



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

**EDDIE WILLIAM ANDREWS PINTO**

**CISPLATINA: uma revisão de literatura**

**Recife**

**2021**

**EDDIE WILLIAM ANDREWS PINTO**

**CISPLATINA: uma revisão de literatura**

Monografia apresentada à coordenação do curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Mônica Freire Belian

**Recife**

**2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- P659c Pinto, Eddie William Andrews  
Cisplatina: Uma revisão de literatura / Eddie William Andrews Pinto. - 2021.  
41 f.
- Orientador: Monica Freire Belian.  
Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em Química,  
Recife, 2022.
1. Cisplatina. 2. Câncer. 3. Quimioterapia. 4. Antitumoral. I. Belian, Monica Freire, orient. II. Título

CDD 540

---

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**EDDIE WILLIAM ANDREWS PINTO**

**CISPLATINA: uma revisão de literatura**

Aprovado em: 23 de dezembro de 2021.

**Banca Examinadora**

---

Profa. Dra. Mônica Freire Belian – Orientadora  
UFRPE

---

Prof. Dr. Wagner Eduardo da Silva – 1º avaliador  
UFRPE

---

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho – 2º avaliador  
UFRPE

Dedico este trabalho à minha família, por todo apoio que me deu em toda a minha trajetória. Em especial, à minha mãe, por todo amor e incentivo aos estudos que me deu enquanto estive por esta terra.

## AGRADECIMENTOS

Eu agradeço, primeiramente, ao meu Deus, pois sem ele eu não chegaria aonde cheguei. A sua bondade é sem fim, por isso sou imensa e eternamente grato.

Aos meus familiares que me incentivaram a permanecer firme mesmo em meio às adversidades, sendo um refúgio importante para mim. Ao meu pai e minha irmã, em especial, quero deixar registrado meus agradecimentos, pois vocês foram e são essenciais para a minha pessoa. Minha eterna gratidão!

À minha amiga e professora, Claudia Miriam, minha gratidão. Sua destreza e conduta foram importantíssimas para me incentivar a trilhar o caminho da química para a minha vida. És um exemplo de profissional para mim!

Aos meus amigos do curso também quero deixar registrado meus agradecimentos, em especial, Kauanny, Mikaella, Danielle, Bianca, Vitória, Mechele, Lídia, Rodrigo e Carla. Muito obrigado por tudo!

Aos meus professores do curso, eu quero agradecer imensamente por todo carinho e dedicação em ensinar-nos, por nos dar apoio, nos ajudar e ser um exemplo para nós. Em especial, quero deixar meus agradecimentos à Ruth Firme, por acreditar em mim e me apoiar.

Meus agradecimentos especiais à minha professora e amiga Suely Alves da Silva, por sempre ter acreditado em mim, mesmo nos momentos mais difíceis, me apoiou, me apoia e me incentivou a trilhar essa jornada linda da licenciatura. Que Deus te abençoe grandemente!

À minha orientadora, Mônica Belian, por ser um modelo de profissional para mim e acreditar no meu potencial. Ao professor Wagner Eduardo, por ser um professor incrível e por ser, também, um exemplo de educador para mim.

De modo geral — para não me prolongar — quero agradecer a todos que direta e indiretamente me ajudaram a chegar até aqui, mesmo não mencionando explicitamente aqui cada um, eu quero agradecer-lhes.

Posso todas as coisas naquele que me  
fortalece (Filipenses 4:13)

## RESUMO

A cisplatina tem sido alvo de diversos estudos desde a sua descoberta na década de 1960 e utilizada como composto padrão em avaliações de efetividade em tratamentos quimioterápicos à base de platina. Analisar os mecanismos de ação intracelular da cisplatina, assim como os mecanismos de resistência associados a ela é de fundamental importância, visto que muitos compostos análogos foram e são elaborados até nos dias de hoje com a finalidade de encontrar menores efeitos adversos e resistência ao tratamento, assim como uma maior especificidade às células tumorais e toxicidade intracelular mais efetiva. Para tal, é necessário se ter conhecimento sobre a cisplatina, visto que os seus mecanismos de ação ao DNA é um padrão observado neste composto e seus análogos de gerações posteriores. Tendo em pauta esses pontos, esta monografia teve como objetivo identificar, algumas das importantes produções sobre a cisplatina nos últimos 5 anos por meio de uma revisão de literatura. A metodologia aplicada para a revisão consiste numa série de etapas que vão desde a escolha do tema até a redação final da revisão, sendo de extrema importância para uma boa organização, seleção, análise, interpretação, redação. Ao todo, 48 produções foram eleitas para uma análise crítica. Tópicos foram separados para a interpretação dos resultados da análise dos textos sobre a cisplatina, a saber: mecanismo de ação, efeitos adversos e novas tecnologias. As 46 produções foram organizadas e separadas em tópicos de acordo com as perspectivas semelhantes entre os autores e foi realizado o resumo crítico e interpretação destas obras. Como considerações finais, a revisão evidenciou a importância de reunir tais textos sobre a cisplatina para estudo e instruções sobre os rumos e tendências das novas tecnologias, como a utilização de nanoemulsões e nanocarreadores para a cisplatina com os objetivos de aumentar a eficiência da quimioterapia à base desse composto e reduzir os efeitos colaterais associados a ele.

**Palavras-chave:** Cisplatina. Câncer. Quimioterapia. Antitumoral.



## ABSTRACT

Cisplatin has been the subject of several studies since its discovery in the 1960s and used as a standard compound in evaluations of the effectiveness of platinum-based chemotherapy treatments. Analyzing the mechanisms of intracellular action of cisplatin, as well as the resistance mechanisms associated with it, is of fundamental importance, since many analogous compounds were and are elaborated until today in order to find less adverse effects and resistance to treatment, as well as greater specificity to tumor cells and more effective intracellular toxicity. For this, it is necessary to have knowledge about cisplatin, since its mechanisms of action on DNA is a pattern observed in this compound and its analogues from later generations. With these points in mind, this monograph aimed to identify some of the important productions on cisplatin in the last 5 years through a literature review. The methodology applied for the review consists of a series of steps ranging from the choice of topic to the final writing of the review, being extremely important for a good organization, selection, analysis, interpretation, writing. In all, 46 productions were chosen for a critical analysis. Topics were separated for the interpretation of the results of the analysis of the texts on cisplatin, namely: mechanism of action, adverse effects and new technologies. The 48 productions were organized and separated into topics according to the similar perspectives between the authors and a critical summary and interpretation of these works was performed. As final considerations, the review highlighted the importance of gathering such texts on cisplatin for study and instructions on the directions and trends of new technologies, such as the use of nanoemulsions and nanocarriers for cisplatin with the objective of increasing the efficiency of chemotherapy based on this compound and reduce the side effects associated with it.

**Keywords:** Cisplatin. Cancer. Chemotherapy. Antitumor

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	10
1.1 OBJETIVO GERAL .....	11
<b>1.1.1 Objetivos específicos .....</b>	<b>11</b>
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	12
2.1 CÂNCER .....	13
<b>2.1.1 Carcinogênese .....</b>	<b>14</b>
2.2 CISPLATINA .....	15
<b>2.2.1 Utilização da Cisplatina no tratamento do câncer.....</b>	<b>16</b>
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS .....	17
4 RESULTADOS DA REVISÃO .....	20
4.1 MECANISMOS DE AÇÃO .....	20
4.2 EFEITOS ADVERSOS .....	23
<b>4.2.1 Nefrotoxicidade .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2.2 Ototoxicidade .....</b>	<b>26</b>
4.3 RESISTÊNCIA À CISPLATINA.....	27
4.4 NOVAS TECNOLOGIAS.....	28
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	35
REFERÊNCIAS .....	37

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é umas das enfermidades mais pertinentes na atualidade, visto que os índices de casos no mundo, apresentados no ano de 2020 pela Global Cancer Statistics 2020 (GLOBOCAN 2020), em estimativa, são alarmantes. Os dados atualizados revelam um acréscimo de 19,3 milhões de casos de câncer no mundo no ano de 2020, sendo destes, 10 milhões de mortes atreladas e as estimativas para o ano de 2040 revelam um acréscimo de 28,4 milhões de casos em 2040 (SUNG et al., 2021). O tratamento do câncer pode ser realizado através de cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

O tratamento por cirurgia é a opção escolhida quando o tumor está em estágio inicial e em condições adequadas para a sua remoção, sendo facilmente removidos. A radioterapia é o meio de tratamento mais utilizado para tumores que não podem ser totalmente extraídos por procedimento cirúrgico ou tumores que retornam após cirurgia, sendo assim, se emprega a radiação ionizante, que tem por ação o bloqueio da divisão celular por lesão nos DNAs totais (mtDNA e nDNA) ou por destruição direta das células (TCHOUNWOU et al., 2021).

Em relação ao tratamento por quimioterapia, o principal objetivo é combater o câncer através do uso de drogas que atuam, sistematicamente, promovendo a morte programada da célula (apoptose), e em situação ideal, ocorre a manutenção das células saudáveis. Todavia, assim como na radioterapia, a maior parte dos agentes antineoplásicos danificam tanto as células anormais quanto as normais, tendo em vista que os fármacos existentes, como a cisplatina, atuam de forma não específica (LIPPERT, 1999). A falta de especificidade afeta as células saudáveis de crescimento rápido (capilares, gastrointestinais e do sistema imunológico), resultando em alguns efeitos colaterais como náuseas, nefrotoxicidade, ototoxicidade, resistência ao tratamento quimioterápico, perda de cabelo e maior passividade para infecções (DE ALMEIDA et al, 2005).

A partir do descobrimento do efeito antineoplásico dos complexos com o metal Platina na década de 1960, aumentou o interesse, ao decorrer dos anos, em se estudar novos compostos de coordenação que têm em comum esse metal, a fim de se ter melhores resultados acerca do potencial antineoplásico, como também, a redução do quadro clínico de efeitos colaterais e redução da toxicidade. (ROSENBERG; CAMP; KRIGAS, 1965). As razões pelas quais há a criação de muitas inovações, produção e testes em novos compostos com a mesma atividade, ou superior, da cisplatina, cujo composto foi o primeiro composto platínico a ser produzido para esses fins, estão relacionadas aos avanços tecnológicos e científicos dos últimos anos (LIPPERT, 1999).

A cisplatina é um composto de coordenação de alta relevância científica, sendo alvo de diversos estudos nas últimas décadas e evidenciando a necessidade de se pesquisar sobre conteúdos relacionados a este assunto. O problema associado aos estudos deste composto é a diversidade de materiais que são publicados todos os anos em periódicos científicos ao redor do mundo que não o abordam como foco principal, sendo encontrado facilmente uma gama de materiais derivados deste composto e outras pesquisas paralelas (pesquisas que utilizam a cisplatina como parâmetro), onde os materiais informativos de elevado nível de qualidade, como os trabalhos de revisão de literatura são pouco encontrados, dificultando a busca de fontes de referências e justificando a proposta para a escolha deste tema para esta monografia.

Diante das questões expostas anteriormente, foi elencado como problema de pesquisa: Quais as tendências, na literatura, relacionadas à cisplatina, desde o início da última década (2010-2021)?

