

Platina (Pt): Complexos metálicos e suas aplicações contra o câncer

Platinum (Pt): Metal complexes and their applications against cancer

Platino (Pt): Complejos metálicos y sus aplicaciones contra el cáncer

Recebido: 06/03/2025 | Revisado: 10/03/2025 | Aceitado: 10/03/2025 | Publicado: 16/03/2025

Leonardo Marmo Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-1741>

Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil

E-mail: leonardomarmo@gmail.com

Juliana Pereira Lyon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-8311>

Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil

E-mail: julianalyon@ufsj.edu.br

Resumo

O presente artigo discute aspectos introdutórios da química de coordenação de complexos de platina, sobretudo platina(II) e platina(IV) e o emprego destes complexos no tratamento do câncer. Considerando a relevância histórica e atual do complexo metálico conhecido como “cisplatina” e seus análogos, são avaliados seus mecanismos de ação, suas potencialidades bem como os limites de atuação, além das conhecidas reações adversas às maiores doses e/ou ao seu uso prolongado. O objetivo do presente artigo é discutir, por meio de revisão bibliográfica, os aspectos fundamentais da química de coordenação da platina (Pt), sobretudo da química do complexo metálico conhecido como “cisplatina” e de seus análogos e sucessores como agentes anticâncer. O mecanismo da ação no meio biológico é analisado assim como possíveis estratégias terapêuticas visando a uma maior eficácia no combate às células cancerígenas. Finalmente, são apresentadas algumas perspectivas futuras para as aplicações de complexos de platina no tratamento de diferentes tipos de câncer.

Palavras-chave: Câncer; Cisplatina; Platina (Pt); Química de coordenação; Quimioterapia.

Abstract

The present article discusses introductory aspects of the coordination chemistry of platinum complexes, especially platinum(II) and platinum(IV), and the use of these complexes in the treatment of cancer. Considering the historical and current relevance of the metal complex known as “cisplatin” and its analogues, its mechanisms of action, potentialities, and limits of action are evaluated, in addition to the known adverse reactions to higher doses and/or prolonged use. The objective of this article is to discuss, through a bibliographic review, the fundamental aspects of the coordination chemistry of Platinum (Pt), especially the chemistry of the metal complex known as “cisplatin” and its analogues and successors as anticancer agents. The mechanism of action in the biological environment is analyzed, as well as possible therapeutic strategies aiming at greater efficacy in combating cancer cells. Finally, some future perspectives for the applications of platinum complexes in the treatment of different types of cancer are presented.

Keywords: Cancer; Cisplatin; Platinum (Pt); Coordination chemistry; Chemotherapy.

Resumen

Este artículo analiza aspectos introductorios de la química de coordinación de los complejos de platino, especialmente platino (II) y platino (IV), y el uso de estos complejos en el tratamiento del cáncer. Considerando la relevancia histórica y actual del complejo metálico conocido como “cisplatino” y sus análogos, se evalúan sus mecanismos de acción, sus potencialidades así como sus límites de acción, además de las reacciones adversas conocidas a dosis mayores y/o su uso prolongado. El objetivo de este artículo es discutir, a través de una revisión de la literatura, los aspectos fundamentales de la química de coordinación del Platino (Pt), especialmente la química del complejo metálico conocido como “cisplatino” y sus análogos y sucesores como agentes anticancerígenos. Se analiza el mecanismo de acción en el medio biológico, así como posibles estrategias terapéuticas encaminadas a una mayor efectividad en el combate contra las células cancerosas. Finalmente, se presentan algunas perspectivas futuras para las aplicaciones de los complejos de platino en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

Palabras clave: Câncer; Cisplatino; Platino (Pt); Química de coordinación; Quimioterapia.

1. Introdução

A platina (Pt) é um metal considerado raro, com aplicações em áreas muito diversificadas, tais como manufatura de joias, setor automobilístico e aplicações industriais, catalíticas e financeiras. Alguns destes empregos da platina (Pt) são muito

antigos, tendo sido marcantes na história de vários povos. A aplicação de Pt em joalheria, por exemplo, já ocorria séculos antes de Cristo (Lee, 2003).

Os complexos metálicos de platina (Pt) na maioria das vezes apresentam o centro de coordenação platínico no estado de oxidação 2+. Pt(II) apresenta uma configuração eletrônica d^8 . Como é sabido, a configuração d^8 pode ser analisada sob uma perspectiva do chamado “Efeito Jahn-Teller” ou distorção tetragonal. Neste caso, o “Efeito Jahn-Teller” seria tão intenso que eliminaria os ligantes axiais, ou seja, os ligantes presentes no chamado “eixo z”, dos eixos cartesianos da disposição espacial. Portanto, centros d^8 apresentariam preferencialmente uma tetracoordenação em vez de uma “hexacoordenação distorcida”, que seria peculiar a centros metálicos que apresentassem um “Efeito Jahn-Teller” significativo, porém menos intenso do que aquele encontrado em centros d^8 , tal como ocorre com íon Pt(II).

