



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
COORDENAÇÃO DO CURSO DE
LICENCIATURA EM QUÍMICA



MIRELLA HENRIQUE MEIRA DA SILVA

COMPOSTOS DE PLATINA (II) NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA (1998 A 2019)

Recife – 2019

COMPOSTOS DE PLATINA (II) NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA (1998 A 2019)

Monografia apresentada como pré-requisito à conclusão do curso de Licenciatura Plena em Química, pela Universidade Federal Rural de Pernambuco, tendo como orientador o Professor Wagner Eduardo da Silva.

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)

- S586c Silva, Mirella Henrique Meira da
COMPOSTOS DE PLATINA (II) NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA (1998 A 2019); COMPOSTOS DE PLATINA (II) NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA (1998 A 2019) / Mirella Henrique Meira da Silva. - 2019.
47 f. : il.
- Orientador: Wagner Eduardo da Silva.
Coorientador: Monica Freire Belian.
Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em Química, Recife, 2023.
1. Platina. 2. Câncer. 3. DNA Nuclear. I. Silva, Wagner Eduardo da, orient. II. Belian, Monica Freire, coorient. III. Título

MIRELLA HENRIQUE MEIRA DA SILVA

COMPOSTOS DE PLATINA (II) NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA (1998 A 2019)

Monografia apresentada à coordenação do
Curso de Licenciatura Plena em Química, da
Universidade Federal Rural de Pernambuco,
como parte das exigências para obtenção do
título de Licenciado em Química.

Aprovada em: 19 / 07/ 2019

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Wagner Eduardo da Silva
(Orientador)

Prof.^a Dr.^a Mônica Freire Belian
(1º Examinador)

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho
(2º Examinador)

AGRADECIMENTOS

A Deus por mais uma etapa concluída da minha vida, pela força, todas as bênçãos concedidas e conquistas alcançadas.

Aos meus pais Luiz e Lucinha pelo incentivo, investimento e apoio incondicional. Sem vocês nada disso seria possível.

Aos meus irmãos Lucas, Mikeias e Lais pelos conselhos, caronas, por desde sempre me incentivarem a ser uma pessoa melhor.

Aos meus amigos de infância Daniele, Tahuan, Sayara, Priscila, Larissa e Hísla por sempre estarem presentes na minha vida e pelos momentos felizes compartilhados.

A Lindaineiz e Elmo pela amizade, risadas, dramas compartilhados e por todos os momentos que não mediram esforços para me ajudar.

Ao meu orientador Prof. Dr. Wagner Eduardo da Silva pela paciência e ensinamentos que contribuíram de forma significativa para meu conhecimento durante toda pesquisa e elaboração deste trabalho.

A Amanda Jordão, pelo tempo disponibilizado e carinho para me ajudar no desenvolvimento deste trabalho, mesmo com suas responsabilidades acadêmicas e pessoais.

A todos do laboratório de Análise Química, Inorgânica e Sensores (LAQIS) em especial Hitala, Maysa, Rômulo, Arthur, Thayná, Reobe, Gabrielly, Nattany, Lidiane, Amanda, Carol, José, Gabriel e Renê por todos os momentos compartilhados, e auxílio nas dúvidas no laboratório e monografia.

Ao grupo baiacus transplantados composto por mim e pelos meus colegas de classe Maysa, Matheus, Hitala, Rômulo e Thaynan pelos inúmeros momentos de felicidade, de ajuda mútua, incentivo, conselhos, que tornaram o curso mais leve e feliz.

A mim mesma, por nunca ter desistido e sempre manter de pé a paixão pela área da licenciatura.

RESUMO

O objetivo deste trabalho é apresentar um panorama das principais produções científicas acerca do uso de compostos à base de Platina no tratamento anticâncer, por meio de uma revisão bibliográfica que busca abranger um recorte temporal da década de 1990 até 2019. Para tanto, buscou-se eleger artigos de grande impacto na literatura, escritos também em revistas renomadas nas mais diversas áreas científicas, como a Química, Oncologia, Biomedicina, etc. As leituras feitas em dezenas de artigos demonstraram que a literatura sobre este tema pode ser dividida em quatro partes: 1. Os trabalhos pioneiros entre a década de 1960 e 1990; 2. Um período marcado pela consolidação dos procedimentos à base de platina no desenvolvimento da literatura médica; 3. A década de 2000 marcada pelo alargamento dos tratamentos e sua ligação com outros tipos de compostos e, por fim, 4. Que, desde 2010 até o final desta década, é marcada pelas severas críticas feitas ao processo. Com efeito, esta pesquisa demonstra que o tratamento à base de Platina é uma questão de suma importância para ser considerado pela comunidade científica, a qual deve, conscientemente, voltar-se para o desenvolvimento de processos oncológicos menos tóxicos e mais eficientes.

Palavras-chave: Platina, Câncer, DNA nuclear.

ABSTRACT

The aim of this work is to present an overview of the main scientific productions about the use of Platinum compounds in anticancer treatment, through a bibliographical review that seeks to cover a temporal cut from the 1990s until 2019s. Choosing articles of great impact in the literature, also written in renowned magazines in the most diverse scientific areas, such as Chemistry, Oncology, Biomedicine, etc. The readings made in dozens of articles showed that the literature on this theme can be divided into four parts: 1. The pioneering works between the 1960s and 1990s; 2. A period marked by the consolidation of platinum-based procedures in the development of medical literature; 3. The decade of 2000 marked by the broadening of treatments and their connection with other types of compounds and, finally, 4. That, from 2010 until the end of this decade, is marked by the severe criticisms made to the process. Indeed, this research demonstrates that platinum-based treatment is a very important question to be considered by the scientific community, which must, consciously, turn to development of oncological processes less toxic and more efficient.

Keywords: Platinum, Cancer, nuclear DNA.

Índice de figuras

FIGURA 1: Esquema do processo de carcinogênese com suas três etapas	9
FIGURA 2: Ilustração do processo de metástase de um tumor.....	9
FIGURA 3: Estrutura da cisplatina	12
FIGURA 4: Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula e sua posterior ligação com o DNA no núcleo	14
FIGURA 5: Estrutura química da Carboplatina	15
FIGURA 6: estrutura química da Nedaplatina	16
FIGURA 7: Estrutura química da Oxaliplatina.....	17
FIGURA 8: Estrutura química da Lobaplatina	18
FIGURA 9: Estrutura química da Heptaplatina.....	19

Lista de Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATP11B	ATPase transportadora de fosfolipídeos
CBDCA	Carboplatina
CDDP	Cis-diaminodicloroplatina
DACH	Diaminociclohexano
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos
GSH	Glutathiona
nDNA	Ácido desoxirribonucleico nuclear
kJ/mol	Um quilojoule por mol
pH	Potencial Hidrogeniônico
RNA	Ácido ribonucleico

Sumário

1. Introdução	6
2. Processo de Carcinogênese	8
3. Tratamento de Neoplasias	10
4. A Platina e seus complexos	11
5. Uma Revisão Bibliográfica do uso de Compostos de Platina no tratamento anticâncer	19
5.1 Antes da década de 1990: estudos pioneiros	19
5.2 Década 1990: sínteses e consolidação	23
5.3 Década de 2000: alargamento da complexidade	28
5.4 De 2010 a 2017: Entre os limites e as esperanças	34
6. Considerações Finais	39
Referências	40

1. Introdução

De maneira geral, o câncer pode ser entendido como um termo genérico que abrange o evento da produção de células mutantes, fazendo com que o tecido acometido por tal anomalia, perca sua funcionalidade normal. A palavra “câncer”, Advinda do latim “cancro”, sinaliza popularmente uma enfermidade terrível, uma vez que sua ocorrência está atrelada ao número de óbitos de milhares de pessoas por ano. No que se refere a algumas pesquisas, haverá um aumento para 20 milhões do número total de mortes em 2025 (STEWART & WILD, 2014).

Está claro que os modos modernos de sociabilidade são responsáveis pela explosão de casos de câncer em um mundo marcado por hábitos alimentares insalubres, tabagismo, alcoolismo, radiação de vários níveis que se associam às predisposições genéticas para compor um cenário sobremodo dramático. Percebe-se que quanto à disposição da enfermidade para os sexos, tem-se especificidades entre as quais podemos destacar o câncer de próstata como o mais comum entre os homens, ao passo que o de mama é o mais incidente sobre a população feminina.¹

Não obstante os números desafiadores, a ciência avança no tratamento contra o câncer, principalmente, a partir da segunda metade do século passado, cujas as três principais modalidades de tratamento oncológico (i) intervenção cirúrgica, (ii) radioterapia e (iii) quimioterapia, ganharam sofisticação em um processo de integração interdisciplinar entre Biomedicina, Química, Genética, Oncologia, etc.

Se o processo cirúrgico pressupõe a retirada do tecido e a radioterapia está centrada no uso de processos ionizantes, no intuito de interromper a multiplicação celular anômala, a quimioterapia é o procedimento clínico oncológico mais difundido, caracterizando-se pelo uso de compostos de diversas naturezas (orgânicos ou inorgânicos) e funcionalidades (ciclo celular-específicos ou ciclo celular não-específicos), agindo como agente antimitótico, o qual inibe a expansão clonal das células cancerígenas. Especificamente, quanto aos complexos de platina que será o tema central desta monografia, sua ação como quimioterápico caracteriza-se na

¹ SANTOS, O. M. **Estimativa 2018**: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/15-resenha-estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf. Acesso em: 14 jan. 2019.

inibição da síntese do DNA nuclear (BERALDO, 2004, p. 461), uma vez que, dos 78 tratamentos utilizados na quimioterapia, 32 são com cisplatina (SWEETMAN, 2007).

A partir do descobrimento da atividade antitumoral da cisplatina, ainda na segunda metade do século passado, diversos compostos inorgânicos ou organometálicos vêm sendo estudados, os quais possuem ações antineoplásicas satisfatórias e com menores efeitos colaterais no organismo do paciente (GÖSCHL *et al*, 2017).

Desde os estudos do professor *Rosenberg Barnett*, ainda na década de 1960, há uma apresentação pública enorme, até a época, dos compostos de platina e isto criou uma enorme literatura, que envolve diversas áreas do conhecimento. Sendo assim, este trabalho visa a realização de uma revisão da literatura a respeito do que os periódicos relatam sobre o uso de compostos à base de Platina no tratamento do câncer entre os anos de 1990 e 2016, não sendo considerada uma revisão bibliográfica totalizante, mas uma pesquisa que tem o intuito de abrangência panorâmica acerca da formação desta literatura.

Para tanto, o trabalho terá como seção seguinte o processo de carcinogênese e será sucedido de uma discussão geral sobre o tratamento de neoplasias malignas, apresentando uma ligeira introdução sobre os compostos, cuja revisão da literatura, será dividida em três partes, sendo uma parte dedicada ao pioneirismo da década de 1950 à de 1990, seguida por duas subseções para cada uma das décadas seguintes.

2. Processo de Carcinogênese

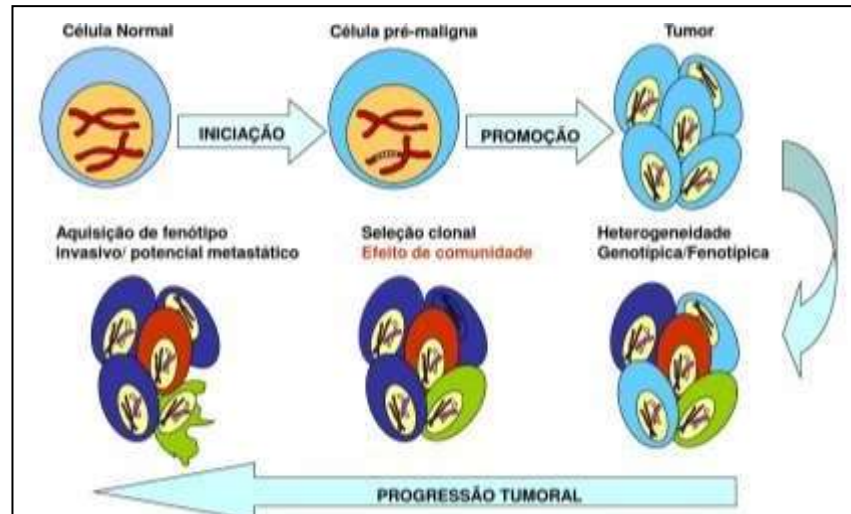
A carcinogênese ou oncogênese se refere à formação do câncer quando uma célula saudável é convertida em célula maligna por meio de agentes indutores chamados *carcinógenos* (LOUREIRO, 2002). Tais agentes podem ser ambientais, químicos, hormonais, radioativos e virais (CONTRAN *et al.*, 2000).

