadas da seguinte forma: na primeira seção traz-se a introdução destinada à caracterização do tema investigado, da questão investigada e dos objetivos da pesquisa; na segunda seção apresentam-se os princípios teóricos que envolvem a pesquisa em contextos importantes para o desenvolvimento do trabalho tomados como referência para a pesquisa; na terceira seção apresenta-se o delineamento metodológico e informações sobre a coleta de dados por meio das análises realizadas; na quarta seção são apresentados os resultados, a análise e a discussão; por fim, na última seção é apresentada a conclusão da pesquisa. Por fim, são citadas as referências bibliográficas.

## 2. CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DA LITERATURA

### 2.2. Leucemia Mielóide Crônica

A leucemia mieloide crônica (LMC) é um tipo de câncer hematológico originado pela fusão dos genes BCR e ABL1, que gera uma tirosina quinase hiperativa. Essa alteração desencadeia a multiplicação excessiva das células progenitoras mieloides. O principal indicativo molecular da doença é o cromossomo Filadélfia, resultado de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22. A proteína BCR-ABL, com atividade tirosina quinase anômala, promove sinais intracelulares irregulares, desregulando mecanismos de controle do ciclo celular e de apoptose, o que leva à multiplicação descontrolada de células malignas. (CORTES; PAVLOVSKY; SAUBELE, 2021; MINCIACCHI; KUMAR; KRAUSE, 2021).

Atualmente, o tratamento padrão para a LMC envolve inibidores da tirosina quinase ABL, como o imatinibe, inibidor de primeira classe. Porém, uma das principais causas de resistência é o surgimento de mutações pontuais no domínio da quinase BCR-ABL, que dificultam a eficácia de ligação do imatinibe. O dasatinibe, inibidor de segunda classe, avançou significativamente a eficácia do tratamento por inibir a proteína de fusão BCR-ABL de forma mais eficaz do que o imatinibe. O dasatinibe foi projetado para se ligar às conformações ativas e inativas da quinase BCR-ABL, proporcionando um espectro de inibição mais amplo. O dasatinibe é particularmente eficaz em pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe. Demonstrou eficácia contra muitas das mutações BCR-ABL que conferem resistência ao imatinibe, embora não seja eficaz contra a mutação T315I. Essa mutação é referente a uma troca de aminoácido na posição 315 da proteína BCR-ABL1, onde uma treonina (T) é substituída por isoleucina (I). Essas mutações tornam o desafio clínico cada vez maior. Por essa razão, há uma demanda crescente por terapias alternativas que superem os novos obstáculos (KORASHY; RAHMAN; KASSEM, 2014) (SHAMMAS et al., 2025).

No Brasil, entre 1979 e 2022, foram registrados 97.550 óbitos por leucemias mieloides (Leucemia Mielóide Crônica e Leucemia Mielóide Aguda). A proporção de mortes por Leucemia Mielóides em relação ao total de óbitos por cânceres reduziu-se em 19,57%, passando de 1,84% para 1,48%. A redução relativa da participação das LM nas mortes por câncer tornou-se evidente após 2003; contudo, em termos absolutos, verificou-se crescimento expressivo dos

óbitos, com aumento de 106,8% entre 1982 e 2002, 50% entre 2002 e 2022 e 210% no período de 1982 a 2022 (MANTOVANI et al., 2024).

Apesar da diminuição proporcional, o elevado número absoluto de óbitos evidencia a relevância das LM como problema de saúde pública. Nesse contexto, novas pesquisas e novas perspectivas de tratamento para ampliar o sucesso terapêutico são fundamentais.

### 2.3. Complexos de rutênio para tratamento de câncer

Medicamentos à base de platina, como a cisplatina, têm sido usados há muitos anos no tratamento do câncer devido à sua eficácia terapêutica contra alguns tipos de cânceres como pulmão, fígado, ovário e mama (HAN. Y. et al, 2018). Infelizmente, após um certo número de tratamentos, uma resistência celular aparece provocando o fracasso da quimioterapia. Além disso, efeitos adversos como sobrecarga dos rins, náusea e vômito, também conduzem à descontinuação do uso em ambientes clínicos (RAJESWARAN.A et al, 2008). Esses resultados incentivaram a pesquisa por complexos de outros íons metálicos, sendo que complexos de rutênio têm ganhado destaque (SILVA-CALDEIRA et al., 2021); (MELO et al, 2019). Os complexos *trans*-[Ru(dmsO)(Im)Cl<sub>4</sub>][ImH] e *trans*-[Ru(Ind)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>][IndH] entraram em fase de ensaios clínicos, com testes realizados em tumores sólidos e hematológicos, incluindo pulmão, mama, cólon, próstata, ovário, melanoma e leucemias (ALESSIO; MESSORI, 2019). O rutênio possui algumas características interessantes que o torna uma alternativa ao uso de complexos a base de platina. Ru(II) e Ru(III) têm cinética de troca de ligantes semelhante à da Pt(II), o que confere alta estabilidade cinética e evita reações de equilíbrio rápido nos meios celulares. O rutênio parece se acumular preferencialmente em massas neoplásicas em vez de em tecidos normais, usando os receptores de transferrina para entrar nas células cancerosas. Complexos de rutênio apresentam elevada seletividade tumoral e menor toxicidade em comparação a metalofármacos clássicos, sendo atualmente investigados em estratégias de terapia combinada com fármacos alvo, com resultados promissores na superação da resistência tumoral (YUSOH et al., 2023; CLAVEL et al., 2014). No entanto, o mecanismo da ação antitumoral de compostos de rutênio ainda precisa ser melhor compreendido, e tanto o ADN como as proteínas constituem possíveis alvos (NAFFES, M ZIJIAN, G; 2014, SIMOVIĆ et al., 2019).

Apesar das propriedades antineoplásicas de complexos de rutênio, estudos na literatura sobre o uso de nanopartículas de rutênio visando o tratamento do câncer são escassos.

Mfengwasa e Sone sintetizaram nanopartículas de óxido de rutênio (RuONPs) e estudaram sua atividade em células de câncer de mama (linhagem MCF7). As RuONPs não apresentaram alta atividade citotóxica além de não terem sido seletivas para as células tumorais (MFENGWANA; SONE, 2023).

A utilização de nanopartículas nesse contexto mostra-se particularmente atrativa, uma vez que, suas propriedades físico-químicas como tamanho, morfologia, carga superficial e porosidade podem ser moduladas de forma precisa. Tais parâmetros influenciam diretamente sua biodistribuição: o tamanho afeta a acumulação seletiva em tecidos-alvo; a morfologia interfere no comportamento fluidodinâmico; enquanto a carga e porosidade da superfície influenciam a internalização celular. Diversas abordagens também têm sido investigadas para integrar complexos de rutênio em uma variedade de estruturas em nanoescala (KARATI et al., 2024).

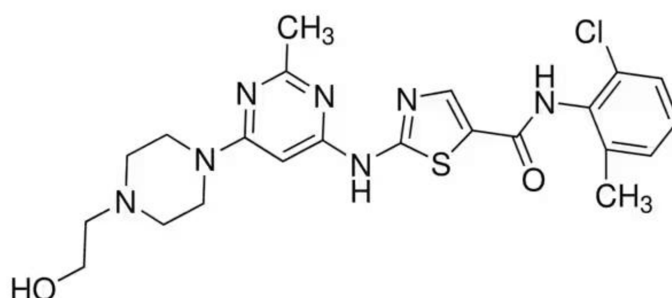
Além dos complexos, as nanopartículas também são muito estudadas como uma forma de melhorar a efetividade de tratamentos anticâncer. As nanopartículas quando ligadas a um medicamento funcionam como nanocarreadores melhorando sua dispersibilidade, protegendo o organismo da alta toxicidade e permitindo uma liberação controlada no local desejado. (KARRA; BENITA, 2012). O principal benefício dos sistemas de administração de medicamentos com NPs está na sua retenção de medicamentos melhorada. As NPs são projetadas especificamente para permitir uma liberação controlada do fármaco nas células cancerígenas, mantendo assim os benefícios do tratamento por uma duração prolongada. Essa liberação prolongada de fármaco elimina a necessidade de dosagem frequente, diminuindo, em última análise, a probabilidade de reações adversas e melhorando a adesão do paciente (BAJPAI et al., 2021).

#### **2.4. Dasatinibe**

O dasatinibe é um potente agente antileucêmico, que age inibindo a proteína BCR-ABL (Figura 1). Sua liberação para uso clínico se deu em 2007 pela ANVISA no Brasil e em 2010 pelo Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos. Geralmente é utilizado na fase crônica da doença ou quando algum outro tratamento prévio não surte mais efeito no paciente. Em estudos realizados, o composto se mostrou eficiente em 18 linhagens celulares diferentes que possuíam resistência ao imatinibe, o dasatinibe é um inibidor de tirosina-quinase que bloqueia a atividade das proteínas BCR-ABL e SRC ao competir com o ATP no sítio catalítico,

interrompendo vias de sinalização responsáveis pela proliferação e sobrevivência de células leucêmicas. (NEKOUKAR; MOGHIMI; SALEHIFAR, 2021) Apesar das vantagens do dasatinibe, também aparecem casos de resistência celular ao tratamento.

Figura 1: Estrutura do dasatinibe



## 2.5. Interação de compostos metálicos com proteínas

As proteínas não atuam de forma isolada nos organismos vivos, mas geralmente em associação, seja por meio de complexos metálicos ou de interações proteína-proteína. Os íons metálicos, além de modularem a atividade proteica, também participam da mediação dessas interações, dessa forma, contribuindo para a manutenção da homeostase dos metais em meio celular. Inicialmente, o estudo de complexos metálicos como agentes anticâncer estava voltado ao seu direcionamento ao ADN, contudo, as proteínas têm ganhado destaque como alvos de investigação. (WITKOWSKA; ROWIŃSKA-ŻYREK, 2019); (MEGGERS,2009).

Nanopartículas metálicas conjugadas a fármacos têm se mostrado promissoras na interação com proteínas, pois conseguem entregar a carga terapêutica diretamente aos locais-alvo por meio da ligação ligante-receptor. Esse direcionamento é especialmente relevante na terapia contra o câncer, já que permite eliminar células tumorais com maior especificidade, reduzindo os danos às células saudáveis vizinhas (GHOSH; PANICKER, 2021).

Após a inserção em meio biológico, as nanopartículas estabelecem uma interação inicial com proteínas (ou outras biomoléculas) presentes no meio, formando uma “coroa” em sua superfície (SAPTARSHI; DUSCHL; LOPATA, 2013). A cinética de ligação dessas proteínas depende de sua mobilidade. Segundo o efeito Vroman, a troca competitiva de proteínas na superfície de um material implantado ocorre quando diferentes proteínas se adsorvem com o tempo e são subsequentemente deslocadas por outras com maior afinidade pela superfície. Sendo assim, as proteínas mais móveis se ligam primeiro às nanopartículas, mas são

posteriormente substituídas por proteínas menos móveis, que apresentam maior afinidade pela superfície. Em nanopartículas funcionalizadas, essa afinidade varia de acordo com os grupos funcionais disponíveis nas moléculas do revestimento (FANG et al., 2006).

Uma vez ligadas às nanopartículas, as proteínas podem sofrer desnaturação de suas conformações nativas, portanto, impactando a regulação subsequente de interações proteína-proteína, a transdução de sinais celulares e a transcrição do ADN. A ligação às nanosuperfícies ocorre por meio de diferentes forças, como ligações de hidrogênio, forças de solvatação e interações de van der Waals (LUNDQVIST et al., 2008).

A coroa proteica é composta por duas camadas: a “coroa dura” e a “coroa mole”. A coroa dura pode persistir por algumas horas, enquanto a mole tem vida útil de apenas alguns minutos. Diversas proteínas podem adsorver na superfície das nanopartículas; em geral, a camada rígida permanece estável, mas a composição da camada mole se altera constantemente. Essa dinâmica decorre da cinética de adsorção e dessorção de cada proteína (MONOPOLI et al., 2011).



### 3. PARTE EXPERIMENTAL (METODOLOGIA)

Os procedimentos experimentais desse trabalho foram desenvolvidos e realizados no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no centro de microscopia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no Departamento de Física da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

A água utilizada nos experimentos foi destilada com o equipamento TKA DI 800/900 e posteriormente desionizada no equipamento de osmose reversa OS50 LX da marca Gehaka.

Todos os reagentes e solventes utilizados no presente trabalho foram de grau analítico, adquirido das marcas Sigma Aldrich ou Neon. A Tabela 1 apresenta informações sobre os reagentes e solventes utilizados nesse trabalho.

Tabela 1: Dados de reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais.

Reagente/Solvente	Fórmula Química	Marca/Lote
(III) Cloreto de rutênio	$\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	Sigma
		Aldrich/MK BX1980V
Dasatinibe	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$	Sigma
		Aldrich/0000348492
Dimetilsulfóxido	$\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$	Neon/63508
Brometo de potássio	KBr	PIKE
		Technologis/CAS#7758-02-03

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

## 3.1 MATERIAIS E REAGENTES

### 3.1.1 PREPARO DAS NANOPARTÍCULAS

Foram preparados dois materiais nanoparticulados: as nanopartículas de  $\text{RuO}_2$ , ou  $\text{RuO}_2\text{NPs}$ , e as nanopartículas de  $\text{RuO}_2$  contendo o ligante dasatinibe, ou  $\text{RuO}_2\text{NPs-das}$ .

### 3.1.2 $\text{RuO}_2\text{NPs}$

Cerca de 0,10 g de  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  foram dissolvidos em 50 mL de água (0,01 mol L<sup>-1</sup>). A mistura foi aquecida, sob agitação constante, em banho termostatizado, à temperatura de

40°C, por seis horas. As nanopartículas de RuO<sub>2</sub> ficaram estáveis em suspensão, sem aparente agregação. Após esse período, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente. As RuO<sub>2</sub>NPs foram separadas por centrifugação e lavadas por 5 vezes com água desionizada. Após durante quatro dias. A dissolução de RuCl<sub>3</sub> em solução aquosa, acima de pH 3, leva à formação de Ru(OH)<sub>3</sub>, que é subsequentemente oxidado a RuO<sub>2</sub> pelo O<sub>2</sub> contido na água (ZHANG, 2010). a última centrifugação, as RuO<sub>2</sub>NPs foram secadas em um dessecador com sílica-gel.

