



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Cancro e complexos de platina. Casos de sucesso e
novas potencialidades.**

Bianca Mouro Rodrigues

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor João Paulo Gil
Lourenço**

2020

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados nos textos e constam da listagem de referências incluída.



(Bianca Mouro Rodrigues)

Copyright © 2020 Bianca Mouro Rodrigues

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de reportórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*Dedico este trabalho à minha família e, em especial à minha madrinha,
que sempre me inspirou e motivou a continuar os estudos
e a investir na minha educação.*

AGRADECIMENTOS

Várias foram as pessoas que contribuíram de diversas formas, durante este caminho árduo, mas gratificante.

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais, irmã e avós por todo o apoio incondicional que me deram ao longo destes 5 anos. Estiveram sempre comigo, nos bons e maus momentos e nunca me faltaram as suas palavras de encorajamento, força e conforto.

Ao Professor Doutor João Lourenço, que soube desde a primeira aula de Teoria da Ligação Química que era sob a orientação dele que queria fazer a minha tese, um enorme agradecimento. Em primeiro lugar, por toda a confiança depositada em mim e em segundo lugar por todo o apoio prestado.

Agradecer também a todos os docentes que fizeram parte do meu percurso académico e que contribuíram para a minha formação.

Aos meus amigos, Filipa Falcão, Mariana Serra, Inês Campos, Inês Silva, Inês João, Wilson Martins, Gonçalo Pereira e João Rola um agradecimento especial, por toda a força, carinho e sobretudo compreensão por todos os cafés e jantares perdidos ao longo destes 5 anos.

Por último, mas não menos importante, agradecer a todas as amigadas que tive a oportunidade de criar ao longo destes anos, por todos os momentos inesquecíveis, jantares, arraiais, horas de estudo, choros e gargalhadas que partilhámos juntos. Tornaram este caminho num dos caminhos mais bonitos da minha vida.

RESUMO

O cancro corresponde a um conjunto vasto de patologias que têm em comum o crescimento celular desregulado, o que leva à formação de tumores que invadem tecidos adjacentes ou distantes, através de diversos mecanismos de transporte.

Atualmente, o grupo de doenças designadas por cancro é uma das principais causas de morte a nível global, sendo que o seu tratamento continua a ser um desafio.

Desde as últimas décadas do sec. XX que se tem assistido a um desenvolvimento notável no que diz respeito ao tratamento deste tipo de patologias, quer em termos cirúrgicos, quer na descoberta de novos fármacos e de novas estratégias de abordar a doença. Invariavelmente, o tratamento do cancro não é isento de efeitos secundários significativos e a sua eficácia depende de diversos fatores que incluem o tipo de cancro, o estágio da doença, o tipo de fármaco, o ganho de resistência ao fármaco, bem como características do próprio indivíduo.

A descoberta da cisplatina em 1968 e posterior aprovação para o tratamento tumoral, levou a uma vasta investigação envolvendo diversas classes de complexos de platina. No entanto até ao presente, apenas um reduzido número justificou a aprovação para uso clínico.

Nos anos mais recentes tem ressurgido o interesse pelos complexos de platina, sendo que os complexos de Pt (IV) têm mostrado resultados bastante promissores. Estes complexos são considerados pró-fármacos e, sendo cineticamente mais inertes do que os complexos de Pt (II), espera-se que apresentem menores efeitos secundários. A forma ativa resulta da eliminação reductiva de dois ligandos levando à formação do complexo de Pt (II), sendo que os ligandos eliminados podem também desempenhar um papel importante no mecanismo de atuação do fármaco.

Ao longo desta monografia é dada uma visão geral da investigação e uso de diversas classes de complexos de platina no tratamento tumoral, sendo abordados exemplos que ilustram as diferentes características e potencialidades destes complexos.

Palavras-chave: cancro, quimioterapia, cisplatina, complexos de platina (II), complexos de platina (IV).

ABSTRACT

Cancer corresponds to a vast set of pathologies that have in common unregulated cells growth leading to tumors that invade adjacent or distant tissues, through various transport mechanisms.

Currently, the group of diseases designated as cancer is one of the main causes of death on a global level, and its treatment remains a challenge.

Since the last decades of the twentieth century, there has been a remarkable development in the treatment of this type of pathologies, both in surgical terms and in the discovery of new drugs and new strategies to address the disease. Notwithstanding, most cancer treatments show significant side effects and its effectiveness is driven by factors that include the type of cancer, the stage of the disease, the type of drug, the gain of resistance to the drug, as well as characteristics of the individual himself.

The discovery of cisplatin in 1968 and subsequent approval for tumor treatment, led to extensive research involving several classes of platinum complexes. Since then, only a small number justified the approval for clinical use.

In recent years, interest in platinum complexes has resurfaced, and Pt (IV) complexes have shown very promising results. These complexes are considered pro-drugs and, being kinetically more inert than Pt (II) complexes, they are expected to present less side effects. The active form results from the reductive elimination of two ligands leading to the formation of the Pt (II) complex, and the eliminated ligands may also play an important role in the mechanism of action of the drug.

Throughout this monograph an overview is given of the investigation and use of various classes of platinum complexes in tumor treatment, with examples illustrating the different characteristics and potentials of these complexes.

Keywords: cancer, chemotherapy, cisplatin, platinum (II) complexes, platinum (IV) complexes.

ÍNDICE REMISSIVO

ÍNDICE	V
ÍNDICE DE FIGURAS	V
ÍNDICE DE TABELAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	IX

ÍNDICE

1- Introdução.....	11
2- Cancro – Definição, mecanismos de formação, perspetiva histórica e epidemiologia	12
3- Terapêuticas atuais	26
3.1 - Complexos de metais de transição usados no tratamento do cancro.....	30
3.2- Complexos de Platina (II).....	35
3.2.1- Cisplatina - perspetiva histórica, propriedades e mecanismo de ação.....	35
3.3.2- Complexos de platina (II) de 2ª geração	40
3.2.3- Complexos de platina (II) não aprovados	43
3.2.4 - Complexos de platina (II) atualmente em ensaios clínicos.....	56
3.3- Complexos de platina (IV)	62
3.3.1 - Exemplos de complexos de Pt (IV) submetidos a ensaios clínicos	64
3.3.2 - Outros fármacos à base de platina (IV) em estudo	67
4 - Conclusão e perspetivas futuras	75
5 – Referências	76

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Diferença entre um tumor benigno e um maligno. O maligno ao invadir os tecidos próximos assemelha-se à forma de um caranguejo.....	13
Figura 2 – Diferença entre células normais e células cancerígenas. Nestas últimas as células dividem-se incontrolavelmente e espalham-se pelos tecidos vizinhos.....	14
Figura 3 – Dentro de um tumor as células cancerígenas são rodeadas por uma variedade de células do sistema imunitário, fibroblastos, moléculas e vasos sanguíneos, conhecido como o microambiente tumoral.....	15

Figura 4 – As células do sistema imunitário são capazes de detetar e atacar as células cancerígenas, no entanto algumas destas células conseguem evitar a sua deteção e impedir o ataque por parte do sistema imunitário.....	16
Figura 5 – O cancro é provocado por certas alterações nos genes. Os genes estão organizados em sequências de ADN compactado, chamado de cromossomas	17
Figura 6 – Fatores de risco do cancro.....	18
Figura 7 – Uma mudança no ADN pode fazer com que o gene envolvido no crescimento de uma célula normal se torne oncogénico. Os oncogenes causam um crescimento celular descontrolado.....	19
Figura 8 – Nas células normais os genes supressores de tumores impedem o cancro, retardando ou impedindo o crescimento celular. Alterações no ADN que desativem os genes supressores de tumores podem então levar ao crescimento descontrolado das células	19
Figura 9 – Representação esquemática do processo de carcinogénese.	21
Figura 10 – Nas metástases, as células cancerígenas deslocam-se do sítio onde se formaram para outras partes do corpo	22
Figura 11 - Processo de metástase.....	22
Figura 12 – O cancro e a biologia celular.....	24
Figura 13 - Mapa Global Apresentando o Ranking Nacional do Cancro como Causa de Morte em Idade Inferior a 70 Anos em 2015. Os números dos países representados em cada grupo do ranking estão incluídos na legenda. Fonte: OMS	24
Figura 14 - Cancro e os seus números relativos a Portugal.....	26
Figura 15 - Algumas das principais áreas da química inorgânica medicinal.	31
Figura 16 – Tabela periódica dos elementos	32
Figura 17 - Estruturas dos isómeros cis (esquerda) e trans (direita) do complexo diaminocloroplatina (II), cisplatina e transplatina, respetivamente.....	35
Figura 18 - Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula e sua posterior ligação com o ADN	36
Figura 19 – Estrutura de cristal de raio X e ressonância magnética nuclear (RMN) de ADN de cadeia dupla contendo adutos de cisplatina: interação 1,2-intracadeia entre as duas bases guanina adjacentes do ADN (1AIO)	38
Figura 20 - Esquema da via de reação que leva à formação de adutos entre a cisplatina (a) e o ADN. Um ligando de cloreto é substituído pela água para formar o complexo aquoso $[PtCl(H_2O)(NH_3)_2]^+$ (b) que reage com o ADN formando o aduto monofuncional	

[PtCl (ADN) (NH ₃) ₂] + (c). Este último pode substituir o ligando de cloreto por uma molécula de água formando o aduto monofuncional hidratado [Pt (H ₂ O) (ADN) (NH ₃) ₂] ²⁺ (d). Tanto o aduto monofuncional (c) como a sua forma hidratada (d) levam à formação do aduto bifuncional [Pt (H ₂ O) (ADN) (NH ₃) ₂] ²⁺ (e)	38
Figura 21 - Cronograma que ilustra a aprovação regulamentar de medicamentos de uso clínico de Pt	40
Figura 22 – Estrutura química do JM 11	45
Figura 23 – Estrutura química do NSC 170898	46
Figura 24 – Estrutura química da sebriplatina.....	46
Figura 25 – Estrutura química da enloplatina.....	47
Figura 26 – Estrutura química da zeniplatina.....	48
Figura 27 – Estrutura química da espiroplatina.....	49
Figura 28 – Estrutura química do cicloplatam.....	49
Figura 29 – Estrutura química da miboplatina.	50
Figura 30 – Estrutura química do TRK-710.....	51
Figura 31 - Esquema representativo de um lipossoma.....	52
Figura 32 – Estrutura química da Aroplatina TM	53
Figura 33 – Estrutura química do BBR3464	55
Figura 34 – Estrutura química da picoplatina.....	57
Figura 35 – Estrutura química do ProLindac TM	59
Figura 36 – Um lipossoma sem o revestimento PEG (esquerda) e um lipossoma com o revestimento PEG (direita).....	61
Figura 37- Reação de redução de um pró-fármaco de Pt(IV) e o papel dos seus ligandos. Os três pares de grupos podem ser moléculas iguais ou diferentes (por exemplo, A' = A" ou A' ≠ A").....	63
Figura 38 – Estrutura química da ormaplatina	64
Figura 39 – Estrutura química da iproplatina	64
Figura 40 – Estrutura química da satraplatina.....	66
Figura 41 – Estrutura química do LA-12.....	67
Figura 42 - Estruturas químicas das mitocôndrias que foram conjugadas com os complexos Pt(IV) de dupla ação utilizados no estudo.....	69
Figura 43 - Estruturas químicas dos compostos PB e DPB.....	70
Figura 44 - Acumulação de Pt em células HeLa após tratamento com 1 μM de PB, DPB, e cisplatina, respectivamente, durante 72 h.	71

Figura 45 – Estrutura química da quinurenina.	72
Figura 46 - Estrutura química do composto conjugado de LHRH-platina (IV).....	73

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos agentes quimioterápicos de acordo com o seu modo de ação	29
Tabela 2 - Alguns exemplos de fármacos metálicos em desenvolvimento, em ensaios clínicos ou aprovados para utilização química.....	34
Tabela 3 - Medicamentos anticancerígenos à base de platina e suas aprovações de comercialização	43
Tabela 4 – Fármacos à base de platina (II) que entraram em ensaios clínicos em seres humanos, no entanto, não foram aprovados para comercialização	44
Tabela 5 - Medicamentos anticancerígenos à base de platina que se encontram a ser submetidos a ensaios clínicos em seres humanos.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU	5-fluoracil
a.C.	Antes de Cristo
Ac-Dex	Polímero Dextrano Biodegradável
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CPNPC	Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células
CPPC	Cancro do Pulmão de Pequenas Células
DACH	(1R, 2R) – diaminociclohexano
d.C.	Depois de Cristo
DCA	Dicloroacetato
DMPC	Dimiristoil Fosfatidilcolina
DMPG	Dimiristoil Fosfatidilglicerol
DMT	Dose Máxima Tolerada
DPB	c,c,t-[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (C ₁₀ H ₁₅ N ₂ O ₃ S)(C ₂ HO ₂ Cl ₂)]
DPPG	<i>Dipalmitoyl Phosphatidyl Glycerol</i>
EPR	Efeito Maior de Permeabilidade e Retenção
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HPMA	N - (2-hidroxipropil) metacrilamida
IV	Intravenoso
L1210	Linha Celular de Leucemia Linfocítica do Rato

NDDP	Bis-neodecanoato de Diaminociclohexano de Platina
NP	Nanopartículas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEG	Polietilenoglicol
PHB	Fenilbutirato
RC	Resposta Completa
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RP	Resposta Parcial
RTC	Recetor Transportador de Cobre
SPARC	<i>Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine</i>
TCO	Transportador de Cátions Orgânicos
TDO	Triptofano 2,3-dioxigenase
TDL	Toxicidade Dose-Limitante
USBF	Ultra-sonografia de Baixa Frequência

1- Introdução

O cancro é atualmente uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos. Esta doença é na verdade um conjunto muito vasto de patologias, com muitas variantes, que podem afetar qualquer órgão do corpo e que se caracterizam por crescimento celular desregulado formando tumores e comprometendo a função desse órgão. O deslocamento de algumas destas células para outros locais pode dar origem a novos tumores, o que compromete ainda mais a vida do doente.

Devido à grande diversidade de tecidos onde o cancro se pode desenvolver, associada às diferentes características dos variados tipos de tumores bem como à resposta de cada doente às diversas terapias, torna o tratamento do cancro um enorme desafio. Embora muitos avanços tenham sido conseguidos ao longo dos anos, os tratamentos existentes são em muitos casos insuficientes. Há ainda que notar que sendo normalmente tratamentos muito agressivos é sempre necessário ter em conta os efeitos secundários associados.

A utilização da quimioterapia no tratamento do cancro tem sido objeto de estudo ao longo das últimas décadas. O envolvimento de compostos inorgânicos na formulação de fármacos anticancerígenos foi muito limitado até à demonstração da atividade anticancerígena de complexos contendo platina levada a cabo por Rosenberg.¹

Muitas foram as tentativas investigadas para ultrapassar os problemas recorrentes da quimioterapia com compostos de platina. Milhares de complexos inorgânicos à base de platina ou até mesmo com outros diferentes centros metálicos foram sintetizados e testados em ensaios pré-clínicos e clínicos, no entanto além da cisplatina, apenas a carboplatina, a oxaliplatina e o TrisenoxTM foram aprovados para o uso clínico globalmente.²

Nos anos mais recentes tem sido estudada uma nova abordagem estratégica para superar a toxicidade dos compostos de Pt (II). Esta abordagem consiste no uso de complexos de Pt (IV) que são cineticamente mais inertes do que os equivalentes de Pt (II), limitando assim as reações indesejadas com as biomoléculas presentes no organismo quando administrados, que por sua vez, são responsáveis pelos efeitos secundários dos fármacos convencionais de platina.²

A ação farmacológica dos complexos de Pt (IV) verifica-se, quando estes são reduzidos dentro das células ao metabolito ativo correspondente de Pt (II), que se liga ao ADN exercendo a sua atividade citotóxica². Esta redução leva à libertação de dois ligandos, sendo que a geometria do complexo passa de octaédrica para quadrangular plana.

É possível algum grau de controlo sobre o mecanismo de redução dos complexos de Pt (IV) modificando a esfera de coordenação do centro metálico do composto, tendo-se verificado que os ligandos axiais são os principais responsáveis pela estabilidade dos complexos de Pt (IV)². Estes ligandos axiais, além de permitirem a estabilidade cinética do complexo podem ter algum efeito de direcionamento do fármaco e, depois de libertados aquando da redução, podem ter também efeito terapêutico o que leva a um efeito de sinergia com o complexo de platina, aumentando assim a eficácia do tratamento.

Deste modo, o objetivo da presente monografia centra-se na evolução dos complexos de platina no tratamento antitumoral. Será apresentada uma perspetiva geral sobre o cancro bem como uma revisão bibliográfica aprofundada que incluirá não só o conhecimento sobre os complexos de Pt (II) atualmente aprovados para uso clínico, mas também diversos estudos com resultados promissores de outras classes de complexos de platina, com particular ênfase nos complexos de Pt (IV).

2- Cancro – Definição, mecanismos de formação, perspetiva histórica e epidemiologia

Os seres humanos e outros animais têm tido cancro ao longo da história registada. Então, não é surpresa que desde o início da história as pessoas tenham escrito sobre esta patologia.³

As primeiras evidências manuscritas relacionadas com o cancro foram encontradas no antigo Egipto e remontam ao período entre 2000 e 3000 a.C.⁴

No entanto, a palavra “karkinos” (carcinoma), enquanto termo técnico usado para designar uma doença específica, foi criada por Hipócrates, terminologia que começou a ser utilizada por volta do século V a.c. para denominar sobretudo os tumores malignos da pele. Desde a antiguidade e durante vários séculos, a imaginação popular associou o

cancro à imagem de um caranguejo. Deste modo, o termo carcinoma foi tomado por analogia direta com o caranguejo: a tenacidade do tumor é comparada à grande capacidade de presa das suas pinças, a progressão implacável da doença remete para a marcha retrógrada do crustáceo e o carácter destruidor da doença relembra a voracidade do animal. Além disto, alguns tumores assumem traços que ilustram uma eventual parecença com a forma do caranguejo, quando se encontram em fase de invasão nos tecidos próximos.⁴

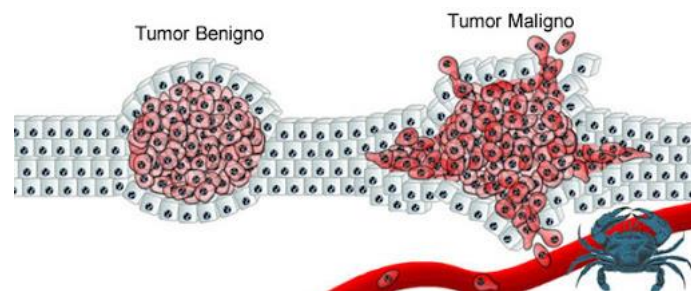


Figura 1 – Diferença entre um tumor benigno e um maligno. O maligno ao invadir os tecidos próximos assemelha-se à forma de um caranguejo⁵.

Até ao século XVII, a definição hipocrática serviu de base ao estudo do cancro. O médico romano, Celsus (28-50 a.C.), traduziu a terminologia grega para o latim, de forma a designar as ulcerações malignas de penetração profunda, mantendo-se até hoje a designação que conhecemos: cancro.⁶

Mais tarde, Galeno (130-200 d.C.), outro médico grego, usou a palavra oncos (grego para inchaço) para descrever os tumores. Embora a analogia do caranguejo com Hipócrates e Celsus ainda seja usada para descrever tumores malignos, o termo de Galeno é hoje em dia usado por especialistas em cancro, os oncologistas.³

Cancro não é apenas uma doença, mas sim o nome dado a um conjunto de doenças relacionadas. Em todos os tipos de cancro, algumas das células do corpo começam a dividir-se sem parar e a espalhar-se nos tecidos ao redor.⁶

O cancro pode ter início em qualquer parte do corpo humano, que é composto por um número muito elevado de células. Normalmente, as células humanas crescem e dividem-se para formar novas células à medida que o corpo vai precisando delas. Quando

as células envelhecem ou ficam danificadas, morrem, e outras novas células ocupam o seu lugar. ⁶

Ora, no entanto, quando o cancro se desenvolve, todo este processo ordenado descrito anteriormente não acontece. Ou seja, à medida que as células se tornam cada vez mais anormais, as células envelhecidas ou danificadas sobrevivem quando deveriam morrer. Além disto, novas células são formadas mesmo quando não são necessárias. Estas células extra podem dividir-se sem parar e formar crescimentos chamados tumores. ⁶

Muitos cancros formam tumores sólidos, que são massas de tecido. Os cancros do sangue, como as leucemias, normalmente não formam tumores sólidos. ⁶

Os tumores cancerígenos são malignos, o que significa que se podem espalhar ou invadir os tecidos próximos. Além disto, à medida que estes tumores crescem, algumas células cancerosas podem dividir-se e deslocarem-se para outros lugares através do sangue ou do sistema linfático e formar novos tumores longe do tumor original. ⁶

Ao contrário dos tumores malignos, os tumores benignos não se espalham nem invadem os tecidos próximos. No entanto, os tumores benignos podem, por vezes, atingir grandes dimensões. Quando são removidos, normalmente não voltam a crescer, ao passo que os malignos às vezes crescem. Ao contrário da maioria dos tumores benignos em outras partes do corpo, os tumores benignos no cérebro podem ser uma ameaça à vida. ⁶

As células cancerígenas diferem das células normais em muitos aspetos, o que lhes permite crescer de forma descontrolada e tornarem-se invasivas. ⁶

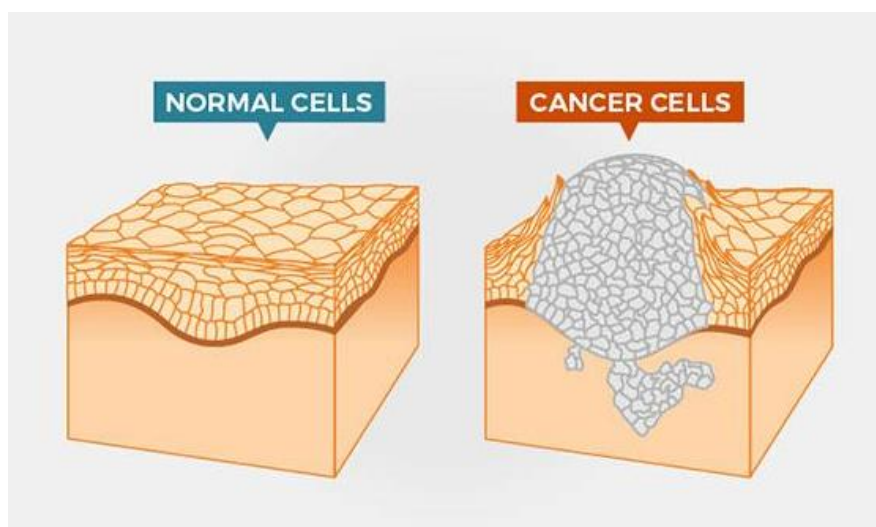


Figura 2 – Diferença entre células normais e células cancerígenas. Nestas últimas as células dividem-se incontrolavelmente e espalham-se pelos tecidos vizinhos ⁶.

Uma diferença muito importante que faz com que as células cancerígenas, ao contrário das células normais, continuem a dividir-se sem parar é o facto de as primeiras serem menos especializadas. Isto é, enquanto que as células normais ao amadurecerem se diferenciam em tipos celulares distintos com funções específicas, as células cancerígenas não o fazem.⁶

Além disto, as células cancerígenas têm a capacidade de ignorar os sinais que normalmente indicam às células para pararem de se dividir ou para iniciarem o processo conhecido como morte celular programada, a saber, apoptose, processo este que o organismo usa para se livrar de células desnecessárias.⁶

As células cancerígenas podem também ser capazes de influenciar as células, moléculas e vasos sanguíneos normais que circundam e alimentam um tumor, formando uma área conhecida como microambiente do tumor. Por exemplo, estas células cancerígenas podem induzir as células normais próximas a formar vasos sanguíneos que abastecem os tumores com oxigénio e nutrientes, dos quais precisam para crescer. Estes vasos sanguíneos removem também os resíduos dos tumores.⁶

Assim sendo, as células cancerígenas podem então alterar o microambiente, o que, por sua vez, pode afetar a forma como o cancro cresce e se propaga.⁶

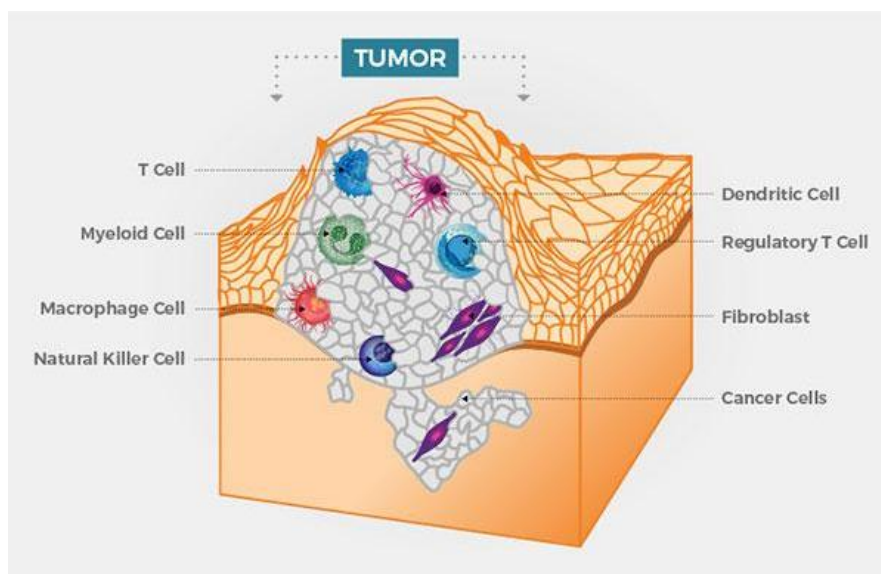


Figura 3 – Dentro de um tumor as células cancerígenas são rodeadas por uma variedade de células do sistema imunitário, fibroblastos, moléculas e vasos sanguíneos, conhecido como o microambiente tumoral⁶.

