

NOVOS HÍBRIDOS DE TIOSSEMICARBAZONA: UMA REVISÃO BIBLIOMÉTRICA DE SUAS PROPRIEDADES ANTITUMORAIS NA ÚLTIMA DÉCADA.

¹ Luiz Vitor de Oliveira Lima; ² Ana Karoline Ribeiro Novais; Claudio Henrique Victor Porto ³; Elsa Júlia Cordeiro Dias ⁴; Carmen Liconde Carlos Fernando ⁵; Jamerson Ferreira de Oliveira ⁶.

¹ Graduando Farmácia pela Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB; ² Graduanda em Farmácia pela Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB; ³ Graduanda em Farmácia pela Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB; ⁴ Graduanda em Farmácia pela Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB; ⁵ Graduanda em Farmácia pela Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB; ⁶ Docente da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB.

Área temática: Inovações em Farmácia e Farmacologia.

Modalidade: Comunicação Oral Presencial.

E-mail dos autores: luizvitor@aluno.unilab.edu.br¹; karolinenovais@aluno.unilab.edu.br²; chvoporto@gmail.com³; elsadias121@gmail.com⁴; carmenfernandofernando@gmail.com⁵; jamerson@unilab.edu.br⁶.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer é uma doença complexa que envolve o crescimento descontrolado de células anormais no corpo e o acúmulo de mutações em genes essenciais que podem induzir alterações celulares e transformação maligna. As moléculas pertencentes à classe das tiossemicarbazonas (TSCs) apresentam um grande potencial para o desenvolvimento de novos fármacos, isso se deve ao seu amplo espectro de atividades biológicas, dentre elas, atividade antibacteriana, antiviral, antiparasitária, antifúngica, antimalárica e antitumorais. **OBJETIVO:** O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliométrica focada na utilização de novos híbridos moleculares contendo tiossemicarbazona nos últimos 10 anos, com ênfase em sua ação antitumoral. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão bibliométrica voltada na utilização de novos híbridos contendo a tiossemicarbazona nos últimos 10 anos, voltados para a ação antitumoral. As bases de dados utilizadas foram o Web of Science, Science Direct, PubMed, Scielo e BVS. As palavras chaves utilizadas foram "thiosemicarbazone", "molecular hybridization", "hybrids", "synthesis" e os descritores bolianos foram o AND e OR. Os artigos incluídos foram subdivididos de acordo com a grupo molecular pertencente ao híbrido formado. **RESULTADOS:** Os artigos encontrados foram divididos referentes com a grupo molecular pertencente ao híbrido formado, os grupos que apresentaram maior número de artigos foram os híbridos de isatina e tiofeno, estando esses grupos presentes em 6 e 5 artigos respectivamente. Os grupos triazol, tiazol, morfolina e pirimidina apresentaram cada uma 3 estudos distintos. Já os demais grupos moleculares foram visualizados em menor quantidade com 1 a 2 artigos voltados para seus estudos. **CONCLUSÃO:** Através da análise bibliométrica, foi possível perceber um aumento significativo nas publicações sobre o tema, especialmente entre 2020 e 2021, evidenciando a contínua busca por novas abordagens terapêuticas no combate ao câncer. Além disso, esse crescimento nos estudos focados em tiossemicarbazonas pode sugerir que a comunidade

científica está atenta ao potencial desses compostos e apresentam interesse em explorar novas possibilidades.

Palavras-chave: Tiossemicarbazonas; Híbridos; Câncer.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença complexa que envolve o crescimento descontrolado de células anormais no corpo e o acúmulo de mutações em genes essenciais que podem induzir alterações celulares e transformação maligna (Altintop *et al.*, 2015). É uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, desafiando constantemente a comunidade científica a buscar novas abordagens terapêuticas eficazes. Ocorreu um aumento significativo de 20% na incidência de novos casos de câncer no mundo nos últimos anos de forma que, globalmente, cerca de 1 em cada 6 mortes é causada por câncer, e projeta-se que haverá em 2030 haverá mais de 20 milhões de casos novos e com 12 milhões de mortes anuais (Ferlay *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2023).

As moléculas pertencentes à classe das tiossemicarbazonas (TSCs) apresentam um grande potencial para o desenvolvimento de novos fármacos, isso se deve ao seu amplo espectro de atividades biológicas, dentre elas, atividade antibacteriana, antiviral, antiparasitária, antifúngica, antimalárica e anticancerígena (Sibuh *et al.*, 2021). Desde a década de 1950, a atividade anticancerígena das TSCs foi investigada, estando relacionada com a perturbação da homeostase de metais intracelulares, formação de complexos redox ativos, resultando na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Malarz *et al.*, 2018), ou com o efeito sobre várias proteínas cruciais, como ribonucleotídeo redutase, PARP-1, MEK e EGFR (He *et al.*, 2021). Além disso, vários quelantes TSC direcionados à síntese de DNA (Atkin; Raimier; Wang, 2019) e à inibição do ciclo celular (Oliveira *et al.*, 2015) também revelaram atividade antiproliferativa potencial, semelhante a fármacos potentes como triapina e metisazona (Zheng *et al.*, 2022).