### **3.1.3 RuO<sub>2</sub>NPs-das**

A uma solução aquosa de RuCl<sub>3</sub> · x H<sub>2</sub>O (0,1030 g) foram adicionados 0,0025g de dasatinibe pré-dissolvido em 1mL de dmsO. A mistura foi aquecida em um banho de aquecimento termostaticado, à temperatura constante de 40°C, por seis horas. Após esse período, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente. No dia seguinte, a mistura foi aquecida novamente a 40°C, até a evaporação completa do solvente. O sólido obtido foi lavado com água desionizada para retirar o dmsO e outras impurezas. Esse procedimento foi repetido 10 vezes para garantir a purificação. Após a última centrifugação, as RuO<sub>2</sub>NPs-das foram secadas em um dessecador com sílica-gel durante quatro dias.

## **3.2 Estudos Espectroscópicos**

### **3.2.1 Espectroscopia de absorção na região ultravioleta-visível**

Os espectros na região ultravioleta-visível foram realizados com soluções de concentrações de 1µg/mL<sup>-1</sup> para RuO<sub>2</sub>NPs e para o RuO<sub>2</sub>NPS-das. Os espectros foram obtidos no espectrofotômetro UV-1900i da marca Shimadzu, na faixa de 700 a 250nm.

### **3.2.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho**

As amostras dos materiais RuO<sub>2</sub>NPs e RuO<sub>2</sub>NPs-das foram pastilhadas com KBr (brometo de potássio). Para fins comparativos, foi realizada também a análise de infravermelho do ligante dasatinibe. Os espectros de infravermelho foram obtidos através do equipamento FTIR IRSpirt da marca Shimadzu.

### **3.2.3 Espectroscopia de Fotoelétrons por Raios X**

As medidas de espectroscopia de fotoelétrons por raios X (XPS) foram realizadas no Laboratório de Física de Superfícies do Departamento de Física da UFMG, em colaboração com o Professor Roberto Paniago, utilizando dois sistemas: um sistema Escalab-XPS da Thermo Fisher Scientific usando Al- $\kappa\alpha$  (1486,6 eV), monocromatizado por um cristal gêmeo, e um espectrômetro SPECS usando Mg- $\kappa\alpha$  convencional (1253,6 eV). Suspensões aquosas das amostras foram depositadas em um suporte de silício e secadas em estufa a vácuo.

### **3.2.4 Dispersão dinâmica de luz e Potencial Zeta**

As análises foram realizadas em um equipamento Zetasizer ZS Nanoseries da marca Malvern Instruments, utilizando cubetas de poliestireno (DTS 0112), no laboratório de pesquisa do Professor Rubén Sinisterra do Departamento de Química da UFMG. A concentração utilizada nessa técnica para as duas amostras foi 1  $\mu\text{g/mL}$ , a fim de que fosse possível diminuir a turbidez da amostra. As amostras foram mantidas em um banho ultrassônico por 30 minutos para que pudessem estar o mais dispersas possíveis, evitando que quaisquer agregações do material interferissem na confiabilidade da medição de seu tamanho.

## **3.3 ANÁLISES TERMOGRAVIMÉTRICAS**

As análises foram realizadas, no Laboratório de Análise Térmica do Departamento de Química da UFMG, em um equipamento DTG-60H Shimadzu, utilizando cadinho de alumina, atmosfera de ar sintético ( $100 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ .

## **3.4 ANÁLISES MICROSCÓPICAS**

### **3.4.1 Microscopia eletrônica de transmissão**

As análises foram realizadas no Centro de Microscopia da UFMG no Microscópio Eletrônico de Transmissão Tecnai G2-20 - FEI SuperTwin 200 kV. Foram obtidas imagens dos materiais produzidos nesse trabalho e sua composição química através da análise de espectroscopia de energia dispersiva (EDS) também realizado nesse mesmo equipamento.

### 3.5 ANÁLISES DE DIFRAÇÃO

#### 3.5.1 Difração de raios X (DRX)

As medidas de raios X de pó foram realizadas em um equipamento XRDynamic 500 da marca Anton Paar, equipado com um tubo de raios X  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ), no Departamento de Química da UFMG. As amostras sólidas foram depositadas em suporte próprio os dados foram coletados usando a geometria de Bragg–Brentano na faixa de  $4\text{-}80^\circ$  ( $2\theta$ ) com incremento de  $0,0200^\circ$ .

#### 3.6 Atividade citotóxica em células de leucemia mieloide crônica – linhagem K562

A atividade citotóxica dos nanomateriais foi avaliada em células da linhagem K562, adquiridas no Banco de Células do Rio de Janeiro. As células foram cultivadas em meio RPMI 1640 contendo L-glutamina, suplementado com 1% de antibiótico e 10% de soro fetal bovino, sendo mantidas a  $37^\circ\text{C}$  em uma atmosfera umidificada e com 5% de  $\text{CO}_2$ .

A citotoxicidade dos nanomateriais foi determinada pela concentração capaz de inibir em 50% o crescimento celular ( $\text{CI}_{50}$ ).

Para o ensaio,  $1 \times 10^5$  células  $\text{mL}^{-1}$  foram incubadas por 72 h na ausência e presença de concentrações crescentes dos nanomateriais testados e do dasatinibe livre. Após o período de incubação, as células foram contadas e a porcentagem de inibição do crescimento celular foi determinada. A viabilidade celular foi verificada com o corante azul de Tripán. Os valores de  $\text{CI}_{50}$  foram determinados a partir do gráfico de dose-resposta com auxílio do software OriginPro 2026, utilizando-se um ajuste sigmoidal (Boltzmann).

Esses estudos foram feitos em colaboração com a doutoranda Júlia R.L. Silva.

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

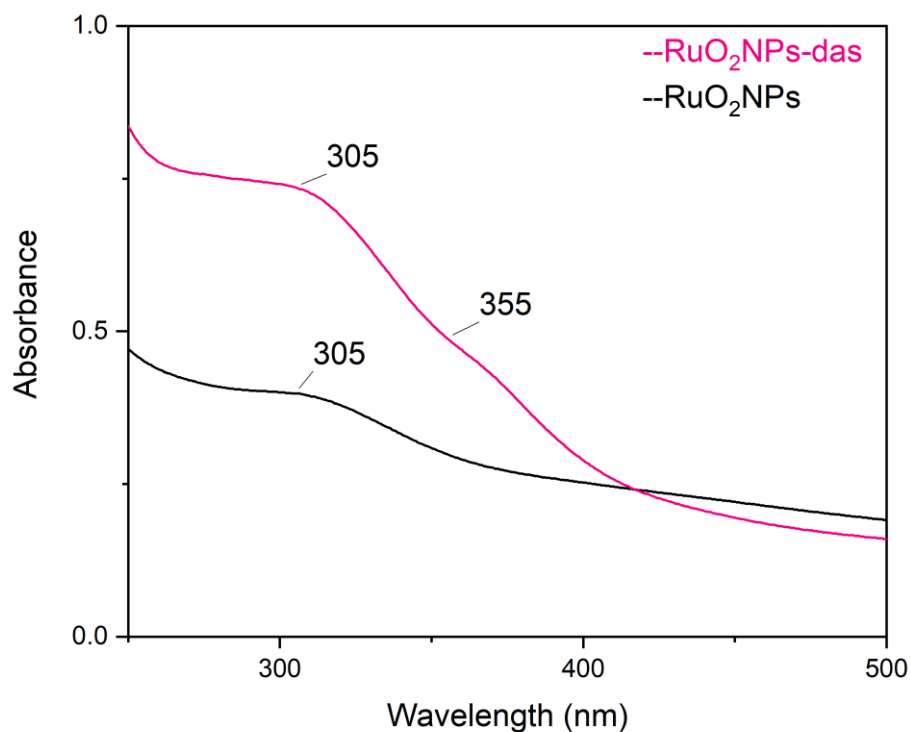
### **4.1 PREPARO DOS MATERIAIS**

Os materiais se mantiveram estáveis em suspensão, sem separação visível de diferentes fases ou distinção do meio aquoso e do material nanoparticulado a olho nu.

#### **4.1.1 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível (UV-VIS)**

Foram obtidos espectros na região do UV-Vis tanto das nanopartículas de óxido de rutênio(IV) ( $\text{RuO}_2\text{NPs}$ ) quanto das nanopartículas de óxido de rutênio(IV) com dasatinibe ( $\text{RuO}_2\text{NPs-das}$ ), para se avaliar o efeito da adição do dasatinibe às  $\text{RuO}_2\text{NPs}$

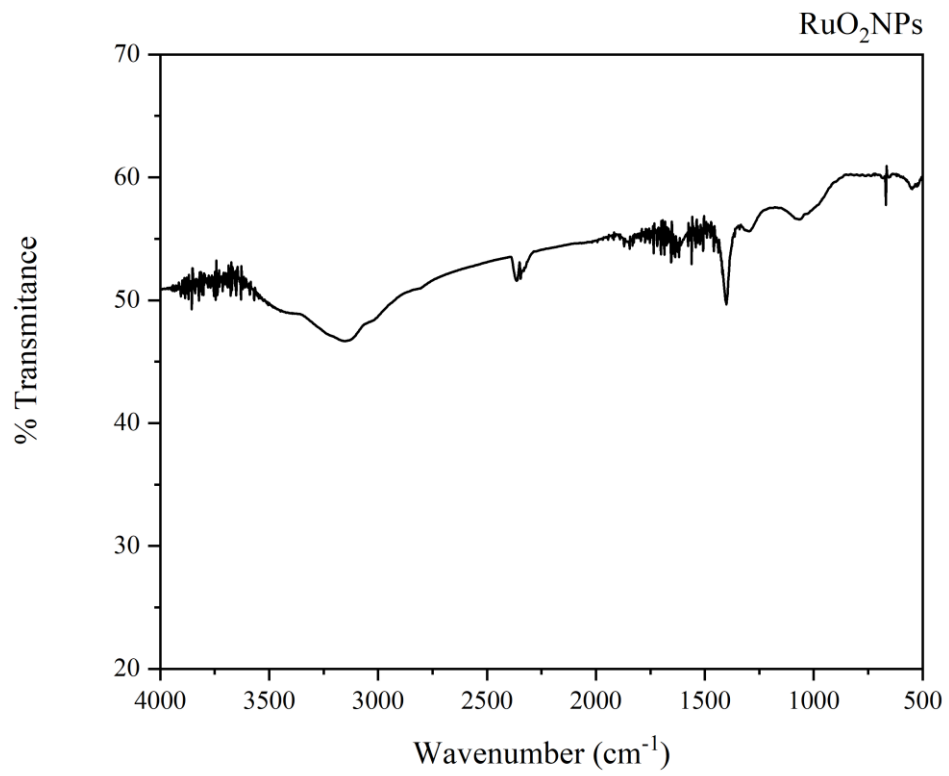
Ambas as amostras apresentaram um máximo de absorção em 305 nm, como observado na figura 2. No espectro das nanopartículas funcionalizadas com o dasatinibe, o aparecimento de um ombro em torno de 355 nm, ausente nas  $\text{RuO}_2\text{NPs}$ , confirma a presença do ligante no material. O dasatinibe livre possui um máximo de absorção em 330 nm (GOWRI SANKAR, D. et al, 2009).

Figura 2: Espectro de absorção molecular na região UV-Visível em concentração de 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 

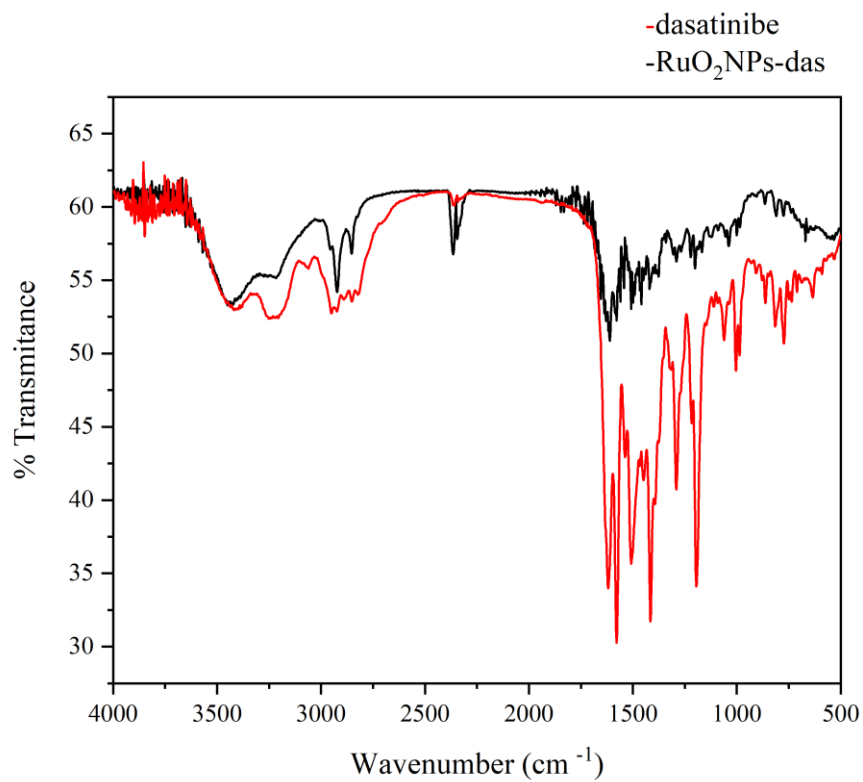
Fonte: Elaborado pela autora (2025).

#### 4.1.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais foram obtidos em pastilhas de KBr. Para fins comparativos, uma amostra do ligante utilizado na fabricação das nanopartículas conjugadas, também foi analisada, para verificar a possível semelhança dos espectros vibracionais, o que é um indício da incorporação do ligante ao material. Na figura 3, está representado o espectro de infravermelho obtidos das RuO<sub>2</sub>NPs, na figura 4 estão representados os espectros obtidos das RuO<sub>2</sub>NPs-das e o dasatinibe livre.

Figura 3: Espectro vibracional (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ ) dos compostos  $\text{RuO}_2\text{NPs}$ 

Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 4: Espectro vibracional (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ ) das RuO<sub>2</sub>NPs-das e dasatinibe

Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Na Tabela 2 estão indicados os valores das bandas de absorção no IV e suas atribuições.