De fato, configurações eletrônicas como d^4 , d^7 e d^9 são conhecidas como típicos arranjos que apresentam distorções tetragonais significativas. Centros de coordenação como Co(II) (Moreira, 2023) e Cu(II) (Moreira, 2024) são conhecidos como centros que têm a tendência de gerarem compostos de coordenação com representativa distorção em seus respectivos arranjos geométricos octaédricos em comparação com octaedros perfeitos ou quase perfeitos, que são tipicamente encontrados em centros metálicos que apresentam distribuições eletrônicas como d^6 , que seria o caso de cátions metálicos como Fe(II) (Stadler, 1988; Walker, 1999; Sima, 1997; Moreira, 2023), Ru(II) (Moreira, 2025), Os(II), Mn(I) (Moreira, 2024), entre outros.

No caso de centros d^8 , como o cátion Pt(II), o Efeito Jahn-Teller seria tão intenso que a repulsão eletrostática no eixo z seria de tão forma intenso que eliminaria os ligantes no eixo z, ao passo que, concomitantemente, os quatro ligantes no plano equatorial acentuariam sua aproximação em relação ao íon central, pois sofreriam menos repulsão eletrônica, uma vez que não haveria a presença dos dois (2) ligantes axiais.

Tais complexos d^8 quadrados-planares ou quadráticos-planares usualmente produzem interações face-a-face entre cada um deles, podendo levar à formação de agregados ou excímeros cujos estados excitados são estabilizados em relação a tais espécies químicas isoladas (Salthouse, 2023). De qualquer forma, as propriedades eletrônicas de complexos de platina(II) têm atraído a atenção de especialistas de diferentes áreas, pois apresentariam uma substancial estabilidade físico-química que os predisporiam a aplicações em diferentes áreas de optoeletrônica e ciência de materiais, entre outras (Jung, 2024).

Esta supracitada predisposição à agregação e à formação de dímeros, abrangendo interações Pt-Pt, assim como a possibilidade de decomposição da estrutura tetradentada de Pt(II) em arranjos tridentados e/ou bidentados têm provocado interesse na aplicação de tais complexos como diferentes tipos de sensores (Yang, 2024). Além disso, também tem recebido atenção complexos binucleares de platina(II), uma vez que tais complexos tendem a apresentar propriedades físico-químicas bem diferenciadas em relação aos complexos mononucleares (Chaaban, 2019).

De qualquer maneira, existem igualmente complexos de Pt(IV), que apresenta uma configuração d^6 , a qual gera complexos metálicos hexacoordenados, constituindo arranjos octaédricos. Tais complexos de Pt(IV), no entanto, tendem a apresentar ligações químicas metal-ligantes com substancial estabilidade, em parte devido ao estado de oxidação 4+ que já pode ser considerado um alto estado de oxidação. Assim sendo, ligantes que tendem a formar ligações estáveis na primeira esfera de coordenação de Pt(IV) tendem a impor significativa resistência em tentativas de deslocamentos por ligantes que apresentariam maior relevância em termos de propriedades e eventuais aplicações, o que muito provavelmente está associado ao fato de que complexos de Pt(IV) serem menos investigados até o momento (Dikova, 2023).

É digno de nota que complexos de platina(I) são raros, mas podem ser estabilizados com ligantes que sejam poderosos pi-recebedores, tais como CO. Um exemplo seria $[Pt(CO)_6]^{2+}$, que apresenta diamagnetismo em função de apresentar ligação Pt-Pt.

O objetivo do presente artigo é discutir, por meio de revisão bibliográfica, os aspectos fundamentais da química de coordenação da Platina (Pt), sobretudo da química do complexo metálico conhecido como “cisplatina” e de seus análogos e

sucessores como agentes anticâncer. O mecanismo da ação no meio biológico é analisado assim como possíveis estratégias terapêuticas visando a uma maior eficácia no combate às células cancerígenas. Finalmente, são apresentadas algumas perspectivas futuras para as aplicações de complexos de platina no tratamento de diferentes tipos de câncer.

2. Metodologia

O presente manuscrito consiste em um estudo de natureza qualitativa por meio de um artigo de revisão de literatura (“Revisão Narrativa de Literatura” (Rother, 2007; Pereira, 2018)), o qual foi elaborado por meio de uma avaliação de relevantes publicações associadas ao tema central abordado. Realmente, este estudo foi desenvolvido com uma atenção voltada a referências recentes ou relativamente recentes que abordassem o tema de forma ampla e didática. As referidas referências foram consideradas e organizadas, no presente texto, de maneira multidisciplinar e interdisciplinar. Para a pesquisa inicial, utilizou-se a base de dados “Google Scholar” e, as palavras de busca empregadas foram: Câncer; Cisplatina; Platina (Pt); Química de coordenação; Quimioterapia.

3. Resultados e Discussão

3.1 Cisplatina e seus derivados: O impacto histórico do complexo cisplatina no combate ao câncer

Apesar da maioria dos quimioterápicos atualmente empregados contra o câncer ser constituída de moléculas orgânicas, uma importante e promissora classe de drogas é formada por complexos metálicos (Nardon, 2014).