As células cancerígenas também são frequentemente capazes de escapar ao sistema imunológico, que consiste numa rede de órgãos, tecidos e células especializadas, que tem como função proteger o corpo de infeções e outras condições. Desta forma, algumas células cancerígenas são capazes de se “esconderem” do sistema imunológico, sistema este que normalmente remove células danificadas ou anormais do corpo. ⁶

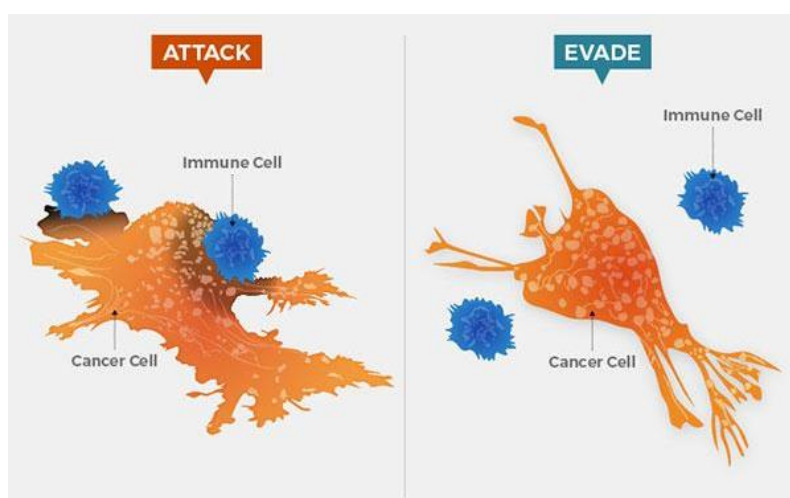


Figura 4 – As células do sistema imunitário são capazes de detetar e atacar as células cancerígenas, no entanto algumas destas células conseguem evitar a sua deteção e impedir o ataque por parte do sistema imunitário ⁶.

Os tumores podem usar o sistema imunológico para se manterem vivos e crescerem. Ou seja, com a ajuda de certas células do sistema imunológico que normalmente impedem uma resposta imunológica fugitiva, as células cancerígenas podem realmente impedir que o sistema imunológico as elimine. ⁶

Ora, mas como surge o cancro? O cancro é uma doença genética, ou seja, é causado devido a mudanças nos genes que controlam o funcionamento das nossas células, especialmente a forma como crescem e se dividem. ⁶

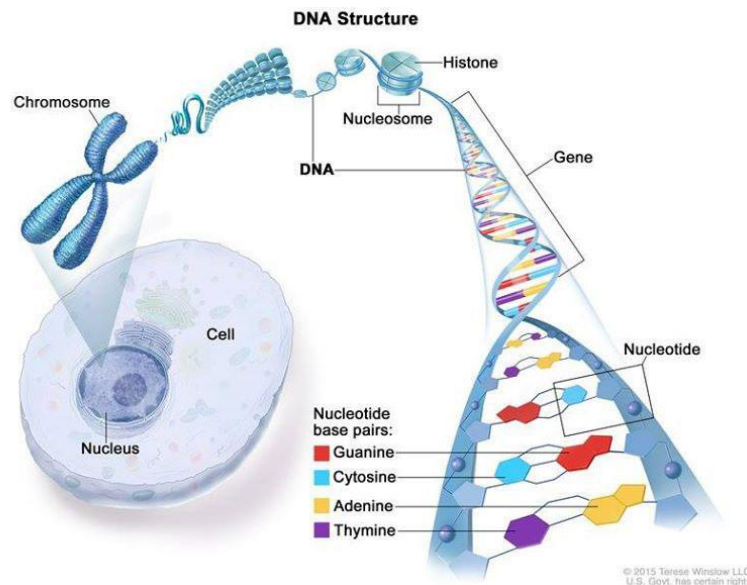


Figura 5 – O cancro é provocado por certas alterações nos genes. Os genes estão organizados em seqüências de ADN compactado, chamado de cromossomas ⁶.

Assim sendo, as mudanças genéticas que estão na origem do cancro podem ser herdadas dos nossos pais. Sabe-se atualmente que estas mudanças genéticas podem ocorrer durante a vida de uma pessoa como o resultado de erros que ocorrem quando as células se dividem, ou devido a danos no ADN provocados por certas exposições ambientais. ⁶

No entanto, não é possível saber exatamente o porquê de uma pessoa desenvolver ou não cancro. Diversos trabalhos de investigação mostraram que existem certos fatores de risco que podem aumentar a probabilidade de uma pessoa desenvolver cancro. ⁶

Os fatores de risco incluem a exposição a agentes infecciosos e a compostos químicos, a adoção de determinados comportamentos, a idade, o sexo e a história familiar. É de referir que alguns fatores de risco podem ser evitados e como tal depende de cada pessoa diminuir o risco de desenvolver alguns tipos de cancro. ⁶

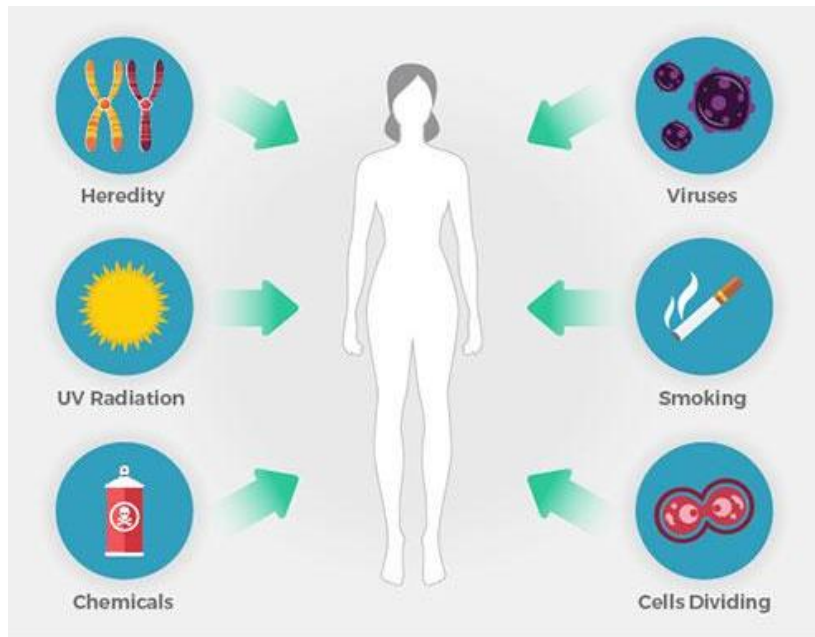


Figura 6 – Fatores de risco do cancro ⁶.

O cancro de cada pessoa tem uma combinação única de alterações genéticas, e à medida que o cancro cresce e se desenvolve, mudanças adicionais irão ocorrer. Mesmo dentro de um mesmo tumor, células diferentes podem ter alterações genéticas diferentes.⁶

No geral, as células cancerígenas têm mais alterações genéticas do que as células normais, como mutações no ADN. Algumas destas alterações podem não estar relacionadas com o cancro, isto é, podem ser o resultado do cancro e não a sua causa.⁶

As alterações genéticas que contribuem para o cancro tendem a afetar três tipos principais de genes: os proto-oncogenes, os genes supressores de tumores e os genes reparadores de ADN. Estas alterações genéticas são, por vezes, chamadas de “fatores impulsionadores” do cancro.⁶

Os proto-oncogenes estão envolvidos no crescimento e divisão celular normal. Devido às alterações genéticas, estes genes podem se tornar mais ativos que o normal, transformando-se em genes causadores de cancro (ou oncogenes), permitindo que as células cresçam e sobrevivam quando não deveriam.⁶

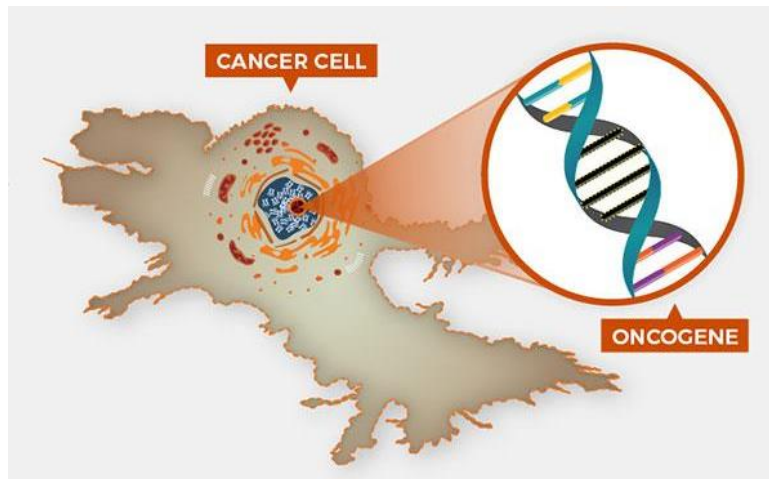


Figura 7 – Uma mudança no ADN pode fazer com que o gene envolvido no crescimento de uma célula normal se torne oncogénico. Os oncogenes causam um crescimento celular descontrolado ⁶.

Os genes supressores de tumores também estão envolvidos no controlo do crescimento e divisão celular, ou seja, nas células normais, os genes supressores de tumores previnem o cancro ao retardar ou parar o crescimento celular. ⁶

Quando ocorrem alterações no ADN que inativam os genes supressores do tumor, isto pode levar ao crescimento descontrolado das células e consequentemente, ao cancro.

6

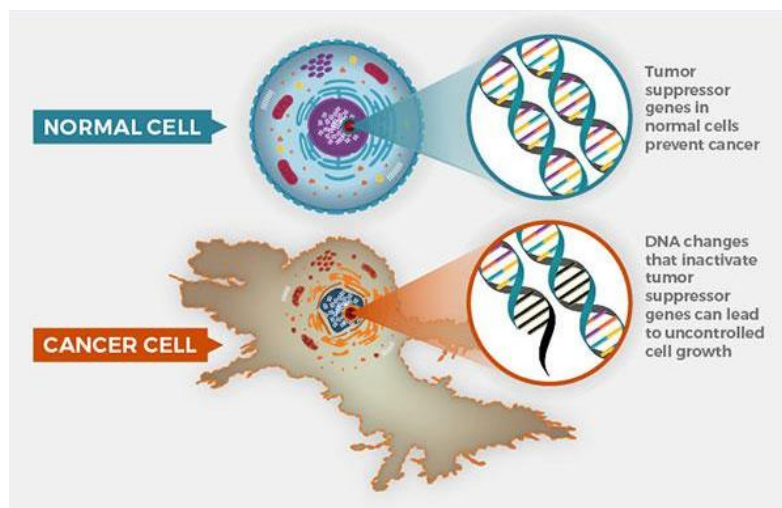


Figura 8 – Nas células normais os genes supressores de tumores impedem o cancro, retardando ou impedindo o crescimento celular. Alterações no ADN que desativam os genes supressores de tumores podem então levar ao crescimento descontrolado das células ⁶.

Os genes reparadores de ADN estão, como o nome indica, envolvidos na reparação do ADN danificado. As células com mutações nestes genes tendem a desenvolver mutações adicionais em outros genes. Deste modo, juntas, estas mutações podem fazer com que as células se tornem cancerígenas. ⁶

Este processo pelo qual as células normais são transformadas em células cancerígenas, é designado de carcinogénese. Este processo envolve várias fases, tais como:

Iniciação – fase que se caracteriza por uma alteração no material genético da célula normal, devido à ação de um agente carcinogénico. Se a célula não tiver capacidade de reparar o dano, vai ocorrer uma acumulação sucessiva de alterações genéticas que conferem uma vantagem seletiva à célula “iniciada”. ⁷

Promoção – consiste na acumulação sequencial de alterações genéticas nos genes responsáveis pelo controlo da proliferação celular, da apoptose e da manutenção da integridade do genoma, o que resulta na expansão clonal da célula “iniciada”. ⁷

Progressão – é uma fase irreversível, na qual o processo evolui até ao aparecimento das primeiras manifestações clínicas da doença. A progressão do cancro é caracterizada pela inativação de certos genes e sobreexpressão de outros, o que dá origem à formação de células independentes da regulação local e central do organismo, capazes de proliferarem sem inibição. ⁷



Figura 9 – Representação esquemática do processo de carcinogênese (adaptado de 7).

Como os cientistas ao longo dos tempos aprenderam mais sobre as mudanças a nível molecular que levam ao cancro, eles descobriram que certas mutações ocorrem geralmente em muitos tipos de cancro. Devido a isto, os cancros são por vezes caracterizados pelos tipos de alterações genéticas que se acredita estarem a conduzi-los, e não apenas devido ao local onde se desenvolvem no corpo, ou pelo aspeto das células cancerígenas ao microscópio. ⁶

Um cancro que se alastre do local onde teve origem para outro lugar do corpo é designado de cancro metastático. O processo pelo qual as células cancerígenas se espalham para outras partes do corpo é designado de metástase. Neste processo, as células cancerígenas partem do local onde se formaram (cancro primário) e viajam através do sangue ou do sistema linfático para locais distantes do corpo, onde saem dos vasos para formar tumores adicionais (tumores metastáticos).⁶

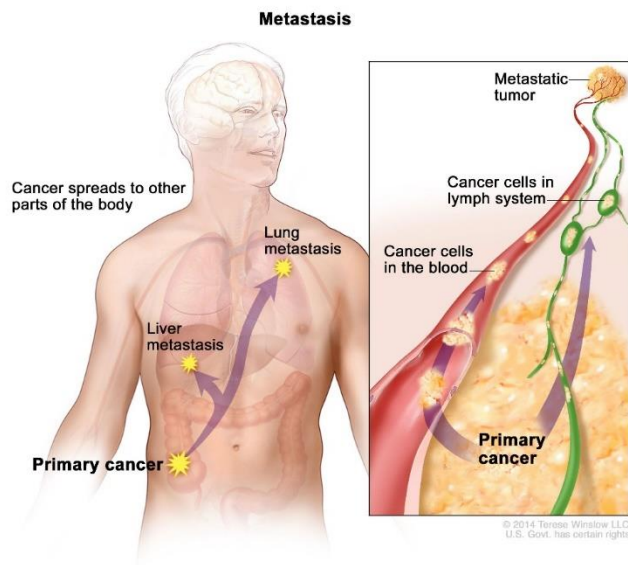


Figura 10 – Nas metástases, as células cancerígenas deslocam-se do sítio onde se formaram para outras partes do corpo ⁶.

O cancro metastático tem o mesmo nome e o mesmo tipo de células cancerígenas que o cancro original, ou primário. Por exemplo, o cancro do intestino que se propague e forme um tumor metastático no pulmão, é um cancro do intestino metastático e não um cancro do pulmão. ⁶

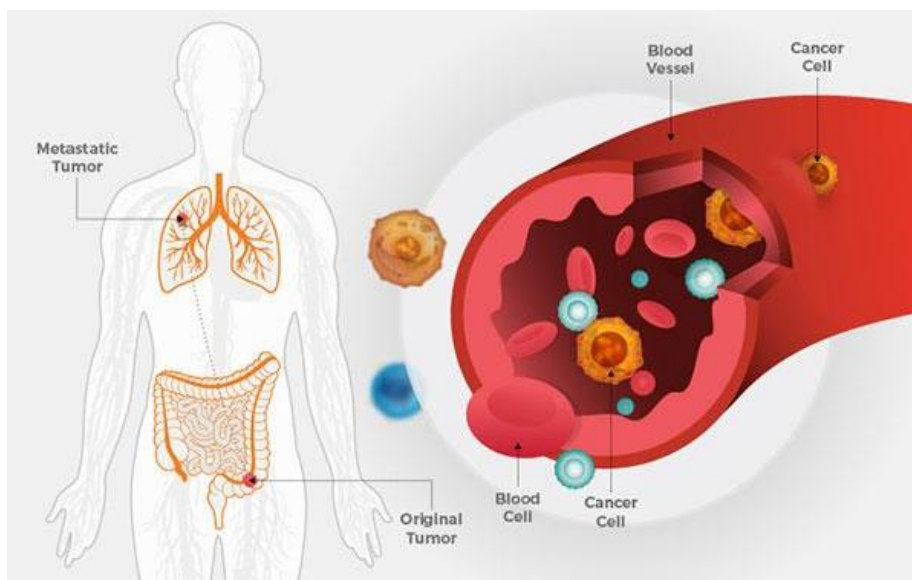


Figura 11 - Processo de metástase ⁶.

Ao microscópio, as células metastáticas do cancro têm normalmente o mesmo aspeto que as células do cancro original. Além disso, as células cancerígenas metastáticas e as células do cancro original têm geralmente algumas características moleculares em comum, como a presença de alterações cromossómicas específicas. ⁶

Em geral, o principal objetivo dos tratamentos para o cancro metastático consiste no controlo do crescimento do cancro ou alívio dos sintomas causados pelo mesmo. Os tumores metastáticos podem causar danos graves no funcionamento do corpo e a maioria das pessoas que morre de cancro, é devido à doença metastática. ⁶

Nem todas as alterações nos tecidos do corpo são cancro, no entanto algumas alterações podem evoluir para cancro se não forem tratadas. Seguem-se abaixo alguns exemplos de alterações teciduais que não são cancro, mas que, em alguns casos, devem ser monitorizadas. ⁶

A hiperplasia ocorre quando as células dentro de um tecido se dividem mais rápido do que o normal, e as células extra acumulam-se ou proliferam. No entanto, as células e a forma como o tecido está organizado parecem normais vistas ao microscópio parecem normais. A hiperplasia pode ser causada por vários fatores ou condições, incluindo a irritação crónica. ⁶

A displasia é uma condição mais grave. Há também um acúmulo de células extra, no entanto as células parecem anormais e há mudanças na forma em como o tecido está organizado. Quanto mais anormal for a aparência das células e dos tecidos, maior será a probabilidade de desenvolver cancro, como tal, alguns tipos de displasia podem precisar de ser monitorizados. ⁶

Uma condição mais grave é o carcinoma in situ. Embora, às vezes, seja chamado de cancro, o carcinoma in situ não se trata de um cancro visto que as células anormais não se espalham além do tecido original. Estas células não invadem os tecidos próximos como as células cancerígenas o fazem. Como alguns carcinomas in situ podem desenvolver cancro, há normalmente a necessidade de serem tratados. ⁶

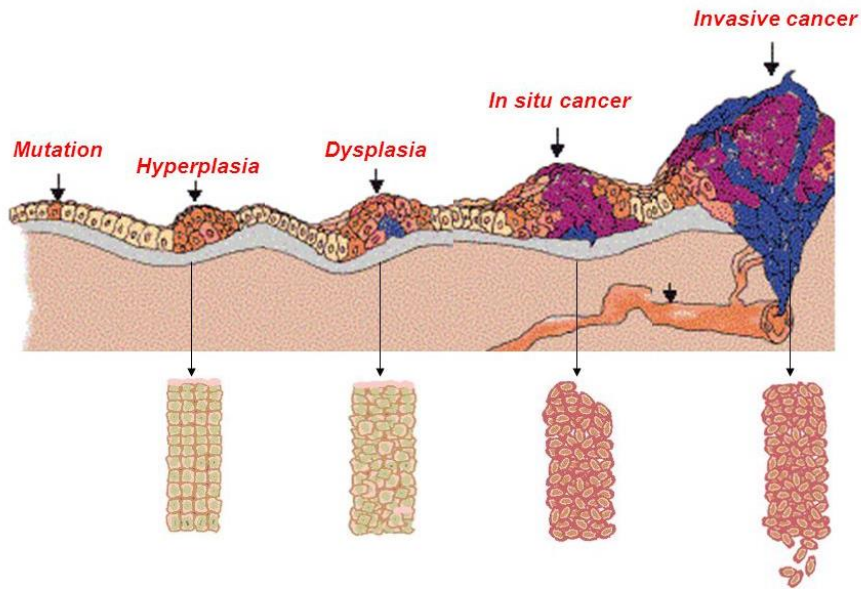


Figura 12 – O cancro e a biologia celular ⁸.

As doenças não transmissíveis são atualmente responsáveis pela maioria das mortes a nível mundial. Estima-se que o cancro seja a principal causa de morte e o obstáculo mais importante ao aumento da esperança média de vida em todo o mundo no século XXI. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2015, o cancro consiste na primeira ou segunda principal causa de morte antes dos 70 anos em 91 de 172 países, e ocupa a terceira ou quarta posição num total adicional de 22 países.⁹

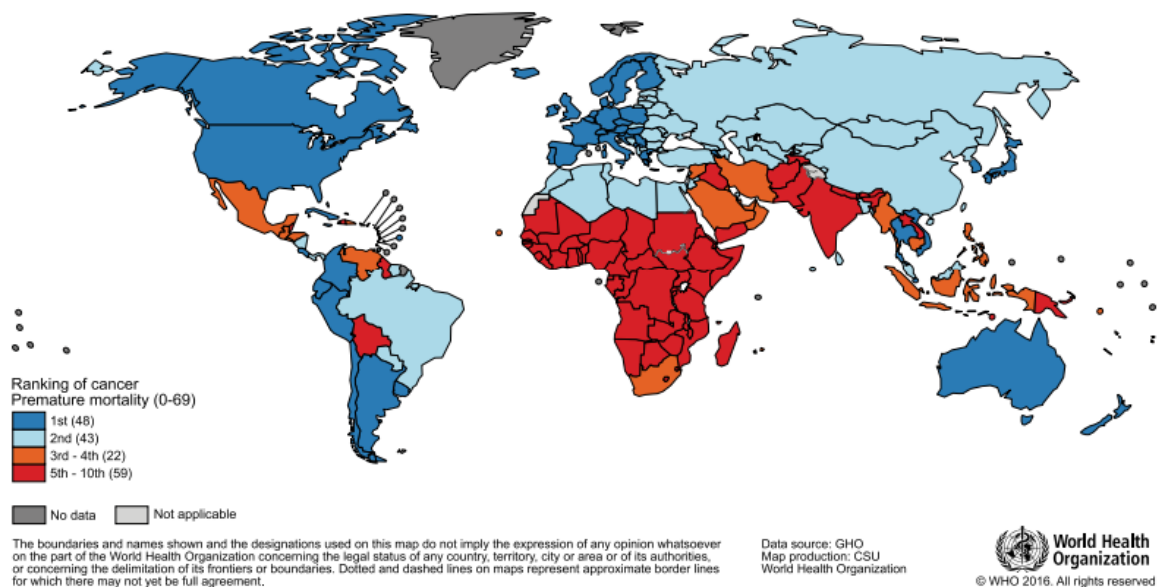


Figura 13 - Mapa Global Apresentando o Ranking Nacional do Cancro como Causa de Morte em Idade Inferior a 70 Anos em 2015. Os números dos países representados em cada grupo do ranking estão incluídos na legenda. Fonte: OMS ⁹.

A incidência e a mortalidade por cancro estão a aumentar rapidamente em todo o mundo. As razões são complexas, no entanto refletem tanto o envelhecimento e o crescimento da população como as alterações na prevalência e distribuição dos principais fatores de risco do cancro, dos quais vários estão associados ao desenvolvimento socioeconómico.⁹

Como consequência do rápido crescimento demográfico e o envelhecimento a nível mundial, verifica-se uma crescente proeminência do cancro como principal causa de morte que reflete, em parte, a acentuada diminuição das taxas de mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC) e doença coronária, em muitos países.⁹

O impacto do cancro é então substancial em todo o mundo. As taxas de muitos cancros estão a ser controladas nos países ocidentais através da diminuição da prevalência de fatores de risco, da deteção precoce e da melhoria do tratamento. Em contrapartida, as taxas de cancro encontradas nos países desenvolvidos como o cancro do pulmão, colorretal e da mama, estão a aumentar em muitos países em desenvolvimento. Este aumento está relacionado com o conseqüente aumento dos fatores de risco já conhecidos.