## 1.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as tendências, relacionadas a cisplatina, de 2010-2021 por meio de uma revisão de literatura.

### 1.1.1 Objetivos específicos

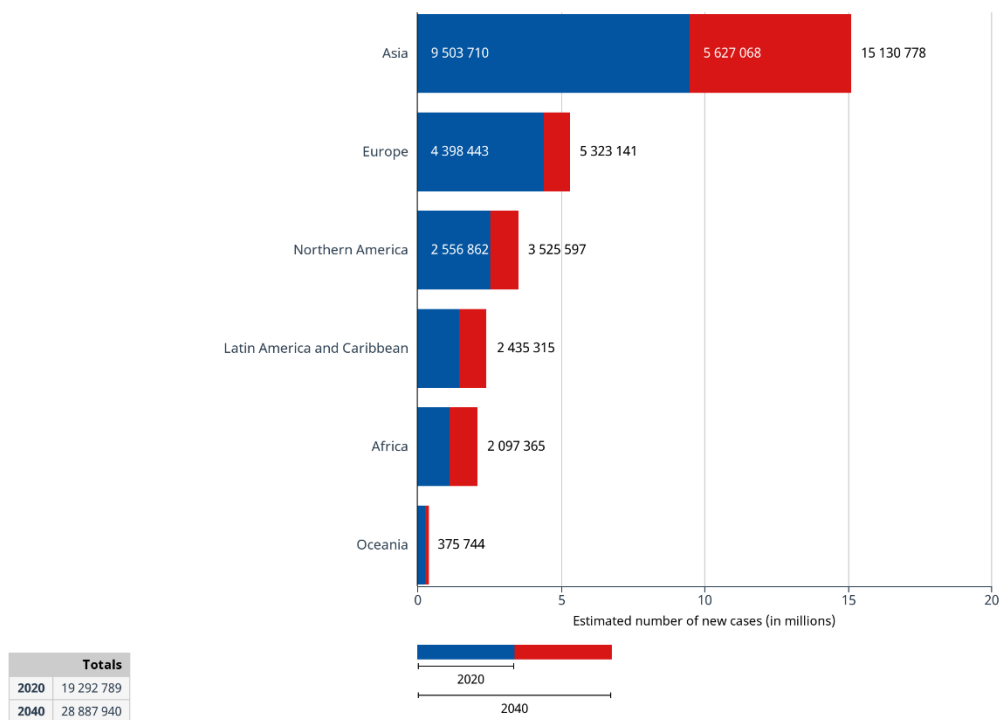
- Investigar em plataformas de buscas de textos acadêmicos (periódicos da CAPES e Google Acadêmico) trabalhos sobre a cisplatina na janela temporal 2010-2021;
- Analisar produções que abordem a cisplatina como tema principal ou fundamental para o desenvolvimento de novos estudos e/ou tecnologias;
- Identificar os trabalhos analisados que tragam estudos e perspectivas semelhantes sobre a cisplatina, organizando-os em tópicos e interpretando-os.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os acometimentos de neoplasias têm origem não completamente revelada, sendo a causa de um denominador comum ainda um fato desconhecido, porém a maioria dos estudiosos da área mostra que há fatores distintos que podem ser a chave principal para o processo de carcinogênese, onde tem-se o início do desenvolvimento de irregularidades do ciclo comum das células saudáveis (RUNDHAUG; FISCHER, 2010; KELLAND; FARREL, 2000). Abaixo, será apresentado as estatísticas de câncer realizado pela International Agency Research on Cancer (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), entre homens e mulheres de 2020-2040 para cada continente.

**Figura 1 — Estimativas de novos casos de câncer de 2020 – 2040.**

Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+]  
All cancers



CANCERTOMORROW | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 2020

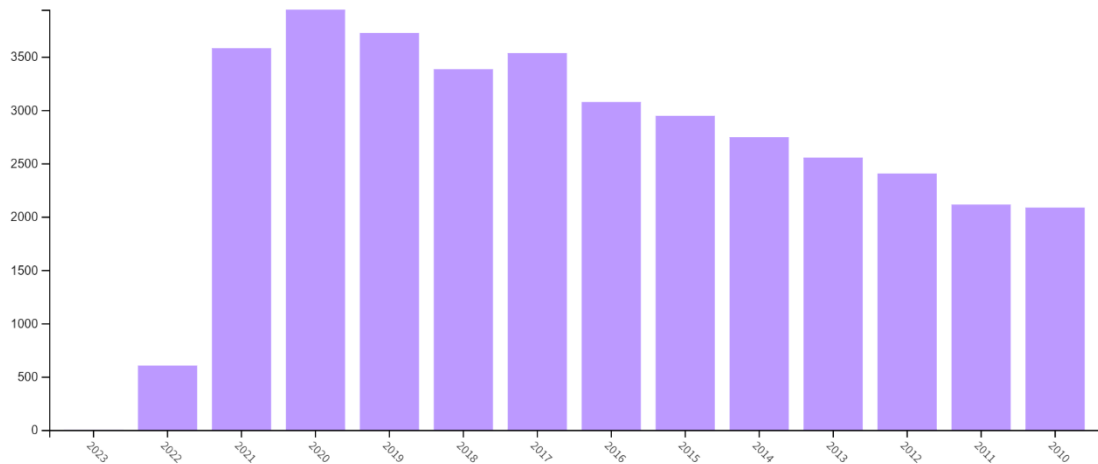
International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization

**Fonte:** IARC. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=population>. Acesso em 18 jan. 2022.

Nos últimos 12 anos, os números de publicações sobre a cisplatina têm crescido, revelando um aumento do interesse e pesquisas sobre o assunto, podendo ser observado na figura 2

abaixo, dados retirados da plataforma Web of Science e aplicado filtros avançados para refinar a busca de materiais que tragam a cisplatina como tema principal.

**Figura 2 — Artigos sobre cisplatina entre 2010-2022**



**Fonte:** Web of Science. Disponível em: <https://www-webofscience.ez19.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/basic-search>. Acesso em 20 jan. 2022.

A compreensão desses fatores só pode acontecer se houver ciência de alguns temas, dentre os quais, pode-se destacar: O que é o câncer, a carcinogênese, a cisplatina e seu uso na quimioterapia.

## 2.1 CÂNCER

Pode-se denominar como câncer um grupo de mais de 100 doenças, cuja a principal característica em comum é o aumento, em quantidade, desenfreado de células que surgem e invadem tecidos e órgãos, onde em fase avançada do quadro clínico, pode haver um espalhamento para as demais regiões do corpo. Vindo de origem latina, a palavra “câncer” significa “caranguejo” devido a sua forma de crescimento infiltrante em tecidos ser semelhante ao modo como os caranguejos se infiltram nas areias ou lamas, dificultando encontrá-los (DE ALMEIDA et al, 2005). As células cancerígenas formam tumores que podem ser classificados como tumores benignos e malignos, onde há uma diferença entre os dois devido a velocidade de multiplicação e a semelhança com o tecido original saudável, sendo a benigna com o crescimento vagaroso de massas localizadas e tem semelhança ao tecido original, cujo o risco que apresenta à saúde é baixo, ao contrário das malignas que possuem uma taxa de crescimento alta, sem ordem, além da capacidade de poder se infiltrar e causar danos.

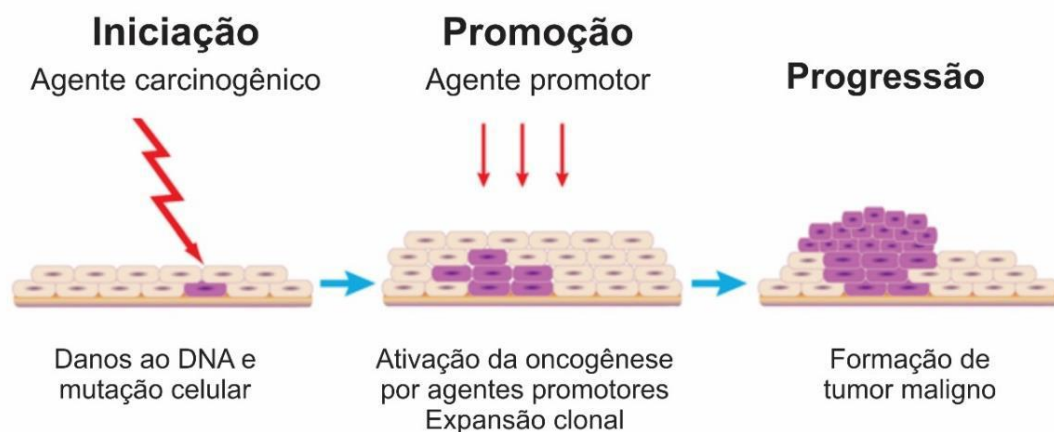
A diversificação nos tipos de tumores está diretamente ligada aos tipos de células que existem no corpo, onde há uma classificação básica quanto ao tecido que as células anormais têm origem, sendo denominado de sarcoma e carcinoma. Se as células anormais tem surgimento nos tecidos epiteliais, a exemplo de mucosas ou pele, é classificado como carcinoma, enquanto o aparecimento deste fenômeno ocorrer em tecidos como músculos, ossos ou cartilagens é enquadrado como sendo sarcoma (DE ALMEIDA et al, 2005).

### 2.1.1 Carcinogênese

O processo em que as células saudáveis se tornam anormais através de alterações realizadas por agentes carcinógenos, ou seja, que promovem a indução e conversão da natureza celular para um estado descrito anteriormente é classificado como carcinogênese, cujo a interpretação dada ao termo é “o início do câncer”. Os fatores, que causam tal processo, podem ser de natureza ambiental, químico, hormonal, radioativo e viral (RUNDHAUG; FISCHER, 2010).

Em relação ao dano causado ao DNA das células pelos fatores citados anteriormente, é observado que alguns desses não causam danos diretos, porém induzem as células a um crescimento, na sua taxa de duplicação, fora do comum, aumentando as chances de modificações no DNA ocorrerem. Tal processo de carcinogênese é dividido em três etapas: Iniciação, promoção e progressão (RUNDHAUG; FISCHER, 2010). Observe a figura abaixo (figura 3):

**Figura 3 — Etapas da carcinogênese**



Fonte: Rundhaug e Fisher (2010). Adaptado.

A etapa da iniciação ocorre por mudanças irreversíveis do DNA, onde os processos de reparo não são eficientes em retomar a integridade original, sendo ocorrido quando há um contato prolongado com os agentes carcinógenos, lesando a estrutura do DNA; além de alterações na sua replicação e proliferação, de modo que haja uma mutação estabelecida (ROSENBERG; CAMP; KRIGAS, 1965).

As características dos agentes carcinógenos são, em geral, substâncias eletrolíticas como os radicais livres, onde são atraídas pelos sítios de bases nitrogenadas do DNA por suas nuvens eletrônicas densas, as quais se ligam facilmente por ligações químicas. A etapa de promoção consiste na seleção das células que passaram pela etapa anterior e passam a sofrer alterações por agentes denominados de oncopromotores, onde a célula iniciada torna-se em célula maligna de forma gradual e lenta, requerendo, desde então, uma exposição prolongada ao agente promotor, como por exemplo compostos advindos da alimentação de produtos industrializados e exposição exacerbada de hormônios (LOUREIRO; DI MASCIO; MEDEIROS, 2002).

