



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



BARBARA DAMINNICY NOGUEIRA DE OLIVEIRA

**UMA BREVE REVISÃO DOS COMPLEXOS TRANSPLATÍNICOS NA
TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA**

RECIFE

2023

BARBARA DAMINNICY NOGUEIRA DE OLIVEIRA

**UMA BREVE REVISÃO DOS COMPLEXOS TRANSPLATÍNICOS NA
TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA**

Monografia apresentada à banca examinadora da coordenação do curso de Licenciatura em Química, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciada em Química.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Mônica Freire Belian

Co-orientadora: Dr.^a Lidiane M. Alves de Lima

RECIFE

2023

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)

O48b

Oliveira, Barbara Daminnicy Nogueira de

Uma breve revisão dos complexos transplatinicos na terapêutica oncológica / Barbara Daminnicy Nogueira de Oliveira. - 2023.

53 f. : il.

Orientadora: Monica Freire Belian.

Coorientadora: Lidiane Macedo Alves de Lima.

Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, , Recife, 2023.

1. Câncer. 2. Complexos transplatinicos. 3. Quimioterapia. I. Belian, Monica Freire, orient. II. Lima, Lidiane Macedo Alves de, coorient. III. Título

CDD

BARBARA DAMINNICY NOGUEIRA DE OLIVEIRA

**UMA BREVE REVISÃO DOS COMPLEXOS TRANSPLATÍNICOS NA
TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA**

Monografia apresentada à banca examinadora da coordenação do curso de Licenciatura em Química, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciada em Química.

Aprovada em: _____ de _____ de 2023.

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a Mônica Freire Belian - UFRPE
ORIENTADOR

Dr.^a Lidiane Macedo Alves de Lima - UFRPE
Co-orientadora

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho – 1º avaliador
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Wagner Eduardo da Silva – 2º avaliador (a)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Dedico este trabalho aos meus pais, Jorge e Damariz, que foram os meus primeiros e mais importantes professores, e como excelentes professores que são, me ensinaram a não desistir dos meus sonhos mesmo que tudo pareça improvável.

*Dedico este trabalho também ao meu eu criança que sempre sonhou em ser professora.
Parabéns, nós conseguimos!*

AGRADECIMENTOS

Ao longo desses anos de vida e de formação, eu pude perceber que boa parte de quem eu sou hoje é um reflexo das pessoas que cruzaram meu caminho até aqui e principalmente, daquelas que permaneceram, obrigada por permanecerem. Eu só me tornei quem sou e a professora que sou por causa de vocês, então aqui estão os meus agradecimentos por ajudarem a me tornar eu mesma.

Primordialmente, eu agradeço a Deus por um dia ter plantado esse sonho no coração de uma criança que sempre quis fazer parte na mudança de vida das pessoas. Obrigada, Senhor, por na sua infinita compaixão me abençoar com muito mais do que eu preciso e abundantemente além do que eu sonhei. Tu és minha fortaleza, meu amparo e meu alicerce.

Agradeço especialmente aos meus pais, Damariz e Jorge por me ensinaram a aprender e a buscar conhecimento, por me ensinarem a ser uma mulher independente e correr atrás de todos os meus sonhos. Obrigada por vibrarem comigo todas as minhas conquistas e chorarem comigo todas as tristezas. Obrigada por me ensinarem o que significa o amor e o que significa ser amada, e por me mostrarem o poder do amor e do respeito. Sinto-me completa em seu amor e em nossa família. Agradeço por todo apoio, incentivo e provisões que me ofereceram durante toda essa jornada de (auto)conhecimento.

Agradeço à Carla por ter me acolhido em sua casa e em seu coração, me proporcionando sempre o conforto e a segurança para eu estudar que me possibilitaram chegar até aqui tão vitoriosamente.

Aos amigos que adquiri na universidade, em essencial: Assíria, Camilla, Ismael, Maria Clara, Mari e LucMath por me ensinarem o significado de acolhimento e pelas experiências vivenciadas, segurando na minha mão quando tudo parecia difícil, me ajudando a saber a quem recorrer. A Divanny, por me mostrar o poder da constância. Aos meus monitores, posteriormente amigos e colegas de laboratório, Alex Sandro e José Paulino, por compartilharem comigo saberes imprescindíveis à minha formação acadêmica, mas principalmente, à minha formação humana.

Agradeço ao meu namorado, João Pedro, por estar comigo nos momentos de surto, me dando o apoio e o carinho que eu precisava. Obrigada por me ajudar a viver a vida mais alegremente, aproveitando cada momento e a me desligar do mundo acadêmico. Obrigada pelas risadas frouxas nos momentos de tristeza, pelos momentos de leveza e calma, e por me ajudar a confiar mais em mim mesma.

Às minhas amigas de infância, Duda, Julinha e Gi por sempre aceitarem brincar de escolinha comigo (mesmo quando vocês queriam brincar de outra coisa). Vocês foram cruciais para esse processo ao me ajudarem a criar uma visualização da professora que eu queria me tornar.

Agradeço à professora Giselle Nanes por ter me ajudado a visualizar meu futuro mais claramente, traçando metas, estabelecendo objetivos, me auxiliando na atualização do Currículo Lattes e me orientando a seguir o caminho que escolhi trilhar.

À minha terapeuta, Moema Cordeiro, por me ajudar a enxergar o meu potencial e a minha capacidade, fazendo com que eu confiasse mais em mim. Obrigada por ter tornado esse processo de escrita mais leve e suportável e por não ter deixado em nenhum momento que eu me sentisse incapaz ou que eu me autossabotasse.

Agradeço a todos os meus colegas do LaMTESA, por todo conhecimento compartilhado, por me ajudar a buscar soluções e por terem me ensinado pacientemente a usar todos os equipamentos que eu não sabia. Lidi, agradeço especialmente a você, pois sem você esse trabalho não seria possível (literalmente). Você é um exemplo de pessoa pra mim, me ensinando sobre humildade e responsabilidade. Não tenho palavras para te agradecer.

Quase por último, mas mais enfaticamente possível, deixo os meus veementes agradecimentos à professora Mônica e ao professor Wagner. Obrigada por terem confiado em mim e me presenteado com tantos ensinamentos que levarei comigo para sempre. Vocês são um exemplo de profissionalismo e dedicação.

Por fim, agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsas que me permitiram dedicar-me integralmente a essa pesquisa, fornecendo o necessário para a aquisição de conhecimentos tão valiosos e para contribuir de alguma forma com a sociedade.

“O temor do Senhor é o princípio do conhecimento (...)”
(Provérbios 1:7)

*“(...) sim, nos melhores livros buscai palavras de
sabedoria; procurai conhecimento, sim, pelo estudo e
também pela fé.”*
(Doutrina e Convênios 88:118)

RESUMO

Fármacos com potencial atividade antitumoral são de grande interesse para a indústria farmacêutica, visto que o câncer é uma das doenças que acometem milhares de pessoas em todo o mundo. A cisplatina é um composto de platina (2+) amplamente utilizado na quimioterapia oncológica, com excelentes taxas de regressão tumoral, no entanto, os graves efeitos colaterais e a resistência à droga limitam seu uso. Assim, compostos de platina (2+) análogos à cisplatina como a carboplatina, nedaplatina e oxaliplatina foram desenvolvidos e aprovados clinicamente. Apesar disso, os pacientes que fazem uso de tais fármacos para o tratamento podem desenvolver resistência cruzada. Nesse contexto, surgiu a necessidade da busca por novos complexos que possibilitem a minimização dos efeitos colaterais e da resistência. Dentre os novos compostos de interesse da platina (2+) com atividade antineoplásica estudados, encontram-se os complexos com isomeria *trans*, que por possuírem mecanismos de ação diferentes dos compostos *cis* ao ligar-se aos nucleófilos do nDNA, são estratégias promissoras para superar as dificuldades encontradas pelos fármacos atuais. Assim sendo, é cada vez mais relevante a pesquisa da atividade antitumoral nos complexos de platina (2+) com isomeria *trans*, ao qual se destina o tema do presente trabalho. Esse estudo consiste em uma breve revisão da literatura permitindo mapear exemplos de complexos transplatínicos que se destacam por suas propriedades citotóxicas, configurando-os como promissores agentes antineoplásicos.

Palavras chaves: Câncer, Complexos Transplatínicos, Quimioterapia.

ABSTRACT

Drugs with potential antitumor activity are of great interest to the pharmaceutical industry, since cancer is one of the diseases that affect thousands of people around the world. Cisplatin is a platinum (2+) compound widely used in cancer chemotherapy, with excellent rates of tumor regression, however, the severe side effects and cross-resistance limit its use. Thus, cisplatin analogues compounds such as carboplatin, nedaplatin, and oxaliplatin have been developed and clinically approved. Despite this, patients who use such drugs for treatment may develop cross-resistance. In this context, the need arose to search for new complexes that make it possible to minimize side effects and cross-resistance. Among the new platinum (2+) compounds of interest with antitumor activity studied, there are complexes with *trans* isomerism, which, due to their different mechanisms of action when binding to nDNA nucleophiles present promising strategies to overcome the mentioned difficulties encountered by current drugs with *cis* isomerism. Therefore, research on antitumor activity in platinum (2+) complexes with *trans* isomerism is relevant, to which this work is intended. This study consists of a brief review of the literature, allowing to map examples of transplatin complexes that stand out for their cytotoxic properties, configuring them as promising antineoplastic agents.

Palavras chaves: Cancer, Transplatinum Complexes, Chemoterapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Principais tipos de câncer no Brasil, com exceção do câncer de pele não melanoma	15
Figura 2	Síntese Metodológica	19
Figura 3	Histograma com números de publicações por ano durante o período de 2011 a 2023	20
Figura 4	Esquema representativo do processo Carcinogênico	24
Figura 5	Gráfico do número total de casos em 2020 por tipo de câncer (à esquerda) e gráfico do número total de mortes em 2020 por tipo de câncer (à direita)	26
Figura 6	Estrutura química da <i>cis</i> -diaminodicloroplatina (2+)	29
Figura 7	Esquema de formação do complexo <i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ (H ₂ O) ₂] ²⁺	31
Figura 8	Bases purínicas, adenina e guanina	31
Figura 9	Interação do complexo cisplatínico com o nDNA	32
Figura 10	Outros fármacos de platina utilizados na terapêutica oncológica	34
Figura 11	<i>trans</i> -diaminodicloroplatina (2+)	36
Figura 12	Estruturas dos complexos <i>trans</i> -[PtCl ₂ (piridina) ₂] e <i>trans</i> -[PtCl ₂ (NH ₃)(tiazol)]	37
Figura 13	Fórmula genérica dos complexos de platina com ligantes heteroaromáticos planos N-doadores	39
Figura 14	Estruturas químicas de complexos de platina <i>trans</i> com aminas planares	40
Figura 15	Estruturas da transplatina(2+) com iminoéter na configuração <i>E</i> e <i>Z</i>	41
Figura 16	Primeiro complexo <i>trans</i> com iminoéter a apresentar atividade biológica	42
Figura 17	Fórmula genérica dos complexos <i>trans</i> de platina (2+) com aminas alifáticas assimétricas	43
Figura 18	Estrutura química do complexo <i>cis</i> -[Pt(Cl) ₂ (AO(CH ₂) ₆ en)] ⁺ , entre a platina e acridina	44
Figura 19	Compostos orgânicos com atividade antitumoral	45
Figura 20	<i>trans</i> -bis(3-aminoflavono)(dicloroplatina)	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Diferenças entre as células normais e células cancerígenas	21
Quadro 2	Tipos de cânceres	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estimativa dos cinco tipos de câncer com maior incidência no Brasil no ano de 2022, com exceção do câncer de pele não melanoma	27
-----------------	--	-----------

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

af	Aminoflavono
CA	Câncer
CAPES	Coordenao de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDDP	<i>Cis</i> -diaminodicloroplatina (2+)
CQ	Cloroquina
DNA	cido Desoxiribonucleico
en	Etilenodiamino
FDA	Administrao de Comidas e Drogas (<i>Food and Drugs Administration</i>)
GLOBOCAN	Observatório Global de Câncer (<i>Global Cancer Observatory</i>)
HMG	Grupo Hidroximetilglutarlico
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)
INCA	Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva
MDR	Resistência a Múltiplas Drogas (<i>Multidrug Resistance</i>)
NCI	Instituto Nacional de Câncer (<i>National Cancer Institute</i>)
nDNA	DNA nuclear
NER	Reparo por Excisão de Nucleotídeos (<i>Nucleotide Excision Repair</i>)
OAc	Grupo Acetxi
OMS	Organizao Mundial de Saúde
PPh ₃	Trifenilfosfina
quin	Quinolina
RNA	cido Ribonucleico
TDDP	<i>Trans</i> -diaminodicloroplatina (2+)
TPA	Aminas planares <i>trans</i> (<i>Trans planar amines</i>)