10

Felizmente, uma grande parte dos cancros pode ser prevenida através de medidas que incluam o controlo do tabaco, a deteção precoce e a promoção de estilos de vida saudáveis. Além disto, é possível reduzir o sofrimento através de tratamentos adequados e de cuidados paliativos. De forma a ser exequível a aplicação destas medidas de controlo do cancro em todo o mundo, é necessário um esforço concentrado não só nos governos de cada país como também a nível das agências internacionais, dos doadores, da sociedade e do setor privado.¹⁰

De acordo com os números podemos concluir que o cancro é, de facto, uma doença assustadora. As doenças oncológicas são cada vez mais frequentes, pode-se até dizer que quase toda a gente lida, ou já lidou com esta doença, seja de forma direta ou indireta.¹¹

Segundo a OMS, em 2018, registaram-se em todo o mundo 18 milhões de novos casos, dos quais 23,4% na Europa. Morreram 10 milhões de pessoas, vítimas de cancro, em todo o mundo.¹¹

Em Portugal, o cancro é a segunda causa de morte e a sua incidência aumenta, em média, cerca de 3% por ano. ¹¹

Como se pode verificar pelos dados retirados da OMS, no ano de 2018, morreram devido ao cancro 28960 pessoas, sendo os cancros mais frequentes o da mama, colorretal, do pulmão e da próstata. Relativamente às mortes provocadas por doenças não transmissíveis, o cancro representa 53,8% das mesmas. ¹²

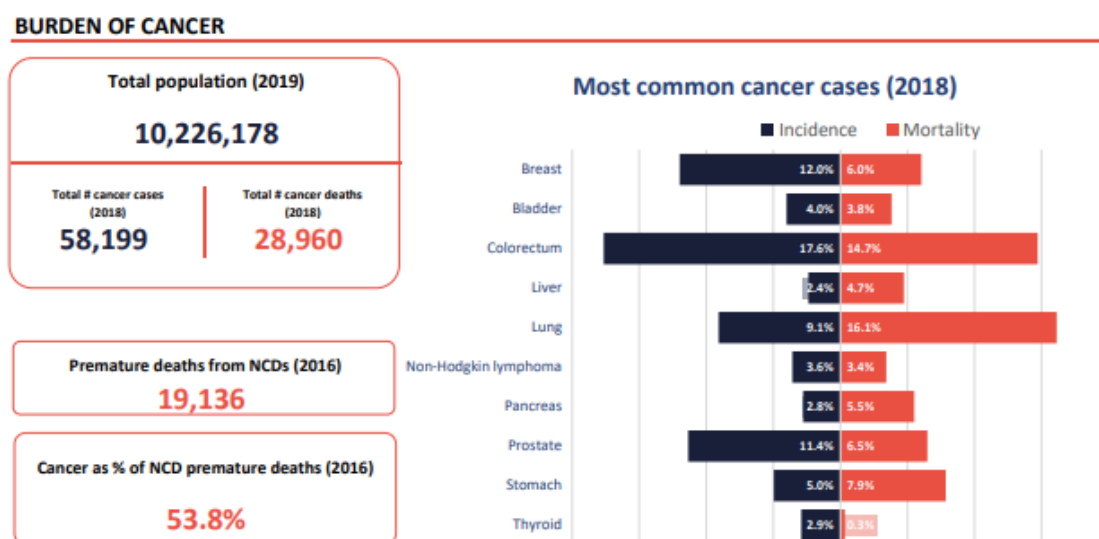


Figura 14 - Cancro e os seus números relativos a Portugal ¹².

Embora não aplicável diretamente em pacientes individuais, o estudo estatístico do cancro é muito importante para os governos, formuladores de políticas, profissionais de saúde e pesquisadores para que estes entendam o impacto desta doença na população e sejam capazes de desenvolver estratégias de prevenção e tratamento. ¹³

3- Terapêuticas atuais

Existem vários tipos de tratamento contra o cancro. O tipo de tratamento que cada pessoa recebe depende do tipo de cancro e do seu estágio. Há situações em que é aplicado apenas um tratamento a cada pessoa, no entanto o que acontece normalmente é ser aplicado uma combinação de tratamentos. ¹⁴

A cirurgia é o tipo de tratamento oncológico mais antigo, impulsionada por inovações técnicas e investigações incansáveis até aos dias de hoje. Médicos altamente qualificados, oncologistas, radiologistas, cientistas, anestesiologistas e enfermeiros, tornaram as cirurgias oncológicas seguras e altamente eficazes. ¹⁵

Este tipo de tratamento é considerado um dos mais promissores, em tumores benignos e malignos, uma vez que provoca menos danos aos tecidos quando comparado com a quimioterapia e a radioterapia. Deste modo, o tumor pode ser removido sem risco de dano tecidual desnecessário. ¹⁶

Podem ser realizadas diferentes tipos de cirurgia, dependendo da parte do corpo afetada, da massa de tumor a ser removida e também do estágio em que se encontra o cancro. A cirurgia pode ser utilizada para: a remoção total do tumor; a remoção de parte do tumor, quando a sua remoção total pode provocar danos aos tecidos próximos; e para alívio dos sintomas do cancro, nos casos em que a presença de um tumor de grandes dimensões provoque dor ou pressão. ¹⁶

A descoberta dos raios X pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen em 1895, consistiu num marco importante para o tratamento do cancro. Depois disto, vencedora duas vezes do Prémio Nobel pela sua pesquisa no ramo da radioterapia, Marie Curie foi a responsável pela introdução da radioterapia na medicina. ¹⁶

A radiação é capaz de matar diretamente as células cancerígenas ou alterá-las geneticamente para que elas entrem em morte celular programada. Esta segunda opção ocorre visto que a radiação danifica o ADN das células cancerígenas e estas são incapazes de se replicar e a divisão celular é então interrompida, provocando a sua morte. ¹⁶

Este tratamento não elimina as células cancerígenas de um dia para o outro, como tal são necessários dias ou até mesmo semanas de tratamento para que o ADN seja danificado o suficiente para provocar a morte das células cancerígenas. ¹⁷

O efeito adverso da radioterapia resulta do facto de esta também atingir as células normais que se encontram na periferia da massa tumoral. No entanto, com a melhoria das técnicas de imagiologia, com as tentativas de visualizar com precisão a massa cancerígena e com a capacidade de as células saudáveis recuperarem a função normal mais rapidamente, os danos provocados pela radiação são minimizados. ¹⁶

A quimioterapia interrompe a progressão do tumor, impedindo ou retardando o crescimento das células cancerígenas, que, como se sabe, crescem e dividem-se de forma não controlada.¹⁸

O problema da quimioterapia é que os medicamentos quimioterápicos também atingem as células normais, resultando, dependendo da dosagem, nos efeitos adversos conhecidos tais como queda de cabelo, náuseas, fadiga, vômitos, etc.¹⁶

Os fármacos possuem uma estrutura química e composição diferente, e podem ser utilizados sozinhos ou em terapêuticas combinadas.¹⁶

Enquanto que a cirurgia e a radioterapia são procedimentos invasivos e direcionados, a quimioterapia consiste num tratamento principalmente sistêmico, percorrendo o corpo até chegar às células cancerígenas, onde exerce a sua função terapêutica.¹⁶

De acordo com o International Manual of Oncology Practice, os agentes quimioterápicos, encontram-se classificados de acordo com o seu modo de ação:

- Agentes modificadores do ADN: exercem a sua função, ao interagirem com os ácidos nucleicos. Dividem-se em duas categorias:

- Agentes alquilantes: são classificados pela sua estrutura química e mecanismo de ligação covalente. Inibem a função celular, formando ligações covalentes com proteínas e ácidos nucleicos. Ex: clorambucil, ciclofosfamida e ifosfamida.¹⁹⁻²⁰

- Complexos de platina (Pt): a atividade anticancerígena destes complexos está relacionada com a sua capacidade de ligação cruzada com as bases do ADN, interferindo com os mecanismos de reparação, causando danos e induzindo consequentemente a apoptose das células cancerígenas.²¹

- Antimetabolitos: são análogos estruturais de metabolitos naturais envolvidos na síntese dos ácidos nucleicos. Exercem a sua ação competindo com o substrato natural pelo sítio ativo de enzimas com função na biossíntese de ADN e de ARN. Ex: 5-fluoracilo (5-FU), metotrexato, pemetrexede, mercaptopurina e gencitabina.¹⁹

- Inibidores dos microtúbulos: são compostos que interferem nas estruturas responsáveis pela divisão do material genético durante a divisão celular. São exemplo os alcalóides da vinca e os taxanos.²²

- Os alcalóides da vinca, como a vincristina, a vimblastina e a vinorelbina, ligam-se à tubulina e impedem a formação do microtúbulo, que é um composto importante no processo da mitose, assim como na estrutura celular. ¹⁹

- Os taxóides, como o docetaxel e o paclitaxel, são compostos que impedem a desconstrução dos microtúbulos, inibindo a sua função normal. ¹⁹

- Inibidores da Topoisomerase: estes compostos atuam inibindo a atividade das Topoisomerases I e II. Estas são enzimas responsáveis pela estrutura tridimensional do ADN, durante a replicação. Ex: irinotecano (I), topotecano (I) e etoposido (II). ¹⁹

- Antibióticos antitumorais: atuam intercalando o ADN em sequências específicas, formando radicais livres que provocam a separação das cadeias de ADN. As antraciclina são produtos do fungo *Streptomyces* e atuam inibindo a ação das Topoisomerases I e II, que são necessárias para o desenrolamento das cadeias de ADN durante a replicação. Ex: bleomicina e antraciclina (daunorrubicina e doxorrubicina). ¹⁹

Tabela 1 - Classificação dos agentes quimioterápicos de acordo com o seu modo de ação (adaptado de ²⁰)

Tipo de agente	Exemplos	Mecanismo de ação
Agentes modificadores do ADN		
Agentes alquilantes	Clorambucil	Alquilação do ADN
	Ciclofosfamida	Alquilação do ADN
	Ifosfamida	Alquilação do ADN
	Carmustina	Alquilação do ADN
	Lomustina	Alquilação do ADN
	Dacarbazina	Alquilação do ADN
	Temozolomida	Alquilação do ADN
Complexos de platina	Cisplatina	Formação de adutos de ADN
	Oxaliplatina	Formação de adutos de ADN
	Carboplatina	Formação de adutos de ADN
Antimetabolitos		
	Metotrexato	Antagonista do ácido fólico
	6-Mercaptopurina	Inibe a síntese de nucleotídeos
	Fluoracilo	Inibe a síntese dos ácidos nucleicos

	Gencitabina	Incorpora-se no ADN/ Interfere com a síntese de ADN
Inibidores dos microtúbulos		
Alcalóides da vinca	Vimblastina	Impede a formação dos microtúbulos
	Vincristina	Impede a formação dos microtúbulos
Taxóides	Paclitaxel	Impede a desconstrução dos microtúbulos
	Docetaxel	Impede a desconstrução dos microtúbulos
Inibidores da topoisomerase		
Inibidores da topoisomerase I	Camptotecina	Provoca a quebra das fitas/ inibe a replicação de ADN
Inibidores da topoisomerase II	Etoposido	Inibe a replicação de ADN
	Topotecano	Inibe a replicação de ADN
Antibióticos antitumorais		
	Bleomicina	Provoca a fragmentação do ADN
	Daunorrubicina	Intercala-se com ADN / inibe topoisomerase II
	Doxorrubicina	Intercala-se com ADN / inibe topoisomerase II

3.1 - Complexos de metais de transição usados no tratamento do cancro

As propriedades químicas dos metais são exploradas desde há muito tempo por sistemas biológicos sendo que vários metais são essenciais para a saúde humana. ²³

A química inorgânica medicinal consiste numa área importante da química, visto que oferece potencial e ferramentas importantes para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos e de diagnóstico para o estudo e tratamento de uma variedade de doenças humanas. ^{24,25}

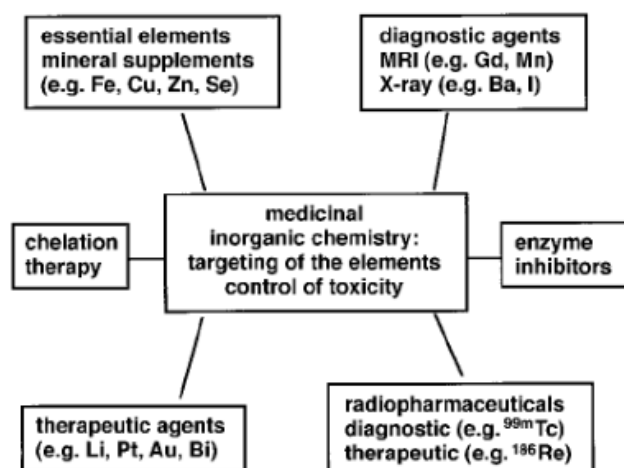


Figura 15 - Algumas das principais áreas da química inorgânica medicinal ²⁵.

Uma característica dos metais é que estes perdem facilmente os elétrons do estado elementar para formar iões metálicos com carga positiva que, por sua vez, tendem a ser solúveis em fluídos biológicos. ²⁶

Os metais não parecem de uma forma geral uma escolha óbvia enquanto componentes de produtos farmacêuticos. Isto acontece porque é de percepção comum que os compostos metálicos são tóxicos, instáveis e normalmente não se adequam bem às aplicações farmacêuticas. ²³

Ao longo da história, a utilização de compostos metálicos em alguns tratamentos, tornou o tratamento quase tão perigoso como a doença. As primeiras aplicações benéficas exploraram as propriedades microbidas de alguns metais como o mercúrio, o arsénio e o bismuto. ²³

De forma a compreender o porquê de um determinado metal ser escolhido para uma aplicação clínica específica, é necessário em primeiro lugar avaliar as propriedades e a química do metal em causa. ²³

A discussão das propriedades dos metais e das suas aplicações medicinais centra-se na química de coordenação dos elementos de transição, nomeadamente o vanádio, o manganês, o tecnécio, o ruténio, o ródio, a platina, o ouro e o gadolínio. Os compostos que contém este tipo de metais são mais suscetíveis de manipulação, visto que são capazes de fazer ligações covalentes coordenadas. Assim sendo, a química de coordenação

desempenha um papel essencial no desenvolvimento de produtos farmacêuticos contendo estes metais.²³

Os metais conhecidos como os metais do “grupo principal” como por exemplo o gálio, o índio, o estanho, o chumbo, o bismuto, etc, não estão na sua maioria incluídos. Isto acontece porque estes elementos oferecem menos possibilidades no que diz respeito à aplicação da química de coordenação no desenvolvimento de medicamentos, visto que os seus compostos se decompõem facilmente *in vivo*, saíndo do controlo de quem o manipula.²³

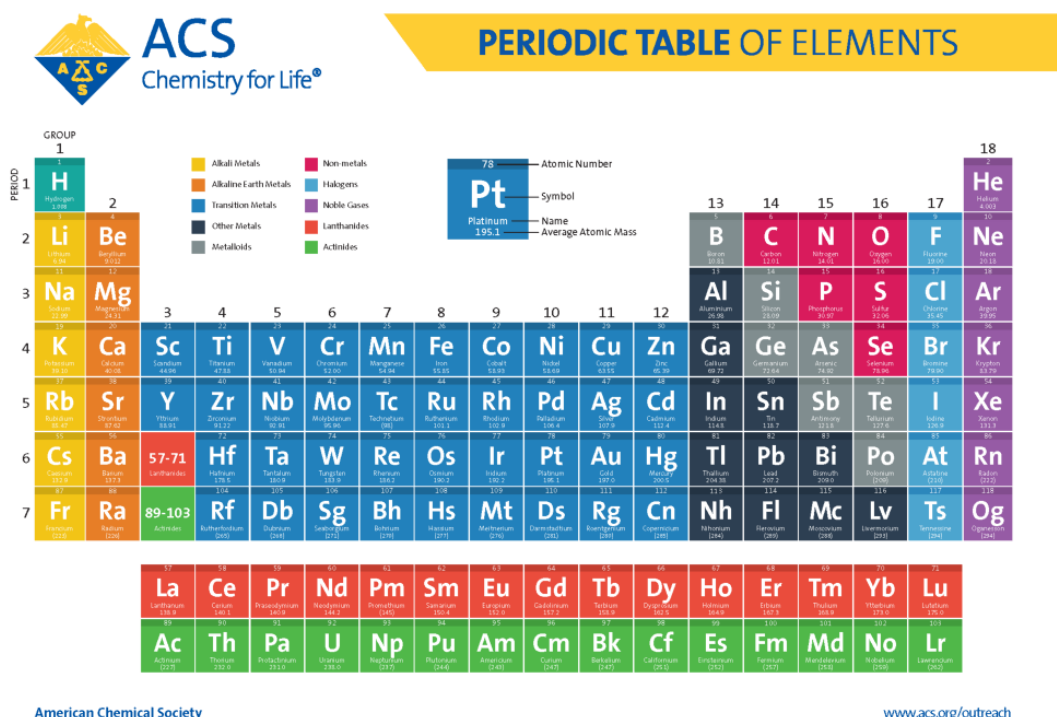


Figura 16 – Tabela periódica dos elementos²⁷.

As origens da química de coordenação, como um ramo distinto da química remontam ao início do século XX e são assinaladas pela atribuição do Prémio Nobel a Alfred Werner, em 1913. Entre outros feitos, Werner foi responsável pelo estabelecimento da estrutura do composto, conhecido hoje em dia, como cisplatina e utilizado na terapia do cancro.²³

Paul Ehrlich, conhecido com o pai da quimioterapia, foi o pioneiro no conceito de “bala mágica”, isto é, um fármaco desenvolvido para interagir com um alvo celular específico. Ehrlich e a sua equipa, através de várias modificações sistemáticas de um

composto altamente tóxico, o atoxil, que contém arsénio desenvolveram a arfenamina (Salvarsan). Este fármaco foi o primeiro agente quimioterápico a ser usado clinicamente no tratamento eficaz da sífilis, no início da década de 1910, e consistiu num marco importante da área da química inorgânica medicinal. O Salvarsan, juntamente com o Neosalvarsan, um fármaco mais solúvel em água e menos tóxico, também desenvolvido por Ehrlich, foram os principais compostos terapêuticos aplicados no tratamento da sífilis até ao aparecimento dos antibióticos na década de 1940. ²⁸⁻³⁰

Foram vários os estudos que destacaram o potencial do arsénio (As) na terapia do cancro. Atualmente, já se encontra aprovado o trióxido de arsénio, As_2O_3 , mais conhecido por trisenox. Este é o composto de arsénio mais eficaz para o tratamento da leucemia promielocítica aguda (tabela 2). ³¹

Hoje em dia, um número significativo de compostos metálicos de transição com interesse tanto para a terapia como para o diagnóstico de algumas doenças, tem sido submetido a ensaios clínicos, como se pode observar tabela 2. Os complexos à base de platina são os que têm tido mais sucesso. ³¹

Tabela 2 - Alguns exemplos de fármacos metálicos em desenvolvimento, em ensaios clínicos ou aprovados para utilização química (adaptado de ³¹).

Indústria/patrocinador	Fármaco	Fase
Terapêutica anticancerígena à base de metais		
Bioplatin AG	Dicicloplatina (Pt)	China fase I
Blend Therapeutics	Complexos de Pt incluindo nanopartículas	Pré-clínica
Regulon Inc.	Lipoplatina (Pt) (cisplatina lipossomal)	Fase III Fase II
	Lipoxal (Pt) (oxaliplatina lipossomal)	
Sanofi	Oxaliplatina (Eloxatina) (Pt)	Aprovado
	Complexo de platina dinuclear (CT-47463)	Pré-clínica
Cell Therapeutics Inc.		
Solasia Pharma K.K.	Darinaparsina (As) (Z10-101/SP-02)	Aprovado nos Estados Unidos e em outros países
Ziopharm/Teva	Trisenox (As)	
	Tumores sólidos	Fase I
	Leucemia promielocítica aguda	Aprovado
	Pulmões e outros cancros	Fase II
Cancer Research UK	GSAO (As)	Fase I
Cancer Research UK	NAMI-A (Ru) em combinação com a Gemcitabina	Fase I / II (ensaios realizados)
NIKIPHARMA	NKP-1339 (Ru)	Fase I
	NKP-2235 (Ga)	Fase I

3.2- Complexos de Platina (II)

3.2.1- Cisplatina - perspectiva histórica, propriedades e mecanismo de ação

Em 1964, Barnett Rosenberg, investigava na Michigan State University, o efeito dos campos elétricos sobre o crescimento das bactérias e fez uma descoberta ao acaso, de que alguns compostos de platina eram capazes de inibir o processo de divisão celular.²³

Este estudo conduziu ao desenvolvimento do composto cisplatina (cis-[PtCl₂(NH₃)₂]), que foi aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA) em 1978 para utilização no tratamento do cancro dos ovários e dos testículos. A cisplatina era conhecida há mais de 100 anos, no entanto o seu potencial medicinal permaneceu irreconhecível até às investigações de Rosenberg.^{23,32}

A descoberta da cisplatina incentivou o estudo de vários complexos metálicos com propriedades anti tumorais e o seu potencial para serem usados como medicamentos anticancerígenos clinicamente úteis. Hoje em dia, passado mais de meio século desde que as propriedades anticancerígenas da cisplatina foram descobertas, os fármacos de platina dominam os tratamentos de oncologia médica, sendo que de todos os tratamentos existentes para o cancro, quase 50% são à base de platina.^{23,29}

A diaminodicloroplatina (II) (cisplatina) é um complexo de geometria quadrangular plana. A partir deste complexo podem-se formar dois isómeros possíveis, cis e trans, resultando na cisplatina e na transplatina, respetivamente.³³



Figura 17 - Estruturas dos isómeros cis (esquerda) e trans (direita) do complexo diaminocloroplatina (II), cisplatina e transplatina, respetivamente³³.

Relativamente ao seu mecanismo de ação, a cisplatina, ao entrar nas células tumorais, liga-se ao ADN nuclear. Os ligandos de cloro da cisplatina são primeiramente substituídos por água, formando-se adutos cisplatados com carga positiva, que se ligam irreversivelmente às bases nucleotídicas do ADN formando predominantemente ligações cruzadas de ADN entre as bases nucleotídicas de guanina adjacentes ($\approx 65\%$). Este processo leva à inibição da transcrição e à apoptose das células tumorais ou morte celular programada.^{29,34}

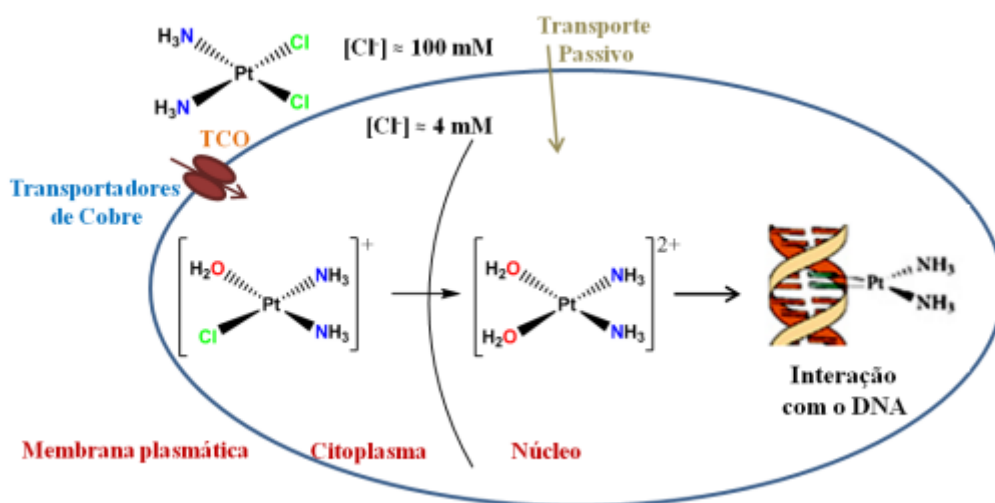


Figura 18 - Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula e sua posterior ligação com o ADN³⁵.

Ao longo dos anos, muitos grupos de investigação têm-se focado em revelar os detalhes moleculares do mecanismo de ação da cisplatina e os seus compostos relacionados. As principais etapas para desencadear o processo de morte celular por compostos de platina (II) são quatro: (1) acumulação celular por absorção passiva e ativa; (2) ativação do complexo de platina (II); (3) ligação aos ácidos nucleicos e formação de uma variedade de adutos de Pt-ADN; (4) resposta celular aos danos do ADN.³⁶⁻³⁸

Durante anos foi considerado quase como garantido, que a cisplatina entrava nas células por difusão passiva, com base em experiência iniciais e no conhecimento da química de aquação do composto. Estudos recentes revelaram que a concentração de platina era o fator limitador da taxa de acumulação de fármacos no interior das células e que a sua absorção não era saturável nem inibida por análogos estruturais. Deste modo,

um conjunto crescente de provas sugere um papel para a absorção ativa da cisplatina através das proteínas da membrana, como o recetor transportador de cobre 1 (RTC1), na acumulação de cisplatina.^{36,38,39}

No caso da cisplatina, os principais adutos são formados pelas interações 1,2-intracadeia com duas bases guanina adjacentes de ADN e por interações 1,2-intracadeia com uma base adenina e uma base guanina adjacente do ADN. Os adutos formados pela interação 1,2-intracadeia entre as duas bases guanina adjacentes do ADN, parecem ser os responsáveis pela atividade citotóxica da cisplatina.^{33,36,40}

Ao contrário do que acontece com a cisplatina, a transplatina apresenta apenas uma ligeira atividade citotóxica. Isto pode ser explicado pelo facto de os adutos de ADN poderem ser formados de diferentes maneiras. As interações intercadeia entre a guanina e a citosina são formadas pelos dois isómeros, já as interações 1,2-intracadeia são impedidas pela geometria da molécula no caso da transplatina.^{33,41}

Além disto, no caso da transplatina, a conversão dos adutos monofuncionais em adutos bifuncionais ocorre de uma forma particularmente lenta. Isto é, após 24h, a maioria dos adutos de ADN formados pela transplatina continuam a ser monofuncionais.^{33,41}

Concluindo, a diferença entre os efeitos citotóxicos da cisplatina e da transplatina reside, deste modo, na formação do aduto bifuncional 1,2-intracadeia e na rápida taxa de conversão do aduto monofuncional em um aduto bifuncional.³³

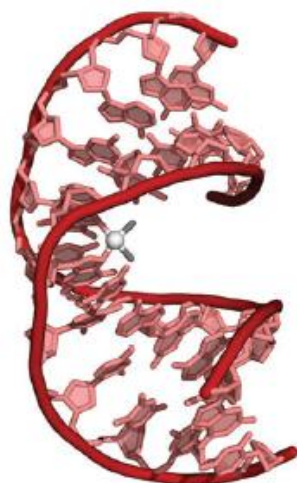


Figura 19 – Estrutura de cristal de raio X e ressonância magnética nuclear (RMN) de ADN de cadeia dupla contendo adutos de cisplatina: interação 1,2-intracadeia entre as duas bases guanina adjacentes do ADN (1AIO) ³⁶.