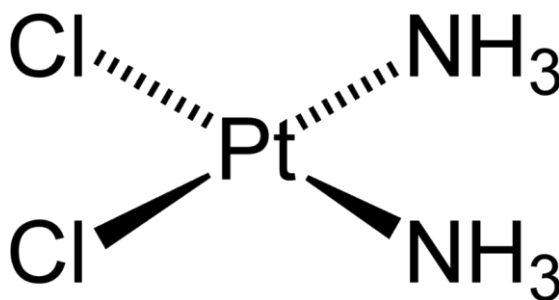
A terceira, e última etapa, é classificada como etapa de progressão, onde as células malignas se duplicam irreversivelmente e velozmente, sendo nesse estágio a instalação do câncer e há manifestações clínicas da doença (RUNDHAUG; FISCHER, 2010).

## 2.2 CISPLATINA

A cis-diaminodicloroplatina (II),  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$  ou cisplatina é um composto de coordenação contendo o cátion  $\text{Pt}^{2+}$  como centro metálico e os ligantes cloretos e amônias em configuração cis na esfera de coordenação (HOUSECROFT; SHARPE, 2013). A cisplatina e os demais complexos de  $\text{Pt}^{2+}$  possuem como aspecto em comum o fato de a geometria apresentar-se na forma de um quadrado plano (BARNARD, 2017). Após o conhecimento da citotoxicidade de alguns complexos de platina, dentre os quais estava a cisplatina, foram iniciados os estudos para obtenção de uma nova classe de compostos análogos a ela (cisplatina), a fim de reduzir alguns efeitos colaterais; os quais são motivo de muitas pesquisas e propostas, porém dentre muitos compostos, apenas alguns chegam a ser utilizados para tratamento de neoplasias (NATIONAL, 2014).

Abaixo está a representação gráfica, ilustrando a fórmula estrutural da cisplatina, onde mostra as disposições das amônias em posições relativas cis e os íons cloreto coordenados e dispostos em posições relativas cis, sendo o centro metálico de Platina em rosa (figura 4).



**Figura 4 — Estrutura da Cisplatina (ilustração)**

Fonte: NEVES e VARGAS, 2011, p. 198.

### 2.2.1 Utilização da Cisplatina no tratamento do câncer

A Cisplatina tem seu mecanismo de entrada por meio da difusão passiva, por meio de proteínas transportadoras de cobre e proteínas transportadoras de cátions orgânicos (NEVES; VARGAS, 2011). A concentração iônica do cloreto (Cl<sup>-</sup>) no interior da célula é reduzida, sendo por volta de 4 a 20 mmol. L<sup>-1</sup>, ocasionando na troca do íon cloreto por molécula de água na primeira esfera de coordenação da Platina; tornando-se biologicamente ativa, podendo efetuar ataques ao DNA e ocasionar a apoptose (FONTES; DE ALMEIDA; NADER, 1997). Quando há a substituição do íon cloreto por água, o composto de coordenação transforma-se em um íon Pt<sup>2+</sup>, podendo ligar-se ao sítio N7 da Guanina e, em menor proporção, ao sítio nitrogenado da adenina (ALDERDEN; HALL; HAMBLEY, 2006).

A coordenação dos sítios das bases nitrogenadas do DNA ao centro metálico da Platina pode ser caracterizada em dois aspectos: monofuncional e bifuncional. O aspecto monofuncional está ligado ao fenômeno em que o íon Pt<sup>2+</sup> realiza uma única ligação com o DNA, diferente do aspecto bifuncional, onde o íon se liga aos dois sítios distintos do DNA. As ligações bifuncionais podem ocorrer de três formas diferentes, interfita, quando o íon Pt<sup>2+</sup> se liga a fitas diferentes; intrafita, quando se liga na mesma fita de DNA; e intermolecular, na qual o íon Pt<sup>2+</sup> se liga ao DNA e a outro ligante, sendo a de maior incidência da cisplatina as ligações do tipo intrafitas que ocorrem em bases nitrogenadas guaninas adjacentes (LIPPARD; JUNG, 2007).

### 3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A revisão da literatura foi elaborada de acordo com a metodologia de delineamento de uma pesquisa bibliográfica de Gil (2002), sendo realizado algumas etapas para a captação dos materiais para a análise, sendo as etapas a serem desenvolvidas durante o período de elaboração desta revisão da literatura:

- a. Escolha do tema;
- b. Levantamento bibliográfico preliminar;
- c. Formulação do problema;
- d. Elaboração do plano provisório de assunto;
- e. Busca das fontes;
- f. Leitura do material;
- g. Fichamento;
- h. Organização lógica do assunto;
- i. Redação do texto.

Seguindo a sequência de cada etapa proposta por Gil (2002), a elaboração da revisão tornou-se mais organizada, facilitando a estruturação textual e reduzindo o tempo para organizar as ideias advindas dos autores.

Quatro plataformas de busca foram usadas, a saber: SciELO, Periódicos da CAPES e Google Scholar (ou Google acadêmico) e Web of Science, sendo possível consultar os materiais por meio de duas bases de pesquisa, os periódicos da CAPES e o Google Acadêmico. Foram utilizados, nestas plataformas, mecanismos de busca avançada para refinar o processo de coleta de dados, sendo alguns dos critérios selecionados nas buscas avançadas os idiomas de interesse e intervalo de tempo de publicação das produções.

Os idiomas selecionados dentro dos mecanismos de busca avançada foram o português e inglês, o período de tempo escolhido para a obtenção das produções foi de 12 anos, ou seja, os materiais capturados para o estudo estão dentro do intervalo dos anos 2010-2021. A escolha de aumentar o período de buscas para os últimos 12 anos se deu pelo déficit de textos que contemplassem os critérios de interesse para esta revisão, ou seja, materiais que abordem, de forma principal, a cisplatina.

A utilização da palavra-chave “cisplatina” em títulos foi a primeira forma de pesquisar os materiais nas três plataformas escolhidas. O somatório para as pesquisas mostrou 362

materiais (192 Google Scholar, 80 Periódicos da CAPES e 90 SciELO). Após alguns filtros de pesquisa para retirar obras não relacionadas e duplicadas, restaram 143 resultados, os quais foram analisados de acordo com a metodologia de Gil (2002), sendo as etapas de leitura:

- Exploratória;
- Seletiva;
- Analítica;
- Interpretativa.

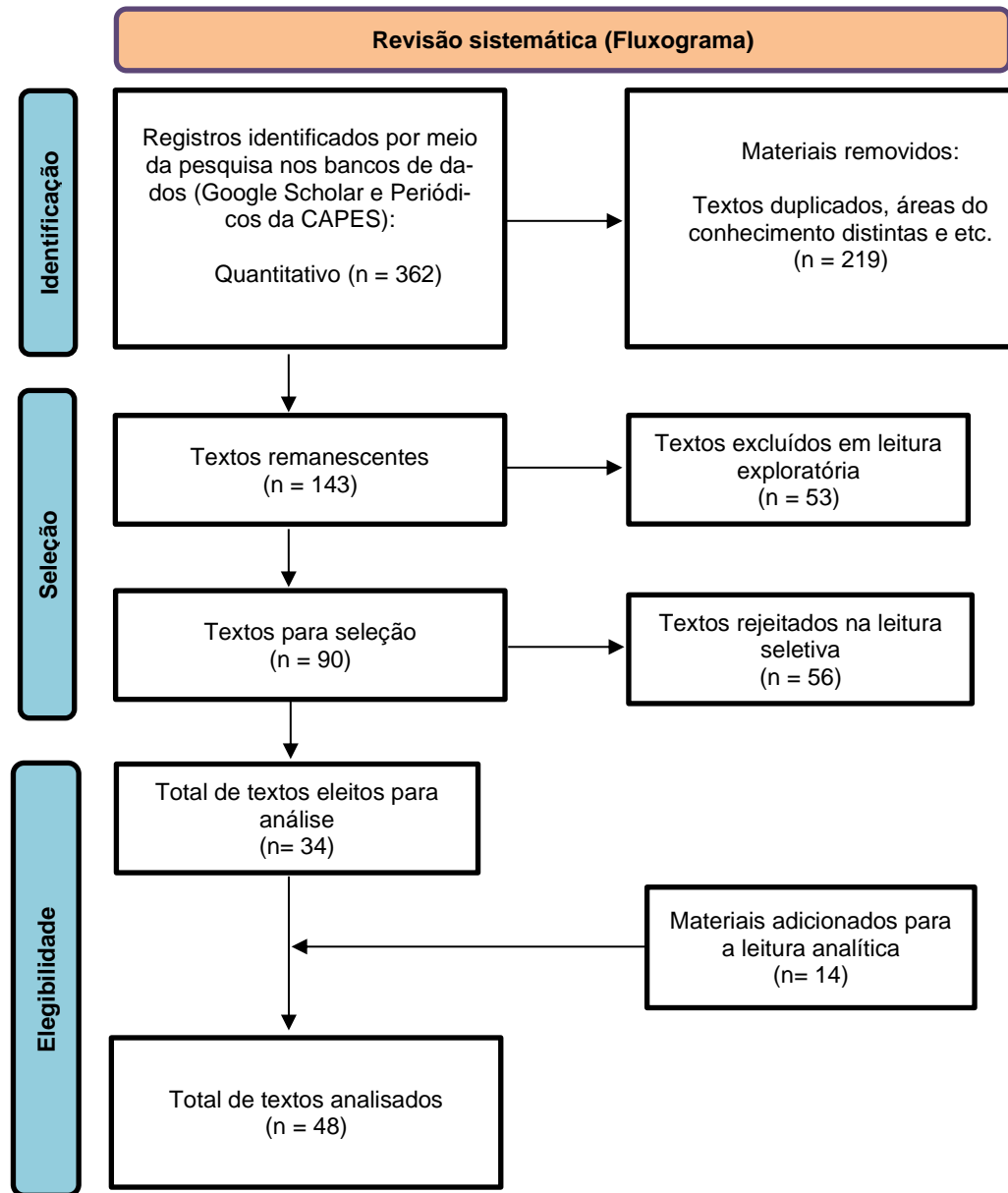
Na leitura exploratória, o objetivo foi de verificar em que medida as produções (143 produções) estão de acordo com os interesses da revisão, sendo nesta etapa realizada a leitura parcial dos textos, como o título, resumo e conclusão. Após esta etapa, 53 materiais foram retirados da lista por não se enquadrarem dentro dos interesses da revisão, como por exemplo, materiais que abordavam compostos análogos de cisplatina que foram sintetizados.

Na leitura seletiva, as 90 produções foram lidas e separadas de acordo com os objetivos da pesquisa, sendo escolhidos para uma leitura posterior mais cuidadosa. Após esta etapa, 34 textos foram selecionadas e foram adicionadas 14 produções na lista de acordo com os objetivos da revisão (vide objetivos) e que foram passadas pelas mesmas etapas anteriores das demais selecionadas.

Após a leitura rápida e seletiva dos textos, as 48 produções passaram por uma análise mais cuidadosa, a leitura analítica. Nesta etapa, foi realizada uma leitura integral dos textos selecionados, identificado as ideias-chaves de cada texto, hierarquizado as ideias (alguns autores foram citados em mais de um tópico da revisão) e sintetizando as ideias, cujo as sínteses foram escritas à mão e separadas em blocos distintos com as devidas referências.