SUMÁRIO

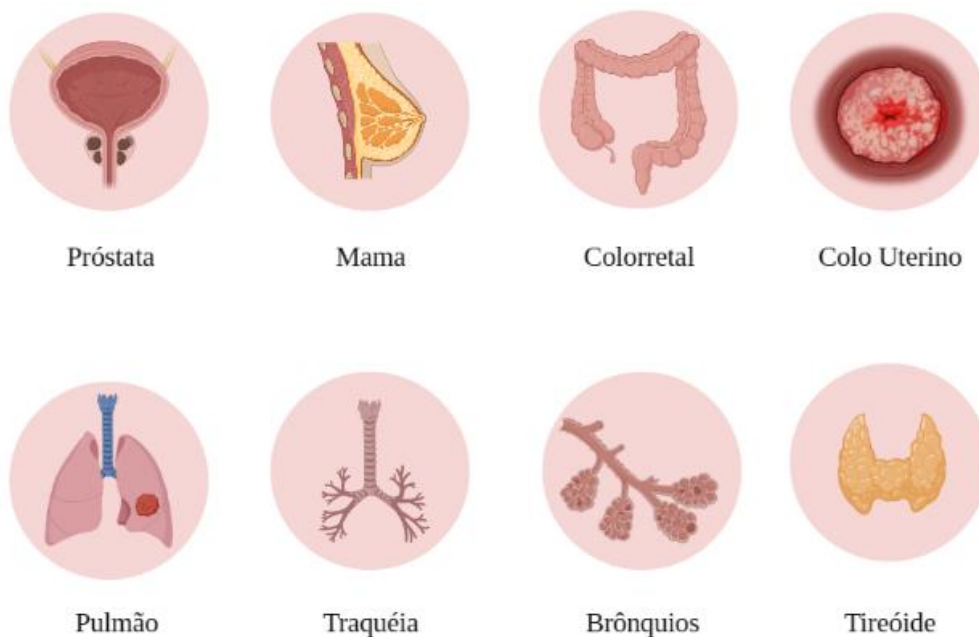
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 METODOLOGIA.....	18
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
3.1 CÂNCER.....	20
3.1.1 Processo de carcinogênese.....	21
3.1.2 Tipos de câncer.....	23
3.1.3 Estatísticas de câncer.....	24
3.2 TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS.....	25
3.2.1 Quimioterapia antineoplásica.....	26
3.3 COMPLEXOS DE PLATINA NA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA.....	27
3.3.1 Histórico da Cisplatina.....	27
3.3.2 Mecanismo de ação da Cisplatina.....	28
3.3.3 Resistência a Múltiplas Drogas e Resistência Cruzada.....	31
3.4 COMPLEXOS DE PLATINA NÃO CLÁSSICOS.....	33
3.5 COMPLEXOS DE PLATINA COM ISOMERIA <i>TRANS</i>	33
3.5.1 Histórico da <i>trans</i> -diaminodicloroplatina.....	33
3.5.2 Mecanismo de ação dos complexos transplatínicos.....	34
3.5.3 Novos complexos <i>trans</i> de platina (2+) com atividade biológica.....	37
3.5.3.1 Complexos de transplatina (2+) com ligantes heteroaromáticos, aminas planares <i>N</i> -doadoras.....	37

3.5.3.2 Complexos de transplatina (2+) com ligantes de iminoéter.....	39
3.5.3.3 Complexos de transplatina (2+) com ligantes de amina alifática assimétrica.....	41
3.6 COMPOSTOS DE PLATINA HÍBRIDOS.....	42
3.7 PROPOSTA DE NOVOS FÁRMACOS PARA A TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA.....	44
3.8 COMPLEXOS TRANSPLATÍNICOS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA.....	46
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
REFERÊNCIAS.....	48

1 INTRODUÇÃO

A neoplasia maligna ou câncer (CA) acomete milhares de pessoas todos os anos, sendo uma das maiores causas de morte da população mundial. Segundo dados disponibilizados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), no ano de 2022 foram contabilizados 704.080 novos casos de câncer no Brasil, e consoante a GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*), no ano de 2020, o Brasil foi registrado como sendo o país com o maior número de casos na América Latina e Caribe. Do número de casos notificados no Brasil em 2022, com exceção do câncer de pele não melanoma, os cânceres de próstata, mama, colorretal, colo uterino, pulmão, traqueia, brônquios e tireoide (Figura 1) totalizam mais de 50% (INCA, 2022). Dentre os tipos de cânceres mais comuns, além dos citados anteriormente, estão também os de estômago, fígado e esôfago.

Figura 1: Principais tipos de câncer no Brasil, com exceção do câncer de pele não melanoma.



Fonte: O autor, 2023.

Os avanços tecnológicos e a indústria farmacêutica têm possibilitado o desenvolvimento de diversos tipos de tratamentos oncológicos, dos quais destaca-se a quimioterapia antineoplásica, a qual se utiliza de agentes químicos que induzem um

evento citotóxico letal, isto é, a apoptose das células malignas que dão origem ao tumor, impedindo assim, o processo de progressão (LAPLANT; LOUZON, 2016; ALMEIDA *et al.*, 2005; FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005). A *cis*-diaminodicloroplatina (2+) ou simplesmente cisplatina – CDDP, é um complexo metálico de platina amplamente utilizado como medicamento quimioterápico, eficaz contra diversos tipos de CAs.

Apesar da alta eficácia da cisplatina, a medicação apresenta algumas desvantagens como graves efeitos colaterais, dos quais podem ser citados: nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade, náusea e vômitos (ROSENBERG, 1965); além do fenômeno MDR – *Multidrug Resistance*, no qual o paciente desenvolve resistência não apenas à droga quimioterápica que está sendo usada (CDDP), como também a outros fármacos utilizados. Diante de tais dificuldades, tornou-se necessário a busca por novos fármacos que não conduzissem a severos efeitos adversos e não desenvolvessem resistência precoce, incluindo-se resistência cruzada à cisplatina (ZHONG *et al.*, 2020; BOZTEPE; CASTRO; LÉON, 2021).

A carboplatina, nedaplatina e seus derivados são fármacos platínicos da segunda geração que buscaram superar os efeitos colaterais da cisplatina ao substituir os cloretos por grupos de saídas orgânicos como carboxilato e hidróxiacetato, respectivamente. A terceira geração tem como principal representante a oxaliplatina, um composto de coordenação que se difere da cisplatina por substituir os cloretos pelo grupo oxalato e pela incorporação do ligante carreador 1*R*,2*R*-1,2-diaminociclohexano (DACH) (NEVES; VARGAS, 2011; GUEDES, 2017). Os fármacos citados contribuíram para diminuição dos efeitos colaterais, não obstante, os pacientes que os utilizavam para o tratamento também desenvolviam resistência celular aos fármacos.

A quarta geração de fármacos platínicos, também conhecida como complexos de platina não clássicos, ou não tradicionais, busca o desenvolvimento de novos compostos que apresentem mecanismos de ação diferente dos fármacos em uso atualmente, com o intuito de minimizar os efeitos colaterais e não manifestar resistência cruzada. Assim, estão inclusos nessa geração os compostos de platina (2+) com isomeria *trans*, complexos polinucleares e compostos híbridos.

A alteração da geometria pode ocasionar drásticas mudanças na atividade quimioterápica de complexos a base de platina, o que possibilita que os compostos

com isomeria *trans* interajam com o nDNA a partir de mecanismos diferentes dos complexos com isomeria *cis* (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016). A partir disso, estudos observaram que os compostos transplatínicos apresentam efeitos citotóxicos equivalentes aos cisplatínicos e alguns dos complexos mantêm atividade em linhagens de células resistentes, como os compostos *trans* com aminas planares, iminoéteres e heterocíclicos aromáticos (DILRUBA; KALAYDA, 2016; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016; ARIS; FARRELL, 2009).

Diante dessa perspectiva, é possível questionar-se quais as potencialidades dos complexos de platina (2+) com isomeria *trans* para o tratamento de neoplasias? As possíveis respostas inferidas são de alta relevância para a motivação e desenvolvimento de potenciais fármacos de platina (2+) para a terapêutica oncológica.

Nesse sentido, o presente estudo propõe como objetivo realizar uma revisão da literatura a respeito dos complexos de platina com isomeria *trans* na terapêutica oncológica, com o intuito de mapear complexos de platina promissores para a quimioterapia antineoplásica.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho tem como tema de estudo os complexos de platina com isomeria *trans* na terapia antineoplásica, apresentando como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca desses complexos, mapeando compostos de coordenação transplatínicos promissores para a quimioterapia oncológica.

Nesse sentido, de acordo com o objetivo estabelecido, a pesquisa caracteriza-se como exploratória, haja visto que esse tipo de pesquisa visa proporcionar maior familiaridade e mais informações sobre o assunto, tornando-o mais explícito, possibilitando a formulação de hipóteses e a descoberta de novos enfoques para o tema (GERHARDT; SILVEIRA, 2009; PRODANOV; FREITAS, 2013).

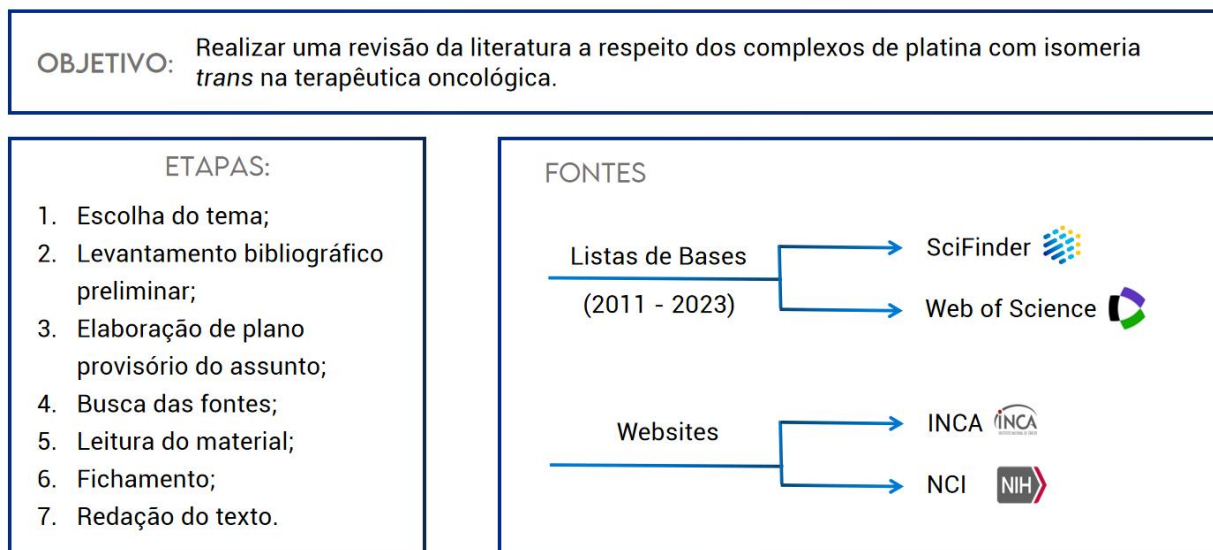
Quanto aos procedimentos da pesquisa, o estudo também pode ser classificado como pesquisa bibliográfica, uma vez que foi realizada a partir do levantamento de referências teóricas já analisadas e publicadas por meios escritos e eletrônicos, constituindo-se principalmente de livros, revistas, artigos científicos, monografias, dissertações, teses, páginas de web sites, entre outros (GERHARDT; SILVEIRA, 2009; PRODANOV; FREITAS, 2013). A pesquisa bibliográfica, nesse sentido, é muito útil para situar o leitor do trabalho e o próprio pesquisador acerca dos avanços ou retrocessos do tema em questão, contextualizar a extensão e significância da problemática em cena e ainda, apontar e discutir possíveis soluções para obstáculos semelhantes (MOREIRA, 2004).

Dessa maneira, para a metodologia do trabalho seguiu-se as etapas da pesquisa bibliográfica, a saber: i) escolha do tema; ii) levantamento bibliográfico preliminar, utilizando referências pioneiras e de destaque na área; iii) elaboração do plano provisório do assunto; iv) busca das fontes; v) leitura do material; vi) fichamento e, vii) redação do texto (PRODANOV; FREITAS, 2013). Conforme a figura 2.

Figura 2: Síntese Metodológica

METODOLOGIA

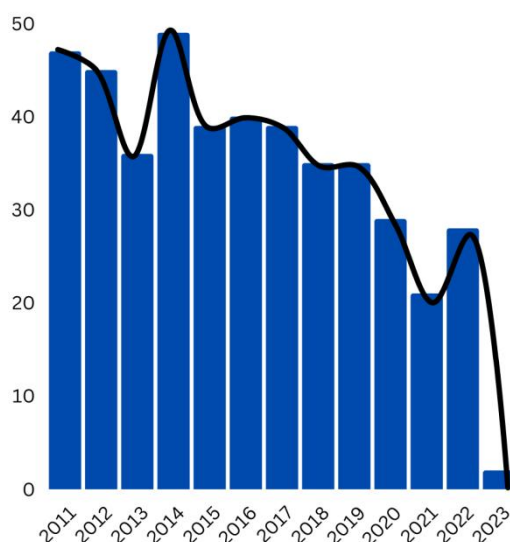
Pesquisa Bibliográfica



Fonte: O autor, 2023.