Os efeitos cumulativos de diferentes agentes cancerígenos ou carcinógenos são os responsáveis pelos três estágios da carcinogênese: (i) a iniciação, (ii) a promoção e (iii) a progressão. A iniciação é causada por uma alteração irreversível do DNA nuclear (nDNA) quando este é exposto a agentes carcinógenos. Nesse estágio, ainda não é possível detectar clinicamente um tumor, pois as células se encontram somente “preparadas” para a ação do segundo grupo de agentes que atuará no próximo estágio. Dessa forma, mecanismos de reparo para detectar, corrigir e eliminar células que tenham nDNA modificado (por apoptose, por exemplo) são fatores decisivos para que não haja a iniciação. A fase posterior é a promoção, que, por sua vez, realiza uma seleção e as células iniciadas sofrem o efeito de agentes classificados como oncopromotores.

Assim sendo, a célula iniciada é transformada em célula maligna de forma lenta e a uma contínua exposição a agentes cancerígenos promotores como, por exemplo, componentes da alimentação e exposição excessiva a hormônios. Em muitos casos, quando suspenso o contato direto com esses agentes, o processo promocional pode ser interrompido.

No último estágio, a progressão, as células malignas, inicia a duplicação descontrolada e irreversivelmente, e é nesse estágio que o câncer já está instalado, de modo que se tem as manifestações clínicas da doença. Dessa forma, a figura 1, abaixo, ilustra o processo de carcinogênese à partir de uma célula normal que sofreu uma lesão gênica.

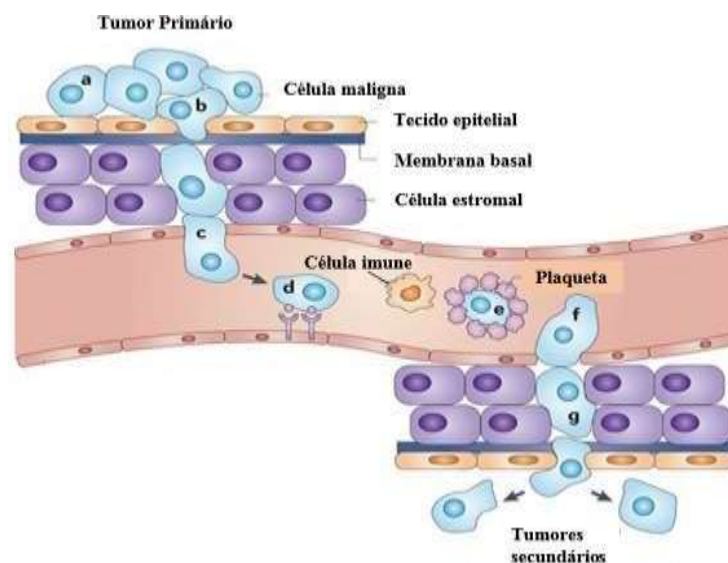
FIGURA 1 – Esquema do processo de carcinogênese com suas três etapas.



Fonte: [https://issuu.com/patologiageralfmusp/docs/mpt0448 - neoplasias - aula1](https://issuu.com/patologiageralfmusp/docs/mpt0448_-_neoplasias_-_aula1) acesso em 25/06/2019

Quando não há o diagnóstico inicial do câncer, o mesmo pode evoluir e até mesmo apresentar o fenômeno da metástase, o qual consiste em células malignas que se espalham para diferentes partes do corpo, transferindo e formando massas tumorais vizinhos ou distantes do sítio primário. Em casos muito avançados dessa manifestação fenotípica, as chances de cura são mínimas, pois o prognóstico torna-se mais difícil. Neste sentido, a figura 2 esquematiza o processo de metástase de uma massa tumoral.

FIGURA 2 – Ilustração do processo de metástase de um tumor.



Fonte: *Treating metastatic cancer with nanotechnology*, 2012(adaptado).

3. Tratamento de Neoplasias Malignas

Quando nos referimos ao tratamento do câncer, os agentes químicos envolvidos nesse processo são chamados de *antineoplásicos*, que consistem em medicamentos utilizados para destruir neoplasmas malignos (tumores) – ou massas de células malignas – e preservar as normais. Entretanto, a maioria das técnicas de tratamento do câncer não diferenciam as células neoplásicas malignas, que possuem uma divisão celular rápida, de outras células, nesse caso, normais e que também desenvolvem rapidamente, como, por exemplo: os folículos capilares, o epitélio intestinal, células do sistema imunológico. Dessa forma, a ação inespecífica dos quimioterápicos em outras células compromete, então, o seu comportamento normal, sobressaindo assim, tanto para a quimioterapia como na radioterapia, a ocorrência de vários efeitos colaterais (ALMEIDA et. al., 2015).

A radioterapia é a técnica que utiliza de radiações ionizantes com o objetivo de combater (bloquear) algum fator bioquímico responsável pela multiplicação de células malignas (bloqueio da mitose), acarretando assim a morte celular programada ou apoptose. O tratamento radioterápico pode ser utilizado com dois objetivos principais: curativo ou paliativo, e, assim, a dosagem de aplicação pode variar de acordo com a extensão e a localização do tumor, da avaliação médica e do estado de saúde do paciente².

A quimioterapia, por sua vez, refere-se ao tratamento de algumas doenças por substâncias químicas que afetam o funcionamento celular e não exclusivamente a bioquímica da divisão celular presente no câncer. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de *quimioterapia antineoplásica* e é realizada por meio de medicamentos que podem ser aplicados dos seguintes modos:

- **Via oral:** o paciente ingere o medicamento na forma de comprimidos, cápsulas e líquidos pela boca.
- **Intravenosa:** a medicação é aplicada diretamente na veia ou por meio de cateter, na forma de injeções ou dentro do soro.
- **Intramuscular:** a medicação é aplicada por meio de injeções no músculo.

² MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Bases do tratamento do câncer.** Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/acoes_cap6.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2019

- **Subcutânea:** a medicação é aplicada por injeções por baixo da pele.
- **Intracranial** (pela espinha dorsal): menos frequente, podendo ser aplicada no liquor (líquido da espinha) pelo próprio médico ou no centro cirúrgico.

Tópico: o medicamento (líquido ou pomada) é aplicado na região afetada

4. A Platina e seus complexos

A Platina é um dos mais importantes elementos químicos com alto valor comercial agregado, uma vez que, este metal nobre, é utilizado desde a Alta Antiguidade e, no mundo moderno, ocupando um papel importante na geopolítica desde a Colonização Europeia, que viam o minério como um produto de forte poder de venda. Sabendo-se que a África do Sul é a maior produtora do minério e possui mais de 75% das jazidas mundiais, a Platina é um metal tão nobre quanto raro.

Este elemento possui uma massa específica de $21,45 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ($20 \text{ }^\circ\text{C}$), seu ponto de fusão é $1768,2 \text{ }^\circ\text{C}$ e ebulição de $3825 \text{ }^\circ\text{C}$, apresentam uma energia de fusão de $19,6 \text{ kJ/mol}$ e de vaporização de 510 kJ/mol . (LIDE, 2009). Adjunto a essas características, a Platina (com símbolo químico "Pt") possui uma larga utilização nas mais diversas atividades, desde a construção de componentes eletrônicos ao tratamento de tumores.

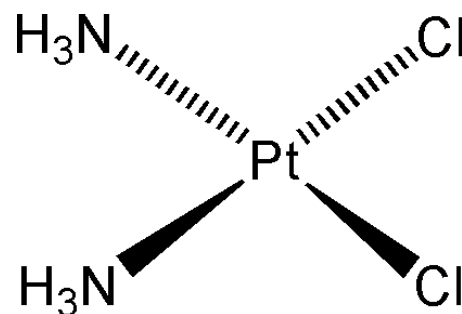
Conforme o estudo específico da bibliografia irá demonstrar a seguir, a história da platina no tratamento do câncer teve início em 1963, no departamento de Biofísica da Universidade do Estado do Michigan (EUA), quando *Barnett Rosenberg*, junto a seu técnico, de *Loretta Van Camp*, examinaram os efeitos na divisão de uma cultura de bactéria do tipo *Escherichia coli* quando aplicado a elas um campo elétrico. Eles observaram que, a partir do campo gerado, as bactérias tinham a sua divisão mitótica inibida, mas o crescimento celular permanecia.

Era sabido que, alguns agentes físicos e químicos que poderiam desencadear tal situação, como radiação ultravioleta, controle de pH e temperatura, e concentração de magnésio presente no meio de cultura; e, assim, realizaram diversos testes para eliminar esses possíveis interferentes. Perceberam, ao final, que nenhum desses influenciava no processo. Deduziram, então, que a divisão celular poderia ser afetada pelo componente magnético de um campo.

Com a ajuda do químico *Thomas Krigas*, observou-se que, uma vez que nos experimentos foram utilizados dois eletrodos de platina para gerar o campo, o fenômeno verificado se dava, então, aos produtos de hidrólise de platina formado pelos eletrodos, que se dissolvia sob a forma de complexos de platina II.³ Tal composto já era conhecido desde muito tempo e comumente projetado como sal de Peyrone, nome dado pelo químico *Michele Peyrone* [1813-1883] que o preparou pela primeira vez em 1845.

A cisplatina, $cis-[PtCl_2(NH_3)_2]$, também conhecida como *cis*-diaminodichloroplatina (II), é uma das drogas antitumorais atualmente mais utilizadas no tratamento de câncer testicular, de ovário, cabeça, bexiga, pescoço, pulmão e câncer do colo do útero (*Wheate et al*, 2004). Trata-se de um complexo Pt (II) plano quadrático com duas ligações inertes de Pt-N e dois ligações Pt-Cl relativamente instáveis. O caráter eletrofílico do íon central permite que a *cis*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$, após entrar na célula, reaja com grupos nucleofílicos dos componentes celulares, conforme a figura abaixo:

FIGURA 3 - Estrutura da cisplatina.



Fonte: Própria

Em 1968, *Van Camp* testou os complexos de Platina sintetizados até a época, $cis-[Pt(NH_3)_2Cl_2]$, $cis-[Pt(NH_3)_2Cl_2]$, $[Pt(NH_2CH_2CH_2NH_2)Cl_2]$ e $[Pt(NH_2CH_2CH_2NH_2)Cl_4]$, que apresentavam atividade antitumoral, em camundongos com tumores sólidos implantados do tipo sarcoma 180. Foram aplicadas nos animais

³ LIPPERT, Bernhard. **Cisplatin Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug**. Zürich: V HCA Verlag Helvetica Chimica Acta, 1999.

entre 0 e 5 mL de solução salina tamponada de cada uma dos compostos, sendo a maior atividade observada no composto cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂] em 63 a 100% dos animais, na qual em um dos casos chegou a 100% de cura.