A leitura interpretativa foi realizada a partir dos materiais elaborados nas etapas anteriores, sendo realizado uma leitura crítica dos textos, procurando alinhar os autores de acordo com cada tópico, fazendo uma lista de referências dos textos para cada tópico e separando os comentários críticos de cada texto por meio de apontamentos e fichas (GIL, 2002). Abaixo, um fluxograma retrata de forma esquemática os processos de cada etapa para a obtenção dos textos utilizados na revisão.

### Fluxograma — Revisão sistemática



Fonte: Autoria própria

## 4 RESULTADOS DA REVISÃO

Por meio das análises sobre os materiais eleitos para a revisão, foi visto que em todas as obras selecionadas, de forma geral, tinham o estilo textual padronizado referente à definição da Cisplatina, assim como sua descoberta (1ª geração), mecanismo de ação intracelular e a apresentação de estruturas análogas à Cisplatina, evidenciando um interesse em estabelecer respaldos teóricos do composto com seu efeito antineoplásico (TCHOUNWOU et al., 2021; DILRUBA; KALAYDA, 2016; KAUFFMAN et al., 2010).

Para Neves e Vargas (2011), a Cisplatina é um fundamental composto antineoplásico, tendo em vista suas contribuições nos tratamentos de quimioterapia desde a sua descoberta até os dias atuais, tendo alta eficácia nos tratamentos para o câncer de ovário e outros como o câncer de pulmão, linfoma, melanoma, etc. A produção ou rota sintética deste composto também é bem estabelecida na literatura (WILSON; LIPPARD, 2014; BARNARD, 2017), sendo possível desenvolver compostos de estruturas genéricas e análogas à Cisplatina (DE CASTRIA et al., 2011; EREN; YILMAZ; GUMUS, 2018; IMRAN et al., 2018; ESTEVES; FORA, 2012).

Os estudos sobre a atividade biológica da Cisplatina têm sido alvo de diversas pesquisas nos últimos anos, sendo possível extrair de trabalhos recentes em periódicos científicos, como os utilizados para as buscas, informações importantes sobre o composto (JACKMAN; LEAMON, 2011; WHEATE et al., 2010). Algumas características importantes da Cisplatina foram encontradas nas obras selecionadas e abordadas especificamente por alguns autores, sendo possível retratar estes aspectos de maneira mais respaldada em comparação aos anos anteriores à 2010 (ano de partida para coleta dos dados da revisão), pois o avanço tecnológico, científico e aumento no número de pesquisas voltadas a este assunto é a principal causa desta distinção. A seguir, há alguns tópicos relevantes que estão diretamente interligados à Cisplatina.

### 4.1 MECANISMOS DE AÇÃO

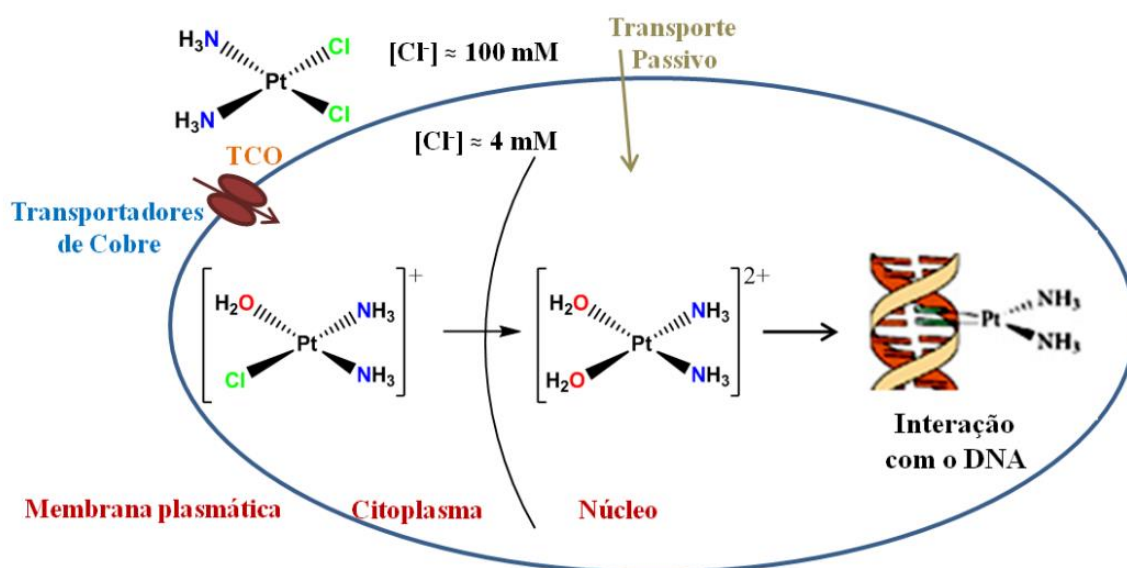
Há diversos estudos que trazem os possíveis mecanismos de ação da Cisplatina, sendo alvo de interesse por parte dos pesquisadores ao redor do mundo há décadas, pois a compreensão destes mecanismos leva a produção de fármacos mais eficientes, tendo em vista a pouca especificidade da Cisplatina sobre as células, podendo atingir células saudáveis e com tumores (DILRUBA; KALAYDA, 2016; JACKMAN; LEAMON, 2011). Todavia, todos os compostos antineoplásicos à base de Platina, em uso, possuem características de mecanismo de ação

semelhantes, evidenciando novamente a importância dos estudos sobre a Cisplatina para a elaboração e desenvolvimentos de novos candidatos à novo agente antitumoral (LEAL; MENDES; BERNARDES, 2020; IMRAN et al., 2018; EREN; YILMAZ; GUMUS, 2018).

Novos estudos sobre a ação intracelular da Cisplatina revelam que ela sofre reações de hidrólise para a formação de espécies “ativadas” — termo referente à atividade biológica —  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)\text{Cl}]^+$  e  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^{2+}$  sendo esta última espécie mais reativa (KOZELKA, 2019, NEVES; VARGAS, 2011). A explicação para a reação de hidrólise ocorrer apenas no meio intracelular se deve à diferença de concentração entre os meios extra e intracelular, sendo o meio extracelular rico em ânions  $\text{Cl}^-$  (por volta de 100mM) e o meio intracelular pobre em ânions  $\text{Cl}^-$  (por volta de 4mM), evidenciando os fatores responsáveis pela substituição dos ligantes de saída da Cisplatina (KOZELKA, 2019).

Neves e Vargas (2011) pontuam as principais formas de entrada da Cisplatina nas células, a saber: difusão passiva e difusão ativa, tendo a participação de transportadores de cobre e transportadores catiônicos orgânicos (MAKOVEC, 2019). Observe a ilustração esquemática abaixo (figura 5).

**Figura 5 — Ilustração esquemática da entrada da Cisplatina no meio intracelular**



**Fonte:** Neves e Vargas, 2011, p. 198.

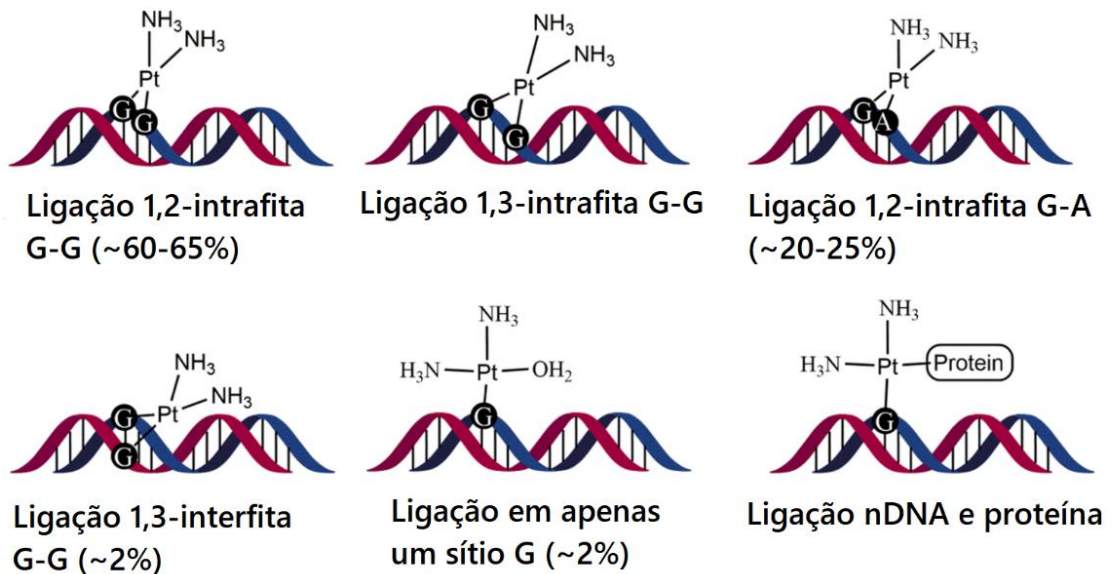
Após a entrada na célula, o fragmento ou o produto da hidrólise da Cisplatina  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)\text{Cl}]^+$  ou  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^{2+}$  se liga ao DNA de diversas formas, como por exemplo aos átomos de Nitrogênio (N7) das bases purinas Guanina e Adenina (G ou A) na

região do sulco maior, pois são locais preferenciais de coordenação com a Platina por terem uma acessibilidade maior e serem mais nucleofílicas em comparação com outros átomos de Nitrogênio das bases nitrogenadas (TCHOUNWOU et al., 2021). Além desta forma de ligação ao DNA, tais espécies podem se ligar:

1. 1,2-intrafita: G-G (~60-65%) bases adjacentes; A-G (20-25%) bases adjacentes;
2. 1,3-intrafita: G-G; A-G;
3. 1,3-interfita (~2%);
4. À uma fita de DNA e uma proteína;
5. A apenas um sítio no nDNA (~2%).

Observe abaixo as ilustrações dos principais tipos de ligação da cisplatina ao DNA (figura 6).

**Figura 6 — Tipos de ligação da Cisplatina ao DNA**



Fonte: GOUSH, 2019. Adaptado

As ligações com o DNA provocam distorções significativas na dupla hélice, causando desenovelamentos e torções de sua estrutura, induzindo à apoptose e necrose da célula (NEVES; VARGAS, 2011; CRISAFULI, 2012). As ligações com proteínas são bem relatadas em estudo recentes, apontando as possíveis causas para a baixa especificidade dos fragmentos de cisplatina em meio biológico, sendo a razão para a formação deste tipo de ligação os sítios nucleofílicos de nitrogênio e enxofre de determinadas proteínas (WHEATE et al, 2010; ANJOS, 2015).

## 4.2 EFEITOS ADVERSOS

Acompanhado aos benefícios, a cisplatina é recorrentemente associada aos efeitos adversos em pacientes que são expostos, em quimioterapia, a este composto. Dentre os efeitos adversos mais comuns estão: vômitos, náuseas, úlcera bucal, constipação, alopecia e alterações do comportamento alimentar (SHIN et al, 2015; MCQUADE et al, 2016).

