

Sara Pascoal Silva

**PROGRESSOS RECENTES E PERSPECTIVAS FUTURAS DOS COMPOSTOS
METÁLICOS COM ACTIVIDADE ANTI-TUMORAL**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2012

Sara Pascoal Silva

**PROGRESSOS RECENTES E PERSPECTIVAS FUTURAS DOS COMPOSTOS
METÁLICOS COM ACTIVIDADE ANTI-TUMORAL**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2012

Sara Pascoal Silva

**PROGRESSOS RECENTES E PERSPECTIVAS FUTURAS DOS COMPOSTOS
METÁLICOS COM ACTIVIDADE ANTI-TUMORAL**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Resumo

A elevada incidência das doenças oncológicas na população portuguesa e mundial e a mortalidade por elas causada, fazem com que estas sejam um importante problema de saúde pública nos dias de hoje. Devido aos efeitos adversos resultantes da terapêutica medicamentosa actual, os estudos desenvolvidos no sentido de encontrar moléculas com propriedades e características mais vantajosas têm sido cada vez mais frequentes. No entanto, é necessário comprovar tais características inovadoras, bem como a máxima segurança na sua utilização. A cisplatina (*cis*-diaminodicloroplatina (II)) é um fármaco utilizado, em muitos casos, no tratamento de vários tipos de tumores e neoplasias. No entanto, tal uso é limitado pela resistência que se cria e pelos efeitos adversos que esta molécula causa, sendo os mais frequentes a neurotoxicidade e a nefrotoxicidade.

O presente trabalho monográfico visa reunir as mais recentes investigações e descobertas acerca da molécula da cisplatina e dos seus derivados, dando a conhecer todos os aspectos físico-químicos, farmacológicos e terapêuticos relacionados com os mesmos. Os derivados da cisplatina, já aprovados para o tratamento do cancro serão apresentados e debatidos, bem como outros análogos que, por motivos descritos, abandonaram o estatuto de possíveis fármacos anticancerígenos. Compreender-se-á o mecanismo de acção desta molécula, responsável pela sua actividade anti-tumoral, no tratamento dos mais diversos tipos de cancro e conhecer-se-ão os efeitos secundários consequentes do seu uso. Outro objectivo deste trabalho é referir os progressos recentes no desenvolvimento de análogos da cisplatina.

Palavras-chave: cisplatina, complexos de platina, cancro, actividade antitumoral, inovação terapêutica.

Abstract

The mortality caused by the ever increasing cancer diseases in the Portuguese and Global population is an important public health problem in our days. Studies conducted to find molecules with more advantageous properties and characteristics have been increasing, due to the adverse effects of current drug therapy. It is necessary to ensure that this research produces results with innovative characteristics and maximum safety.

Cisplatin (*cis*-diamminedichloroplatinum II) is the drug used most to fight oncological diseases. Use of cisplatin is limited by resistance to the drug and adverse effects that this molecule causes (neurotoxicity and nephrotoxicity). This monograph brings together the latest research and discoveries on the molecule of cisplatin and its analogues; presenting all aspects of physical, chemical, pharmacological and therapeutic issues related to it. The analogues of cisplatin that are already approved for the treatment of cancer will be presented, as well as others that were excluded due to resistance of the drug and /or adverse effects. The analysis will show the mechanism of action this molecule utilizes during treatment of several types of cancer; also displaying the side effects resulting from its use. Another goal of this work is to point out the recent progresses in the development of cisplatin analogues.

Keywords: cisplatin, platinum complexes, cancer, anticancer activity, therapeutic innovation.

Agradecimentos

Tendo em conta que esta monografia foi fruto de uma longa caminhada desde a escolha do tema até à conclusão da mesma, agradecer não é, de certo, tarefa fácil e muito menos justa.

Agradeço por isso, para que não fique a faltar ninguém a todos que, de alguma forma marcaram a minha vida e com isso, deram o seu contributo de uma forma ou de outra, para a construção de quem sou eu, hoje.

De forma particular, vou agradecer a algumas pessoas pela seu contributo directo na elaboração e conclusão deste trabalho:

Aos meus pais que, como sempre, não pouparam apoio e, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

À Professora Doutora e orientadora Rita Catarino pelo seu apoio e inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos que me levaram a execução e conclusão desta monografia.

À Professora Doutora e Co-orientadora Adriana Pimenta, pela sua dedicação e total disponibilidade ao longo da realização deste trabalho.

Às amigas, Susana Silva, Sofia Nunes, Patrícia Oliveira, Mónica Matias e Inês Cunhapelo incentivo, força, amizade e sobretudo pela companhia que me fizeram enquanto escrevia algumas destas páginas.

Às amigas Joana Moreira, Vanessa Santos, Sofia Pereira e Diana Parente com quem dividi a angústia das derrotas e a alegria das conquistas.

Aos amigos e colegas de estágio pelo incentivo e força e alegria que me transmitiram na
execução do trabalho bem como no cotidiano.

A todos os mencionados e a todos os outros, **um muito obrigada.**

Índice

Índice	9
Índice de Figuras	11
Índice de Tabelas	13
Lista de Abreviaturas	14
1. Introdução	16
1.1. Epidemiologia	17
1.2. Genes e mutações.....	18
2. Compostos metálicos com actividade anti-tumoral	21
2.1. Introdução.	21
2.2. Cisplatina- A descoberta.	22
2.3. Mecanismo de acção	24
2.3.1. Captação celular e hidrólise	25
2.3.2. Interação da cisplatina com nucleófilos	26
2.4. Relação estrutura-actividade	29
2.5. Características farmacológicas (farmacocinética)	31
2.6. Condicionantes no uso da cisplatina	33
2.6.1. Efeitos Adversos/Toxicidade.....	33
2.6.2. Resistência	37
3. Evolução dos compostos de platina	41
3.1. Complexos de platina diamino-ciclohexano (DACH).....	42
3.2. Complexos com ligandos biologicamente activos (híbridos de platina)	42
3.3. Complexos solúveis em água.....	44
3.4. Complexos de platina-trans	46
3.5. Complexos de platina multinucleares/polinucleares.....	47
4. Compostos de platina usados para uso clínico	49
4.1. Carboplatina.....	49
4.2. Nedaplatina	51
4.3. Oxaliplatina.....	51
4.4. Lobaplatina	53
4.5. Heptaplatina	54

5. Compostos de platina descontinuados.....	55
5.1. JM-11	55
5.2. NSC 170898.....	56
5.3. Ormaplatina	56
5.4. Sebriplatina	57
5.5. Enloplatina	58
5.6. Zeniplatina	58
5.7. Espiropatina	59
5.8. Cicloplatamo	60
5.9. Miboplatina	60
5.10. Iproplatina	61
5.11. TRK-710	62
5.12. SPI-77	63
5.13. Aroplatina	64
5.14. BBR3464	65
6. Compostos de platina actualmente em ensaios clínicos	67
6.1. Satraplatina	68
6.2. Picoplatina	70
6.3. ProLindac TM	71
6.4. Lipoplatin TM	72
7. Conclusão	74
8. Referências Bibliográficas	75

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura química da molécula da cisplatina.....	23
Figura 2: Hidrólise da cisplatina.....	25
Figura 3: Ligações da cisplatina ao DNA	26
Figura 4: Principais aductos bifuncionais formados através da interacção da cisplatina com o DNA.....	28
Figura 5: Estruturas químicas da cisplatina e da transplatina	30
Figura 6: Mecanismos de resistência à cisplatina.....	38
Figura 7: Complexos híbridos de platina (II)	43
Figura 8: Estruturas de dois complexos de platina (IV).....	45
Figura 9: Complexos de transplatina com ligandos HAN.....	46
Figura 10: Estrutura da Carboplatina	49
Figura 11: Estrutura da Nedaplatina	51
Figura 12: Estrutura da Oxaliplatina	52
Figura 13: Estrutura da Lobaplatina	53
Figura 14: Estrutura da Heptaplatina	54

Figura 15: Estrutura do JM-11	55
Figura 16: Estrutura do NSC 170898.....	56
Figura 17: Estrutura da Ormaplatina	57
Figura 18: Estrutura da Sebriplatina	57
Figura 19: Estrutura da Enloplatina	58
Figura 20: Estrutura da Zeniplatina	59
Figura 21: Estrutura da Espiropatina	59
Figura 22: Estrutura da Cicloplatamo	60
Figura 23: Estrutura da Miboplatina	61
Figura 24: Estrutura da Iproplatina	62
Figura 25: Estrutura da TRK-710	63
Figura 26: Estrutura da Aroplatina	64
Figura 27: Estrutura do BBR3464	65
Figura 28: Estrutura da Satraplatina	69
Figura 29: Estrutura da Picoplatina	70
Figura 30: Estrutura da ProLindac TM	71

Índice de Tabelas

Tabela 1: Principais classes de agentes anti-neoplásicos.....	20
---	----

Lista de Abreviaturas

DACH (diamino-ciclohexano)

DMPC (dimiristol fosfatidilcolina)

DMPG (dimiristerol fosfatidilglicerol)

DNA (ácido desoxirribonucleico, do inglês *deoxyribonucleic acid*)

EUA (Estados Unidos da América)

FDA (Administração Federal de Alimentos e Medicamentos, do inglês *Food and Drug Administration*)

GSH (glutaciona)

HAN (ligandos heterocíclicos aromáticos nitrogenados)

HMG (do inglês, *high mobility group*)

HPMA (hidroxipropilmetacrilamida)

INCA (Instituto Nacional do Câncer - Brasil)

IPCS inchem (programa internacional em segurança química, do inglês, *international programme on chemical safety* Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations)

MT (metalotionina)

RNA (ácido ribonucleico do inglês, *ribonucleic acid*)

WHO (organização mundial de saúde, do inglês *World Health Organization*)

1. Introdução

Com os consecutivos avanços a nível da saúde pública e as descobertas no âmbito das ciências médicas, as pessoas tendem a viver mais anos, ou seja, até mais tarde. A esperança média de vida é mais elevada, quer para homens quer para mulheres a nível Mundial. O cancro é a palavra usada para denominar um conjunto vasto de patologias (mais de cem) que afectam uma parte qualquer do organismo vivo e podem espalhar-se para outras zonas do corpo, denominando-se metástase (Franco-Teixeira, 2011). Não parece existir uma causa definida para o começo da doença, sendo que a mesma está relacionada com inúmeras causas multifatoriais. Estas dependem da susceptibilidade genética individual para sofrer o efeito maligno de factores ambientais como o stresse, alimentação, radiação e o próprio envelhecimento que aumenta a probabilidade da célula sofrer modificações malignas (INCA, *Instituto Nacional do Câncer -Brasil*, 2010). Pode abordar-se o cancro recorrendo a outros vocábulos como tumores malignos e neoplasmas (WHO, Organização Mundial de Saúde, do inglês *World Health Organization*, 2012), O cancro é afinal a produção e crescimento rápidos de células não normais e a consequente proliferação descontrolada dessas mesmas células (Franco-Teixeira, 2011; WHO, 2012).

Numa situação normal, as células sofrem divisão e são trocadas por novas células, apenas quando as células mais envelhecidas morrem. Quando este processo não é assim realizado, isto é, quando são produzidas células novas sem que haja necessidade e sem que as células velhas tenham morrido, há uma acumulação de células formando um tumor (Franco-Teixeira, 2011; Guerra *et al.*, 2005).

1.1. Epidemiologia

O cancro é sem dúvida uma problemática central e actual de saúde pública, que afecta quer países desenvolvidos quer países em desenvolvimento, representando cerca de 12% do total de causas de morte em todo o mundo (Franco-Teixeira, 2011; Guerra *et al.*, 2005). Na Europa, América e Oceânia os tumores malignos representam uma das três causas principais de morte, enquanto que em África e na Ásia o cancro é superado pelas doenças infecto-contagiosas, que continuam a representar o problema de maior no que toca à mortalidade e morbilidade (Macedo *et al.*, 2001).

Os cancros conhecidos como os mais mortíferos são: pulmão (1,3 milhões de mortes por ano); estômago (1 milhão de mortes por ano); fígado (662 mil mortes por ano); cólon (665 mil mortes por ano) e finalmente o cancro da mama que é responsável por 502 mil mortes por ano (Lodish *et al.*, 2003).

A taxa de incidência e os tipos de cancro mais comuns são diferentes nos homens e nas mulheres. Assim, no homem e por ordem decrescente de mortalidade temos o cancro de pulmão, estômago, fígado, cólon-rectal, esófago e próstata, enquanto na mulher temos o cancro da mama, pulmão, estômago, cólon-rectal e colo uterino (Lodish *et al.*, 2003).

Estimativas apontam para um aumento da mortalidade causada pelas doenças oncológicas: prevê-se que em 2030 o cancro vá matar anualmente 32 mil portugueses (um aumento em cerca de 34,5% dos dados observados actualmente: 24 mil portugueses). A WHO alerta para o aumento exponencial da doença nas próximas duas décadas no mundo inteiro (Jesus, 2010).

1.2. Genes e mutações

Uma mutação é a modificação de um fragmento de DNA (ácido desoxirribonucleico, do inglês *deoxyribonucleic acid*) ou RNA (ácido ribonucleico, do inglês *ribonucleic acid*), isto é, uma alteração do código genético de um indivíduo. Um tumor advém de uma célula mutada, célula essa que acumulou demasiadas mutações num número suficiente de genes. Por esse motivo, conseguiu suprimir os mecanismos anti-tumorais naturais das células e tornou-se autónoma no que toca à sua replicação (GHR, do inglês, *Genetics home references*, 2012).

Realçam-se quatro tipos de genes importantes no desenvolvimento do cancro: oncogenes (genes envolvidos na divisão das células, sendo proto oncogenes, quando normais e oncogenes quando sofrem mutações), genes supressores do tumor (quando detectam alguma anormalidade ao nível das células, têm a capacidade de suprimir/anular a proliferação celular), genes reguladores da apoptose (promovem ou inibem a apoptose) e genes de reparação do DNA (Lodish *et al.*, 2003).

As neoplasias reflectem alterações em genes específicos, proto oncogenes sendo estes inactivos em células ditas normais. Aquando da sua activação, estes passam a designar-se por oncogenes que vão transformar as células normais em células cancerígenas (Almeida *et al.*, 2005). Estas últimas células (anormais/cancerígenas) começam a multiplicar-se descontroladamente. Este processo é acompanhado por outro designado angiogénese, isto é, a formação de novos vasos sanguíneos capazes de nutrir as novas células formadas. As novas células formadas originam enormes massas compostas por células tumorais que podem desprender-se do tumor inicial e migrar para outras regiões do corpo através de vasos sanguíneos e linfáticos-metástases (Almeida *et al.*, 2005).

As células cancerígenas vão sendo produzidas a um ritmo elevadíssimo, não tendo tempo para sofrer especialização. Além disso, estas últimas vão substituindo as células normais (especializadas) levando à perda de funções dos tecidos invadidos/afectados. Em alguns casos, há mesmo a falência do órgão em causa e muitas vezes ocorre a consequente morte do indivíduo (Almeida *et al.*, 2005).

Geralmente, para que uma célula anormal ou tumoral origine um tumor perceptível são precisos vários anos. A carcinogénese processa-se de uma forma bastante lenta, passando por três etapas: iniciação, promoção e progressão (Franco- Teixeira, 2011):

O primeiro passo reflecte a altura em que as células contactam com o agente causador da doença ou carcinogénico. Este contacto acarreta algumas alterações na genética das células, embora o tumor não seja ainda detectável.

O segundo passo ocorre quando as células já alteradas geneticamente, são susceptíveis de sofrerem o efeito dos oncopromotores, no qual, as células viáveis se transformam em células anormais ou malignas. Para que esta etapa ocorra é necessário que o contacto entre as células e o agente promotor seja contínuo e prolongado.

O terceiro e último passo representa a altura em que ocorre a proliferação celular, de forma descontrolada, desregulada e irreversível. É nesta altura que podem surgir os primeiros sinais do tumor.

Existem três tipos de tratamento para o cancro: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A quimioterapia recorrendo a substâncias citotóxicas é o principal método de tratamento para apenas um número limitado de cancros, mas é cada vez mais utilizado como um adjuvante à cirurgia ou radioterapia em vários tipos de tumores. Um fármaco antineoplásico deve, portanto, ser capaz de matar células tumorais *in vivo* sem que haja destruição das células normais do indivíduo.