O presente trabalho tratou-se de uma revisão bibliométrica focada na utilização de novos híbridos moleculares contendo tiossemicarbazona nos últimos 10 anos, com ênfase em sua ação antitumoral. Esta revisão visa compilar e analisar os avanços mais recentes no desenvolvimento e aplicação de derivados de tiossemicarbazona como agentes anticancerígenos, destacando suas propriedades farmacológicas, mecanismos de ação e potencial terapêutico, proporcionando uma visão abrangente das tendências e inovações nesta área de pesquisa.

2. MÉTODO

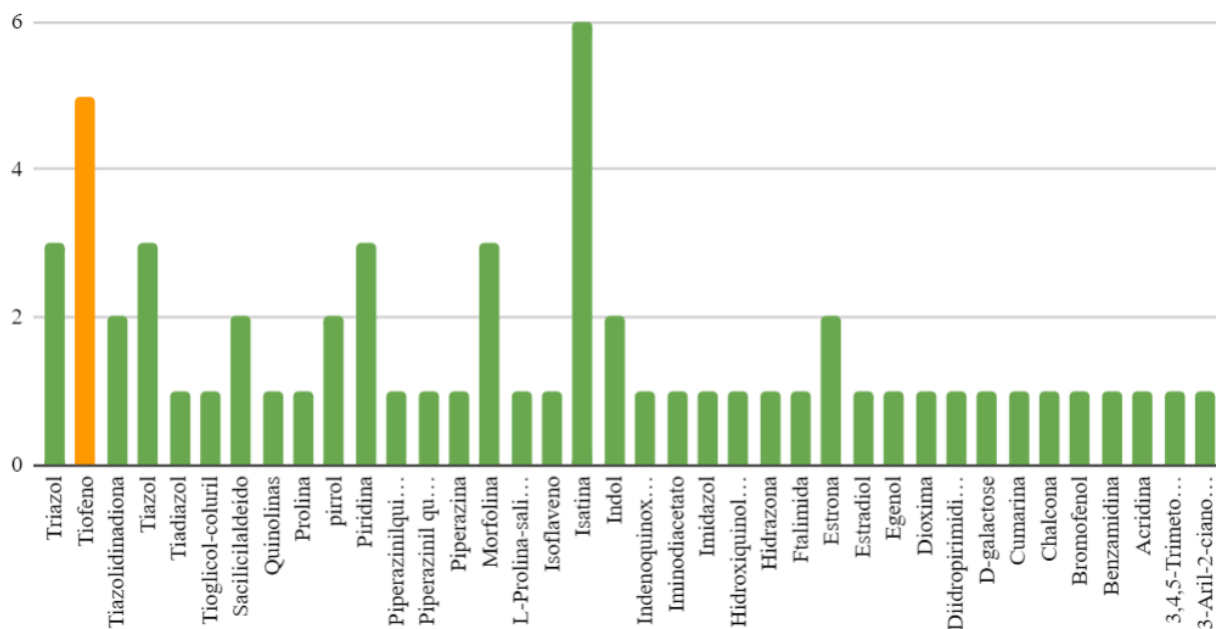
Tratou-se de uma revisão bibliométrica voltada na utilização de novos híbridos contendo a tiossemicarbazona nos últimos 10 anos, voltados para a ação antitumoral. As bases de dados utilizadas foram o Web of Science, Science Directct, PubMed, Scielo e BVS. As palavras chaves utilizadas foram "thiosemicarbazone", "molecular hybridization", "hybrids", "synthesis" e os descritores bolianos foram o AND e OR. Ao todo foram coletados 2434 artigos, todos eles foram submetidos na ferramenta digital Rayyan, onde foram detectadas 398 duplicatas. Os critérios de inclusão aplicados foram artigos que utilizaram a tiossemicarbazona em seus estudos, que tiveram processo de hibridização molecular como estratégia de planejamento e que foram voltados para a ação antitumoral, e os critérios de exclusão foram artigos que fogem da temática principal, que não estão dentro do recorte temporal e além de outras revisões. Após esse processo 58 artigos foram incluídos.