A aplicação de compostos inorgânicos, sobretudo de compostos de coordenação metálicos, historicamente foi algo muito limitado. Este cenário foi mantido desta maneira até a demonstração de atividade antitumoral por parte de complexos de platina, por Barnett Rosenberg e colaboradores na década de 1960. Antes de tal contribuição, que se tornou um marco sob vários aspectos, a maioria das pesquisas envolvendo complexos metálicos estava associada ao potencial patogênico, e principalmente cancerígeno, de tais compostos, sem quaisquer menções a possibilidades anticancerígenas (Fontes, 1997).

É curioso notar que a constatação da potencialidade anticancerígena dos complexos de platina, e mais notadamente da cisplatina, foi um processo que teve início a partir de eventos não muito planejados, ou, pelo menos, não planejados com este objetivo. De fato, este importante acontecimento histórico tem sido caracterizado como um exemplo daquilo que alguns autores chamam de “serendipidade” na história da ciência (Johnstone, 2014).

Barnett Rosenberg era um físico que atuava na Universidade do Estado de Michigan, procurando caracterizar os efeitos do campo elétrico em culturas de *Escherichia coli*. Rosenberg estudava um caldo de cultura bacteriano, que continha sais de amônio, no qual eram mergulhado eletrodos de platina (Pt). Rosenberg percebeu que estavam sendo formadas espécies complexas de platina (Pt), as quais inibiam o crescimento bacteriano (Najjar, 1992).

A partir daí, os estudos tomaram um novo rumo e procurou-se isolar e caracterizar as espécies formadas assim como testá-las em outros ambientes químicos e biológicos. De fato, se os complexos de platina demonstraram atuar sobre microorganismos, inibindo seu crescimento, seria interessante averiguar qual ação tais compostos químicos produziram em contato com células humanas.

De fato, compostos de coordenação de platina (Pt) passaram a possuir notável relevância na história clínica devido à descoberta da chamada “cisplatina” (Leh, 1976). Muito embora a citotoxicidade da cisplatina tenha sido descoberta em 1964, tal composto já era conhecido desde 1845 como cloreto de Peyrone ou simplesmente sal de Peyrone, em homenagem ao químico italiano Michele Peyrone (1813-1883), que obteve a síntese, então inédita, deste composto. Interessante registrar que a estrutura química somente foi proposta corretamente em 1893, por Alfred Werner, o pai da Química de Coordenação e primeiro químico inorgânico a receber o prêmio Nobel de química, o que ocorreu em 1913 (Neves, 2011).

A cisplatina (*cis*-diamindicloroplatina(II)) foi aprovada para uso clínico em 1978 pelo “Food and Drug

Administration” (FDA), sendo, desde então, um dos mais amplamente utilizados complexos na terapia anticâncer (Lazarevic, 2017).

Vale registrar que a cisplatina tem sido sintetizada pelo método de Dhara e comercializada como Platinol (Bristol-Meyers Squibb, 1978), sendo que seu similar é produzido no Brasil pela Quiral (Platinil, 1993) (Neves, 2011).

Após o ano de 1978 e o constante crescimento do emprego da cisplatina, ganharam muita popularidade as novas gerações de drogas de platina, a saber: carboplatina (cis-diamin(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platina(II)), que foi aprovada em 1993, constituindo a chamada segunda geração; e a oxaliplatina (*trans*-R,R-ciclohexano-(1,2-diamin(oxalatoplatina(II))), a qual foi aprovada em 2002 (Lazarevic, 2017), e que já representaria a terceira geração de complexos de platina aplicados contra o câncer.

A relevância dos agentes anticâncer de platina, conhecidos como “complexos clássicos de platina”, pode ser inferido a partir da constatação de que, atualmente, de 50% a 70% de todos os esquemas quimioterápicos administrados em pacientes com câncer incluem complexos de platina (Marques, 2013). Realmente, cisplatina, carboplatina e oxaliplatina possuem o status de drogas anticâncer mais comercializadas do mundo, o que tem motivado uma substancial pesquisa multi- e interdisciplinar, abrangendo químicos, farmacólogos, bioquímicos, biólogos e médicos, entre outros especialistas (Reedijk, 2008).

A carboplatina, por exemplo, é considerada um análogo tão efetivo quanto a cisplatina, mas significativamente menos tóxico e farmacocineticamente mais adequado. Estudos farmacocinéticos em animais evidenciaram boa disponibilidade oral, além de efetividade contra linhagens de células tumorais resistentes à cisplatina (Calvert, 1993).

A oxaliplatina, por sua vez, apresenta um mecanismo de ação semelhante àquele da cisplatina, sem, no entanto, produzir resistência cruzada com cisplatina ou carboplatina. Desta forma, oxaliplatina e cisplatina podem apresentar uma ação complementar do combate ao câncer (Zhang, 2022).

Depois do desenvolvimento muito bem-sucedido de cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, numerosos compostos de platina têm sido sintetizados para perscrutar eventuais potencialidades como protótipos de drogas anticâncer (Panebianco, 2024).