Os principais fármacos antineoplásicos utilizados em quimioterapia podem ser divididos em categorias, como demonstra a tabela 1:

1. Agentes ciclo-celular específicos (CCS, "Cell Cycle-Specific")	2. Agentes ciclo-celular não específicos (CCNS, "Cell Cycle-NonSpecific")
1.1. Agentes Antimetabólitos	2.1. Produtos Naturais
1.1.a. Análogo do ácido fólico	2.1.a. Antibióticos naturais
1.1.b. Antagonistas das pirimidinas	2.1.a.1. Antraciclinas
1.1.c. Análogos das purinas e inibidores correlatos	2.1.a.2. Mitomicina
1.2. Agentes Hormonais	2.1.a.3. Dactinomicina
1.2.a. Adrenocorticosteróides	2.1.a.4. Plicamicina
1.2.b. Progestinas	2.1.a.5. Bleomicina
1.2.c. Estrogênios	2.1.b. Alcalóides pirrolizidínicos
1.2.d. Androgênios	2.2. Complexos de Coordenação de Platina
1.2.e. Antiestrogênio	2.2.a. Cisplatina (cis-DDP)
1.2.f. Antiandrogênio	2.2.b. Carboplatina (CBDCA)
1.2.g. Análogo do hormônio liberador de gonadotropina	2.3. Agentes Alquilantes Diversos
1.2.h. Inibidor da aromatase	2.3.a. Mostardas nitrogenadas
1.2.i. Inibidor do hormônio peptídico	2.3.b. Nitrossuréias
1.3. Produtos Naturais	2.3.c. Triazenos
1.3.a. Alcalóides vegetais	2.3.d. Alquil sulfonatos
1.3.a.1. Alcalóides da vinca	
1.3.a.2. Podofilotoxinas (Epipodofilotoxinas)	
1.3.a.3. Paclitaxel (Taxol)	
1.3.b. Enzimas	

Tabela 1: Principais classes de agentes anti-neoplásicos (adaptado de Almeida *et al.*, 2005).

Pode ainda dividir-se os fármacos usados na terapia anti-tumoral em compostos orgânicos (são exemplos o taxol e a vimblastina) e compostos metálicos, sendo membro deste último grupo a cisplatina e seus derivados que serão neste trabalho, alvo de particular estudo (Fontes *et al.*, 2005; Fontes *et al.*, 1997).

2. Compostos metálicos com actividade anti-tumoral.

- Cisplatina-

2.1.Introdução.

Os compostos metálicos têm um papel preponderante, na medida em que se ligam e interagem com moléculas biológicas (ex. proteínas). Desde muito cedo sabe-se que nos organismos vivos existem em abundância compostos orgânicos, contendo elementos tais como oxigénio, carbono e hidrogénio. Acreditava-se que somente os compostos orgânicos teriam importância em detrimento dos elementos inorgânicos. Posteriormente tomou-se conhecimento de que inúmeros metais estavam presentes nos seres vivos e apresentavam funções essenciais (caso do transportador do oxigénio, o ferro presente na hemoglobina ou do cálcio que compõe o esqueleto, entre muitos outros (Beraldo, 2005).

No entanto, também se tornou presente a ideia de que muitos metais são tóxicos e mesmo aqueles que não o são em quantidades ‘naturais’ tornam-se igualmente tóxicos quando em excesso (Fricker, 1994).

Segundo Vilela-Ribeiro *e colaboradores* (Vilela-Ribeiro et al., 2011) a utilização de metais no campo da medicina conhece-se há quase 5000 anos. Os Egípcios iniciaram a introdução de ferro em fármacos há cerca de 1500 a.C. e o zinco foi-se mostrando, na mesma altura, promotor da cura de feridas. Por volta de 1500, o médico suíço Theophrastus Paracelsus foi inovador ao utilizar o mercúrio como base para medicamentos. Este foi posteriormente utilizado como anti-séptico local até ao século XX. Os povos Chineses e Árabes descobriram o poder do ouro, tendo este sido aplicado no tratamento da tuberculose até 1930. Actualmente, é usado no tratamento de inflamações. O arsénio foi utilizado no tratamento da sífilis e os compostos de antimónio na farmacoterapia da leishmaniose.

O primeiro composto metálico a ser utilizado no tratamento do cancro foi um complexo de platina- cisplatina -, conhecido desde o final do século XIX. Curiosamente a actividade anti-tumoral deste composto foi descoberta acidentalmente (Norton de Matos, 2005) pelo físico Barnett Rosenberg em 1965. Posteriormente, na década de 70 efectuaram-se diversos estudos clínicos na “*Michigan State University*” que permitiram que a cisplatina entrasse na terapia corrente. Por volta dos anos 70, a cisplatina foi usada no tratamento do carcinoma testicular (doença que era extremamente letal) tendo-se verificado a cura em 80% dos casos. Em 1979 é aprovado o seu uso pela FDA (Administração Federal de Alimentos e Medicamentos, do inglês, *American Food and Drug Administration*). Actualmente é um dos três medicamentos mais usados no combate ao cancro (pulmão, cabeça, esófago, estômago, linfomas, mama, cérvix, etc.) a nível mundial.

Existem muitos outros complexos de platina aprovados e em uso corrente na terapia anti-cancerígena no combate aos mais diversos tipos de tumores. Outros derivados estão a ser desenvolvidos, com o objectivo de se otimizar as características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos compostos já existentes e reduzir os efeitos adversos inerentes ao seu uso. De entre os vários complexos metálicos existentes, os complexos de platina são os que mais se destacam, sendo aqueles que mais se aplicam na terapia anti-tumoral (Santos, 2006).

2.2.Cisplatina- A descoberta.

A cisplatina ou cis-diaminodicloroplatina(II) (figura 1), é conhecida desde o século XIX, embora a sua actividade antineoplásica só tenha sido explorada muito mais tarde (Alves *et al.*, 2010). Foi sintetizada pela primeira vez em 1844 por Michel Peyrone, ficando conhecida pelo nome de cloreto de *Peyrone* (Desoize & Madoulet, 2002). Curiosamente a actividade anti-tumoral deste composto foi descoberta acidentalmente pelo físico Barnett Rosenberg em 1965 (Fontes *et al.*, 1997; Norton de Matos, 2002; Pasetto *et al.*, 2006).

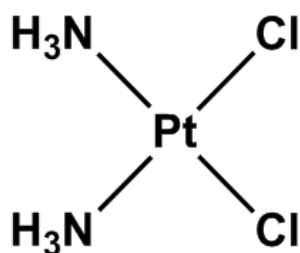


Figura 1: Estrutura química da molécula da cisplatina (adaptado de Desoize & Madoulet, 2002).

Rosenberg usou eléctrodos de platina submergidos numa solução de cloreto de amónio para verificar a influência de um campo eléctrico no crescimento de bactérias *Escherichia coli* (Rosenberg *et al.*, 1965). Constatou que as células não se dividiam normalmente, ou seja, que a divisão celular era inibida. Assim, suspeitou que os complexos de platina estariam envolvidos na inibição do crescimento celular das bactérias. Observou que os compostos de platina inibiam a divisão celular sem matar as bactérias e portanto pensou que também poderia inibir o rápido e descontrolado crescimento de células tumorais. Assim, concluiu-se que a platina do eléctrodo se dissolvia na solução tampão de cloreto de amónio em que estava mergulhado, originando a cisplatina. Finalmente, provou-se que ocorria uma reacção fotoquímica, em que o Cl⁻ era substituído por NH₃ na esfera da platina (Fontes *et al.*, 2005). Mais tarde e mediante as prévias conclusões, procedeu-se à produção de compostos de platina com a conformação *cis* e *trans*. Apenas a primeira mostrava ser activa, sendo a segunda destituída de qualquer actividade (Beraldo, 2005; Rosenberg *et al.*, 1965). A descoberta da cisplatina revolucionou o tratamento de vários tipos de cancro, em particular do trato genitourinário. A partir dessa altura, a cisplatina tem sido útil no tratamento de vários tumores, nomeadamente: cancro testicular (a terapia supera os 90% de cura, podendo, em caso de detecção atempada, chegar a 100%); cancro do ovário; cancro da bexiga; cancro do esófago; cancro do pulmão; cancro da mama; cancro do pâncreas; cancro do endométrio (útero); cancro de células escamosas da cabeça e pescoço (Shukla *et al.*, 2009; Santos, 2006; Chabner & Longo, 1996). É ainda utilizada na terapêutica de

alguns cancros em crianças como o tumor de Wilms e retinoblastoma, e no tratamento de sarcomas, mesoteliomas, melanomas, osteossarcoma e linfomas. Faz parte também dos regimes usados no transplante da medula óssea. Nos pacientes sujeitos a radioterapia, aumenta a sensibilização das células aos efeitos citotóxicos da mesma (Chabner & Longo, 1996).

2.3.Mecanismo de acção

Apesar de ser utilizada na quimioterapia há já algum tempo, o mecanismo de acção deste complexo ainda não está totalmente desvendado (Fuertes *et al.*, 2003). Sabe-se que se liga, na maioria das vezes, ao nitrogénio das bases púricas (guaninas e adeninas) do DNA, levando a que se produzam ligações entre as suas diferentes bases (Shukla *et al.*, 2009).

A actividade anti-neoplásica da molécula deve-se à sua ligação ao DNA, atribuindo-lhe uma lesão a nível molecular (Lippard, 1987). A actividade anti-neoplásica da cisplatina foi confirmada pelo facto das células eucarióticas e procarióticas com défice em enzimas reparadoras (polimerases e helicases), se apresentarem mais sensíveis à cisplatina do que aquelas em que há uma reparação normal do DNA por essas mesmas enzimas (Fontes *et al.*, 2005). O DNA é, portanto, o alvo da cisplatina (Trimmer & Essigmann, 1999) e é composto por duas cadeias de nucleótidos, sendo que cada nucleótido é formado por um açúcar, um grupo fosfato e uma base azotada. Esta última pode ser uma base púrica (guanina e adenina) ou pirimídica (citosina e timina).

A cisplatina é citotóxica, porque interfere com os processos de replicação e transcrição do DNA da célula. Estes dois processos tornam impossível a divisão celular, levando a célula a entrar em apoptose (morte celular programada) (Fontes *et al.*, 2005; Alderden *et al.*, 2006). A síntese de proteínas e RNA é também perturbada, embora de forma menos perceptível (Fuertes *et al.*, 2003).

2.3.1. Captação celular e hidrólise

Inicialmente pensava-se que o processo de entrada da cisplatina na célula seria a difusão. No entanto, hoje acredita-se que este processo de entrada se dá também por transporte activo, envolvendo o transportador do cobre Ctr1 (Ishida *et al.*, 2002).

Estudos revelaram que após entrarem nas células, os compostos sofrem reacções de substituição, sendo a hidrólise a mais valorizada. A figura 2 ilustra o mecanismo de hidrólise a que a cisplatina é sujeita (Fontes *et al.*, 2005):

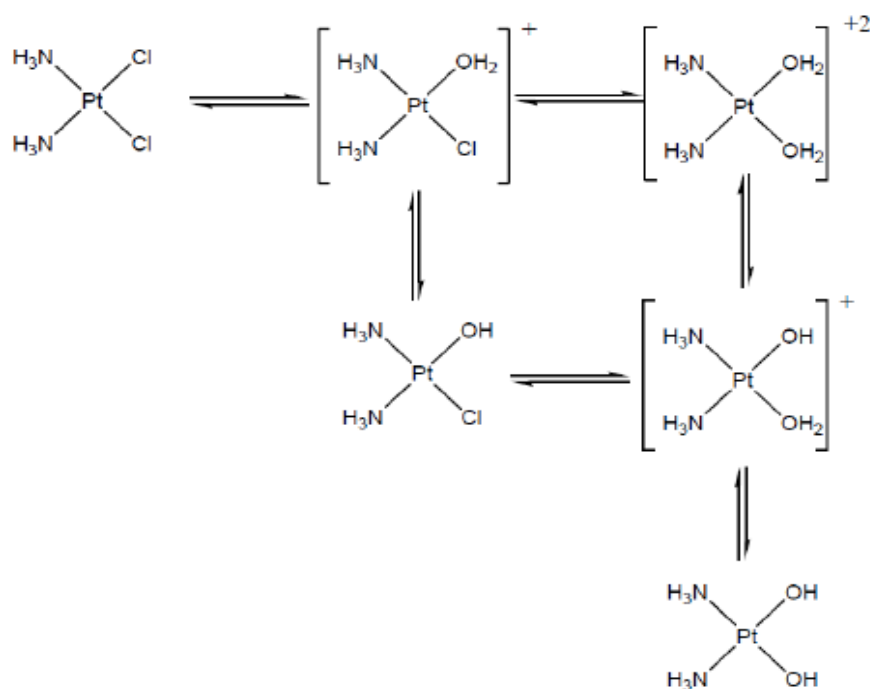


Figura 2: Hidrólise da cisplatina (adaptado de Franco-Teixeira, 2011).

A cisplatina por ser polar entra nas células lentamente comparativamente a outras moléculas anti-tumorais. Factores como concentração em iões sódio e potássio, pH e presença de agentes redutores influenciam a absorção da cisplatina a nível celular (Kelland *et al.*, 1999). No plasma sanguíneo (no lado exterior da célula) a pH 7,4, existe

uma elevada concentração de iões cloreto, de cerca de 104 nM, impedindo a hidrólise dos cloretos que estão ligados à platina, ficando o complexo no seu estado neutro ou intacto $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (Goodsell, 2006).

Aquando da entrada da cisplatina na célula (por difusão passiva ou transporte activo) há um contacto com uma baixa concentração em cloretos, de cerca de 4-20 nM podendo aqui, ocorrer sucessivas reacções de hidrólise. Acontece a substituição dos iões cloreto por moléculas de água ou grupos hidroxilo, levando ao aparecimento de espécies diferentes e com propriedades distintas (Goodsell, 2006). A hidrólise permite que se formem espécies/metabolitos activadas/carregadas capazes de se ligar às bases púricas e pirimidínicas: diaquo-diamino-platino $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ mono-cloro-mono-aquo-diamino-platino $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH}_2)]^+$, reagindo com os seus alvos celulares de uma forma mais rápida (Neves & Vargas, 2011).

2.3.2. Interação da cisplatina com nucleófilos

A substituição do ião cloreto pela molécula de água, permite que se forme uma molécula activa/carregada, com capacidade para se ligar a nucleófilos (DNA, RNA e proteínas) como exemplificado na figura 3. O efeito anti-tumoral que a molécula da cisplatina possui, deve-se portanto às trocas de iões cloreto na posição *cis* por moléculas de água ou grupos hidroxilo, dando origem a espécies muito reactivas (Lippard, 1987).

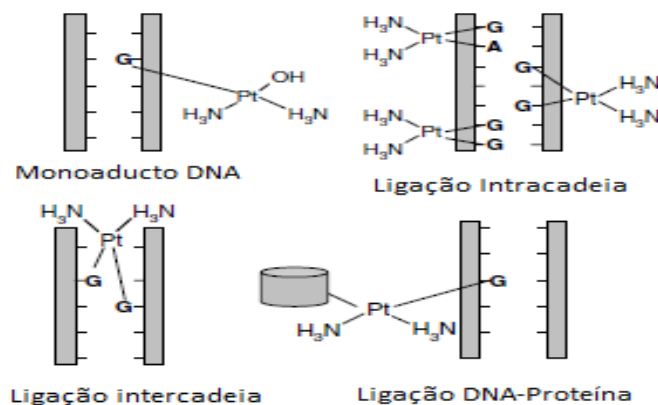


Figura 3: Ligações da cisplatina ao DNA (adaptado de Rabik & Dolan, 2007)

Depois de estar no interior da célula, os seus alvos são o DNA, RNA, mitocôndria e outros compostos como é exemplo a glutathione (GSH) (Fuertes *et al.*, 2003).