O levantamento bibliográfico e a busca das fontes foram realizadas a partir do acesso ao Portal Periódicos da CAPES, utilizando bases de dados principais o “*Web of Science*” e o “*SciFinder*”. Para o levantamento bibliográfico preliminar, buscou-se referências pioneiras e de destaque na área usando como descritor “platinum-based drugs”. Com o intuito de encontrar os artigos que mais se aproximavam ao objetivo estabelecido, foram utilizadas como palavras-chave “transplatina e anticâncer”, tendo como recorte de tempo os artigos publicados entre 2011 e 2023. Essa pesquisa resultou num montante de 455 artigos, distribuídos ao longo do período estabelecido. A figura 3 apresenta a quantidade de publicações indexadas nas bases “*Web of Science*” e o “*SciFinder*” entre 2011 e 2023.

Figura 3: Histograma com números de publicações por ano durante o período de 2011 a 2023



Fonte: *Web of Science; SciFinder* (2023) [adaptado]

Além das listas de bases, utilizou-se também como fonte os sites oficiais do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e do National Institute of Cancer (NCI) visto que os websites são atualizados periodicamente, sendo órgãos de instituições confiáveis do Ministério da Saúde do Governo Federal e do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, respectivamente, responsáveis pela pesquisa de cânceres.

Para os dados estatísticos mundiais, foi utilizado como fonte principal o site oficial da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), entidade vinculada à Organização Mundial de Saúde (OMS) para pesquisa de câncer.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 CÂNCER

Câncer (CA) é uma palavra chegada à língua portuguesa a partir do latim “cancer”, no entanto, sua origem deriva do grego “*karkinos*” que significa caranguejo. O termo utilizado emprega uma analogia ao modo de crescimento infiltrante do tumor, assemelhando-se as patas do crustáceo, que são introduzidas na areia ou na lama para se fixar, dificultando sua remoção (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Não obstante, é necessário especificar a ocorrência de tumores e neoplasias malignas e benignas, tendo em vista que a proliferação celular não implica necessariamente na malignidade, uma vez que a multiplicação de células é um processo natural. Chama-se de neoplasia a proliferação não controlada de células no organismo, que acarreta na formação de uma massa de tecido anormal, isto é, um tumor (TEIXEIRA, 2020).

A neoplasia é considerada benigna quando apresenta crescimento lento, ordenado e apresenta limites bem definidos. A neoplasia maligna, por sua vez, apresenta um rápido crescimento e não apresenta diferenciação celular, ocasionando a invasão de tecidos vizinhos (TEIXEIRA, 2020).

Nesse contexto, também conhecido como neoplasia maligna, câncer é a denominação que engloba um conjunto de doenças que consiste na acelerada e desordenada expansão clonal de células mutantes. A multiplicação dessas células geneticamente modificadas pode formar tumores malignos que se espalham e invadem outros tecidos ou órgãos para a formação de novos tumores, ocasionando no processo de metástase (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2021).

Como o câncer é uma doença genética causada pela alteração nos genes das células normais, as células mutantes apresentam características diferentes das células normais, causando modificações nas unidades celulares. Uma comparação das diferenças entre as células normais e cancerígenas é feita no quadro 1.

Quadro 1: Diferenças entre as células normais e células cancerígenas

Células Cancerígenas	Células Normais
Crescem na ausência de sinais indicadores de	Crescem mediadas pelos sinais indicadores

crescimento	de crescimento
Invadem áreas próximas e espalham-se para outras áreas do corpo	Param de crescer ao encontrar outras células e, geralmente, não se movem pelo corpo.
Ignoram sinais que induzem à morte celular programada (apoptose)	Sofrem apoptose diante dos sinais que induzem à morte celular programada.
Induzem a formação de vasos sanguíneos que cresçam em direção aos tumores	Não induz a formação de vasos sanguíneos
Escondem-se do sistema imunológico	São eliminadas pelo sistema imunológico em caso de alterações
Enganam o sistema imunológico para proteger o tumor em vez de ataca-lo	São reparadas pelo sistema imunológico
Acumulam múltiplas alterações em seus cromossomos	Não apresentam alterações cromossômicas
Dependem de nutrientes diferentes das células normais	-

Fonte: NCI, 2021

“As células cancerosas são, geralmente, menos especializadas nas suas funções que as suas correspondentes normais. Conforme as células cancerosas vão substituindo as normais, os tecidos invadidos vão perdendo suas funções” (ALMEIDA *et. al*, 2005, p. 119). As células cancerígenas ainda, apresentam redução das estruturas juncionais e moléculas de adesão, conferindo-lhes alta mobilidade, contribuindo para a invasão de tecidos adjacentes, logo, essas unidades malignas podem atingir e comprometer tecidos, glândulas e órgãos (TEIXEIRA, 2020).

3.1.1 Processo de carcinogênese

O câncer surge a partir de mutações genéticas (alterações no nDNA das células) ou epigenéticas que ocasionam no recebimento de instruções erradas para as atividades celulares (INCA, 2022). Tais mutações genéticas correspondem a mudanças no código do nDNA que podem interferir na sequência de nucleotídeos ou nos segmentos de nDNA (originando rearranjos cromossômicos), por exemplo (NCI, 2022) . A alterações epigenéticas por sua vez, são mudanças químicas na estrutura do nDNA, mas que não afetam a sequência de codificação do nDNA; estas mutações ocorrem quando grupos metil são adicionados ou removidos do nDNA, ou ainda,

quando são realizadas alterações nas histonas (proteína que se ligam ao nDNA nos cromossomos). Nesse sentido, as alterações epigenéticas podem ser ocasionadas devido a fatores como idade, dieta, exercícios, drogas ou produtos químicos (NCI, 2022).

No entanto, para que uma célula normal mude seu fenótipo e transforme-se em uma célula cancerígena é necessário que as mutações ocorram em vários genes, e que as células sejam expostas prolongadamente aos agentes carcinógenos, dando origem ao processo de carcinogênese ou oncogênese (CIVETTA; CIVETTA, 2011). Não obstante, além das mutações causadas devido aos agentes cancerígenos, vale ressaltar também que outra possibilidade do surgimento de CAs é a partir da acumulação de erros genéticos espontâneos ocasionados pelo processo de divisão celular (CIVETTA; CIVETTA, 2011; INCA, 2022).

A carcinogênese é a denominação dada ao processo de formação do câncer e conforme explicado anteriormente, as células precisam estar em exposição prolongada aos agentes cancerígenos, logo, o processo carcinogênico geralmente acontece lentamente, podendo levar anos até que uma célula cancerosa dê origem a um tumor detectável (INCA, 2022; ALMEIDA *et al.*, 2005).

Assim, a carcinogênese é determinada pela exposição a esses agentes cancerígenos, de acordo com a frequência, o período de tempo e a interação entre eles, e dessa forma, os efeitos cumulativos de tais agentes são responsáveis pelo início, promoção e progressão do tumor, que são definidos como estágios da carcinogênese (INCA, 2022).

O primeiro estágio carcinogênico é o da iniciação, consiste na interação irreversível do agente carcinógeno (oncoiniciador) com o nDNA, provocando mutação em alguns dos genes. Nesse estágio, apesar das células já se encontrarem geneticamente alteradas, a detecção clínica ainda não é possível, logo, as células apresentam-se “iniciadas” para a ação de um segundo grupo de agentes que atuam no estágio seguinte (INCA, 2022; ALMEIDA *et al.*, 2005; DA SILVA; DA SILVA; BELIAN, 2018).

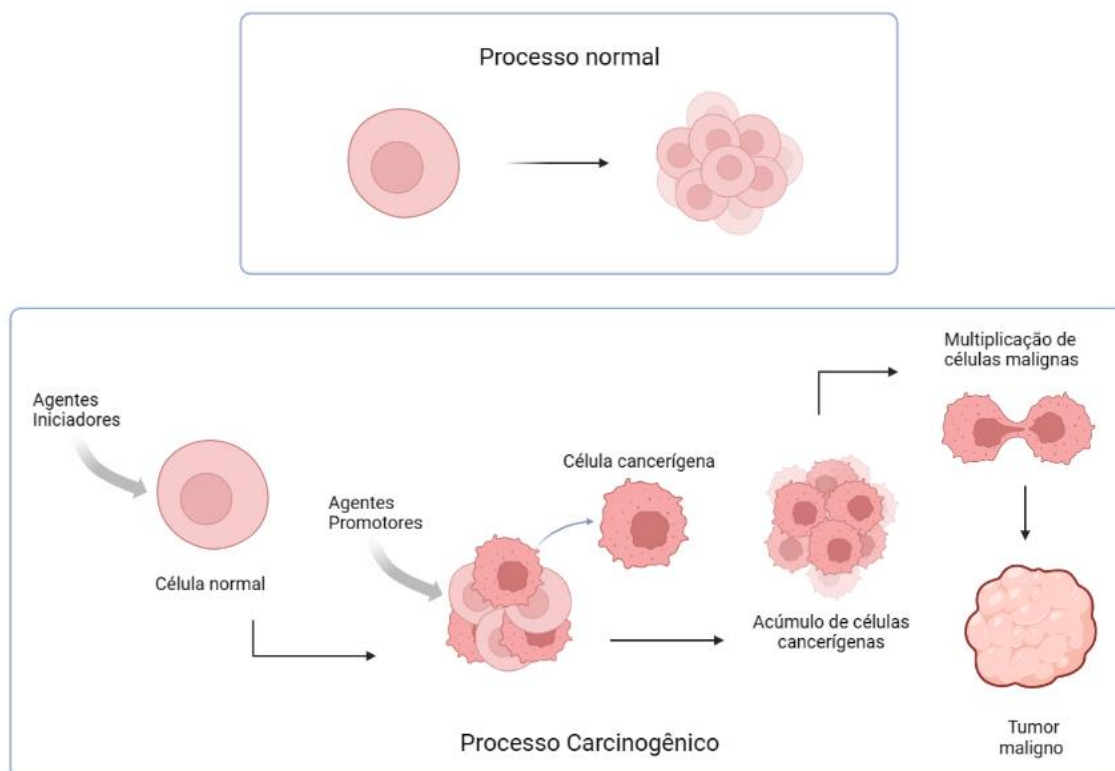
A promoção é o estágio seguinte, no qual as células já geneticamente modificadas sofrem o efeito dos agentes oncopromotores. Assim, tais células “iniciadas”, são lentamente transformadas em células malignas. Diferentemente do primeiro estágio, a promoção é um processo longo e reversível, por isso as células

iniciadas precisam estar em contato contínuo e prolongado com o agente oncopromotor para seguir ao próximo estágio; caso contrário, a interrupção do contato pode bloquear o processo carcinogênico nesse estágio (INCA, 2022; ALMEIDA *et al.*, 2005).

No terceiro e último estágio – progressão, o acúmulo das múltiplas alterações genéticas conduz as células normais à outras células malignas, garantindo a multiplicação descontrolada e irreversível das células anormais. Durante a progressão o câncer já está instalado e evolui até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença, possibilitando o diagnóstico (ALMEIDA *et al.*, 2005; DA SILVA; DA SILVA; BELIAN, 2018).

Um esquema resumido dos estágios do processo carcinogênico pode ser visto na figura 4.

Figura 4: Esquema ilustrativo do processo Carcinogênico



Fonte: O autor, 2023.

3.1.2 Tipos de câncer

Existem vários tipos de CAs e eles podem ser classificados de acordo com o local em que se originou, assim como a velocidade de multiplicação das células

infectadas (INCA, 2022). Quanto ao local de origem, as neoplasias podem ser classificadas em categorias e subcategorias, dentre as quais estão classificadas no quadro 2.

Quadro 2: Tipos de cânceres

Tipo de câncer	Origem
Carcinomas	Células dos tecidos epiteliais
Sarcomas	Tecidos conjuntivos como ossos, músculos e cartilagens
Leucemias	Tecidos formadores do sangue
Linfomas	Linfócitos, particularmente glândulas linfáticas e sangue
Mielomas	Células plasmáticas da medula óssea, produtoras de anticorpos
Tumores das células germinativas	Células dos testículos e/ou dos ovários, responsáveis pela produção de espermatozoides e óvulos
Melanomas	Melanócitos: células da pele que produzem pigmento
Gliomas	Células do tecido de suporte cerebral ou da medula espinhal
Neuroblastomas	Células neuronais primordiais (geralmente pediátrico)

Fonte: Adaptado de ALMEIDA *et. al.* (2005).