Segundo Balbino (2018), os casos de vômitos e náuseas são os mais recorrentes durante o período de quimioterapia com a cisplatina, sendo mais frequente no período tardio em relação ao período agudo, ou seja, os sintomas citados anteriormente tendem a ser mais fortes em períodos posteriores às primeiras horas do tratamento quimioterápico. Além desses sintomas, o estudo levantado por Balbino (2018) aponta para outros dados importantes, como os dados abaixo (Tabela 1).

**Tabela 1 — Efeitos adversos**

<b>EFEITOS ADVERSOS APÓS TRATAMENTO COM CISPLATINA</b>	<b>PORCENTAGEM DE PACIENTES QUE APRESENTARAM SINTOMAS (%)</b>
IMPACTO NAS ATIVIDADES DIÁRIAS	43,2
ALTERAÇÕES ALIMENTARES	45,7
FALTA DE APETITE	49,4
ALOPECIA	29,6
CONSTIPAÇÃO	23,5
ÚLCERAS BUCAIS	22,2
OTOTOXICIDADE	17,3

Fonte: Balbino, 2018 (Adaptado).

Além dos dados citados anteriormente, a cisplatina possui:

Severo poder emetogênico, ocasionando episódios de náuseas e vômito graves, especialmente após altas doses. Perda de apetite, alopecia, diarreia e alterações do paladar também podem acontecer. É altamente nefrotóxica, devendo-se acompanhar a funcionalidade renal durante o tratamento [...]. Pacientes em uso do PROT 3, PROT 4 e PROT 8, os quais continham cisplatina no esquema terapêutico, relataram como característicos estes efeitos colaterais (DA SILVA; COMARELLA, 2013, p. 273).

Um estudo levantado por Visacri (2013) abordou os efeitos adversos do uso da cisplatina, qualidade de vida e excreção da cisplatina. Foi-se separado dois grupos de análise



denominados de grupo 100 e grupo 80 devido a dosagem de cisplatina administrada a cada grupo, sendo o grupo 100 com dosagem de 100mg/m<sup>2</sup> (41 pacientes) e o grupo 80 com dosagem de 80mg/m<sup>2</sup> de cisplatina (18 pacientes).

A frequência de reações adversas foi estabelecida relacionando a porcentagem entre os dois grupos, sendo dividido a cada reação adversa, a saber: Anemia, linfopenia, náusea, clearance de creatinina, fadiga, vômito, leucopenia, perda de peso, neutropenia, creatinina, plaquetopenia, diarreia e alopecia

A Tabela abaixo é um resumo em tabela dos resultados dos efeitos adversos após o primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (Tabela 2).

**Tabela 2 — Porcentagem de frequência das reações adversas**

<b>Frequência (%)</b>			
<b>Reação Adversa</b>	<b>Grupo 100</b>	<b>Grupo 80</b>	<b>Total</b>
<b>Anemia</b>	78,0	88,9	81,4
<b>Linfopenia</b>	73,2	88,9	78,0
<b>Náusea</b>	73,2	45,5	64,4
<b>Clearance de Creatinina</b>	69,3	50,0	63,2
<b>Fadiga</b>	63,4	52,9	60,4
<b>Vômito</b>	77,8	41,5	47,5
<b>Leucopenia</b>	46,3	27,8	40,7
<b>Perda de Peso</b>	40,0	16,7	32,7
<b>Neutropenia</b>	34,2	16,7	28,8
<b>Creatinina</b>	32,5	16,7	27,6
<b>Plaquetopenia</b>	21,9	16,7	20,3
<b>Diarreia</b>	17,1	5,6	13,6
<b>Alopecia</b>	9,8	0,0	6,8

**Fonte:** Visacri, 2013, p. 107.

A tabela apresenta alguns dados importantes: os pacientes que receberam a dosagem de 100mg/m<sup>2</sup> (Grupo 100) apresentaram maiores taxas, em frequência, de reações adversas, exceto para as duas primeiras reações (anemia e linfopenia). Estes valores apontam para uma qualidade de vida inferior devido a maior dosagem em tratamento e corroboram com os dados de Balbino (2018).

Sobre a qualidade de vida apresentada após a quimioterapia, “pacientes que recebem 100mg/m<sup>2</sup> de cisplatina tem redução significativa da qualidade de vida em função do comprometimento do paladar e recreação, o que não acontece para pacientes que recebem 80mg/m<sup>2</sup>”. (VISACRI, 2013, p. 128).

#### **4.2.1 Nefrotoxicidade**

A nefrotoxicidade é uma das principais reações adversas associadas à quimioterapia com cisplatina, sendo um dos fatores mais limitantes em pacientes que são tratados com esta substância, por volta de 20-30% (WHEATE et al, 2010; VISACRI, 2013; MILLER et al., 2010). Enquanto grande parte dos agentes antineoplásicos alquilantes atuam, majoritariamente, causando danos exclusivamente ao DNA, a cisplatina pode danificar consideravelmente as células que estão quiescentes, ou seja, sem passar pelo processo de divisão celular (PERES, L; DA CUNHA JÚNIOR, 2013; SÁNCHEZ-GONZÁLEZ et al., 2011).

Para Peres e da Cunha Júnior (2013), os principais fatores que estão diretamente associados à nefrotoxicidade são as elevadas concentrações de cisplatina nos rins e a interferência no sistema renal de transporte, visto que este composto é excretado principalmente pelos rins, sendo a excreção biliar e intestinal é mínima (MANOHAR; LEUNG, 2018; DOS SANTOS et al., 2012). O acúmulo de cisplatina, mesmo em doses não tóxicas, pode ser tornar tóxico nos rins, sendo 5 vezes mais alto que no sangue; sendo o uso “limitado pelo desenvolvimento de eventos adversos graves” (BALBINO, 2018, p. 17). Segue, abaixo, um recorte dos comentários de Visacri (2013) sobre os mecanismos de nefrotoxicidade da cisplatina (Quadro 1).

**Quadro 1 — Quadro sobre mecanismos de nefrotoxicidade induzidos por cisplatina**

<b>Mecanismo</b>	<b>Comentários</b>
<i>Apoptose e Necrose</i>	Cisplatina causa danos no DNA nuclear e mitocondrial da célula renal, resultando na produção de EROs e consequente ativação das vias intrínseca (mitocondrial) e extrínseca (não mitocondrial) da morte celular por apoptose e necrose.
<i>Inflamação</i>	A lesão em células do epitélio renal induzida pela cisplatina resulta na produção de TNF- $\alpha$ e outras citocinas, responsáveis por regular positivamente as moléculas de adesão (ex. ICAM-1) que atraem as células do sistema imune, desencadeando assim o processo de inflamação.
<i>Estresse Oxidativo</i>	Por gerar EROs, ERNs e radicais livres e reduzir enzimas antioxidantes no tecido renal, a cisplatina causa um desequilíbrio entre compostos oxidantes e os mecanismos fisiológicos de defesa antioxidante. Em excesso, os compostos oxidantes provocam lesões nos componentes celulares (lipídeos, carboidratos, DNA, etc.) do rim.

*Legenda:* DNA: Ácido Desoxirribonucleico; EROs: Espécies Reativas de Oxigênio; TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral; ICAM-1: Molécula de Adesão Intracelular 1; ERNs: Espécies Reativas de Nitrogênio.

**Fonte:** Visacri, 2013, p. 41.

#### 4.2.2 Ototoxicidade

Dos mais variados efeitos adversos causados pela quimioterapia à base de cisplatina, a ototoxicidade causa lesões significativas em estruturas da orelha interna, levando à perda auditiva, neurossensorial, bilateral, simétrica e irreversível, atingindo em frequências mais altas e com o acúmulo das doses pode comprometer frequências mais baixas como as utilizadas para a compreensão da fala (3KHz e 4KHz) (PATATT et al., 2022). Tal perda auditiva tem seus mecanismos de base associados à produção de radicais livres na cóclea que podem induzir a apoptose destas células, inviabilizando a transmissão adequada de sinais elétricos para os nervos auditivos (LOPES et al, 2020).

Um levantamento bibliográfico realizado por Lopes e colaboradores (2020), sobre os efeitos do tratamento quimioterápico no sistema auditivo de crianças com câncer, com análise em 23 estudos, demonstrou que houve uma alta incidência de relatos de perda auditiva

neurossensorial, majoritariamente, em frequências mais altas. Resultados estes que corroboram com o estudo de Patatt e colaboradores (2022) cujo os resultados apontam para uma perda auditiva de grau moderado-severo, bilateral e em altas frequências. Novos estudos sobre os alvos moleculares e possíveis mecanismos de ação da cisplatina que podem ocasionar ototoxicidade estão em andamento e mais prováveis fatores estão sendo descritos (GENTILIN et al., 2019; BROCK et al., 2018)

#### 4.3 RESISTÊNCIA À CISPLATINA

“A resistência ao fármaco representa um obstáculo importante na resposta geral e sobrevivência de pacientes com câncer.” (DE ALMEIDA et al., 2014, p. 339). Os estudos sobre a resistência à terapia que utiliza a cisplatina tornaram-se alvo de curiosidade por muitos cientistas nas últimas décadas, pois a efetividade do tratamento está diretamente relacionada com a capacidade do fármaco (a cisplatina) causar danos na estrutura do DNA (WHEATE et al, 2010; BURGER et al., 2011). Dentre vários mecanismos de resistência observado nos últimos anos registrados, as principais formas são:

- Maior efluxo da droga;
- Aumento da inativação da droga por moléculas contendo grupos tióis;
- Aumento no reparo do DNA.

Algumas proteínas são alvo de estudos recentes, visto que foi observado que o aumento da expressão delas estava associado a um efluxo maior da cisplatina e drogas análogas. Tal mecanismo de resistência pode ser ligado a resistência à captação da cisplatina para o meio intracelular, assim como a o aumento expressivo de efluxo da espécie para o meio extracelular, reduzindo sua concentração dentro da célula, diminuindo a atividade antineoplásica (ROCHA et al, 2018; HOUSMAN et al., 2014).

Segundo Freitas (2010), a acumulação reduzida de cisplatina é uma das principais formas de resistência, tendo um decréscimo na ordem de 20-70% em várias linhagens celulares, evidenciando ser um grande fator a ser investigado. Em determinados tipos de câncer este fator é responsável por 70-90% da totalidade de resistência (FREITAS, 2010). Há 7 tipos de proteínas que foram alvos de estudos por estarem associados a resistência a múltiplas drogas (MRP1-7), sendo uma, em específico (MRP2), envolvida na resistência à cisplatina. Todavia, esta proteína não é a única a ser alvo de estudos pela resistência; as proteínas ATP7A e ATP7B são

superexpressas em células tumorais, “principalmente com relação ao efluxo da droga”. (FREITAS, 2010, p. 18).

Ao ligar-se com o DNA, a cisplatina é reconhecida por proteínas celulares da classe HMG (High Mobility Group), as quais são uma grande família de proteínas capazes de se ligar às células com o DNA modificado, levando-as à apoptose (ZHOU, 2010; ZHOU et al., 2020)

No caso de células tumorais resistentes à cisplatina, a inativação desta droga pode ocorrer através do aumento da concentração intracelular de GSH, que por sua vez, se liga à cisplatina, formando conjugados que são rapidamente excretados do meio, diminuindo consideravelmente a sua eficácia. (NEVES; VARGAS, 2011, p. 200).