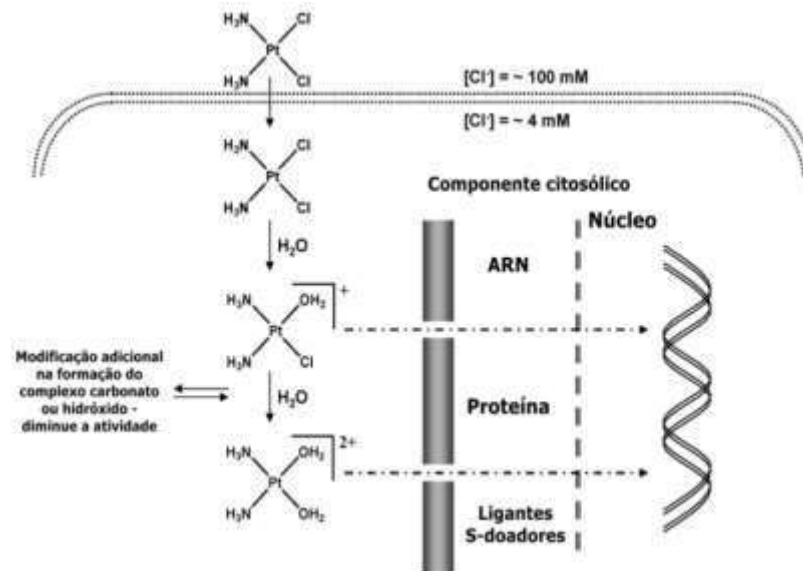
Posteriormente, essa potente atividade antitumoral da cisplatina foi avaliada pelo Instituto Nacional do Câncer, permitindo que vários ensaios clínicos fossem realizados a partir do ano 1971. Mas, somente em 1978 tornou-se disponível para a terapia oncológica geral, momento quando foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) com o nome de Platinol®, Bristol- Myers Squibb, primeiro no Canadá e pouco depois nos Estados Unidos, seguido pelo resto do mundo⁴, inclusive no Brasil, com nome de platinol® e neoplatina®.

Segundo a literatura, o mecanismo de ação da cisplatina ao nDNA consiste em uma substituição dos ligantes cloretos pelos átomos N7 das bases nitrogenadas guanina (GpG) ou adenina (GpA), sendo este último utilizado em menor quantidade⁵. Uma vez no meio intracelular, a cisplatina também pode interagir com compostos presentes no citoplasma, tal como proteínas, ligantes doadores de enxofre (glutathione) e RNA (Ribonucleic Acid), entre outros, e esse processo ocorre em sistemas biológicos no qual a concentração de íon cloreto é baixa, aproximadamente 4mM.

FIGURA 4 – Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula e sua posterior ligação com o nDNA no núcleo.

⁴ Monneret, C. (2011). Platinum anticancer drugs. From serendipity to rational design. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, vol 69, n 6, p 286–295 .

⁵ Kozelka, J., Legendre, F., Reeder, F., & Chottard, J.-C. (1999). Kinetic aspects of interactions between DNA and platinum complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, vol 190-192, p 61–82



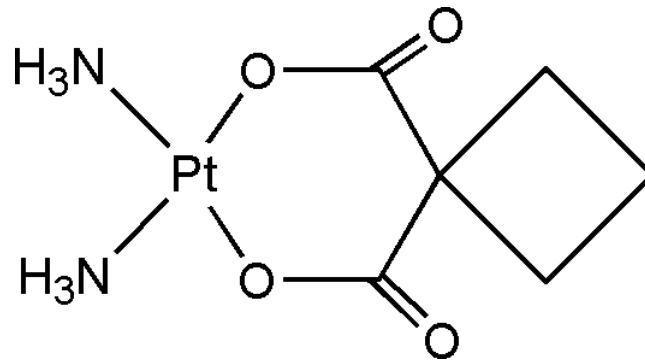
Fonte: adaptado de JUNG; LIPPARD, 2007.

Entre os muitos análogos de cisplatina que foram sintetizados, a carboplatina foi o segundo medicamento a ser aprovado, inicialmente em 1985, no Reino Unido e no Canadá, e, posteriormente, nos Estados Unidos, em 1998, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o uso no tratamento quimioterápico do câncer (Wexselblatt, 2012).

A carboplatina (dicarboxilato de cis-diamina-1,10-ciclobutano platina II) – CBDCA, embora possua o mecanismo de reação com o nDNA semelhante com o da cisplatina, é considerado um fármaco menos tóxico que esse último em dosagens padrão. Entretanto, para obter os níveis de platinação equivalentes à cisplatina, são necessárias concentrações de CBDCA em aproximadamente duas ordens de magnitude.

A baixa toxicidade característica desse composto se dá pela presença de um ligante dicarboxilato bidentado, como seu grupo de saída, a saber: 1,1-ciclobutanedicarboxilato, figura 10, considerado menos lábil que os cloretos da CDDP, resultando em diferentes farmacocinéticas. Essa maior estabilidade concede mais tempo para que o medicamento atinja o alvo desejado, com tempo de meia-vida de retenção de 30h da Carboplatina, em comparação com 1,5 e 3,6 h para cisplatina.

FIGURA 5 – Estrutura química da Carboplatina



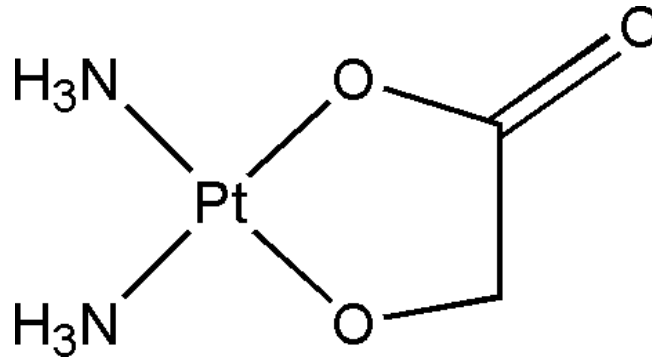
Fonte: Própria

Atualmente, a carboplatina é usada, principalmente, no tratamento do câncer de ovário, neste caso em preferência à cisplatina, mas também encontrou uso no tratamento de retinoblastomas, neuroblastomas, nefroblastomas e tumores cerebrais, bem como câncer de cabeça e pescoço, colo do útero, testículos, endométrio, mama, pulmão e bexiga. Embora resulte em um composto menos reativo com efeitos colaterais consideravelmente diminuídos, a carboplatina apresenta como principal desvantagem no seu uso clínico o efeito mielossupressor, especialmente neutropenia, que aumenta os riscos de infecção por infecções.

Já a Nedaplatina (diamina (1,2- (O, O') -2-hidroxiacetato) -Pt (II) é outro composto de segunda geração, análogo da cisplatina, que também foi desenvolvido e aprovado no Japão, desde 1995, com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais da cisplatina, mantendo a mesma eficácia. Atualmente, é comercializado no Japão como aqupla® pela Shionogi Pharmaceuticals, sendo utilizado para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço ⁶, pulmão, testicular ovário, cervical, e câncer de pulmão de não-pequenas células, além disso, ensaios clínicos estão sendo realizados para o uso da nedaplatina em combinação com outros medicamentos contra vários tipos de câncer.

A nedaplatina interage, principalmente, com o nDNA por meio de ligações cruzadas e, do contrário à cisplatina, tem baixa afinidade por proteínas. Também reage com GSH e metalotioneínas em pequena quantidade devido à presença anel que impede a ligação ao núcleo de platina.

⁶ Trudu, F., Amato, F., Vañhara, P., Pivetta, T., Peña-Méndez, E. M., & Havel, J. (2015). Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives. **Journal of Applied Biomedicine**, vol 13, n 2, p 79-103.

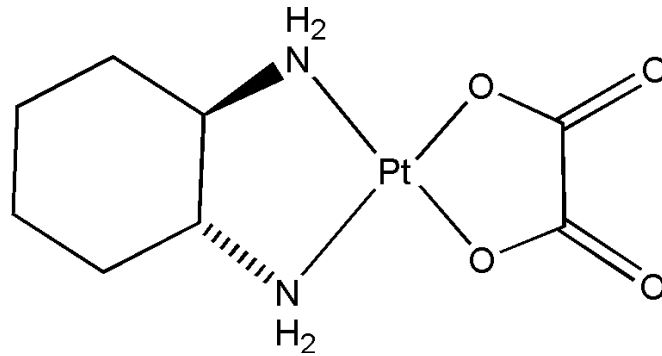
FIGURA 6– estrutura química da Nedaplatina.

Fonte: Própria

Sua estrutura química apresenta dois amoníacos e um ligante glicolato que forma um anel de cinco membros com o íon de platina. A nedaplatina interage, principalmente, com o nDNA por meio de ligações cruzadas e, do contrário à cisplatina, tem baixa afinidade por proteínas. Também reage com GSH e metalotioneínas em pequena quantidade devido à presença anel que impede a ligação ao núcleo de platina.

A oxaliplatina (1R, 2R-diaminociclohexano-oxalato Pt (II)) também faz parte dos fármacos de segunda geração, análogos à cisplatina, com a diferença compreendida em um ligante estável diaminociclohexano – DACH (em vez de dois monodentados ligantes de amina) e um grupo de saída oxalato.

FIGURA 7 – Estrutura química da Oxaliplatina.



Fonte: Própria

Primeiro sintetizada por Y. Kidani, no Japão, em 1976, depois desenvolvida na França, em 1996, sob o nome Eloxatin, posteriormente vendida no resto da Europa, em 1999, e nos Estados Unidos, em 2002 –nesse último caso aprovada pela FDA. A droga tornou-se o primeiro composto à base de platina que tem eficácia marcada no câncer colorretal quando administrado com 5-fluorouracil e leucovorina (5FU / LV), uma combinação conhecida como Folfox.

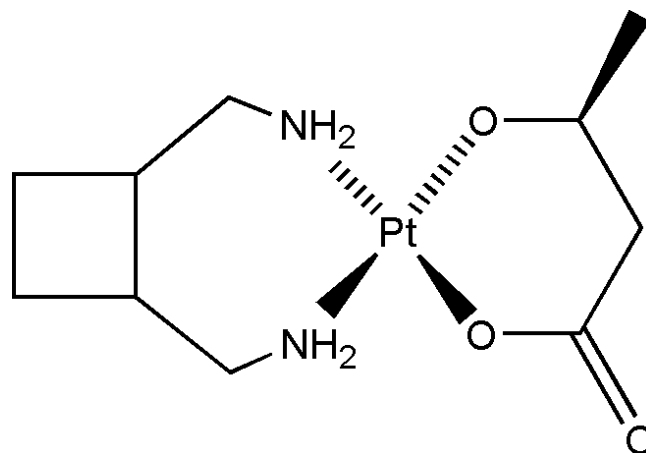
Assim como a cisplatina, para que o mecanismo de reação com o nDNA ocorra, o composto deve ser hidrolisado para formar espécies reativas do tipo (1,2-DACH diaqua platina (II) (*cis*- [Pt (RRDACH)H₂O]₂]²⁺), e, ainda que seja um processo mais lento que a hidrólise da *cis*-[Pt(Cl)₂(NH₃)₂], ele é facilitado pelos íons HCO₃⁻ e H₂PO₄. Além disso, a reação também se dá por alquilação, como na CDDP, por meio de ligações cruzadas intrafitas entre duas bases adjacentes de guanina d (GpG) ou duas bases adjacentes guanina-adenina d (GpA). Os adutos formados entre nDNA-DACH são mais volumosos e hidrofóbicos do que a cisplatina e o análogo carboplatina. Ocupam grande parte do sulco principal do nDNA, sendo isso a característica principal de uma ação citotóxica altamente relevante desse composto quando comparado aos outros compostos de platina.

A oxaliplatina torna-se mais tolerável que a cisplatina, particularmente em termos de toxicidade renal, mas exibe um padrão característico de neurotoxicidade. Essa toxicidade, cujo início pode ocorrer imediatamente após infusão, é caracterizada por *parestesia*, *fasciculações* e *espasmos musculares*. Tais sintomas podem ser resolvidos dentro de uma semana, mas, em doses cumulativas mais altas, oxaliplatina

induz a neuropatia sensorial como toxicidade limitante da dose levando à deficiência e até mesmo à perda do controle muscular em movimentos voluntários.