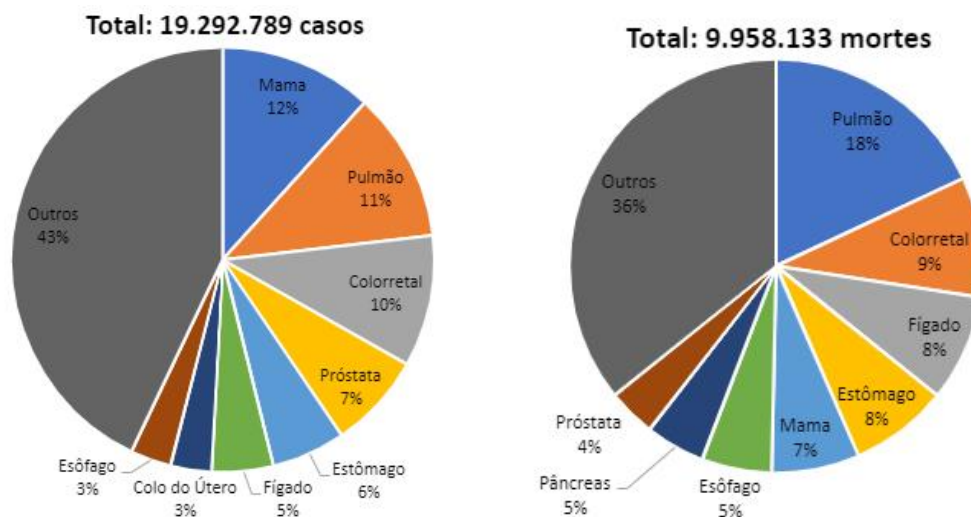
As neoplasias malignas se desenvolvem a partir de alterações genéticas causadas por diversos agentes internos ou externos, como fatores genéticos (erros que podem ocorrer durante o processo de divisão celular; hereditariedade), hormonais, estresse oxidativo, alimentação, medicamentos e outros. Tais agentes alteram a estrutura do nDNA celular dando origem a mutações genéticas que culminam no câncer (INCA, 2022).

3.1.3 Estatísticas de câncer

Devido à dificuldade de tratamento e rápida propagação, o câncer é uma das principais causas de morte que acometem a população mundial todos os anos. Consoante dados divulgados pela *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, sociedade da Organização Mundial de Saúde (OMS) dedicada aos registros mundiais de Câncer, o ano de 2020 totalizou 19.292.789 casos em todo o globo, ocasionando 9.958.133 mortes. Os maiores causadores das mortes registradas foram os cânceres de pulmão, colo retal, fígado, estômago e mama, respectivamente (Figura

5). Ainda segundo dados da IARC, estima-se que no ano de 2040 o número de novos casos seja de 28.887.940, isto é, um aumento de 49,7% em comparação a 2020.

Figura 5: Gráfico do número total de casos em 2020 por tipo de câncer (à esquerda) e gráfico do número total de mortes em 2020 por tipo de câncer (à direita).





Fonte: GLOBOCAN (2020) [adaptado].

Dessarte, consoante dados do Instituto Nacional de Câncer (2022), a estimativa é que haja, no Brasil, 704 mil novos casos de câncer por ano durante o triênio de 2023-2025, totalizando 2.112.000 novas incidências durante esse período. Dos mais de dois milhões de casos previstos para o país nos próximos três anos, estima-se que cerca de 70% deles tenham incidência nas regiões sul e sudeste (INCA, 2022).

Conforme citado anteriormente, no ano de 2022 foram contabilizados 704.080 novos casos de câncer no Brasil. Desse total, 220.490 casos corresponderam ao câncer de pele não melanoma; isto é, este tipo de câncer representa mais de 31% do total de casos, configurando-se como o tumor mais incidente no Brasil (INCA, 2022). Excluindo-se o câncer de pele não melanoma, os cinco tipos de câncer mais incidentes em homens e mulheres no ano de 2022 estão estimados na Tabela 1.

Tabela 1: Estimativa dos cinco tipos de câncer com maior incidência no Brasil no ano de 2022, com exceção do câncer de pele não melanoma.

Localização primária	Nº de Casos	%	Homens	Mulheres	Localização primária	Nº de Casos	%
Próstata	71.730	30			Mama	73.610	30,1
Cólon e reto	21.970	9,2			Cólon e reto	23.660	9,7
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5			Cólon do útero	17.010	7,0
Estômago	13.340	5,6			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0
Cavidade Oral	10.900	4,6			Glândula Tireoide	14.160	5,4

Fonte: INCA, 2022 [adaptado]

3.2 TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS

As principais modalidades da terapêutica oncológica são realizadas por meio de cirurgia, radioterapia e tratamento clínico, no qual estão incluídos a quimioterapia, hormonioterapia, imunoterapia e uso de bloqueadores enzimáticos (ANDRADE; SILVA, 2007). O objetivo primordial das modalidades citadas anteriormente é a erradicação do câncer e para tal, normalmente, recorre-se a terapia combinada de mais de um tipo de tratamento (ALMEIDA *et al.*, 2005; TEIXEIRA, 2020).

O tratamento mais recomendado varia de paciente para paciente, dependendo do tipo do câncer, estágio do tumor, estado clínico do paciente e disponibilidade da terapia (TEIXEIRA, 2020). A cirurgia e a radioterapia, geralmente são utilizados como medidas locais, quando o tumor ainda não sofreu metástase, possibilitando um tratamento mais eficaz nesses casos. Dentre os tratamentos clínicos, a quimioterapia antineoplásica é o que mais se destaca, devido à alta incidência de cura dos tumores, mesmo em casos avançados; aumento da sobrevida dos pacientes e por ser uma abordagem sistêmica que consegue controlar as micrometástases (ANDRADE; SILVA, 2007; ALMEIDA *et al.*, 2005).

3.2.1 Quimioterapia antineoplásica

A terapêutica quimioterápica antineoplásica utiliza-se de agentes químicos diversos com o intuito de destruir as células malignas, preservando as normais, para resultar na cura ou remissão prolongada da neoplasia maligna (ANDRADE; SILVA, 2007; ALMEIDA *et al.*, 2005). A ação da quimioterapia oncológica em geral consiste no ataque à alvos metabólicos essenciais à multiplicação celular, principalmente o nDNA, impedindo a progressão do câncer (LAPLANT; LOUZON, 2016).

Quanto a indicação de tratamento, a quimioterapia pode ser classificada em i) de manutenção, quando feita em dosagens baixas para auxílio do prolongamento da remissão; ii) adjuvante, quando realizada como tratamento complementar das micrometástases, após o tratamento cirúrgico ou radioterápico; iii) neo-adjuvante, realizada antes do procedimento cirúrgico para reduzir o câncer (LAPLANT; LOUZON, 2016).

Quanto a especificidade do ciclo celular dos fármacos quimioterápicos antineoplásicos, pode ser dividida em ciclo-específico, eficazes apenas em células em processo de divisão, e em ciclo-não específicos, eficazes em qualquer etapa do ciclo celular, mesmo que as células estejam ou não em multiplicação. Apesar dos fármacos não específicos serem mais tóxicos para as células que estão ciclando, são úteis contra tumores que apresentam baixa proporção de células em multiplicação (LAPLANT; LOUZON, 2016).

No entanto, como visto anteriormente, a maioria destes agentes atuam de forma não-específica, lesionando ambas as células (normais e malignas) e ocasionando em variados efeitos colaterais que causam toxicidade hematológica e dermatológica, alterações hepáticas, complicações neurológicas e disfunções reprodutivas (ANDRADE; SILVA, 2007; ALMEIDA *et al.*, 2005).

Um dos compostos amplamente utilizados como agente quimioterápico de ciclo-não específico é a *cis*-diaminodicloroplatina (CDDP), ou cisplatina, que teve seu potencial antitumoral descoberto acidentalmente em 1965 por Rosenberg, Krigas e Van Camp (DILRUBA; KALAYDA, 2016; ROSENBERG; KRIGAS; VAN CAMP, 1965).

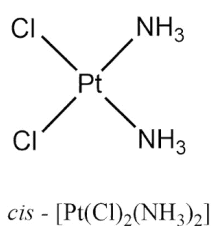
3.3 COMPLEXOS DE PLATINA NA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA

3.3.1 Histórico da Cisplatina

Na década de 1960, Rosenberg e colaboradores investigavam os possíveis efeitos de um campo elétrico no crescimento de uma colônia de bactérias *Escherichia coli* utilizando eletrodos de platina imersos no meio de cultura. A platina foi escolhida como material do eletrodo devido a já conhecida inércia química do metal, e as condições aplicadas tinham o intuito de eliminar o efeito da eletrólise, bem como a polarização do eletrodo. Após a aplicação de um campo elétrico, verificou-se que as bactérias apresentaram forma filamentosa alongada com um acréscimo de 300 vezes o tamanho original e os estudos concluíram que a divisão celular naquele estado havia sido inibida sem afetar o crescimento dos referidos microorganismos. Em decorrência desse efeito, vários testes foram realizados com o objetivo de descobrir o que havia causado a interrupção da divisão celular e o crescimento filamentosos, concluindo-se que a causa das alterações era proveniente da formação de uma nova espécie química provocada pela corrente elétrica a partir da reação da platina do eletrodo com os sais de amônio presentes no meio de cultura, formando complexos do metal como o $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$ (ROSENBERG; VAN CAMP; KRIGAS, 1965).

A partir dos resultados da investigação, em 1968 foram testadas a atividade antimitótica de vários complexos de platina para a atuação como possíveis agentes antitumorais. Os resultados preliminares desses novos testes destacaram o *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$: *cis*-diaminodicloroplatina (Figura 6), que apresentou resultados promissores na testagem realizada em camundongos ICR portadores de tumor Sarcoma-180, com regressão tumoral acima de 60%. Além disso, foram realizados testes contra Leucemia L1210 e a CDDP foi caracterizada como possível agente antileucêmico (ROSENBERG; VAN CAMP, 1969).

Figura 6: Estrutura química da *cis*-diaminodicloroplatina (2+)



Fonte: O autor, 2023

A cisplatina teve seu uso clínico aprovado pela FDA – *Food and Drugs Administration* – no ano de 1978 para câncer testicular e ovariano em vários países europeus. No ano seguinte, a droga foi difundida no Reino Unido e Canadá, seguidos pelos demais países, incluindo o Brasil, comercializada com os nomes de neoplatina[®] e platini[®] - Brasil (DA SILVA; DA SILVA; BELIAN, 2018). A CDDP mostra-se ativa frente a um amplo espectro de neoplasias sólidas como sarcomas e carcinomas, incluindo o câncer testicular e ovariano já mencionados, colorretal, pulmão, bexiga, cabeça e pescoço (DILRUBA; KALAYDA, 2016; JEON *et al.*, 2021; BOZTEPE; CASTRO; LEÓN, 2021; GUTIÉRREZ-TARRIÑO *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2013).

3.3.2 Mecanismo de ação da Cisplatina

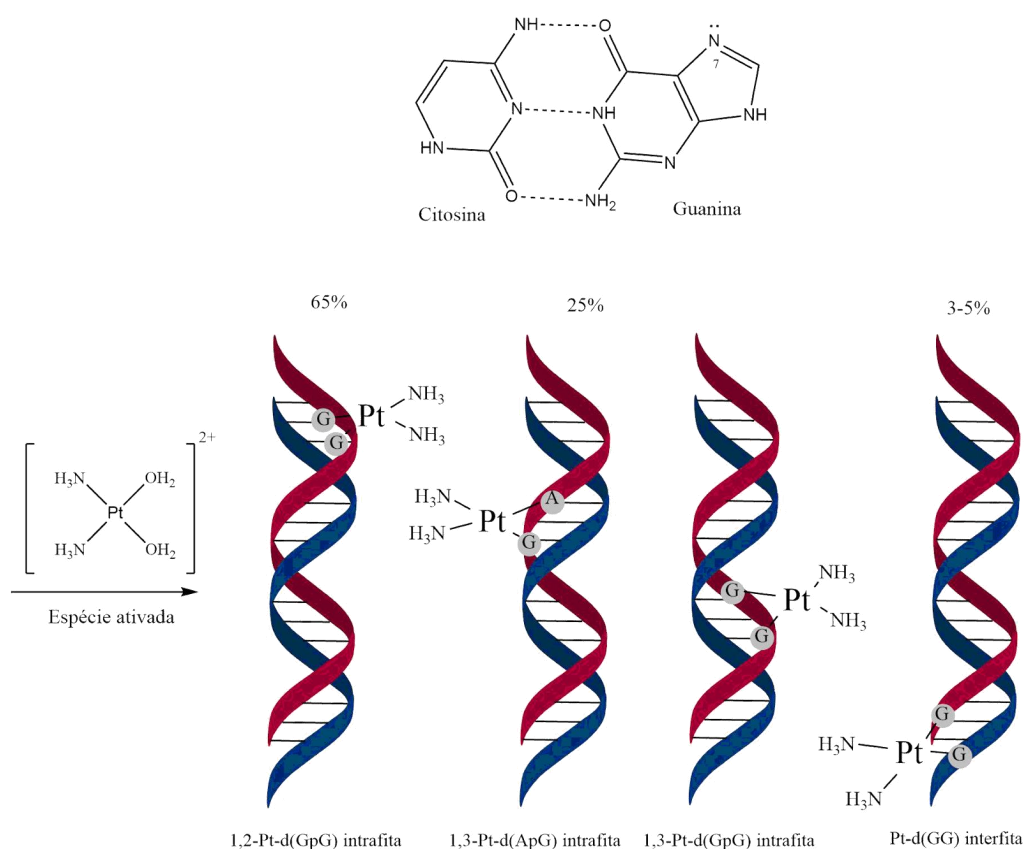
Após a administração do fármaco, a cisplatina está presente no plasma, meio extracelular, rico em cloretos (em torno de 100 mmol/L), e permanece como molécula neutra. No entanto, quando entra no meio intracelular, a baixa concentração de íons cloretos (20 mmol/L) favorece a substituição dos cloretos presentes na primeira esfera de coordenação da cisplatina por moléculas de água a partir de substituições sucessivas, formando o aqua-complexo $cis-[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$ (Figura 7), uma espécie ativada que atua como eletrófilo frente a vários ligantes biológicos como as bases purínicas do nDNA, permitindo a troca de ligantes menos estáveis. Nesse sentido, a estrutura quadrado plana é essencial, tendo em vista que a lenta reação de formação do aqua-complexo catiônico contribui para a formação de ligações cruzadas com os nucleófilos do nDNA, formando interações intrafitas que bloqueiam a replicação e/ou impedem a transcrição (BOZTEPE; CASTRO; LEÓN, 2021; GUTIÉRREZ-TARRIÑO *et al.*, 2021). Assim, a água funciona como grupo de saída para promover a ligação do complexo de platina com ligantes que fornecerão estruturas mais estáveis (DA SILVA; DA SILVA; BELIAN, 2018; GUEDES, 2017; WILSON; LIPPARD, 2014; ALMEIDA *et al.*, 2014).