Os artigos incluídos foram subdivididos de acordo com a grupo molecular pertencente ao híbrido formado, ao todo foram encontrados 37. Além disto os artigos foram sequenciados a partir do seu ano de publicação, após a organização dos dados, foram produzidos resumos para cada um dos artigos do banco de dados a fim de analisar sequencialmente os dados mais relevantes e identificar os grupos moleculares mais promissores.

3. RESULTADOS

Os artigos encontrados foram divididos referentes com a grupo molecular pertencente ao híbrido formado. Os grupos que apresentaram maior número de artigos foram os híbridos de isatina e tiofeno, estando esses grupos presentes em 6 e 5 artigos respectivamente. Os grupos triazol, tiazol, morfolina e pirimidina apresentaram cada uma 3 estudos distintos, já os demais grupos moleculares foram visualizados em menor quantidade com 1 a 2 artigos voltados para seus estudos, os valores podem ser observados na Gráfico 1.

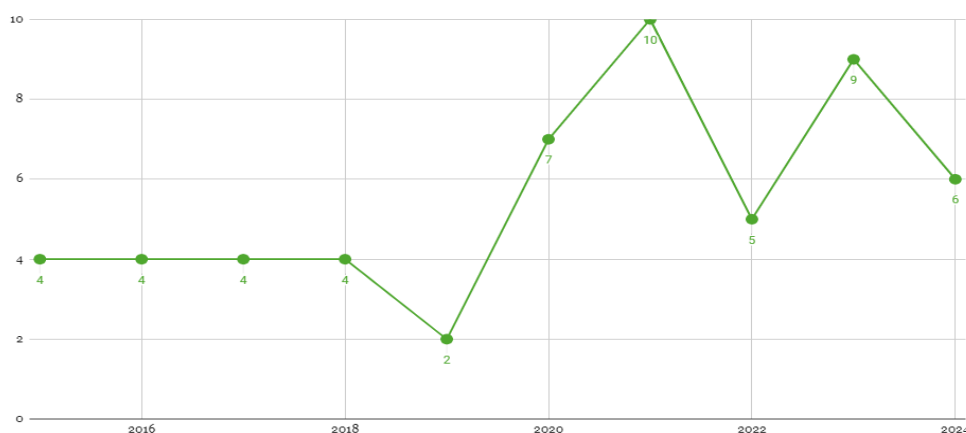
Gráfico 1: Divisão dos grupos moleculares.



Fonte: Autores 2024.

O corte temporal para o estudo foi de 10 anos, onde percebe-se uma permanência no número de estudos publicado entre 2015 e 2018, com uma sequência de quatro artigos anuais voltados para o tema, com uma queda em 2019 seguida de um aumento significativo de publicações nos anos seguintes, com os maiores números registrados em 2021, onde foram encontrados 10 estudos distintos (Gráfico 2).

Gráfico 2: Corte temporal.



Fonte: Autores 2024.

4. DISCUSSÃO

Como apontado, os híbridos de isatina apresentaram maior número de trabalhos publicados ao analisar as bases de dados. Este fato, pode estar relacionado com a proeminente atividade antitumoral destes compostos. Os estudos a partir de linhagens celulares apontam concentrações inibitórias baixas (Chaudhay *et al.*, 2023; Koçyigit *et al.*, 2022), o que aponta uma maior vantagem, à medida que o IC_{50} é inversamente proporcional a potência do composto. Além de apresentarem valores de inviabilidade celular promissores (Yakan *et al.*, 2023).

Os híbridos de tiofeno apresentaram um quantitativo de artigos publicados quase equivalente aos de isatina. Alguns estudos mostraram que a introdução do grupo nitro ($-NO_2$) na estrutura dos compostos promove um aumento na atividade (Nascimento *et al.*, 2019; Guler *et al.*, 2022). A pesquisa realizada por Zhang *et al.* (2020) apresenta que uma maneira eficaz de melhorar a atividade antitumoral dos compostos é através da substituição do grupo $-OH$ do fenol.

Em relação ao aumento significativo de publicações no ano de 2020, há indícios que pode ter relação com o aumento no investimento em pesquisa e inovação tecnológica. Almeida; Rodas; Marques (2020) apresentam em sua pesquisa que o investimento em inovação e desenvolvimento tecnológico é essencial para o desenvolvimento econômico. Além disso, empresas que investem em atividades inovadoras, especialmente em tecnologia, têm melhor desempenho e competitividade.

5. CONCLUSÃO

Através da análise bibliométrica, foi possível perceber um aumento significativo nas publicações sobre o tema, especialmente entre 2020 e 2021, evidenciando a contínua busca por novas abordagens terapêuticas no combate ao câncer. Além disso, esse crescimento nos estudos focados em tiossemicarbazonas pode sugerir que a comunidade científica está atenta ao potencial desses compostos e apresentam interesse em explorar novas possibilidades. Dessa forma, a predominância de estudos focados em híbridos de isatina e tiofeno reflete o grande potencial desses compostos.