Teoricamente, a ligação da platina ao DNA pode ocorrer em qualquer posição desde que haja pares de electrões livres. No entanto, a interacção com o DNA dá-se fundamentalmente através dos átomos N7 de purinas, isto é, liga-se preferencialmente através das suas bases: guanina ou adenina, mais concretamente a um dos átomos de nitrogénio das mesmas (Fontes *et al.*, 2005; Fontes *et al.*, 1997; Kelland *et al.*, 1999; Jamieson & Lippard, 1999). Os restantes átomos de azoto por estarem envolvidos noutras ligações (entre hidrogénios entre cadeias de DNA e ligações glicosídicas com o açúcar) não se encontram desimpedidos para fazer a ligação com a cisplatina (Fontes *et al.*, 2005). Com esta ligação podem formar-se diferentes tipos de aductos gerando ligações intra e inter cadeia que levam a alterações na estrutura do DNA (distorções na molécula de DNA). Os principais danos provocados no DNA resultantes da ligação com a cisplatina resultam de dois tipos de ligações: **monofuncionais**, em que apenas uma ligação é estabelecida entre a platina e o DNA e **bifuncionais** em que um átomo de platina se liga ao DNA através de duas ligações. Este último tipo de ligações pode ainda subdividir-se em três subtipos: intracadeia, em que as ligações são estabelecidas na mesma cadeia; intercadeia, estabelecendo-se ligações em cadeias diferentes e intermolecular em que se estabelecem ligações entre a platina e a molécula de DNA e ainda a platina e uma proteína ou aminoácido (Trimmer & Essigmann, 1999).

Seis tipos de aductos cisplatina-DNA são formados, devido à interacção entre a cisplatina e o DNA, sendo eles (figura 4): aductos entre guaninas adjacentes; aductos entre uma guanina e uma adenina adjacentes; aductos intracadeias formados entre bases purinas, separadas por uma ou várias bases intermediárias; aductos intercadeias conectando dois filamentos da hélice dupla do DNA e aductos monofuncionais coordenados a purinas e ligações cruzadas de DNA-proteína (Fuertes *et al.*, 2003). A ligação mais frequente é bifuncional intracadeia (ligação cruzada 1,2-intracadeia), em que a platina se encontra ligada a duas bases adjacentes de guanina de uma mesma cadeia (G-G 60%) ou duas bases adjacentes de adenina e guanina (A-G 20%) (Neves & Vargas, 2011). O aducto formado pela ligação intracadeia entre bases guaninas

adjacentes parece ser o maior responsável pela sua actividade anticancerígena (Fontes *et al.*, 2005; Franco Teixeira, 2011).

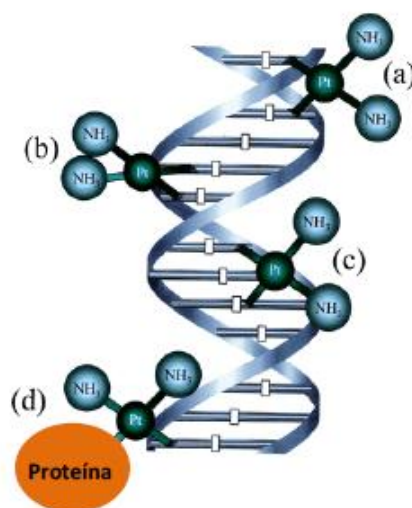


Figura 4: Principais aductos bifuncionais formados através da interacção da cisplatina com o DNA: (a) interacção entre duas cadeias (1,2-intercadeia); (b) interacção 1,2- intracadeia; (c) ligação cruzada 1,3- intracadeia e (d) interacção com DNA e proteína (adaptado de Neves&Vargas, 2011).

Os aductos cisplatina-DNA formados são responsáveis por distorções na dupla hélice da molécula de DNA, conduzindo à torção da sua estrutura e levando conseqüentemente à morte celular programada (apoptose) ou necrose (Neves & Vargas, 2011; Jamieson & Lippard, 1999; Fuertes *et al.*, 2003). Factores como a dose de cisplatina usada e o estado metabólico da célula são fundamentais para determinar se a célula tumoral entra em morte por mecanismos de necrose ou apoptose (Fuertes *et al.*, 2003).

A actividade da cisplatina também se relaciona com o reconhecimento dos aductos formados entre DNA-cisplatina pelas proteínas celulares (Fuertes *et al.*, 2003). As proteínas HMG (do inglês, *High Mobility Group*) apresentam-se aptas para se ligarem ao DNA-cisplatina de uma forma específica, podendo causar morte celular (Fuertes *et al.*, 2003). A citotoxicidade da cisplatina envolvendo estas proteínas HMG tem tentado

ser explicada com recurso a duas teorias: uma afirma que as proteínas sequestradas no interior dos aductos DNA-cisplatina interrompem a sua função celular; a segunda refere que a proteína HMG localizada no interior do aducto funciona como um escudo, impedindo que a cadeia de DNA danificada seja reparada (Fuertes *et al.*, 2003).

Os efeitos da cisplatina no DNA mitocondrial ainda não são inteiramente conhecidos, no entanto, crê-se que os efeitos danificantes no DNA inerentes ao uso da cisplatina conduzem também à morte celular (Fuertes *et al.*, 2003).

É ainda possível haver interacção da cisplatina com o RNA, no entanto, não lhe é atribuída muita importância por dois motivos: primeiramente não se mostra crucial no mecanismo de acção da cisplatina, na medida em que uma única molécula de RNA deteriorada é facilmente substituída por novo material. O segundo motivo prende-se com o facto de se ter constatado que em experiências *in vivo* em que se administrou uma dose letal de cisplatina, apenas se observou uma deterioração mínima (1-10%) de RNA (Fuertes *et al.*, 2003).

2.4. Relação estrutura-actividade

Tendo em conta que alguns compostos de platina foram aprovados para o tratamento do cancro e que muitos outros em estudo são fortes candidatos para este fim, torna-se importante perceber a relação entre a estrutura e a actividade dos mesmos.

Vários estudos reportam alguns requisitos obrigatórios para que os complexos de platina sejam activos, tais como, estrutura, carga, configuração, ligandos e local de acção. Fontes *et al.* (1997) referiram algumas características ou requisitos fundamentais para que os complexos de platina tivessem actividade. Resumidamente os complexos de platina devem ter uma configuração *cis*, na medida em que os isómeros *trans* são inactivos; devem ser neutros apesar da sua forma activa poder apresentar-se carregada (depois de haver troca de ligandos); os ligandos estáveis deverão ser aminas inertes e finalmente devem possuir ligandos que apresentem alguma labilidade. Embora estas

quatro características se mostrem válidas para muitos análogos da cisplatina, verificou-se que tais itens não poderiam ser aplicados a outros complexos sintetizados.



Figura 5: Estruturas químicas da cisplatina e da transplatina (adaptado de Jamieson & Lippard, 1999).

Existem, assim, algumas exceções de moléculas que não cumprem esses requisitos e têm actividade comprovada. Constatou-se que apenas os isómeros *cis* da platina tinham actividade anti-tumoral, sendo os correspondentes isómeros *trans* inactivos (Fontes *et al.*, 2005). No entanto, já foram descritos alguns complexos com geometria *trans* com actividade biológica, nomeadamente complexos com ligandos planos (pirimidina) e derivados de iminas (Fontes *et al.*, 2005; Coluccia *et al.*, 1993). De facto, existem algumas explicações para que os complexos de platina *trans* demonstrem ser menos activos. Uma delas consiste no facto de estes complexos formarem trans-aductos com a molécula de DNA, sendo mais facilmente reparados (Sherman & Lippard, 1987) e outra teoria é sustentada pela razão de que estes complexos são mais reactivos, reagindo por isso muito rapidamente com outras moléculas (Coluccia & Natile, 2001).

Outra característica importante para a actividade é a carga do complexo: a maioria dos compostos activos é neutro. Foi realizado um estudo por Bradner e colaboradores (Bradner *et al.*, 1980) em que 68 dos 74 análogos da cisplatina com actividade demonstraram ser neutros. No entanto, os compostos carregados pelo facto de apresentarem baixa solubilidade permanecem mais tempo no organismo, podendo ser mais efectivos do que os complexos neutros (Franco-Teixeira, 2011). Existem também referências que atribuem actividade a compostos catiónicos (Fontes *et al.*, 1997).

A terceira característica a ser considerada relaciona-se com o ligando estável. Este grupo permanece ligado à platina mesmo quando esta se liga à molécula de DNA e depois disso. Assim, estes ligandos deverão ser o NH_3 ou um grupo amina relativamente inerte. Sabe-se, no entanto, que há compostos activos sem o grupo NH, nomeadamente (bis(Nmetilimidazol- 2-il)carbinol)dicloroplatina(II) (Fontes *et al.*, 1997).

A quarta característica prende-se com o ligando lábil. Este está igualmente relacionado com a actividade anticarcinogénica, na medida em que vai também determinar a reactividade do composto (Fontes *et al.*, 1997). Este composto deverá ter alguma labilidade de forma a facilitar a hidrólise que normalmente ocorre depois do composto atravessar a membrana celular. No caso de a labilidade ser excessiva, o complexo apresentará uma reactividade igualmente excessiva e conseqüentemente pode interagir com outro tipo de moléculas. Este facto leva a que haja toxicidade e o efeito anti tumoral ficará atenuado ou será mesmo nulo. O grupo lábil é constituído na maioria das vezes pelo ião cloreto Cl^- (é o mais utilizado) (Fontes *et al.*, 1997).

Finalmente a quinta característica prende-se com o estado de oxidação da platina. Os complexos de platina (IV) são de forma geral, menos reactivos do que os de platina (II). Isto deve-se ao facto de os complexos de platina (IV) passarem por reacções de substituição dos ligandos de forma mais lenta do que os seus análogos de platina (II). Adicionando o facto dos mesmos só ficarem activos após a sua redução *in vivo* a compostos de platina (II) (Heetebrij *et al.*, 2003).

2.5.Características farmacológicas (farmacocinética)

Todos os derivados de platina disponíveis para aplicação clínica na terapia do cancro são administrados sob a forma intravenosa.

A farmacocinética da platina é um processo bastante complexo, sendo passível de ser dividido em 3 passos, sendo eles:

1) Distribuição

Assim que é introduzida na corrente circulatória, a cisplatina dá origem à platina livre que se liga covalentemente a proteínas plasmáticas tais como albumina, transferrina e gamaglobulina. Passadas três horas, cerca de 80-88% da platina plasmática está ligada às proteínas. Forma-se um complexo entre a cisplatina e as proteínas plasmáticas que será eliminado de forma lenta com um tempo de vida média de cerca de 5 dias (Chabner & Longo, 1996; Rosenberg, 1985).

São formados metabolitos a uma taxa bastante específica para os agentes constituídos por platina, sendo o seu metabolito activo principal o monoaquo-platina. Este liga-se em primeiro lugar a proteínas de baixo peso molecular e grupos sulfidriolo (GSH, metionina) e posteriormente a proteínas de alto peso molecular (albumina, gamaglobulina) de forma covalente (Santos, 2006).

O tempo de semi-vida plasmática da cisplatina é de cerca de 10 dias, acumulando-se de forma gradual no plasma sanguíneo. No fígado, rins e próstata, encontram-se altas concentrações de cisplatina. Menores concentrações do fármaco encontram-se na bexiga, músculos, testículos, pâncreas e baço. As concentrações mais baixas são detectadas nos intestinos, glândulas suprarrenais, coração, pulmões, cérebro e cerebelo (Chabner & Longo, 1996).

Quando a cisplatina é administrada por uma infusão mais rápida, ocorre uma diminuição no tempo de semi-vida plasmática, levando a que a quantidade de fármaco excretado aumente (Rosenberg, 1985; Bajorin *et al.*, 1986).

2) Metabolismo

De acordo com a sua estrutura química, os átomos de cloro da cisplatina são mais susceptíveis de sofrer reacções de substituição por nucleófilos (água e grupos sulfidrilo) do que reacções enzimáticas. Este facto promove a instabilidade da cisplatina em matrizes biológicas (Rosenberg, 1985).

3) Eliminação

Decorrida uma hora após a administração de 50mg/ml de cisplatina, cerca de 13 a 17% da mesma é excretada pela urina. A clearance renal da cisplatina e platina livre ultrapassa a clearance de creatinina, mostrando que ocorre uma excreção activa destes compostos pelos rins (Vinageras *et al.*, 2008). A excreção biliar/intestinal deste fármaco é imperceptível (Rosenberg, 1985; Bajorin *et al.*, 1986). Portanto, os complexos de platina são essencialmente eliminados através da urina, com uma recuperação nas fezes bastante reduzida. Assim, cerca de 23-50% é eliminada pela urina durante os primeiros 5 dias. Após a sua administração, a platina fica retida nos tecidos 180 dias. Com excepção dos tumores cerebrais, a platina encontra-se em maiores concentrações nas células tumorais do que nas restantes. Num mesmo paciente, as concentrações de platina variam em diferentes metástases (Dezoise & Madoulet, 2002).

2.6. Condicionantes no uso da cisplatina

2.6.1. Efeitos Adversos/Toxicidade

A cisplatina apesar de ser um composto eficaz na luta contra diversos tumores, também traz consigo inúmeros efeitos adversos indesejáveis, que dependem da dose administrada e podem ser cumulativos. Eles são: nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade, cardiotoxicidade e supressão mieloide (Kelland *et al.*, 1999, Fontes *et al.*,

2005; Chabner & Longo, 1996). Apesar da sua alta eficácia, os efeitos colaterais detectados e a resistência adquirida decorrente do seu uso prolongado, constituem uma limitação à sua utilização (Neves & Vargas, 2011).

A nefrotoxicidade é a mais preocupante reacção adversa, sendo a que limita a dose administrada. É cumulativa e depende da dose usada. No princípio, o dano renal é reversível, mas com repetidas doses de cisplatina, pode ocorrer uma alteração irreversível da função renal. A nefrotoxicidade manifesta-se por elevações na ureia, ácido úrico e creatinina séricos, e um decréscimo na clearance da creatinina. Os efeitos renais estão especialmente relacionados com danos nos túbulos proximais levando conseqüentemente à diminuição da capacidade de filtração dos rins e redução da clearance de creatinina (Kelland *et al.*, 1999). Convém referir que para diminuir a toxicidade renal e para usar a cisplatina em doses mais elevadas, tomam-se algumas providências durante a administração da cisplatina: pré e pós-hidratação do paciente, o uso de manitol e diuréticos da ansa para incrementar a diurese e finalmente a diluição do medicamento em solução salina hipertónica (Fontes *et al.*, 2005). Um outro método utiliza compostos químicos sulfurados, funcionando como protectores químicos que se ligam à cisplatina, reduzindo os efeitos secundários (Chabner & Longo, 1996).

A toxicidade renal parece estar relacionada com a complexação da cisplatina com moléculas sulfuradas presentes no organismo, como por exemplo a GSH, levando à acumulação das mesmas e à conseqüente toxicidade (Chabner & Longo, 1996).

Outra manifestação de toxicidade menos frequente mas também verificada é a otoxicidade ou perda de audição. Manifesta-se através de zumbido e/ou perda de audição na faixa de alta frequência (400-8000Hz). É mais severa nas crianças e idosos e mais frequente com a administração de cisplatina em doses repetidas. A perda auditiva pode ser uni e/ou bilateral podendo ser reversível ou mesmo irreversível. Quando esta é detectada deve interromper-se de imediato o tratamento com a cisplatina (IPCS inchem, 1992).

A cardiotoxicidade é também apontada, havendo situações de enfarte agudo do miocárdio após o tratamento com cisplatina, bem como mudanças na pressão sanguínea e arritmias cardíacas. Verificou-se fibrilação auricular, taquicardia supraventricular e um caso de bradicardia também foi detectado (Pilco Inga *et al.*, 2010).

São observados com frequência efeitos hematológicos secundários como mielosupressão. As plaquetas e os leucócitos circulantes diminuem levando então a fenómenos de leucopenia e trombocitopenia acentuados em doses superiores a 50mg/m². Em casos prolongados pode ocorrer anemia. Após a administração da cisplatina, o valor mínimo de eritrócitos, plaquetas e leucócitos encontra-se nos dias 18 a 23, sendo que a maioria dos doentes entram em recuperação a partir do trigésimo nono dia. Os leucócitos voltam ao seu valor normal após duas a três semanas (Pilco Inga *et al.*, 2010; IPCS inchem, 1992).

Reações anafiláticas foram observadas de forma esporádica. Poderá ocorrer hipotensão, rush cutâneo, entre outros. Após 3-5 dias de tratamento com cisplatina com doses iguais ou superiores a 50 mg/m², pode surgir hiperuricemia (IPCS inchem, 1992).