Figura 7: Esquema de formação do complexo $cis-[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$

nDNA e impedindo a transcrição do RNA, a replicação do nDNA e a síntese proteica, culminando na apoptose (DA SILVA; DA SILVA; BELIAN, 2018 ; WILSON; LIPPARD, 2014).

Dentre as possíveis ligações cruzadas que o centro platínico pode realizar com as bases nitrogenadas, destacam-se as ligações intrafitas nas quais, a ligação 1,2-Pt-d(GpG) é a predominante, correspondendo a 65% das lesões, seguida pela ligação 1,3-Pt-d(ApG) que corresponde a 25% das lesões, e a 1,3-Pt-d(GpXpG) que é equivalente a aproximadamente 10% das lesões (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016; LIU *et al.*, 2013; ROCHA *et al.*, 2018; WANG; ZHU, 2018).

Figura 9: Interação do complexo cisplatínico com o nDNA.



Fonte: Rocha *et al.* (2018); Wang e Zhu (2018) [adaptado].

Não obstante, apesar das elevadas taxas de cura do tratamento com a cisplatina, por ser uma medicação que visa ocasionar um desafio letal para a célula, promovendo a apoptose, o fármaco é geralmente acompanhado de severos efeitos colaterais como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, anorexia, vômito, ototoxicidade e outros,

ocasionados principalmente pela ligação da platina a outros alvos que não o nDNA, tais quais proteínas e peptídeos que promovem o acúmulo da droga no organismo e aumento da toxicidade (DA SILVA; DA SILVA; BELIAN, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2014).

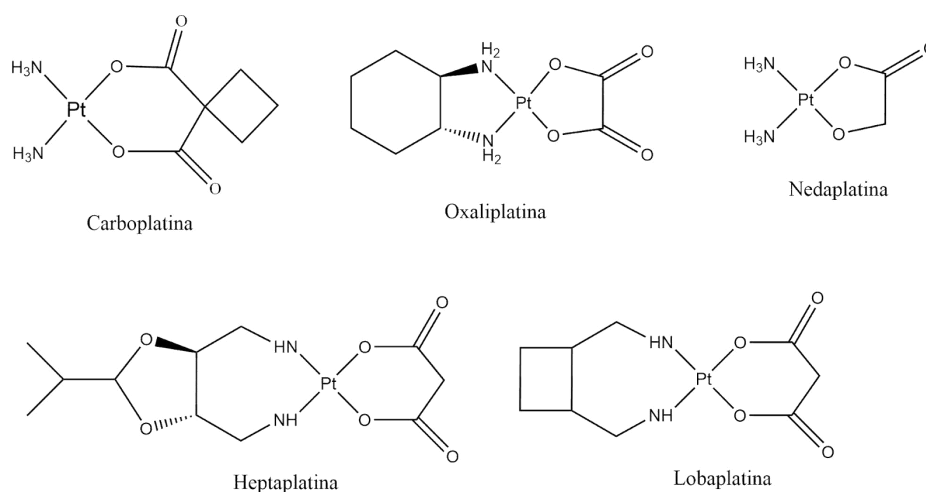
3.3.3 Resistência a Múltiplas Drogas e Resistência Cruzada

Outro agravante que impede ainda mais o sucesso do tratamento neoplásico com a CDDP é a resistência à droga administrada, e a resistência cruzada a alguns outros medicamentos quimioterápicos, quando o organismo se torna mais tolerante à presença de complexos platínicos ligados ao nDNA (GOTTESMAN, 2002; DILRUBA; KALAYDA, 2016; DA SILVA; DA SILVA; BELIAN, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2014).

Comumente, para melhores resultados na regressão tumoral, é necessário a utilização de mais de um tipo de droga com mecanismos de ação e alvos diferentes. Não obstante, ainda assim, algumas células adquirem resistência simultânea a essas múltiplas drogas, resultando no efeito MDR (ALMEIDA *et al.*, 2014; GOTTESMAN, 2002). A resistência limita o acúmulo das drogas no meio intracelular, aumenta o efluxo e ainda pode alterar a membrana lipídica por onde ocorre o influxo do medicamento, resultando assim no bloqueio da apoptose e na ativação de mecanismos de reparo de danos no nDNA (GOTTESMAN, 2002).

Vários fatores interferem no mecanismo de ação da cisplatina, contribuindo para a resistência do fármaco (ALMEIDA *et al.*, 2014; GOTTESMAN, 2002). Assim, decorrente da resistência que alguns pacientes podem desenvolver à cisplatina e aos severos efeitos colaterais da droga, outros medicamentos à base de platina foram desenvolvidos e testados para o tratamento antineoplásico (DILRUBA; KALAYDA, 2016), como a carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina, lobaplatina e heptaplatina (Figura 10).

Figura 10: Estruturas químicas dos principais fármacos de platina utilizados na terapêutica oncológica.



Fonte: O autor, 2023.

No entanto, os fármacos citados anteriormente mesmo apresentando elevadas taxas de regressão tumoral ainda apresentam semelhantes dificuldades como rápido mecanismo de reparos ao nDNA e acumulação de citotoxicidade no sistema, ocasionando em efeitos colaterais indesejáveis (JIN *et al.*, 2021). Mesmo sendo drogas estruturalmente diferenciadas, devido a vários fatores biológicos, o organismo ainda assim pode desenvolver resistência cruzada à cisplatina ou resistência a múltiplas drogas (MDR). (GUEDES, 2017; ALMEIDA *et al.*, 2014).

3.4 COMPLEXOS DE PLATINA NÃO CLÁSSICOS

Tendo em vista o que foi apresentado anteriormente, muitos outros complexos de platina foram e estão sendo projetados com o intuito de superar as dificuldades dos fármacos em uso e otimizar a eficácia dos novos compostos a partir de melhores interações platina-nDNA (BOZTEPE; CASTRO; LEÓN, 2021; GUTIÉRREZ-TARRIÑO *et al.*, 2021; OLUSEGUN; REDDY; JAGANYI, 2021), reduzindo a exposição da platina a outros nucleófilos celulares, tendo como consequência a possível diminuição dos efeitos colaterais e aumento da tolerância, dando margens esperanças para maior eficácia no tratamento (JEON *et al.*, 2021). Partindo dessa necessidade surgem os compostos de platina não clássicos, também conhecidos como quarta geração dos fármacos de platina, que possuem mecanismos de ação distintos dos fármacos em uso atualmente. (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016).

3.5 COMPLEXOS DE PLATINA COM ISOMERIA *TRANS*

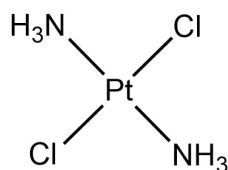
3.5.1 Histórico da *trans*-diaminodichloroplatina

Inicialmente, a *trans*-diaminodichloroplatina e outros complexos de platina com isomeria *trans* mostraram-se ineficientes como potenciais agentes antitumorais, visto que não apresentavam atividade biológica, uma vez que as lesões causadas por complexos transplatínicos não interrompiam a replicação do nDNA tão eficientemente quanto a cisplatina e seus análogos, ao passo que estavam também mais suscetíveis ao reparo efetivo do nDNA e a desintoxicação por moléculas sulfuradas como a glutathione (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016; KISHIMOTO *et al.*, 2019). Dessa forma, assumiu-se que a configuração *cis* era requerida à atividade antitumoral dos complexos platínicos (NAVARRO *et al.*, 2011).

No entanto, o aumento da facilidade dos reparos dos complexos Pt-nDNA da cisplatina e seus derivados (DILRUBA; KALAYDA, 2016) e, conseqüentemente, a maior resistência às drogas, motivou os pesquisadores a procurarem alternativas que interajam de forma diferente com o nDNA, retornando aos complexos platínicos com isomeria *trans*, como a *trans*-diaminodichloroplatina (2+) (Figura 11) (DILRUBA; KALAYDA, 2016; OLUSEGUN; REDDY; JAGANYI, 2021).

Nesse sentido, ao aplicar a transplatina em células irradiadas com luz ultravioleta, verificou-se a formação de ligações cruzadas interfitas proteína-nDNA, que exerce efeito citotóxico comparável à cisplatina e após outros estudos, verificou-se que grupos não abandonadores volumosos no lugar da amônia provocam uma diminuição na taxa de troca dos cloretos na posição *trans*, contribuindo positivamente para a cinética de formação do complexo Pt-nDNA e a atividade antitumoral, uma vez que essa alteração minimiza reações secundárias indesejáveis que inibem a interação com o nDNA (DILRUBA; KALAYDA, 2016; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016; NAVARRO *et al.*, 2011).

Figura 11: Estrutura química da *trans*-diaminodichloroplatina (2+).



Transplatina

Fonte: O autor, 2023.

Também foi demonstrado que apenas os complexos *trans* apresentam um efeito biológico que possibilita ligações cruzadas ternárias Pt-nDNA-proteína (QUIROGA, 2012). Dessa forma, tais pesquisas desencadearam o desenvolvimento de compostos de platina com geometria *trans* biologicamente ativos e que não desenvolvem resistência cruzada aos fármacos já utilizados.

3.5.2 Mecanismo de ação dos complexos transplatínicos

A principal diferença entre a cisplatina e a transplatina sendo utilizadas como estruturas de partida para o desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos reside, conforme citado anteriormente, na diferença do mecanismo de ação de ambas no organismo (ARIS; FARRELL, 2009). Por ter mecanismo de ação diferente da cisplatina, a transplatina e outros complexos a ela relacionados configuram-se como possíveis fármacos promissores na terapia oncológica.

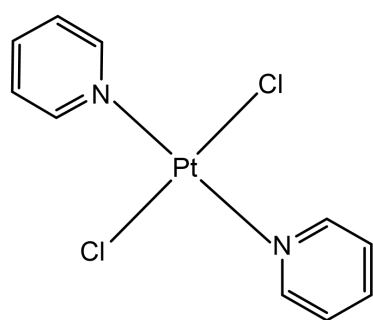
A cisplatina ao entrar no meio intracelular pobre em cloreto (aproximadamente 20 mmol/L), tem os íons cloretos lentamente substituídos por moléculas de água em substituições sucessivas para formar o complexo *cis*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ (Figura 7). Para a transplatina, por sua vez, a primeira substituição acontece rapidamente, ao passo que a segunda acontece muito lentamente, graças à estabilidade que é conferida à estrutura pela entrada do oxigênio na posição *trans* (ARIS; FARRELL, 2009; MCGOWAN; PARSONS; SADLER, 2005). A taxa de substituição é um fator muito importante no mecanismo de ação de um possível fármaco, tendo em vista que o tempo necessário para a substituição completa afeta diretamente a reatividade dos metabólitos com outras biomoléculas (KISHIMOTO *et al.*, 2019), interferindo na atividade do possível fármaco.

Enquanto a maioria dos complexos Pt-nDNA que a cisplatina forma é proveniente de ligações cruzadas intrafitas dos tipos 1,2-Pt-d(GpG) e 1,2-Pt-d(ApG), conforme mostrado anteriormente na figura 9, a transplatina é estereoquimicamente inacessível para formar ligações intrafitas do tipo 1,2-Pt-d(GpG) (ARIS; FARRELL, 2009; KISHIMOTO *et al.*, 2019). No entanto, a *trans*-diaminodicloro platina forma ligações intrafitas do tipo 1,3- Pt-d(GNG) (28%) e complexos monofuncionais (60%) que sofrem conversão para ligações cruzadas do tipo interfitas, geralmente entre as bases complementares guanina e citosina (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016; LIU *et al.*, 2013).