Os híbridos de isatina mostraram-se eficazes em estudos celulares, apresentando baixas concentrações inibitórias (IC₅₀), o que sugere uma alta potência desses compostos. Outrossim, os híbridos de tiofeno, com a introdução de grupos nitro na estrutura, também demonstraram uma alta atividade antitumoral. Através disso, podemos destacar a importância da modificação estrutural para melhorar a eficácia dos compostos, onde a depender do composto que esteja sendo hibridizado com a tiossemicarbazona pode influenciar diretamente no potencial terapêutico do híbrido formado.

Portanto, podemos concluir que há uma necessidade contínua de investimentos em pesquisa, não apenas para entender melhor os mecanismos de ação desses compostos, mas também, para introduzir novas possibilidades de tratamento para o câncer. Por fim, pode-se sugerir que em futuras pesquisas deve-se continuar a explorar modificações estruturais que possam potencializar ainda mais a eficácia dos híbridos de tiossemicarbazona, ampliando assim, o arsenal terapêutico disponível para o combate ao câncer.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, N. A. S. DE; RODAS, S. E. R.; MARQUES, W. M. R. Investimento em Pesquisa e Inovação Tecnológica: Um Estudo de Caso para o Brasil. **Revista Estudo & Debate**, v. 27, n. 1, 27 abr. 2020.

ALTINTOP, Mehlika Dilek et al. Synthesis and evaluation of naphthalene-based thiosemicarbazone derivatives as new anticancer agents against LNCaP prostate cancer cells. **Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 1-7, 31 mar. 2015.

ATKIN, Naomi; RAIMER, Heather; WANG, Yuh-Hwa. Broken by the Cut: a journey into the role of topoisomerase ii in dna fragility. **Genes**, [S.L.], v. 10, n. 10, p. 791, out. 2019.

CHAUDHARY, U. et al. Anticancer Potency of N(4)-ring incorporated-5-methoxyisatin Thiosemicarbazones. **Journal of Molecular Structure**, v. 1274, p. 134549–134549, fev. 2023.

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: Globocan sources and methods. **International Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 144, n. 8, p. 1941-1953, dez. 2018.

GULER, S. et al. Half-Sandwich Arene Ruthenium(II) Thiosemicarbazone Complexes: Evaluation of Anticancer Effect on Primary and Metastatic Ovarian Cancer Cell Lines. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, maio 2022.

HE, Zhang-Xu et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel thiosemicarbazone-indole derivatives targeting prostate cancer cells. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 210, n. 112970, p. 1-20, jan. 2021.

KOCYIGIT, U. M. et al. Determination of Biological Studies and Molecular Docking Calculations of isatin-thiosemicarbazone Hybrid Compounds. **Journal of Molecular Structure**, v. 1264, p. 133249–133249, maio de 2022.

MALARZ, Katarzyna et al. The role of oxidative stress in activity of anticancer thiosemicarbazones. **Oncotarget**, [S.L.], v. 9, n. 25, p. 17689-17710, 3 abr. 2018.

NASCIMENTO, L. et al. 5-Nitro-Thiophene-Thiosemicarbazone Derivatives Present Antitumor Activity Mediated by Apoptosis and DNA Intercalation. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 19, n. 13, p. 1075–1091, ago. 2019.

OLIVEIRA, Jamerson Ferreira de et al. Synthesis of thiophene-thiosemicarbazone derivatives and evaluation of their in vitro and in vivo antitumor activities. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 104, p. 148-156, nov. 2015.

SANTOS, M. DE O. et al. Estimativa De Incidência De Câncer No Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira De Cancerologia*, v. 69, n. 1, fev. 2023.

SIBUH, Belay Zeleke et al. Synthesis, In Silico Study, and Anti-Cancer Activity of Thiosemicarbazone Derivatives. **Biomedicines**, [S.L.], v. 9, n. 1375, p. 1-19, out. 2021.

YAKAN, H. et al. Isatin/thiosemicarbohydrazone hybrids: Facile synthesis, and Their Evaluation as anti-proliferative Agents and Metabolic Enzyme Inhibitors. **Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia**, v. 37, n. 5, p. 1221–1236, jul. 2023.

ZHENG, Yunyun et al. Synthesis, crystal structures and anti-cancer mechanism of Cu(II) complex derived from 2-acetylpyrazine thiosemicarbazone. **Journal Of Coordination Chemistry**, [S.L.], v. 75, n. 9-10, p. 1325-1340, 19 maio 2022.