Manifestações de náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, anorexia e estomatite são observadas em quase todos os doentes sujeitos ao tratamento com cisplatina. Estes efeitos geralmente aparecem uma a quatro horas após a administração e podem persistir por uma semana. A terapêutica com antieméticos e o espaçamento da administração podem ajudar a evitar estes sintomas (IPCS inchem, 1992).

Os efeitos adversos produzidos pelo tratamento com a cisplatina ao nível do sistema nervoso central podem limitar a dose administrada. A forma de lesão mais comum do sistema nervoso é a polineuropatia sensitiva periférica. Geralmente a neuropatia manifesta-se ou imediatamente após o primeiro tratamento com a cisplatina ou após um tratamento prolongado. Outras manifestações são convulsões, encefalopatia, síndrome miastênico e cegueira cortical. Deve ter-se em atenção que se alguns destes factores surgirem, nomeadamente sinal de Lhermitte, perda de funções cerebrais vitais e mielopatia da medula espinal, deve interromper-se o tratamento, na medida em que

podem ser irreversíveis (IPCS inchem, 1992). É frequente que ocorra hipomagnesemia e hipocalcemia, sendo a hipomagnesemia mais frequente. Esta última poderá relacionar-se com a lesão renal tubular (IPCS inchem, 1992; Pilco Inga *et al.*, 2010).

Os efeitos tóxicos também se podem fazer sentir a nível hepático com elevação das enzimas hepáticas, embora a incidência observada seja bastante baixa (Pilco Inga *et al.*, 2010). Efeitos secundários oculares como edema de papila, cegueira cortical foram frequentemente reportados. Estes efeitos revertem com a interrupção do tratamento. Visão turva e percepção de cores alteradas foram verificadas após utilização de doses mais altas ou após a administração de uma dose mais baixa mas com uma maior frequência do que a recomendada (Pilco Inga *et al.*, 2010).

A cisplatina tem revelado ser carcinogénica e teratogénica em estudos em animais. Atravessa a barreira transplacentária provocando tumores hepáticos, pulmonares, renais e do sistema nervoso quando o indivíduo se torna adulto (Safefetus, 2011).

Além dos efeitos acima referidos, outros também foram detectados, com menor frequência. Eles são: imunossupressão; alopecia; ginecomastia dolorosa; perturbações nos processos de espermatogénese e ovulação e depósitos metálicos ao nível das gengivas. No que concerne a valores provenientes de análises realizadas aos indivíduos sujeitos ao tratamento, pode haver um aumento significativo nos níveis de ureia, creatinina sérica, ácido úrico e concentrações em ferro. Pode ocorrer uma diminuição nos valores do cálcio, fosfato e potássio (IPCS inchem, 1992; Pilco Inga *et al.*, 2010).

2.6.2. Resistência

Apesar da sua elevada eficácia no combate a vários tipos de neoplasias, a cisplatina tem outro aspecto negativo, comum a outros agentes terapêuticos da mesma área de acção, a resistência celular (Rabik & Dolan,2007).

Existem dois tipos de resistências inerentes ao uso da cisplatina, a resistência intrínseca e a resistência adquirida. No primeiro caso, o fármaco não é nunca eficaz, isto é, nunca se verifica actividade nem efeito terapêutico. Na segunda situação, inicialmente verifica-se actividade, mas com o tempo, essa actividade vai diminuindo até que chega a ser mesmo nula, deixando de se obter o efeito terapêutico pretendido (Kartalou & Essigmann, 2001; Rabik & Dolan, 2007).

No caso da cisplatina, os mecanismos implicados no surgimento de resistência adquirida relacionam-se com uma diminuição do transporte celular; o aumento da concentração em GSH; um incremento da reparação dos aductos DNA-cisplatina; um agravamento da tolerância celular aos aductos DNA-cisplatina e um fenómeno de desactivação do fármaco por proteínas e péptidos (Kartalou & Essigmann,2001; Rabik & Dolan,2007).

Mecanismos de resistência:

Os mecanismos que conduzem à resistência da cisplatina ainda não são totalmente conhecidos. Estes mecanismos podem ser classificados de acordo com a etapa onde a interacção ocorre (esquematizados na Figura 6): antes do fármaco contactar com o alvo (farmacocinética da substância activa, *uptake* da célula e reacção da substância activa com outras moléculas além do DNA) ou depois da substância activa atingir o seu alvo (reparação do DNA, modificação da expressão do gene e morte celular) (Desoize & Madoulet, 2002). Segundo alguns autores (Kartalou & Essigmann, 2001; Rabik & Dolan, 2007) os mecanismos que ocorrem são:

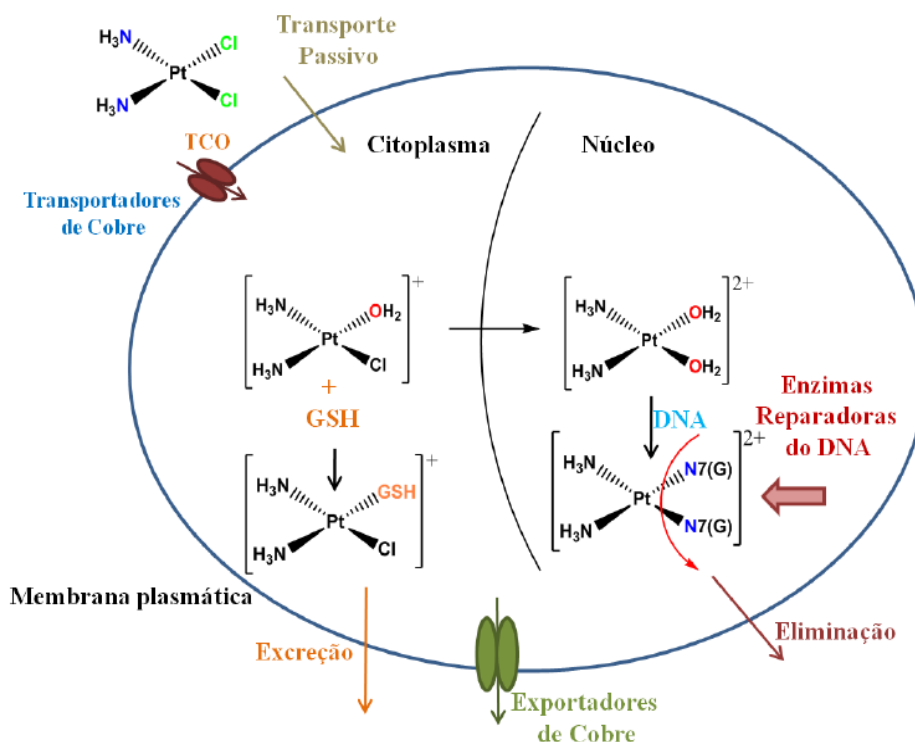


Figura 6: Principais mecanismos de resistência à cisplatina (retirado de Neves & Vargas, 2011).

I) Redução da acumulação da cisplatina a nível intracelular

A eficácia da cisplatina poderá estar limitada pela síntese do DNA ou mesmo pela saturação da capacidade de formar ligações platina-DNA (Szymkowski *et al.*, 1992). Se a cisplatina não conseguir entrar na célula e acumular-se, dificilmente atinge o DNA e consequentemente não induz a morte celular. A redução da cisplatina na célula é considerada um mecanismo de resistência do tipo adquirido. Este mecanismo não foi ainda desvendado (Kartalou & Essigmann, 2001).

II) Incremento da inactivação da cisplatina por moléculas contendo enxofre

A cisplatina pode ligar-se a outros tipos de moléculas para além do DNA (Rabik & Dolan, 2007). Moléculas como por exemplo GSH e metalotionina (MT) (ricas em enxofre) podem ligar-se à cisplatina levando à sua desactivação ou à sua eliminação da célula (Neves & Vargas, 2011). Em situação de resistência de células tumorais à cisplatina, a inactivação desta última pode ser devido ao incremento observado da concentração em GSH. Esta liga-se à cisplatina, formando complexos que são eliminados do meio, levando à sua ineficácia terapêutica (Jamieson & Lippard, 1999). A MT está relacionada com a eliminação de metais pesados da célula. Acredita-se que a MT contribui para a resistência à cisplatina, embora ainda não haja resultados inteiramente conclusivos. A GSH também contribui para a detoxificação da célula, na medida em que se liga a compostos prejudiciais (peróxidos) e os elimina. No caso da cisplatina, a GSH forma um complexo com a mesma 2:1 (GSH:platina), atenuando o efeito citotóxico da substância. Tal como a MT, a GSH parece também estar relacionada com a resistência à cisplatina embora também não haja certezas absolutas que tal acontece (Kartalou & Essigmann, 2001; Rabik & Dolan, 2007).

III) Incremento da reparação do DNA

Os aductos cisplatina-DNA formados podem sofrer reparação. A cisplatina provoca um dano no DNA que passa pelo seu desenrolamento. As enzimas reparadoras (endonucleases) reconhecem o DNA danificado, ligando-se ao mesmo e promovem a quebra da dupla hélice (Neves & Vargas, 2011). Ocorre a substituição de nucleótidos contendo platina por nucleótidos não platinados. Células cuja actividade de reparação seja elevada mostram a necessidade de se proceder à inibição da reparação de forma a evitar resistências (Zamble & Lippard, 1995).

IV) Alteração da expressão de genes reguladores (oncogenes e genes supressores tumorais)

Modificações na expressão destes genes parecem estar relacionadas com a resistência à cisplatina. Estas alterações são capazes de motivar efeitos pleiotrópicos no que concerne à homeostasia celular, não sendo conhecido ainda, o mecanismo de resistência subsequente (Kartalou & Essigmann, 2001; Rabik & Dolan, 2007).

V) Tolerância dos aductos

Estudos apresentam uma relação entre a resistência à cisplatina e a tolerância dos aductos, ou seja, quanto maior a resistência à cisplatina mais tendência existe para haver tolerância dos aductos. Pela lógica apresentada, células sensíveis à cisplatina têm menor capacidade para despoletar tolerância (Kartalou & Essigmann, 2001; Rabik & Dolan, 2007).

Doentes com cancro do pulmão ou do ovário, têm uma elevada capacidade para desenvolverem resistência aos compostos de platina. Pensa-se que este facto se deve à constante reparação dos aductos cisplatina-DNA. Também acontece com o cancro da bexiga, possivelmente devido ao efeito inibitório causado pela GSH ou outro tipo de moléculas contendo grupos tióis (Santos, 2006). Koberle *et al.* (1997) detectou que a hipersensibilidade por parte das células cancerígenas do testículo à molécula da cisplatina relaciona-se com a deficiência na reparação do DNA.

3. Evolução dos compostos de platina

Desde a descoberta da actividade anti-tumoral da cisplatina cresceu a motivação para se encontrarem novos complexos metálicos com perfis farmacológicos superiores. A resistência observada conjuntamente aos efeitos adversos e à toxicidade que advêm da sua administração foram factores que encorajaram a necessidade dessas novas pesquisas (Norton de Matos, 2002; Neves & Vargas, 2011).

Durante as últimas décadas, têm sido desenvolvidas exaustivas pesquisas no sentido de diminuir os efeitos adversos da cisplatina aquando da sua administração, sem, no entanto, comprometer o seu potencial citotóxico clínico/terapêutico. Um dos outros grandes objectivos destes novos estudos é a melhoria da qualidade de vida dos doentes e por isso, tem-se caminhado no sentido de tornar possível a terapia oral de quimioterápicos em detrimento da intravenosa (Desoize & Madoulet, 2002).

Foram e têm ainda sido sintetizados milhares de novos compostos com estrutura idêntica à da cisplatina e submetidos a ensaios pré-clínicos. Contudo, apenas uma ínfima parte dos mesmos tem conseguido alcançar os testes clínicos, sendo afectada a sua comercialização (Franco Teixeira, 2011).

Estes compostos de platina/derivados de platina podem ser agrupados em determinados grupos com características e particularidades comuns. Seguidamente será feita uma breve descrição particularizada de cada um destes complexos.

3.1. Complexos de platina diamino-ciclohexano (DACH)

São exemplos deste grupo a **oxaliplatina, L-NDDP e TRK-710**. São compostos que diferem da cisplatina pela presença de ligandos do tipo 1,2-DACH. Os aductos de platina formados não são reconhecidos pelo sistema de reparação do DNA, apresentando, por isso, actividade citotóxica em tumores contendo células resistentes à cisplatina. Além disso, os seus metabolitos activos pouco se acumulam no plasma, levando a uma ausência de nefrotoxicidade (Pasetto *et al.*, 2006; Bierbach *et al.*, 1999; Monti *et al.*, 2005; Mistry *et al.*, 1991).

3.2. Complexos com ligandos biologicamente activos (híbridos de platina)

Estes complexos são obtidos através da conexão a um ligando transportador adequado, tendo pelo menos dois fragmentos funcionais diferentes numa mesma molécula, sendo um desses fragmentos uma molécula de interesse biológico (Neves & Vargas, 2011). A figura 7 representa alguns exemplos deste tipo de complexos. Antraquinonas, acridinas (figura 7 a) e fenantrolinas têm sido ligandos transportadores bastante usados. Nestes, a platina(II) liga-se ao grupo policíclico plano que, por sua vez, intercala com dois pares de bases nitrogenadas do DNA, levando posteriormente à apoptose (Neves & Vargas, 2011).

Estudos conduzidos demonstraram que complexos híbridos com a acridina como ligando intercalador, conseguem ligar-se ao DNA, de forma monofuncional, através da platina(II), acrescentando o efeito intercalante que a acridina parece ter. Estes compostos híbridos vieram demonstrar uma actividade citotóxica superior, devido às mudanças conformacionais induzidas na molécula de DNA (muito maiores do que as da cisplatina) (Brow *et al.*, 2002).

Um outro exemplo é o complexo híbrido obtido pela combinação com o tamoxifeno (figura 7 b). Demonstrou ser bastante mais activo do que as iniciais cisplatina e

oxaliplatina. No entanto, não foi conseguido um efeito citotóxico superior ao do seu ligando livre, uma vez que, este derivado não teve capacidade de formar ligações covalentes com a molécula de DNA (Top *et al.*, 2003).

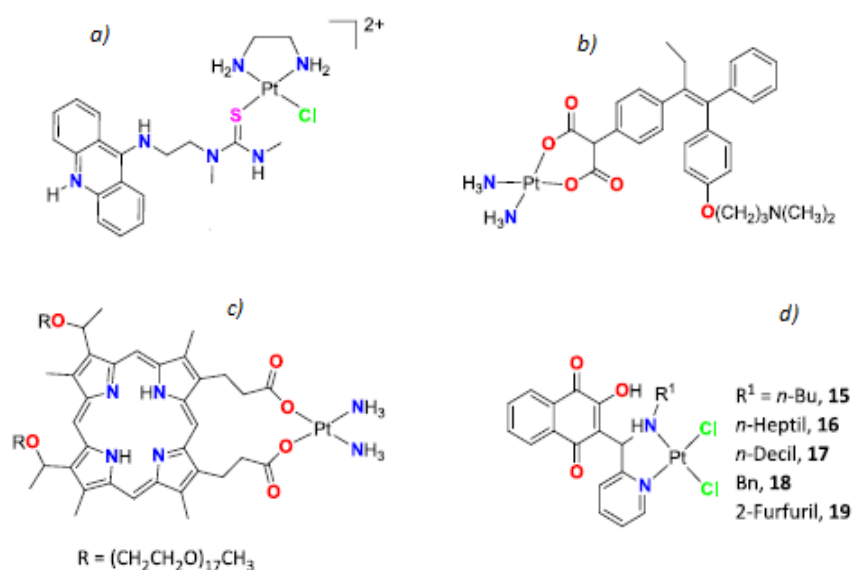


Figura 7: Complexos híbridos de platina(II): a) ligando intercalador acridina, b) tamoxifeno, c) porfirina e d) 2-hidroxi-3-aminometil-1,4-naftoquinonas (adaptado de Neves & Vargas, 2011).