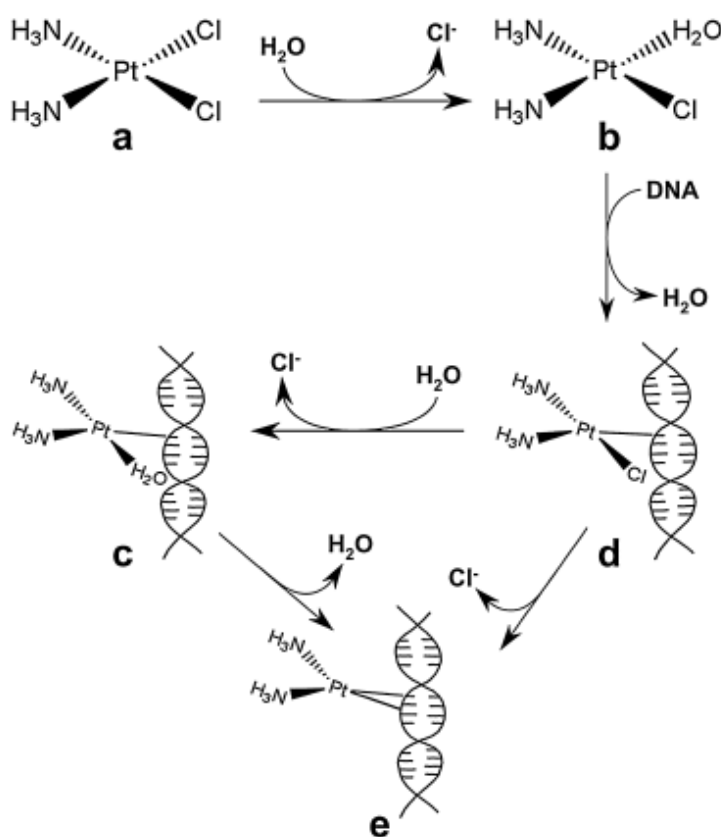


Figura 20 - Esquema da via de reação que leva à formação de adutos entre a cisplatina (a) e o ADN. Um ligando de cloreto é substituído pela água para formar o complexo aquoso $[PtCl(H_2O)(NH_3)_2]^+$ (b) que reage com o ADN formando o aduto monofuncional $[PtCl(ADN)(NH_3)_2]^+$ (c). Este último pode substituir o ligando de cloreto por uma molécula de água formando o aduto monofuncional hidratado $[Pt(H_2O)(ADN)(NH_3)_2]^{2+}$ (d). Tanto o aduto monofuncional (c) como a sua forma hidratada (d) levam à formação do aduto bifuncional $[Pt(H_2O)(ADN)_2]^{2+}$ (e) ³³.

A cisplatina é usada para o tratamento do cancro dos ovários, bexiga, cabeça, pescoço, pulmão e, em menor grau, para mesotelioma pleural maligno, neuroblastoma, tumores cerebrais e cancros de esôfago e cervicais. No que diz respeito ao cancro testicular, a cisplatina apresenta uma impressionante taxa de cura de mais de 95%. No entanto, uma grande percentagem dos cancros humanos tem uma resistência natural ao tratamento com a cisplatina. Outros cancros, embora respondam inicialmente ao tratamento com cisplatina, mais tarde, adquirem resistência ao fármaco.^{29,42,43}

Desta forma, a eficácia da aplicação da cisplatina é limitada devido à resistência celular intrínseca ou à resistência adquirida. Embora seja possível um único mecanismo de resistência à cisplatina numa célula tumoral, na prática verifica-se que isto raramente acontece. Ou seja, a resistência é multifatorial e na mesma célula tumoral é comum encontrar vários mecanismos de resistência em simultâneo. Os mecanismos responsáveis pela resistência à cisplatina são vários e contribuem para a natureza multifatorial do problema.^{44,45}

Os principais três mecanismos que se consideram mais importantes são:

- Redução da acumulação intracelular da cisplatina: a causa da redução do acúmulo de cisplatina nas células resistentes pode ser atribuída a uma inibição da entrada da cisplatina na célula, a um aumento no efluxo ou a ambos. Parece prevalecer um defeito no processo de absorção, no entanto o mecanismo para tal ainda não está totalmente explicado.⁴⁴

- Inativação por moléculas contendo tiol: a concentração destas moléculas aumenta após a exposição contínua com a cisplatina e induzem resistência, visto que os tióis ligam-se à cisplatina competindo com a ligação ao ADN.^{23,44}

- Aumento da reparação do ADN lesado: a formação e a estabilidade dos adutos de cisplatina-ADN são fundamentais na indução do processo de apoptose. Por conseguinte, um aumento da taxa de reparação do ADN lesado irá atenuar o processo de apoptose, diminuindo a atividade citotóxica da cisplatina.^{44,46}

Devido à resistência intrínseca ou adquirida e aos efeitos secundários limitadores da dose, a utilização contínua da cisplatina tem sido muito limitada. Os pacientes tratados com cisplatina mostraram sinais graves de nefrotoxicidade (dano renal), neurotoxicidade

(dano no sistema nervoso) e ototoxicidade (perda auditiva). Outros efeitos colaterais registrados incluem pressão arterial elevada, diarreia, náuseas e vômitos graves.⁴²

Deste modo, apesar do seu enorme sucesso, todos estes efeitos colaterais tóxicos e a resistência adquirida ou intrínseca aos fármacos, têm limitado o seu uso. Desde o início do uso da cisplatina e do conhecimento dos seus efeitos colaterais, tem existido um particular interesse no desenvolvimento de fármacos semelhantes à cisplatina, mas com menos problemas de toxicidade. Após estudos laboratoriais e clínicos, alguns complexos análogos à cisplatina demonstraram melhorias, tanto na redução dos efeitos tóxicos, como também no que diz respeito à resistência adquirida em algumas linhas celulares do cancro.^{42,47}

3.3.2- Complexos de platina (II) de 2ª geração

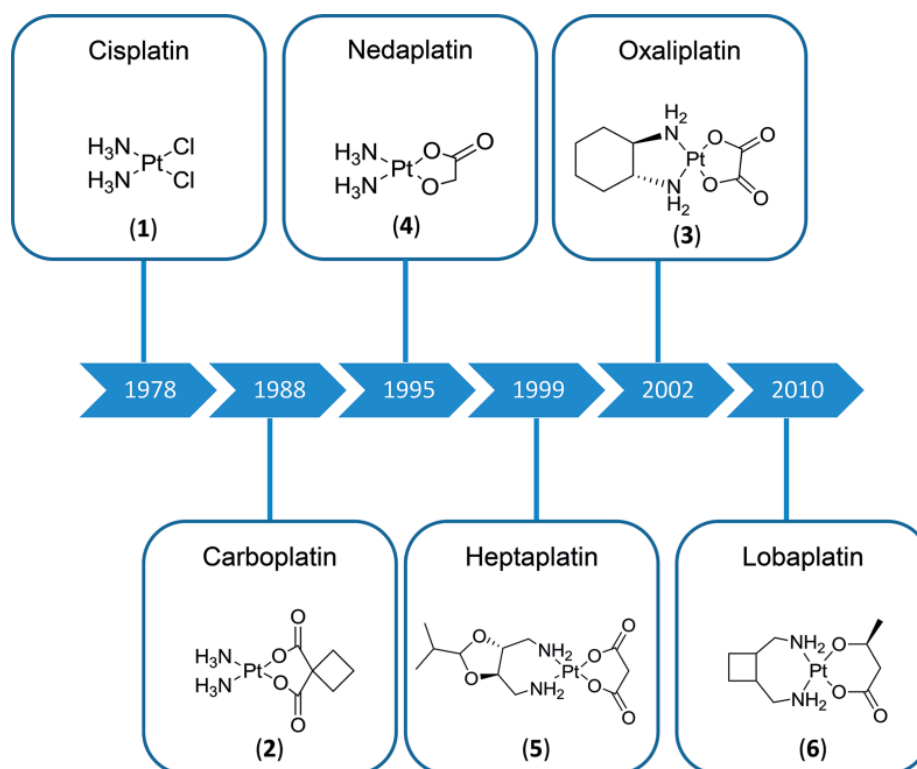


Figura 21 - Cronograma que ilustra a aprovação regulatória de medicamentos de uso clínico de Pt²⁹.

A carboplatina, análogo de segunda geração, foi desenvolvida pela Johnson Matthey Technology, e exibe o mesmo espectro de atividade contra as linhas celulares do cancro que a cisplatina. Apresenta toxicidade na medula óssea, sendo o fator limitante da dose, no entanto, apresenta pouca ou nenhuma nefrotoxicidade ou neurotoxicidade. Esta

toxicidade reduzida deve-se à substituição dos ligandos cloreto lábeis da cisplatina por 1,2-ciclobutanodicarboxilato resultando na formação do quelato carboplatina, uma molécula mais estável, sendo que a baixa reatividade do complexo de platina se deve à lenta abertura do anel. Desta forma, a carboplatina pode ser administrada em doses muito mais altas do que a cisplatina. A carboplatina recebeu aprovação regulatória em 1988 e atualmente é utilizada principalmente no tratamento do cancro do ovário.^{29,42}

A oxaliplatina, o outro único fármaco oncológico de platina em uso clínico em todo o mundo, difere da cisplatina e da carboplatina, na medida em que os ligandos amina não residual da cisplatina e da carboplatina foram substituídos por um grupo quelante (1R,2R)-diaminociclohexano (DACH). A oxaliplatina também apresenta um grupo de saída bidentado O,O' ligeiramente diferente do da carboplatina: o oxalato. A presença do ligando DACH na forma estereoisomérica 1R,2R confere à oxaliplatina um perfil biológico diferente do da cisplatina e da carboplatina. Estudos cristalográficos indicam que este isómero forma preferencialmente uma ponte de hidrogénio entre o NH pseudoequatorial do ligando e o átomo O6 da 3'-dG da lesão d(GpG) platinada.^{29,48}

A oxaliplatina entrou em uso clínico em 2002 e é utilizada como tratamento de 1ª linha para o cancro colorretal em combinação com 5-FU e ácido folínico, num regime denominado "Folfox". Apesar do mecanismo de atuação deste fármaco ser previsivelmente semelhante ao da cisplatina, a sua atividade contra o cancro colorretal tem sido atribuída à sua tendência em atuar como substrato dos transportadores de cationes orgânicos humanos (TCO), que se tem demonstrado serem superexpressos em pacientes com cancro colorretal.^{29,49}

Apesar dos esforços expansivos na pesquisa de medicamentos de Pt, apenas outros 3 fármacos avançaram para a clínica: nedaplatina, lobaplatina e heptaplatina, no Japão, China e Coreia do Sul, respectivamente.²⁹

A nedaplatina, que recebeu aprovação regulatória em 1995, é um medicamento de segunda geração e é estruturalmente semelhante à carboplatina. No entanto, apresenta um glicolato no grupo de saída ao invés do ciclobutano-1,1-dicarboxilato, tornando a nedaplatina dez vezes mais solúvel em água do que a cisplatina. É também significativamente menos nefrotóxica do que a cisplatina e a carboplatina.²⁹

Estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que a nedaplatina tem uma atividade anticancerígena superior à da carboplatina e equivalente à da cisplatina. Este fármaco é

usado principalmente para tratar cânceros na cabeça, pescoço, esôfago e pulmões. Vários estudos de fase I e II apresentaram resultados promissores no que diz respeito ao uso da nedaplatina em terapias combinadas, por exemplo, para o tratamento do carcinoma espinocelular oral. Um regime de nedaplatina e docetaxel, exibiu uma taxa de resposta parcial (RP) de 33%. Foram realizados outros ensaios com o intuito de investigar o efeito da substituição da cisplatina por nedaplatina e concluiu-se que esta substituição pode ser útil no tratamento do câncer em pacientes com insuficiência renal.^{29,50-54}

A heptaplatina, que possui o malonato como grupo de saída e a 2-(1-metiletil)-1,3-dioxolana-4,5-dimetanamina como grupo quelante não residual, recebeu aprovação da FDA coreana em 1999, para o tratamento do câncer gástrico. Este fármaco foi selecionado para a realização de ensaios clínicos, visto que a sua citotoxicidade *in vitro* e *in vivo* era igual ou superior à cisplatina em várias linhas celulares. Além disto, demonstrou uma elevada estabilidade em solução e uma atividade anticancerígena mais potente em relação às células resistentes à cisplatina.²⁹

Desde a sua aprovação de comercialização, a heptaplatina foi avaliada num ensaio de fase II, no qual demonstrou uma taxa de resposta aumentada de 38%, quando administrada em combinação com 5-FU e leucovorina. Em comparação, quando administrada isoladamente, demonstrou uma taxa de resposta de 17%. Estudos feitos anteriormente mostraram que os pacientes, quando administrada a heptaplatina, experienciaram uma menor nefrotoxicidade do que com a cisplatina. No entanto, um estudo aleatório de fase III revelou resultados opostos mostrando que a nefrotoxicidade era mais acentuada quando administrada a heptaplatina.^{29,55-60}

A lobaplatina é um fármaco de terceira geração e não é estruturalmente muito diferente da heptaplatina. É administrada como uma mistura racêmica e recebeu a aprovação da FDA chinesa em 2010. Este medicamento não induz alopecia, efeitos secundários renais, neuro ou ototóxicos, após injeção ou infusão de bólus intravenoso (IV). Anemia e leucopenia são efeitos adversos comuns, assim como náuseas e vômitos, embora estes dois últimos possam ser bem controlados com antieméticos.^{29,61-64}

Tabela 3 - Medicamentos anticancerígenos à base de platina e suas aprovações de comercialização (adaptado de ⁶³).

Fármaco	Outros nomes/nome de marcas/nome de formulações	Número CAS	Empresa de desenvolvimento	DLT	País	
Cisplatina	Platinol® Platidiam Platinex® Platistin Platosin Cisplatyl Platiblastin®	Briplatin Abiplatin® Lederplatin Neoplatin Platibastin Peyrone's chloride	15663-27-1	Generic	Nefrotoxicidade	Global
Carboplatina	Paraplatin® Paraplatine CarbomeDAC® Carbosin	JM 8 Cycloplatin CBDCA Ribocarbo	41575-94-4	Generic	Mielossupressão	Global
Oxaliplatina	Eloxatin® Dacotin®	Dacplat® Elplat®	61825-94-3	Sanofi-Aventis	Neurotoxicidade	Global
Nedaplatina	Aqupla®	254-S NSC37510 1D	95734-82-0	Shionogi Pharmaceuticals	Mielossupressão	Japão
Lobaplatina	—	—	135558-11-1	Asta-Medica	Trombocitopenia	China
Heptaplatina	Sunpla Nephrotoxicity	SKI 2053R	146665-77-2	SK Chemicals Life Sciences	Nefrotoxicidade/ Sangramento intra-abdominal	Coreia

3.2.3- Complexos de platina (II) não aprovados

Nos 30 anos que se seguiram à aprovação da cisplatina para uso humano em 1979, pelo menos 23 outros medicamentos à base de platina foram submetidos a ensaios clínicos, no entanto apenas dois obtiveram uma aprovação de comercialização global e outros três uma aprovação de comercialização em nações individuais. Durante estes anos, registaram-se mais fracassos do que sucessos, sendo que o desenvolvimento de 14 medicamentos foi interrompido durante os ensaios clínicos. ⁶³

De forma a desenvolver medicamentos com uma atividade citotóxica maior e com menos efeitos secundários graves, é fundamental saber quais os medicamentos que foram submetidos anteriormente a ensaios clínicos, mas que falharam quer devido à falta de

atividade ou à sua toxicidade (tabela 4). No entanto, em alguns casos, os ensaios também podem ter sido interrompidos por razões económicas.⁶³

Tabela 4 – Fármacos à base de platina (II) que entraram em ensaios clínicos em seres humanos, no entanto, não foram aprovados para comercialização (adaptado de⁶³).

Fármaco	Outros nomes	Número CAS	Empresas de desenvolvimento	Motivo
JM-11	—	38780-38-0	Johnson Matthey	Depuração de sangue/urina não é melhor do que com a cisplatina
NSC 170898	PAD	38780-36-8	Wadley Institute	Baixa solubulidade em água
Ormaplatin	Tetraplatina NSC 363812	62816-98-2	NCI (USA)/UpJohn	Acumulação severa e imprevisível neurotoxicidade
Sebriplatin	CI-973, NK121	110172-45-7	Parke-Davis, Nihon Kayaku	Sem atividade na Fase II
Enloplatina	CL 287,110	111523-41-2	American Cyanamid	Sem atividade na Fase II
Zeniplatina	CL 286,558	111490-36-9	American Cyanamid	Grave nefrotoxicidade
Espiroplatina	TNO-6	74790-08-2	Bristol Myers	Insuficiência renal imprevisível
Cicloplatam	—	109837-67-4	N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry	Causa desconhecida
Miboplatina	DWA2114R	103775-75-3	Chugai Pharmaceuticals	Atividade não é melhor que a da cisplatina
Iproplatina	JM-9 CHIP	62928-11-4	Johnson Matthey/Bristol Myers	Atividade não é melhor que a da cisplatina ou da carboplatina
TRK-710	—	173903-27-0	—	Causa desconhecida
SPI-77	STEALTH® Cisplatina lipossomal, SPI-077	SPI-077	Alza Pharmaceuticals/Johnson & Johnson	Sem atividade na Fase II
Aroplatina	L-NDDP	114488-24-3	Antigenics/Aronex Pharmaceuticals	Razões económicas
BBR3464	NDDP, Triplatina	172903-00-3	Novuspharma/Boehringer Mannheim Italia/Roche	Sem atividade na Fase II

O JM 11, diclorobis(isopropilamina)platina(II), foi um dos primeiros derivados de platina a ser testado como potencial candidato a fármaco. Os ensaios *in vivo*, mostraram um índice terapêutico superior ao da cisplatina em xenoenxertos tumorais e um aumento da esperança média de vida em ratos com leucemia. ^{63,65}

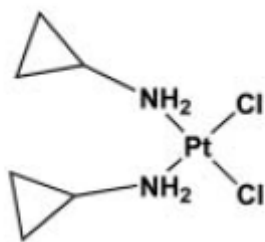


Figura 22 – Estrutura química do JM 11 ^{63,65}.

O JM 11 foi submetido apenas a um único ensaio de Fase 1, cujo objetivo passou pela avaliação da farmacocinética deste composto em comparação com a cisplatina. Com uma dose única de 27 mg, verificou-se que as depurações sanguíneas e renais não eram significativamente diferentes da cisplatina. Isto e a falta de indícios relativamente à captação em tumores, levaram ao abandono do desenvolvimento de medicamentos com este composto. ^{63,66}

O NSC 170898, diclorobis(ciclopentilamina)platina(II), é um derivado da cisplatina, no qual as aminas da cisplatina foram funcionalizadas com grupos ciclopentilamina. Apesar da sua baixa solubilidade em água, os testes *in vivo* em ratos, mostraram que o fármaco era menos tóxico do que a cisplatina e que apresentava um índice terapêutico muito melhor. ^{63,67}

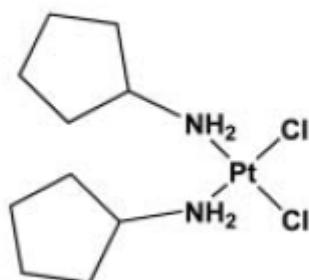


Figura 23 – Estrutura química do NSC 170898 ⁶³.

Contudo, o NSC170898 foi menos eficaz do que a cisplatina no tratamento da L1210 (linha de células de leucemia linfocítica do rato) com um aumento da esperança média de vida de apenas 41% em comparação com a cisplatina que apresentou um aumento de 95%. Este composto foi submetido a um único ensaio de Fase I, ficando por aqui devido à sua fraca solubilidade. ^{63,68-70}

A sebriplatina, [1,1-Ciclobutanodicarboxilato(2-)-O,O'] (2-metil-1,4-butanodiamina-N,N')platina(II), que contém o mesmo grupo de saída que a carboplatina, apresentou melhores resultados a nível da atividade citotóxica, quando comparado com a cisplatina, em 24 das 37 linhas celulares cancerígenas testadas, sensíveis e resistentes à cisplatina. Em particular, este fármaco demonstrou algum potencial no que diz respeito à sua capacidade de superar a resistência à cisplatina no cancro dos ovários e no tratamento da leucemia: um cancro no qual os medicamentos de platina nunca mostraram eficácia em humanos. Além disto, a sebriplatina também demonstrou sinergias quando co-administrada com hipertermia. ^{63,71-75}

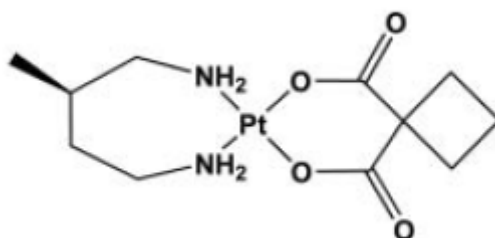


Figura 24 – Estrutura química da sebriplatina ⁶³.

Foram realizados dois testes de Fase I com a sebriplatina com uma administração IV diária durante 5 dias e uma administração IV mensal única. No primeiro estudo, a neutropenia foi a toxicidade da dose-limitante (TDL), com vômitos ligeiros/ pouco frequentes e náuseas, no entanto foi rapidamente recuperável. A dose máxima tolerada (DMT) foi determinada com doses entre 40 a 50 mg/m², a partir da qual foi recomendada uma dose de 30 mg/ m² por dia, durante 5 dias, num estudo de Fase II. No segundo estudo, foi determinado um DMT de 290 mg/ m² com granulocitopenia como o TDL em pacientes previamente não tratados com terapia à base de platina, radiação ou toxinas de células-tronco. Em pacientes que já tinham sido previamente tratados com um destes regimes quimioterápicos, foi determinado um DMT de 230 mg/ m².^{63,76,77}

Foi ainda realizado um outro estudo de Fase II que consistia na terapêutica do cancro da mama metastático com uma administração única de 230 mg/ m² de sebriplatina a cada 21 dias. Foram obtidas duas respostas parciais e várias respostas sem grande significado. Não foram relatados na literatura outros resultados de ensaios de Fase II.^{63,77,78}

A enloplatina, [1,1-Ciclobutanodicarboxilato(2-)-O,O'] [tetrahydro-4H-pirano-4,4-dimetilamina-N,N']platina (II), é um fármaco solúvel em água e possui o mesmo grupo de saída que a carboplatina e um ligando transportador semelhante à zeniplatina.^{63,79,80}

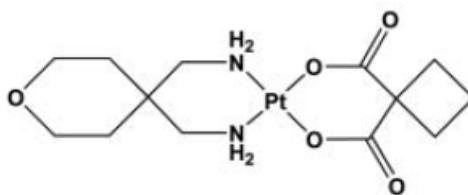


Figura 25 – Estrutura química da enloplatina⁶³.

Os ensaios pré-clínicos realizados, exibiram citotoxicidade em alguns cancros como o cancro da mama, dos ovários, cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) resistente à cisplatina e carcinoma embrionário. Os ensaios *in vivo* demonstraram baixa toxicidade renal, boa estabilidade física e reduzida resistência cruzada com a cisplatina.^{63,79,80}

Estudos iniciais de Fase I relataram que a nefrotoxicidade era a TDL, no entanto, num estudo realizado posteriormente de Fase II constatou-se que a nefrotoxicidade era controlável e que a neutropenia era limitante da dose. Neste estudo de Fase II, 18 pacientes com cancro do ovário resistente à platina, foram tratados com uma única dose IV de enloplatina a cada 21 dias. Apenas uma RP foi observada. ^{63,81}

A zeniplatina, [1,1-Cyclobutanedicarboxylato(2-)-O,O'] [2,2-bis(aminometil)-1,3-propanodiol-N,N']platina (II), mostrou-se menos ativa que a cisplatina e a carboplatina em algumas linhagens de células cancerígenas. Exibiu ainda uma atividade comparável em xenoinxertos de cancro da mama e uma atividade citotóxica mais elevada nas células do melanoma da pele e do sarcoma reticular do ovário. No entanto, como é significativamente mais solúvel em água do que a cisplatina e a carboplatina, os seus efeitos secundários são expectavelmente menos graves. ^{63,79}

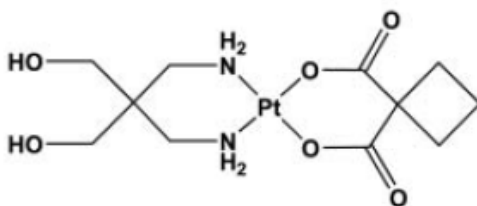


Figura 26 – Estrutura química da zeniplatina ⁶³.

No total, este composto foi testado em 308 pacientes em estudos da Fase II com melanomas avançados do ovário, da mama, como também com melanomas malignos e metastáticos avançados e ainda com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado. As taxas de resposta foram na sua maioria baixas, com uma taxa de RP de 10-14%. Apenas 2 dos pacientes foram reportados como tendo atingido uma resposta completa (RC). Num outro estudo realizado, 16% dos doentes tiveram febre de origem desconhecida. O desenvolvimento clínico do medicamento com este composto foi interrompido devido à sua nefrotoxicidade grave. ⁶³

A espiroplatina, [Sulfato(2-)-O,O'] [1,1-cyclohexanedimetilamina-N,N']platina(II), foi descoberto e desenvolvido nos Países Baixos. Este composto é único, visto que foi o único que possui um ligando sulfato como grupo de saída (que se liga à platina através dos átomos de oxigénio) a ter chegado à fase de ensaios clínicos. ⁶³

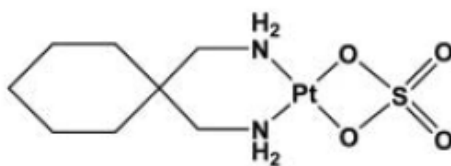


Figura 27 – Estrutura química da espiroplatina ⁶³.