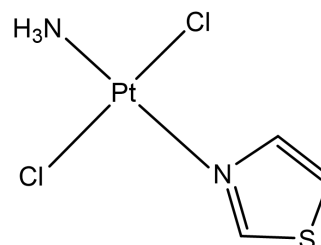
Ainda comparando os mecanismos de ação, Liu e colaboradores (2013) também afirmam que apesar do tempo de meia-vida para a formação de complexos monofuncionais da transplatina ($t_{\frac{1}{2}} > 24\text{h}$) ser muito maior que o tempo de meia-vida dos complexos monofuncionais da cisplatina ($t_{\frac{1}{2}} \sim 2\text{h}$), a transplatina não é uma molécula inerte, mas quimicamente mais reativa que a cisplatina, tendo em vista que reage com proteínas e glutathione com taxas maiores de que o isômero *cis*.

Além disso, complexos como *trans*-[PtCl₂(piridina)₂] e *trans*-[PtCl₂(NH₃)(tiazol)], apresentados na figura 12, podem também efetuar mecanismos que formam estruturas ternárias Pt-nDNA-proteína, com domínios proteicos de dedo de zinco, fazendo ligações cruzadas que são mediadas por espécies de Pt-nDNA monofuncionais (ARIS; FARRELL, 2009; LIU *et al.*, 2005).

Figura 12: Estruturas dos complexos *trans*-[PtCl₂(piridina)₂] e *trans*-[PtCl₂(NH₃)(tiazol)]



trans-[PtCl₂(piridina)₂]



trans-[PtCl₂(NH₃)(tiazol)]

Dessa maneira, é possível afirmar que os complexos de platina (2+) com isomeria *trans* apresentam distintos mecanismos de ação no organismo (diferentemente da CDDP e seus análogos que apresentam apenas um mecanismo) que dependem muito dos ligantes utilizados nas modificações estruturais e moleculares, visto que esses fatores determinam os metabólitos que serão formados (ARIS; FARRELL, 2009; DILRUBA; KALAYDA, 2016; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016; MCGOWAN; PARSONS; SADLER, 2005). Por exemplo, complexos transplatínicos com bases aromáticas formam ligações cruzadas do tipo interfitas, ao passo que os complexos *trans* com iminoéteres são mais suscetíveis a formar estáveis complexos monofuncionais que posteriormente são convertidos em ligações cruzadas proteína-nDNA (DILRUBA; KALAYDA, 2016).

Assim como o mecanismo de ação dos complexos de isomeria *trans* são diferentes daqueles de isomeria *cis*, o processo de reconhecimento dos tais no organismo também é diferente. Muitos dos complexos *trans* não são reconhecidos pelas proteínas do grupo HMG, como também não são reparados pelo sistema de reparação de excisão nuclear (NER). Por essa razão, os complexos de platina com isomeria *trans* apresentam atividade antitumoral nas células que apresentam resistência aos fármacos platínicos convencionais (DILRUBA; KALAYDA, 2016).

3.5.3 Novos complexos *trans* de platina (2+) com atividade biológica

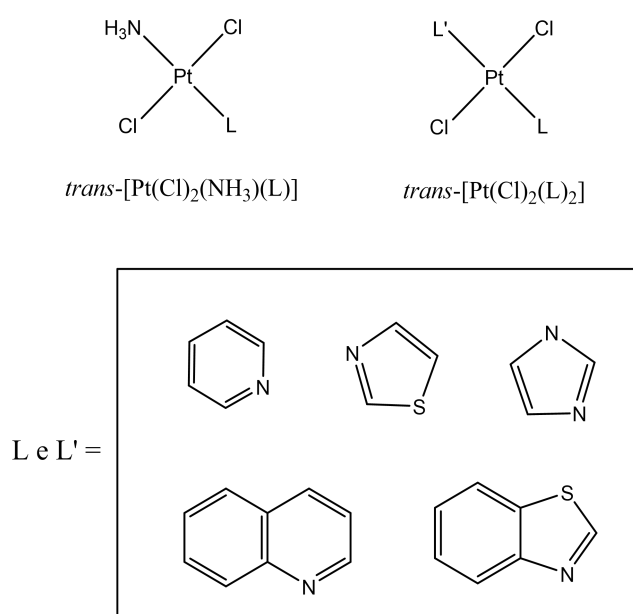
Os complexos de platina com isomeria *trans* podem ter suas propriedades farmacológicas como reatividade e solubilidade modificadas por meio de efeitos estéricos e eletrônicos, com estruturas ajustadas que promovem compostos mais vantajosos para o organismo (BULLUSS *et al.*, 2006).

Segundo Johnstone, Suntharalingam e Lippard (2016) os complexos *trans* de platina com atividade biológica podem ser classificados em três grupos, a saber: (1) complexos de transplatina (2+) com ligantes heteroaromáticos, (2) complexos *trans* de platina (2+) com ligantes de iminoéter, e (3) complexos de transplatina (2+) com ligantes de amina alifática assimétrica.

3.5.3.1 Complexos de transplatina (2+) com ligantes heteroaromáticos, aminas planares N-doadoras

A substituição dos grupos aminas na TDDP por ligantes volumosos e planos N-doadores originaram complexos de transplatina (2+) com alta citotoxicidade *in vitro* que se mostraram equivalentes aos isômeros *cis* e à cisplatina (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016; KISHIMOTO *et al.*, 2019). O aumento da citotoxicidade ao realizar a substituição dos grupos não abandonadores pode ser explicado devido ao fato de que as aminas volumosas utilizadas como ligantes causam uma diminuição na taxa de reação dos compostos com a glutatona, uma das principais moléculas responsáveis pela desintoxicação dos complexos transplatínicos (KISHIMOTO *et al.*, 2019). Esses compostos, de fórmula genérica *trans*-[PtCl₂(NH₃)L] e *trans*-[PtCl₂L₂], no qual L = piridina, quinolina, isoquinolina, tiazol ou benzotiazol (Figura 13), apresentam um espectro de atividade significativamente distinto dos demais fármacos quimioterápicos, uma vez que possuem mecanismo de ação diferentes da cisplatina e seus derivados (DILRUBA; KALAYDA, 2016; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016). Ainda, os complexos transplatínicos que fazem parte desse grupo apresentam perfil de citotoxicidade ativo em células resistentes à cisplatina e oxaliplatina (ARIS; FARRELL, 2009).

Figura 13: Fórmula genérica dos complexos de platina com ligantes heteroaromáticos planos N-doadores

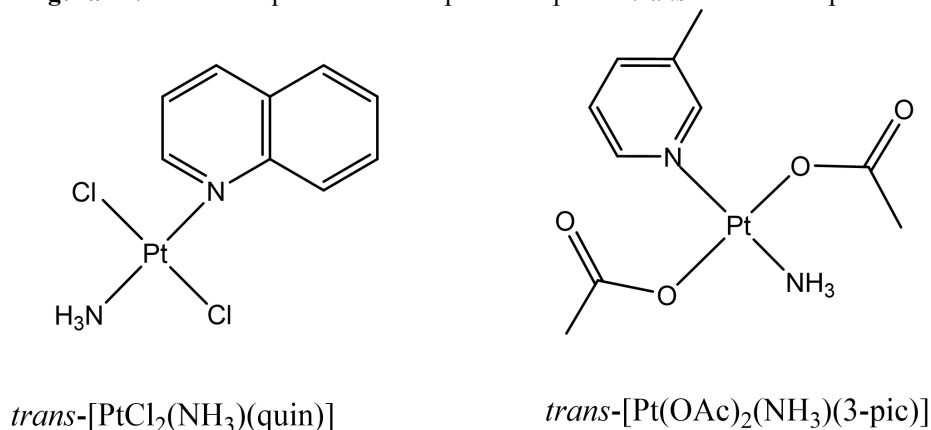


Fonte: (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016) [adaptado]

A presença de ligantes planares volumosos aumenta a propensão para a formação de complexos monofuncionais que interagem por ligação cruzada interfita, diferentemente dos análogos *cis*, cuja ligação majoritária é intrafita. Em função da alteração da ligação com o nDNA e as propriedades estruturais da transplatina (2+) com ligantes heteroaromáticos, os perfis de citotoxicidade *in vitro* são únicos e exclusivos, na faixa micromolar. Por isso, tais complexos formam ligações cruzadas interfitas mais facilmente que a cisplatina (DILRUBA; KALAYDA, 2016).

Complexos *trans* com aminas planares (TPA) apresentam citotoxicidade no painel de tumores NCI e induz complexos de topoisomerase I-nDNA em células de tumores humanos, uma vez que o tipo e a distribuição das lesões do nDNA também são diferentes da CDDP e seus derivados (BULLUSS *et al.*, 2006; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016) . A diferença de mecanismo pode ser explicada, em parte, pelas ligações ternárias Pt-nDNA-proteína que provoca uma resposta celular distinta em complexos transplatínicos com ligantes volumosos e planos (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016) . Exemplos de estruturas de complexos *trans* com aminas planares podem ser visualizadas na figura 14:

Figura 14: Estruturas químicas de complexos de platina *trans* com aminas planares



Fonte: DILRUBA; KALAYDA, 2016 [adaptado]

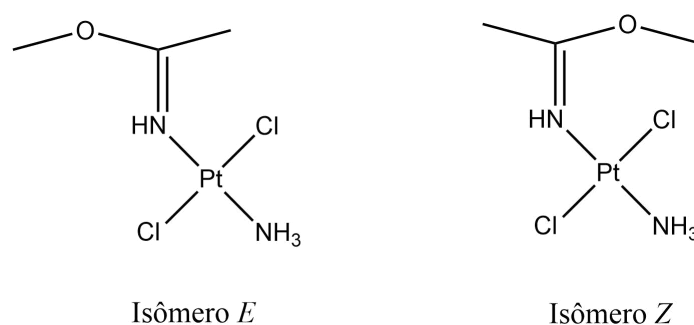
Consoante Bulluss e outros colaboradores (2006), os ligantes N-doadores otimizam propriedades farmacocinéticas com o aumento da solubilidade aquosa enquanto retém a citotoxicidade proveniente dos cloretos *trans* presentes na estrutura, uma vez que o efeito de dois grupos de saídas na posição *trans* podem conferir notável estabilidade química à estrutura. Além disso, a substituição dos grupos não

abandonares por esses ligante heteroaromáticos promove a ampliação e o incremento da atividade citotóxica desses complexos.

3.5.3.2 Complexos de transplatina (2+) com ligantes de iminoéter

Além dos complexos citados anteriormente, os análogos *trans* com iminoéter como ligantes também apresentaram atividades biológicas promissoras. Os complexos de platina (2+) com o referido ligante, possuem um isomerismo adicional além da já mencionada configuração *cis* e *trans*. Os complexos com iminoéter apresentam o isomerismo adicional no ligante coordenado, uma vez que as estruturas dos iminoéteres, apresentam configurações isoméricas *E* ou *Z* sobre a ligação C=N (Figura 15). Além da isomeria adicional, os complexos *trans* com iminoéter também se mostraram mais fortes dos que os análogos *cis*, despertando interesse na pesquisa dessa classe de compostos como ligantes em compostos de platina (ZHU; ZHOU, 2015).

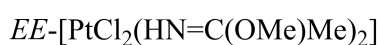
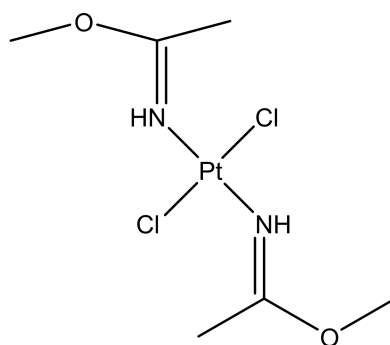
Figura 15: Estruturas da transplatina(2+) com iminoéter na configuração *E* e *Z*.



Fonte: O autor, 2023

O primeiro complexo estudado dessa série com iminoéter que mostrou atividade biológica apontou-se muito promissora devido aos efeitos inibitórios comparáveis aos da cisplatina e por não apresentar resistência cruzada com a cisplatina em células de câncer de ovário, além de manifestar substancial atividade *in vivo* (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016). Esse complexo foi o *EE*-[PtCl₂(HN=C(OMe)Me)₂] (Figura 16), que possui mecanismo de ação semelhante à transplatina, visto que atua monofuncionalmente desenvolvendo ligações cruzadas interfitas (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016).

Figura 16: Estrutura química do complexo de platina *trans* com iminoéter pioneiro a apresentar atividade biológica.