Finalmente, um outro estudo que se realizou, utilizando ligandos derivados de hormonas esteróides, tornou bastante mais eficaz o direccionamento do complexo até às células tumorais. Sabe-se que algumas células cancerígenas, quando tratadas com estrogénios, ficam com receptores positivos a essa hormona. Por isso, pensou-se que se se conseguissem produzir complexos de platina acoplados a hormonas esteróides, haveria uma maior actividade desse complexo. Assim, um derivado de estradiol foi complexado ao composto $cis,cis,trans\text{-}[PtCl_2(NH_3)_2\text{-succinato}]_2$ através do ligando axial succinato,

exibindo uma actividade potenciada (Silva & Vargas, 2012). Isso parece dever-se à presença de receptores de estrogénios em células cancerígenas como é o caso em tumores da mama e próstata. Este tipo de complexos híbridos, apresentaram uma actividade citotóxica 2 a 12 vezes superior aos complexos iniciais (Neves & Vargas, 2011).

Verificou-se uma melhoria significativa no combate a células cancerígenas resistentes à cisplatina, no entanto, esta abordagem terapêutica não tem sofrido grandes avanços (Manzotti *et al.*, 2000; Brabec *et al.*, 1999; Aris *et al.*, 2007; Mangrum & Farrell, 2010).

3.3. Complexos solúveis em água

O aumento da solubilidade dos complexos de platina tem vindo a ser um dos grandes objectivos dos estudos praticados. No caso em que se pretenda fazer administração oral dos fármacos, apesar de estes poderem apresentar uma solubilidade inferior comparativamente à via parenteral, devem ser solúveis quanto baste, de forma a conseguirem ser absorvidos (Pasetto *et al.*, 2006). Em geral este tipo de fármacos comporta-se como pró-fármacos, na medida em que libertam o fármaco no seu estado activo (complexo análogo de platina (II), apenas na presença de agentes redutores como é exemplo a GSH, redutases e nucleosídeos.

O interesse por este tipo de complexos é cada vez maior, uma vez que são mais solúveis em água, levando por isso a uma maior aptidão e resistência ao meio ácido do estômago, sendo passíveis de serem veiculados por via oral (Fontes *et al.*, 1997; Alderden *et al.*, 2006). Além disso, estes complexos são mais inertes do que a cisplatina, o que parece ser vantajoso, na medida em que, são por isso menos susceptíveis a reacções colaterais no plasma sanguíneo e consequentemente apresentam menor probabilidade de serem desactivados (Silva & Vargas, 2012).

Exemplos de complexos deste grupo são o **JM216 (satraplatina)** e **ZD0473 (picoplatina)** – Figura 8.

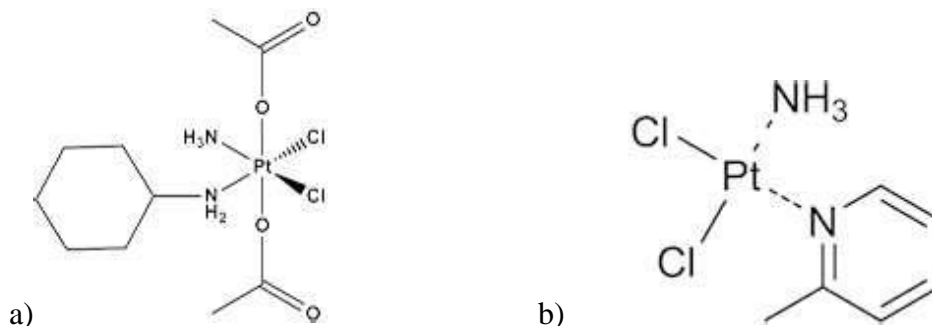


Figura 8: Estruturas de dois complexos de platina (IV): a) Satraplatina e b) Picoplatina (adaptado de Galanski *et al*, 2005).

Até agora, todos os complexos inseridos neste grupo de platina (IV) mostraram ser menos activos do que a cisplatina, embora em ensaios *in vitro* se tenha provado que análogos da satraplatina são cerca de 840 vezes mais activos do que a cisplatina em linhagens de células cancerígenas do ovário resistentes a este último fármaco. De facto, esta actividade relaciona-se com uma maior acumulação celular, devido a uma possível lipossolubilidade maior relativamente à cisplatina. No entanto, o facto do complexo de platina (IV) sofrer redução a platina (II) *in vivo*, compromete a acção farmacológica da substância e consequentemente a eficácia da mesma (Kelland, 2007). Observou-se também que a redução ocorria de forma bastante rápida e consequentemente os ligandos axiais constituintes da molécula de platina (IV) libertavam-se precocemente, fazendo com que a molécula ficasse menos lipofílica (Silva & Vargas, 2012).

3.4. Complexos de platina-trans

Embora inicialmente se pensasse que os isómeros *trans* eram isentos de actividade citotóxica (por não conseguirem produzir os aductos do tipo 2,3-intracadeia) a partir da década de 90 sabe-se que, em alguns casos, estes tem eficácia superior ao seu isómero *cis* correspondente, em estudos *in vitro* e *in vivo* (Pasetto *et al.*, 2006; Kelland *et al.*, 1994). A transplatina por ser mais reactiva cineticamente, é por isso também, mais susceptível de sofrer desactivação, ocorrendo reacções indesejadas com moléculas presentes no plasma (Coluccia & Natile, 2007). Estudos revelaram que complexos de transplatina contendo ligandos heterocíclicos aromáticos nitrogenados (HAN) - figura 9, ligandos heterocíclicos não planos e aminas alifáticas, demonstram actividades tão ou mais potentes que a cisplatina (Aris & Farrell, 2009; Kalinowska *et al.*, 2009).



Figura 9: Complexos de transplatina com ligandos heterocíclicos aromáticos nitrogenados (retirado de Silva & Vargas, 2012).

Por exemplo, os complexos de transplatina contendo ligandos HAN ligam-se ao DNA e formam vários tipos de aductos entre eles, bem como ligações intra e intercadeia, impedindo que se formem os aductos tradicionais ou típicos como ocorre com a transplatina inactiva (Aris & Farrell, 2009). Outro exemplo é o complexo **trans-[pt(NH₃)Cl₂(tiazol)]**, que forma aductos monofuncionais com o DNA, levando a condições de enrolamento semelhantes às que a cisplatina produz. Estes aductos formados são reconhecidos pelas HMG, impedindo a reparação do DNA ‘modificado’ (Aris & Farrell, 2009). Os complexos *trans* com ligandos do tipo HAN podem ligar-se ao DNA e, dependendo do tipo de ligando nitrogenado e do seu efeito estereoquímico,

podem formar uma imensa gama de aductos, ligações inter e intracadeia, aductos monofuncionais, entre outros (Aris & Farrell, 2009). Sabe-se que a presença de isoquinolina na molécula de **trans-[Pt(NH₃)Cl₂(isoquinolina)]**, promove a formação da ligação cruzada intercadeia entre duas guaninas adjacentes, como se observa com a cisplatina, descartando a possibilidade de se formarem aductos característicos da transplatina sem actividade (Aris & Farrell, 2009).

3.5. Complexos de platina multinucleares/polinucleares

Uma estratégia para superar a resistência à platina nas células cancerígenas consiste em desenvolver compostos que formem diferentes aductos DNA-platina daqueles que se formam com os complexos até agora estudados. A abordagem seguinte prende-se com a criação de complexos multinucleares (complexos de platina bi, tri e tetra/multinucleares) (Pasetto *et al.*, 2006). Este tipo de compostos, contendo mais do que um átomo de platina tem sido objecto de intensivos estudos e têm-se revelado uma nova classe promissora, para a luta contra o cancro. Caracterizam-se por apresentarem dois ou três núcleos metálicos e o seu mecanismo de acção nada tem a ver com o da cisplatina, sendo, desta forma, uma possível alternativa no combate às células tumorais resistentes à cisplatina (Qu *et al.*, 2003). Estes compostos induzem uma diferente modificação na conformação da molécula de DNA, sendo esta, parcialmente irreversível. Isto deve-se à elevada carga dos compostos multinucleares, conduzindo a uma maior estabilidade no meio (Kasparkova *et al.*, 2002 & Qu *et al.*, 2004). A interacção destes compostos com o DNA é feita de modo mais rápido e eficaz, relativamente aos complexos mononucleares, uma vez que têm disponíveis mais do que um centro de platina para que ocorra coordenação (Qu *et al.*, 2003; Brabec *et al.*, 1999).

Os primeiros compostos deste grupo de fármacos a serem sintetizados foram os binucleares ou bis(platina). Contêm duas platinas ligadas através de uma diamina com cadeia carbonada de tamanho variável.

Outro exemplo são os complexos trinucleares de platina destacando-se o **BBR-3464**. Estes, por não terem ligandos cloreto, não se conseguem ligar covalentemente ao DNA (Harris *et al.*, 2005). Apesar disso, ligam-se por meio de ligações electrostáticas e ligações de hidrogénio, causando da mesma forma, distorções na conformação do DNA (Harris *et al.*, 2005). Estes complexos vieram contrariar um pouco a ideia de que é impreterivelmente necessário a formação de ligações covalentes para que se observe o êxito das substâncias em causa. A inexistência de ligandos lábeis impossibilita que ocorram reacções com tíóis e proteínas celulares, pelo que este novo grupo de compostos é uma ferramenta útil no progresso de novos fármacos (Harris *et al.*, 2005).

4. Compostos de platina usados para uso clínico

Actualmente e para além da cisplatina, encontram-se comercializados, ou seja, aprovados para uso clínico, os seguintes fármacos: **carboplatina, nedaplatina, oxaliplatina, heptaplatina e lobaplatina.**

4.1. Carboplatina

Após 20 anos de intensivos estudos para melhorar a performance da cisplatina como anticancerígeno e de entre os cerca de 1000 novos compostos submetidos aos vários testes clínicos, surgiu a carboplatina – figura 10 (Boulikas *et al.*, 2007).

A **carboplatina** ou **cis-diamina(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platina(II)** foi o segundo fármaco (derivado de platina) a conseguir ser aprovado no Reino Unido e Canadá e pouco depois nos Estados Unidos da América (EUA), para ser usado clinicamente, em 1989. A partir de 2004 foi comercializada como medicamento genérico e é actualmente usada na terapêutica oncológica em muitos países, nomeadamente em Portugal.

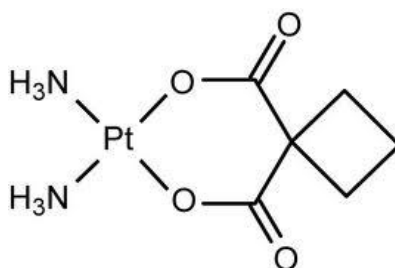


Figura 10: Estrutura da Carboplatina (retirado de Pasetto *et al.*, 2006)

Foi um dos primeiros complexos a apresentar um perfil de toxicidade reduzido, no entanto, o problema da resistência inerente à cisplatina, prevalecia (Pasetto *et al.*, 2006; Wheate *et al.*, 2010). Há uma diferença na estrutura desta molécula, na medida em que apresenta ligandos do tipo carboxilato (ciclobutanodicarboxilato: cis-diamina-1,1'-ciclobutano dicarboxilato platina (II)), a substituir os ligandos (grupos lábeis) unidentados cloreto da cisplatina. Estes ligandos facilitam uma reacção mais retardada com a GSH, em relação à cisplatina, o que leva a inferir que depois de entrar na célula, ocorre uma maior concentração da carboplatina no núcleo, relativamente à cisplatina (Boulikas *et al.*, 2007). A carboxiplatina é mais estável, devido ao seu 'efeito quelato', é também menos reactiva (pouca afinidade para as proteínas plasmáticas) e é mais facilmente eliminada pela urina na sua forma inalterada (o seu ligando carboxilato aumenta a sua solubilidade em água) (Pasetto *et al.*, 2006; Neves & Vargas, 2011). Este composto demonstrou ser menos tóxico a nível gastrointestinal (com uma menor ocorrência de náuseas e vómitos) e revelou uma total ausência de nefrotoxicidade, sendo portanto melhor tolerado que a cisplatina (Norton de Matos, 2002). Apresenta, igualmente, uma menor toxicidade ao nível do sistema nervoso (Boulikas *et al.*, 2007). Um aspecto que, infelizmente, não conseguiu superar foi a supressão mielóide. Além disso, a carboplatina não consegue ter actividade em células resistentes à cisplatina (Fricker, 1994; Franco Teixeira, 2011). Apesar das muitas vantagens relativas ao uso da carboplatina, verificou-se que esta se apresenta menos activa e efectiva contra determinados tipos de cancro relativamente à cisplatina: cabeça, pescoço e bexiga, sendo que no tratamento do cancro do pulmão os dois fármacos têm eficácia semelhante (Pasetto *et al.*, 2006). Os efeitos adversos desta molécula são também diferentes daqueles provocados pela cisplatina, tais como leucopenia, neutropenia e trombocitopenia.

Hoje em dia, a carboplatina é a primeira escolha no tratamento do cancro dos ovários em detrimento da pioneira cisplatina e além disso, está sob estudos de fase II e III para o possível uso no tratamento do cancro das glândulas salivares (Wheate *et al.*, 2010).

4.2. Nedaplatina

A **nedaplatina** ou **cis-[1,1-ciclobutanodicarboxilato)platina(II)]** (figura 11) é um análogo de platina de segunda geração, restrictamente comercializada no Japão a partir de 1995, para o tratamento de carcinomas da cabeça, pescoço, ovário, testículo, pulmão, esófago e cancro cervical (Dezoise & Madoulet, 2002; Franco-Teixeira, 2011).

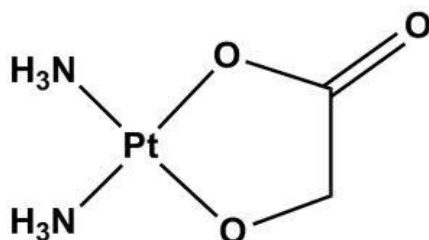


Figura 11: Estrutura da Nedaplatina (retirado de Galanski *et al.*, 2005)

Este composto foi seleccionado uma vez que conduzia a resultados superiores em estudos pré-clínicos relativamente à cisplatina. Na verdade, estudos pré-clínicos demonstraram que este composto consegue ter uma actividade antitumoral equivalente à da cisplatina e superior à da carboplatina (Pasetto *et al.*, 2006). Este composto possui uma solubilidade dez vezes superior quando comparado com a cisplatina e apresenta uma neurotoxicidade inferior, quer a esta última, quer à carboplatina. Os efeitos adversos prendem-se com a trombocitopenia e mielossupressão (Wheate *et al.*, 2010).

4.3. Oxaliplatina

O objectivo seguinte seria (para além de manter a actividade anti-tumoral da cisplatina e reduzir os efeitos adversos da mesma) diminuir ou anular a resistência inerente a este

fármaco. Para isso, prosseguiu-se no caminho de modificar a estrutura primária da cisplatina, por alteração do tipo e/ou número dos ligantes fixos (Norton de Matos, 2002). Fruto deste estudo, surgiram os fármacos de terceira-geração, como é exemplo a **oxaliplatina** ou **trans-1R,2R-diaminociclohexano(DACH)-oxalatoplatina(II)**(figura 12).

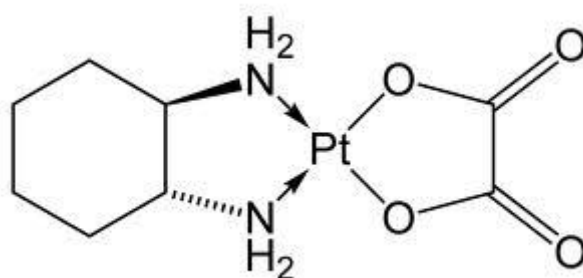


Figura 12: Estrutura da Oxaliplatina (retirado de Galanski *et al.*, 2005)

A **oxaliplatina** sintetizada na Universidade de Nagoya, no Japão foi desenvolvida e aprovada primeiramente em França nos finais da década de noventa para uso clínico, no tratamento de cancro do pulmão, ovários e cólon-rectal (Wheate *et al.*, 2010; Desoize & Madoulet, 2002). Em 1999 foi alargado o seu uso clínico noutros países europeus e teve a aprovação pela FDA nos EUA em 2002/2004. No Japão a aprovação deu-se em 2005 e a sua comercialização enquanto genérico iniciou-se em 2009.