Nos ensaios de Fase I, obteve-se como resultados uma DMT de uma única infusão IV de 35-40 mg/m² ou de uma infusão diária durante 5 dias de 8-9 mg/m². Já os TDL eram de mielossupressão (leucopenia e trombocitopenia) em ambos os ensaios. Foi observada uma CR em um paciente com cancro da mama com metástase pulmonar e uma PR em um paciente com adenocarcinoma do pulmão. Foi ainda examinada uma CR num paciente com cancro da mama com metástase pulmonar e uma PR num paciente com adenocarcinoma do pulmão. ^{63,82,83}

Nos ensaios de Fase II foi avaliada a atividade anticancerígena da espiroplatina em vários tipos de cancro, incluindo o carcinoma das células renais, o melanoma dos ovários e o melanoma maligno. Das 64 pessoas tratadas, apenas três responderam ao tratamento. A falta de atividade do composto em ambos os ensaios de Fase I e Fase II e a subsequente toxicidade renal grave imprevisível nos ensaios de Fase I foram a razão pelo qual o fármaco não passou para os ensaios de Fase III. ^{63,83}

O cicloplatam, [Hydroxybutanedioato(2-)-O1,O4] [amina(ciclopentanamina)]-platina(II), foi descoberto e desenvolvido na Rússia pelo N.S. KuARNkov Institute of General and Inorganic Chemistry. O cicloplatam foi estudado em duas formas quirais diferentes, com o hidroxilo como grupo de saída na posição cis e trans em relação ao anel ciclopentano do ligando transportador. ^{63,84}

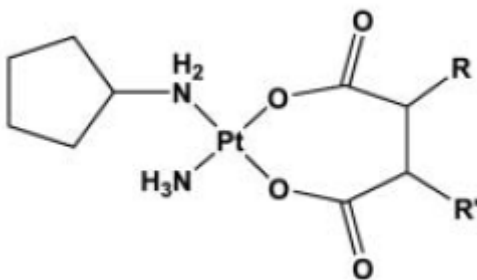


Figura 28 – Estrutura química do cicloplatam ⁶³.

Os ensaios pré-clínicos indicaram a presença de atividade terapêutica *in vitro* deste composto numa série de linhas celulares cancerígenas, principalmente nas células cancerígenas dos ovários e *in vivo* em xenoinxertos tumorais humanos, especialmente no cancro do pulmão. Apresentou também alguma capacidade de superar a resistência à cisplatina.^{63,84}

Sabe-se que o cicloplatam foi estudado em ensaios de Fase II como opção de tratamento para o cancro da bexiga, cervical, da próstata e mesotelioma pleural, quer como único fármaco, quer em associação. No entanto, não foi possível aceder aos resultados destes estudos.^{63,85,86}

A miboplatina, [1,1-Ciclobutanodicarboxilato(2-)-O,O'][(R)-2 aminometilpirrolidina-N,N']platina(II), contém uma diamina alicíclica não simétrica, possuindo boa solubilidade em água, baixa nefrotoxicidade e potente atividade citotóxica em cancros da próstata, mama, cólon, ovário, esófago e pancreático. Ao contrário da cisplatina, este fármaco demonstrou em estudos *in vitro* que o seu efeito anticancerígeno é dependente do tempo.^{63,87-89}

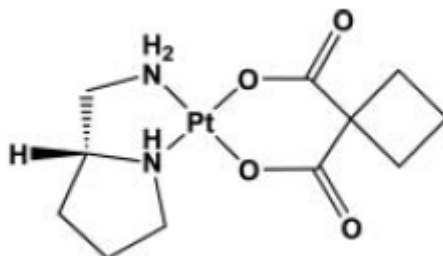


Figura 29 – Estrutura química da miboplatina⁶³.

Este composto torna-se mais potente quando administrado em doses baixas e múltiplas. Um ensaio *in vivo*, que teve como objetivo o estudo do aumento do tempo de sobrevivência de ratos com leucemia, mostrou sinergia quando a miboplatina foi administrada juntamente com adriamicina ou vindesina. Já a cisplatina demonstrou uma citotoxicidade sub-aditiva quando administrada com estes mesmos compostos.^{63,87-90}

Nos ensaios de Fase I, os TDL da miboplatina foram a toxicidade gastrointestinal e neutrocitopenia, e a DMT foi de 1200 mg/m² por dia. No que diz respeito aos ensaios

de Fase II, a dose recomendada foi uma infusão IV única de 1 hora de 800 mg/m², que se repetia de três em três ou quatro em quatro semanas. ^{63,90}

Nos ensaios de Fase II, este fármaco atingiu uma taxa de OR de 44% no tratamento do cancro dos ovários e uma taxa de 21% de RC no tratamento do cancro da mama. ^{63,91}

Nos ensaios de Fase III, a eficácia da miboplatina foi comparada com a da cisplatina contra o cancro dos ovários. Como resultado, foi alcançada uma taxa de resposta de 39% com a miboplatina e uma taxa de 47% com a cisplatina. Num outro ensaio de Fase III, a miboplatina com uma dose de 800 mg/m² foi comparada à cisplatina com uma administração de 50 mg/m² (sendo que ambas foram administradas em combinação com a ciclofosfamida e a doxorrubicina). O regime com a cisplatina revelou uma citotoxicidade superior. Deste modo, o facto de a miboplatina apresentar uma eficácia reduzida quando comparada com a cisplatina, justificou o abandono do seu desenvolvimento como um possível medicamento quimioterápico. ^{63,88}

O TRK-710, [3-Acetil-5-metil-2,4(3H,5H)-furandionato-O3,O4][1,2-ciclohexanediamina-N,N']platina(II), demonstrou atividade contra o cancro endometrial e CPNPC com eficácia semelhante à da cisplatina em concentrações equimolares. ^{63,92,93}

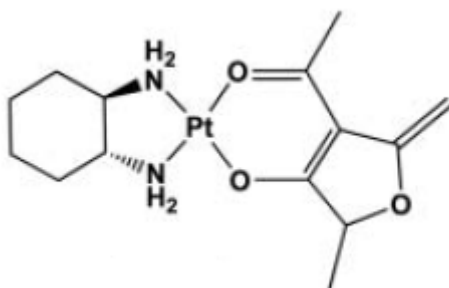


Figura 30 – Estrutura química do TRK-710 ⁶³.

Além disto, este composto ainda apresentou atividade em linhas celulares resistentes à cisplatina, associada a uma maior taxa de absorção quando comparado com a cisplatina. ^{63,92,93}

Um ensaio de Fase I mostrou que o TRK-710 apresentou uma menor nefrotoxicidade e mielossupressão que a cisplatina. No entanto, não foram notificados quaisquer outros resultados de ensaios de Fases I ou II. ^{63,94}

O SPI-077 consiste numa formulação lipossomal de cisplatina funcionalizada de forma a evitar a rápida depuração plasmática pelos macrófagos. ⁶³

Os lipossomas consistem em vesículas nanométricas, constituídas por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas (cabeça polar – afinidade para compostos aquosos; cauda apolar – afinidade para compostos lipídicos). Por possuírem características muito parecidas com a membrana celular, os lipossomas são comumente utilizados como transportadores de fármacos, biomoléculas ou material genético. ⁹⁵

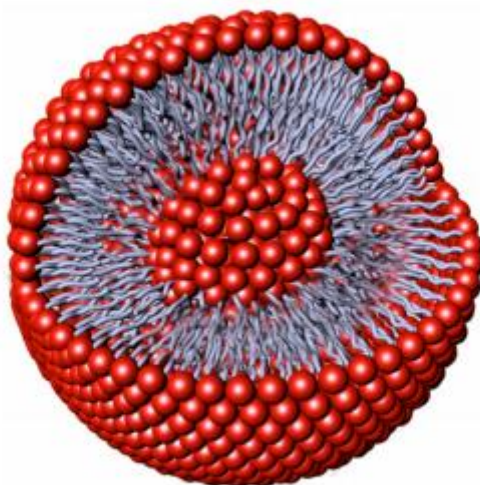


Figura 31 - Esquema representativo de um lipossoma (adaptado de ⁹⁶)

Apesar de a indústria farmacêutica ter obtido muito sucesso ao longos dos anos na descoberta de novos fármacos e suas aplicações terapêuticas, no que diz respeito aos fármacos anticancerígenos, estes possuem muitos efeitos adversos, exercendo a sua atividade citotóxica em células saudáveis. ⁹⁵

Uma estratégia para contornar esta situação, passa pelo uso dos lipossomas como transportadores dos fármacos. Os lipossomas podem ser modificados de forma a tornar os fármacos mais seletivos, direcionando-os para que exerçam o seu efeito apenas nas células tumorais. Uma das opções consiste na inserção de folatos, visto que as células tumorais possuem mais recetores de folatos do que as células saudáveis. Deste modo consegue-se fazer com que o tratamento mais eficaz, diminuindo os efeitos adversos da quimioterapia. ⁹⁵

O tratamento realizado com SPI-077 nos ensaios de Fase I e II foi de uma maneira geral bem tolerado, com pouca toxicidade hematológica, renal, hepática, gastrointestinal ou neurológica, e ainda sem necessidade de hidratação de rotina.⁶³

A falta de atividade clínica, apesar da administração de grandes doses, associada a uma aparente ausência de toxicidade relacionada com a cisplatina, suscitou uma preocupação nos investigadores quanto à biodisponibilidade da cisplatina proveniente dos lipossomas.^{63,97-101}

Um estudo farmacocinético revelou que os níveis de adutos de platina e ADN formados nos glóbulos brancos eram mais de dez vezes inferiores aos níveis dos mesmos após a administração de doses comparáveis de cisplatina não lipossomal.⁶³

Estudos realizados *in vitro* confirmaram uma libertação negligenciável dos lipossomas (< 10%), com uma cinética de libertação extremamente lenta. Deste modo, foi recomendado uma reformulação de forma a obter lipossomas mais permeáveis à cisplatina uma vez exposto ao ambiente tumoral, hipóxico e ácido.^{63,97,98,101}

Mais recentemente, verificou-se que a ultra-sonografia de baixa frequência (USBF) demonstrou facilitar a libertação da cisplatina dos lipossomas. Dito isto, a utilização de USBF poderá então melhorar a terapêutica associada às formulações lipossômicas, no entanto acredita-se que apenas seja praticável em tumores superficiais.^{63,93,102}

A AroplatinaTM, também conhecida por L-NDDPN, consiste num análogo lipofílico da cisplatina, cis-bis-neodecanaota-trans-(1R,2R -diaminiociclohexano) platina (II), encapsulado lipossomicamente numa razão 7:3 de dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC) e dimiristoil fosfatidilglicerol (DMPG) com uma relação fármaco/lípido de 1:15.^{63,103}

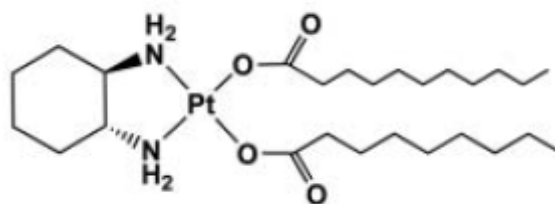


Figura 32 – Estrutura química da AroplatinaTM⁶³.

Estudos pré-clínicos demonstraram que a biodisponibilidade do bis-neodecanoato de diaminociclohexano de platina (NDDP) depende do encapsulamento lipossômico. O composto DMPG é importante para moderar a estabilidade e a atividade anticancerígena, visto que é capaz de melhorar o ambiente ácido da suspensão lipossômica e, conseqüentemente, aumentar a conversão do pró-fármaco NDDP no composto ativo.
63,103,104

O L-NDDPN exibiu a mesma citotoxicidade nas linhas celulares sensíveis e resistentes à cisplatina (câncer do ovário humano e do cólon) e apresentou um aumento de atividade em relação à cisplatina nas metástases hepáticas, sem nefrotoxicidade em cães e sem resistência cruzada com a cisplatina tanto *in vitro* com *in vivo*.^{63,103,104}

Depois de vários estudos foi proposto que o mecanismo mais provável para a absorção celular é a existência de uma interação direta entre a membrana celular e o lipossoma com a rápida troca de NDDP. A atividade anticancerígena é exercida pela ativação química através da formação *in situ* de um ou mais intermediários ativos, pela intercalação com as moléculas da bicamada fosfolipídica.^{63,103,104}

Um ensaio de Fase I realizado em doentes com tumores metastáticos, com uma administração IV única de quatro em quatro semanas, determinou que o DMT era de 312 mg/m² e o TDL de mielossupressão. Foi realizado um ensaio de Fase II deste regime terapêutico em doentes com câncer colorretal avançado refratário. O tratamento foi na maioria bem tolerado, com 45% dos doentes a exibirem uma resposta terapêutica e a taxa de resposta foi comparável à da administração de um único agente de oxaliplatina.^{63,105,106}

Um segundo ensaio de Fase I, que analisou a administração intrapleurar de aroplatina durante trinta minutos a cada vinte e um dias em doentes com efusões pleurais malignas, determinou um DMT de 450 mg/m² (50% superior à administração IV) com pleurite química como o TDL. Mais uma vez, não se observou nefrotoxicidade e, ao contrário da administração IV, não se verificou mielossupressão.⁶³

Um ensaio realizado posteriormente de Fase II, utilizando administração intrapleurar, atingiu uma taxa de resposta de 42%, com uma toxicidade significativa, mas controlável. Contudo, a eficácia limitou-se às áreas em contacto direto com o espaço pleural.^{63,107}

A administração intraperitoneal também foi investigada em doentes com carcinomatose ou sarcomatose peritoneal. Este tipo de administração permite uma exposição prolongada à cavidade abdominal e uma baixa absorção sistémica, permitindo assim um aumento das doses dos fármacos e uma redução da toxicidade sistémica. O DMT obtido foi de 400 mg/m² a cada 28 dias e os TDL foram fadiga e dor abdominal.
63,108

Até há relativamente poucos anos, a aroplatina tinha sido submetida a vários ensaios de Fase I, II e III como um único agente e em terapias combinadas, no tratamento de cancros pancreáticos resistentes e colorretais avançados, malignidade sólidas avançadas e pleuralmesotelioma maligno. No entanto, por razões económicas, o desenvolvimento da aroplatina foi interrompido.⁶³

O BBR3464, conhecido como nitrato de [trans-diamina-cloridoplatina (II)] [[μ-trans-diamminado-hexanodiamina-N, N') platina (II)] é um fármaco multinuclear de platina (II), escolhido de uma família de complexos di e trinucleares.^{63,109}

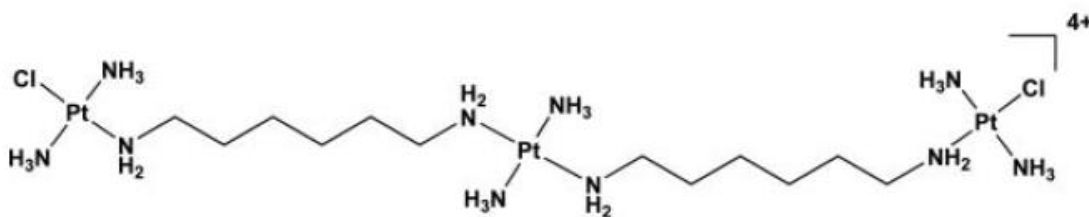


Figura 33 – Estrutura química do BBR3464⁶³.

O BBR3464 exibiu uma maior e mais rápida absorção em células sensíveis e resistentes à cisplatina, e uma ligação mais rápida ao DNA com a formação de um maior número de adutos, quando comparado com a cisplatina. É precisamente a formação de uma gama de adutos únicos com o ADN que se pensa ser o mecanismo principal pelo qual este composto apresenta a sua potente citotoxicidade.^{63,110-112}

Ou seja, enquanto que a cisplatina forma adutos rígidos e de curto alcance com o ADN, o BBR3464 forma adutos tanto definidos como flexíveis e de longo alcance, com um elevado grau de ligações cruzadas entre as cadeias.^{63,113-117}

Em ensaios pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*, o BBR3464 apresentou uma atividade citotóxica em concentrações até 1000 vezes inferior à cisplatina em linhas celulares

sensíveis e exibiu uma capacidade significativa de superar a resistência à cisplatina em alguns tumores, tais como: glioma, ovário, neuroblastoma, astrocitoma, osteossarcoma, melanoma, cervical, CPPC, CPNPC e células prostáticas. ^{63,118-125}

No entanto, os ensaios pré-clínicos também indicaram que apresentava uma toxicidade sistêmica grave, o que foi confirmado posteriormente em ensaios de Fase I. Obteve-se um DMT de 0,17 mg/m² com uma administração diária durante 5 dias, e um TDL de neutropenia e toxicidade gastrointestinal. ^{63,125}

A administração de BBR3464 num outro ensaio de Fase I como dose única a cada 28 dias, originou uma DMT diferente, a saber, de 0,9 mg/m². Ensaios subsequentes de Fase II descobriram que o DMT tinha sido aumentado para 1,1 mg/m², no entanto em vários estudos realizados, os efeitos secundários em alguns pacientes, resultaram numa redução da dose novamente para 0,9 mg/m². ^{63,126}

Quatro ensaios de Fase II sobre o cancro dos ovários, SCLC, CPNPC, adenocarcinoma gástrico e gastro-esofágico, foram relatados na literatura. A falta de atividade observada no tratamento do cancro gástrico e no SCLC não justificou a realização de uma avaliação adicional para estes restantes tipos de cancro. Embora tenham sido observados resultados positivos para alguns doentes no tratamento do CPNPC e do cancro ovariano, o BBR3464 não passou para os ensaios de Fase III. ^{63,126,127}

3.2.4 - Complexos de platina (II) atualmente em ensaios clínicos

Atualmente existem quatro medicamentos (*tabela 5*) em várias fases de ensaios clínicos, sendo que dois deles estão perto de obter aprovação de comercialização, a satraplatina e a picoplatina. Estes fármacos têm demonstrado eficácia em ensaios de Fase III e ambos são ativos quando administrados por via oral. Dois outros medicamentos, o ProLindacTM e o LipoplatinaTM, caso sejam aprovados, tornar-se-ão nos primeiros medicamentos lipossomais à base de platina. ⁶³

Tabela 5 - Medicamentos anticancerígenos à base de platina que se encontram a ser submetidos a ensaios clínicos em seres humanos (adaptado de ⁶³).

Fármaco	Outros nomes	Número CAS	Empresas de desenvolvimento
Satraplatina	JM216 BMS 182751 BMY 45594 POplat Orplatna®	129580-63-8	Spectrum Pharmaceuticals e Agennix AG (previamente conhecida como GPC Biotech AG) Johnson Matthey (anterior) Bristol-Myers Squibb (anterior)
Picoplatina	JM473 NX473 ZD0473 AMD0473	181630-15-9	Pionard (atual) NeoRex (anterior) Anormed (anterior) Johnson Matthey (anterior)
ProLindac™	AP 5346	674289-90-8	Access Pharmaceuticals
Lipoplatina™	Nanoplatina™ Oncoplatina	Listed under the same number as cisplatin	Regulon Nanocarrier (licenciada)

A picoplatina, cis-aminodicloro(2-metilpiridina)platina(II), foi concebida para contornar principalmente a resistência aos medicamentos mediada pela glutatona. ^{63,128-}

130

O anel de piridina situa-se quase perpendicularmente ao plano do átomo de platina, posicionando deste modo o grupo metilo do ligando diretamente sobre o centro metálico. Isto consiste num obstáculo estérico ao ataque, por parte dos nucleófilos (principalmente os tióis), ao fármaco. ^{63,131}

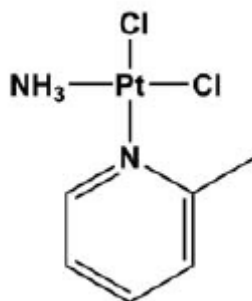


Figura 34 – Estrutura química da picoplatina ⁶³.

Estudos *in vitro* demonstraram a capacidade da picoplatina em superar a resistência que se observa com os medicamentos de platina, exibindo atividade anticancerígena em linhas celulares resistentes à cisplatina, carboplatina e oxaliplatina. ^{63,132,133}

Além disto, um estudo *in vivo* revelou que a utilização da picoplatina atrasou o crescimento do tumor xenogénico dos ovários humanos em ratos em 34 dias, enquanto que a cisplatina apenas atrasou em 10,4 dias e a carboplatina em 6,4 dias. ^{63,132,134}

A picoplatina entrou em ensaios clínicos em novembro de 1997, e a partir da Fase I foi determinada uma DMT de 150 mg/m² e os TDLs de neutropenia, trombocitopenia, náuseas e vômitos. Foi recomendada então uma dose única de 120 mg/m² a cada 21 dias para os ensaios de Fase II. ^{63,129,135,136}

Os efeitos secundários da picoplatina foram também examinados em combinação com os taxanos: com docetaxel e paclitaxel, com docetaxel e prednisona e com 5-FU e leucovorina. Quando administrado o 5-FU e a leucovorina (regime FOLPI) de quatro em quatro semanas, o DMT permaneceu igual (150 mg/m²), mas quando se alterou o regime para uma administração de duas em duas semanas, o DMT desceu para 85 mg/m². ⁶³

Quando administrada por via intravenosa, uma vez a cada três semanas, com docetaxel (75 mg/m²), e prednisona (5 mg) como tratamento de primeira linha para doentes com cancro da próstata refratário metastático, obteve-se um aumento da taxa de sobrevivência de 18,9 meses (em doentes que não receberam a picoplatina) para 21,4 meses. O efeito secundário mais comum verificado neste estudo foi a neutropenia. ⁶³

Apesar da picoplatina ser bem tolerada sem neuro ou nefrotoxicidade associada, esta foi retirada de três ensaios clínicos diferentes de Fase II, nos quais a sua eficácia foi testada como terapia de primeira e segunda linha no CPNPC avançado e como segunda linha no SCLC. Isto aconteceu porque se verificou a progressão contínua da doença em 82% dos pacientes com CPNPC de primeira linha e em 82% e 77% com CPNPC de segunda linha e CPPC, respetivamente. ^{63,136}

O ProLindacTM consiste num nanopolímero constituído por [Pt(R,R-dach)], a fração ativa da oxaliplatina, ligado a um polímero hidrofílico biocompatível, (N - (2-hidroxiopropil) metacrilamida (HPMA), de modo a melhorar a especificidade para cancros sólidos através do efeito de permeabilidade e retenção melhorada. Estes dois segmentos

de polímeros estão ligados através de um grupo quelante de amidomalonato e um espaçador de triglicina.^{63,137,138}

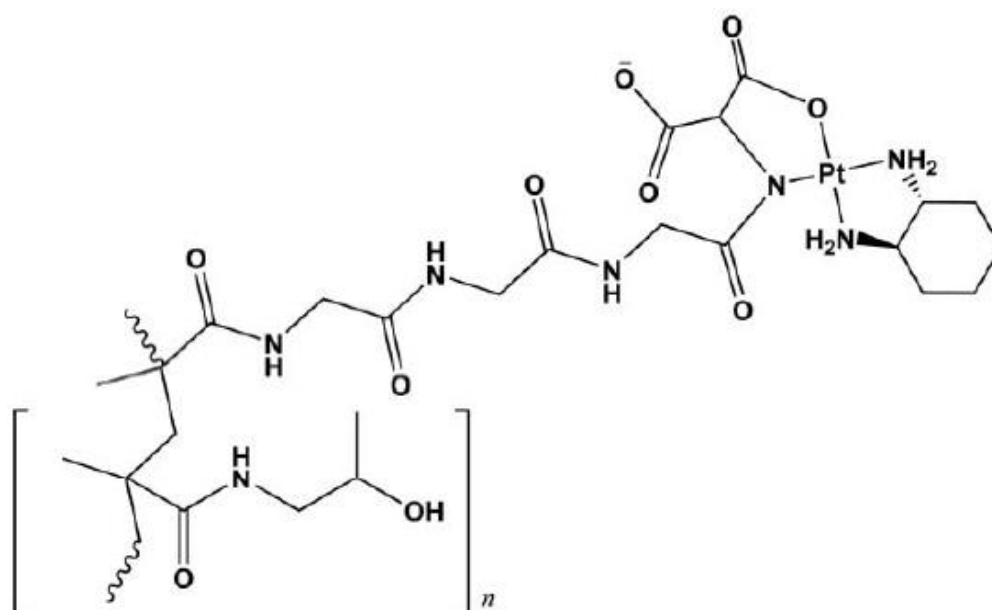


Figura 35 – Estrutura química do ProLindac™⁶³.