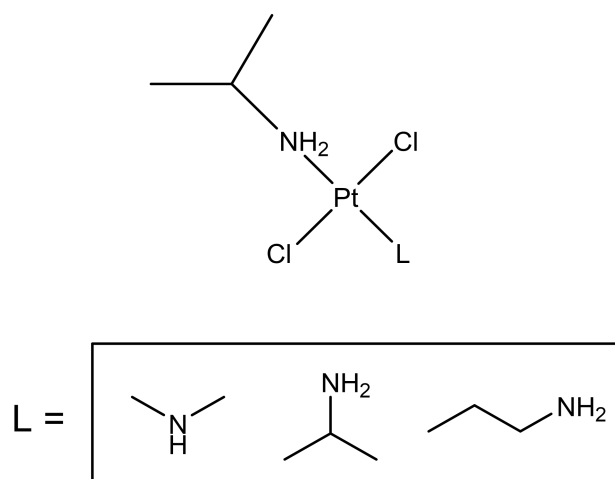
Fonte: JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016 [adaptado].

O complexo $EE-[PtCl_2(HN=C(OMe)Me)_2]$ apresenta alta citotoxicidade, não apresenta resistência cruzada à cisplatina em células de câncer ovariano, como também mostrou-se ativo em células P388 leucêmicas em camundongos (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016).

3.5.3.3 Complexos de transplatina (2+) com ligantes de amina alifática assimétrica

Ainda consoante Johnstone, Suntharalingam e Lippard. (2016), ligantes de aminas alifáticas são empregados para gerar agentes de platina (2+) assimétricos que apresentam considerável citotoxicidade frente às células cancerígenas resistentes à cisplatina. Um exemplo de fórmula genérica desses compostos é o da *trans*- $[PtCl_2(isopropilamina)L]$, no qual L= dimetilamina, propilamina ou isopropilamina (Figura 17). Assim como a classe de fármacos abordada acima, complexos com aminas alifáticas também formam ligações cruzadas interfitas entre guanina e citosina. A capacidade de formar ligações cruzadas entre cadeias durante um curto período de tempo é considerada a principal contribuição para superar a resistência.

Figura 17: Fórmula genérica dos complexos *trans* de platina (2+) com aminas alifáticas assimétricas



Fonte: (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016) [adaptado].

Além disso, as aminas alifáticas fornecem impedimento estérico e modificam a lipofilicidade e a hidrofiliicidade, podendo ocasionar em compostos mais ou menos hidrossolúveis que são preferíveis à promoção de boas propriedades farmacocinéticas, auxiliando na compreensão da importância de tais propriedades no efeito da citotoxicidade, transporte e mecanismo de ação dos complexos *trans* que estão sendo estudados (QUIROGA, 2012; ALMEIDA *et al.*, 2014).

Um exemplo de complexo com amina alifática assimétrica é o *trans*-[PtCl₂(isopropilamina)(dimetilamina)] que forma ligações cruzadas interfitas em um período curto de tempo entre as bases complementares guanina e citosina, conferindo a superação da resistência cruzada à CDDP (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016).

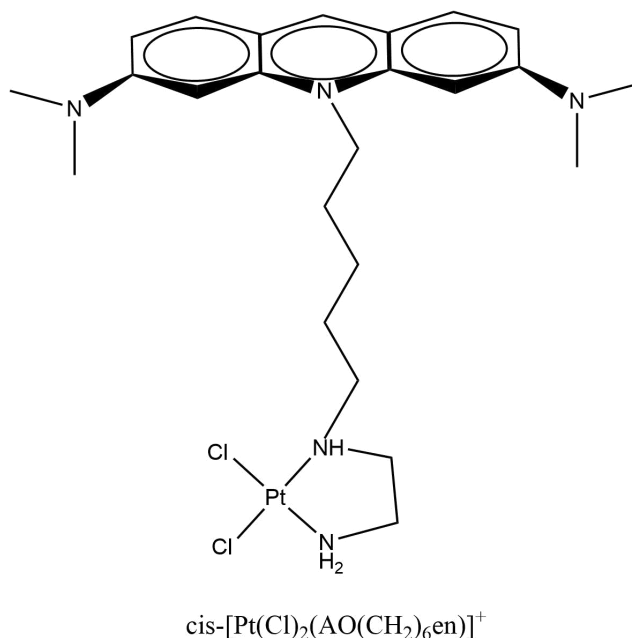
3.6 COMPOSTOS DE PLATINA HÍBRIDOS

Uma nova classe de compostos que têm atraído a atenção de vários pesquisadores é a classe dos compostos híbridos. Fazem parte desse grupo compostos de platina (2+) e (4+) com ligantes que apresentam atividades em sistemas biológicos e medicinais independentes. Isto quer dizer que essa estratégia consiste em utilizar como ligantes, compostos que apresentam atividades biológicas intrínsecas, com o intuito de aprimorar a citotoxicidade da droga e melhorar a atividade antitumoral do complexo (FABIJANKA *et al.*, 2014; ALMEIDA *et al.*, 2014).

Esses complexos bifuncionais foram inicialmente desenvolvidos com o objetivo de que ao coordenar-se com o nDNA formassem complexos que não

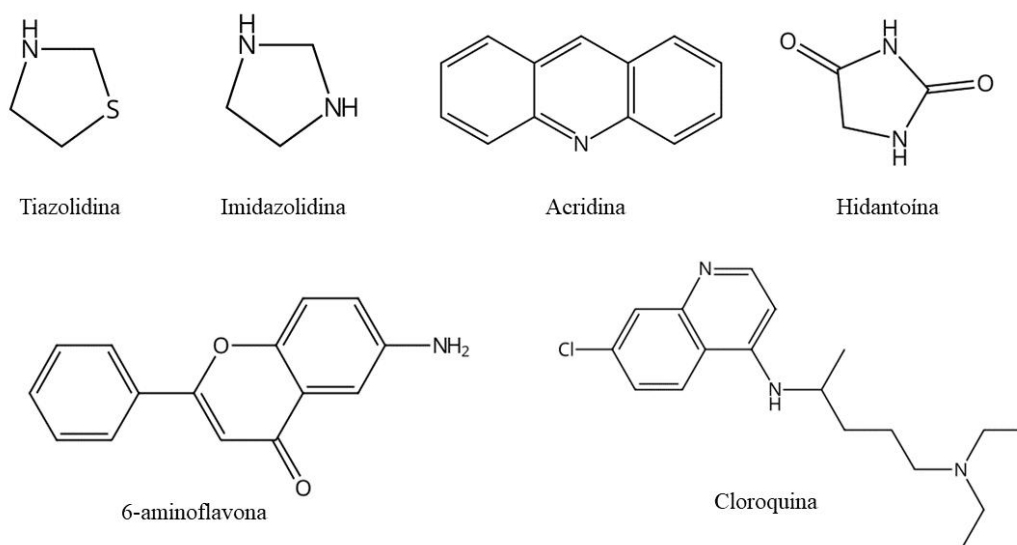
pudessem ser reparados pelos vários mecanismos de reparo associados a lesões no nDNA (DILRUBA; KALAYDA, 2016). O complexo híbrido de platina pioneiro continha a acridina como ligante bioativo e foi desenvolvido e estudado por Lippard e seu grupo na década de 1980 (Figura 18). Esse complexo de acridina demonstrou a mesma seletividade frente ao nDNA que a cisplatina e mostraram-se mais ativos que a cisplatina em linhagens de células de carcinoma ovariano. Os derivados acridínicos por ter sua propriedade de intercalação no nDNA bem definida estão entre os complexos mais estudados (DILRUBA; KALAYDA, 2016; ALMEIDA *et al.*, 2014).

Figura 18: Estrutura química do complexo *cis*-[Pt(Cl)₂(AO(CH₂)₆en)]⁺, entre a platina e acridina.



Fonte: O autor, 2023.

A potencial atividade antitumoral de outros compostos com atividades biológicas conhecidas coordenados a centro platínicos são estudados atualmente; dentre eles pode-se citar os aminoflavonóides, cloroquina, tiazolidina, imidazolidina, hidantoína e carboidratos, que conseguem ser transportados para o meio intracelular com mais facilidade (Figura 19) (ALMEIDA *et al.*, 2014; NAVARRO *et al.*, 2011).

Figura 19: Estruturas de compostos orgânicos com atividade antitumoral.

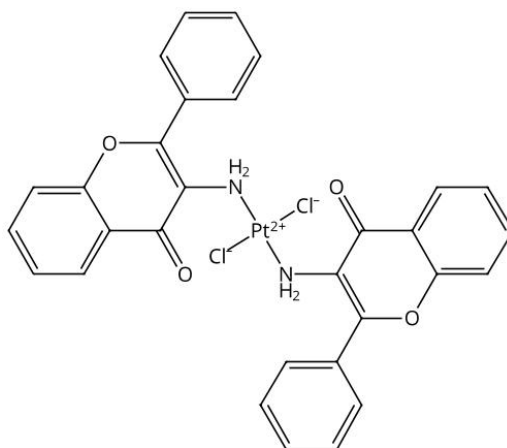
Fonte: CAS SciFinder (2023) [adaptado].

Apesar do primeiro composto híbrido de platina estudado ser estruturalmente relacionado com complexos platínicos (2+) com isomeria *cis*, já se encontra pesquisas realizadas e outras ainda em desenvolvimento que investigam a atividade biológica *in vivo* e *in vitro* de compostos híbridos de platina em complexos com isomeria *trans*.

Nesse contexto, Navarro e seu grupo de pesquisa em 2011, determinaram alta citotoxicidade em complexos híbridos de transplatina com derivados de cloroquina. O complexo *trans*-[Pt(CQ)₂(Cl)₂] apresentou elevada atividade, demonstrando inibição do crescimento células de todas as linhagens celulares testadas (NAVARRO *et al.*, 2011).

Alguns anos depois, em 2014, Fabijanska e colaboradores investigavam a síntese e atividade biológica de complexos transplatínicos com aminoflavonóides. Dessa maneira, chegaram à síntese do *trans*-bis(3-aminoflavono)(dicloroplatina) (2+), ou *trans*-[Pt(3-af)₂Cl₂] (Figura 20), que demonstrou significativa toxicidade em linhagens células murinas (L1210, L1210R, HL-60, HeLa, EJ, EJcisR), além de menor toxicidade às células de defesas (linfócitos) saudáveis do que a cisplatina. Ainda, o complexo apresentou indução apoptótica mais efetiva que a CDDP nas células testadas (FABIJAŃSKA *et al.*, 2014).

Figura 20: Estrutura química do *trans*-bis(3-aminoflavono)(dicloroplatina).



Fonte: CAS SciFinder[®] (2023)

Nesse ínterim, com o intuito de melhorar ainda mais a atividade biológica e a citotoxicidade dos complexos de platina com isomeria *trans*, uma alternativa viável e promissora é a substituição dos grupos abandonadores por compostos biologicamente ativos como pirazinas, pirimidinas, derivados acridínicos, entre outros.

3.7 PROPOSTA DE NOVOS FÁRMACOS PARA A TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA

Nesse sentido, os complexos de platina não clássicos abordados nas seções anteriores apresentam potencialidades para a terapia antineoplásica. A proposta para os novos fármacos é que apresentem maior espectro de atividade antitumoral, melhores técnicas de administração, diminuindo a toxicidade, mas preservando o efeito citotóxico, e menos resistência, como citado anteriormente (ALMEIDA *et al.*, 2014).

Dentre as características esperadas para um fármaco ideal estão: 1) estabilidade suficiente para chegar intacto ao alvo biológico, 2) transporte eficiente na corrente sanguínea, bem como na membrana, 3) pouca reatividade frente a ligações com proteínas e outros possíveis nucleófilos, 4) seletividade entre as células tumorais e as saudáveis e, 5) eficácia contra neoplasmas resistentes à platina e seus derivados em uso (ALMEIDA *et al.*, 2014).

Com o objetivo de promover melhores técnicas de administração, elevadas taxas de absorção do fármaco pelo organismo e redução de toxicidade, algumas

alterações mais comuns são preferíveis como introdução de ligantes com atividade biológica e modificação da solubilidade, optando por grupos abandonadores mais ou menos hidrofóbicos, visto que o aumento da lipofilicidade pode facilitar o transporte através da membrana celular (DILRUBA; KALAYDA, 2016; QUIROGA, 2012).

Um exemplo dessa modificação é a utilização de carboxilatos monodentados de ramificações curtas ou longas como grupos abandonadores; haja vista que o aumento gradual da lipofilicidade permite controlar e especificar melhor a entrada no meio intracelular (ALMEIDA *et al.*, 2014; QUIROGA, 2012). Para os compostos de coordenação de platina (2+) com isomeria *trans*, Almeida e colaboradores (2014) expõem também que melhores resultados foram encontrados com a utilização do grupo formiato.