Foi a primeira molécula capaz de ultrapassar a resistência associada à cisplatina (Wheate *et al.*, 2010). Esta molécula é diferente da pioneira cisplatina na medida em que os dois ligandos amina foram substituídos por um ligando bidentado. Apresenta um grupo lábil oxalato e um ligando carregador DACH (Wheate *et al.*, 2010). O seu mecanismo de acção é semelhante a outros derivados da platina (derivados de acridina e

compostos de platina-diaminociclohexano) que através da formação de aductos de DNA, exercem efeito citotóxico. Posteriormente ocorre uma diminuição da replicação e transcrição de DNA e consequente morte celular (Pasetto *et al.*, 2006). A oxaliplatina evidencia uma grande vantagem, na medida em que mostra ser activa e eficaz em células resistentes à cisplatina, isto é, os aductos formados entre a oxaliplatina e o DNA (ligações intracadeia) não são detectados pelo sistema de reparação de DNA (Fuertes *et al.*, 2003; Pasetto *et al.*, 2006).

Aspectos celulares e moleculares relacionados com o mecanismo de acção da oxaliplatina ainda não foram inteiramente esclarecidos. No entanto, as características estereoquímicas dos aductos não hidrolisáveis DACH-platina no DNA, parecem contribuir para a não ocorrência de resistência cruzada com a cisplatina (Boulikas *et al.*, 2007). Como vantagem adicional, este fármaco acarreta uma ausência de toxicidade renal, visto que os metabolitos activos que se formam não sofrem grande acumulação no plasma (Pasetto *et al.*, 2006).

4.4.Lobaplatina

A **lobaplatina** ou **cis-[1,2-diaminometilciclobutanolactatoplatina(II)]** (figura 13) é usada unicamente na China a partir de 2003, para o tratamento de cancro de ovários, cabeça, pescoço e pulmão resistente à cisplatina (Franco-Teixeira, 2011).

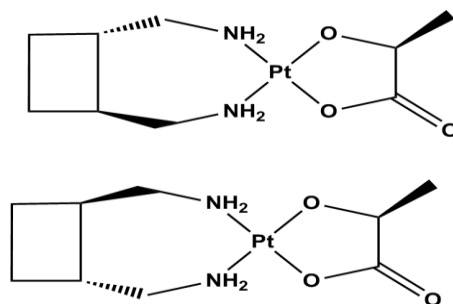


Figura 13: Estrutura da Lobaplatina (retirado de Wheate *et al.*,2010).

A lobaplatina não causa alopecia, toxicidade renal, neurotoxicidade nem ototoxicidade. Os seus efeitos adversos mais comumente observados são: anemia e leucopenia. Esta molécula está em fase III de estudos clínicos na terapia combinada com outros compostos, no combate ao carcinoma esofágico metastático (Wheate *et al.*, 2010).

4.5. Heptaplatina

A **Heptaplatina** (figura 14) demonstrou que a sua actividade *in vivo* e *in vitro* era igual ou superior à da cisplatina, em determinados tipos de cancro. Apresenta também como grande vantagem a sua alta estabilidade em água, toxicidade diminuída e uma actividade antitumoral elevada, em células resistentes à cisplatina.

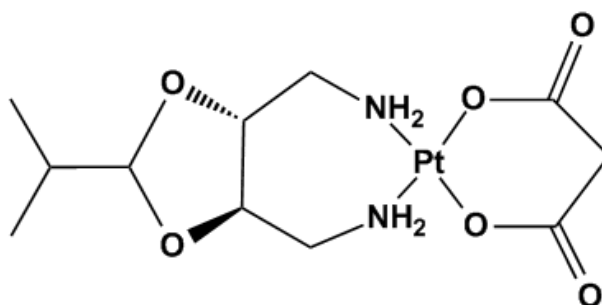


Figura 14: Estrutura da Heptaplatina (retirado de Galanski *et al.*, 2005)

É apenas comercializada na República da Coreia e é usada no tratamento pós-operatório do tumor gástrico recidivante, em combinação com outras substâncias (Neves & Vargas, 2011; Wheate *et al.*, 2010; Galanski *et al.*, 2005).

5. Compostos de Platina descontinuados

Com a necessidade de se descobrirem moléculas com um poder citotóxico maior do que as já existentes e com uma menor propensão para induzir efeitos adversos, foram desenvolvidos estudos e ensaios clínicos com alguns derivados da platina, possíveis promissores na terapia anti-tumoral. Muitos destes complexos preteridos consequentemente deixaram de ser potenciais armas na terapia oncológica, devido à falta de actividade demonstrada e/ou toxicidade elevada. Outro motivo pela qual alguns ensaios clínicos foram cancelados prende-se com razões económicas. São fármacos descontinuados (Wheate *et al.*, 2010; Galanski *et al.*, 2005):

5.1. JM-11

JM-11 foi desenvolvido em 1970 por Johnson Matthey (figura 15) e foi um dos primeiros derivados da cisplatina testado como potencial candidato na terapia anti tumoral. Observou-se que, *in vivo*, o índice terapêutico era superior ao da cisplatina. O seu desenvolvimento foi suspenso em estudos de fase I, uma vez que a clearance da urina não era superior, ao observado na cisplatina.

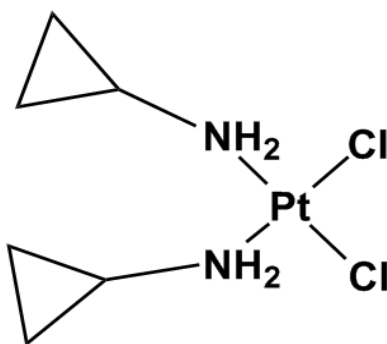


Figura 15: Estrutura do JM-11 (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

5.2. NSC 170898

NSC 170898 também conhecido como **PAD** é um derivado simples da cisplatina em que as aminas da cisplatina foram ‘enriquecidas’ com ligandos ciclopentilamina (figura 16). Em ensaios *in vivo*, esta molécula apresentou uma toxicidade inferior à da cisplatina e um índice terapêutico muito superior. No entanto, este composto não foi para além de estudos de fase I, devido à sua baixa solubilidade em água.

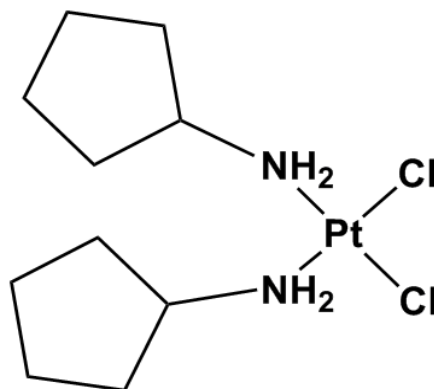


Figura 16: Estrutura do NSC 170898 (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

5.3. Ormaplatina

A **ormaplatina**, também conhecida como **tetraplatina** ou **NSC 363812** (figura 17) é um profármaco que sofre redução no plasma sanguíneo. Esta molécula apresentou um perfil promissor em estudos pré-clínicos, no tratamento de cancro do ovário, melanoma, mieloma e cancro da mama. No entanto o seu estudo foi descontinuado devido à

neurotoxicidade que apresentava. . Não foram realizados testes de fase II com esta molécula.

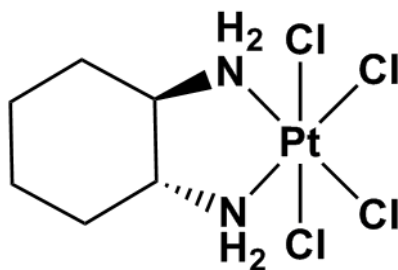


Figura 17: Estrutura da Ormaplatina (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

5.4. Sebriplatina

A **sebriplatina**, também conhecida como **CI-973** ou **NK12** (figura 18), contém o mesmo grupo lábil da carboplatina e mostrou uma citotoxicidade superior à cisplatina. Este composto conseguiu, em certa medida, superar a resistência à cisplatina no cancro do ovário e demonstrou uma actividade promissora no tratamento de leucemias. No entanto, apenas foi conduzido um estudo de fase II com este fármaco, o qual não evidenciou actividade citotóxica relevante. Os estudos foram suspensos.

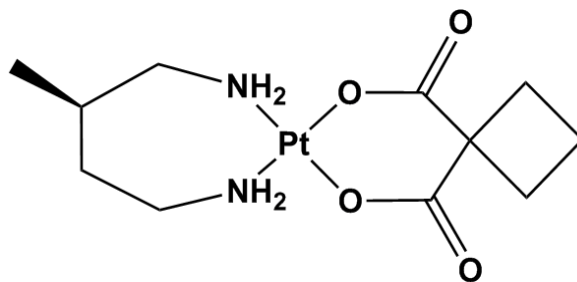


Figura 18: Estrutura da Sebriplatina (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

5.5. Enloplatina

A **enloplatina**, conhecida também por **Cl 287,110** (figura 19) é um complexo solúvel em água, que apresenta o mesmo grupo lábil que a carboplatina e um ligando transportador semelhante ao da zeniplatina. Estudos pré-clínicos indicaram actividade citotóxica no cancro da mama e do ovário, entre outros. Em ensaios *in vivo* também apresentou reduzida toxicidade renal, boa estabilidade física e ausência de resistência cruzada com a cisplatina. Não foram realizados estudos de fase III com esta molécula por falta de comprovada actividade da mesma, em estudos de fase II.

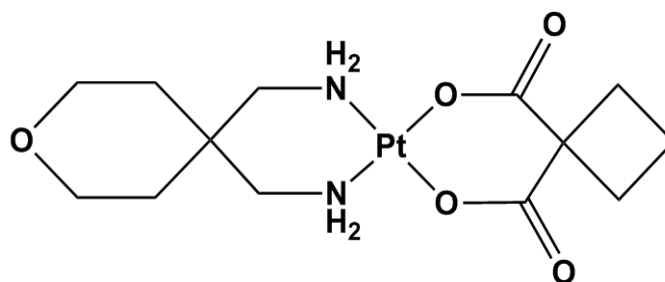


Figura 19: Estrutura da Enloplatina (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

5.6. Zeniplatina

A **zeniplatina**, também conhecida como **Cl 286,558** (figura 20) mostrou ser menos activa relativamente à cisplatina em determinados tipos de cancro. No entanto, apresentou uma actividade comparável em linhagens do cancro da mama e uma actividade superior em melanoma e sarcoma. Além disso, apresenta uma solubilidade em água superior à cisplatina e efeitos adversos inferiores. Esta molécula foi submetida

a ensaios de fase I e II no tratamento de vários tipos de cancro. No entanto, o seu desenvolvimento foi suspenso devido à nefrotoxicidade grave e exacerbada que causava, mesmo com pré-hidratação dos pacientes.

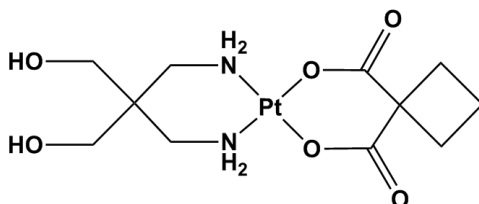


Figura 20: Estrutura da Zeniplatina (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

5.7. Espiropatrina

A **espiropatrina** tem também como designação **TNO-6** (figura 21). Foi a única molécula contendo um grupo sulfato como grupo lábil, a atingir ensaios clínicos, ligando-se este à platina através dos átomos de oxigénio. Foram realizados diversos estudos clínicos de fase I e II com esta molécula mas observou-se falta de actividade anticancerígena e sobretudo concluiu-se que provocava toxicidade e falência renal nos pacientes sujeitos à terapia. Por estes motivos não foram feitos estudos de fase III.

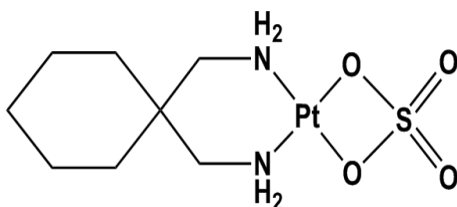


Figura 21: Estrutura da Espiropatrina (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

5.8. Cicloplatamo

O **Cicloplatamo** (figura 22) é um análogo da cisplatina que foi descoberto e desenvolvido na Rússia. Pode apresentar-se em duas formas quirais diferentes. Ensaio pré-clínicos evidenciaram que esta molécula exibiu uma actividade anticancerígena principalmente em células cancerígenas do ovário e capacidade de ultrapassar a resistência à cisplatina. Esta molécula foi submetida a ensaios de fase II para avaliar a sua eficácia no tratamento do cancro da bexiga, colo do útero, próstata e mesotelioma pleural. São desconhecidas as causas que conduziram à suspensão dos ensaios.

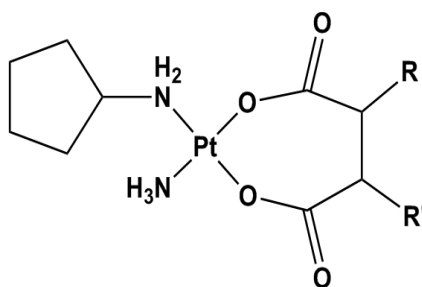


Figura 22: Estrutura da Cicloplatamo (quando R = OH, R' = H; e quando R = H, R' = OH) (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

5.9. Miboplatina

A **miboplatina**, também conhecido como **DWA 2114R** (figura 23) contém uma diamina alicíclica assimétrica como ligando transportador.

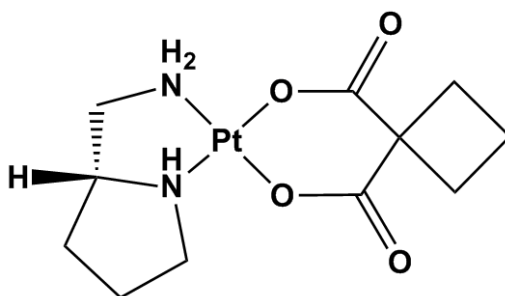


Figura 23: Estrutura da Miboplatina (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

Os estudos à volta desta molécula foram impulsionados devido à sua elevada solubilidade em água, baixa nefrotoxicidade e actividade promissora no combate ao cancro da mama, próstata, cólon, ovário, esófago e pâncreas. Em vários ensaios clínicos de fase II e fase III esta molécula revelou uma efectividade anticancerígena bastante inferior à cisplatina, razão pela qual o seu desenvolvimento foi abandonado.

5.10. Iproplatina

A **Iproplatina** (figura 24) também conhecida como **JM-9** e **CHIP** é baseada numa estrutura octaédrica semelhante com a ormaplatina.

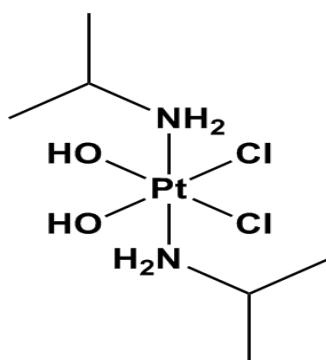


Figura 24: Estrutura da Iproplatina (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

In vivo é reduzida a espécie de platina (II). É a molécula derivada da platina, submetida a mais ensaios clínicos, com cinco ensaios de fase I, 22 de fase II e um único de fase III. A actividade da molécula foi testada em diversos tipos de cancro, de entre eles: cancro dos ovários, urotelial, pleural maligno mesotelioma, mama, carcinoma de células escamosas, cólon-rectal, cervical, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, testicular, entre outros. O avanço do seu estudo/desenvolvimento foi também retardado por mortes ocasionais tóxicas e reduções da dose devido a trombocitopenia cumulativa. Em todos estes estudos realizados, esta molécula não conseguiu mostrar-se mais competente relativamente à cisplatina e carboplatina, motivo pelo qual o seu desenvolvimento foi suspenso.

5.11. TRK-710

O **TRK-710** (figura 25) demonstrou eficácia semelhante à cisplatina em carcinoma endometrial e cancro do pulmão, quando usadas em iguais concentrações. Além disso, a

actividade da molécula também foi observada em linhas de células resistentes à cisplatina. Apresentou menor incidência de nefrotoxicidade e mielossupressão comparativamente à cisplatina. Não foram relatados ensaios de fase II e III com esta molécula.