O grupo amidomalonato platinado, que se encontra ligado ao centro da platina através dos átomos de azoto e oxigénio, é estável a pH fisiológico. No entanto o baixo pH encontrado no espaço extracelular de tumores hipóxicos, permite a libertação controlada do complexo ativo de platina, através da quebra destas ligações com o azoto e o oxigénio.^{63,133,137}

Um estudo realizado sobre os efeitos *in vitro* do ProLindac™ mostrou que havia 20 vezes mais adutos de platina-ADN a pH=3 do que a pH =7,4. Presumiu-se que isto acontecia devido a uma melhor libertação do polímero a um pH mais baixo.⁶³

A atividade anticancerígena do ProLindac™ foi avaliada em ratos com melanomas do tipo B16 e carcinomas ovarianos. Neste estudo, em comparação com a oxaliplatina, foi observada uma inibição superior do crescimento, uma reduzida toxicidade para as células normais, um aumento e posterior manutenção dos níveis de platina plasmática, um aumento da libertação de [Pt(R,R-dach)] no tumor e um prolongamento da elevação dos níveis de platina.⁶³

Em um outro estudo que teve como objetivo a comparação da citotoxicidade do ProLindac™ e da oxaliplatina, num conjunto de linhas celulares cancerígenas (mama, ovário, pulmão e próstata), o ProLindac™ apresentou uma citotoxicidade dependente do tempo e da concentração, com uma eficácia semelhante à da oxaliplatina, e apresentou também atividade em várias linhas celulares resistentes à cisplatina.⁶³

Um ensaio de Fase I/II avaliou a atividade anticancerígena do ProLindac™ como único agente no tratamento do cancro dos ovários avançado, no qual os doentes tinham sido previamente tratados com fármacos de platina (exceto oxaliplatina) pelo menos duas vezes. Neste ensaio, as doses semanais foram consideradas inadequadas devido ao tempo de semivida prolongado do ProLindac™, pelo que foi administrado aos pacientes, uma infusão IV de duas horas a cada duas ou três semanas.^{63,139}

O tratamento foi bem tolerado e a estabilização clinicamente significativa da doença foi alcançada em 42% de todos os pacientes e em 66% dos pacientes que receberam a dose mais elevada (560 mg/m² por semana durante três semanas ou 1100 mg/m² por semana durante duas semanas).⁶³

Os resultados obtidos neste estudo foram comparáveis aos resultados de um outro estudo realizado numa população com um pré-tratamento menos pesado, à qual foi submetida uma administração de um único agente de oxaliplatina. Todos os doentes sofreram pelo menos um efeito secundário, embora a maioria dos efeitos era ligeira, num grau de 1-2, e não houve sinais de neurotoxicidade aguda.^{63,139}

No início de 2010 foi anunciado o início de um estudo de combinação com o paclitaxel como tratamento de segunda linha do cancro dos ovários avançado pré-tratado com base nos bons resultados obtidos com um regime de oxaliplatina em combinação com o paclitaxel. Efeitos sinérgicos com 5-FU, gemcitabina, docetaxel e SN-38, foram observados anteriormente.^{63,140}

A Lipoplatina™ é uma forma de cisplatina lipossômica encapsulada, desenvolvida de forma a reduzir o perfil de toxicidade sistémico da cisplatina, possibilitando a administração de doses maiores e melhorando o direcionamento do fármaco a tumores primários e metástases, aumentando consequentemente a sua seletividade.^{63,141-143}

A lipoplatina atravessa as membranas celulares mais facilmente do que a cisplatina, devido à natureza fusogénica dos lípidos DPPG. Além disto, a presença de um revestimento de PEG impede a deteção do fármaco pelo sistema imunológico. ^{63,141-143}

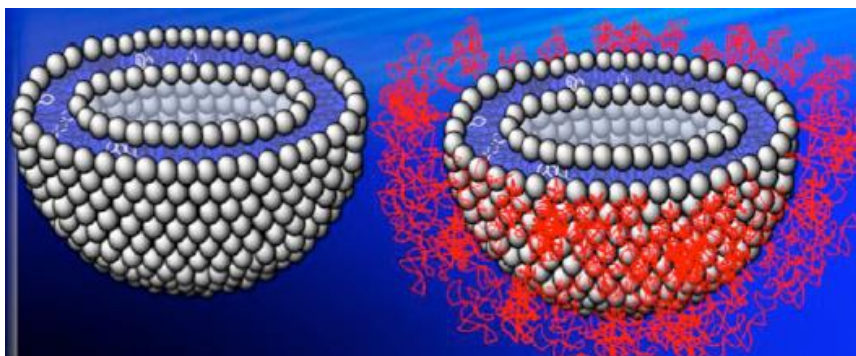


Figura 36 – Um lipossoma sem o revestimento PEG (esquerda) e um lipossoma com o revestimento PEG (direita) (adaptado de ¹⁴²)

O aumento do tempo de circulação da lipoplatina no fluído corporal devido à presença do revestimento PEG e o tamanho reduzido das partículas (90-130 nm) vão fazer com que os lipossomas libertem o composto ativo preferencialmente nas células tumorais. ^{63,141-144}

Os ensaios de Fase I realizados em doentes com cancro pancreático e CPNPC tratados em combinação com 1000 mg/m² de gentamicina obtiveram DMTs de 100 e 120 mg/m², respetivamente. Estes regimes de administração produziram uma nefrotoxicidade, ototoxicidade e neurotoxicidade quase insignificante após infusão IV. ⁶³

Foi observada uma acumulação com níveis de platina em média 10-50 vezes maiores nos tecidos malignos do que nos tecidos normais adjacentes. Os tumores gástricos foram os que apresentaram os níveis de platina total mais elevados (até 260 mg/g de tecido), sugerindo a lipoplatina como candidata ao tratamento de tumores gástricos. ⁶³

Os ensaios de Fase II tiveram como objetivo a avaliação da eficácia da lipoplatina contra o CPNPC. Um destes estudos de Fase II não recomendou a progressão para estudos de Fase III, visto que se obteve uma taxa de RP de apenas 5%. ^{63,145,r}

Nos ensaios de Fase III, o regime LipoGem, continuou a demonstrar uma atividade ligeiramente superior ao CisGem numa variedade de subtipos histológicos de CPNPC,

excluindo carcinomas de células escamosas. Foi ainda observado um perfil de segurança mais favorável do que a cisplatina, no que diz particularmente respeito à nefrotoxicidade, neurotoxicidade e astenia.^{63,146}

A lipoplatina foi também estudada com gemcitabina no tratamento do mesotelioma pleural maligno, onde foi observada uma resposta num paciente.^{63,147}

Os ensaios de Fase III realizados no tratamento do carcinoma escamoso da cabeça e pescoço compararam a lipoplatina num regime de 100 mg/m² por dia (nos dias 1, 8, 15) e 1000 mg/m² por dia (nos dias 1 a 5) de 5-FU, a um regime de cisplatina/5-FU.⁶³

O regime lipoplatina/5-FU foi associado a uma reduzida toxicidade renal e hematológica em comparação com o regime cisplatina/5-FU, e verificou-se ainda uma reduzida ototoxicidade. Os regimes com a lipoplatina também exibiram uma reduzida nefrotoxicidade, e menos vómitos e/ou náuseas e astenia em comparação com os regimes de controlo de cisplatina.^{63,140,148}

A combinação da quimioterapia com um regime de lipoplatina/5-FU e radioterapia foram também estudadas em ensaios de Fase I/II, para o tratamento do cancro gástrico localmente avançado. Foram tratados doze pacientes com uma dose de 120 mg/m² por semana de lipoplatina, 400 mg/m² por semana de 5-FU (dia 1) e radioterapia nos dias 2, 3 e 4. Foram relatados níveis mínimos de nefrotoxicidade e neutropenia e as taxas de resposta atingiram 80% de desaparecimento do tumor em doentes que realizaram os cinco ciclos de tratamento.^{63,149}

3.3- Complexos de platina (IV)

A descrição apresentada acima mostra que embora apenas um reduzido número de complexos de Pt tenha obtido aprovação para uso clínico, os testes clínicos com este tipo de complexos têm sido bastante numerosos, sendo que têm envolvido uma grande variedade quer de complexos, quer de tipos de cancro. O que também é colocado em evidência é que para alguns tipos de cancro a maior parte dos complexos é, no geral, pouco eficaz devido à resistência intrínseca ou adquirida. Isto, juntamente com os conhecidos efeitos adversos graves devido ao facto de estes fármacos não serem seletivos e alcançarem tanto as células saudáveis como as cancerígenas, é um fator limitante para o seu uso. Neste sentido, a procura de medicamentos citotóxicos à base de platina mais

eficazes, levou à conceção, síntese e realização de testes de vários complexos de platina com características substancialmente diferentes.¹⁵⁰

A utilização de complexos de Pt (IV) tem sido recentemente investigada como uma alternativa aos compostos de Pt (II), de forma a contornar a resistência e os efeitos secundários e manter ao mesmo tempo, a sua potente atividade contra as células cancerígenas.¹⁵¹

Os complexos de Pt (IV) apresentam em geral menor toxicidade do que os fármacos equivalentes de Pt (II), devido a serem cineticamente mais inertes para reações de substituição (levando a menor interação com moléculas biológicas fora das células alvo) e sendo que a sua forma ativa resulta da redução do centro metálico a Pt (II) maioritariamente no interior das células cancerígenas, devido à presença de moléculas redutoras e baixa concentração de oxigénio.¹⁵²

Os complexos de platina (IV) são assim pró-fármacos anticancerígenos com um grande potencial, podendo ser modificados com ligandos funcionais para a sua ativação ou o seu encaminhamento direcionado para as células cancerígenas (figura 36).^{153,154}

Deve, no entanto, ter-se em atenção que combinar a menor labilidade com a adequada capacidade para o complexo sofrer redução apenas nas células alvo e ainda com uma adequada atividade citotóxica da forma ativa, é uma tarefa difícil e nem sempre exequível.

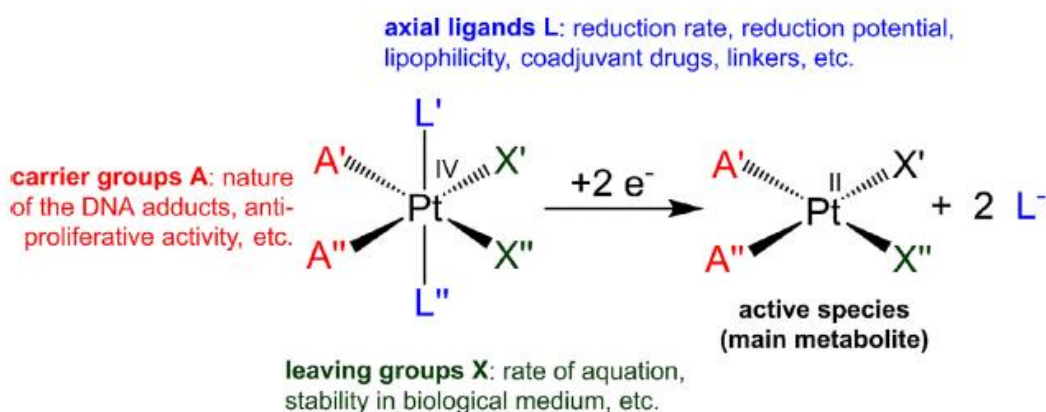


Figura 37- Reacção de redução de um pró-fármaco de Pt(IV) e o papel dos seus ligandos. Os três pares de grupos podem ser moléculas iguais ou diferentes (por exemplo, A' = A'' ou A' ≠ A'')¹⁵⁴.

3.3.1 - Exemplos de complexos de Pt (IV) submetidos a ensaios clínicos

A ormaplatina, tetracloro(1,2-ciclohexanodiamina-N,N')platina(IV), é um exemplo de complexo de Pt (IV) cujo centro metálico sofre uma redução por proteínas com grupos tiol que estão presentes no tecido e plasma sanguíneo, transformando-se no composto dicloro-(D,L-trans-1,2diaminociclohexano)platina(II), semelhante à oxiplatina.⁶³

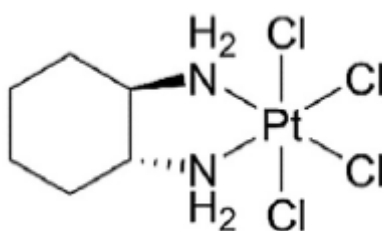


Figura 38 – Estrutura química da ormaplatina⁶³.

Este complexo foi já sujeito a vários ensaios clínicos, no entanto, verificaram-se efeitos secundários significativos em termos de neurotoxicidade e mielossupressão.⁶³

A iproplatina, cis,trans,cis-Diclorodihydroxobis(isopropilamina)platina-(IV), é um complexo octaédrico semelhante à ormaplatina. É reduzido *in vivo* e torna-se num composto de platina (II), que por sua vez se liga ao ADN pelo mecanismo usual.^{63,155}

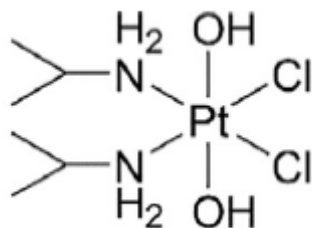


Figura 39 – Estrutura química da iproplatina⁶³.

De todos os fármacos à base de platina que entraram em ensaios clínicos em humanos, mas que não conseguiram obter aprovação para a sua comercialização, a iroplatina é de longe o mais estudado, tendo sido submetido a cinco ensaios de Fase I, vinte e dois ensaios de Fase II e um ensaio de Fase III, envolvendo no total mais de 1000 pacientes.⁶³

Os ensaios de Fase I demonstraram que a mielossupressão, principalmente a trombocitopenia cumulativa era o TDL, com um DMT de 350 mg/m² com uma administração infusão IV única de três em três semanas. Para os ensaios de Fase II a dose recomendada foi de 300 mg/m².⁶³

A atividade deste composto foi avaliada em vários tipos de cancro nos ensaios de Fase II, a saber: cancro dos ovários; urotelial; mesotelioma pleural maligno; da mama; carcinoma espinocelular; neuroblastoma disseminado pediátrico e outros tumores sólidos malignos pediátricos; carcinomas das células germinativas; adenocarcinoma do trato gastrointestinal superior; colorretal; cervical; CPPC e CPNPC; carcinoma espinocelular da cabeça e do pescoço; e cancro testicular.⁶³

Os ensaios incluíram tanto pacientes que não tinham sido anteriormente tratados, bem como pacientes que tinham sido previamente tratados com outros fármacos quimioterápicos, incluindo outros compostos de platina. A iroplatina mostrou-se amplamente inativa na maior parte dos tipos de cancro acima referidos. Nos casos em que estava ativa, verificou-se que apresentava menos eficácia quando comparada com a cisplatina ou com a carboplatina.^{63,156-159}

O avanço nos estudos com a iroplatina foi dificultado devido à existência de mortes tóxicas ocasionais e reduções de dose devido à trombocitopenia cumulativa. Apenas foi relatado um ensaio de Fase III para o tratamento do cancro dos ovários, no qual foi administrada a iroplatina em combinação com a ciclofosfamida em comparação com regimes semelhantes de cisplatina ou carboplatina. Concluiu-se que a taxa de resposta da iroplatina não era diferente da da cisplatina.^{63,160,161}

A satraplatina, bis(acetato-O)aminodicloreto(ciclohexilamina)platina(IV), é um fármaco de platina oralmente ativo que demonstrou atividade anticancerígena em várias linhas celulares sensíveis e resistentes à platina, incluindo linhas celulares de pulmão humano, ovário, colo do útero e próstata. A satraplatina é absorvida pela mucosa gastrointestinal e uma vez na corrente sanguínea, é reduzida para produzir pelo menos

seis complexos de platina (II) diferentes, sendo o complexo cis-aminodicloro(ciclohexilamina) platina (II) o mais ativo e abundante.⁶³

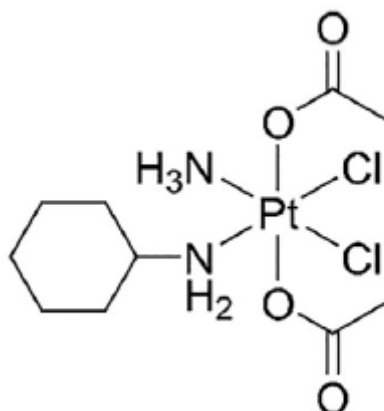


Figura 40 – Estrutura química da satraplatina⁶³.

A satraplatina foi estudada em humanos com uma administração em horário intermitente. No entanto, este horário de administração foi abandonado devido à farmacocinética não linear do fármaco, com absorção saturável e dose limitante que provocava vômitos e náuseas. De forma a melhorar a sua absorção e tolerância, foi criado outro horário de administração, uma administração diária durante 5 dias.^{63,162}

O DMT foi determinado em 45-50 mg/m²/dia com TDLs de mielossupressão e náuseas. Foram então recomendadas doses diárias de 40-45 e 120 mg/m² para estudos de Fase II para doentes previamente tratados e não tratados, respetivamente.^{63,162}

Num outro ensaio de Fase I, sete de oito pacientes com cancro espinocelular da cabeça e pescoço, obtiveram uma RC quando lhes foi administrado 20-30 mg de satraplatina três vezes por semana em simultâneo com radioterapia.^{63,162}

Num ensaio de Fase II, quando administrada a satraplatina a 120-140 mg/m²/dia durante 5 dias de três em três semanas, como o único agente quimioterápico, foi alcançada uma taxa de RP de 38% para o tratamento do CPPC. Noutro ensaio de Fase II, a satraplatina quando administrada a 120 mg /m²/dia durante 5 dias de quatro em quatro semanas, alcançou uma taxa de RP de 31% para o tratamento do cancro da próstata refratário da hormonal.^{63,162}

Um ensaio de Fase III teve como objetivo a avaliação da satraplatina e da prednisona contra o cancro refratário (SPARC) versus placebo com prednisona em 950

pacientes com cancro da próstata refratário hormonal, que tinham progredido após quimioterapia inicial. Em conclusão, a satraplatina reduziu o risco de progressão deste tipo de cancro em 40% dos utentes e alcançou uma taxa de sobrevivência livre de progressão de 11,1 semanas, enquanto que se obteve uma taxa de sobrevivência de 9,7 semanas com o grupo placebo. Tendo em conta estes resultados positivos, a GPC biotech solicitou a aprovação acelerada da satraplatina. ⁶³

No entanto, isto foi rejeitado pela FDA, baseado no facto de a satraplatina não ter demonstrado um benefício convincente em termos de sobrevivência global. ⁶³

A satraplatina encontra-se a ser submetida a uma variedade de ensaios clínicos de Fase I, II e III em conjuntos com vários fármacos, tais como o docetaxel no tratamento do cancro da próstata, o paclitaxel no tratamento do CPNPC e a capecitabina no tratamento de tumores sólidos avançados. ⁶³

O complexo LA-12, ((OC-6-43)-bis(acetato)(1-adamantilamina)aminodicloridoplatina (IV)), entrou em ensaios clínicos, mas não existem resultados publicados das fases I e II. ⁶³

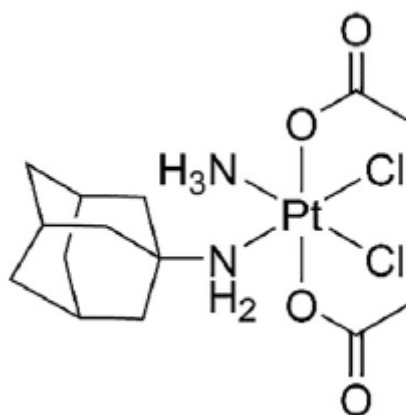


Figura 41 – Estrutura química do LA-12 ⁶³.

3.3.2 - Outros fármacos à base de platina (IV) em estudo

De forma a aumentar a eficácia da terapia anticancerígena, aumentando a sua seletividade e minimizando os seus efeitos adversos, foi realizado um estudo no qual foi concebido um sistema de administração dos fármacos que combina as vantagens das

nanopartículas (NPs) à base do polímero dextrano biodegradável (Ac-Dex) com as vantagens da utilização dos pró-fármacos de Pt (IV).¹⁵¹

O composto $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3)_2]_3$ foi escolhido para este estudo, visto que possibilita o encapsulamento em NPs Ac-Dex, através de procedimentos de emulsão O/A e também porque, quando reduzido, se transforma em cisplatina altamente citotóxica em meio intracelular.^{151,152}

Neste estudo, as NPs Ac-Dex foram adaptadas para que o pró-fármaco encapsulado seja libertado de uma forma sustentada em 12 horas. O procedimento da nanoemulsão foi também adaptado e otimizado com NPs com cerca de 100 nm para evitar a depuração plasmática pelos rins e pelo fígado, melhorando as propriedades farmacocinéticas do fármaco e aumentando a seletividade tumoral através do efeito de maior permeabilidade e retenção (EPR)¹⁵¹. Assim que as nanopartículas de Pt (IV) encapsuladas entram nas células cancerígenas, o fármaco é libertado das partículas de Ac-Dex, devido ao ambiente ligeiramente ácido característico das células tumorais. O composto de Pt (IV) é então reduzido dando origem à cisplatina, que vai exercer a sua função, inibindo a replicação do ADN e a proliferação celular.¹⁵¹

Finalizado o estudo, conclui-se que o uso de um pró-fármaco Pt (IV) com NPs Ac-Dex resultou num aumento significativo da atividade citotóxica do pró-fármaco encapsulado contra diferentes linhas celulares, em comparação com a administração dos complexos livres de Pt (IV) ou Pt (II).¹⁵¹

Um outro estudo foi levado a cabo baseado no conceito de que terapias combinadas de fármacos de platina com sensibilizadores mitocondriais (inibidores da enzima piruvato desidrogenase quinase) tais como o dicloroacetato (DCA) e o fenilbutirato (PHB) eram mais eficazes do que monoterapias. Estes inibidores, atuam reduzindo a proliferação de células tumorais e promovem a sua morte através da indução da apoptose e disfunção mitocondrial.¹⁶³

Para aumentar a atividade anticancerígena, o DCA e o PHB, em conjunto com um catião lipofílico orientador mitocondrial, foram quimicamente conjugados com os farmacóforos dos complexos de Pt (II) (cisplatina e oxaliplatina), obtendo-se pró-fármacos de Pt (IV).¹⁶³⁻¹⁶⁷

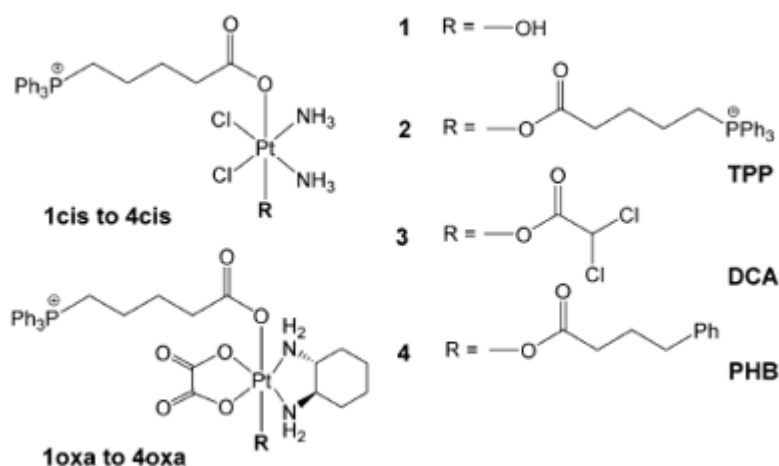


Figura 42 - Estruturas químicas das mitocôndrias que foram conjugadas com os complexos Pt(IV) de dupla ação utilizados no estudo.¹⁶³

Deste modo foram preparados vários complexos de Pt (IV) de dupla ação com os ligandos DCA ou PHB, com o objetivo de aumentar a acumulação do fármaco dentro das mitocôndrias, maximizando o efeito dos inibidores PDK (piruvato desidrogenase quinase)¹⁶³. Dados *in vitro* demonstraram que os complexos de Pt acumularam-se tanto nas mitocôndrias como no núcleo das células cancerígenas. Esta acumulação de Pt nas mitocôndrias leva a um efeito de sinergia entre o centro metálico de Pt e os sensibilizadores orgânicos mitocondriais promovendo assim a apoptose. *In vivo*, verificou-se uma acentuada melhoria da atividade citotóxica, havendo uma diminuição de mais de cinco vezes da carga tumoral em comparação com a cisplatina.¹⁶³

Estes autores encapsularam também um destes complexos (3cis) num lipossoma baseado em PEG, tendo verificado que sem alterar a atividade citotóxica se verifica uma redução dos danos renais induzidos pela platina.¹⁶³

Uma outra abordagem passa pelo facto de o cancro se caracterizar por um metabolismo anormal da energia celular. Neste caso, a glicólise aeróbica é o processo de obtenção de energia escolhido, ao invés da fosforilação oxidativa. Muitas das enzimas envolvidas neste processo anormal da glicólise, são potenciais alvos dos fármacos anticancerígenos ¹⁵³. Neste sentido foi realizado um estudo com um novo complexo de Pt (IV), *c,c,t*-[Pt(NH₃)₂Cl₂(C₁₀H₁₅N₂O₃S)(C₂HO₂Cl₂)] (DPB, figura 42), que foi concebido com o objetivo de se estudar os efeitos dos ligandos axiais sobre a bioatividade e reatividade do complexo, assim como o efeitos dos mesmos sobre o metabolismo anormal da energia que se verifica nas células tumorais. ¹⁵³

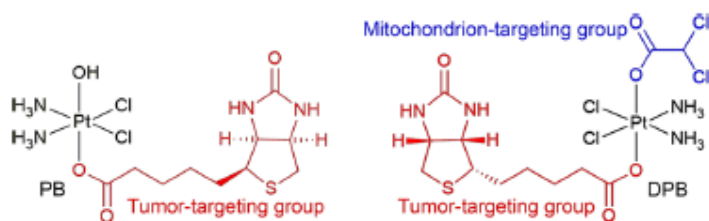


Figura 43 - Estruturas químicas dos compostos PB e DPB ¹⁵³.