Já a Lobaplatina, ou um 1,2-diamino-1-metilciclobutano - platina (II) – lactato (figura 13), é um composto solúvel em água que consiste em uma mistura (cerca de 1: 1) de dois diastereoisômeros com configuração SSS (LP-D1) e configuração de RRS (LP-D2). O composto foi desenvolvido por Asta Pharma e aprovado na China para o tratamento de leucemia mielogênica crônica, câncer de pulmão de pequenas células e câncer de mama em fase metastática inoperável apresentando como toxicidade limitante da dose a trombocitopenia.

FIGURA 8 – Estrutura química da Lobaplatina.



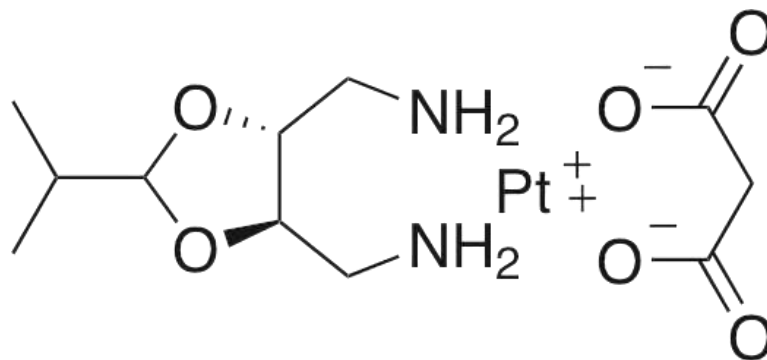
Fonte: Própria

O mecanismo de reação da Lobaplatina se dá por ligações cruzadas intrafitas, preferencialmente com a base purínica-Guanina, e, assim como os análogos compostos de platina, também sofre hidrólise, que se prossegue através de duas etapas: primeiro, ocorre a abertura do anel, seguida pelo descolamento do ligante. Em condições neutras, o produto final formado é um complexo de di-hidróxido-Pt com a perda de ácido láctico, sendo possivelmente o complexo desidratado a espécie que reage com as bases purinas do nDNA.

Um outro composto da Platina é a Heptaplatina (2- (1-metiletil) -1,3-dioxolano-4,5-dimetil nomine- [N,N] [propanedioato-O,O'] - Pt (II) é um complexo quadrado de Pt (II) com um ligante malonato como grupo de saída e um derivado de dimetanamina-

1,3-dioxolano. Embora apresente efeitos colaterais como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade mielossupressão consideravelmente menores que a cisplatina, a heptaplatina não apresenta uma maior atividade citotóxica, pelo menos em câncer de estômago avançado e câncer de pulmão de pequenas células.

FIGURA 9 – Estrutura química da Heptaplatina.



Fonte: Própria

Embora apresente efeitos colaterais como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade mielossupressão consideravelmente menores que a cisplatina, a heptaplatina não apresenta uma maior atividade citotóxica, pelo menos em câncer de estômago avançado e câncer de pulmão de pequenas células

Após este ligeiro estudo sobre os compostos de Platina, este trabalho apresentará uma revisão bibliográfica específica sobre o que fora debatido nas seções anteriores, organizados por um corte linear temporal que vai desde as descobertas pioneiras das últimas décadas do século XX até o ano de 2017.

5. Uma Revisão Bibliografia do uso de Compostos de Platina no tratamento anticâncer

5.1 Antes da década de 1990: estudos pioneiros

Uma ligeira pesquisa acerca da etimologia⁷ da palavra “platina”, de origem espanhola, que significa como *pequeña prata* [pequena prata], nome que os

⁷ ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA. **Platinum chemical element.** Disponível em <<https://www.britannica.com/science/platinum>> acesso em 20 de Maio de 2019.

Colonizadores advindos do país ibérico davam ao elemento químico de aspecto maleável, capaz de resistir à corrosão e oxidação, denso, em suma, precioso.

Neste mesmo sentido, o cloreto de platina ou cloreto platinoso e outros compostos análogos possuem uma grande aplicabilidade no mundo contemporâneo desde a sofisticada indústria de equipamentos de informática ao uso na biomedicina. Claro está que muitas vezes é realçado o caráter cancerígeno de alguns metais de compostos inorgânicos de maneira gerais, no entanto, parece cada vez mais evidente a importância de pesquisas que apontam os benefícios desses compostos no uso no tratamento de câncer.

Em uma recente e elucidativa dissertação de mestrado acerca do tema Stanley Bandeira (2017), aponta a importância do uso dos compostos de platina na terapia anticâncer:

A cisplatina é utilizada com grande sucesso clínico em diferentes tipos de câncer como: câncer do testículo, câncer do ovário, câncer da bexiga, câncer de cabeça e do pescoço. Além disso, o composto platínico também tem sido utilizado para outros tipos de câncer, como: câncer de pulmão, câncer do esôfago, câncer do colo do útero, neuroblastoma, câncer de mama metastisado e osteossarcoma. (BANDEIRA, 2017, p. 4).

Além de apontar a multiplicidade do uso da cisplatina nos procedimentos da oncologia, o autor aponta como o pró-fármaco forma uma ligação covalente cruzada com nDNA, capaz de gerar uma neutralização na replicação celular por meio de uma distorção da dupla hélice.

Além de apontar estas particularidades no uso do composto no tratamento biomédico, o autor também identifica alguns trabalhos pioneiros, que, inclusive, formam escritos antes do recorte temporal desta revisão bibliográfica, que abrange artigos científicos dos anos 1900 até os anos 2010.

Antes de construir esta catalogação da literatura sobre o tema, faz-se necessário apontar o pioneirismo do trabalho de Barnett Rosenberg, Loretta Vancamp, James E. Trosko e Virginia H. Mansour, publicado na 222 edição da respeitada *Nature*, ainda em 1969. Veja-se que o próprio título do texto já coloca o caráter inovador, uma mudança de perspectiva de como, na literatura biomédica: “Platinum compounds: a new class of potent antitumour agentes”. Com efeito, já nas primeiras linhas do artigo já citado, apresentam sua central, como também aponta suas bases de análise e de resultados:

“Certain platinum compounds completely but reversibly inhibit cell division in Gram-negative rods¹⁻⁴. These compounds have been tested for antitumor activity and we report some of the preliminary results”⁸ (ROSENBERG et. al., 1969, p. 385).

Na verdade, este trabalho ainda reflete e traz afirmações construídas em outras produções de Barnett Rosenberg e seus colegas, como artigo “Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode”, publicado pela mesma *Nature*, em 1965, que apresenta a evidência de que vários grupos de metais podem inibir a divisão celular.

Este trabalho de três anos antes termina com questionamentos que somente o artigo de 1969 e outros escritos *a posteriori* eram capazes de responder, como qual é o mecanismo da ação de certos íons de metais? Onde é o local da ação celular de uma bactéria? É possível que esta operação seja realizável em outras bactérias? (ROSENBERG et. al., 1965, p. 699).

A este artigo que termina com questionamentos, o professor do Departamento de Biofísica da Universidade de Michigan, escreve, em parceria com Harold Harder, um estudo mais amplo, com meia dúzia de páginas, publicado no *International journal of cancer*, em 1970, ilustrado com tabelas, figuras e provas e uma conclusão bastante animadora: “These observations indicate that the specific platinum-induced inhibition of cell division in *E. coli* differs from that of other reported methods and may provide a useful tool in the study of the cell division process”⁹ (ROSENBERG & HARDER, 1970, p. 719).

Note-se que as pesquisas de Barnett Rosenberg vão apresentar uma base científica cada vez mais confiável no decorrer das décadas seguintes e seus trabalhos terão papel essencial na consolidação dos procedimentos anticâncer por meio da Cisplatina. Ao longo da década de 1970 e 1980, seus artigos apenas ratificam a proposição supracitada.

Um estudo publicado em 1971 em uma revista específica como a *Platinum Metals Rev*, constrói um considerável panorama de como este composto inorgânico

⁸ Alguns compostos de platina inibem completamente, mas reversivelmente, a divisão celular em linhas de Gram-negativos¹⁻⁴. Estes compostos foram testados para a atividade antitumoral e nós relatamos alguns dos resultados preliminares (tradução minha, assim como todas que se seguem)

⁹ Estas observações indicam que a inibição específica da divisão celular induzida pela platina em *E. coli* distingue-se de outros métodos relatados e pode fornecer uma ferramenta útil ao estudo do processo de divisão celular.

age sobre os complexos biológicos. Por meio de análise com ratos, ele apresenta os efeitos toxicológicos e biológicos, como também compõe uma especulação do modo de ação. Diante disso, o autor sugere, sem hesitação, a aplicação pesquisas mais aprofundada no âmbito do Hospital de Câncer, como também apresenta a possibilidade de um desenvolvimento de fármacos à base da substância inorgânica em questão:

In addition to this chemical synthesis activity, it is desirable to know in more detail, and with greater security, the mechanisms of action of this new class of drugs, as well as their general toxicological and pharmacological properties in mammalian systems.¹⁰ (ROSEMBERG, 1971, p. 50).

Durante toda década de 1970, o professor da Universidade de Michigan não cessa de implantar, por meio de sofisticadas pesquisas, como o uso dos complexos de platina podem ser aplicados no tratamento do câncer. Seu artigo publicado em 1978 pela *Interdisciplinary Science Reviews* oferece um verdadeiro apanhado histórico do uso deste tipo de elemento no âmbito da biomedicina. “The antibacterial activity of some platinum group metal complexe was first studied by F. P. Dwy rand his co-worker in 1953”¹¹, afirma B. Rosenberg (1978, p. 136) neste trabalho muito esclarecedor sobre o tema. Sendo assim, ele também expõe a evolução desta questão:

Our laboratory first called attention to the bacterial effects of the simpler complex in 1965. Over the next few year, in cooperative studies with microbiologists a number of paper were published describing a multiplicity of effect on microorganism caused by various complexe of platinum group metals: platinum palladium, ruthenium, rhodium osmium and iridium.¹² (ROSENBERG, 1978, p. 136).

Como se pode observar, este trabalho, no final da década de 1970 expressa a produção científica de mais de vinte anos sobre tema e coloca o próprio Rosenberg e sua Universidade no centro deste debate, além de consolidar ainda mais o procedimento no campo médico.

¹⁰ Além desta atividade de síntese química, é desejável conhecer com maior detalhe, e, com maior segurança, os mecanismos de ação dessa nova classe de fármacos, assim como suas propriedades toxicológicas e farmacológicas gerais em sistemas mamíferos.

¹¹ A atividade antibacteriana de alguns complexe de metais do grupo da platina foi estudada primeiramente por F. P. Dwy rand seu colega de trabalho em 1953.

¹² Nosso laboratório primeiramente chamou atenção para os efeitos bacterianos do complexo mais simples em 1965. Nos anos seguintes, em estudos cooperativos com microbiologistas, vários artigos foram publicados descrevendo uma multiplicidade de efeitos no microrganismo causado por vários complexos de metais do grupo da platina: platina paládio, rutênio, ródio ósmio e irídio.

Com efeito, na década de 1980, os trabalhos de B. Rosenberg e seus coautores insistiram em uma série de experiências que tiveram como objetivo o desenvolvimento de diversas drogas à base de complexos de platina. Neste sentido se destacam o artigo publicado pela Canadian Journal of Chemistry, em 1982, “Crystalline structure and vibrational spectra of cis-dichlorodiammine-trans-dihydroxo-platinum (IV)” ou ainda “Interactions of platinum—1-methyluracil blue and its hydrolysis products with DNA., publicado em 1983, pela Journal of inorganic biochemistry, com Derek Woollins.