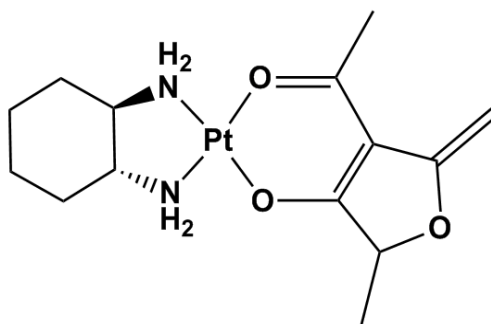


Figura 25: Estrutura da TRK-710 (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

5.12. SPI-77

O **SPI-77** tem também como outras designações, **cisplatina lipossomal STEALTH®** e **SPI-077**. É portanto, uma formulação lipossomal de cisplatina que utiliza uma estabilização estérica para fazer face à degradação por parte dos macrófagos. O seu desenvolvimento teve como objectivos, prolongar o tempo de circulação do fármaco e aumentar a taxa de absorção do mesmo, com o mínimo de efeitos tóxicos para o paciente. Foi bem tolerado em ensaios de fase I e II, embora tenha revelado falta de actividade clínica. Esta reduzida biodisponibilidade forçou o abandono de estudos de fase III.

5.13. Aroplatina

A **aroplatina** (figura 26) também conhecida como **L-NDDP** é um análogo lipofílico da cisplatina, encapsulado em lipossomas numa razão de 7:3 de dimiristol fosfatidilcolina(DMPC) e dimiristerol fosfatidilglicerol (DMPG) com uma razão de fármaco/lípido de 1:15.

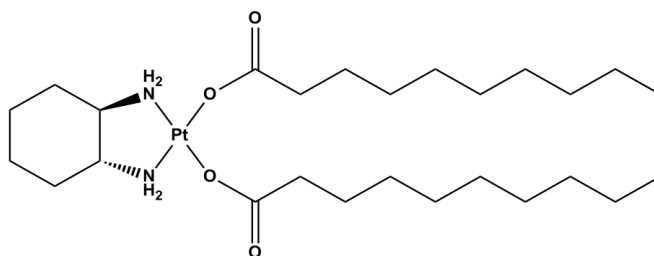


Figura 26: Estrutura da Aroplatina (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

Tem como ligandos transportadores os DACH e grupos lábeis de ácido neodecanóico, encapsulados num lipossoma. Este composto foi desenvolvido com o objectivo de formar mais aductos com o DNA, relativamente à cisplatina e sofrer por isso, uma taxa de reparação muito inferior relativamente à cisplatina (Pasetto *et al.*, 2006).

Foi demonstrado que a sua biodisponibilidade é dependente da capacidade de encapsulação: a DMPG é importante para a estabilidade da formulação e a actividade anticancerígena, na medida em que aumenta a atmosfera ácida da suspensão lipossomal e aumenta por isso a velocidade de conversão do prófarmaco (L-NDDP) na sua forma activa. A citotoxicidade é igualmente elevada, tanto para células sensíveis à cisplatina, como para células resistentes. Mostrou citotoxicidade aumentada em metástases hepáticas e não apresentou resistência cruzada com a cisplatina nem em teste *in vivo* nem em testes *in vitro*. A actividade anticancerígena deve-se à activação química

através da formação de um/vários intermediários activos *in situ*. Esta molécula foi submetida a ensaios de fase I e II como agente único e também em terapia combinada no tratamento do cancro pancreático resistente e cólon-rectal em estado avançado, entre outros. No entanto, devido a razões de índole económica, o seu desenvolvimento/estudo encontra-se actualmente suspenso.

5.14. BBR3464

O **BBR3464** (figura 27) é um composto trinuclear de platina (II) que entrou em estudos clínicos em 1999.

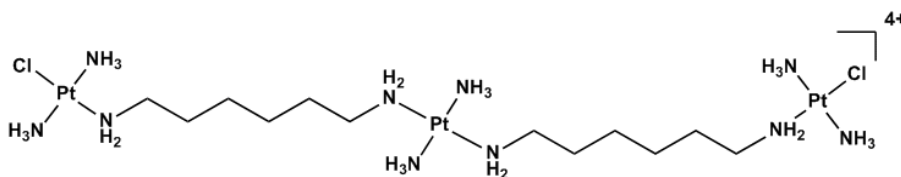


Figura 27: Estrutura do BBR3464 (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

Os aductos que forma com a molécula de DNA (do tipo flexíveis e compridos, com um elevado grau de ligações intercadeias cruzadas) permitem ultrapassar vários tipos de resistência inerentes à cisplatina (em que os aductos formados com o DNA são rígidos e de curto alcance intracadeia), em baixas concentrações e em diferentes tipos de linhagens de células cancerígenas.

Em estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*, esta molécula exibiu citotoxicidade em concentrações até 1000 vezes mais baixas às da cisplatina, em linhagens de células

sensíveis e uma capacidade significativa para superar a resistência à cisplatina em casos de cancro do ovário, melanoma, cancro cervical, osteossarcoma, neuroblastoma, entre outros. Em ensaios pré-clínicos de fase I acusou uma toxicidade sistémica. Foram posteriormente publicados estudos de fase II para vários tipos de cancro. A falta de actividade observada, nomeadamente no estudo com o carcinoma gástrico, não permitiu evoluções nestes tipo de cancro. Embora se tenham verificado resultados positivos relativamente ao cancro do ovário, este composto não foi sujeito a ensaios clínicos de fase III.

6. Compostos de Platina actualmente em ensaios clínicos

O mecanismo de acção dos complexos de platina, que conduz à sua actividade citotóxica tem sido alvo de intensivos estudos *in vitro*. Sabe-se que ocorre a perda intracelular de ligandos lábeis ligados à platina e posterior formação da ligação entre guaninas adjacentes do DNA e a platina. Com o objectivo de aumentar o espectro e a capacidade anticancerígena dos compostos, têm sido desenvolvidos análogos de platina que inter-actuam diferentemente com o DNA, relativamente aos pioneiros cisplatina e carboplatina (ex.complexos DACH-platina(II); complexos contendo ligandos biologicamente activos; compostos transplatina; compostos platina (IV), entre outros) (Dezoise & Madoulet, 2002; Galangski *et al.*, 2005).

Uma das mais importantes características a ter em conta nos novos complexos em desenvolvimento é, sem dúvida, a capacidade de ultrapassar a resistência à cisplatina,. Outro item a ter em conta é a utilização de grupos carboxilatos, de forma a ultrapassar o problema de solubilidade e toxicidade, inerente à cisplatina (Pasetto *et al.*, 2006).

Vários estudos realçaram o facto de a presença de duas aminas, ser um requisito necessário para que se observe actividade anti-tumoral e portanto, têm sido movidos esforços para se sintetizarem complexos com aminas mistas e aminas funcionais. (Pasetto *et al.*, 2006).

Têm sido objecto de estudo complexos de platina (IV), que aumentam a solubilidade da platina em água e mantêm a actividade antitumoral das moléculas primárias, através da redução *in vivo* dos ligandos mais lábeis de platina(II). Estes podem ser absorvidos inteiramente, após a administração oral. Actualmente, outros estudos incidem sobre complexos de transplatina activos, incluindo complexos de platina(II) com ligandos planos e compostos trans-aminoplatina(IV) (Pasetto *et al.*, 2006).

Na década de noventa, estudos associaram actividade anticancerígena aos isómeros *trans* da platina, com inibição do crescimento *in vitro* e propriedades anticancerígenas *in vivo* (pensou-se que seriam totalmente inactivos, embora também formassem complexos com o DNA) (Radulovic *et al.*, 2002). Alguns desses complexos revelaram inclusive, propriedades anticancerígenas em tumores resistentes à cisplatina. A forma de induzir a morte celular é diferentemente causada por compostos *trans* e *cis* de platina, o que permite colocar em hipótese o desenvolvimento de novas classes terapêuticas de fármacos antitumorais com base na platina (Pasetto *et al.*, 2006).

Apesar de mais de 3000 mil análogos de cisplatina terem sido já testados, apenas 28 desses compostos foram aprovados para ensaios clínicos e somente um pequeno grupo, continua ainda em estudo. Presentemente existem quatro moléculas em várias fases de estudos clínicos, sendo que, duas delas (satraplatina e picoplatina) estão bastante próximas de serem realmente aprovadas no mercado. Estas duas moléculas têm demonstrado sucesso em estudos de fase III e são activas quando administradas oralmente, o que constitui uma novidade e uma grande vantagem relativamente aos compostos até então aprovados. Outros dois compostos em estudo são ProLindacTM e LipoplatinaTM e se aprovados, irão ser os primeiros polímeros com aprovação (Wheate *et al.*, 2010).

6.1. Satraplatina

A Satraplatina (figura 28) é um complexo de platina (IV), estável em meio ácido, resistindo com facilidade às condições acídicas do estômago.

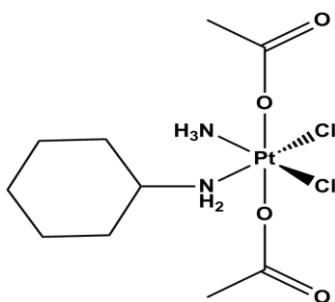


Figura 28: Estrutura da Satraplatina (retirado de Galanski *et al.*, 2005)

Estudos pré-clínicos comprovaram a sua actividade anticancerígena, no combate ao cancro do ovário, quando administrada por via oral (Silva & Vargas, 2012). Tem exibido também efectividade anticancerígena em outros tipos de células cancerígenas, sensíveis e resistentes à cisplatina, como o pulmão, colo do útero e próstata.

A satraplatina, depois de ser administrada é rapidamente absorvida através da mucosa gástrica para a corrente sanguínea. Posteriormente, este fármaco é reduzido a complexos de platina(II), sendo estes, facilmente hidrolisados.

A satraplatina foi sujeita a alguns ensaios de fase I e II, nos quais mostrou ser um potencial candidato à terapêutica oncológica. Foi relatado que esta molécula reduziu o risco de progressão do cancro da próstata em 40% e alcançou uma elevada taxa de sobrevivência, livre de progressão. Estes resultados positivos levaram a que um pedido de aprovação fosse instituído, de forma a garantir que este complexo iria rapidamente auxiliar no combate aos diversos tipos de cancro. No entanto, o pedido foi rejeitado pela FDA, uma vez que a molécula não apresentava benefícios suficientemente convincentes em termos de sobrevivência global. Actualmente a satraplatina está a ser submetida a uma vasta gama de testes de fase I, II e III conjuntamente com outros compostos, como o docetaxel no tratamento do cancro da próstata, o paclitaxel no tratamento do cancro do pulmão e a capecitabina no tratamento de tumores sólidos avançados (Wheate *et al.*, 2010).

6.2. Picoplatina

A **picoplatina** (figura 29) sendo também conhecida como **cis-[PtCl₂(NH₃)(3-picolina)]**, foi primeiramente concebida para contornar a resistência relacionada com a GSH. Quimicamente, o posicionamento do anel da piridina na molécula, proporciona um impedimento estereoquímico ao ataque, por parte de nucleófilos. Estudos *in vivo* comprovaram, que o uso de picoplatina resultou num maior atraso de crescimento de xenoinxertos de tumores de ovário de humanos em ratinhos (34 dias), comparativamente à cisplatina (10,4 dias) e carboplatina (6,4 dias).

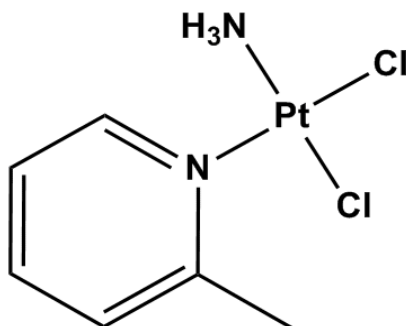


Figura 29: Estrutura da Picoplatina (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

Esta molécula é activa em tumores resistentes à cisplatina, carboplatina e oxaliplatina e mostra maior estabilidade na presença de GSH (Franco-Teixeira, 2011; Kelland *et al.*, 1999). Actualmente, esta molécula apresenta-se em estudo, cuja actividade *in vitro* se encontra entre a cisplatina e a carboplatina, e cujos efeitos adversos ainda não foram identificados, sendo por isso, bastante promissora. Está em fase de testes clínicos de fase I e II por administração endovenosa e por via oral, em associação com outros fármacos no tratamento de cancro cólon-rectal, cancro da próstata e pulmão (Wheate *et al.*, 2010).

Com o objectivo de tentar ultrapassar a resistência e os efeitos adversos subsequentes do tratamento com a cisplatina e seus derivados, surgiu a estratégia de se veicular fármacos em sistemas como lipossomas, nanopartículas, péptidos e polímeros (Dhar *et al.*, 2009; Brown *et al.*, 2010; Oberoi *et al.*, 2011). Estes sistemas apresentam algumas características vantajosas, como a de atravessarem facilmente a membrana celular, dirigirem-se e acumularem-se directamente nos tecidos tumorais, aumentando a selectividade e eficácia terapêutica dos fármacos. Muitas vezes, consegue-se proteger o centro activo da platina recorrendo a moléculas com grupos tiol, permanecendo o fármaco mais tempo na circulação sanguínea e sofrendo inibição numa fase mais tardia, ligando-se de uma forma mais frequente ao DNA. Exemplos deste grupo de fármacos são o ProLindacTM e também a LipoplatinTM:

6.3. ProLindacTM

O ProLindacTM consiste num nanopolímero em que se efectua a encapsulação do hidroxipropilmetacrilamida (HPMA), que é um polímero biocompatível e hidrossolúvel, na parte activa da oxaliplatina. Tem como objectivo aumentar a permeabilidade da molécula, de forma que a mesma seja mais eficazmente direccionada para os tumores sólidos.

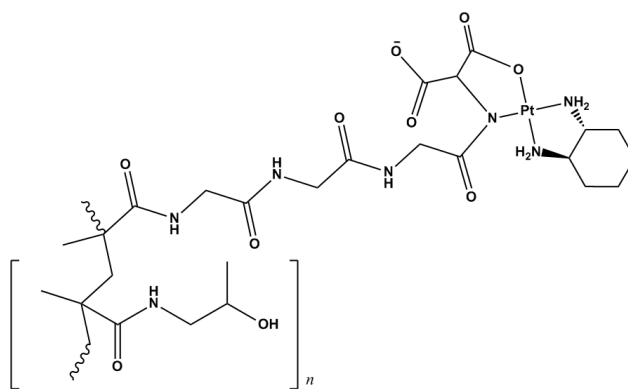


Figura 30: Estrutura da ProLindacTM (retirado de Wheate *et al.*, 2010)

Esta formulação encontra-se na fase II dos ensaios clínicos e tem revelado actividade citotóxica bastante superior à da oxaliplatina original, em cancros do ovário e melanoma. Uma característica interessante desta formulação é o facto de esta conseguir levar a substância activa a libertar-se em meio cujo pH é ácido. Como o pH à volta dos tumores sólidos é mais baixo do que o dos tecidos sãos, a entrega do fármaco será mais bem conseguida (Izumi *et al.*, 2003; Rice *et al.*, 2006). Foram realizados estudos em cancros do ovário e em melanomas que demonstraram a eficácia deste polímero, na medida em que houve uma inibição superior do crescimento do tumor, reduzida toxicidade para as células normais, um aumento da libertação de platina em células cancerígenas e um aumento prolongado dos níveis de platina no plasma, comparativamente à oxaliplatina. Foi feito um estudo no qual se avaliou a actividade anticancerígena deste composto, como agente único de tratamento do cancro do ovário, em estado avançado. Neste estudo os pacientes tinham sido tratados anteriormente com derivados de platina (excepto oxaliplatina) pelo menos duas vezes. O tratamento foi bem tolerado e observou-se a estabilização da doença em 42% de todos os pacientes. Foram apenas observados efeitos colaterais leves e não houve sinais de neurotoxicidade aguda. O ProLindacTM está actualmente em estudos de fase II (Wheate *et al.*, 2010).

6.4. LipoplatinTM

A **lipoplatina** é uma estratégia recente que consiste no encapsulamento da cisplatina numa camada lipídica. Nesta formulação, a cisplatina é coberta por uma camada de lípidos de 110 nm, que sendo material biocompatível com o organismo, não é reconhecida e atacada pelas células do sistema imune, atravessando por isso, mais facilmente, as membranas celulares. As nanopartículas de 110 nm de diâmetro têm a capacidade de chegar a tumores e metástases após administração intravenosa. A lipoplatina tem mostrado uma concentração significativamente elevada em tumores e metástases, em níveis 200 vezes maiores do que em tecido adjacente normal (Stathopoulos & Boulikas, 2012). Encontra-se, actualmente, em estudos clínicos de fase III e está a ser desenvolvida no sentido de aumentar a eficácia da cisplatina (fazendo-a

chegar rapidamente e selectivamente ao seu alvo) e diminuir a citotoxicidade sistémica da mesma (Jehn *et al.*, 2007). A fusão directa das nanopartículas de lipoplatina com a membrana das células tumorais permite acreditar que a lipoplatina pode, num futuro próximo, fazer parte da terapia de primeira linha do cancro, ultrapassando a actividade da cisplatina e a resistência por ela criada (Stathopoulos & Boulikas, 2012).