A introdução do dicloroacetato (DCA) aumentou significativamente a lipofilicidade, reatividade e citotoxicidade do complexo, bloqueando o crescimento das células cancerígenas que realizam o processo de glicólise aeróbica. A introdução da biotina (C₁₀H₁₆N₂O₃S) aumenta a seletividade do complexo para o alvo tumoral. ¹⁵³

Verificou-se também que a citotoxicidade do complexo de Pt (IV) com o grupo DCA, complexo DPB, aumentou numa variedade de linhas celulares cancerígenas, quando comparado com o complexo de Pt (IV) sem o grupo DCA (figura 42). ¹⁵³

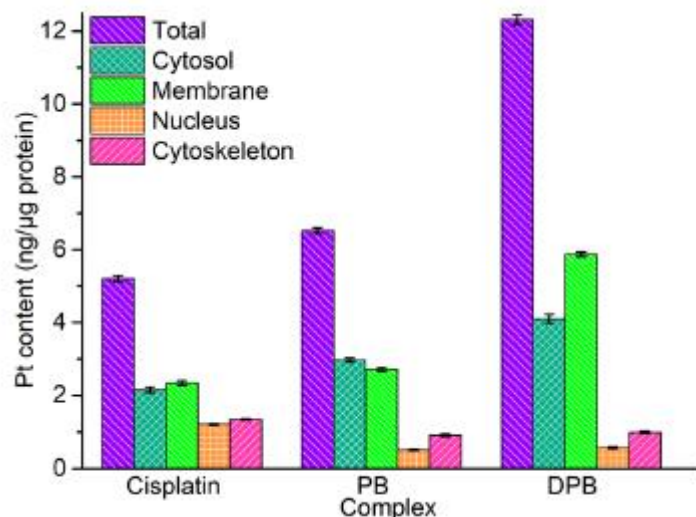


Figura 44 - Acumulação de Pt em células HeLa após tratamento com 1 μ M de PB, DPB, e cisplatina, respectivamente, durante 72 h ¹⁵³.

O complexo DPB vai alterar o potencial da membrana mitocondrial alterando a morfologia das mitocôndrias e reduzindo os níveis das espécies reativas de oxigênio mitocondrial e celular, levando assim à inibição da glicólise e da oxidação da glicose e consequentemente à morte das células cancerígenas através da apoptose mediada pela mitocôndria. ¹⁵³

De uma forma geral, este estudo demonstrou que o complexo de Pt (IV) com o grupo DCA, suprime as células cancerígenas também por alteração das vias metabólicas e mostra a importância e o potencial do duplo direcionamento de forma a aumentar a seletividade e eficácia dos fármacos anticancerígenos. ¹⁵³

Ao longo dos anos tem-se vindo a acumular evidências de que a cisplatina pode estar envolvida na resposta imunológica dos tumores. Neste sentido, vários complexos de Pt (IV) têm sido estudados como imunoestimuladores, capazes de aumentar a resposta do sistema imunológico no combate das células tumorais, neste caso, através da inibição da triptofano-2,3-dioxigenase (TDO). ¹⁶⁸

Neste contexto, foi realizado um estudo cujo objetivo foi verificar a ação citotóxica de vários complexos de Pt (IV), derivados da conjugação de vários compostos de platina (II) com um inibidor imunitário, a saber, a TDO. A TDO é uma enzima homotetrápica de feedback negativo envolvida na resposta imunitária mediada pelas células T, promovendo a sobrevivência das células tumorais. Contém um grupo heme, é

codificada pelo gene TDO2 e expressa-se no fígado e no cérebro, regulando a quantidade de triptofano¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Estudos realizados recentemente mostraram que a enzima TDO também se expressa em vários cancros humanos, tais como o melanoma, o colorretal, bexiga, mama, e cancros pulmonares.^{168,170}

A TDO catalisa a degradação do triptofano em quinurenina (figura 43), levando à acumulação da mesma, que conseqüentemente vai resultar no processo de anergia ou apoptose das células T, resultando no aumento da formação e progressão das células tumorais. Assim, ao se bloquear a expressão da enzima TDO, ativa-se a imunidade antitumoral.¹⁶⁸

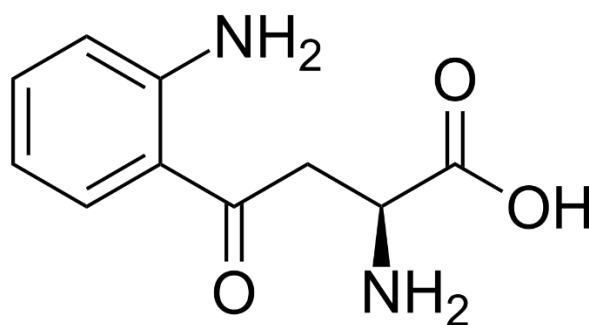


Figura 45 – Estrutura química da quinurenina¹⁷¹.

Os resultados permitiram concluir que os complexos de Pt (IV) derivados de compostos de platina (II) conjugados com o inibidor TDO têm efeitos citotóxicos significativos em várias linhas celulares, mas também melhoram a resposta imunitária antitumoral.¹⁶⁸

Um outro estudo, baseou-se no facto de os recetores hormonais libertadores da hormona luteinizante (LHRH) serem sobreexpressos em alguns tipos de células tumorais e raramente se encontrarem presentes em células saudáveis, tornando o LHRH um bom candidato para a deteção das células cancerígenas no organismo¹⁷². Deste modo, foi realizado o estudo citotóxico de um novo pró-fármaco de Pt (IV) funcionalizado com o peptídeo LHRH (figura 44), formando-se um composto altamente solúvel em água e bastante estável. Este composto pode ser reduzido na presença de agentes redutores libertando a fração LHRH e a cisplatina que se vai ligar ao ADN das células cancerígenas exercendo o seu efeito citotóxico.¹⁷²

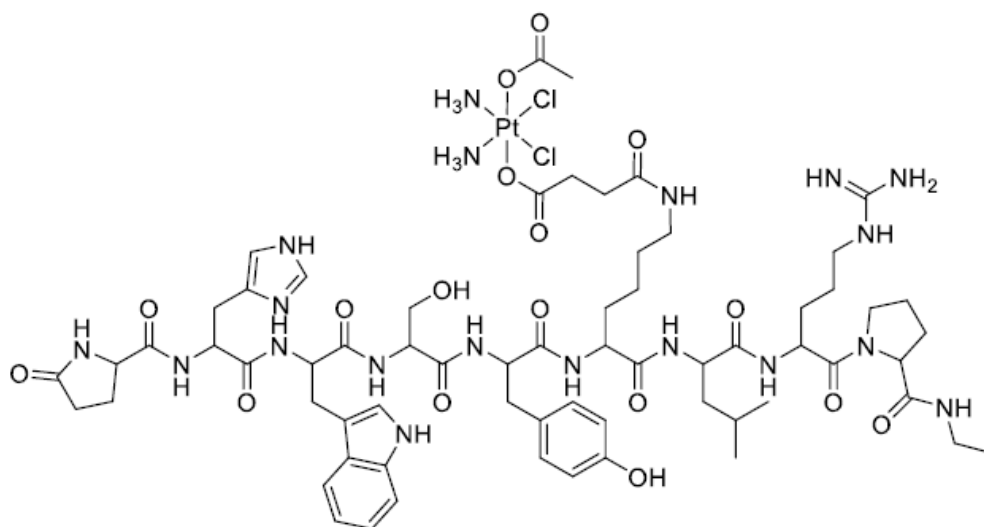


Figura 46 - Estrutura química do composto conjugado de LHRH-platina (IV) (adaptado de ¹⁷²).

Quando comparado com a cisplatina, este complexo apresenta um mecanismo de ação e uma citotoxicidade semelhante, no entanto apresenta uma seletividade muito mais elevada. Esta seletividade pode ser explicada pela acumulação celular seletiva através da via da endocitose mediada pelos recetores LHRH e dos elevados níveis de platina no ADN genómico das células tumorais que sobreexpressam os recetores LHRH. Estes resultados positivos apontam para a possibilidade de se transportar seletivamente fármacos anticancerígenos de platina para células tumorais com recetores LHRH, deixando as células saudáveis inalteradas. ¹⁷²

Os estudos descritos acima são exemplos do potencial exibido pelos complexos de Pt (IV). A utilização de ligandos com características específicas de orientação para determinadas estruturas celulares como é o caso das mitocôndrias (permitindo assim a acumulação da forma ativa do complexo nessas estruturas), bem como a utilização de ligandos que têm efeito terapêutico por si só ou condicionam a atuação do fármaco de platina, é uma mais-valia extremamente importante na procura de fármacos mais eficientes. No entanto, para que a eficácia terapêutica seja a melhor, a redução do centro metálico deve ocorrer preferencialmente no interior das células, uma vez que a redução extracelular (por exemplo no sangue) pode aumentar os efeitos secundários. O controlo da redução é assim também um tema de intensa investigação, sendo que redução controlada pela luz é uma das possibilidades. O grupo de Peter Sadler ¹⁷³ tem realizado diversos estudos com azido complexos de Pt (IV) com este objetivo, tendo verificado que

não só é possível controlar a redução da Pt (IV) a Pt (II) como, dependendo dos ligandos, as espécies libertadas podem também interferir atividade biológica destes complexos. Este exemplo ilustra também a potencial importância da fotoquímica e fotobiologia dos complexos metálicos, e em particular dos complexos de Pt (IV), na procura de fármacos eficientes e seguros no tratamento tumoral.

4 - Conclusão e perspectivas futuras

Atualmente, o cancro representa uma das maiores preocupações a nível de saúde, consistindo na causa de morte de aproximadamente 8 milhões de pessoas por ano, um número com tendência a aumentar à medida que as populações crescem e adotam comportamentos e estilos de vida que aumentam o risco da doença.^{10,174}

São assim fulcrais e imperativas a consciencialização e uma melhor compreensão da doença, assim como a continuidade dos estudos na área de investigação de novas abordagens terapêuticas anticancerígenas eficazes. Dito isto, e com base na pesquisa bibliográfica realizada ao longo desta dissertação, é de salientar os avanços positivos na formulação de novos complexos derivados de Pt (II), encorajados pelo conhecimento do mecanismo de ação da cisplatina e da resistência desenvolvida pela mesma, tal como no desenvolvimento de novos complexos de Pt (IV). Estes últimos, pelas suas características quer químicas quer estruturais, permitem a exploração de estratégias terapêuticas diferentes que em muitos casos parecem resultar em potenciais fármacos mais eficientes, mais dirigidos aos alvos terapêuticos e originando menores efeitos adversos do que alguns dos conhecidos complexos de Pt (II).

Com o avanço da tecnologia e dos métodos de estudo, é de prever que ao longo dos anos haja cada vez mais, uma melhor compreensão de como funcionam os fármacos a nível molecular, dada a multiplicidade de alvos moleculares que ainda não foram explorados. Espera-se, deste modo, que num futuro próximo, o uso dos complexos de Pt (IV) como agentes individuais ou em regimes combinados, venham a desempenhar um papel significativo e impulsionador na luta contra o cancro, podendo ser a chave para um novo tratamento mais seletivo e eficaz, aumentando a aderência à terapêutica por parte dos doentes.²⁹

5 - Referências

- 1 A. P. . Fontes and S. G. de Almeida, COMPOSTOS DE PLATINA EM QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER Ana Paula Soares Fontes, Sérgio Gama de Almeida, *Quim. Nova*, 1997, **20**, 398.
- 2 G. Canil, S. Braccini, T. Marzo, L. Marchetti, A. Pratesi, T. Biver, T. Funaioli, F. Chiellini, J. D. Hoeschele and C. Gabbiani, Photocytotoxic Pt(IV) complexes as prospective anticancer agents, *Dalt. Trans.*, 2019, **48**, 10933–10944.
- 3 Early History of Cancer | American Cancer Society, <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/what-is-cancer.html>, (accessed 23 April 2020).
- 4 R. M. P. Costa, *COMPREENDER, EXPLICAR E TRATAR O INCURÁVEL. UM OLHAR SOBRE O CANCRO NA HISTÓRIA DA HUMANIDADE*, Coimbra, 2009.
- 5 Câncer: causas, sintomas, diagnóstico e tratamento | MedSimples, <https://medsimples.com/cancer/>, (accessed 23 April 2020).
- 6 What Is Cancer? - National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>, (accessed 23 April 2020).
- 7 D. Carvalho, Tese de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2009.
- 8 THE BIOLOGY OF CANCER A group of diseases identified by uncontrolled cell growth and proliferation VirusesGenetic make-upImmune statusRadiationCarcinogens. - ppt download, <https://slideplayer.com/slide/3246570/>, (accessed 24 April 2020).
- 9 F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre and A. Jemal, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA. Cancer J. Clin.*, 2018, **68**, 394–424.
- 10 L. A. Torre, R. L. Siegel, E. M. Ward and A. Jemal, Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2016, **25**, 16–27.

- 11 Cancro: os números que já são uma realidade – Observador, <https://observador.pt/2019/05/14/cancro-os-numeros-que-ja-sao-uma-realidade/>, (accessed 24 April 2020).
- 12 X. Bosch, Elimination of cervical cancer from Europe, 2017, 2019–2020.
- 13 Cancer Statistics - National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>, (accessed 24 April 2020).
- 14 Types of Cancer Treatment - National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>, (accessed 22 April 2020).
- 15 L. Wyld, R. A. Audisio and G. J. Poston, The evolution of cancer surgery and future perspectives, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2015, **12**, 115–124.
- 16 Z. Abbas and S. Rehman, An Overview of Cancer Treatment Modalities, *Neoplasms*.
- 17 Radiation Therapy for Cancer - National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>, (accessed 22 April 2020).
- 18 Chemotherapy to Treat Cancer - National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>, (accessed 22 April 2020).
- 19 A. Caley and R. Jones, The principles of cancer treatment by chemotherapy, *Surgery*, 2012, **30**, 186–190.
- 20 T. Á. de Mello RA Mourtziou G (Eds.), *International Manual of Oncology Practice. (iMOP) - Principles of Medical Oncology*, 2015.
- 21 S. Dasari and P. Bernard Tchounwou, Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action, *Eur. J. Pharmacol.*, 2014, **740**, 364–378.
- 22 Quimioterapia - Grupo Oncoclínicas, <https://www.grupooncoclinic.com/tratamentos/quimioterapia/>, (accessed 23 April 2020).
- 23 C. Jones and J. Thornback, “*Medicinal Applications of Coordination Chemistry*”, The Royal Society of Chemistry, Dorchester, 2007.

- 24 D. Chen, V. Milacic, M. Frezza and Q. Dou, Metal Complexes, their Cellular Targets and Potential for Cancer Therapy, *Curr. Pharm. Des.*, 2009, **15**, 777–791.
- 25 J. C. Dabrowiak, Metals in Medicine, *Inorganica Chim. Acta*, 2012, **393**, 1–2.
- 26 C. Orvig and M. J. Abrams, Medicinal inorganic chemistry: Introduction, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2202–2203.
- 27 Periodic Table of Elements - American Chemical Society, https://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/periodictable.html?_ga=1.237340613.452860107.1460051641, (accessed 17 May 2020).
- 28 K. Strebhardt and A. Ullrich, Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 Years of progress, *Nat. Rev. Cancer*, 2008, **8**, 473–480.
- 29 R. G. Kenny, S. W. Chuah, A. Crawford and C. J. Marmion, Platinum(IV) Prodrugs – A Step Closer to Ehrlich's Vision?, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017, **2017**, 1596–1612.
- 30 B. Desoize, Metals and metal compounds in cancer treatment, *Anticancer Res.*, 2004, **24**, 1529–1544.
- 31 N. P. E. Barry and P. J. Sadler, Exploration of the medical periodic table: Towards new targets, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 5106–5131.
- 32 T. C. Johnstone, K. Suntharalingam and S. J. Lippard, Third row transition metals for the treatment of cancer Subject Areas : Author for correspondence :, *Philos. Trans. R. Soc. A*, 2015, **373**, 1–12.
- 33 F. Trudu, F. Amato, P. Vañhara, T. Pivetta, E. M. Peña-Méndez and J. Havel, Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives, *J. Appl. Biomed.*, 2015, **13**, 79–103.
- 34 L. Kelland, The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy, *Nat. Rev. Cancer*, 2007, **7**, 573–584.
- 35 A. P. Neves and M. D. Vargas, Artigo Complexos de Platina (II) na Terapia do Câncer Platinum (II) Complexes in Cancer Therapy Complexos de Platina (II) na Terapia do Câncer, 2011, **3**, 196–209.
- 36 R. C. Todd and S. J. Lippard, Inhibition of transcription by platinum antitumor

- compounds, *Metallomics*, 2009, **1**, 280–291.
- 37 D. Wang and S. J. Lippard, Cellular processing of platinum anticancer drugs, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2005, **4**, 307–320.
- 38 Y. Jung and S. J. Lippard, Direct cellular responses to platinum-induced DNA damage, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 1387–1407.
- 39 S. Ishida, J. Lee, D. J. Thiele and I. Herskowitz, Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2002, **99**, 14298–14302.
- 40 E. R. Jamieson and S. J. Lippard, Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2467–2498.
- 41 E. Bernal-Méndez, M. Boudvillain, F. González-Vílchez and M. Leng, Chemical versatility of transplatin monofunctional adducts within multiple site-specifically platinated DNA, *Biochemistry*, 1997, **36**, 7281–7287.
- 42 N. J. Wheate and J. G. Collins, Multi-nuclear platinum complexes as anti-cancer drugs, *Coord. Chem. Rev.*, 2003, **241**, 133–145.
- 43 T. C. Johnstone, K. Suntharalingam and S. J. Lippard, The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 3436–3486.
- 44 Z. H. Siddik, Cisplatin: Mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance, *Oncogene*, 2003, **22**, 7265–7279.
- 45 Z. H. Siddik, B. Mims, G. Lozano and G. Thai, Independent pathways of p53 induction by cisplatin and X-rays in a cisplatin-resistant ovarian tumor cell line, *Cancer Res.*, 1998, **58**, 698–703.
- 46 C. C. K. Chao, Characterization of a UV-damage recognition factor in vitro that is associated with UV resistance in HeLa cells, *Mutat. Res. Lett.*, 1992, **281**, 105–113.
- 47 B. Lippert, *Cisplatin: Chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug*, 2006.
- 48 B. Spingler, D. A. Whittington and S. J. Lippard, 2.4 Å crystal structure of an

- oxaliplatin 1,2-d(GpG) intrastrand Cross-link in a DNA dodecamer duplex, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 5596–5602.
- 49 S. Zhang, K. S. Lovejoy, J. E. Shima, L. L. Lagpacan, Y. Shu, A. Lapuk, Y. Chen, T. Komori, J. W. Gray, X. Chen, S. J. Lippard and K. M. Giacomini, Organic cation transporters are determinants of oxaliplatin cytotoxicity, *Cancer Res.*, 2006, **66**, 8847–8857.
- 50 A. Kuwahara, M. Yamamori, K. Nishiguchi, T. Okuno, N. Chayahara, I. Miki, T. Tamura, T. Inokuma, Y. Takemoto, T. Nakamura, K. Kataoka and T. Sakaeda, Replacement of cisplatin with nedaplatin in a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma, *Int. J. Med. Sci.*, 2009, **6**, 305–311.
- 51 M. E. Alberto, M. F. Lucas, M. Pavelka and N. Russo, The degradation pathways in chloride medium of the third generation anticancer drug oxaliplatin, *J. Phys. Chem. B*, 2008, **112**, 10765–10768.
- 52 Y. Kawai, S. Taniuchi, S. Okahara, M. Nakamura and M. Gemba, Relationship between cisplatin or nedaplatin-induced nephrotoxicity and renal accumulation, *Biol. Pharm. Bull.*, 2005, **28**, 1385–1388.
- 53 H. Kurita, E. Yamamoto, S. Nozaki, S. Wada, I. Furuta, M. Miyata and K. Kurashina, Multicenter phase 2 study of induction chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for oral squamous cell carcinoma, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2010, **65**, 503–508.
- 54 E. Leoncini, W. Ricciardi, G. Cadoni, D. Arzani, L. Petrelli, G. Paludetti, P. Brennan, D. Luce, I. Stucker, K. Matsuo, R. Talamini, C. La Vecchia, A. F. Olshan, D. M. Winn, R. Herrero, S. Franceschi, X. Castellsague, J. Muscat, H. Morgenstern, Z. F. Zhang, F. Levi, L. Dal Maso, K. Kelsey, M. McClean, T. L. Vaughan, P. Lazarus, M. P. Purdue, R. B. Hayes, C. Chen, S. M. Schwartz, O. Shangina, S. Koifman, W. Ahrens, E. Matos, P. Lagiou, J. Lissowska, N. Szeszenia-Dabrowska, L. Fernandez, A. Menezes, A. Agudo, A. W. Daudt, L. Richiardi, K. Kjaerheim, D. Mates, J. Betka, G. P. Yu, S. Schantz, L. Simonato, H. Brenner, D. I. Conway, T. V. Macfarlane, P. Thomson, E. Fabianova, A. Znaor, P. Rudnai, C. Healy, P. Boffetta, S. C. Chuang, Y. C. Lee, M. Hashibe and S. Boccia,

- Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium, *Head Neck*, 2014, **36**, 1391.
- 55 Y. J. Min, S. J. Bang, J. W. Shin, D. H. Kim, J. H. Park, G. Y. Kim, B. K. Ko, D. H. Choi and H. R. Cho, Combination chemotherapy with 5-fluorouracil and heptaplatin as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer, *J. Korean Med. Sci.*, 2004, **19**, 369–373.
- 56 D. Kim, H. Kim, Y. Cho, J. H. Tai, J. S. Ahn, T. Kim, K. H. Kim and W. Hong, Isopropyl-1,3-Dioxolaneplatinum (LI), a New Platinum Analogue, As an Anticancer Agent, *Cancer Chemother Pharm.*, 1995, **35**, 441–445.
- 57 M. K. Kim, K. H. Lee, D. Ph, M. S. Hyun, Y. R. Do, H. S. Song, W. S. Lee, K. U. Park, H. Baek and J. G. Kim, A Multi-Center, Phase II Clinical Trial of Padexol (Paclitaxel) and Cisplatin for Patients Suffering with Advanced Gastric Cancer, *Cancer*, 2005, **37**, 349–353.
- 58 S. C. Oh, S. Y. Yoon, J. H. Seo, C. W. Choi, B. S. Kim, S. W. Shin, Y. H. Kim, S. Y. Kim, H. J. Yoon, K. S. Cho and J. S. Kim, Pilot Study of Heptaplatin, UFT-E and Leucovorin in Advanced Gastric Carcinoma, *Cancer Res. Treat.*, 2003, **35**, 117–122.
- 59 N. K. Kim, S. A. Im, D. W. Kim, M. H. Lee, C. W. Jung, E. K. Cho, J. T. Lee, J. S. Ahn, D. S. Heo and Y. J. Bang, Phase II clinical trial of SKI-2053R, a new platinum analog, in the treatment of patients with advanced gastric adenocarcinoma, *Cancer*, 1999, **86**, 1109–1115.
- 60 J. H. Ahn, Y. K. Kang, T. W. Kim, H. Bahng, H. M. Chang, W. C. Kang, W. Kim, J. S. Lee and J. S. Park, Nephrotoxicity of heptaplatin: A randomized comparison with cisplatin in advanced gastric cancer, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2002, **50**, 104–110.
- 61 M. Degardin, J. P. Armand, B. Chevallerier, P. Cappelaere, M. A. Lentz, M. David and H. Roché, A Clinical Screening Cooperative Group phase II evaluation of lobaplatin (ASTA D-19466) in advanced head and neck cancer, *Invest. New Drugs*, 1995, **13**, 253–255.
- 62 K. Mross, F. Meyberg, H.H. Fiebig, K. Hamm, U. Hieber, P. Aulenbacher, D.K. Hossfeld, No Title, *Onkologie*, 1992, **15**, 139–146.