A cisplatina também é desativada no citoplasma ao ligar-se com estas biomoléculas que contém enxofre, a exemplo da cisteína, glutatona e albumina. “A glutatona é rica em aminoácidos contendo enxofre e sua decomposição libera grupos tióis, que se ligam avidamente à platina, inativando-a”. (DE ALMEIDA et al., 2014, p. 339).

“O sistema NER (reparo por excisão de nucleotídeo, sigla em inglês) é a principal via para a remoção do dano ao DNA”. (FREITAS, 2010, p. 20). O DNA ligado a platina pode ser recuperado por meio do mecanismo de excisão de nucleotídeo (NER), onde o pedaço da fita com distorções é removido e substituído por outro que não possua distorções da cisplatina. Um dado importante sobre a reparação do DNA consiste na maior facilidade de reparação da ligação 1,3-intrafita (G-G) em comparação com a 1,2-intrafita (G-G), evidenciando o motivo de serem encontradas em menores proporções no meio intracelular (NEVES; VARGAS, 2011; ZHOU et al., 2020).

Segundo Freitas (2010), a Coifilina-1 é uma proteína que está associada a diversos papéis na célula, desde propriedades reguladoras de dinâmica de citoesqueleto até a capacidade de translocar para o núcleo e sendo necessária para a liberação de “citocromo c”, uma etapa inicial para a apoptose, revelando a necessidade de se estudar novas formas de bioindicadores de resistência a drogas como a cisplatina. O estudo retrata que há fortes indícios de que a proteína Coifilina-1 possa ser utilizada como biomarcador de resistência à cisplatina devido a sua superexpressão em células tumorais (FREITAS, 2010).

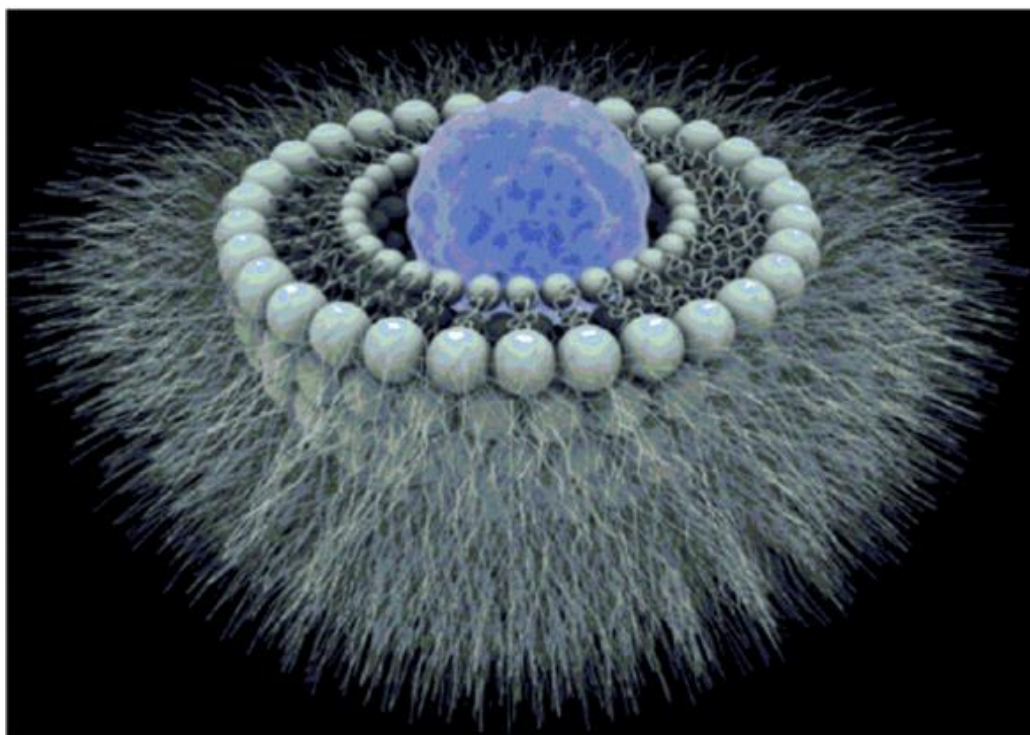
#### 4.4 NOVAS TECNOLOGIAS

A partir do aprofundamento dos estudos da cisplatina e seus análogos de gerações posteriores nos últimos anos, novas tecnologias foram sendo elaboradas para minimizar os efeitos

adversos, resistências à droga, a toxicidade e outras características marcantes deste composto, visto que se trata de um fármaco de primeira geração que tem sucesso em curar alguns tipos específicos de câncer e ainda nos dias de hoje é utilizado em tratamentos quimioterápicos (CRISAFULI, 2012; DA SILVA, 2018; SHIMADA; KIGAWA; ITAMOCHI, 2013).

A primeira tecnologia, abordada aqui, em desenvolvimento é a lipoplatina (Lipoplatin<sup>TM</sup>), a qual possui a estratégia de encapsulamento da cisplatina em camada de lipossomas de proporção 1:10 em raio (cisplatina:camada de lipossomas) correspondendo a 9% de cisplatina e 91% lipossomas (DILRUBA; KALAYDA, 2016). A estrutura possui uma camada de 110nm, biocompatível com o organismo, não é reconhecido como corpo estranho pelo sistema imune, podendo atravessar a membrana plasmática sem muita dificuldade, sendo possível alcançar tumores e metástases após uso por via endovenosa. Tal compatibilidade da camada da lipoplatina com a membrana da célula, aponta para a viabilidade de uso, em futuro breve, em quimioterapias (GOSH, 2019). Abaixo há uma ilustração da lipoplatina (figura 7).

**Figura 7 — Ilustração da lipoplatina**



**Fonte: GOSH, 2019, p.15.**

A obra intitulada “The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt (II) Agents, Nanoparticles Delivery and Pt (IV) Prodrugs” que traduzindo significa: “A próxima geração de drogas de platina: agentes alvo de Pt (II), entrega de nanopartículas e pró-drogas de Pt (IV)” do

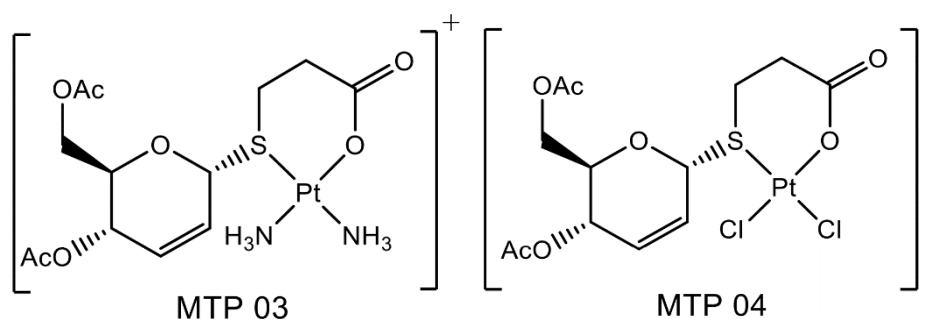
renomado cientista Johnstone e colaboradores (2015) é de imprescindível leitura para esta sessão, tendo em vista as diversas estratégias que estão sendo desenvolvidas e testadas nesses últimos anos. Dentre as mais variadas inovações, algumas merecem ser citadas nesta revisão, como por exemplo estruturas conjugadas de platina com carboidratos, esteroides, peptídeos, compostos de coordenação de geometria trans, compostos de coordenação polinucleares, compostos de coordenação com Pt (IV) e etc. (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2015).

Estruturas de complexos de platina conjugadas aos carboidratos são uma das mais novas estratégias neste campo de elaboração de novos agentes antineoplásicos (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2015; DE LIMA et al., 2020), visto que possuem uma biocompatibilidade com células de rápido desenvolvimento, como as cancerígenas (DA SILVA, 2017; ÖNER; HERNÁNDEZ; COMBIE, 2016).

Os glicosídeos surgem como peça chave nos análogos, uma vez que, uma das características que induz a toxicidade da droga é a liberação dos ligantes na célula, como os glicosídeos são moléculas “biocompatíveis”, por serem formadas por uma unidade de carboidrato espera-se uma menor toxicidade frente à um ligante carboxilato, além disso estudos mostram que as células cancerosas possuem mais receptores de carboidratos uma vez que a taxa de duplicação é exagerada e a célula anormal necessita da energia liberada pela quebra de carboidratos, em função disso espera-se que a utilização dos glicosídeos também facilite a entrada da droga na célula e dê ao novo complexo especificidade. (DA SILVA, 2017, p. 18).

Segue abaixo uma ilustração de algumas das estruturas propostas por da Silva (2017) em sua obra, denominando as estruturas dos complexos conjugados a carboidratos de MTP 03 e MPT 04 (figura 6).

**Figura 8 — Complexos MTP 03 e MPT 04**



Fonte: DA SILVA, 2017, p. 62, 64.

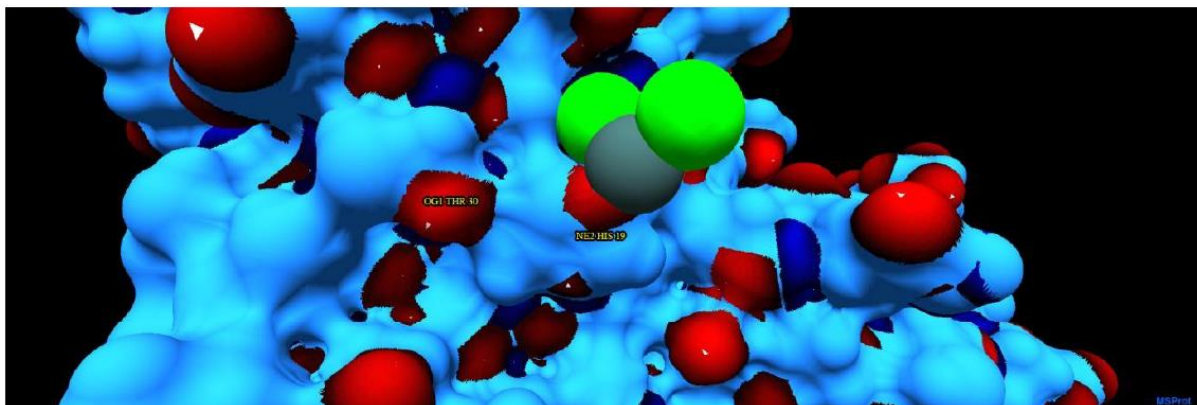
Estudos sobre as interações da cisplatina com proteínas são também alvo de estudos nos últimos anos, pois a compreensão destas interações pode resultar em estratégias específicas para



a redução das desativações da cisplatina e análogos no organismo (ALI et al., 2013). O estudo levantado por Anjos (2015) é um exemplo destes estudos, onde dentro dos objetivos traçados em tese está a análise em métodos computacionais de possíveis sítios de ligação da cisplatina em uma série de proteínas que foram dispostas para o estudo.