Em torno de quinze outros complexos metálicos têm sido rejeitados em testes clínicos. Atualmente, satraplatina e picoplatina, entre outros, têm sido submetidos a avaliações clínicas (Sen, 2012).

Cisplatina e outros complexos de platina divalente são efetivos contra grande número de tumores encontrados em seres humanos. Tais complexos são utilizados em quase metade das estratégias de tratamento do câncer isoladamente e em combinação com outras drogas anticâncer (Sen, 2012). Realmente, vários cânceres, tais como o testicular, o ovariano, o de bexiga, o de cólon, o de cabeça e pescoço e o de pulmão, são exemplos de tumores nos quais a cisplatina e seus análogos têm apresentado resultados efetivos visando à cura ou pelo menos o controle de sinais, sintomas e repercussões patológicas (Sharma, 2022; Ahmad, 2017).

3.2 A ação da cisplatina

Compostos de platina(II), tais como *cis*-[Pt(NH₃)Cl₂], conhecido popularmente como cisplatina, são realmente bem notórios como agentes anticâncer. Em princípio, a ação que a cisplatina desempenha para gerar sua ação anticâncer ocorre por várias vias, mas seu mecanismo mais aceitável está relacionado à geração de lesão no DNA pela interação com as bases de purina, o que seria seguido de ativação de vias de transdução de sinal que levaria à apoptose (Gosh, 2019; Ahmad, 2017).

As drogas de complexos quadrático-planares de platina(II) são ativadas pela hidrólise lenta dos ligantes aniônicos. De fato, a cisplatina é um complexo metálico “não-carregado”, isto é, seu estado de oxidação é zero, não constituindo um sal complexo. No caso da cisplatina, ocorre a saída dos cloretos (Cl⁻) da primeira esfera de coordenação de Pt(II). Assim sendo, a cisplatina, que consiste em um composto de coordenação com carga global zero, prescindindo de contra-íons (também

chamados pares iônicos), gera, após a entrada de ligantes H_2O no lugar dos ligantes cloretos (Cl^-), um catiônico divalente aquacomplexo, o qual tem condições de ligar-se, de maneira estável, ao DNA, bloqueando os processos de replicação e transcrição do respectivo ácido nucléico (Lazarevic, 2017).

Portanto, a troca de ligantes na primeira esfera de coordenação do cátion Pt(II) desenvolve um papel crucial no mecanismo de ação da cisplatina como fármaco contra o câncer, sendo, frequentemente, a primeira etapa do processo de ligação da cisplatina à molécula de DNA. De fato, a chamada “aquação” (isto é, a saída de um ligante lábil, no caso de um dos dois cloretos (Cl^-), através da substituição por uma molécula de H_2O na primeira esfera de coordenação do centro Pt(II) ; no caso da cisplatina, o complexo consequente passa a ser $\text{cis-[Pt(NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O)Cl]}^+$. Logo em seguida, o complexo monohidratado coordena-se à posição N7 de guanina e adenina (Ahmad, 2017).

A redução do acúmulo da cisplatina nas células cancerígenas, a inativação pela reação com a glutatona e metalotioneínas, além do reparo mais veloz das lesões de DNA têm sido considerados os fatores mais responsáveis pela resistência à cisplatina (Gosh, 2019).

Os processos de “aquação” de carboplatina e oxaliplatina são usualmente mais lentos do que a hidrólise da cisplatina, em função do mecanismo de abertura do anel carboxilato ser um processo bem mais lento do que a troca de ligantes da cisplatina (Ahmad, 2017). De fato, vários pesquisadores têm feito esforços para modular a ação dos complexos de platina(II), regulando a inércia/labilidade de seus ligantes para que os processos de interação com as biomoléculas-alvo sejam, tanto do ponto de vista cinético como em termos de estabilidade da interação química constituída, mais interessantes para os objetivos da quimioterapia (Panda, 2024).

Os complexos de $\text{Pt(II)} d^8$ teriam uma significativa habilidade para ficarem intercalados entre sítios específicos da cadeia de DNA (Fung, 2016).

A capacidade de formar ligações de hidrogênio das bases de DNA em relação aos ligantes do complexo de platina tendem a estabilizar o estado de transição, viabilizando a formação dos monoaddutos (estado de transição bipiramidal trigonal), acentuando a velocidade de “platinação” (Ahmad, 2017).

Os complexos divalentes de platina são altamente reativos quimicamente, o que está associado com a substancial toxicidade encontrada em muitos deles. De fato, cisplatina e seus análogos costumam provocar nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade, toxicidade gastrointestinal, hepatotoxicidade emetogênese (Li, 2020; Marques, 2013). Complexos de platina(II), tais como cisplatina, causam substancial toxicidade sistêmica (toxicidade geral dose-limitante), lesões em tecidos normais e mielossupressão (Mastalarz, 2023), o que provoca um contínuo interesse por pesquisa que busquem maximizar ação contra os tumores, minimizando a ação sobre tecidos hígidos fisiologicamente. A fim de evitar, ou pelo menos atenuar a toxicidade de tais compostos, cisplatina e/ou seus análogos costumam ser administrados por meio de contínuas infusões de soluções muito diluídas. Por outro lado, outra limitação no uso de cisplatina consiste no rápido desenvolvimento de resistência tumoral a esta droga, o que não deixa de ser um permanente estímulo à pesquisa de novos complexos que possuam condições de substituir, de preferência, superando os resultados produzidos por cisplatina e seus análogos em suas aplicações contra o câncer.