Enfim, esta mostra do desenvolvimento do trabalho de B. Rosenberg, um dos principais cientistas sobre o tema, deixa claro que, na década de 1990, onde se inicia a revisão bibliográfica a qual se dedica esta monografia, o tema já estava consolidado na literatura médica e o uso de complexos de platina se alargava por todos tipos de câncer, conforme atesta o já citado Stanley Bandeira:

O sucesso na clínica do cis - [diamindicloroplatina (II)] Cisplatina inicialmente em pacientes terminais e, posteriormente em tumores localizados como nos casos de câncer testicular e ovariano, bem como o desenvolvimento clínicos diminuem a toxicidade renal, têm revertido a resistência inicial e renovado interesse na química deste composto e outros estreitamente relacionados. (BRANDEIRA, 2017, p. 3).

Como se pode observar, o corte cronológico de três décadas (1998 a 2017) que esta pesquisa insiste em propor, se desenrola em um contexto onde o tratamento à base de complexos de platina já são largamente utilizados nos procedimentos biomédicos. Assim sendo, é possível perceber a razão pelo qual os artigos estudados formam um corpo ainda mais consolidado de experiências científicas neste sentido, tendo como base o trabalho precursor das décadas anteriores.

Pela multiplicidade de revistas, departamentos e áreas do saber dos artigos estudados por esta revisão bibliográfica, é possível perceber a riqueza e profundidade dos estudos sobre o tema, o que torna ainda mais patente a importância das pesquisas apresentadas acima.

5.2 Década 1990: sínteses e consolidação

Como já fora dito, desde dos anos de 1950 e, principalmente, a partir dos anos 1960 e nas duas décadas seguintes, o uso de complexos à base platina 1970 fora estudada de forma cada vez mais eficiente. Com efeito, na década de 1990, já era possível construir sínteses mais complexas e alargar o propósito desses estudos.

Neste caminho, destacam-se três trabalhos escritos no final da década que se caracterizam pela capacidade de sintetização das conquistas científicas sobre o tema apresentados nas últimas décadas.

Em 1998, D. Lebwohl e R. Canetta, ambos do Pharmaceutical Research Institute, apresentam, de fato, uma mirada panorâmica sobre o desenvolvimento desta questão, o título do artigo deixa esta pretensão explícita “Clinical Development of Platinum Complexes in Cancer Therapy: an Historical Perspective and an Update”.

Neste artigo, os autores dão o devido crédito ao trabalho percussor de Barnett Rosenberg e vão ainda mais além no apanhado histórico na mobilização química dos elementos:

Whereas the credit for this discovery appropriately goes to the Rosenberg group, it is not widely known that the molecule of cisplatin was first synthesised in 1844 in Turin by Michele Peyrone, a young chemist who was pursuing research in the area of medical chemistry.¹³ (LEBWOHL & CANETTA, 1998, p. 1523).

Os autores defendem que, a partir dos estudos B. Rosenberg fora possível testar, inicialmente quatro componentes testados e, desde esse ponto, o progresso das pesquisas apenas demonstraram a eficiência da tese do pesquisador de Michigan. Os efeitos positivos efetivos, como afirma o artigo e já citado na seção anterior, já se podiam observar na década de 1970: “The firrst evidence of substantial single-agent antitumour effect became available in 1974, both in testicular and in ovarian cancer, with reports of objective responses in 3/7 and 7/19 patients, respectively.”¹⁴(LEBWOHL & CANETTA, 1998, p. 1524).

Mas, como afirma o título do artigo, sua pretensão não é somente um mero apanhado histórico do desenvolvimento científico, mas também tem a pretensão de adiciona um *update*, uma atualização ao que fora posto até então. Se os autores partem da concepção de que “A quarter of a century of clinical research on platinum coordination compounds has yielded remarkable anticancer agentes”¹⁵(LEBWOHL & CANETTA, 1998, p. 1531), também propõem um alargamento nessa visão, isto é,

¹⁴ A primeira evidência de efeito antitumoral substancial de agente único tornou-se disponível em 1974, tanto no câncer testicular quanto no câncer de ovário, com relatos de respostas objetivas em 3/7 e 7/19 dos pacientes, respectivamente.

¹⁵ Um quarto de século de pesquisa clínica sobre compostos de platina produziu agentes anticancerígenos notáveis

lançam seu *update* justamente no que concerne ao aumento desta circunscrição, uma vez que propõem outras possibilidades de uso, de inovações:

It is hoped that progress will be brought about by new agents which might expand upon the utilisation of the platinum compounds in new tumour types (such as oesophageal, colorectal, or prostate cancer) or through innovative approaches (such as radiosensitisation, loco regional, or oral administration) to their utilisation.¹⁶ (LEBWOHL & CANETTA, 1998, p. 1531).

Como se pode notar, para Lebowhl e Canetta, há uma perspectiva clara em abordar o uso de compostos de platina para além das pesquisas anteriores que não são negadas, mas alargadas e transformadas em uma sólida base para um desenvolvimento ainda mais radical.

Também neste sentido de levantamento do estado de coisas apresenta-se o artigo “Recent insights into platinum drug resistance in câncer” de Steven W. Johnson, Katherine V. Ferry, Thomas C. Hamilton, pesquisadores do Department of Medical Oncology of Philadelphia. Embora não tenha a pretensão do trabalho anteriormente citado, isto é, de demonstrar um *update* qualquer, o artigo pode ser lido como um apanhado geral do desenvolvimento do tema debatido.

O largo referência teórico do texto traz referência o profundo estudo panorâmico realizado pelos pesquisadores, trata-se de uma amostra composta por 144 títulos dos mais diversos departamentos de ciências dos Estados Unidos. O artigo busca traçar uma linha argumentativa que começa pela apresentação dos compostos à base de platina, passa pela explicação de uma mecânica da ação, apresenta os mecanismos de resistência e abrange questões sobre todos os processos biológicos e toxicológicos desencadeados pelo tratamento. De fato, a conclusão dos autores deixa claro o teor de síntese do seu estudo, ao centrar na questão da resistência ao tratamento:

Platinum drug resistance is multifactorial consisting of mechanisms that prevent the formation of lethal platinum-DNA adducts and mechanisms that operate downstream of the drug/target interaction to promote cell survival¹⁷ (JOHNSON *et. al.*, 1999, p. 250).

¹⁶ Espera-se que o progresso alcançado por novos agentes possa expandir a utilização dos compostos de platina em novos tipos de tumores (como câncer esofágico, colorretal ou de próstata) ou por meio de abordagens inovadoras (como radiosensibilização, loco regional ou administração oral) à sua utilização.

¹⁷ A resistência às drogas de platina é multifatorial, consistindo em mecanismos que impedem a formação de letais DNA de platina e mecanismos que operam a jusante da interação droga / alvo para promover a sobrevivência da célula.

Ainda neste sentido, o artigo não se queda somente na apresentação dos avanços na área, mas também retira de sua reflexão algumas proposições importantes sobre o tema, a primeira é apresentar esse tipo de tratamento pela vantagem da menor toxicidade, capaz de contornar resistências; o trabalho também aponta que outras descobertas, como a dos novos membros das proteínas no transporte ABC, no núcleo da reprodução celular; a visão cada vez mais aguçada acerca das vias de reparo e nucleotídeos; e, ainda, a compreensão maior de eventos responsáveis pelas etapas de execução da morte celular programada.

O artigo tem o papel de articular, junto ao tema do uso de composto platínico na biomedicina, a evolução de outras áreas de saber, como a Genética ou da própria Citologia. Enfim, a reflexão final dos autores pode ser lida, em pleno 1998, como um foco amplo do desenvolvimento das pesquisas no século XX, mas também termina como uma esperançosa proposição: “Hopefully by the turn of the century, we will have developed a more thorough understanding of platinum drug sensitivity/resistance pathways as well as therapeutic strategies to modulate clinical resistance”¹⁸. (1998, p. 250).

Se os dois últimos trabalhos supracitados podem ser apresentados como textos panorâmicos e que apresentam algum tipo de aprofundamento acerca do tema, o artigo “Kinetic aspects of interactions between DNA and platinum complexes”, produzido por pesquisadores do Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques [Laboratório de Química e Bioquímica Farmacológica e Toxicológica], da Université de René Descartes, na França, também representa o alargamento destas pesquisas além do território estadunidense, além de apontar importantes detalhes acerca do binômio câncer/platina.

Este trabalho lança um específico estudo acerca do tratamento anticâncer com complexo de platina e faz um estudo sobre a dinamicidade das reações químicas e as contingências que influencia esta última. Esta reflexão acerca destas questões cinéticas trazem uma síntese das pesquisas anteriores e as trabalha no sentido de indicar este processo.

¹⁸ Esperemos que, na virada do século, tenhamos desenvolvido uma compreensão mais profunda das vias de sensibilidade / resistência a drogas de platina, bem como estratégias terapêuticas para modular a resistência clínica.

Já na “Introdução”, o texto dos cientistas franceses deixa evidente a conquista científica do método, onde a “Cisplatin, cis-[PtCl₂(NH₃)₂], is one of the most widely used antitumor drugs”¹⁹ (KOSELKA *et. al.*, 1999, p. 62). Como se vê, o trabalho relembra toda uma evolução científica e ainda adensa esse desenvolvimento, podendo provar que “A number of observations have indicated that the antitumor activity of cisplatin is related to its ability to bind to DNA”²⁰ (KOSELKA *et. al.*, 1999, p. 62).

Em uma tentativa de apresentar o horizonte das pesquisas somente deixa mais clara aquela noção de que os textos da década de 1990 buscaram uma síntese, aprofundamento e amadurecimento sobre a pesquisa. Para tanto, os autores apresentam certas especificidade do tratamento, como, por exemplo, os métodos utilizados para o monitoramento da relação entre os compostos da Platina e o ADN.

Como se pode observar, o trabalho de Koselka e seus coautores se dedica a aspectos que os trabalhos pioneiros apenas apontam parcialmente. Há neste artigo uma discussão sobre os métodos de análise em diversos níveis, como a ressonância magnética, a massa espectrométrica, como também questões que concernem a cromatografia, a eletroforeses e ao nível enzimático etc.

Depois desta mirada detalhada, a conclusão deste trabalho propõe um avanço nestas pesquisas. Depois de apontar resultados advindos da análise preciosa dos métodos e seus resultados, os autores são categóricos e defendem que “Future studies will have to focus on the mechanism of the monoadduct rearrangements; it can be expected that they will bring us new insights into possible catalytic pathways for reactions on metal centers bound to DNA.”²¹ (KOSELKA *et. al.*, 1999, p. 79).

Como se pode observar nestes três artigos estudados, a década de 1990 apresenta um apanhado das conquistas científicas acerca do tratamento anticâncer com compostos da Platina. Pode-se também afirmar que, neste período do final de século, este tipo de procedimento antitumoral alcança uma grande popularidade

¹⁹ “Cisplatin, cis-[PtCl₂(NH₃)₂], é uma das drogas mais usada no tratamento antitumoral.

²⁰ Uma variedade de observações tem indicado que a atividade antitumoral da cisplatina está relacionada à sua capacidade de se ligar ao ADN.

²¹ Estudos futuros terão que se concentrar no mecanismo dos rearranjos de monoductos; espera-se que eles nos apresentem novas compreensões sobre possíveis caminhos catalíticos para reações em centros de metal ligados ao DNA.

dentro da quimioterapia, conforme defendem os artigos supracitados que, evidentemente, tornam ainda mais evidentes os avanços das décadas anteriores.

5.3 Década de 2000: alargamento da complexidade

Como já ficou claro nas seções anteriores, o século XXI já assiste a total consolidação do uso de complexos de Platina no tratamento antitumoral; neste sentido, a primeira década do século atual pode, já lastreada por décadas de pesquisa, abordar diversos aspectos desta questão, enriquecendo assim as incursões herdadas da centúria anterior.

Neste sentido, pode-se observar uma multiplicação de trabalhos dentro desta perspectiva. Sendo assim, esta pesquisa bibliográfica buscou elencar treze trabalhos sobre o tema nesta década e, diferentemente, dos trabalhos de síntese na época anterior, os artigos destes primeiros anos do século XXI buscam uma problematização maior de alguns elementos ainda pouco estudados pelos pesquisadores anteriores, como, por exemplo, as limitações deste tratamento.