Os resultados abordam uma série de regiões com tendências de ligação com a cisplatina, podendo ser úteis para a elaboração de possíveis estruturas químicas de ligantes em novas propostas para fármacos à base de platina (ANJOS, 2015). Observe abaixo a ilustração da projeção de sítio de ligação para cisplatina em relação a cuprozinc superóxido dismutase (proteína) mostrado em 3D pelo programa MSProt (figura 7).

**Figura 9 — Ilustração de sítio de ligação da cisplatina pelo programa MSProt.**



**Figura 4.3** - Sítio de ligação para cisplatina em relação a cuprozinc superóxido dismutase mostrado em 3D pelo programa MSProt. Próximo ao sítio de ligação indicado pelo trabalho é mostrado parte da cisplatina cristalizada com a proteína.

**Fonte: Anjos, 2015, p. 39.**

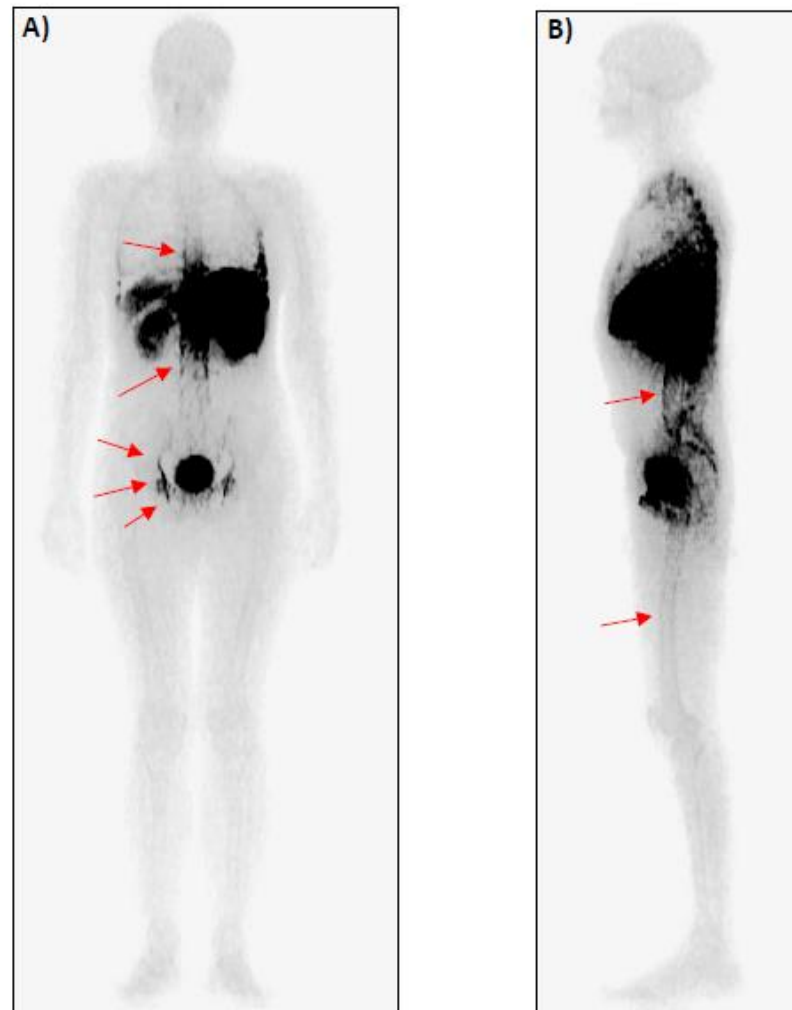
Outra novidade no campo das novas tecnologias está na utilização de radiofármacos, sendo a cisplatina o alvo de estudos. A estratégia em questão consiste na utilização da  $^{195m}\text{Pt}$  que possui o tempo de meia-vida de curta ( $\sim 4$  dias) e tem a energia emitida por fótons (65-130KeV) detectável por sistemas de captação de imagens (LEAL; MENDES; BERNARDES, 2020). O estudo em questão aponta, por referências e simulações em softwares (como o utilizado para a figura 8), que a acumulação das espécies radioativas é semelhante aos naturais, sendo os órgãos-fonte os mais passíveis a deposição (baço, fígado, rins, etc.), devido a forma de excreção da cisplatina ser principalmente pelos rins.



Tais imagens demonstram o padrão de deposição de energia oriundo dos decaimentos da  $^{195m}\text{Pt}$  no interior do corpo. A maior deposição de energia ocorre na região próxima aos rins, baço e fígado. Também se observa alta deposição de energia na urina. Contudo a dose absorvida na parede da bexiga é relativamente baixa se comparada com os rins, baço e fígado, pois a maioria dos elétrons emitidos na urina não possui energia suficiente para alcançar e depositar dose na parede da bexiga. (ANJOS, 2015, p. 9).

Observe abaixo o padrão de deposição de energia advindo dos decaimentos da  $^{195m}\text{Pt}$  no interior do corpo (figura 10). “As setas indicam maior deposição de energia no córtex dos ossos mais próximos aos órgãos-fonte” (ANJOS, 2015, p. 10).

**Figura 10 — Biodistribuição da  $^{195}\text{Pt}$  no organismo.**



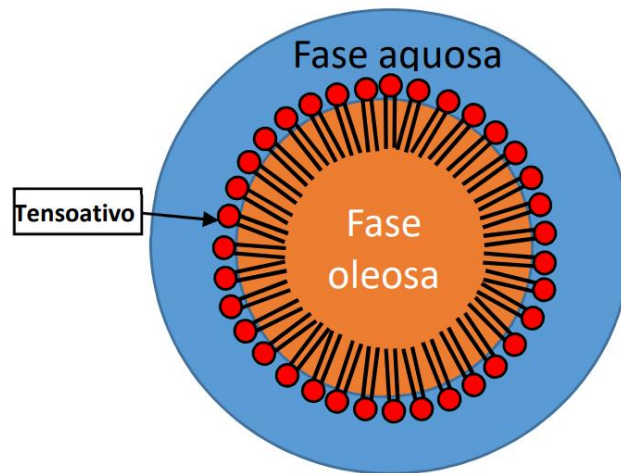
**Figura 2:** Cortes sagital (A) e coronal (B) do modelo masculino RCP\_AM demonstrando o padrão de deposição de energia oriundo dos decaimentos da  $^{195m}\text{Pt}$  no interior do corpo. As setas vermelhas evidenciam maior deposição de energia no córtex dos ossos mais próximos aos órgãos-fonte. Fonte: próprio autor.

Fonte: Leal et al, 2020, p. 10.

A aplicação deste tipo de tecnologia pode ser vista em trabalhos recentes que utilizam nanocarreadores de fármacos com o objetivo de aumentar a toxicidade seletiva do composto e, conseqüentemente, a redução de efeitos adversos associados aos tratamentos terapêuticos, incluindo as quimioterapias que utilizam metais pesados como a Platina (MARTINS, 2013). Um estudo elaborado por Bianco (2019) aponta para as possíveis implementações desse sistema de nanocarreadores para a entrega combinada de cisplatina e dexametasona para o tratamento de glioblastoma multiforme (um tipo de câncer cerebral agressivo).

A principal finalidade do estudo é melhorar a entrega combinada destes agentes antineoplásicos e antiinflamatório potente ao tumor com maior seletividade, aumentando a performance através da utilização de nanoemulsões (BIANCO, 2019).

**Figura 11 — Ilustração de uma nanoemulsão**



**Figura 4. Nanoemulsão.** Esquema exemplificando o arranjo interno de um sistema de nanoemulsão óleo em água (O/A).

Fonte: BIANCO, A. F. R., 2019, p. 21 (versão simplificada).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cisplatina tem se mostrado, ainda, um assunto muito importante mesmo décadas após a sua descoberta, sendo usada como parâmetro de efetividade de agentes antineoplásicos para pesquisas na área da oncologia e como modelo para a formulação de novas gerações de compostos antineoplásicos à base de platina. Os estudos nos últimos 12 anos têm revelado o interesse de se conhecer mais os mecanismos de ação da cisplatina no meio celular, os mecanismos de resistência à cisplatina no organismo, novas tecnologias em desenvolvimento de estruturas químicas que possam servir como um bom ligante para a platina, diminuindo os efeitos adversos associados ao composto padrão (cisplatina), e etc.

O desenvolvimento da nanotecnologia em sistemas de nanocarreadores e nanoemulsões para a entrega de drogas antineoplásicas e afins tem sido estudado afincamente nos últimos anos, pois há fortes indícios de melhor seletividade e menores efeitos colaterais aos pacientes que são administrados com estas tecnologias, de acordo com os estudos elencados nesta revisão; o mesmo vale para tecnologias de sistemas conjugados de platina e biomoléculas.

A revisão de literatura foi realizada a partir da análise das tendências relacionadas à cisplatina nos últimos 12 anos, sendo recolhido em plataformas de buscas de textos acadêmicos (SciELO, Google acadêmico e periódicos da CAPES) produções que estão relacionadas a este composto. Por meio da metodologia escolhida, foi desenvolvido, nesta monografia, a investigação, análise, identificação, organização e interpretação das produções acadêmicas selecionadas que trazem estudos e/ou perspectivas semelhantes sobre a cisplatina de forma exitosa, no que diz respeito a estas etapas citadas anteriormente.

Dentre os muitos pontos abordados, é válido ressaltar a importância deste tema e desta revisão de literatura, pois este material poderá servir de apoio referencial para novos pesquisadores na área de desenvolvimento de compostos antineoplásicos à base de platina e também para atualizar a quem precisa saber das últimas tendências associadas a este tema. Como perspectiva para este trabalho está a elaboração de um artigo de revisão, tendo o acréscimo de mais referências, as quais não puderam estar nesta revisão devido ao pouco tempo entre desenvolvimento até a redação; além das sérias dificuldades advindas das consequências da pandemia de COVID-19 que limitaram e impactaram, de certa forma, na produção deste material.

Tendo estas considerações em pauta, e respondendo ao problema de pesquisa levantado, é possível perceber, diante das amostras selecionadas por critérios metodológicos bem estabelecidos na literatura (os textos analisados), uma tendência voltada a desvendar os mecanismos de ação da cisplatina dentro do organismo por técnicas mais avançadas de monitoramento; uma

outra tendência notada por meio desta revisão é a busca pela compreensão dos efeitos adversos associados aos pacientes tratados com a cisplatina por meio de estudos clínicos. As novas gerações de compostos antineoplásicos de platina têm sido uma grande tendência percebida através desta revisão, sendo os complexos conjugados com biomoléculas uma aposta promissora nas sínteses e teste clínicos de toxicidade, podendo ser uma realidade de um futuro breve para o tratamento de tumores.

Além disso, os novos estudos voltados à compreensão dos mecanismos de resistência à cisplatina por meio de análises em programas computacionais têm sido uma tendência promissora, assim como os testes com novas gerações de compostos de coordenação platínicos que se baseiam nos mecanismos e efetividade da cisplatina, como os compostos de geometria trans, polinucleares, conjugados de platina com biomoléculas, complexos com Pt (IV), entre outros. Somado aos fatores citados anteriormente, as novas tecnologias de encapsulamento de fármacos como as nanoemulsões e nanocarreadores citados nesta revisão são, de fato, uma tendência muito promissora para a elaboração de agentes antitumorais mais eficientes, sendo a cisplatina utilizada nos testes clínicos para comparação de efetividade do tratamento, efeitos colaterais, especificidade celular, resistência, e etc. (Lipoplatina como exemplo citado).