As reações adversas geradas pelo emprego da cisplatina contra o câncer, principalmente a nefrotoxicidade, a ototoxicidade e a neurotoxicidade, são, fundamentalmente, uma consequência da baixa seletividade da cisplatina pelas células tumorais e, mais notadamente, pela alta afinidade do centro de platina(II) por biomoléculas sulfuradas (Nardon, 2014).

3.3 A platina(IV) como alternativa

Basicamente, as drogas de platina de uso clínico na atualidade são constituídas por complexos de platina(II), que produz representativos efeitos colaterais a partir de reações eventuais com proteínas. No entanto, complexos de platina(IV)

seriam, em princípio, tão eficazes quanto os complexos platina(II) na ação contra tumores, mas seriam mais inertes e com menor predisposição a ocorrência de reações químicas especificamente com proteínas presentes na corrente sanguínea (Hall, 2006).

Uma estratégia que tem sido considerada vem a ser o emprego de complexos de platina(IV) como pró-droga, em um mecanismo de ação diferente da cisplatina [Li, 2020]. A redução eletrônica do centro de platina(IV) para platina(II) cineticamente lábil e potencialmente tóxica para a célula é considerado um processo fundamental para o emprego dos complexos de platina(IV) (Bai, 2017). Vale reforçar que platina(IV), apresentando uma configuração eletrônica d^6 , possui uma predisposição a formar um complexo hexacoordenado de geometria octaédrica, o que, em princípio, não seria interessante para o complexo de platina, visando sua interação com a molécula de DNA, na aplicação anticancerígena.

3.4 Perspectivas Futuras

Como já foi explicitado, os complexos de platina (Pt), há várias décadas, têm ocupado posições de liderança entre as substâncias aplicadas em quimioterapia contra o câncer. A partir da observação da ação da cisplatina contra o crescimento bacteriano nos anos sessenta, iniciou-se uma contundente aplicação destes compostos contra o câncer (Mastarlarz, 2023). A atividade antitumoral da cisplatina foi descoberta nos anos sessenta, recebendo um segundo impulso a partir de 1978, quando seu emprego foi aprovado para o uso clínico. Subsequentemente, a pesquisa por análogos melhorados da cisplatina resultou justamente na introdução na prática clínica de carboplatina (1989) e oxaliplatina (2002). Cerca de quinze outros complexos metálicos têm sido rejeitados na clínica, sendo que, nos dias atuais, compostos como a satraplatina e a picoplatina têm sido submetidos a avaliações clínicas (Sen, 2012).

Os complexos de platina realmente comprovaram sua eficiência sobretudo contra determinados tumores sólidos (Boztepe, 2021). De fato, entre 1979 e 2014, mais de mil complexos de platina foram testados, dos quais 185 foram considerados ativos. Neste mesmo intervalo de tempo, mais de 3000 compostos análogos à cisplatina foram sintetizados, sendo que alguns destes novos complexos foram identificados como menos tóxicos do que a cisplatina, mas somente cinco foram aprovados para comercialização (oxaliplatina, nedaplatina, lobaplatina, heptaplatina (sendo que o mercado de nedaplatina, lobaplatina e heptaplatina é autorizado somente em alguns países) e carboplatina) (Sousa, 2014).

Neste contexto, tem-se admitido que a maioria das mortes associadas ao câncer ocorreria devido a falhas no tratamento em função de resistência à droga empregada na quimioterapia. Neste contexto, a cisplatina tem sido considerada o agente quimioterápico referência no tratamento de tumores sólidos. No entanto, diversos outros tumores, tais como o câncer colorretal, requerem avanços substanciais para atingir-se uma menor letalidade e uma melhor qualidade de vida para os respectivos pacientes (Al-Khayal, 2020).

Um substancial progresso no tratamento quimioterápico do câncer necessita que alguns pré-requisitos sejam atendidos, a saber: uma maior compreensão dos mecanismos de resistência do tumor às respectivas drogas quimioterápicas; a introdução de novos agentes anticâncer, tais como picoplatina e satraplatina; o desenvolvimento de esquemas de combinação terapêutica, incluindo moduladores de resistência específicos; e novas estratégias para o transporte dos princípios ativos até o tecido-alvo mais eficientes, as quais podem abranger formulações lipossomais e estruturas nanomoleculares de entrega de drogas (Marques, 2013).

Ademais, em princípio, um composto mais eficiente deveria ter mais predisposição à interação com o DNA do que com proteínas e apresentar maior tropismo pelas células cancerosas em comparação com as células saudáveis (Almeida, 2014). Nesse sentido, um motivo para a eficácia das drogas platinicas estaria associada ao chamado “EPR effect” ou “efeito EPR” (do inglês, “Enhanced permeability and retention effect”, ou seja, “efeito de retenção e permeabilidade acentuada”). Tais efeitos ocorreriam pois os tumores são frequentemente hipermaleáveis às macromoléculas em geral, como um resultado de danos na

estrutura vascular do tecido biológico em questão. Desta forma, um acúmulo das macromoléculas poderia ocorrer devido a uma ausência de drenagem linfática eficaz (Jeon, 2021).