Embora a transplatina não apresente ótimas propriedades farmacológicas, os complexos platinícos de isomeria *trans* podem contribuir muito positivamente para o aumento das propriedades citotóxicas ao substituir os grupos abandonadores ou não abandonadores por ligantes que aumentam a lipofilicidade ou a hidrofílicoidade do composto, assim como promovem maior estabilidade ao possível fármaco (GUTIÉRREZ-TARRIÑO *et al.*, 2021). Além disso, as características dos ligantes são de alta relevância para o desenvolvimento da potencial droga, tendo em vista que os ligantes desempenham papéis muito importantes para o aumento da citotoxicidade do composto, interferindo não apenas na estabilidade e na lipofilicidade do metabólito, como também no mecanismo de ação e nos tipos de ligações que serão formadas no meio biológico (GUTIÉRREZ-TARRIÑO *et al.*, 2021; OLUSEGUN; REDDY; JAGANYI, 2021). Assim, as características dos ligantes conferem aos complexos propriedades que determinam a suscetibilidade de formar ligações cruzadas do tipo interfitita ou intrafitita; possibilitando a formação de metabólitos e lesões difíceis de serem reparados pelos mecanismos celulares já conhecidos (OLUSEGUN; REDDY; JAGANYI, 2021).

Nesse sentido, Quiroga (2012) e seu grupo de pesquisa apresentaram estudos promissores com complexos de isomeria *trans* que mostraram atividades antitumoral, ao substituir uma amina da transplatina pelo grupo hidroximetil do ligante hidroximetil piridina. Semelhantemente, o grupo ainda constatou que a substituição da amina na estrutura *trans* por um grupo fosfina resultou no contorno da resistência à cisplatina, manifestando elevada citotoxicidade com grupos fosfina de alto

impedimento estérico como o PPh_3 (QUIROGA, 2012). Conforme o autor, esses efeitos foram possíveis devido ao aumento da lipofilicidade dos complexos que teria ajudado a atravessar a membrana citoplasmática nos experimentos *in vitro*.

3.8 COMPLEXOS TRANSPLATÍNICOS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA

Dessarte do que já foi apresentado previamente, esta seção pontua os complexos de platina com isomeria *trans* com atividade biológica.

Além dos já citados *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{piridina})_2]$ e *trans-EE*- $[\text{PtCl}_2(\text{HN}=\text{C}(\text{OMe})\text{Me})_2]$ (Figuras 11 e 15, respectivamente) que apresentam atividade em carcinomas ovarianos e em células leucêmicas P388, respectivamente; destacam-se também a atividade de *trans*-complexos binucleares de platina (2+) no qual as amins (NH_3) são ambas substituídas por ligantes de metilamina, *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{metilamina})_2]$, apresentando potencialidades em células de mamíferos e bacteriana, implicando na possível inibição do ciclo de divisão celular (KASPARKOVA; BRABEC, 2015).

O complexo *trans*- $[\text{PtCl}_2\text{NH}_3(4\text{-hidroximetilpiridina})]$ apresentou elevada citotoxicidade em testes contra células do tipo HL-60 (MARTÍNEZ *et al.*, 2005). Outro complexo que apresenta boa atividade anticâncer *in vitro* contra linhagens de células sem exibir resistência cruzada à cisplatina é o *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{acetanimina})_2]$ (WILSON; LIPPARD, 2014). Além disso, os complexos *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{amidina})_2]$, *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(\text{amidina})]$ e *trans*- $[\text{Pt}(\text{amina})(\text{amidina})_2]\text{Cl}_2$ tiveram suas potencialidades anticancerígenas investigadas e apresentaram boa atividade mesmo em células sensíveis à cisplatina, assim como em linhagens de células resistentes (WILSON; LIPPARD, 2014).

Não obstante, apesar da elevada citotoxicidade de vários complexos transplatínicos, ainda não se tem registro de nenhum fármaco de platina com isomeria *trans* aprovado clinicamente e conseqüentemente, em uso atualmente na terapêutica oncológica. A ausência desse tipo de fármacos pode ser explicada devido às falhas nas próximas etapas dos testes clínicos, que podem ter apresentado alta acumulação da droga no organismo; graves efeitos colaterais, ou até mesmo dificuldades de definir vias de administração adequadas, tendo em vista as propriedades físico-químicas que apresentam, como por exemplo, a baixa solubilidade de alguns complexos transplatínicos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não é possível negar que o câncer é uma das doenças mais temerosas, assim como uma das principais causas de morte no mundo todo. Nesse sentido, devido à agressividade da doença e aos graves efeitos colaterais decorrentes do tratamento da quimioterapia oncológica, potenciais fármacos antineoplásicos são de alto interesse para a indústria farmacêutica. Dessa maneira, a busca por possíveis fármacos antitumorais eficazes que apresentem boas taxas de regressão, leves efeitos colaterais e não apresentem resistência cruzada é incessante.

Nesse contexto, os complexos de platina (2+) com isomeria *trans* são progressivamente mais estudados e mostram-se cada vez mais promissores na redução dos efeitos colaterais dos fármacos, assim como na superação da resistência cruzada às drogas atuais, devido aos complexos *trans* realizarem mecanismos de ação diferentes dos compostos *cis* clinicamente aprovados. As pesquisas nesse ramo crescem exponencialmente, resultando na descoberta de complexos com elevada citotoxicidade e com atividade biológica comparável à cisplatina.

A modificação da lipofilicidade dos complexos transplatínicos a partir da introdução de compostos mais ou menos lipossolúveis, assim como a inserção de ligantes biologicamente ativos para a formação de compostos híbridos de platina com isomeria *trans* retratam as principais estratégias utilizadas para aprimorar a citotoxicidade e consecutiva atividade biológica dos complexos *trans*.

É importante ressaltar que o presente trabalho não aborda todos os complexos de platina (2+) com isomeria *trans* que apresentam atividade biológica e elevada citotoxicidade, escolhendo-se apenas os mais relevantes para proporcionar uma revisão concisa e proficiente. Portanto, em caso de interesse e necessidade para uma pesquisa mais detalhada e minuciosa, vários artigos e publicações estão disponíveis na literatura para fornecer contribuições adicionais sobre o tema nessa área de pesquisa ainda ascendente e tão pertinente.

Por fim, cabe salientar também a significância que essa pesquisa teve na minha formação acadêmica, contribuindo ainda mais para a percepção da importância da pesquisa e da divulgação científica como os pilares para o avanço científico e tecnológico.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, S. M. V. *et al.* Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 3, 2014.

ALMEIDA, V. L. D. *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química nova**, v. 28, p. 118-129, 2005.

ANDRADE, M. D., SILVA, S. R. D. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 60, p. 331-335, 2007.

ARIS, S. M.; FARRELL, N. P. Towards Antitumor Active trans-Platinum Compounds. **European journal of inorganic chemistry**, v. 2009, n. 10, p. 1293-1302, 2009.

BOZTEPE, T.; CASTRO, G. R.; LEON, I. E. Lipid, polymeric, inorganic-based drug delivery applications for platinum-based anticancer drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 605, p. 120788, 2021.

BULLUSS, G. H. *et al.* Compostos de amina planar trans-platina com conjuntos de doadores de ligando [N2O2]: efeitos de grupos de saída carboxilato e impedimento estérico em propriedades químicas e biológicas. **Inorganic chemistry**, v. 45, n. 15, p. 5733-5735, 2006.

CIVETTA, M. T. M., CIVETTA, J. D. Salud pública Méx [online]. v. 53, n. 5, 2011.

INCA. Como surge o câncer. **Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: [Como surge o câncer? — Instituto Nacional de Câncer - INCA](#). Acesso em: 02 fev 2023.

DILRUBA, S., KALAYDA, G. V. Platinum-based drugs: past, present and future. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 77, n. 6, p. 1103-1124, 2016.

NCI. Epigenetic alteration. **National Cancer Institute**. Estados Unidos da América: NCI, 2022. Disponível em: [Definition of epigenetic alteration - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI](#). Acesso em: 02 fev 2023.

INCA. Estatísticas de Câncer. **Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: [Estatísticas de câncer — Instituto Nacional de Câncer - INCA \(www.gov.br\)](#). Acesso em: 28 jan 2023.

INCA. Estimativa. **Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: [Estimativa — Instituto Nacional de Câncer - INCA \(www.gov.br\)](https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/prevencao-e-diagnostico/estimativa). Acesso em: 06 fev 2023.

FABIJANSKA, M. *et al.* Trans-Platinum (II) complex of 3-aminoflavone-synthesis, X-ray crystal structure and biological activities in vitro. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 3, p. 938-947, 2015.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, v. 6, p. 13-18, 2005.

GLOBOCAN. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 12 ago 2023.

GOTTESMAN, M. M. Mechanisms of cancer drug resistance. **Annual review of medicine**, v. 53, n. 1, p. 615-627, 2002.

GUEDES, A. K. J. P. **Síntese, caracterização e potencial antineoplástico de complexo platínico binuclear**. 2017. 82 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

GUTIÉRREZ-TARRIÑO, S. *et al.* Synthesis, characterization and antiproliferative evaluation of Pt (II) and Pd (II) complexes with a thiazine-pyridine derivative ligand. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 5, p. 395, 2021.

INCA. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. **Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: [INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025 — Instituto Nacional de Câncer - INCA \(www.gov.br\)](https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/prevencao-e-diagnostico/estimativa). Acesso em: 06 fev 2023.

JEON, J. *et al.* Revisiting platinum-based anticancer drugs to overcome gliomas. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 10, p. 5111, 2021.

JIN, S.; GUO, Y.; GUO, Z.; WANG, X. Monofunctional platinum (II) anticancer agents. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 2, p. 133, 2021.

JOHNSTONE, T. C., SUNTHARALINGAM, K., LIPPARD, S. J. (2016). The next generation of platinum drugs: targeted Pt (II) agents, nanoparticle delivery, and Pt (IV) prodrugs. **Chemical reviews**, v. 116, n. 5, p. 3436-3486, 2016.

KASPARKOVA, J.; BRABEC, V. Effects of antitumor derivatives of ineffective transplatin on bacterial cells: Is DNA a pharmacological target? **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 153, p. 206-210, 2015.

KAUFFMAN, G. B.; COWAN, D. O. Potassium Tetrachloroplatinate (II). **Inorganic Synthesis**, v. 7, p. 240, 1963.

KISHIMOTO, T. *et al.* Different effects of cisplatin and transplatin on the higher-order structure of DNA and gene expression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 1, p. 34, 2019.

LAPLANT, K.; LOUZON P. Anticâncer. *In*: WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T.A. **Farmacologia Ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 587-617.

MCGOWAN, G.; PARSONS, S.; SADLER, P. J. Contrasting chemistry of cis- and trans-platinum (II) diamine anticancer compounds: Hydrolysis studies of picoline complexes. **Inorganic chemistry**, v. 44, n. 21, p. 7459-7467, 2005.

MOREIRA, W. Revisão de literatura e desenvolvimento científico: conceitos e estratégias para confecção. **Ângulo**, v. 1, n. 1, p. 21-30, 2004.

NAVARRO, M. *et al.* Synthesis, characterization and biological activity of trans-platinum (II) complexes with chloroquine. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, n. 12, p. 1684-1691, 2011.

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de platina (II) na terapia do câncer. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 196-209, 2011.

INCA. O que é câncer? **Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 01 fev 2023.

PIZARRO, A. M. *et al.* Hydrolysis triggers oxidation of a trans diamine platinum (II) anticancer complex. **Angewandte Chemie**, v. 115, n. 43, p. 5497-5500, 2003.

QUIROGA, A. G. Understanding trans platinum complexes as potential antitumor drugs beyond targeting DNA. **Journal of inorganic Biochemistry**, v. 114, p. 106-112, 2012.

ROCHA, C. R. R. *et al.* DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship. **Clinics**, v. 73, p. 1-10, 2018.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; 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.

ROSENBERG, B. *et al.* V. H. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. **Nature**, v. 222, n. 5191, p. 385-386, 1969.

SILVA, R. G. *et al.* Recuperação de rejeitos laboratoriais de platina: uma alternativa simples, econômica e com alto rendimento. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 3, p. 1-10, 2020.

SILVA, R. G., SILVA, W. E., BELIAN, M. F. Quimioterápicos Antineoplásicos à Base de Platina Sob a Luz da Biologia Evolutiva. **Revista Virtual de Química**, v. 10, p. 1140, 2018.

NCI. The Genetics of Cancer. **National Cancer Institute**. Estados Unidos da América: NCI, 2022. Disponível em: [The Genetics of Cancer - NCI](#). Acesso em: 02 fev 2023.

WANG, Z.; ZHU, G. DNA Damage Repair Pathways and Repair of Cisplatin-Induced DNA Damage. **Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering**, [s.n.], p. 1-8, 2018.

What is cancer? **National Cancer Institute**. Estados Unidos da América: NCI, 2021. Disponível em: [What Is Cancer? - NCI](#). Acesso em: 10 set 2022.

WILSON, J. J.; LIPPARD, S. J. Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes. **Chemical reviews**, v. 114, n. 8, p. 4470-4495, 2014.

ZHONG, Y. *et al.* Targeting drug delivery system for platinum (IV)-Based antitumor complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 194, p. 112229, 2020.

ZHU, M.; ZHOU, L. Theoretical study on the mechanism of reaction of novel iminoether-containing Pt (II) anticancer drugs with biological targets. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1051, p. 24-34, 2015.