Tabela 2: Frequências de vibração na região do infravermelho (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ ) dos compostos

RuO <sub>2</sub> NPs, RuO <sub>2</sub> NPs-das, e dasatinibe			
RuO <sub>2</sub> NPs	RuO <sub>2</sub> NPs-das	Dasatinibe	Atribuição
-	3424	3416	$\nu$ N-H
-	3218	3234	$\nu$ O-H
3143	-	-	$\nu$ O-H
	2914	2930	$\nu$ C-H
	1609	1620	$\nu$ C=O
	1580	1577, 1416	$\nu$ C=N
-	1507, 1458	1512, 1451	$\nu$ C=C
-	864	862	$\nu$ C-H
	774, 667	774, 633	$\nu$ C-Cl
547	537	-	$\nu$ Ru-O

Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Segundo Lópes-Lorente e Mizaikoff (2016) a espectroscopia na região do infravermelho pode ser utilizada para identificar ligantes ligados à superfície de nanopartículas. Isso é possível devido a cada ligante possuir vibrações moleculares características que podem ser reconhecidas no espectro obtido através dessa técnica. O FTIR é uma técnica analítica essencial para caracterização química, permitindo diferenciar nanopartículas com ou sem ligantes pela presença (ou ausência) de bandas específicas de ligantes.

O espectro do dasatinibe apresenta bandas largas em 3234  $\text{cm}^{-1}$  e 3416  $\text{cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos  $\nu$ (O-H) e  $\nu$ (N-H), respectivamente. Em 2930  $\text{cm}^{-1}$  está a banda referente ao estiramento das alquilas  $\nu$ (C-H) da estrutura do ligante. Nas regiões de energia intermediária destaca-se a banda de estiramento  $\nu$ (C=O) da carbonila da amida em 1620  $\text{cm}^{-1}$ . As vibrações de anéis heteroaromáticos presentes na estrutura do ligante, como um anel pirimidínico substituído, possuem certa complexidade em serem atribuídas devido a origem complexa que envolvem os sobretons e combinações de diferentes tipos de vibração. O estiramento  $\nu$ (C=N) pode ser observado em duas bandas intensas em 1577-1416  $\text{cm}^{-1}$ , já o estiramento  $\nu$ (C=C) se apresenta nas bandas em 1535-1451  $\text{cm}^{-1}$ . O dasatinibe apresenta um anel tiazol em sua estrutura, o estiramento  $\nu$ (C=N) aparece em 1508  $\text{cm}^{-1}$ . Por fim, o estiramento  $\nu$ (C-Cl) surge em 774  $\text{cm}^{-1}$ . A incorporação do dasatinibe nas nanopartículas é evidenciada pela presença das bandas do ligante no espectro das RuO<sub>2</sub>NP-das.

A incorporação das nanopartículas no ligante dasatinibe são evidenciadas através das bandas do ligante que se mostram em comprimentos de onda próximos do ligante sozinho, além disso, a banda em  $547\text{ cm}^{-1}$  presente nas nanopartículas conjugadas com dasatinibe (RuO<sub>2</sub>NPs-das), está presente em  $545\text{ cm}^{-1}$  nas nanopartículas de rutênio (RuO<sub>2</sub>NPs), indicando a ligação entre Ru-O (MINK, J. et al,1995), característica do óxido de rutênio, sintetizado em nanopartículas neste trabalho.

No espectro das RuO<sub>2</sub>NPs observa-se uma banda em  $545\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento Ru-O (MINK, J. et al,1995). Essa absorção desloca-se para  $547\text{ cm}^{-1}$  nas nanopartículas conjugadas com o dasatinibe (RuO<sub>2</sub>NPs-das),

As demais bandas observadas no espectro i.v. das nanopartículas de óxido de rutênio(IV) (RuO<sub>2</sub>NPs) provêm de moléculas de água adsorvidas na superfície do material.

#### 4.1.3 Espectroscopia de Fotoelétrons de raios X (XPS)

A caracterização química da superfície foi realizada por espectroscopia de fotoelétrons em dois sistemas: um sistema Escalab-XPS da Thermo Fisher Scientific usando Al- $\alpha$  (1486,6 eV), monocromatizado por um cristal gêmeo, e um espectrômetro SPECS usando Mg- $\alpha$  convencional (1253,6 eV). As amostras RuO<sub>2</sub>NPs, RuO<sub>2</sub>NPs-das foram montadas em fita de carbono de acordo com o procedimento padrão. O diâmetro do ponto de raios X foi de aproximadamente 400 micrômetros e foi empregada compensação de carga. Os espectros de varredura foram obtidos com energia de passagem de 50 eV e os de alta resolução (varreduras estreitas) com energia de 20 eV.

Na técnica de espectroscopia de fotoelétrons de Raios X os elementos presentes na superfície do material analisado são caracterizados pela energia de ligação dos seus picos fotoelétricos. Os níveis de energia no processo de fotoemissão são quantizados, há uma distribuição de energia cinética relativa às camadas eletrônicas do átomo que foi fotoionizado, possibilitando a diferenciação entre átomos da superfície do material analisado (RIBEIRO, E.S et al, 2018).

A superfície das nanopartículas RuO<sub>2</sub>NPs é composta de óxido de rutênio(IV), o que é evidenciado pela presença de oxigênio (O1s) e principalmente devido às posições dos picos de rutênio (Ru3p<sub>1/2</sub> em 485.5eV, e Ru3p<sub>3/2</sub> em 463.2 eV).

O espectro de C1s da amostra de RuO<sub>2</sub>NPs tem superposição com os picos de Ru3d (3d<sub>3/2</sub> e 5/2), presentes em 281.6 eV (Ru 3d<sub>5/2</sub>) e em 285.8 eV (3d<sub>3/2</sub>), que estão em excelente

concordância com os resultados encontrados na literatura para nanomateriais de óxido de rutênio(IV), onde  $3d_{5/2}$  e  $Ru\ 3d_{3/2}$  aparecem em 281.5 e 285.7 eV (SARKAR et al., 2022). A contribuição de C1s nessa região espectral nas  $RuO_2$ NPs é pequena pois aparecem estes dois picos de Ru3d mencionados que se devem às impurezas de carbono.

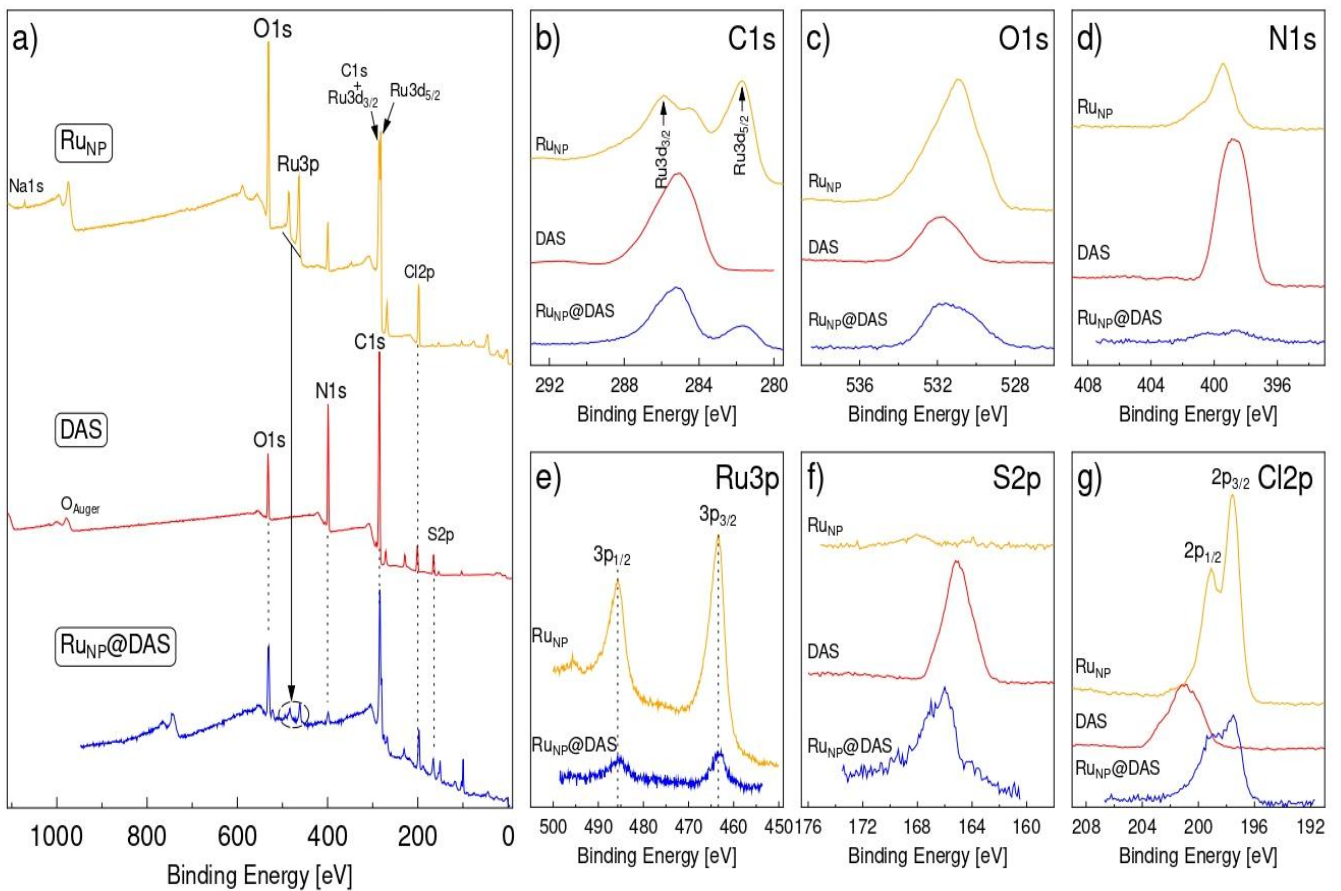
Os picos C1s nas amostras de dasatinibe e  $RuO_2$ NPs-das são mais intensos e se devem ao carbono nas moléculas de dasatinibe. Os picos de  $Ru3d_{3/2}$  e  $Ru3d_{5/2}$  no material  $RuO_2$ NPs-das estão bem atenuados, como é possível observar com o auxílio da figura 5. O XPS é uma técnica de análise de superfície, analisando apenas cerca de 2 nanômetros, o que está por baixo fica bem atenuado.

Nas amostras do ligante livre e nas  $RuO_2$ NPs-das, o pico C1s se refere ao carbono do dasatinibe. Na amostra do dasatinibe, o pico N1s está próximo a 398 eV, certamente relacionado à molécula com 7 átomos de nitrogênio na sua estrutura.

A amostra de  $RuO_2$ NPs, não contém enxofre, diferente das amostras de  $RuO_2$ NPs-das e do dasatinibe, o que indica uma incorporação do ligante, ambas com S2p em  $(164.0 \pm 0.2)$  eV. As amostras de  $RuO_2$ NPs-das e a amostra do ligante dasatinibe possuem cloro na sua superfície, proveniente da estrutura do próprio ligante, energia por volta de 199 eV.

As nanopartículas apresentam  $Ru3p_{1/2}$  e  $Ru3p_{3/2}$  em 485.5 eV e 463.2 eV, respectivamente, devido ao óxido de rutênio(IV) em ótima concordância com a literatura (AFTABUZZAMAN et al., 2019); (PARK, et al 2009).

Nas nanopartículas  $RuO_2$ NPs-das a intensidade dos picos Ru3p cai para 1/6 (0.16) da intensidade da amostra  $RuO_2$ NPs. Considerando o livre caminho médio do elétron, foi calculada uma espessura de aproximadamente  $(2.5 \pm 0.5)$  nm de dasatinibe.

Figura 5: Espectros de energia XPS dos compostos RuO<sub>2</sub>NPs, RuO<sub>2</sub>NPs-das e dasatinibe

Fonte: Elaborada por Roberto Paniago

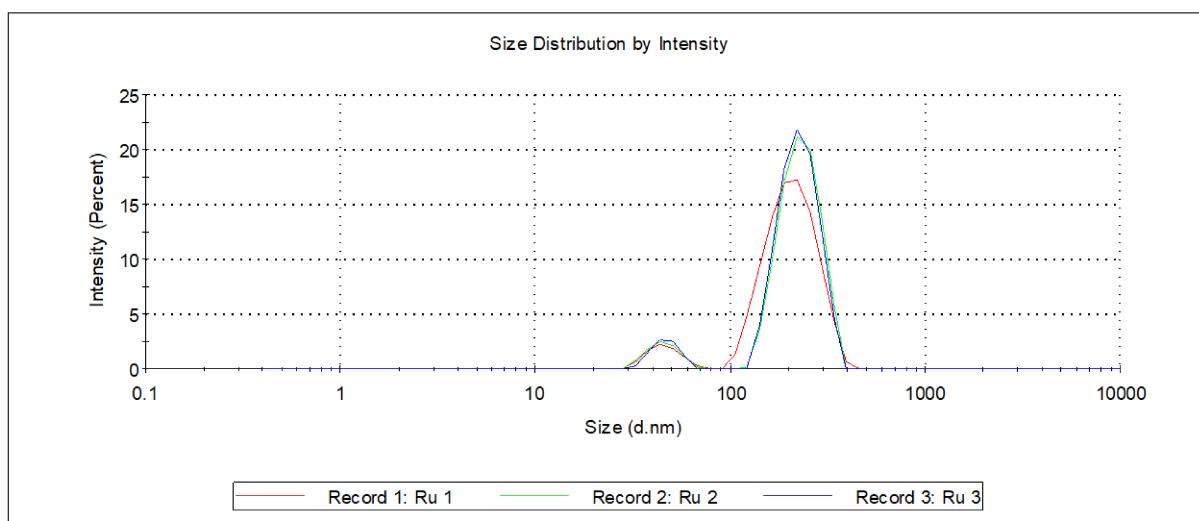
#### 4.1.4 Espectroscopia de espalhamento dinâmico de luz (DLS) e Potencial Zeta(ZP)

A carga superficial e o tamanho das partículas são dois fatores muito importantes para uma série de efeitos biológicos das NPs, incluindo captação celular, toxicidade e dissolução. DLS (dispersão dinâmica de luz), também conhecida como espectroscopia de correlação de fótons ou espalhamento de luz quase elástico e ZP (potencial zeta) surgiram como técnicas simples e executáveis em ambientes laboratoriais comuns para investigar o tamanho (hidrodinâmico) e a carga superficial de NPs, respectivamente. A espectroscopia de espalhamento dinâmico de luz, em inglês, Dynamic Light Scattering (DLS) é uma técnica de análise espectroscópica não destrutiva que permite medições correspondentes à intensidade da luz espalhada pelas nanopartículas e tamanho das partículas suspensas em um líquido de 1 a 1000 nm (FAN, X.; ZHENG, W.; SINGH, D. J.; 2014).