Logo, a célula cancerígena ou a região tecidual tumoral deveria, em princípio, estar mais sujeita a apresentar uma concentração macromolecular maior do que aquela característica de tecidos normais, favorecendo uma fixação, em maior quantidade, dos complexos metálicos que apresentam significativo tropismo por tais macromoléculas. Quando a concentração de complexos metálicos (tais como a cisplatina) em células cancerosas for muito elevada, o processo que leva ao dano macromolecular e à lesão celular favoreceria o desenvolvimento do mecanismo de apoptose. Tal sequência de eventos seria especialmente eficiente no tratamento dos pacientes de câncer se a diferença da concentração do agente anticâncer nas células tumorais em comparação com as células saudáveis for muito representativo. Neste caso, o paciente toleraria uma dosagem mais elevada do agente, o que aumentaria a chance de morte celular seletiva às células tumorais, acentuando a probabilidade de eficácia para o respectivo tratamento.

De qualquer maneira, novos desenvolvimentos de drogas, visando a uma maior eficácia farmacodinâmica e/ou farmacocinética faz-se necessário. Avaliar os prós e contras da ação de cisplatina e seus análogos é fundamental para o desenvolvimento de outros protótipos de agentes anticâncer, principalmente em se tratando de tentativas empregando complexos metálicos, ou seja, envolvendo os esforços associados aos estudos da química bioinorgânica medicinal (bioquímica inorgânica medicinal).

Até mesmo complexos multinucleares de platina vêm sendo considerados como candidatos para testes físico-químicos e clínicos preliminares (Sharma, 2022). Considerando a ampliação de metais que vêm sendo testados, alguns, inclusive, com resultados promissores, tais como os complexos de rutênio (Ru) (Sahu, 2023; Moreira, 2025) é possível inferir que complexos multinucleares heteronucleares podem se tornar interessantes alternativas para a obtenção de máxima eficácia contra o tumor, com a menor toxicidade para o paciente, além de um maior conforto e uma melhor qualidade de vida durante e após a vigência do tratamento quimioterápico. Realmente, limitações quanto à seletividade, solubilidade e alguns já comentados efeitos colaterais típicos dos agentes anticâncer de platina ainda motivarão grande de esforço de pesquisa no presente e no futuro (Sahu, 2023).

Neste contexto, é interessante destacar que muitos dos compostos de platina que sucederam a cisplatina apresentam resistência cruzada com a própria cisplatina. Assim sendo, no esforço de associação entre complexos metálicos anticâncer, muitos pesquisadores têm considerado mais apropriado buscar complexos que apresentam um mecanismo de ação mais diferenciado em relação aos chamados “complexos clássicos de platina contra o câncer”, visando não sofrer o mesmo processo de resistência (Song, 2022). Obviamente, tal estratégia não exclui a possibilidade de utilização de outros complexos de platina, desde que apresentem substancial diferença de relação estrutura-função em relação aos supracitados “complexos clássicos”. No entanto, ao priorizar-se a diminuição da resistência aos complexos metálicos anticâncer, um leque de possibilidades maior é aberto em relação ao possível emprego de complexos metálicos que apresentem átomos ou cátions de outros elementos como centro de coordenação.

Vale registrar que a associação de estratégias terapêuticas para o tratamento do câncer não diz respeito somente a associação de agentes anticâncer, frequentemente visando superar a resistência desenvolvida pelas células cancerosas a algum deles (o que é bem comum nas estratégias envolvendo a associação de um segundo complexo metálico à cisplatina). De fato, a referida “associação de estratégias terapêuticas” pode também contemplar a associação da ação quimioterápica a outros processos, tais como a aplicação de métodos fototerapêuticos (Moreira, 2022), cuja eficácia, neste caso específico das fototerapias, depende de vários fatores, a começar pelo tecido ou órgão atingido pelo câncer.

4. Considerações Finais

A aplicação de cisplatina no tratamento de câncer a partir de 1978 foi um marco para a história da oncologia. Por outro lado, este evento histórico e seus desdobramentos também constituíram um importante feito para a chamada “química bioinorgânica medicinal”, pois representou a abertura de um leque maior de interesse e de possibilidades reais para a aplicação de complexos metálicos em medicina. De fato, a ampliação das pesquisas com este tipo de abordagem e a efetiva aplicação de complexos metálicos em medicina ampliou-se significativamente desde essa época.

Interessantemente, a chamada “cisplatina” continua relevante no tratamento do câncer tanto pelo seu emprego prático na clínica como servindo de referência fundamental para a pesquisa de novos protótipos, em termos de complexos de platina especificamente, e, de forma mais geral, de complexos metálicos cujo centro metálico é constituído por outro elemento químico. Ademais, não podemos prescindir das associações quimioterápicas em que a cisplatina poderia desempenhar tanto o chamado “papel principal” como atuar como um coadjuvante terapêutico visando à eficácia do tratamento como um todo.