O trabalho de Jean Louis Misset et. al. (2000), solidifica a França enquanto um centro de pesquisa para além da produção científica americana, conforme a década anterior já deixava claro. Nesta esteira, a pesquisa reflete sobre o uso de determinado medicamento, o Oxaliplatin (Eloxatin™) apresentado, logicamente, como um produto da evolução das pesquisas anteriores.

A conquista deste tipo de medicamento é irreversível pois “Cisplatin-based chemotherapy constitutes a curative option for the majority of patients with advanced germ-cell tumors”²², porém, os autores buscam problematizar o uso do medicamento e chegam a apontar suas limitações.

A pesquisa busca refletir sobre o medicamento em diversos aspectos, isto é, o mecanismo da ação posológica, o mecanismo da resistência a terapia, além de assinalar as atividades clínicas não só com o oxaliplatin somente, mas também associadas a outras combinações. Após estas reflexões, o autor francês aponta a importância e eficácia do medicamento: “Oxaliplatin holds much promise for the future, particularly in combination therapies with the full range of other active agents, which

²² A quimioterapia à base de Cisplatina constitui uma opção curativa para a maioria dos pacientes com tumores avançados de células germinativas.

need to be actively explored in a large variety of tumour types and clinical situations”²³ (MISSET et. al., 2000, p. 90).

Com efeito, os anos 2000 intensificaram, aprofundaram os estudos sobre o tratamento em questão. Um outro trabalho que insiste em uma problematização do uso de platina é o artigo escrito por Seth M. Cohen e Stephen J. Lippard no contexto do departamento de Química da Massachusetts Institute of Technology, um dos principais centros de pesquisa do mundo.

Os autores já apresentam uma dimensão da conquista deste tipo de tratamento, até do ponto de vista econômico, onde “Today, cisplatin and carboplatin, an analog of cisplatin, are among the most widely prescribed anticancer drugs, with annual sales exceeding \$500 million”²⁴. Nesta esteira, o artigo está dividido em seis partes e buscam a apresentação do “background” antes de apontar um estudo cinético e termodinâmico do processo químico, demonstrar outras estruturas à base de Platina.

Observe-se que o texto também explora outros componentes à base de platina, mas também aponta outras consequências do tratamento da Cisplatina; sendo possível observar que este trabalho busca alargar os estudos sobre o tema, aliás, algo muito recorrente nos artigos deste período. Assim, os pesquisadores apresentam outras consequências do tratamento:

The role of HMG-domain proteins has been the focus of many investigations to determine the cytotoxic mechanism of cisplatin. Yet, it is quite possible that other cellular events may contribute to the efficacy of the drug. This section describes studies that focus on pathways of cisplatin toxicity not directly associated with HMG-domain proteins.²⁵ (COHEN & LIPPARD, 2001, p. 112).

Como se vê, este estudo busca amenizar resistências ao medicamento à base de platina e também mostra outras possibilidades de uso com desenvolvimento de novos compostos de Platina, como os complexos monocelulares, os complexos poli-nuclear, a síntese de combinação paralela sintética, a triagem e esteroides hormonais,

²³ A oxaliplatina é muito promissora para o futuro, particularmente em terapias combinadas com toda a gama de outros agentes ativos, que precisam ser ativamente explorados em uma grande variedade de tipos de tumores e situações clínicas.

²⁴ Hoje, a cisplatina e a carboplatina, um análogo da cisplatina, estão entre as drogas anticâncer mais amplamente prescritas, com vendas anuais superiores a US \$ 500 milhões.

²⁵ O papel das proteínas do domínio HMG tem sido o foco de muitas investigações para determinar o mecanismo citotóxico da cisplatina. No entanto, é bem possível que outros eventos celulares possam contribuir para a eficácia do medicamento. Esta seção descreve estudos que enfocam as vias de toxicidade da cisplatina não diretamente associadas às proteínas do domínio H-MG.

quer dizer, busca agregar novos métodos, substâncias e análises, neste sentido, suas conclusões são abrangentes e otimistas:

The success of cisplatin for treating cancer is unrivaled in the history of inorganic medicinal chemistry. After a serendipitous discovery, years of chemical research have begun to reveal how the drug elicits its genotoxic and cytotoxic effects.²⁶ (COHEN & LIPPARD, 2001, p. 125).

Ainda no ano de 2001, mais dois trabalhos intensificam a tendência já assinalada do aprofundamento das discussões acerca do tema. O artigo dos italianos Giovanni Natali e Mauro Coluccia, “Current status of trans-platinum compounds in cancer therapy” apresentam não somente o estado dos estudos, mas também apontam certas lacunas no que tange a um esclarecimento maior:

However, still many aspects of cisplatin mechanism are not clear, and most likely other cellular determinants remain to be identified. From this point of view, the studies of cellular response to active trans-platinum complexes are still in their infancy, and they need to be continued in order to understand the reasons for tumour cell sensitivity.²⁷ (NATILE & COLUCCIA, 2001, p. 406).

De fato, o artigo de Natile e Coluccia apresenta um alargamento dos estudos sobre vários medicamentos e avança em relação as investigações dos medicamentos que representam o avanço deste tipo de tratamento, deixando claro a solidez dos estudos de décadas anteriores e prepara uma expansão, em um processo analítico capaz de medir certos aspectos: “Special attention is necessary for preparation and storage of samples of blood, plasma, ultrafiltrates and urine in order to preserve the concentrations of the species intact for later analyses.”²⁸

Outro estudo, escrito em 2001, também busca um apanhado histórico, trata-se de “Speciation of platinum compounds: a review of recent applications in studies of platinum anticancer drugs”, escrito por R.R. Barefoot, da Universidade de Toronto. Com efeito, o autor avança no que concerne aos estudos dos medicamentos à base de Platina, como a Cisplatina, Corboplatin, Oxiplatin, Lobaplatin e JM216.

²⁶ O sucesso da cisplatina no tratamento do câncer é inigualável na história da química medicinal inorgânica. Após uma descoberta imprevisível, anos de pesquisa química começaram a revelar como o medicamento provoca seus efeitos genotóxicos e citotóxicos.

²⁷ No entanto, ainda muitos aspectos do mecanismo da cisplatina não são claros, e muito provavelmente outros determinantes celulares ainda devem ser identificados. Desse ponto de vista, os estudos da resposta celular aos complexos ativos de platina ainda estão em sua infância e precisam ser continuados para entender as razões da sensibilidade das células tumorais.

²⁸ Atenção especial é necessária para a preparação e armazenamento de amostras de sangue, plasma, ultrafiltrados e urina, a fim de preservar as concentrações das espécies intactas para análises posteriores.

Em 2002, destaca-se alguns textos que, de certa maneira, buscam acrescentar novas perspectiva àquele processo que Alexander D Guminski et. al (2002, p. 312) chamava de revolução clínica que continua evoluindo. Neste sentido, merece destaque o trabalho de Viktor Brabec, Jana Kasparkova, ambos do Leste Europeu, em um artigo que, no próprio título, deixa ver a solidificação do tratamento à base de compostos de Platina: “Molecular aspects of resistance to antitumor platinum drugs”. Por outro lado, a pesquisa dos professores checos aponta algumas modulações no procedimento:

A possibility of modulating cell resistance to platinum antitumor drugs by various chemical, physical or biological agents has been also exciting scientific interest in recente years. The use of such modulators would allow not only a detailed examination of the resistance to platinum drugs, but also developing rational approaches to chemotherapeutic strategies including combination therapies²⁹ (BRABEC & KASPARKOVA., 2002. p. 157)

De tão convencional e dominante, o avanço clínico produzido pode ser a base ou um importante elemento de combinação com outras formas de tratamento oncológico. Além deste tipo de conexão, do ponto de vista da estrutura química da questão, o outro trabalho do professo tcheco supracitado “DNA Modifications by Antitumor Platinum and Ruthenium Compounds: Their Recognition and Repair” é uma pesquisa que, ramificada à sua tese geral citada acima, apresenta novas perspectivas.

Viktor Brabec propõe o uso já “clássico” da Platina com outro elemento químico, o Rutênio, um metal de transição, também encontrado em jazidas de metais preciosos, também descoberto no final do século XIX. Por fim, seu artigo abre outros rumos, veredas, tornando ainda mais complexo e promissor sua atualização, tanto mais quando se apresenta em combinações:

A further understanding of how new platinum and ruthenium compounds modify DNA and of how these modifications are further processed in cells should provide a rational basis for designing new chemotherapeutic strategies and metal-based antitumor drugs rather than only searching for cisplatin analogs. (BRABEC, 2002 b. p. 56)

Veja-se que os dois trabalhos do mesmo autor e no mesmo ano foram inseridos nesta revisão pelo poder de impacto que os artigos do professor tcheco provocaram, no sentido de propor novas possibilidades aos estudos da área. Nos anos seguintes,

²⁹ Uma possibilidade de modular a resistência das células à drogas antitumorais à base de platina por vários agentes químicos, físicos ou biológicos tem também instigado interesse científico em recente anos. O uso de tais moduladores permitiria não apenas um exame detalhado da resistência aos medicamentos de platina, mas também desenvolvendo abordagens racionadas de quimioterapia estratégias incluindo terapias combinadas.

buscou-se elencar uma publicação por ano, justamente para mapear os avanços do tema na literatura e definir seus traços principais.

Em 2003 destaca-se o artigo publicado por pesquisadores australianos, “Multi-nuclear platinum complexes as anti-cancer drugs”, este estudo aponta as possibilidades do desenvolvimento de complexo multi-nuclear e apresenta os quinze anos de avanço nesta área que, como outros trabalhos, além de apontar a pertinência deste processo “These multi-nuclear complexes represent a completely new paradigm for platinum based anti-cancer complexes, and appear to offer great potential as new anti-cancer agents” ³⁰(WHEATE & COLLINS, 2003, p.135).

Sendo assim, os dois autores apontam os avanços na pesquisa com Bi-functional platinum centres, Mono-functional platinum centres, como também as relações de citotoxicidade e suas estruturas neste processo, para tanto, fazem uso de toda um lastro de pesquisa “over 50 multi-nuclear platinum complexes have been synthesised and tested for cytotoxicity in a variety of cancer cell lines in various studies”³¹ (WHEATE & COLLINS, 2003, p. 138).

Os mesmos pesquisadores, associados a outros conterrâneos apresentam, um ano após o trabalho supracitado, um artigo ainda mais detalhista da questão anteriormente esboçada. “New complexes undergoing clinical evaluation like BBR3464, BBR3571, BBR3610 and BBR3611 may be the key to overcoming both intrinsic and acquired resistance to conventional platinum treatment”³² (WHEATE et. al., 2004, p. 143). Veja-se que, nesta conclusão, os autores não somente apresentam uma nova linha de complexos, mas também os apontam como uma mudança em relação ao “tratamento convencional” que, conforme o que já fora dito nesta revisão bibliográfica, começava décadas atrás.

Se estes trabalhos dos pesquisadores australianos apresentavam novas possibilidades ao tratamento e apresentando novos modelos, outras pesquisas se dedicavam ao estudo de diversos compostos criados e, pode-se dizer que, devido a

³⁰ Estes complexos multi-nucleares representam um paradigma completamente novo para complexos anticâncer baseados em platina, e parecem oferecer um grande potencial como novos agentes anticâncer

³¹ mais de 50 complexos de platina multi-nucleares foram sintetizados e testados quanto à citotoxicidade em várias linhas celulares de câncer em vários estudos

³² Novos complexos submetidos a avaliação clínica, como BBR3464, BBR3571, BBR3610 e BBR3611, podem ser a chave para superar a resistência intrínseca e adquirida ao tratamento convencional com platina.

quantidade de possibilidades, também começa a ser criada uma certa resistência ao tratamento com Platina, ao levar em consideração seus efeitos nocivos sobre o corpo do paciente provocando efeitos colaterais.