## REFERÊNCIAS

- ALDERDEN, R. A.; HALL, M. D.; HAMBLEY, T. W. The Discovery and development of Cisplatin. **Journal of Chemical Education**, California, v. 83, n. 5, p. 728-734. 2006.
- ALI, I. et al. Platinum Compounds: A Hope for Future Cancer Chemotherapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 296–306, 1 jan. 2013.
- ANJOS, F. A. C. **Predição de sítios de ligação para a cisplatina e transplatina baseada em ligações de hidrogênio**. 2015. 68 f. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, 2015.
- BALBINO, A. C. B. M. **Caracterização de pacientes e de eventos adversos decorrentes do uso de cisplatina**. 2018. 45 f. Monografia (Graduação em Farmácia) — Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Diadema, São Paulo, 2018.
- BARNARD, C. Platinum Group Metal Compounds in Cancer Chemotherapy. **Johnson Matthey Technology Review**, v. 61, n. 1, p. 52–59, 1 jan. 2017.
- BIANCO, A. F. R. **Desenvolvimento de nanocarreadores para a entrega combinada de Cisplatina e dexametasona para o tratamento de glioblastoma multiforme**. 2019. 71 f. Dissertação (Mestrado em farmacologia) — Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.
- BROCK, P. R. et al. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 25, p. 2376–2385, 21 jun. 2018.
- BURGER, H. et al. Drug transporters of platinum-based anticancer agents and their clinical significance. **Drug Resistance Updates**, v. 14, n. 1, p. 22–34, fev. 2011.
- CRISAFULI, F. A. P. **Caracterização da interação DNA-Cisplatina usando pinça óptica e videomicroscopia**. 2012. 98 f. Dissertação (Mestrado em Física aplicada) — Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2012.
- DA SILVA, F. C. M.; COMARELLA, L. Efeitos adversos associados à quimioterapia antineoplásica: levantamento realizado com pacientes de um hospital do Estado do Paraná. **Revista UNIANDRADE**, Centro Universitário Campos de Andrade, Paraná, Brasil. p. 263-277, 2013.
- DA SILVA, R. F. **Um novo complexo baseado em platina (II): síntese, caracterização e estudo da atividade antitumoral**. 2018. 79 f. Monografia (Graduação em Lic. em química) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2018.
- DA SILVA, R. G. **Síntese e caracterização de novos compostos de coordenação à base de platina (II)**: Utilização de glicosídeos 2,3-insaturados e ácidos carboxílicos alfa e beta substituídos como ligantes. 2017. 82 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Pernambuco, 2017.

- DE ALMEIDA, S. M. V. et al. Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Universidade de Pernambuco (UPE), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Pernambuco, p. 337-345. 2014.
- DE ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. **Química Nova**, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, v. 28, n. 1, p. 118-129. 2005.
- DE CASTRIA, T. B. et al. Cisplatin versus carboplatin in association with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. In: DE CASTRIA, T. B. (Ed.). . **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2011.
- DE LIMA, L. et al. Complexos de platina (II) conjugado e análogo a O-glicosídeos: Síntese, caracterização estrutural e atividade antitumoral. **Química Nova**, v. 43, n. 6, p. 752–759, 2020.
- DILRUBA, S.; KALAYDA, G. V. Platinum-based drugs: past, presente and future. **Cancer Chemother Pharmacol**, Germany, v. 77, p. 1103-1124. 2016.
- DOS SANTOS, N. A. G. et al. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. **Archives of Toxicology**, v. 86, n. 8, p. 1233–1250, 1 ago. 2012.
- EREN, G.; YILMAZ, S.; GUMUS, F. In Vitro Cytotoxic Activities of Platinum(II) Complex with 1-Methyl-2-(3'- hydroxypropyl)benzimidazole and 2-(3'- Hydroxypropyl)benzimidazolium Hexa- and Tetrachloroplatinate Salts. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 15, n. 1, p. 65–69, 3 jan. 2018.
- ESTEVES, L. F.; FORA, J. DE. **De Compostos Binucleares De Platina ( II )**. [s.l.] Universidade Federal de Juiz de Fora, 2012.
- FONTES, A. P. S.; DE ALMEIDA, S. G.; NADER, L. A. Compostos de Platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**, Núcleo Multifuncional de Pesquisas Química — NU-PEQ (Minas Gerais), v. 20. n. 4, p. 398-406. 1997.'
- FREITAS, M. B. **Papel da proteína cofilina-1 na resistência à cisplatina em câncer de pulmão de não-pequenas células**. 2010. 65 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas – Bioquímica). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2010.
- GENTILIN, E. et al. Cisplatin-Induced Ototoxicity: Updates on Molecular Targets. **Trends in Molecular Medicine**, v. 25, n. 12, p. 1123–1132, dez. 2019.
- GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4ª edição. São Paulo: Editora Atlas, 2002. p. 175.
- GOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorganic Chemistry**, Indian Institute of Technology Kanpur, India, v. 88, n. 102925, p. 1-20. 2019.

HOUSECROFT C. E.; SHARPE A. G. **Química Inorgânica** [Livro] = Inorganic Chemistry / trad. Edilson Clemente da Silva Júlio Carlos Afonso e Oswaldo Esteves Bacia. Rio de Janeiro: LTC - Livros técnicos e científicos editora Ltda, v. 2: p. 643, 2013.

HOUSMAN, G. et al. Drug resistance in cancer: An overview. **Cancers**, v. 6, n. 3, p. 1769–1792, 2014.

IMRAN, M. et al. Photoactivated platinum-based anticancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 376, p. 405–429, dez. 2018.

JACKMAN, A. L.; LEAMON, C. P. **Targeted drug strategies for cancer and inflammation**. Springer, 2011.

JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD S. J. The next Generation of Platinum drugs: Targeted Pt(II) agentes, nanoparticle delivery, and Pt (IV) prodrugs. **Chemical Reviews**, Massachusetts Institute of Tecnology, USA, King's College London, UK, f. 50. 2015.

KAUFFMAN, G. B. et al. Michele Peyrone (1813-1883), Discoverer of Cisplatin. **Platinum Metals Review**, v. 54, n. 4, p. 250–256, 1 out. 2010.

KELLAND, L. R.; FARREL, N. P. **Platinum-Based drugs in cancer therapy**. Totowa, New Jersey (USA): Humana Press, 2000.

KOZELKA, J. Hydrolysis of chlorido complexes of d8 metals: Old models, new facts. **Inorganica Chimica Acta**, v. 495, n. April, p. 118946, set. 2019.

LEAL, A. S.; MENDES, B. M.; BERNARDES F. D. Estudo preliminar da dose absorvida e efetiva da cisplatina radiomarcada com  $^{195\text{m}}\text{Pt}$ . **Brasilian Journal of Radiation Sciences**, Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear, Minas Gerais, v. 8, nº 1, p. 1-5. 2020.

LOPES, N. B. et al. Efeitos do tratamento quimioterápico no sistema auditivo de crianças com câncer: revisão sistemática da literatura. **Revista CEFAC**, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina — FMUSP, 13 f., 2020.

LOUREIRO, A. P. M.; DI MASCIO, P.; MEDEIROS, M, H, G. Formação de adutos exocíclicos com bases de DNA: implicações em mutagênese e carcinogênese. **Química Nova**, v. 25, n. 7, p. 777–793, 2002.

MAKOVEC, T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. **Radiology and oncology**, v. 53, n. 2, p. 148–158, 28 mar. 2019.

MANOHAR, S.; LEUNG, N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. **Journal of Nephrology**, v. 31, n. 1, p. 15–25, 5 fev. 2018.

MARTINS, S. P. **Preparação e caracterização de micro/nanopartículas de quitosano para libertação de cisplatina**. 2013. 84 f. Dissertação (Mestrado em processos Químicos e Biológicos) — Instituto Superior de Engenharia de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2013.



MCQUADE, R. M. et al. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, n. 414, p. 1-14. 2016.

MILLER, R. P. et al. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. **Toxins**, v. 2, n. 11, p. 2490–2518, 26 out. 2010.

NATIONAL, C. I. **The "Accidental" Cure-Platinum-based Treatment for Cancer: The Discovery of Cisplatin**. Disponível em: [Discovery – Cisplatin and The Treatment of Testicular and Other Cancers - National Cancer Institute](#). May 30, 2014. Acesso em: 30 nov. 2021.

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de Platina (II) na Terapia do Câncer. **Revista Virtual de Química (RVq)**, Universidade Federal fluminense (UFF), v. 3, n. 3, p. 196–209, set. 2011.

ÖNER, E. T.; HERNÁNDEZ, L.; COMBIE, J. Review of Levan polysaccharide: From a century of past experiences to future prospects. **Biotechnology Advances**, v. 34, n. 5, p. 827–844, set. 2016.

PATATT, F. S. A. et al. Ototoxic effects of antineoplastic drugs: a systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, n. 1, p. 130–140, jan. 2022.

PERES, L. A. B.; DA CUNHA JÚNIOR, A. D. Nefrotoxicidade aguda da cisplatina: Mecanismos moleculares. **J. Bras. Nefrol**, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), v. 35, n. 4, p. 332-340. 2013.

ROCHA, C. R. R. et al. DNA Repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship. **Clinics**, Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), v. 73, p. 1-10. 2018.

ROSENBERG, B.; CAMP, L. V.; KRIGAS, T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. **Nature**. v. 205, n. 4972, p. 698-699, 1965.

RUNDHAUG, J. E.; FISCHER, S. M.; Molecular Mechanisms of Mouse Skin Tumor Promotion. **Cancers**. v. 2, p. 436-482, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033564/>. Acesso em 30 nov. 2021.

SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, P. D. et al. An integrative view of the pathophysiological events leading to cisplatin nephrotoxicity. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 41, n. 10, p. 803–821, 12 nov. 2011.

SHIMADA, M.; KIGAWA, J.; ITAMOCHI. Nedaplatin: a cisplatin derivative in cancer chemotherapy. **Cancer Management and Research**, p. 67, maio 2013.

SHIN, H. et al. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. **International Journal Of Cancer**, South Korea, v. 136, p. 1-13. 2015.

TCHOUNWOU, P. B. et al. Advances in Our Understanding of the Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Therapy. **Journal of Experimental Pharmacology**, v. Volume 13, p. 303–328, mar. 2021.

VISACRI, M. B. **Estudo das reações adversas, qualidade de vida e excreção de cisplatina na urina de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em quimioterapia e radioterapia**. 2013. 207 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) — Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de ciências médicas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, 2013.

WHEATE, N. J. et al. The status of Platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. **Dalton transactions**, The Royal Society of Chemistry, v. 39, n° 35, p. 8097-8340. 21 de set. 2010.

WILSON, J. J.; LIPPARD, S. J. Synthetic methods for the preparation of platinum anti-cancer complexes. **Chemical reviews**, Cambridge, Massachusetts, United States of America (USA), v. 114, p. 4470-4495. 2014.

ZHOU, J. et al. The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. March, p. 1–17, 20 mar. 2020.

ZHOU, J. **Multi-drug resistance in câncer**. Department of Genetics and Cell Biology, Tianjin, China: Humana Press, 2010.