As partículas suspensas em um líquido ficam sob ação do movimento browniano, movimento esse que se caracteriza por ser um movimento aleatório de partículas suspensas em fluido (podendo ser em estado líquido ou gasoso) (EINSTEIN, 1905). Tipicamente, a medição do DLS baseia-se no princípio do efeito Doppler, que afirma que a frequência da luz espalhada por uma partícula é deslocada dependendo da velocidade da partícula. Partículas pequenas se movem mais rapidamente no meio do que partículas grandes, resultando em um sinal de intensidade variável mais rápido. O DLS mede o tempo característico das variações na intensidade espalhada que depende do coeficiente de difusão das partículas (JIA, *et al.* 2023).

Na figura 6, é observado o espectro obtido através da análise de DLS das nanopartículas de óxido de rutênio(IV) ( $\text{RuO}_2\text{NPs}$ ). As nanopartículas de óxido de rutênio(IV) apresentaram tamanho médio de 290 nm, maior do que as nanopartículas de óxido de rutênio(IV) funcionalizadas com o dasatinibe, 209 nm (Figura 7). A ausência de revestimentos ou ligantes resulta em menor estabilidade coloidal, o que aumenta a propensão à aglomeração devido à ausência de barreiras eletrostáticas suficientes para evitar que as partículas atraiam umas às outras (ZHANG, 2014).

Figura 6: DLS  $\text{RuO}_2\text{NPs}$

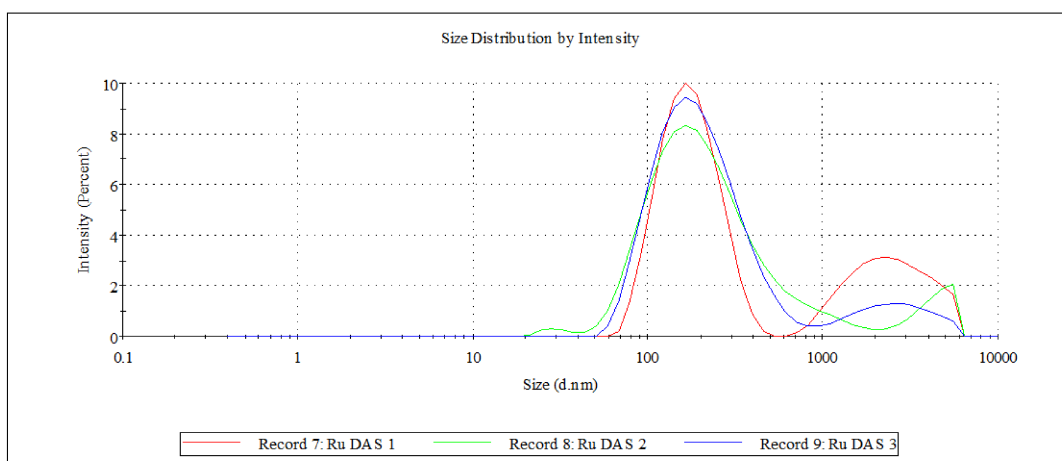


Fonte: software Zetasizer

O tamanho médio das partículas pela técnica de DLS se mostrou maior do que o observado nas análises de microscopia de transmissão, isso se deve ao ambiente em que as análises foram realizadas. Cada técnica analítica pode refletir distintas propriedades físicas do sistema particulado. Em amostras polidispersas, uma distribuição baseada na contagem

numérica como a obtida por microscopia eletrônica de transmissão tende a indicar tamanhos médios menores do que uma distribuição baseada na intensidade de espalhamento como a fornecida por DLS. Isso ocorre porque o DLS é mais sensível a partículas maiores que espalham mais luz. Em sistemas como coloides metálicos recobertos com diferentes ligantes, o tamanho medido por DLS, corresponde ao tamanho efetivo de uma partícula em solução, considerando não só o núcleo, mas também camadas associadas, como solventes, íons, surfactantes e diferentes tipos de ligantes. Essa medida é obtida através do diâmetro hidrodinâmico que engloba todas as características citadas. Em suma, o DLS analisa o tamanho de partículas englobando tanto o núcleo metálico quanto a camada de ligante adicionado. Já técnicas como a microscopia eletrônica de transmissão detectam preferencialmente o núcleo denso, resultando em medidas menores (JIA, *et al.* 2023). Esses resultados sugerem que as nanopartículas de RuO<sub>2</sub> estejam incorporadas ao ligante dasatinibe nas RuO<sub>2</sub>NPs-das, onde o tamanho médio das nanopartículas ficou em torno de 209 nm, como ilustra a figura 7.

Figura 7: DLS RuO<sub>2</sub>NPs-das



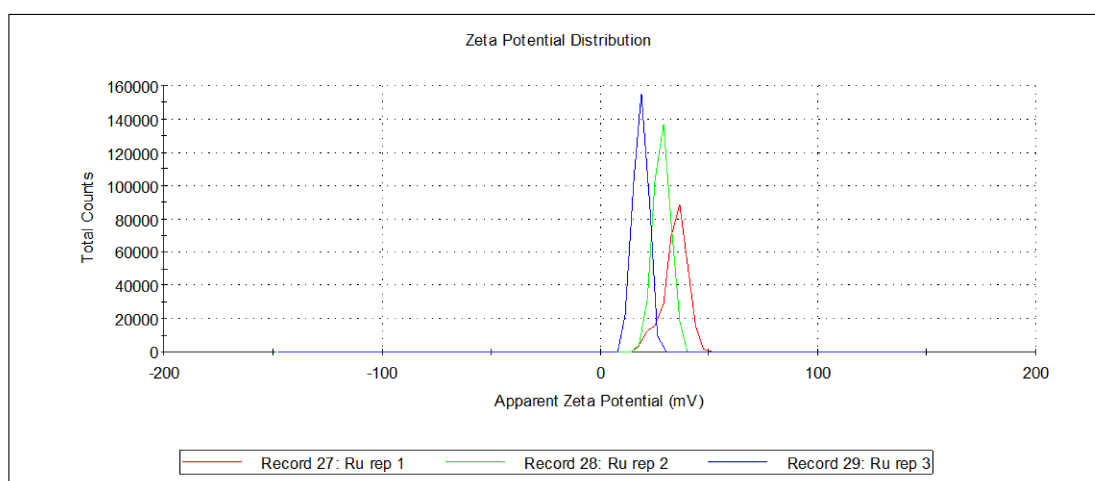
Fonte: software Zetasizer

A estabilidade de suspensões com nanopartículas pode ser complexa, especialmente devido a variações na carga superficial das partículas. A estabilidade coloidal pode ser avaliada por meio do potencial Zeta, obtido pela mobilidade eletroforética. O potencial Zeta reflete as interações entre partículas e com o meio, sendo uma ferramenta útil para prever a tendência de agregação e compreender o comportamento coletivo em dispersões coloidais (MIDEKESSA, G. *et al.*, 2020).

Kamble *et al.* (2022) propuseram que suspensões com potencial zeta entre  $\pm 30$  e  $\pm 40$  apresentam estabilidade moderada. Suspensões com potencial menor que  $\pm 30$  mV sendo de baixa estabilidade. Como é possível observar na figura 8 o potencial zeta das nanopartículas de

óxido de rutênio(IV) na ausência do dasatinibe alcançou o valor médio de +18,8 mV, o que está de acordo com o espectro obtido por DLS, demonstrando menor estabilidade das nanopartículas sem o composto orgânico e tendo maior tendência de agregação por falta de impedimentos eletrostáticos e/ ou estéricos.

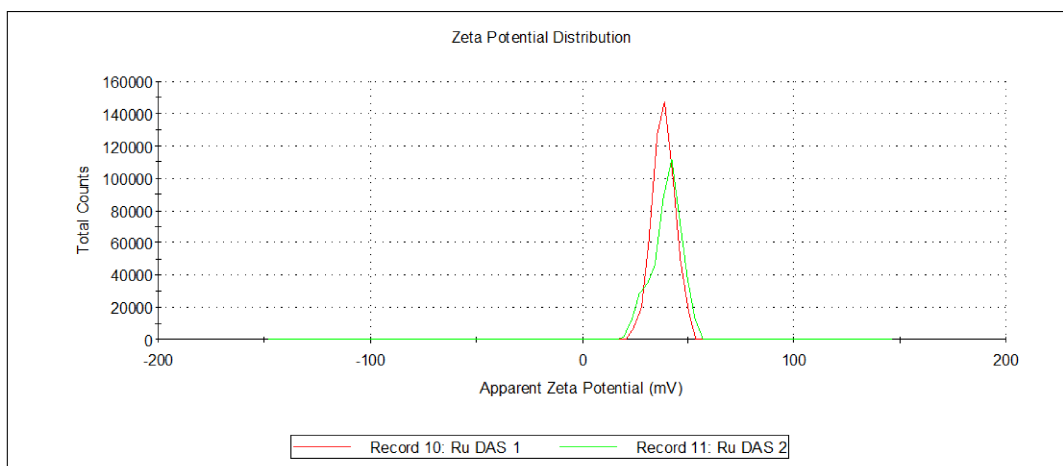
Figura 8: Potencial zeta RuO<sub>2</sub>NPs



Fonte: software Zetasizer

O potencial Zeta medido para as NPs RuO<sub>2</sub>NPs-das, que pode ser observado na figura 9, atesta maior estabilidade da suspensão das nanopartículas contendo o dasatinibe do que as nanopartículas de RuO<sub>2</sub>, com o valor de +39,8 mV. De acordo com esse resultado está o fato de que aumentando-se o pH das soluções, as RuO<sub>2</sub>NPs começam a se aglomerar em pH 3,5 e as RuO<sub>2</sub>NPs-das, em pH 8.

Esses resultados indicam a ligação entre as nanopartículas de óxido de rutênio(IV) com o dasatinibe e a estabilidade do sistema.

Figura 9: Potencial zeta RuO<sub>2</sub>NPs-das

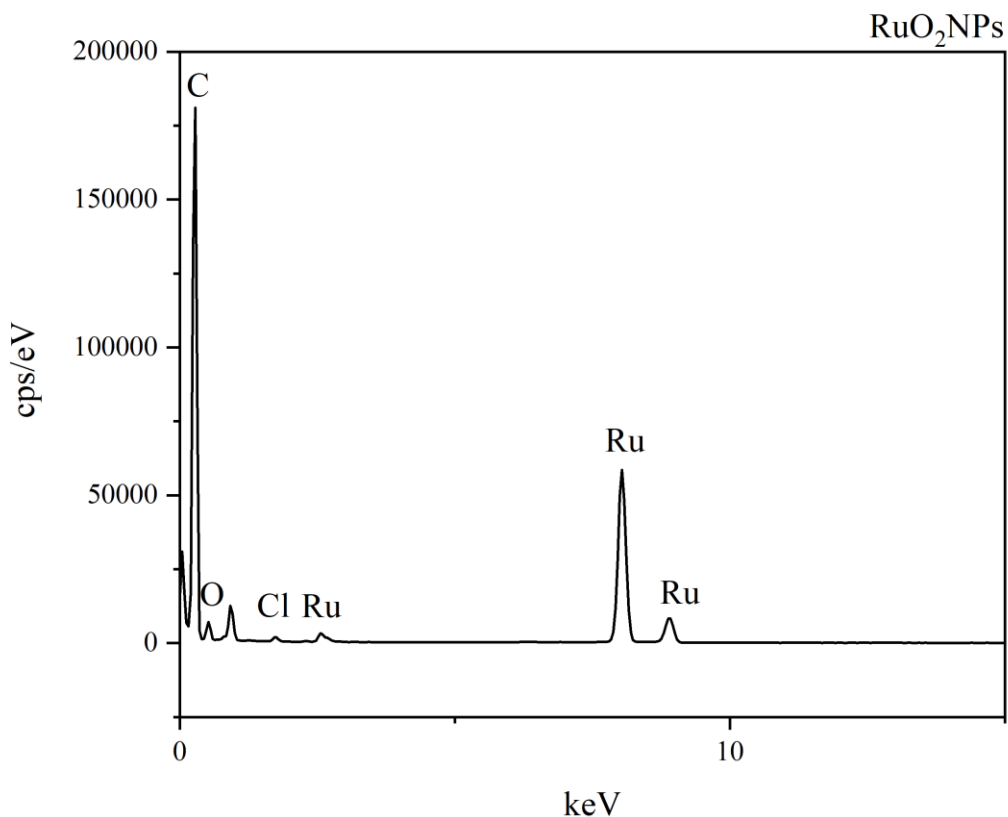
Fonte: software zetalyzer

#### 4.1.5 Espectroscopia de energia dispersiva (EDS)

Técnicas espectroscópicas são amplamente utilizadas para análises elementares por meio de detectores acoplados a microscópios eletrônicos. Dentre elas, destaca-se a espectroscopia de dispersão de energia de raios X (EDS), que por sua vez, identifica os raios X emitidos pela amostra em resposta à interação com o feixe de elétrons incidente. Essa técnica é largamente empregada na identificação da composição química de diversos materiais, permitindo tanto a análise pontual quanto o mapeamento da distribuição de elementos em áreas específicas da amostra (SCIMECA et al., 2018).

A partir do microscópio eletrônico de transmissão (MET), também foi realizada a análise de Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS) que possibilitou a identificação dos elementos contidos nas amostras. No espectro de EDS das RuO<sub>2</sub>NPs (figura 10) há a presença predominante do oxigênio e de rutênio, o que condiz com os resultados da análise de XPS sobre a sua composição. O carbono presente pode ser atribuído à grade utilizada para preparo da amostra.