Nesta esteira, destaca-se o trabalho de Fabrice Barlési e Jean-Louis Pujol, ambos pesquisadores franceses, onde há uma apresentação alternativa ao próprio procedimento com Platina, mas, os autores não são radicais o suficiente para assegurar totalmente a mudança para outros tipos de compostos, uma vez que “the toxicity [dos novos compostos] profiles are different but it could not be said that the one yield by platinum-free regimens are significantly lower from the patient point of view”³³ (BARLÉSI & PUJOL, 2005, p.296).

Esta revisão bibliográfica até este ponto demonstrou que o trabalho anterior, que marca a segunda metade desta primeira década do século XXI, já começa a apontar os limites do tratamento que, poucas décadas antes, era considerado inovador. Com efeito, de 2006 até 2009 abundam pesquisas no sentido de apontar as complexidades e as limitações do tratamento. O trabalho de Susan J. Berners-Price, Luca Ronconi e Peter J. Sadler (2006) corrobora esta tendência e apresenta “Insights into the mechanism of action of platinum anticancer drugs from multinuclear NMR spectroscopy”, trata-se de uma amostragem de provas, resultados, discussões que alongam as reflexões no sentido explorado pelo artigo.

Em 2007, um outro trabalho, agora publicado por Ingo Ott e Ronald Gust, ambos alemães, na revista *Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. O artigo intitulado “Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs” avança na possibilidade de novas explorações neste sentido, uma vez que “unresolved problems in platinumbased therapy”, segundo os autores pode gerar o “development of novel non platinum-based metal anti-cancer drugs”³⁴ (OTTO & GUST, 2007, p. 124).

No entanto, o trabalho de grande impacto de Lloyd Kelland , em artigo publicado pela *Nature* também em 2007, aponta a persistência dos compostos de Platina (Cisplatina, a Carboplatina e Oxaliplatina) continuam a figurar como elementos essenciais, logo, sua conclusão é taxativa e se coloca contra os estudos que negam

³³ Os perfis de toxicidade são diferentes, mas não se pode dizer que o rendimento dos regimes livres de platina seja significativamente menor do ponto de vista do paciente

³⁴ Problemas não resolvidos na terapia à base de Platina [...] desenvolvimento de novos medicamentos anticâncer não baseados em Platina

o tipo de procedimento: The three approved platinum drugs, cisplatin, carboplatin and oxaliplatin, continue to have a major role in contemporary medical oncology”³⁵ (KELLAND, 2007, p. 582).

Nos dois últimos anos da década de 2000, este embate entre as alternativas ao tratamento à base de Platina continua até desdobrar-se em ponto importante nas subsequentes discussões sobre o tema. Além disso, destaca-se certos trabalhos que implementam debates acerca das modalidades específicas de câncer, neste sentido, se destaca o texto “Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer”, publicado por Jan Vermorken (2008) e outros Phds americanos.

Ainda na apresentação de trabalhos que expressão as particularidades de diversos tipos de câncer por meio do tratamento “universal” com compostos à base de Platina, destaca-se a pesquisa de Bookman *et al.* (2009). O artigo que é composto por diversos pesquisadores, apresenta a importância de novos complexos e o tratamento do câncer de ovário, em um trabalho que, além de marcar um ponto de inflexão nos estudos desta especificidade da doença, ainda apresenta uma ligeira leitura da literatura precedente e assinala o desenvolvimento do tema também tangenciado por esta monografia.

Em suma, a primeira década de 2000 foi responsável, como buscou-se demonstrar nesta subseção, por importantes avanços na área do tratamento anticâncer por compostos de Platina, como também o período apresenta contestação dessa forma já convencional de tratamento oncológico. De fato, essas questões serão aprofundadas no decorrer da próxima década, ao menos, nos seus sete primeiros anos.

5.4 De 2010 a 2017: Entre os limites e as esperanças

Os últimos trabalhos analisados à construção desta revisão já mostrou os avanços científicos do tema, abrangendo diversas áreas do saber para além da Química; obviamente que esta tendência se manteve nos últimos anos. Por outro lado, se avolumaram as denúncias acerca de certos limites do uso clínico da Platina.

³⁵ Os três medicamentos à base de platina aprovados, cisplatina, carboplatina e oxiplatina, prosseguem como o papel preponderante na medicina oncológica contemporânea.

Em 2010, um trabalho multidisciplinar e internacional contou com vários pesquisadores da França e Japão para apontar uma importante atualização à literatura sobre o tema, trata-se de um estudo em intersecção com a nanotecnologia, trata-se do artigo tão otimista quanto provocativo, “Platinum nanoparticles: a promising material for future cancer therapy?”.

O artigo busca demonstrar como, nesta relação entre engenharia química e nanotecnologia, é possível pensar no desenvolvimento de saberes que podem garantir uma maior eficácia do tratamento anticâncer, uma vez que o horizonte aberto por esta última permitiria um domínio maior sobre a estrutura dos compostos platínicos como também da célula. As conclusões deste artigo são promissoras e oferecem instigantes caminhos ao tema, demonstrando razões científicas que sustentam a percepção otimista dos autores:

Our major result is that platinum nanoparticles enhance strongly the biological efficiency of radiations. The nanodesign architecture of the particles plays a crucial role. [...] The fast propagation of these effects in a nanometer scale volume explains the amplification of lethal damage in DNA.³⁶ (PORCEL *et. al*, 2010, p. 6).

Se este artigo internacional e multidisciplinar abre esta década, o ano de 2011 é marcado por uma série de pesquisas acerca dos limites do tratamento com compostos com Platina no que concerne ao câncer de ovário. Assim como alguns trabalhos citados ao final da subseção anterior, que apontavam certas raias ainda não transpassada pelo já visto como “tradicional” uso de complexos platínicos.

Neste sentido, se destacam “Evolution of platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer” (COOKE & BRENTON, 2011), publicado pela *The Lancet Oncology*; “HDAC4-regulated STAT1 activation mediates platinum resistance in ovarian cancer” (STRONACH, 2011), lançado na *Cancer Research* e ainda “Platinum resistance in breast and ovarian cancer cell lines”, escrito por Niels Eckstein na *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*.

Com efeito, as novas descobertas sobre o tratamento do câncer de ovário também se estenderam ao ano de 2012, como atesta o trabalho de Jonathan Ledermann aponta avanços na mesma terapia por meio de outros meios que não do

³⁶ Nosso principal resultado é que as nanopartículas de platina ampliam fortemente a eficiência biológica das radiações. A arquitetura de nanodesign das partículas desempenha um papel crucial. A rápida propagação desses efeitos em um volume em escala nanométrica explica a amplificação do dano letal no DNA.

uso de compostos platínicos que, segundo o próprio estudo, abrange 80% dos pacientes, mas ainda apresenta questões delicadas, logo, “new treatments are needed because most patients eventually have a relapse”³⁷ (Ledermann, 2012, p. 1382). Sendo assim, o pesquisador procura no inibidor conhecido como Olaparib uma possibilidade no sentido de amenizar os limites do tratamento como Platina.

No ano de 2013 destaca-se sem dúvidas, a compilação de textos sobre o tema feita por Stephen Howell, *Platinum and other metal coordination compounds in cancer chemotherapy*, publicado em formato de livro pela pringer Science & Business Media, pela riqueza de textos, apanhado que figura como um dos principais debates introdutórios acerca do tema, além de liga-lo a uso de outros procedimentos quimioterápicos de base inorgânica.

Ainda é possível notar, neste mesmo ano e no ano seguinte, a mesma incidência de pesquisas acerca das limitações do uso do procedimento quimioterápico platínico aplicados ao câncer de ovário. Nesta esteira, encontra-se o texto “ATP11B mediates platinum resistance in ovarian cancer” (MORENO-SMITH, *et al.* 2013) e do artigo “Platinum-sensitive recurrence in ovarian cancer: the role of tumor microenvironment” (CHIEN *et al.* 2013).

Em 2014, além do crescimento das pesquisas que deixavam cada vez mais claro que certo grupo de pacientes não podem ser mais contemplado por este tipo de quimioterapia, pode-se observar avanços no sentido de propor alternativas por meio de potentes inibidores, como o Cediranib associados ao já fartamente estudado Olaparib (LIU, *et al.* 2014).

Esta já provada relativa ineficiência da quimioterapia à base de Pt especificamente no caso do câncer de ovário provoca uma reflexão interessante, ao afirmar que os “Platinum resistant ovarian cancer patients should not be regarded as a homogeneous and distinct population defined simply by the interval from the last platinum chemotherapy or the time to recurrence.”³⁸ (DAVIS; TINKER & FRIEDLANDER, 2013, p. 6). Sendo assim, os autores buscam apresentar definições

³⁷ Novos tratamentos são necessários porque muitos pacientes eventualmente sofrem recaída.

³⁸ Os pacientes com câncer de ovário resistente à platina não devem ser compreendidos enquanto população homogênea e distinta definida simplesmente pelo intervalo da última quimioterapia de platina ou o tempo de recorrência.

mais eficientes de como seria possível, do ponto de vista da estrutura química, amainar os desdobramentos deletérios deste processo clínico.

Como se pode observar, a primeira os últimos anos desta pesquisa bibliográfica deixa evidente que o status de hegemonia da quimioterapia com compostos platínicos sofre a acusação das suas lacunas, afinal de contas, já duas décadas consolidava o uso deste tipo de procedimento antitumoral.

O artigo de Isuru Amarasena *et al.* publicado pela *Cochrane Database of Systematic Reviews Database of Systematic Reviews* busca traçar, em uma abordagem comparativa, as particularidades deste tipo de tratamento em contraposição com as quimioterapias sem o uso de complexos platínicos. O título do texto e seu próprio momento no desenvolvimento da literatura sobre o tema não deixa dúvida sobre sua pretensão “Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer”.

O texto aparece como um longo apanhado acerca do seu tema e figura atualmente, como um texto incontornável à compreensão da evolução do tratamento com Platina e outros tipos de quimioterapia, desta forma, o artigo de Amarasena figura como um texto essencial para compreender não somente a evolução que, desde as primeiras décadas da segunda metade do século XX até a publicação do trabalho com mais de cem páginas.

Veja-se que o texto compila mais de treze amostragens sobre os mais diversos tipos de câncer, passando pelos limites dos tratamentos, como a anemia, recaídas, vômitos etc. Enfim, trata-se de um rico trabalho, cuja magnitude se mostra no seu próprio *corpus*:

The search yielded 3669 search results. We excluded 112 results as they were duplicates. A further 3525 records were Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer excluded by abstract as they did not meet the inclusion criteria. This left 32 studies to be included in the review, including 29 from the original review.³⁹ (AMARASENA *et al.* 2015, p. 5-6)

Como se pode ver, o trabalho acima apresenta uma revisão bibliográfica muito maior que esta monografia, aliás, a apresentação do artigo supracitado tem sua

³⁹ A pesquisa apresentou 3669 resultados. Excluímos 112 resultados por serem duplicados. Outros 3525 registros foram regimes de quimioterapia de Platina versus não-platina para câncer de pulmão de pequenas células excluídos por resumo, uma vez que não preenchiam os critérios de inclusão. Isso deixou 32 estudos para serem incluídos na revisão, incluindo 29 da revisão original.

importância pelo momento que foi desenvolvido, em um contexto que, como se pôde observar, apresentava o uso da Platina como consolidado, por um lado, ao passo que, por outra perspectiva, apresentava suas crises e limites.

Os dois outros anos que esta revisão bibliográfica seguiram o tema apresentado anteriormente, quer dizer, vários artigos acerca das limitações dos complexos platínicos nestes tratamentos, principalmente nos casos de câncer de ovário; outro ponto muito debatido é uso de vários outros medicamentos não-platínicos, como o trabalho anteriormente citado.