Referências

- Ahmad, S. (2017). Kinetic aspects of platinum anticancer agents. *Polyhedron*, 138, 109-24.
- Al-Khayal, K., Vaali-Mohammed, M., Elwatidy, M., Traiki, T. B., Al-Obeed, O., Azam, M., Khan, Z., Abulla, M., & Ahmad, R. (2020). A novel coordination complex of platinum (PT) induces cell death in colorectal cancer by altering redox balance and modulating MAPK pathway. *BMC Cancer*, 20, 685.
- Almeida, S. M. V., Alcântara, F. F., Brito, C. G. X., Souza, G. C. A., Lafayette, E. A., Silva, V. B. R., Carvalho, M. S., & Lima, M. C. A. (2014). Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 35, 337-45.
- Bai, L., Gao, C., Liu, Q., Yu, C., Zhang, Z., Cai, L., Yang, B., Qian, Y., Yang, J., & Liao, X. (2017). Research progress in modern structure of platinum complexes. *European Journal in modern structure of platinum complexes. European Journal of Medicinal Chemistry*, 140, 349-82.
- Boztepe, T., Castro, G. R., & León, I. E. (2021). Lipid, polymeric, inorganic-based drug delivery applications for platinum-based anticancer drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 605, 120788.
- Calvert, H., Judson, I., & van der Vijgh, W. J. (1993). Platinum complexes in cancer medicine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to toxicity and therapeutic activity. *Cancer Survivor*, 17, 189-17.
- Chaaban, M., Zhou, C., Lin, H., Chyi, B., & Ma, B. (2019). Platinum(II) binuclear complexes: molecular structures, photophysical properties, and applications. *Journal of Materials Chemistry C*, 7(20), 5910-24.
- Dikova, Y. M., Yulit, D. S., & Gareth Williams, J. A. (2023). Platinum(IV) Complexes with Tridentate, NNC-Coordinating Ligands: Synthesis, Structures, and Luminescence. *Inorganic Chemistry*, 62, 1306-22.
- Fontes, A. P. S., de Almeida, S. G., & Nader, L. A. (1997). Compostos de platina em quimioterapia do câncer. *Química Nova*, 20, 398-06.
- Fung, S. K., Zou, T., Cao, B., Chen, T., To, W., Yang, C., Lok, C., & Che, C. (2016). Luminescent platinum(II) complexes with functionalized N-heterocyclic carbene or diphosphine selectively probe mismatched and abasic DNA. *Nature Communications*, 7, 10655.
- Gosh, S. (2019). Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry*, 88, 102925.
- Hall, M. D., Alderden, R. A., Zhang, M., Beale, P. J., Cai, Z., Lai, B., Stampfl, A. P. J., & Hambley, T. W. (2006). The fate of platinum(II) and platinum(IV) anti-cancer agents in cancer cells and tumours. *Journal of Structural Biology*, 155, 38-44.
- Jeon, J., Lee, S., Kim, H., Kang, H., Youn, H., Jo, S., Youn, B., & Kim, H. Y. (2021). Revisiting Platinum-Based Anticancer Drugs to Overcome Gliomas. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 5111.
- Johnstone, T. C., Park, G. Y., & Lippard, S. J. (2014). Understanding and Improving Platinum Anticancer Drugs – Phenanthriplatin. *Anticancer Research*, 34, 471-76.
- Jung, Y. H., Lee, G. S., Muruganantham, S., Kim, H. R., Oh, J. H., Ham, J. H., Yadav, S. B., Lee, J. H., Chae, M. Y., Kim, Y., & J. H. Kwon, J. H. (2024). Modified t-butyl in tetradentate platinum (II) complexes enables exceptional lifetime for blue-phosphorescent organic light-emitting diodes. *Nature Communications*, 15, 2977.
- Lazarevic, T., Rilak, A., & Bugarcic, Z. D. (2017). Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and futures perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 142, 8-31.
- Lee, J. D. (2003). Química Inorgânica não tão Concisa [trad. Henrique E. Toma; Koiti Araki, Reginaldo C. Rocha]. Editora Edgar Blücher Ltda., São Paulo-SP, 1ª edição (3ª reimpressão da 5ª edição inglesa).
- Leh, F. K. V. & Wolf, W. (1976). Platinum Complexes: A New Class of Antineoplastic Agents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65, 315.

Li, C., Xu, F., Zhao, Y., Zheng, W., Zeng, W., Luo, Q., Wang, Z., Wu, K., Du, J., & Wang, F. (2020). Platinum(II) Terpyridine Anticancer Complexes Possessing Multiple Mode of DNA Interaction and EGFR Inhibiting Activity. *Frontiers in Chemistry*, 8, 210.

Marques, M. P. M. (2013). Platinum and Palladium Polyamine Complexes as Anticancer Agents: The Structural Factor. *ISRN Spectroscopy*, ID 287353 (29p).