7. Conclusão

A descoberta da actividade anticancerígena da cisplatina foi um importante marco para a terapia oncológica, constituindo o ponto de partida para o desenvolvimento de outras moléculas derivadas da platina, o que veio aumentar a esperança na terapêutica de diversos tipos de cancro. O conhecimento do mecanismo de acção da cisplatina e de como se desenvolve a resistência a este fármaco, veio encorajar a tentativa da descoberta de novos derivados de platina. Os complexos derivados da platina, aprovados para uso clínico, continuam a ter um papel preponderante, na oncologia médica contemporânea. Outros complexos de platina, tais como a picoplatina e a satraplatina, podem dar o seu contributo no alargamento da aplicabilidade da platina em diversos tipos de tumores. Vários têm sido os esforços para que se encontrem substitutos à cisplatina, que comprovem uma redução acentuada na toxicidade por ela provocada, sendo que se trata de um processo bastante moroso e complexo. Há que formular novos esquemas e combinações para que se possam obter vantagens adicionais. Futuros benefícios clínicos podem ser obtidos ao aumentar a libertação do metal nas células tumorais e diminuir os mecanismos de resistência por ela criada.

8. Referências Bibliográficas

Alderden, R.A. *et al.* (2006). The discovery and development of cisplatin. *Journal of Chemical Education*, 83(5), pp. 728-734.

Almeida, V.L. *et al.* (2005). Câncer e Agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo celular não específicos que interagem com o DNA. *Química Nova*, 28, pp. 118-129.

Alves, F.E. *et al.* (2010). Metais do grupo da platina: História, Propriedades e Aplicações. *Sociedade Portuguesa da Química*, 119, pp.27-33.

Aris, S.M. *et al.* (2007). Promotion of DNA strand breaks, interstrand cross-links and apoptotic cell death in A2780 human ovarian cancer cells by transplatinum planar amine complexes. *Biochemical Pharmacology*, 73, pp. 1749– 1757.

Bajorin, D.F. *et al.* (1986). Pharmacokinetics of *cis*-Diamminedichloroplatinum(II) after administration in hypertonic saline. *Cancer Research*, 46, pp. 5969-5972.

Barros, H. & Lunet, N. (2006). Cancro: Uma perspectiva de Saúde Pública. *Arquivos de Medicina*, 20, pp. 31-36.

Beraldo, H. (2005). Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 6, pp. 4-6.

Bierbach, U. *et al.* (1999). Synthesis, Structure, Biological Activity and DNA Binding of Platinum(II) Complexes of the Type *trans*-[PtCl₂(NH₃)L] (L) Planar Nitrogen Base). Effect of L and Cis/Trans Isomerism on Sequence Specificity and Unwinding Properties Observed in Globally Platinated DNA. *American Society- Inorganic Chemistry*, 38, pp. 3535-3542.

Boulikas, T. *et al.* (2007). Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms. *Cancer Therapy*, 5, pp. 537-583.

Brabec, V. *et al.* (1999). DNA Modifications by a Novel Bifunctional Trinuclear Platinum Phase I Anticancer Agent. *Biochemistry*, 38, pp. 6781-6790.

Bradner, W.T. *et al.* (1980). Antitumor activity of platinum analogs. *In: Cisplatin: Current Status and new developments*, A.W. Prestayko, S.T. Crooke, and S.K. Carter, editors. Academic Press, New York, pp. 171–182.

Brown, J.M. *et al.* (2002). Cytotoxic Acridinylthiourea and Its Platinum Conjugate Produce Enzyme-Mediated DNA Strand Breaks. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, pp. 2953–2955.

Brown, J.M. *et al.* (2010). Gold Nanoparticles for the Improved Anticancer Drug Delivery of the Active Component of Oxaliplatin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 132, pp. 4678–4684.

Chabner, B.A. & Longo, D.L. (1996). Platinum Analogues. *Cancer chemotherapy and biotherapy: Principles and Practice*, 15, pp. 310-320.

Coluccia, M. *et al.* (1993). A transplatinum complex showing higher antitumor activity than the cis congeners. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36, pp. 510–512.

Coluccia, M. & Natile, G. (2001). Current status of *trans*-platinum compounds in cancer therapy. *Coordination Chemistry Reviews*, 216–217, pp. 383–410.

Coluccia, M. & Natile, G. (2007). *Trans*-Platinum Complexes in Cancer Therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7, pp. 111-123.

Desoize, B. & Madoulet, C. (2002). Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42, pp. 317-325.

Dhar, S. *et al.* (2009). Polyvalent Oligonucleotide Gold Nanoparticle Conjugates as Delivery Vehicles for Platinum (IV) Warheads. *Journal of the American Chemical Society*, 131(41), pp. 14652–14653.

Farrell, N. (2002). Biomedical uses and applications of Inorganic Chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, 232, pp. 1-4.

Fontes, A. *et al.* (1997). Compostos de platina em quimioterapia do câncer. *Química Nova*, 20 (4), pp. 398-406.

Fontes, S. *et al.* (2005). A química inorgânica na terapia do câncer. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 6, pp.13-18.

Franco-Teixeira, G. (2011). *Complexos mono e dinucleares de platina(II) com ligantes aminados N-alkilados de cadeia longa: síntese, caracterização e incorporação em lipossomas*. Dissertação de Mestrado da Universidade Federal de Juiz de Fora, pp. 19-39.

Fricker, S.P. (1994). Metal Compounds in Cancer therapy. *Chapman & Hall*, 34, pp. 46–64.

Fuertes, M.A. *et al.* (2003). Cisplatin biochemical mechanism of action: from cytotoxicity to induction of cell death through interconnections between apoptotic and necrotic pathways. *Current Medicinal Chemistry*, 10(3), pp. 257-66.

Fuertes, M.A. *et al.* (2003). Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action: enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chemical Reviews*, 103, pp. 645–662.

Galangski, M. *et al.* (2005). Update of the preclinical situation of anticancer platinum complexes: novel design strategies and innovative analytical approaches. *Current Medicinal Chemistry*, 12, pp. 2075-2094.

Galangski, M. *et al.* (2005). Synthesis and in vitro antitumor potency of (cyclohexane-1,2-diamine)platinum(II) complexes with amino tris (methylenephosphonic acid) as bone-seeking ligand. *Bioinorg. Chemical Applied*, 3, pp. 179-90.

Goodsell, D. S. (2006). The molecular perspective: cisplatin. *The Oncologist*, 11, pp. 316-317.

Guerra, M.R. *et al.* (2005). The risk of cancer in Brazil: tendencies and recent epidemiologic studies. *Revista Brasileira da Oncologia*, 51, pp. 227-234.

Harris, A.L. *et al.* (2005). Synthesis, Characterization, and Cytotoxicity of a Novel Highly Charged Trinuclear Platinum Compound. Enhancement of Cellular Uptake with Charge. *Inorganic Chemistry*, 44, pp. 9598-9600.

Heetebrij, R.J. *et al.* (2003). Platinum(II)-Based Coordination Compounds as Nucleic Acid Labeling Reagents: Synthesis, Reactivity, and Applications in Hybridization Assays. *ChemBioChem*, 4, pp. 573-583.

Ishida, S. *et al.* (2002). Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99 (22), pp. 14298-14302.

Izumi, H. *et al.* (2003). Cellular pH regulators: potentially promising molecular targets for cancer chemotherapy. *Cancer Treatment Reviews*, 29, pp. 541-549.

Jamieson, E.R. & Lippard, S.J. (1999). Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. *American Chemical Society Chemical Reviews*, 99(9) pp. 2467-2498.

Jehn, C.F. *et al.* (2007). Pharmacokinetics of Liposomal Cisplatin (Lipoplatin) in Combination with 5-FU in Patients with Advanced Head and Neck Cancer: First Results of a Phase III Study. *Anticancer Research*, 27, pp. 471-476.

Jesus, P (2010). Estimativa: Mortes por cancro aumentarão 34% em Portugal até 2030. *Diário de Notícias*. [Em linha]. Disponível em <http://www.dn.pt/inicio/portugal/interior.aspx?content_id=1585293&page=-1>.

[Consultado em 29/12/11].

Kalinowska-Lis, U. *et al.* (2009). Cytotoxic activity and chemical reactivity of cis platinum(II) and trans-palladium(II) complexes with diethyl(pyridinylmethyl)phosphates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(2), pp. 660-4.

Kasparkova, J. *et al.* (2002). DNA Interstrand Cross-links of the Novel Antitumor Trinuclear Platinum Complex BBR3464. *The Journal of Biological Chemistry*, 50(277), pp. 48076–48086.

Kartalou, M. & Essigmann, J. M. (2001). Mechanisms of resistance to cisplatin. *Mutation Research*, 478, pp. 23-43.

Kelland, L.R. *et al.* (1994). A Novel *trans*-Platinum Coordination Complex Possessing *in Vitro* and *in Vivo* Antitumor Activity. *Cancer Research*, 54, pp. 5618-5622.

Kelland, L.R. *et al.* (1999). Mini review: discovery and development of platinum complexes designed to circumvent cisplatin resistance. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 77, pp. 111-115.

Kelland, L.R. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews*, 7, pp. 573-584.

Koberle, B. *et al.* (1997). DNA repair capacity and cisplatin sensitivity of human testis tumor cells. *Journal of Cancer*, 70, pp. 551–555.

Lippard, S.J. (1987). Chemistry and molecular biology of platinum anticancer drugs. *Pure and Applied Chemistry*, 59(6), pp. 731-742.

Lodish, H. *et al.* (2003). Cell cycle and cell growth control. *Molecular cell Biology* 5th edition, 23, pp. 935-969.

Macedo, A. *et al.* (2001). Evolução Clínica dos tumores malignos em Portugal. *Eurotrials: Boletim Informativo-Saúde em Mapas e Números*, 4, pp. 1-4.

Mangrum, J.B. & Farrel, N.P. (2010). Excursions in polynuclear platinum DNA binding. *Chemical Communications*, 46(36), pp. 6640–6650.

Manzoti, C. *et al.* (2000). Cisplatin Preclinical Profile of Antitumor Efficacy Different from cisplatin. *Clinical Cancer Research*, 6, pp. 2626-2634.

Mistry, P. *et al.* (1991). The relationships between glutathione, glutathione-S transferase and cytotoxicity of platinum drugs and melphalan in eight human ovarian carcinoma cell lines. *British Journal of Cancer*, 64, pp. 215-220.

Monti, E. *et al.* (2005). Cytotoxicity of *cis*-Platinum(II) Conjugate Models. The Effect of Chelating Arms and Leaving Groups on Cytotoxicity: A Quantitative Structure-Activity Relationship Approach. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, pp. 857-866.

Neves, A.P. & Vargas, M.D. (2011). Complexos de Platina (II) na Terapia do Câncer. *Revista Virtual da Química*, 3, pp. 196-209.

Nishikawa, M. *et al.* (2001). Targeting Superoxide Dismutase to Renal Proximal Tubule Cells Inhibits Mitochondrial Injury and Renal Dysfunction Induced by Cisplatin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 387(1), pp. 78–84.

Nortan de Matos, M. (2002). Complexos Metálicos na terapêutica do Cancro. *Sociedade Portuguesa da Química*, 85, pp. 61-68.

Oberoi, H.S. *et al.* (2011). Core cross-linked block ionomer micelles as pH-responsive carriers for cis-diamminedichloroplatinum(II). *Journal of Controlled Release*, 153, pp. 64–72.

Pasetto, L.M. *et al.* (2006). The development of platinum compounds and their possible combination. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 60, pp. 59-75.

Pilco Inga, J. *et al.* (2010). *Cisplatino y tratamiento del Cáncer*. Trabalho apresentado à Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú. pp. 14-31.

Qu, Y. *et al.* (2003). Cooperative effects in long-range 1,4 DNA-DNA interstrand cross-links formed by polynuclear platinum complexes: an unexpected syn orientation of adenine bases outside the binding sites. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 8, pp.19–28.

Qu, Y. *et al.* (2004). Synthesis and DNA conformational changes of non-covalent polynuclear platinum complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98, pp. 1591–1598.

Rabik, C.A & Dolan, M.E. (2007). Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treatment Reviews*, 33, pp.9-33.

Radulovic, S. *et al.* (2002). *Trans-Platinum Complexes as Anticancer Drugs: Recent Developments and Future Prospects*. *Current Medicinal Chemistry*, 9, pp. 1611-1618.

Rice, J.R. *et al.* (2006). Preclinical Efficacy and Pharmacokinetics of AP5346, A Novel Diaminocyclohexane-Platinum Tumor-Targeting Drug Delivery System. *Clinical Cancer Research*, 12, pp. 2248–2254.

Rosenberg, B. *et al.* (1965). Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from platinum electrode. *Nature*, 205, pp. 698-699.

Rosenberg, B. (1985). Fundamental Studies with Cisplatin. *Anticancer Chemotherapy. Stuttgart: Gimg- Thieme- Verla*, 55, pp. 2303-2316.

Santos, N.A.G. (2006). *Efeito da Cisplatina na função, stress oxidativo e estado redox mitocondrial renal em ratos: efeito protector da dimetiltiouréia*. Dissertação de Mestrado da Universidade de São Paulo, pp.11-31.

Sherman, S.E. & Lippard, S.J. (1987). Structural aspects of platinum anticancer drug interactions with DNA. *Chemical Reviews*, 87(5), pp. 1153–1181.

Shukla, S.J. *et al.* (2009). Susceptibility loci involved in cisplatina-induced cytotoxicity and apoptosis. *Nacional Institutes of Health, Chicago*, 18(3), pp. 253-262.

Silva, G.B. & Vargas, M.D. (2012). Complexos de Pt⁴⁺: Estratégia Molecular no Combate ao Câncer. *Revista Virtual da Química*, 4(2), pp. 102-117.

Stathopoulos, G.P. & Boulikas, T. (2012). Lipoplatin Formulation Review Article. *Journal of Drug Delivery*, 1155, pp.1-10.

Szymkowski D.E. *et al.* (1992). An intrastrand d(GpG) platinum crosslink in duplex M13 DNA is refractory to repair by human cell extracts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89, pp. 10772-10776.

The Genetics Home Reference Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/mutationsanddisorders>>. [Consultado em 22/12/11].

The INCA (instituto nacional de cancer) Home Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. [Consultado em 21/12/11].

The IPCS inchem Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/cisplat.htm#SectionTitle:7.7%20Main%20Adverse%20Effects>>. [Consultado em 22/12/11].

The SAFEFETUS.COM Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.safefetus.com/DrugDetail.asp?DrugId=757&TradeName=Cisplatin%20Injection&TradeId=990>>. [Consultado em 22/12/11].

The world health organization home page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. [Consultado em 24/01/12].

Trimmer, E.E. & Essigmann, J.M. (1999). Cisplatin. *Essays in Biochemistry*, 34, pp. 191-211.

Top, S. *et al.* (2003). Tamoxifen Derivatives for Delivery of the Antitumoral (DACH)Pt Group: Selective Synthesis by McMurry Coupling, and Biochemical Behaviour. *ChemBioChem*, 4, pp.754 -761.

Vilela-Ribeiro, E.B. *et al.* (2011). Uma revisão conceitual de metais como suporte para seu ensino. *Revista Iberoamericana de Educação*, 55 (4), pp.1-6.

Vinageras, E.N. *et al.* (2008). Tratamiento del carcinoma de células pequeñas del pulmón y supervivencia a 5 años. *Cancer Biology and Therapy*, pp.1-11.

Wheate, N.J. *et al.* (2010). The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Transactions*, 39, pp. 8113–8127.

Zamble, D.M. & Lippard, S.J. (1995). Cisplatin and DNA repair in cancer chemotherapy. *Trends in Biochemical Sciences*, 20, pp. 435–439.