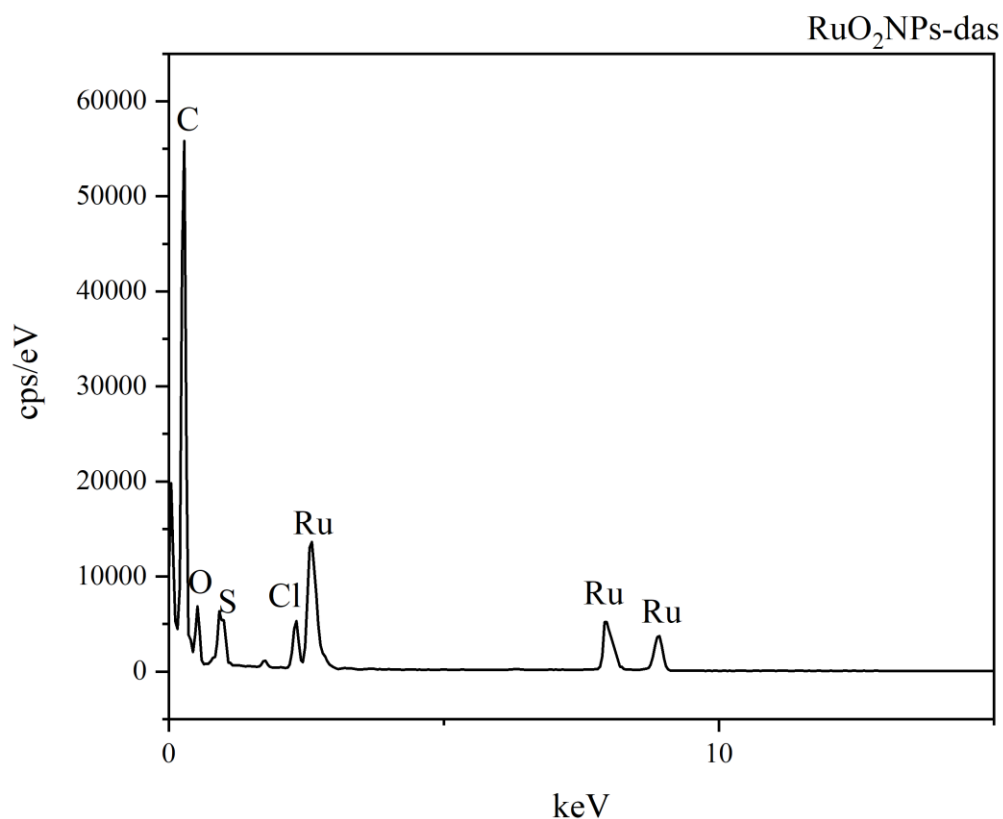


Figura 10: EDS obtido da de RuO<sub>2</sub>NPs

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Corroborando com o resultado obtido na análise de XPS, a diferente composição elemental das RuNPs-das quando comparada às nanopartículas sem a presença do ligante na síntese (RuO<sub>2</sub>NPs) evidenciam a funcionalização das nanopartículas com o dasatinibe. Na figura 11, é possível verificar a presença de carbono (C), oxigênio (O), enxofre (S) e rutênio (Ru), no espectro de EDS obtido das nanopartículas conjugadas com dasatinibe (RuO<sub>2</sub>NPs-das).

Não foi possível, no entanto, determinar com precisão qual fração do carbono detectado se origina do ligante e qual porcentagem seria da grade de carbono utilizada para montagem da amostra. O pico de Nitrogênio, se sobrepõe ao pico de Carbono, impossibilitando a sua visualização. O resultado do EDS condiz com os resultados obtidos na técnica de XPS, indicando a diferença de composição entre os dois nanomateriais sintetizados, confirmando que foi realizada com sucesso a conjugação das nanopartículas com o ligante.

Figura 11: Gráfico de EDS obtido da amostra de RuO<sub>2</sub>NPs-das

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

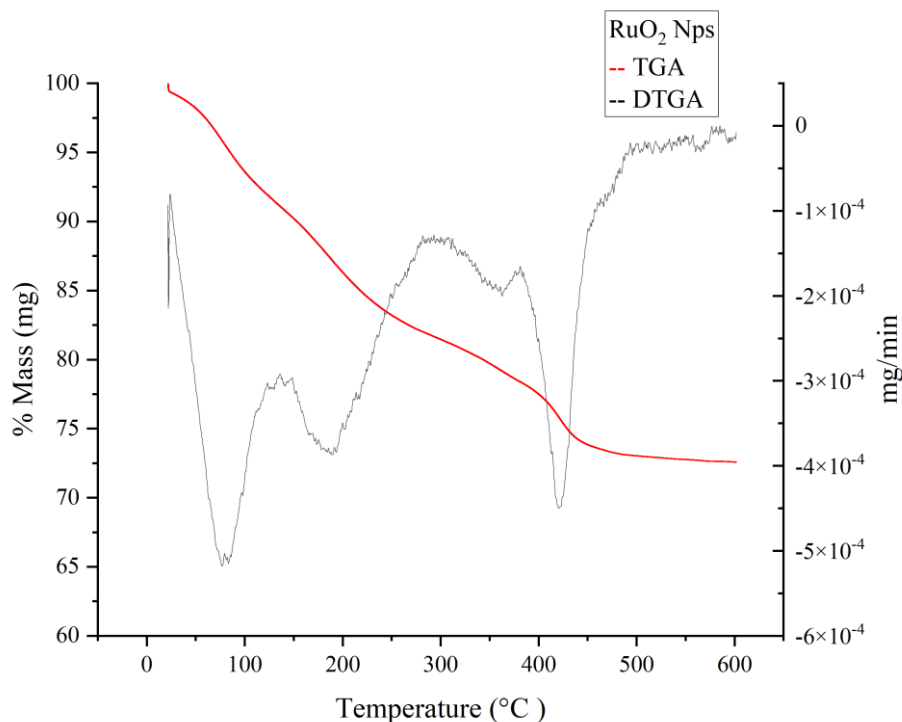
## 4.2. Análises Termogravimétricas

### 4.2.1 Termogravimetria

Amostras dos dois materiais nanoparticulados (RuO<sub>2</sub>NPs, RuO<sub>2</sub>NPs-das) foram submetidas à análise termogravimétrica, com as condições descritas no tópico 4.3. É possível observar pelas curvas termogravimétricas que o comportamento das nanopartículas de RuO<sub>2</sub> e das RuO<sub>2</sub>NPs-das é diferente, o que corrobora com as demais análises como evidências de incorporação das nanopartículas de óxido de rutênio no ligante dasatinibe. Na figura 12 é possível notar três perdas de massa significativas em 136,15°C, 294,57° C e em 421° C,

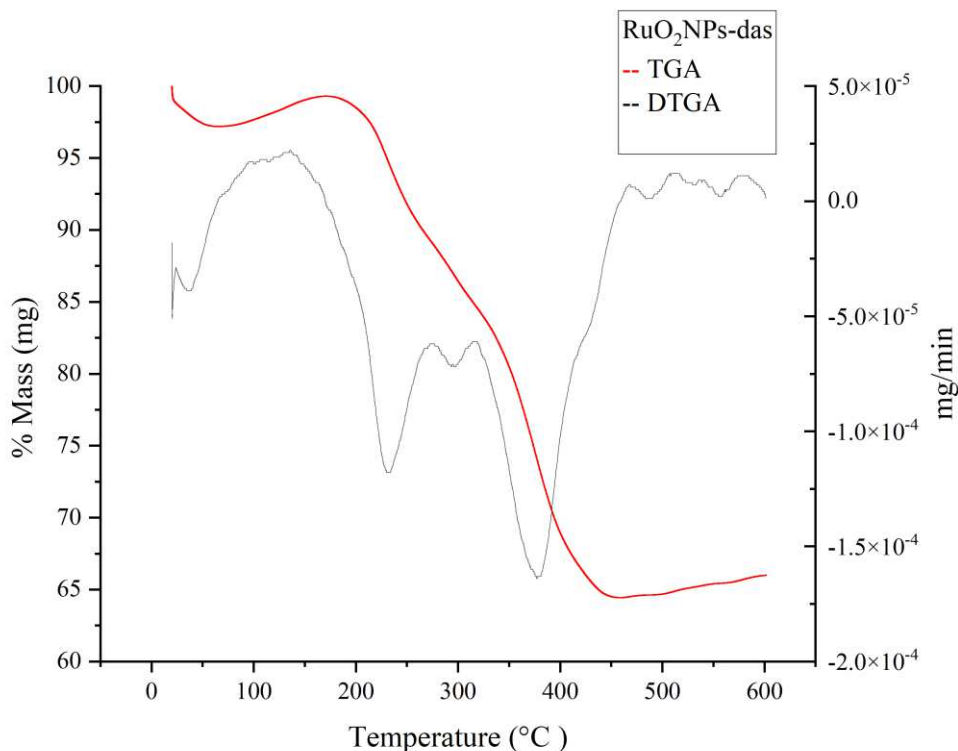
atingindo um platô em 600°C. Essas perdas de massa estão condizentes com os valores encontrados na literatura para nanopartículas de óxido de rutênio(IV). (PETROVIĆ, Z. et al., 2015)

Figura 12: Gráfico TGA-DTGA RuO<sub>2</sub>NPs



Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Na figura 13, a curva TGA e a sua derivada DTGA possuem um comportamento diferente do que foi demonstrado na figura 12, com duas perdas de massa centradas em 278,06°C e 411,16 °C. Isso se deve à presença do ligante dasatinibe. Ao comparar o comportamento da curva termogravimétrica de outros materiais que possuem dasatinibe em sua composição com a curva obtida através da amostra de RuO<sub>2</sub>NPs-das nota-se duas quedas na curva referentes a duas perdas de massa mais expressivas, como no caso analisado (SALADI, V. et al., 2022). As quedas representadas na DTGA estão localizadas em 278,06°C e 411,16 °C.

Figura 13: Gráfico TGA-DTGA RuO<sub>2</sub>NPs-das

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

### 4.3 ANÁLISE MICROSCÓPICA

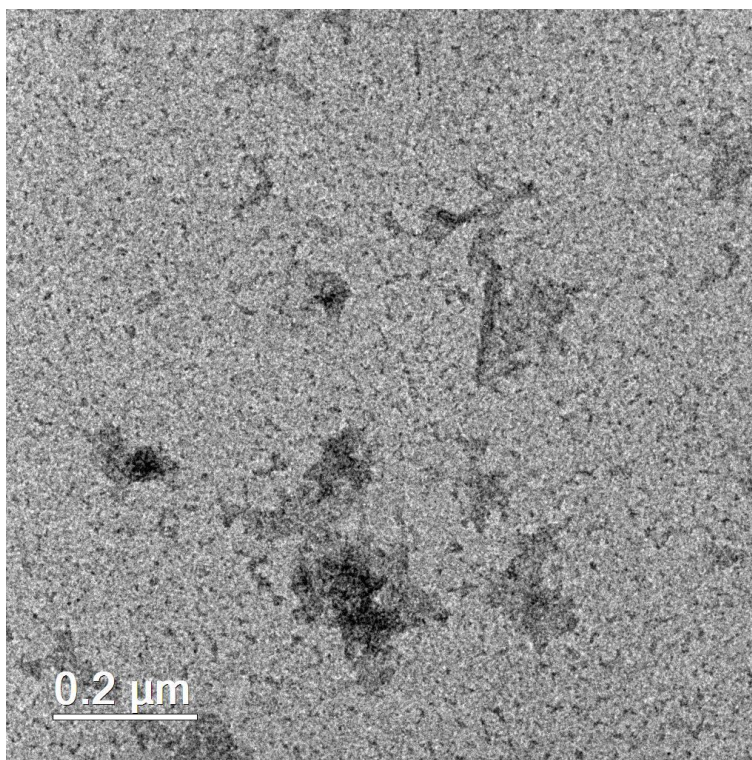
#### 4.3.1 Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

A técnica de microscopia eletrônica de transmissão utiliza um feixe de elétrons para gerar imagens de alta resolução, que se faz muito útil para visualizar detalhes estruturais em nível nanométrico. Os modos de imagem mais utilizados na microscopia eletrônica de transmissão (MET) são campo claro, campo escuro e contraste de fase. No modo campo claro, a imagem é formada pelo feixe de elétrons direto que inclui elétrons transmitidos sem desvio, espalhados inelasticamente, mas ainda paralelos ao feixe incidente. Para obter a imagem, é utilizada uma abertura objetiva pequena, que permite a passagem apenas desses elétrons diretos. O contraste na imagem de campo claro aumenta quando a amostra é mais espessa, quando o material possui maior densidade ou quando há cristalização em orientação favorável à difração de Bragg. Já em nanopartículas muito pequenas (menores que 2 nm), o contraste torna-se limitado, pois há uma redução significativa no número de centros de espalhamento comparado

ao suporte (geralmente uma grade de transmissão feita de carbono) (PYRZ, W. D.; BUTTREY, D. J. 2008).

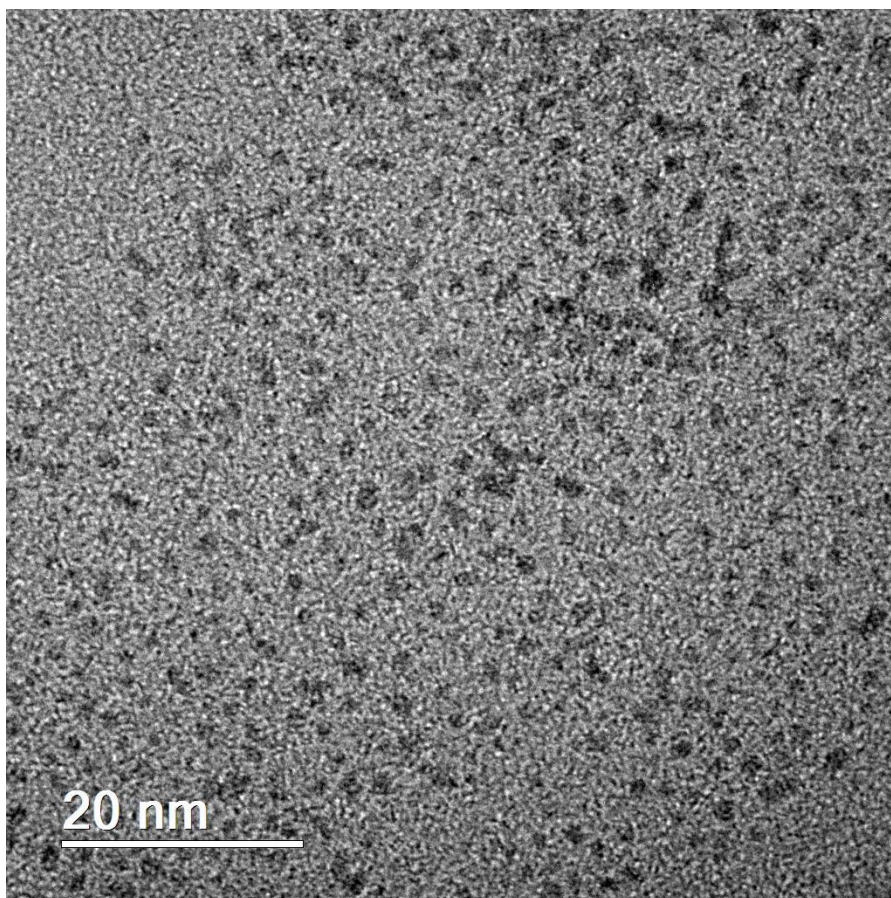
Nas imagens obtidas a partir das RuO<sub>2</sub>NPs, à primeira vista com o aumento de 0,2 μm foi possível observar um pequeno aglomerado amorfo (figura 14). Na figura 15 são mostradas as RuO<sub>2</sub>NPs na escala de 20 nm. As nanopartículas de RuO<sub>2</sub> sem o ligante tiveram o tamanho médio calculado em 1,83nm, como pode ser visto no histograma (figura 16) realizado com base na imagem das nanopartículas com aumento de 20nm.