Com efeito, a partir de 2016 abundam trabalhos nesse sentido de apresentar alternativas à Platina, como no caso do texto de Mansoor Mirza *et al.* “Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer”; que segue o mesmo sentido de A. *et al.* “Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non–small-cell lung cancer”, de Naiyer Rizi e seus coatores.

Este tipo de trabalho também dominará a literatura do ano último ano desta pesquisa bibliográfica, veja-se o trabalho de Tony Mok *et al.* “Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer”, pela New England Journal of Medicine, que insiste nos limites do tratamento: “Overall, adverse events tended to be more severe in the platinum–pemetrexed group, despite the longer treatment duration with osimertinib”⁴⁰, como também apresenta outras perspectivas para além da Platina

osimertinib was more effective than combination platinum-based chemotherapy in patients with T790M-positive non–small-cell lung cancer (including those with CNS metastases) after disease progression with first-line EGFR-TKI therapy”⁴¹ (MOK *et al.*, 2017, p. 11).

Por fim, um texto que chama atenção para uma introdução mais ampla deste tipo de saber na literatura biomédica brasileira, neste sentido, se destaca um trabalho mais amplo publicado em formato de dissertação de mestrado por Júlia Coelho Quintanilha, da Unicamp: “Avaliação das reações adversas, qualidade de vida e

⁴⁰ No geral, os eventos adversos tendiam ser mais severo no platinum-pemetrexed grupo, apesar da maior duração do tratamento com osimertinib.

⁴¹ O osimertinibe foi mais eficaz que a combinação de quimioterapia à base de platina em pacientes com câncer de pulmão com células T790M positivo (incluindo aq. ueles com metástases do SNC) após progressão da doença com terapia de primeira linha com EGFR-TKI

estresse oxidativo celular em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento com cisplatina e radioterapia. 2017”.

6. Considerações Finais

Em conclusão, pode-se dizer que a literatura acerca do uso de Platina no tratamento antitumoral apresentou diversas mudanças ao longo dos últimos sessenta anos e, principalmente, a partir da década de 1900, onde começa o corte temporal desta pesquisa.

Depois de abordar, de maneira ampla, questões como a definição de câncer e suas formas de tratamento, buscou-se também apresentar uma ligeira reflexão acerca da estrutura química dos compostos de coordenação à base de Platina, no intuito de marcar uma discussão panorâmica acerca desse assunto, justamente para descobrir certas particularidade que a facultaram a se transformar na principal substância com tratamento quimioterápico inorgânico.

A pesquisa bibliográfica, dividida em três décadas (1900 até 2017), permitiu apresentar pontos de mudanças na produção sobre o tema. Antes deste período, é possível observar que as pesquisas tiveram como principal objetivo apresentar o uso pioneiro de compostos de Platina, quer dizer, apresentam os derivados do elemento metálico para além dos trabalhos que o entendia somente como substância cancerígena, como era uma tônica nos trabalhos da primeira metade do século XX.

Após estes estudos inauguradores, a década de 1990 construiu uma base sólida acerca do tema, como diversas pesquisas comprobatórias sobre o sucesso deste tipo de procedimento, sem dúvidas, esses artigos, publicado em áreas como Química, Genética, Oncologia etc., radicalizaram os estudos pioneiros das décadas precedentes.

Já nos anos 2000, houve uma quantidade ainda maior de pesquisa que tinham o objetivo de propor alargamentos ao tema, como, por exemplo, a junção com outros tipos de tratamentos e elementos inorgânicos. Também neste período, há uma explosão na quantidade de produção de medicamentos e, por conseguinte, na produção científica relacionada a isto e outras particularidades dos complexos platínicos, associados com outras estruturas químicas.

Se, a primeira década do século atual oferecia diversas linhas de investigação sobre o tema, a partir da década subsequente o tratamento já hegemônico começa a passar por pesadas críticas, que aponta questões como a resistência, as recaídas e os limites do tratamento à base de Platina em relação a tipos específicos de tumores, como o câncer de ovário.

Por fim, diante das dezenas de períodos estudados ao longo de três décadas, é possível afirmar que a literatura sobre o uso de compostos de Platina no tratamento antitumoral se consolidou como um dos mais promissores estudos de suporte ao tratamento oncológico. No entanto, um outro ponto observado nesta análise bibliográfica foi a possível crise deste tipo de procedimento, apontado pelas resistências biológica ao tratamento sobre alguns tipos de doenças e tumores específicos, quer dizer, depois dos notáveis resultados atingidos até o final da centúria passada; nas primeiras décadas, do século XXI nota-se que as pesquisas sobre o tema já buscam apresentar as limitações de um tipo de tratamento oncológico que já figura enquanto hegemônico neste momento.

Referências

ALMEIDA *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, São Paulo, v 28, n 1, p 119-129, 2005.

AMARASENA, Isuru U. *et al.* Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 8, 2015.

BANDEIRA, Stanley. **Estudo teórico de compostos de platina usados na terapia anti-câncer**. 2017. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade de Campinas, Campinas.

BARLÉSI, Fabrice; PUJOL, Jean-Louis. "Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of phase III trials" **Lung Cancer**, v. 49, n. 3, p. 289-298, 2005.

BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, São Paulo, v 27, n 3, p. 461–471, 2004.

BERNERS-PRICE, Susan J.; RONCONI, Luca; SADLER, Peter J. Insights into the mechanism of action of platinum anticancer drugs from multinuclear NMR spectroscopy. **Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**, v. 1, n. 49, p. 65-98, 2006.

BRABEC, V. "DNA modifications by antitumor platinum and ruthenium compounds: their recognition and repair". **Progress in nucleic acid research and molecular biology**, v. 71, p. 1, 2002 b.

BRABEC, Viktor; KASPARKOVA, Jana. "Molecular aspects of resistance to antitumor platinum drugs". **Drug resistance updates**, v. 5, n. 3-4, p. 147-161, 2002.

CHIEN, Jeremy *et al.* "Platinum-sensitive recurrence in ovarian cancer: the role of tumor microenvironment" **Frontiers in oncology**, v. 3, p. 251, 2013.

COHEN, Seth M.; LIPPARD Stephen J.. "Cisplatin: from DNA damage to cancer chemotherapy." **Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology**, Vol. 67, p. 93-130, 2001.

COOKE, Susanna L.; BRENTON, James D. "Evolution of platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer". **The lancet oncology**, v. 12, n. 12, p. 1169-1174, 2011.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. **Patologia estrutural e funcional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

DAVIS, Alison; TINKER, Anna V.; FRIEDLANDER, Michael. " 'Platinum resistant' ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit?". **Gynecologic oncology**, v. 133, n. 3, p. 624-631, 2014.

ECKSTEIN, Niels. "Platinum resistance in breast and ovarian cancer cell lines". **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 30, n. 1, p. 91, 2011.

ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA. **Platinum chemical element**. Disponível em <<https://www.britannica.com/science/platinum>> acesso em 20 de Maio de 2019.

GUMINSKI, Alexander D.; HARNETT, Paul R.; DEFAZIO, Anna. Scientists and clinicians test their metal-back to the future with platinum compounds. **The lancet oncology**, v. 3, n. 5, p. 312-318, 2002.

HOWELL, Stephen B. (Ed.). **Platinum and other metal coordination compounds in cancer chemotherapy**. Springer Science & Business Media, 2013

JOHNSON, Steven W.; FERRY, Katherine V.; HAMILTON, Thomas C. "Recent insights into platinum drug resistance in cancer". **Drug Resistance Updates**, v. 1, n. 4, p. 243-254, 1998.

KELLAND, Lloyd. "The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy". **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 8, p. 573, 2007.

KOZELKA, Jiří *et al.* "Kinetic aspects of interactions between DNA and platinum complexes". **Coordination Chemistry Reviews**, v. 190, p. 61-82, 1999.

LEBWOHL, D.; CANETTA, R. "Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update". **European journal of cancer**, v. 34, n. 10, p. 1522-1534, 1998.

LEDERMANN, Jonathan *et al.* "Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer" **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 15, p. 1382-1392, 2012.

LIDE, David. "CRC Handbook of Chemistry and Physics", CRC Press Inc, 90^a ed., 2009.

LIPPERT, Bernhard. **Cisplatin Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug**. Zürich: V HCA Verlag Helvetica Chimica Acta, 1999.

LIU, Joyce F. *et al.* "Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study". **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 11, p. 1207-1214, 2014.

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**, São Paulo, v 25, n 7, p 777–793, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Bases do tratamento do câncer**. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/acoes_cap6.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2019

MIRZA, Mansoor R. *et al.* Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 22, p. 2154-2164, 2016.

MISSET, Jean Louis *et al.* "Oxaliplatin clinical activity: a review" **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 35, n. 2, p. 75-93, 2000.

Monneret, C. (2011). Platinum anticancer drugs. From serendipity to rational design. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, vol 69, n 6, p 286–295 .

MORENO-SMITH, Myrthala *et al.* "ATP11B mediates platinum resistance in ovarian cancer". **The Journal of clinical investigation**, v. 123, n. 5, p. 2119-2130, 2013.

NATILE, Giovanni; COLUCCIA, Mauro. "Current status of trans-platinum compounds in cancer therapy". **Coordination Chemistry Reviews**, v. 216, p. 383-410, 2001.

OTT, Ingo; GUST, Ronald. "Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs". **Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry**, v. 340, n. 3, p. 117-126, 2007.

PORCEL, Erika, *et. al.* "Platinum nanoparticles: a promising material for future cancer therapy?". **Nanotechnology**, v. 21, 2010

QUINTANILHA, Júlia Coelho. **Avaliação das reações adversas, qualidade de vida e estresse oxidativo celular em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento com cisplatina e radioterapia**. Campinas: 2017.

RIZVI, Naiyer A. *et al.* Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 25, p. 2969, 2016.

ROSENBERG, "Barnett. Platinum complexes for the treatment of cancer". **Interdisciplinary Science Reviews**, v. 3, n. 2, p. 134-147, 1978.

ROSENBERG, B., *et. al.* "Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode". **Nature**, 20, n. 4972, p. 698–9. 1965.

ROSENBERG, Barnett *et al.* "Platinum compounds: a new class of potent antitumour agentes". **Nature**, v. 222, n. 5191, p. 385-6, 1969.

ROSENBERG, Barnett. "Some biological effects of platinum compounds" **Platinum Metals Rev**, v. 15, n. 2, p. 42-51, 1971.

ROSENBERG, Barnett; HARDER, Harold C.. "Inhibitory effects of anti-tumor platinum compounds on DNA, RNA and protein syntheses in mammalian cells in vitro". **International journal of cancer**, v. 6, n. 2, p. 207-216, 1970.

SANTOS, O. M. **Estimativa 2018**: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/15-resenha-estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf. Acesso em: 14 jan. 2019.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. **World Health Organization**. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>. Acesso em: 14 jan. 2019.

Trudu, F., Amato, F., Vañhara, P., Pivetta, T., Peña-Méndez, E. M., & Havel, J. (2015). Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives. **Journal of Applied Biomedicine**, vol 13, n 2, p 79-103.

SWEETMAN, S. C. **Martindale**: The complete drug reference. Londres: Pharmaceutical Press, 2007

VERMORKEN, Jan B. *et al.* "Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer", **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 11, p. 1116-1127, 2008.

WEXSELBLATT, *et al.*, "Cellular interactions of platinum drugs". **Inorganica Chimica Acta**, vol 393, p75–83. 2012.

WHEATE, *et al.* "Platinum complexes encapsulated in cucurbit[n]uril as an approach to reduce toxicity in cancer treatment". **Chemical Communications**, vol 12, p 1424-1425, 2004.

WHEATE, Nial J. *et al.* "Multi-nuclear platinum complexes encapsulated in cucurbit [n]uril as an approach to reduce toxicity in cancer treatment". **Chemical communications**, n. 12, p. 1424-1425, 2004.

WHEATE, Nial J.; COLLINS, J. Grant. "Multi-nuclear platinum complexes as anti-cancer drugs". **Coordination Chemistry Reviews**, v. 241, n. 1-2, p. 133-145, 2003.