Mastalarz, H., Mastalarz, A., Wietrzyk, J., Milczarek, M., Kochel, A., & Regiec, A. (2023). Studies on the Complexation of Platinum(II) by Some 4-Nitroisoxazoles and Testing the Cytotoxic Activity of the Resulting Complexes. *Molecules*, 28, 1284.

Moreira, L. M., & Lyon, J. P. (2025). Rutênio (Ru): Propriedades, compostos de coordenação e aplicações catalíticas e farmacológicas. *Research, Society and Development*, 14(1), e6114148046.

Moreira, L. M., Lyon, J. P., Pereira, C., Silva, R. S., & Schultz, M. S. (2024). Manganês (Mn): Propriedades redox, química de coordenação e implicações biológicas. *Research, Society and Development*, 13(2), (2024) e13713245186.

Moreira, L. M., Lyon, J. P., & Teixeira, A. O. (2023). A relação estrutura-atividade da Vitamina B₁₂ e das cobalaminas e suas correlações nutricionais. *Research, Society and Development*, 12(11), e05121143658.

Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2024). Cobre (Cu): Reatividade, compostos de coordenação e atuação biológica. *Research, Society and Development*, 13(3), e5313345291.

Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2023). A flexibilidade dos anéis macrocíclicos e as diferentes conformações espaciais de macrocíclicos metalados e não-metalados. *Research, Society and Development*, 12(10), e28121043407.

Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2022). Métodos Fototerapêuticos de relevância clínica. *Research, Society and Development*, 11(5), e51411528589.

Najjar, R. (1992). Complexos metálicos com atividade anticancerígena. *Química Nova*, 15, 323-27.

Nardon, C., Boscutti, G., & Fregona, D. (2014). Beyond Platins: Gold Complexes as Anticancer Agents. *Anticancer Research*, 34, 487-92.

Neves, A. P., & Vargas, M. D. (2011). Complexos de Platina(II) na Terapia do Câncer. *Revista Virtual de Química*, 3, 196-09.

Panda, T. R., & Patra, M. (2024). Kinetically Inert Platinum (II) Complexes for Improving Anticancer Therapy: Recent Developments and Road Ahead. *ChemMedChem*, 19, e202400196.

Panebianco, R., Viale, M., Giglio, V., & Vecchio, G. (2024). Investigating the Anticancer Properties of Novel Functionalized Platinum(II)-Terpyridine Complexes. *Inorganics*, 12, 167.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica [free e-book/repositório.ufsm.br]. Ed. UFSM. https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf

Reedijk, J. (2008). Metal-Ligand Exchange Kinetics in Platinum and Ruthenium Complexes – Significance for effectiveness as anticancer drugs. *Platinum Metals Review*, 52, 2-11.

Rother, E. T. (2007). Revisão Sistemática X Revisão Narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.

Sahu, G., Patra, S. A., Lima, S., Das, S., Görls, H., Plass, W., & Dinda, R. (2023). Ruthenium(II)-Dithiocarbazates as Anticancer Agents: Synthesis, Solution Behavior, and Mitochondria-Targeted Apoptotic Cell Death. *Chemistry-A European Journal*, 29, e202202694.

Salthouse, R. J., Sil, A., Gildea, L. F., Yufit, D. F., & Gareth Williams, J. A. (2023). Platinum(II) Complexes of Nonsymmetrical NCN-Coordinating Ligands: Unimolecular and Excimeric Luminescence Properties and Comparison with Symmetrical Analogues. *Inorganic Chemistry*, 62, 12356-71.

Sen, V. D., Terentiev, A. A., & Konovalova, N. P. (2012). Platinum Complexes with Bioactive Nitroxyl Radicals: Synthesis and Antitumor Properties. In: Nitroxides – Theory, Experiment and Applications. [Edited by Alexander I. Kokorin].

Sharma, R., Singh, V. J., & Chawla, P.A. (2022). Advancements in the Use of Platinum Complexes as Anticancer Agents. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 22, 821-35.

Sima, J., & Makanova, J. (1997). Photochemistry of iron(III) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 160, 161-89.

Song, M., Cui, M., & Liu, K. (2022). Therapeutic strategies to overcome cisplatin resistance in ovarian cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 232, 114205.

Sousa, G. F., Włodarczyk, S. R., & Monteiro, G. (2014). Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, 693-01.

Stadler, E. Estudos de Reatividade de Complexos Macrocíclicos de Ferro(II). São Paulo-SP., 143p. Tese (Doutorado) Instituto de Química, Universidade de São Paulo. Brasil. 1988.

Walker, F. A. (1999). Magnetic spectroscopic (EPR, ESEEM, Mössbauer, MCD and NMR) studies of low-spin ferriheme centers and their corresponding heme proteins. *Coordination Chemistry Reviews*, 185-186, 471-34.

Yang, S., Chen, Y., Kwok, T. K., Lam, J. W. Y., & Tang, B. Z. (2024). Platinum complexes with aggregation-induced emission. *Chemical Society Reviews*, 53, 5366-93.

Zhang, C., Xu, C. Gao, X., & Yao, Q. (2022). Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics*, 12, 2115-32.