Figura 14: Imagem obtida por MET da amostra RuO<sub>2</sub>NPs em 0.2 μm



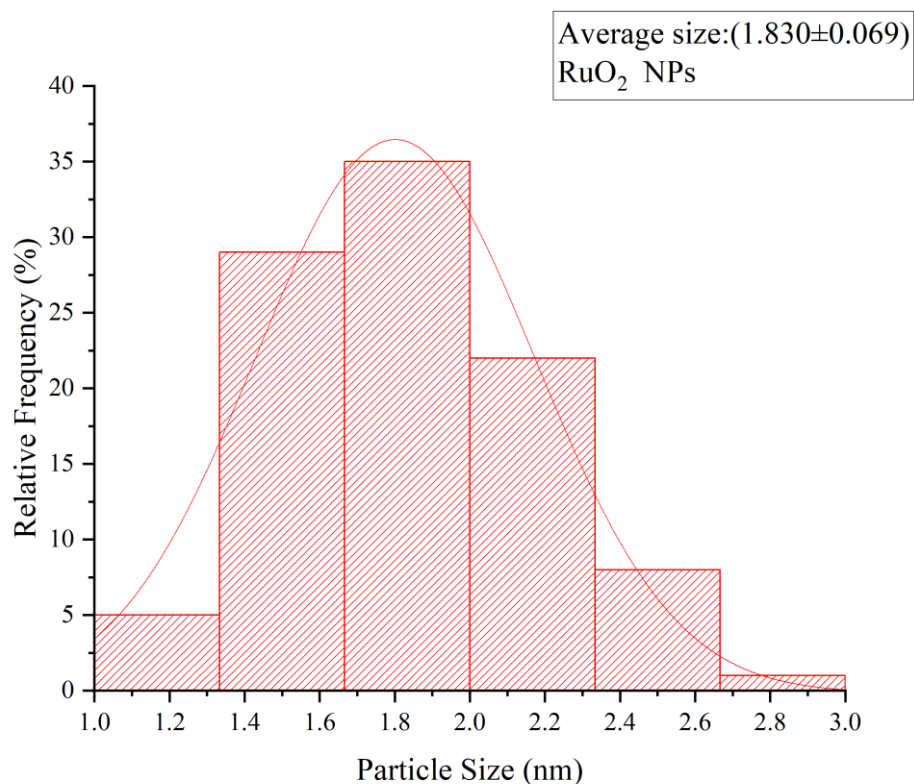
Fonte: Centro de Microscopia (UFMG) (2025)

Figura 15: Imagem obtida por MET da amostra RuO<sub>2</sub>NPs em 20 nm.



Fonte: Centro de Microscopia (UFMG) (2025).

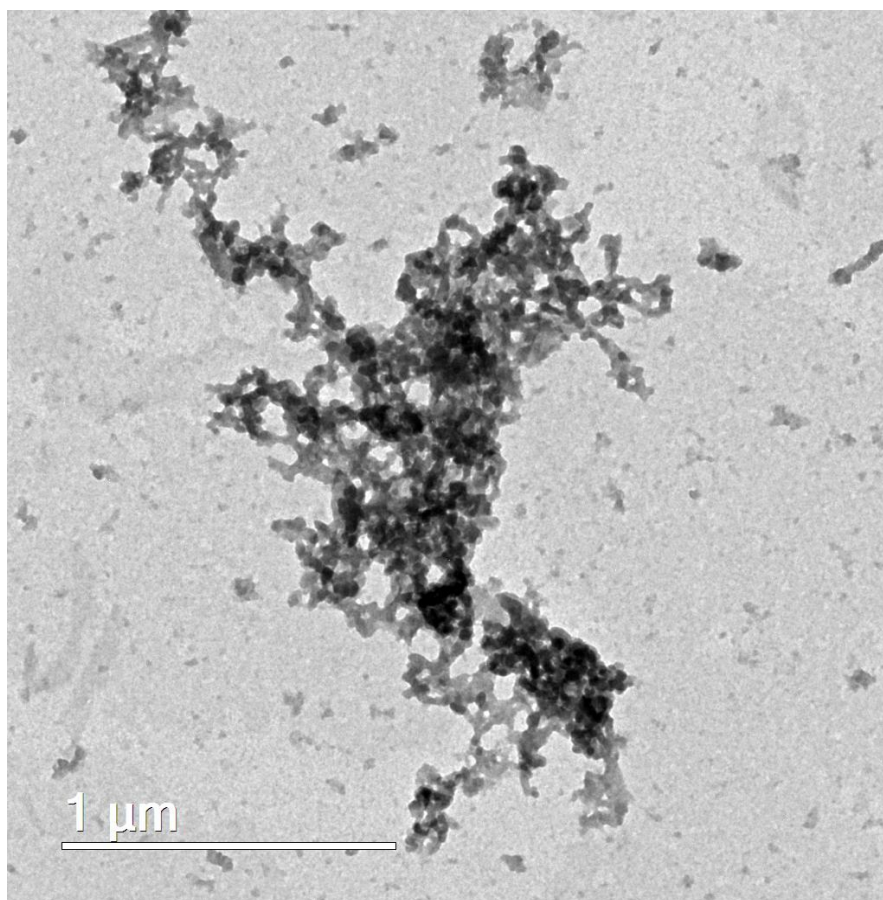
Figura 16: Histograma de distribuição do tamanho médio das RuO<sub>2</sub>NPs verificado pela técnica de microscopia eletrônica de varredura.



Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Com o MET foi possível visualizar a figura 17 com escala de 1 $\mu$ m da amostra de RuO<sub>2</sub>NPs-das, o que pode ser um indicativo visual da presença do ligante, o que corrobora os resultados da análise de XPS comentada no tópico 5.2.3 e da análise de DLS e Potencial Zeta do tópico 5.2.4 que indicam uma cobertura das nanopartículas pelo ligante. Ao ampliar essa imagem até 20nm, como demonstrado na figura 18 é possível notar as nanopartículas de RuO<sub>2</sub> em formato esférico. Essa imagem ampliada foi utilizada como base para realizar medições com o software *Image J*, com esses dados um histograma com a distribuição média das nanopartículas foi feito (figura 19). As nanopartículas incorporadas ao ligante tiveram o tamanho médio de 1,76 nm.

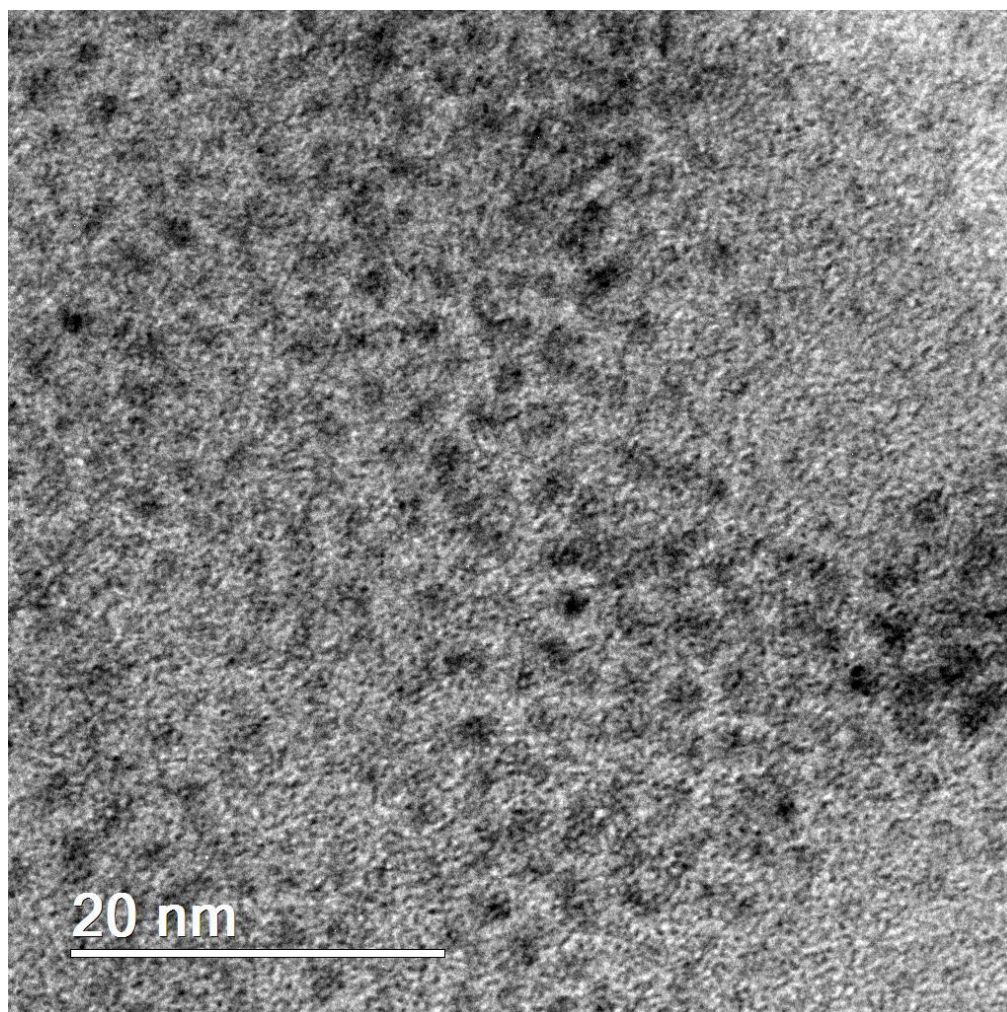
Figura 17: Imagem obtida por MET das RuO<sub>2</sub>Nps-das



Fonte: Centro de microscopia (UFMG) (2025).

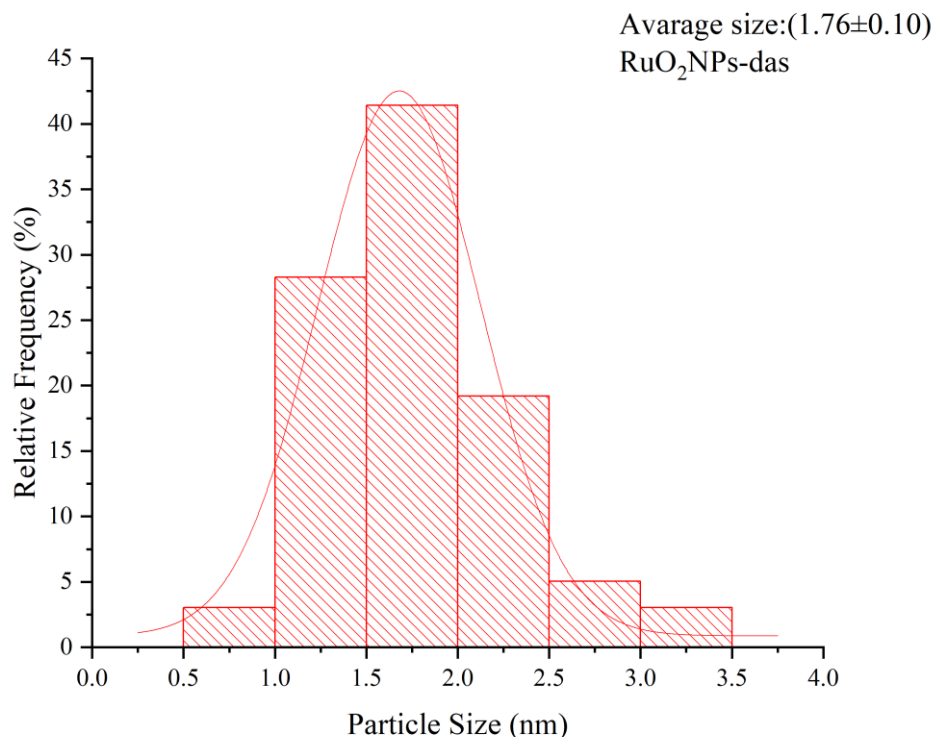


Figura 18: Imagem obtida por MET das RuO<sub>2</sub>NPs-das em 20 nm.



Fonte: Centro de microscopia (UFMG) (2025).

Figura 19 : Histograma de distribuição do tamanho médio das RuO<sub>2</sub>NPs-das verificado pela técnica de microscopia eletrônica de varredura.



Fonte: Elaborado pela autora (2025).

O tamanho médio calculado para as duas amostras está próximo ao relatado na literatura, em torno de 1,72 nm (ISMAIL, E. et al., 2016). As imagens obtidas por MET são consistentes com as análises de DLS, Potencial Zeta e XPS, tanto para as nanopartículas de RuO<sub>2</sub>NPs quanto para as nanopartículas de RuO<sub>2</sub>NPs-das. As nanopartículas mantiveram tamanhos próximos e morfologia semelhante (variação média de 0,07 nm). No caso das nanopartículas de óxido de rutênio(IV) (RuO<sub>2</sub>NPs), a presença de um pequeno aglomerado observado na figura 14 está de acordo com sua baixa estabilidade coloidal, conforme indicado pelo Potencial Zeta, e com o tamanho maior de partículas medido por DLS. Para as nanopartículas de óxido de rutênio(IV) conjugadas com o dasatinibe (RuO<sub>2</sub>NPs-das), a figura 17 sugere visualmente a presença de uma camada superficial, condizente com os dados de XPS que confirmam a cobertura das nanopartículas pelo ligante dasatinibe. Esse recobrimento também justifica o tamanho observado por DLS em comparação ao obtido por MET, já que o DLS mede o diâmetro hidrodinâmico, incluindo a camada de ligante e o MET consegue realizar uma ampliação capaz

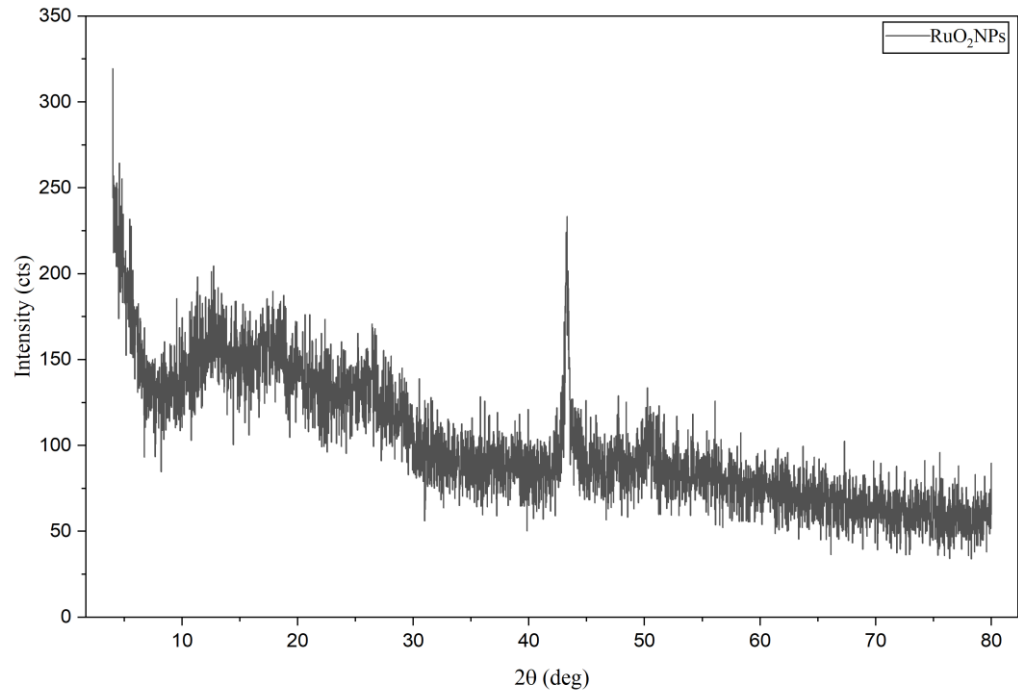
de medir apenas as nanopartículas que estão incorporadas ao ligante. A análise de potencial Zeta das RuO<sub>2</sub>NPs-também corrobora as imagens, apontando maior estabilidade da suspensão, o que reforça a evidência de incorporação eficiente das nanopartículas ao ligante.

## 4.4 ANÁLISE DE DIFRAÇÃO

### 4.4.1 Difração de raios X (DRX)

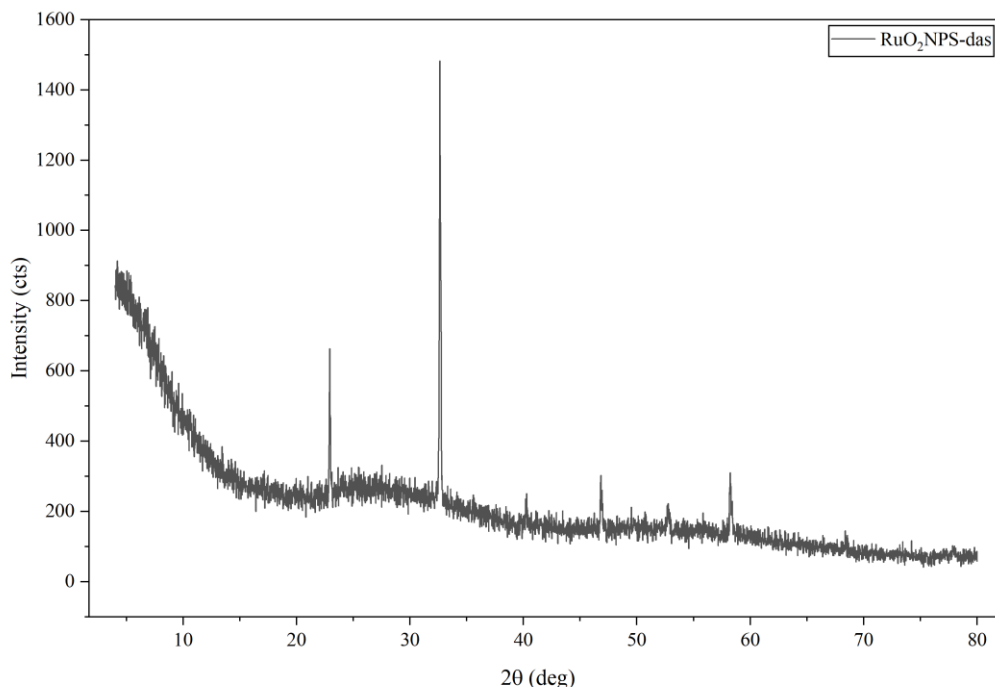
Os raios X são ondas eletromagnéticas potentes, criadas por meio de tubos específicos, que podem ser selados ou apresentar um ânodo rotativo. Sua formação se dá quando elétrons liberados por um filamento aquecido ganham velocidade e se chocam contra um alvo feito de metal. Desse encontro, surgem dois tipos de emissão: (i) a Bremsstrahlung, que representa uma faixa ininterrupta de radiações ocasionada pela redução da velocidade dos elétrons, e (ii) a radiação característica, que surge quando elétrons das camadas mais internas dos átomos no alvo são ejetados e logo repostos por elétrons das camadas mais externas, liberando fótons que a energia é única para cada material. O espectro final resulta da combinação dessas duas fontes. Em processos de difração, a radiação K $\alpha$  é a mais usada (EPP, 2016).

A análise de DRX de pó das RuO<sub>2</sub>NPs mostraram que as nanopartículas de RuO<sub>2</sub>(IV) se encontravam em um estado semi-amorfo. A reflexão Bragg que está localizada em  $2\theta = 43$ , com intensidade de 230 pode ser atribuída ao RuO<sub>2</sub>. A presença de ruído de fundo deve-se à dispersão de radiação no ar e ao fato de o material estar no estado semi-amorfo, como é possível observar com o auxílio da figura 20. Devido à sua natureza semi-amorfa não foi possível obter outros picos de menor intensidade, característicos de nanopartículas de óxido de rutênio(IV). (MFENGWANA; SONE, 2023)

Figura 20: Difratoograma RuO<sub>2</sub>NPs.

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

O difratograma obtido para as nanopartículas conjugadas com dasatinibe (RuO<sub>2</sub>NPs-das) possui picos máximos em 22,93; 32,5; 40,2; 46,08; 52,78 e 58,26

Figura 21: Difratoograma RuO<sub>2</sub>NPs-das

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

## 4.5. Avaliação da Atividade Citotóxica

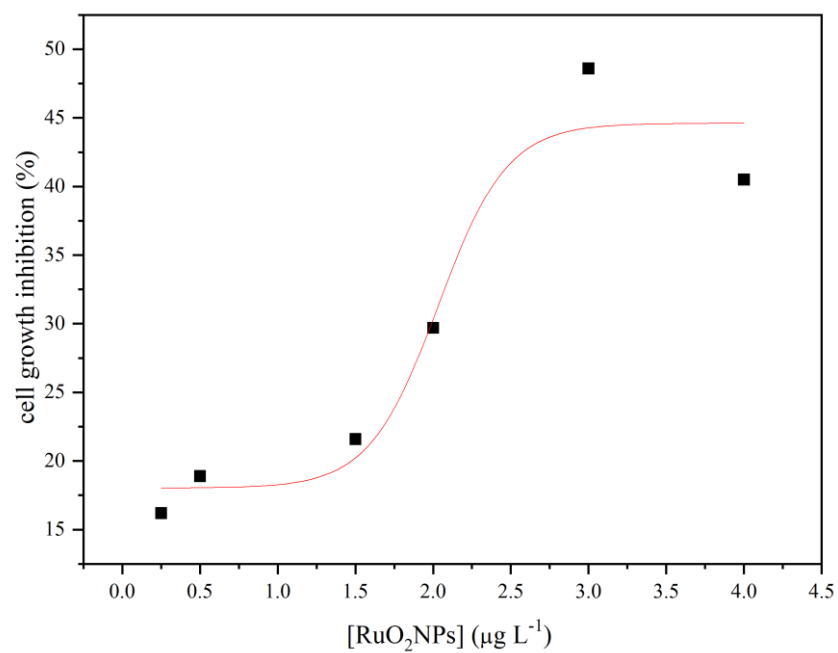
### 4.5.1 Atividade Citotóxica em células de leucemia mieloide crônica - K562

Os ensaios *in vitro* fornecem dados relevantes importantes sobre a citotoxicidade dos nanomateriais sintetizados, sendo uma etapa preliminar na avaliação de seu potencial antitumoral. Com isso, as nanopartículas RuO<sub>2</sub>NPs e RuO<sub>2</sub>NPs-das foram avaliadas quanto à sua atividade citotóxica em células de leucemia mieloide crônica (linhagem K562), assim como o seu ligante livre, utilizando o ensaio de viabilidade celular.

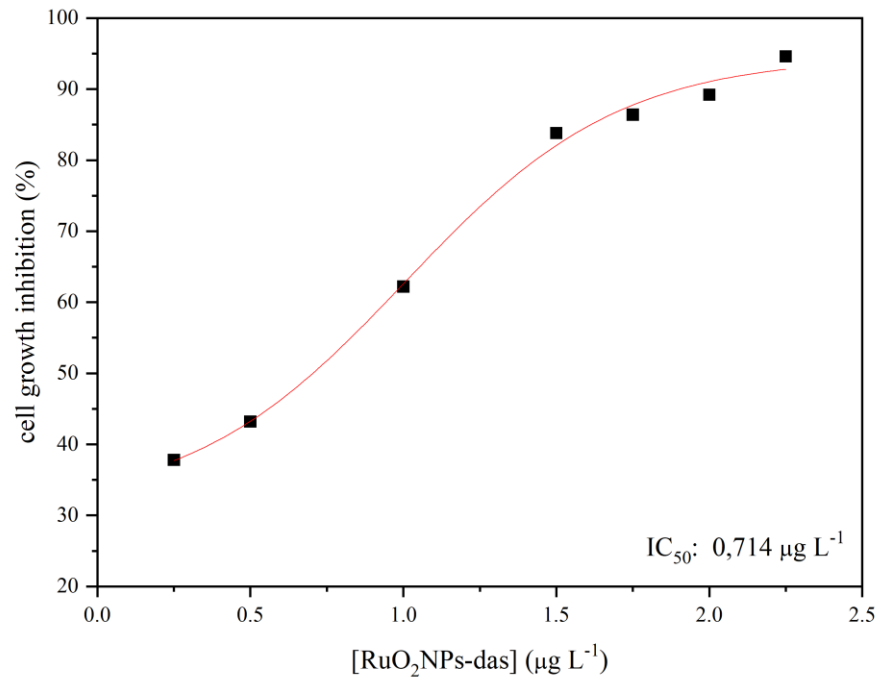
A figura 22 mostra a baixa atividade inibitória das RuO<sub>2</sub>NPs em comparação às RuO<sub>2</sub>NPs-das (figura 23), na mesma faixa de concentração. As nanopartículas de óxido de rutênio(IV) sem a conjugação com ligante dasatinibe não causaram inibição de 50% no crescimento das células da linhagem K562 até a concentração de 4 µg L<sup>-1</sup>. Já as nanopartículas de óxido de rutênio(IV) conjugadas ao ligante dasatinibe inibiram o crescimento das células cancerosas com a IC<sub>50</sub> de 7,14×10<sup>-7</sup> µg L<sup>-1</sup>. Portanto, a funcionalização das nanopartículas de

óxido de rutênio(IV) com o dasatinibe causou um aumento na atividade citotóxica em células de leucemia. Esse resultado preliminar se mostra promissor, embora ainda seja necessária a realização de ensaios de tempo de ativação celular e de seletividade em diferentes linhagens celulares.

Figura 22: citotoxicidade das RuO<sub>2</sub>NPs nas células de leucemia mieloide crônica.



Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Figura 23: citotoxicidade das RuO<sub>2</sub>NPs-das nas células de leucemia mieloide crônica.

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

## 5 CONCLUSÕES

Neste trabalho, foram sintetizadas nanopartículas de óxido de rutênio ( $\text{RuO}_2\text{NPs}$ ) e desenvolvida uma nova proposta de nanomedicamento, por meio da conjugação dessas nanopartículas a um inibidor da proteína Abl, o dasatinibe, fármaco já utilizado no tratamento da leucemia mieloide crônica, visando à ampliação das opções terapêuticas. As análises de espectroscopia no infravermelho, XPS, MET, EDS e difração de raios X confirmaram a formação das  $\text{RuO}_2\text{NPs}$ , bem como o recobrimento das nanopartículas pelo dasatinibe. Os estudos por XPS permitiram concluir que as nanopartículas eram constituídas de óxido de rutênio(IV) e que a funcionalização com o dasatinibe de fato ocorreu.

Através da microscopia de transmissão eletrônica, foi avaliada a distribuição de tamanho médio indicando valores de 1,83 nm para as  $\text{RuO}_2\text{NPs}$  e 1,76 nm para as  $\text{RuO}_2\text{NPs-das}$ , compatíveis com os dados encontrados na literatura. Já em solução aquosa, medidas de DLS evidenciaram tamanhos médios de 290 nm para as  $\text{RuO}_2\text{NPs}$  e 209 nm para as  $\text{RuO}_2\text{NPs-das}$ . A análise do potencial zeta revelou estabilidade moderada para as  $\text{RuO}_2\text{NPs-das}$  (39,8 mV), configurando um resultado promissor, enquanto as  $\text{RuO}_2\text{NPs}$  apresentaram menor estabilidade (18,8 mV), evidenciando que o ligante, além de funcionalizar, contribuiu para a estabilização física das nanopartículas. A estabilidade térmica do sistema também foi avaliada, demonstrando que, acima de 600 °C, permanecem apenas as nanopartículas de rutênio.

As  $\text{RuO}_2\text{NPs-das}$  inibiram o crescimento de células de leucemia mieloide crônica em concentrações que as  $\text{RuO}_2\text{NPs}$  não são ativas. A concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular foi de 0,714  $\mu\text{g L}^{-1}$ .

Dessa forma, os objetivos gerais do trabalho foram alcançados, com a síntese e caracterização do nanomaterial proposto. Esses resultados indicam o potencial biotecnológico desses materiais e abrem perspectivas para estudos futuros.



## REFERÊNCIAS

- AFTABUZZAMAN, M. et al. A facile route to well-dispersed Ru nanoparticles embedded in self-templated mesoporous carbons for high-performance supercapacitors. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 7, n. 35, p. 20208–20222, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1039/C9TA06571G>
- ALESSIO E, MESSORI L. NAMI-A and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry. *Molecules*. 2019. DOI: [10.3390/molecules24101995](https://doi.org/10.3390/molecules24101995)
- BAJPAI, S. et al. Recent Advances in Nanoparticle-Based Cancer Treatment: A Review. **ACS Applied Nano Materials**, v. 4, n. 7, p. 6441–6470, 2021. DOI: [10.1021/acsnm.1c00779](https://doi.org/10.1021/acsnm.1c00779)
- BISHOYI, A. K. et al. Nanotechnology in leukemia therapy: revolutionizing targeted drug delivery and immune modulation. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 25, n. 1, p. 166, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-025-01686-z>
- CHENG, F. et al. Adverse reactions after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: Characteristics, potential mechanisms, and clinical management strategies. **Frontiers in Oncology**, v.13, p. 1914–1926, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1113462>
- CHENG, X.; XIE, Q.; SUN, Y. Advances in nanomaterial-based targeted drug delivery systems. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 11, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1177151>
- CLAVEL, C. M. et al. Discovery of a Highly Tumor-Selective Organometallic Ruthenium(II)–Arene Complex. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 8, p. 3546–3558, 2014. DOI: [doi/abs/10.1021/jm5002748](https://doi.org/10.1021/jm5002748)
- CORTES, J.; PAVLOVSKY, C.; SAUBELE, S. Chronic myeloid leukaemia. **The Lancet**, v. 398, n. 10314, p. 1914–1926, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01204-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01204-6).
- EINSTEIN, A. On the motion of particles suspended in stationary liquids as required by the molecular kinetic theory of heat. **Annalen der Physik**, v. 322, n. 8, p. 549–560, 1905. DOI: [10.1002/andp.19053220806](https://doi.org/10.1002/andp.19053220806)
- EPP, J. X-ray diffraction (XRD) techniques for materials characterization. **Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation (NDE) Methods**, p. 81–124, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100040-3.00004-3> <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100040-3.00004-3>
- FAN, X.; ZHENG, W.; SINGH, D. J. Light scattering and surface plasmons on small spherical particles. **Light: Science & Applications**, v. 3, n. 6, p. e179–e179, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/lsa.2014.60>.

FANG, C. et al. In vivo tumor targeting of tumor necrosis factor- $\alpha$ -loaded stealth nanoparticles: Effect of MePEG molecular weight and particle size. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 27, n. 1, p. 27–36, 2006.

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.08.002>

GHOSH, G.; PANICKER, L. Protein–nanoparticle interactions and a new insight. **Soft Matter**, v.17, p. 3855-3875, 2021. DOI: [10.1039/D0SM02050H](https://doi.org/10.1039/D0SM02050H)

GILL, M. R.; THOMAS, J. A. Ruthenium(ii) polypyridyl complexes and DNA—from structural probes to cellular imaging and therapeutics. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 8, p. 3179, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1039/C2CS15299A>.

GOWRI SANKAR, D.;RAJESWARI, A.; Nagesh NAGESH BABU, A.; Vamsi Krishna, M. UV-Spectrophotometric determination of dasatinib in pharmaceutical dosage forms, **Asian Journal of Chemistry**, 21(7), 5777-5779, 2009.

HAN, Y. et al. Intracellular glutathione-depleting polymeric micelles for cisplatin prodrug delivery to overcome cisplatin resistance of cancers. **Journal of Controlled Release**, v. 273, p. 30–39, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.01.019>.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA (Brasil). Ministério da Saúde. **Como surge o câncer?** 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 15 nov. 2025.

ISMAIL, E. et al. RuO<sub>2</sub> nanoparticles by a novel green process via *Aspalathus linearis* natural extract & their water splitting response. **Journal of alloys and compounds**, v. 662, p. 283–289, 2016. DOI:[10.1016/j.jallcom.2015.11.234](https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2015.11.234)

KARATI, D. et al. Revolutionizing anticancer treatment: Ruthenium-based nanoplatfoms pave new paths, *Coordination Chemistry Reviews*, Volume 519, 2024, 216118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2024.216118>

KHAN, I., SAEED, K., KHAN, I. (2019). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. **Arabian Journal of Chemistry**, v.12, p. 908-931. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>

JIA, Z. et al. Dynamic Light Scattering: A Powerful Tool for In Situ Nanoparticle Sizing. **Colloids and Interfaces**, v. 7, n. 1, p. 15, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/colloids7010015>

KAMBLE,S. et al. Revisiting Zeta Potential, the Key Feature of Interfacial Phenomena, with Applications and Recent Advancements. **ChemistrySelect**, v. 7, n. 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202103084>

KARRA, N.; BENITA, S. The Ligand Nanoparticle Conjugation Approach for Targeted Cancer Therapy. **Current Drug Metabolism**, v. 13, n. 1, p. 22–41, 2012. DOI:[10.2174/138920012798356899](https://doi.org/10.2174/138920012798356899)

KORASHY, H. M.; RAHMAN, A. F. M. M.; KASSEM, M. G. Dasatinib. **Profiles of drug substances, excipients, and related methodology**, v. 39, p. 205–37, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00004-0>

LEMMON, M. A.; SCHLESSINGER, J. Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. **Cell**, v. 141, n. 7, p. 1117–1134, 2010. DOI: [10.1016/j.cell.2010.06.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.011)

LIN, Y. et al. Analytical transmission electron microscopy for emerging advanced materials. **Matter**, v. 4, n. 7, p. 2309–2339, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matt.2021.05.005>

LÓPEZ-LORENTE, Á. I.; MIZAIKOFF, B. Recent advances on the characterization of nanoparticles using infrared spectroscopy. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 84, p. 97–106, 2016. DOI: [10.1016/j.trac.2016.01.012](https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.01.012)

LU, Y. et al. Ruthenium-based antitumor drugs and delivery systems from monotherapy to combination therapy. **Nanoscale**, Cambridge, v. 14, n. 44, p. 16339–16375, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1039/D2NR02994D>

LUNDQVIST, M. et al. Nanoparticle size and surface properties determine the protein corona with possible implications for biological impacts. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 38, p. 14265–14270, 2008. DOI: [10.1073/pnas.0805135105](https://doi.org/10.1073/pnas.0805135105)

MA, X.; XIONG Y; LEE, L. Application of Nanoparticles for Targeting G Protein-Coupled Receptors. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 7, p. 2006–2006, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19072006>

MEGGERS, E. Targeting proteins with metal complexes. **Chemical Communications**, v. 9, p. 1001-1010, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1039/B813568A>

MEKUYE, B.; ABERA, B. Nanomaterials: An overview of synthesis, classification, characterization, and applications. **Nano select**, v. 4, n. 8, 2023. DOI: [10.1002/nano.202300038](https://doi.org/10.1002/nano.202300038)

MELO et al. New Heteroleptic Ruthenium(II) Complexes with Sulfamethoxypyridazine and Diimines as Potential Antitumor Agents. **Molecules**, v. 24, n. 11, p. 2154–2154, 2019. DOI: [10.3390/molecules24112154](https://doi.org/10.3390/molecules24112154)

MFENGWANA, P.-M.-A. H.; SONE, B. T. Green synthesis and characterization of ruthenium oxide nanoparticles using *Gunnera perpensa* for potential anticancer activity against MCF7 cancer cells. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50005-7>

MIDEKESSA, G. et al. Zeta Potential of Extracellular Vesicles: Toward Understanding the Attributes that Determine Colloidal Stability. **ACS Omega**, v. 5, n. 27, p. 16701–16710, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01582>

MINCIACCHI, V. R.; KUMAR, R.; KRAUSE, D. S. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. **Cells**, v. 10, n. 1, p. 117, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10010117>

MINK, J. et al. Investigation on the formation of RuO<sub>2</sub>-based mixed oxide coatings by spectroscopic methods. **Surface Science**, v. 335, p. 252–257, 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/0039-6028\(95\)00439-4](https://doi.org/10.1016/0039-6028(95)00439-4)

MITCHELL, M. J. et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 1, p. 1–24, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>

MONOPOLI, M. P. et al. Physical–Chemical Aspects of Protein Corona: Relevance to in Vitro and in Vivo Biological Impacts of Nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 8, p. 2525–2534, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja107583h>

MANTOVANI, M. et al. LEUCEMIAS MIELOIDES: AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S455–S456, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.765>

MURRAY, B. S.; DYSON, P. J. Recent progress in the development of organometallics for the treatment of cancer. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 56, p. 28–34, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.11.001>.

NAFFES, M.; ZIJIAN, G. Metal-based anticancer chemotherapeutic agents. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 19, p. 144–153, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2014.02.003>.

NEKOUKAR, Z.; MOGHIMI, M.; SALEHIFAR, E. A narrative review on adverse effects of dasatinib with a focus on pharmacotherapy of dasatinib-induced pulmonary toxicities. **Blood research**, v. 56, n. 4, p. 229, 2021. DOI: [10.5045/br.2021.2021117](https://doi.org/10.5045/br.2021.2021117)

PARK, Y. et al. The effects of ruthenium-oxidation states on Ru dissolution in PtRu thin-film electrodes. **Journal of Materials Research**, v. 24, n. 9, p. 2762–2766, 2009. DOI: [10.1557/JMR.2009.033](https://doi.org/10.1557/JMR.2009.033)

PETROVIĆ, Z. et al. Formation of RuO<sub>2</sub> nanoparticles by thermal decomposition of Ru(NO)(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. **Ceramics International**, v. 41, n. 6, p. 7811–7815, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.02.115>

PYRZ, W. D.; BUTTREY, D. J. Particle Size Determination Using TEM: A Discussion of Image Acquisition and Analysis for the Novice Microscopist. **Langmuir**, v. 24, n. 20, p. 11350–11360, 2008. DOI: [10.1021/la801367j](https://doi.org/10.1021/la801367j)

POUDEL, G. et al. Mechanisms of Resistance and Implications for Treatment Strategies in Chronic Myeloid Leukaemia. **Cancers**, v. 14, n. 14, p. 3300, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14143300>

RAJESWARAN, A. et al. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic

review of randomized controlled trials. **Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)**, v. 59, n. 1, p. 1–11, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.07.012>.

RIBEIRO, E. S. et al. Princípios básicos de XAS e XPS. **Revista Chemkeys**, n. 2, p. 1–23, 2018. DOI: <https://doi.org/10.20396/chemkeys.v0i2.9610>

SALADI, V. et al. Stable Fatty Acid Solvates of Dasatinib, a Tyrosine Kinase Inhibitor: Prediction, Process, and Physicochemical Properties. **ACS Omega**, v. 7, n. 8, p. 7032–7044, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06753>

SAPTARSHI, S. R.; DUSCHL, A.; LOPATA, A. L. Interaction of nanoparticles with proteins: relation to bio-reactivity of the nanoparticle. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 11, n. 1, p. 26, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-3155-11-26>

SARKAR, S. et al. Ionic liquid-assisted synthesis of tri-functional ruthenium oxide nanoplatelets for electrochemical energy applications. **Journal of Materials Science**, v. 57, n. 15, p. 7680–7693, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10853-022-07120-z>

SCIMECA, M. et al. Energy Dispersive X-ray (EDX) microanalysis: A powerful tool in biomedical research and diagnosis. **European Journal of Histochemistry**, v. 62, n. 1, 15, 2018. DOI: [10.4081/ejh.2018.2841](https://doi.org/10.4081/ejh.2018.2841)

SHAMMAS, T. et al. BCR-ABL: The molecular mastermind behind chronic myeloid leukemia. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 83, p. 45–58, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2025.05.001>

SILVA-CALDEIRA P.P., OLIVEIRA JUNIOR, A.C.A., PEREIRA-MAIA E.C., Photocytotoxic Activity of Ruthenium(II) Complexes with Phenanthroline-Hydrazone Ligands, **Molecules**, 26, 2084, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26072084>

SIMOVIĆ, A. et al. Chemistry and reactivity of ruthenium(II) complexes: DNA/protein binding mode and anticancer activity are related to the complex structure. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 398, p. 113011, 2019. DOI: [10.1016/j.ccr.2019.07.008](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.07.008)

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. DOI: [10.3322/caac.214660](https://doi.org/10.3322/caac.214660)

THANGAVEL, P.; VISWANATH, B.; KIM, S. Recent developments in the nanostructured materials functionalized with ruthenium complexes for targeted drug delivery to tumors. **International journal of nanomedicine**, v. 12, p. 2749–2758, 2017. DOI: [10.2147/IJN.S131304](https://doi.org/10.2147/IJN.S131304)

TERWILLIGERT, T., ABDUL-HAY, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. **Blood Cancer Journal**, 7(6), e577. DOI: [10.1038/bcj.2017.53](https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53)

VINHAS, R.; FERNANDES, A. R.; BAPTISTA, P. V. Gold Nanoparticles for BCR-ABL1 Gene Silencing: Improving Tyrosine Kinase Inhibitor Efficacy in Chronic Myeloid Leukemia. **Molecular Therapy - Nucleic Acids**, v. 7, p. 408–416, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.05.003>

WEN, H.; JUNG, H.; LI, X. Drug Delivery Approaches in Addressing Clinical Pharmacology-Related Issues: Opportunities and Challenges. **The AAPS Journal**, v. 17, n. 6, p. 1327–1340, 2015. DOI: [10.1208/s12248-015-9814-9](https://doi.org/10.1208/s12248-015-9814-9)

WITKOWSKA, D.; ROWIŃSKA-ŻYREK, M. Biophysical approaches for the study of metal-protein interactions. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 199, p. 110783, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110783>

YUSOH, N. et al. Discovery of Ruthenium(II) Metallocompound and Olaparib Synergy for Cancer Combination Therapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 10, p. 6922–6937, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00322>

ZHANG B. et al. Electrochemical Synthesis of Catalytically Active Ru/RuO<sub>2</sub> Core–Shell Nanoparticles without Stabilizer, **chemistry of materials**, v. 22, n. 13, p. 4056–4061, 2010. DOI: [10.1021/cm101058y](https://doi.org/10.1021/cm101058y)

ZHANG, Y., CHAN, H. F., & LEONG, K. W.. Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 65, p. 104–120, 2013. DOI: [10.1016/j.addr.2012.10.003](https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.10.003).

ZHANG, W. Nanoparticle Aggregation: Principles and Modeling. In: Capco, D., Chen, Y. (eds) *Nanomaterial. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 811. Springer, Dordrecht., v. 811, p. 19–43, 2014. DOI: [10.1007/978-94-017-8739-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-94-017-8739-0_2).