- 63 N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig and R. Oun, The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials, *Dalt. Trans.*, 2010, **39**, 8113–8127.
- 64 J. A. Gietemal, E. G. E. De Vries, D. T. Sleijferl, P. H. B. Willemsel, H. Guchelaar, D. R. A. Uges, P. Aulenbacher, R. Voegeli and N. H. Mulder, A phase I study of 1, 2-diamminomethyl-cyclobutane-platinum (II) -lactate (D-19466 ; lobaplatin) administered daily for 5 days, 1993, **401**, 396–401.
- 65 P. D. Braddock, T. A. Connors, M. Jones, A. R. Khokhar, D. H. Melzack and M. L. Tobe, Structure and activity relationships of platinum complexes with anti-tumour activity, *Chem. Biol. Interact.*, 1975, **11**, 145–161.
- 66 S. E. Owens, N. Thatcher, H. Sharma, N. Adam, R. Harrison, A. Smith, A. Zaki, J. C. Baer, C. A. McAuliffe, D. Crowther and B. W. Fox, In vivo distribution studies of radioactively labelled platinum complexes; cis-dichlorodiammine platinum(II), cis-trans-dichlorodihydroxy-bis-(isopropylamine) platinum (IV), cis-dichloro-bis-cyclopropylamine platinum(II), and cis-diammine 1,1-cyclobutaned, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1985, **14**, 253–257.
- 67 P. D. Braddock, T. A. Connors, M. Jones, A. R. Khokhar, D. H. Melzack and M. L. Tobe, *Chem.-Biol. Interact.*, 1975, 145–161.
- 68 T. Boulikas, A. Pantos, E. Bellis and P. Christofis, *Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms*, 2007, vol. 5.
- 69 K. D. Tutsch, R. Z. Arzoomanian, D. Alberti, M. B. Tombes, C. Feierabend, H. I. Robins, D. R. Spriggs and G. Wilding, Phase I clinical and pharmacokinetic study of an one-hour infusion of ormaplatin (NSC 363812), *Invest. New Drugs*, 1999, **17**, 63–72.
- 70 T. J. O'Rourke, G. R. Weiss, P. New, H. A. Burris, G. Rodriguez, J. Eckhardt, J. Hardy, J. G. Kuhn, S. Fields and G. M. Clark, Phase I clinical trial of ormaplatin (tetraplatin, NSC 363812)., *Anticancer. Drugs*, 1994, **5**, 520–6.
- 71 S. O'Brien, H. Kantarjian, E. Freireich, D. Johnston, K. Nguyen and M. Beran, CI-973, a new platinum derivative with potential antileukemic activity., *Cancer Res.*, 1992, **52**, 4130–4.
- 72 H. Kobayashi, Y. Takemura, H. Miyachi and T. Ogawa, Antitumor activities of

- new platinum compounds, DWA2114R, NK121 and 254-S, against human leukemia cells sensitive or resistant to cisplatin., *Invest. New Drugs*, 1991, **9**, 313–9.
- 73 W. L. Elliott, B. J. Roberts, C. T. Howard and W. R. Leopold, Chemotherapy with [SP-4-3-(R)]-[1,1-Cyclobutanedicarboxylato(2-)](2-methyl-1,4-butanediamine-N,N')platinum (CI-973, NK121) in Combination with Standard Agents against Murine Tumors in Vivo, *Cancer Res.*, 1994, **54**, 4412–4418.
- 74 R. P. Perez, P. J. O'Dwyer, L. M. Handel, R. F. Ozols and T. C. Hamilton, Comparative cytotoxicity of CI-973, cisplatin, carboplatin and tetraplatin in human ovarian carcinoma cell lines, *Int. J. Cancer*, 1991, **48**, 265–269.
- 75 I. Takahashi, Y. Maehara, H. Kusumoto, T. Kusumoto, H. Baba, S. Kohnoe and K. Sugimachi, Interaction of cis-Diamminedichloro-platinum(II) and Its Analogues cis-1,1-Cyclobutanedicarboxylato(2R)-2-Methyl-1,4-Butanediammineplatinum(II) and cis-Diammine(glycolato)platinum with Hyperthermia in vivo, *Oncology*, 1996, **53**, 68–72.
- 76 P. J. O'Dwyer, C. Kowal, L. Whitfield, R. A. Boyd, F. LaCreta and B. Rogers, Phase I and Pharmacokinetic Study of the Novel Platinum Analogue CI-973 on a 5-Daily Dose Schedule, *Cancer Res.*, 1992, **52**, 6746–6753.
- 77 R. L. Theriault, I. A. Cohen, L. Esparza, C. Kowal and M. N. Raber, Phase I clinical evaluation of [SP-4-3(R)]-[1,1-cyclobutanedicarboxylato(2-)](2-methyl-1,4-butanediamine-N,N 1) platinum in patients with metastatic solid tumors, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1993, **31**, 333–337.
- 78 R. L. Theriault, R. S. Walters, F. A. Holmes, L. Esparza-Guerra, C. Kowal and G. N. Hortobagyi, A phase II study of CI-973 [SP-4-3(R)]- [1, 1-cyclobutanedicarboxylato (2-)] (2-methyl-1,4-butanediamine-N, N') platinum in patients with refractory advanced breast cancer, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1996, **38**, 289–291.
- 79 P. Bitha, S. G. Carvajal, R. V. Citarella, R. G. Child, E. F. Delos Santos, T. S. Dunne, F. E. Durr, J. J. Hlavka and S. A. Lang, Water-soluble third generation antitumor platinum complexes, [2,2-bis(aminomethyl)-1,3-propanediol-N,N']-[1,1-cyclobutanedicarboxylato(2-)-O,O']platinum(II) and [1,1-

- cyclobutanedicarboxylato(2-)-O,O']][tetrahydro-4H-pyran-4,4-dimethanamine-N,N']platinum(II), *J. Med. Chem.*, 1989, **32**, 2015–2020.
- 80 A. Timmer, M. Genetics, J. W. Oosterhuis and N. H. Mulder, cis-Diamminedichloroplatinum(II) Resistance in Vitro and in Vivo in Human Embryonal Carcinoma Cells, *Cancer Res.*, 1993, **53**, 5707–5713.
- 81 A. P. Kudelka, Z. H. Siddik, D. Tresukosol, C. L. Edwards, R. S. Freedman, T. L. Madden, R. Rastogi, M. Hord, E. E. Kim, C. Tornos, R. Mante and J. J. Kavanagh, A phase II and pharmacokinetic study of enloplatin in patients with platinum refractory advanced ovarian carcinoma., *Anticancer. Drugs*, 1997, **8**, 649–56.
- 82 B. C. Tanis, J. B. Vermorken, W. W. ten Bokkel Huinink, I. Klein, H. Gall, A. T. van Oosterom, G. Simonetti, J. G. McVie, W. J. van der Vijgh and H. M. Pinedo, Phase I study of spiroplatin., *Eur. J. Cancer*, 1991, **27**, 268–73.
- 83 J. B. Sørensen, S. Groth, S. W. Hansen, M. H. Nissen, M. Rørth and H. H. Hansen, Phase I study of the cisplatin analogue 1,1-diamminomethylcyclohexane sulfatoplatinum (TNO-6) (NSC 311056)., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1985, **15**, 97–100.
- 84 M. Drees, W. M. Dengler, H. R. Hendriks, L. R. Kelland and H. H. Fiebig, Cycloplatam: A novel platinum compound exhibiting a different spectrum of anti-tumour activity to cisplatin, *Eur. J. Cancer*, 1995, **31**, 356–361.
- 85 A. Nersesyan, E. Perrone, P. Roggieri and C. Bolognesi, Genotoxic Action of Cycloplatam, a New Platinum Antitumor Drug, on Mammalian Cells in vivo and in vitro, *Chemotherapy*, 2003, **49**, 132–137.
- 86 S. G. Bagrova, [Results of phase II clinical trial of cycloplatam in refractory solid tumors]., *Vopr. Onkol.*, 2001, **47**, 752–6.
- 87 K. Akamatsu, K. Endo, T. Matsumoto, K. Kamisango, K. Morikawa, M. Koizumi and K. Koizumi, Potent antitumour activity of (-)-(R)-2-aminomethylpyrrolidine (1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II) monohydrate (DWA2114R) against advanced L1210 leukaemia in mice., *Br. J. Cancer*, 1992, **66**, 827–32.
- 88 D. Lebwohl and R. Canetta, Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update., *Eur. J. Cancer*, 1998, **34**, 1522–

34.

- 89 H. Kobayashi, Y. Takemura, H. Miyachi and T. Ogawa, Antitumor activities of new platinum compounds, DWA2114R, NK121 and 254-S, against human leukemia cells sensitive or resistant to cisplatin, *Invest. New Drugs*, , DOI:10.1007/BF00183571.
- 90 K. Tamura, S. Makino and Y. Araki, A phase I study of a new cisplatin derivative for hematologic malignancies., *Cancer*, 1990, **66**, 2059–63.
- 91 H. Aoyama, K. Kubo, J. Uchino, H. Hayasaka, K. Asaishi, M. Izuo, M. Ogawa, H. Majima, M. Yasutomi and T. Wada, [A phase II study of DWA2114R, a new platinum complex for breast cancer]., *Gan To Kagaku Ryoho.*, 1992, **19**, 1033–9.
- 92 F. Lordick, B. Lubber, S. Lorenzen, S. Hegewisch-Becker, G. Folprecht, E. Wöll, T. Decker, E. Endlicher, N. Röthling, T. Schuster, G. Keller, F. Fend and C. Peschel, Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), *Br. J. Cancer*, 2010, **102**, 500–505.
- 93 H. M. Pinedo and J. H. Schornagel, Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy., *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 4345–4346.
- 94 T. Saito, Y. Manabe and H. Saito, Ototoxicity of the New Platinum Anticancer Agent TRK-710 in Comparison with Cisplatin, *ORL*, 1995, **57**, 250–255.
- 95 O que são lipossomas e como eles podem auxiliar no combate de doenças | cientistasfeministas, <https://cientistasfeministas.wordpress.com/2018/10/04/o-que-sao-lipossomas-e-como-eles-podem-auxiliar-no-combate-de-doencas/>, (accessed 14 July 2020).
- 96 V. Sanna, N. Pala and M. Sechi, Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer., *Int. J. Nanomedicine*, 2014, **9**, 467–83.
- 97 S. C. White, P. Lorigan, G. P. Margison, J. M. Margison, F. Martin, N. Thatcher, H. Anderson and M. Ranson, Phase II study of SPI-77 (sterically stabilised liposomal cisplatin) in advanced non-small-cell lung cancer., *Br. J. Cancer*, 2006, **95**, 822–8.

- 98 G. J. Veal, M. J. Griffin, E. Price, A. Parry, G. S. Dick, M. A. Little, S. M. Yule, B. Morland, E. J. Estlin, J. P. Hale, A. D. J. Pearson, H. Welbank and A. V Boddy, A phase I study in paediatric patients to evaluate the safety and pharmacokinetics of SPI-77, a liposome encapsulated formulation of cisplatin, *Br. J. Cancer*, 2001, **84**, 1029–1035.
- 99 E. E. Vokes, G. S. Gordon, A. M. Mauer, C. M. Rudin, S. A. Krauss, L. Szeto, H. M. Golomb and P. C. Hoffman, A phase I study of STEALTH cisplatin (SPI-77) and vinorelbine in patients with advanced non small-cell lung cancer., *Clin. Lung Cancer*, 2000, **2**, 128–32.
- 100 E. S. Kim, C. Lu, F. R. Khuri, M. Tonda, B. S. Glisson, D. Liu, M. Jung, W. K. Hong and R. S. Herbst, A phase II study of STEALTH cisplatin (SPI-77) in patients with advanced non-small cell lung cancer., *Lung Cancer*, 2001, **34**, 427–32.
- 101 D. Vail, I. Kurzman, P. Glawe, M. O'Brien, R. Chun, L. Garrett, J. Obradovich, R. Fred, C. Khanna, G. Colbern and P. Working, STEALTH liposome-encapsulated cisplatin (SPI-77) versus carboplatin as adjuvant therapy for spontaneously arising osteosarcoma (OSA) in the dog: a randomized multicenter clinical trial, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2002, **50**, 131–136.
- 102 A. Schroeder, R. Honen, K. Turjeman, A. Gabizon, J. Kost and Y. Barenholz, Ultrasound triggered release of cisplatin from liposomes in murine tumors., *J. Control. Release*, 2009, **137**, 63–8.
- 103 J. Lautersztain, R. Perez-Soler, A. R. Khokhar, R. A. Newman and G. Lopez-Berestein, Pharmacokinetics and tissue distribution of liposome-encapsulated cis-bis-N-decyliminodiacetato-1,2-diaminocyclohexane-platinum (II), *Cancer Chemother. Pharmacol.*, , DOI:10.1007/BF00262274.
- 104 I. Han, A. R. Khokhar and R. Perez-Soler, Intraliposomal conversion of lipophilic cis-bis-carboxylato-trans-R,R-1,2-diaminocyclohexane-platinum (II) complexes into cis-bis-dichloro-trans-R,R-1,2-diaminocyclohexane-platinum (II)., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1996, **39**, 17–24.
- 105 T. Dragovich, D. Mendelson, S. Kurtin, K. Richardson, D. Von Hoff and A. Hoos, A Phase 2 trial of the liposomal DACH platinum L-NDDP in patients with therapy-refractory advanced colorectal cancer., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2006, **58**,

759–64.

- 106 M. L. Rothenberg, A. M. Oza, R. H. Bigelow, J. D. Berlin, J. L. Marshall, R. K. Ramanathan, L. L. Hart, S. Gupta, C. A. Garay, B. G. Burger, N. Le Bail and D. G. Haller, Superiority of Oxaliplatin and Fluorouracil-Leucovorin Compared With Either Therapy Alone in Patients With Progressive Colorectal Cancer After Irinotecan and Fluorouracil-Leucovorin: Interim Results of a Phase III Trial, *J. Clin. Oncol.*, 2003, **21**, 2059–2069.
- 107 C. Lu, R. Perez-Soler, B. Piperdi, G. L. Walsh, S. G. Swisher, W. R. Smythe, H. J. Shin, J. Y. Ro, L. Feng, M. Truong, A. Yalamanchili, G. Lopez-Berestein, W. K. Hong, A. R. Khokhar and D. M. Shin, Phase II Study of a Liposome-Entrapped Cisplatin Analog (L-NDDP) Administered Intrapleurally and Pathologic Response Rates in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma, *J. Clin. Oncol.*, 2005, **23**, 3495–3501.
- 108 C. F. Verschraegen, S. Kumagai, R. Davidson, B. Feig, P. Mansfield, S. J. Lee, D. S. Maclean, W. Hu, A. R. Khokhar and Z. H. Siddik, Phase I clinical and pharmacological study of intraperitoneal cis-bis-neodecanoato(trans- R, R-1, 2-diaminocyclohexane)-platinum II entrapped in multilamellar liposome vesicles., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2003, **129**, 549–55.
- 109 N. Wheate and J. Collins, Multi-Nuclear Platinum Drugs: A New Paradigm in Chemotherapy, *Curr. Med. Chem. Agents*, 2005, **5**, 267–279.
- 110 J. D. Roberts, J. Peroutka, G. Beggiolin, C. Manzotti, L. Piazzoni and N. Farrell, Comparison of cytotoxicity and cellular accumulation of polynuclear platinum complexes in L1210 murine leukemia cell lines., *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **77**, 47–50.
- 111 J. D. Roberts, J. Peroutka and N. Farrell, Cellular pharmacology of polynuclear platinum anti-cancer agents., *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **77**, 51–7.
- 112 P. Perego, L. Gatti, C. Caserini, R. Supino, D. Colangelo, R. Leone, S. Spinelli, N. Farrell and F. Zunino, The cellular basis of the efficacy of the trinuclear platinum complex BBR 3464 against cisplatin-resistant cells., *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **77**, 59–64.
- 113 M. B. G. Kloster, J. C. Hannis, D. C. Muddiman and N. Farrell, Consequences of

- Nucleic Acid Conformation on the Binding of a Trinuclear Platinum Drug †, *Biochemistry*, 1999, **38**, 14731–14737.
- 114 J. Kasparikova, J. Zehnulova, N. Farrell and V. Brabec, DNA interstrand cross-links of the novel antitumor trinuclear platinum complex BBR3464. Conformation, recognition by high mobility group domain proteins, and nucleotide excision repair., *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 48076–86.
- 115 Y. Qu, N. J. Scarsdale, M.-C. Tran and N. P. Farrell, Cooperative effects in long-range 1,4 DNA-DNA interstrand cross-links formed by polynuclear platinum complexes: an unexpected syn orientation of adenine bases outside the binding sites., *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2003, **8**, 19–28.
- 116 Y. Qu, M.-C. Tran and N. P. Farrell, Structural consequences of a 3'-->3' DNA interstrand cross-link by a trinuclear platinum complex: unique formation of two such cross-links in a 10-mer duplex., *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2009, **14**, 969–77.
- 117 R. A. Ruhayel, J. J. Moniodis, X. Yang, J. Kasparikova, V. Brabec, S. J. Berners-Price and N. P. Farrell, Factors Affecting DNA–DNA Interstrand Cross-Links in the Antiparallel 3'–3' Sense: A Comparison with the 5'–5' Directional Isomer, *Chem. - A Eur. J.*, 2009, **15**, 9365–9374.
- 118 C. Billecke, S. Finniss, L. Tahash, C. Miller, T. Mikkelsen, N. P. Farrell and O. Bögler, Polynuclear platinum anticancer drugs are more potent than cisplatin and induce cell cycle arrest in glioma1, *Neuro. Oncol.*, 2006, **8**, 215–226.
- 119 L. Orlandi, G. Colella, A. Bearzatto, G. Abolafio, C. Manzotti, M. . Daidone and N. Zaffaroni, Effects of a novel trinuclear platinum complex in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant human ovarian cancer cell lines: interference with cell cycle progression and induction of apoptosis, *Eur. J. Cancer*, 2001, **37**, 649–659.
- 120 A. Riccardi, D. Meco, C. Ferlini, T. Servidei, G. Carelli, G. Segni, C. Manzotti and R. Riccardi, In vitro and in vivo antitumor activity of the novel trinuclear platinum complex BBR 3464 in neuroblastoma., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2001, **47**, 498–504.
- 121 G. Colella, M. Pennati, A. Bearzatto, R. Leone, D. Colangelo, C. Manzotti, M. G. Daidone and N. Zaffaroni, Activity of a trinuclear platinum complex in human ovarian cancer cell lines sensitive and resistant to cisplatin: cytotoxicity and

- induction and gene-specific repair of DNA lesions, *Br. J. Cancer*, 2001, **84**, 1387–1390.
- 122 T. Servidei, C. Ferlini, A. Riccardi, D. Meco, G. Scambia, G. Segni, C. Manzotti and R. Riccardi, The novel trinuclear platinum complex BBR3464 induces a cellular response different from cisplatin, *Eur. J. Cancer*, 2001, **37**, 930–938.
- 123 C. Manzotti, G. Pratesi, E. Menta, R. Di Domenico, E. Cavalletti, H. H. Fiebig, L. R. Kelland, N. Farrell, D. Polizzi, R. Supino, G. Pezzoni and F. Zunino, BBR 3464: a novel triplatinum complex, exhibiting a preclinical profile of antitumor efficacy different from cisplatin., *Clin. Cancer Res.*, 2000, **6**, 2626–34.
- 124 P. Perego, C. Caserini, L. Gatti, N. Carenini, S. Romanelli, R. Supino, D. Colangelo, I. Viano, R. Leone, S. Spinelli, G. Pezzoni, C. Manzotti, N. Farrell and F. Zunino, A novel trinuclear platinum complex overcomes cisplatin resistance in an osteosarcoma cell system., *Mol. Pharmacol.*, 1999, **55**, 528–34.
- 125 G. Pratesi, P. Perego, D. Polizzi, S. C. Righetti, R. Supino, C. Caserini, C. Manzotti, F. C. Giuliani, G. Pezzoni, S. Tognella, S. Spinelli, N. Farrell and F. Zunino, A novel charged trinuclear platinum complex effective against cisplatin-resistant tumours: hypersensitivity of p53-mutant human tumour xenografts., *Br. J. Cancer*, 1999, **80**, 1912–9.
- 126 D. Jodrell, T. Evans, W. Steward, D. Cameron, J. Prendiville, C. Aschele, C. Noberasco, M. Lind, J. Carmichael, N. Dobbs, G. Camboni, B. Gatti and F. De Braud, Phase II studies of BBR3464, a novel tri-nuclear platinum complex, in patients with gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma, *Eur. J. Cancer*, 2004, **40**, 1872–1877.
- 127 T. A. Hensing, N. H. Hanna, H. H. Gillenwater, M. Gabriella Camboni, C. Allievi and M. A. Socinski, Phase II study of BBR 3464 as treatment in patients with sensitive or refractory small cell lung cancer., *Anticancer. Drugs*, 2006, **17**, 697–704.
- 128 J. Holford, F. Raynaud, B. A. Murrer, K. Grimaldi, J. A. Hartley, M. Abrams and L. R. Kelland, Chemical, biochemical and pharmacological activity of the novel sterically hindered platinum co-ordination complex, cis-[amminedichloro(2-methylpyridine)] platinum(II) (AMD473)., *Anticancer. Drug Des.*, 1998, **13**, 1–

- 18.
- 129 A. R. Battle, R. Choi, D. E. Hibbs and T. W. Hambley, Platinum(IV) Analogues of AMD473 (cis -[PtCl₂(NH₃)₂(2-picoline)]): Preparative, Structural, and Electrochemical Studies, *Inorg. Chem.*, 2006, **45**, 6317–6322.
- 130 P. Beale, I. Judson, A. O'Donnell, J. Trigo, C. Rees, F. Raynaud, A. Turner, L. Simmons and L. Etterley, A Phase I clinical and pharmacological study of cis-diamminedichloro(2-methylpyridine) platinum II (AMD473), *Br. J. Cancer*, 2003, **88**, 1128–1134.
- 131 Y. Chen, Z. Guo, S. Parsons and P. J. Sadler, Stereospecific and Kinetic Control over the Hydrolysis of a Sterically Hindered Platinum Picoline Anticancer Complex, *Chem. - A Eur. J.*, 1998, **4**, 672–676.
- 132 J. Holford, S. Y. Sharp, B. A. Murrer, M. Abrams and L. R. Kelland, In vitro circumvention of cisplatin resistance by the novel sterically hindered platinum complex AMD473., *Br. J. Cancer*, 1998, **77**, 366–73.
- 133 S. . Sharp, C. . O'Neill, P. Rogers, F. . Boxall and L. . Kelland, Retention of activity by the new generation platinum agent AMD0473 in four human tumour cell lines possessing acquired resistance to oxaliplatin, *Eur. J. Cancer*, 2002, **38**, 2309–2315.
- 134 I. Raynaud and M. Goddard, Novel Sterically and Hindered Platinum Toxicology , Pharmacokinetics Platinum (II) Complex : in Mice ' In Vivo a Activity , *Clin. Cancer Res.*, 1997, **3**, 2063–2074.
- 135 K. A. Gelmon, T. A. Vandenberg, L. Panasci, B. Norris, M. Crump, L. Douglas, W. Walsh, S. J. Matthews and L. K. Seymour, A phase II study of ZD0473 given as a short infusion every 3 weeks to patients with advanced or metastatic breast cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial, IND 129, *Ann. Oncol.*, 2003, **14**, 543–548.
- 136 J. Treat, J. Schiller, E. Quoix, A. Mauer, M. Edelman, M. Modiano, P. Bonomi, R. Ramlau and E. Lemarie, ZD0473 treatment in lung cancer: an overview of the clinical trial results., *Eur. J. Cancer*, 2002, **38 Suppl 8**, S13-8.
- 137 S. B. Howell, in *Platinum and Other Heavy Metal Compounds in Cancer Chemotherapy*, Humana Press, Totowa, NJ, 2009, pp. 33–39.

- 138 E. Gianasi, M. Wasil, E. G. Evagorou, A. Kedde, G. Wilson and R. Duncan, HEMA copolymer platinates as novel antitumour agents: in vitro properties, pharmacokinetics and antitumour activity in vivo., *Eur. J. Cancer*, 1999, **35**, 994–1002.
- 139 D. P. Nowotnik and E. Cvitkovic, ProLindac (AP5346): a review of the development of an HEMA DACH platinum Polymer Therapeutic., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2009, **61**, 1214–9.
- 140 P. Viens, P. Bougnoux, O. Rixe, T. Petit, A. Laadem, P. Cottu, R. Delva, F. Burki, A. Goupil and J. M. Extra, A phase II trial of a paclitaxel and oxaliplatin combination in advanced ovarian cancer patients pretreated with cisplatin or carboplatin ± taxanes: Preliminary results, *Eur. J. Cancer*, 2001, **37**, S323.
- 141 T. Boulikas, Clinical overview on Lipoplatin™: A successful liposomal formulation of cisplatin, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2009, **18**, 1197–1218.
- 142 T. Boulikas, Molecular mechanisms of cisplatin and its liposomally encapsulated form, Lipoplatin™. Lipoplatin™ as a chemotherapy and antiangiogenesis drug, *Cancer ther*, 2007, **5**, 351–376.
- 143 T. Boulikas, Low toxicity and anticancer activity of a novel liposomal cisplatin (Lipoplatin) in mouse xenografts., *Oncol. Rep.*, 2004, **12**, 3–12.
- 144 P.-Y. Kwok, Methods for Genotyping Single Nucleotide Polymorphisms, *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2001, **2**, 235–258.
- 145 A. Ravaioli, M. Papi, E. Pasquini, M. Marangolo, B. Rudnas, M. Fantini, S. V. L. Nicoletti, F. Drudi, I. Panzini, E. Tamburini, L. Gianni and G. Pasini, Lipoplatin monotherapy: A phase II trial of second-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer., *J. Chemother.*, 2009, **21**, 86–90.
- 146 C. Kosmas, J. Angel, A. Athanasiou, A. Rapti, C. Karanikas, S. Lambaki, N. Politis and N. Mylonakis, 9088 Phase III study of Lipoplatin plus Gemcitabine versus Cisplatin plus Gemcitabine in advanced NSCLC; interim analysis, *Eur. J. Cancer Suppl.*, 2009, **7**, 531.
- 147 G. Karpathiou, E. Argiana, A. Koutsopoulos and M. E. Froudarakis, Response of a Patient with Pleural and Peritoneal Mesothelioma after Second-Line

- Chemotherapy with Lipoplatin and Gemcitabine, *Oncology*, 2007, **73**, 426–429.
- 148 N. Mylonakis, A. Athanasiou, N. Ziras, J. Angel, A. Rapti, S. Lampaki, N. Politis, C. Karanikas and C. Kosmas, Phase II study of liposomal cisplatin (Lipoplatin™) plus gemcitabine versus cisplatin plus gemcitabine as first line treatment in inoperable (stage IIIB/IV) non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 2010, **68**, 240–247.
- 149 M. I. Koukourakis, A. Giatromanolaki, M. Pitiakoudis, G. Kouklakis, P. Tsoutsou, I. Abatzoglou, M. Panteliadou, K. Sismanidou, E. Sivridis and T. Boulikas, Concurrent liposomal cisplatin (Lipoplatin), 5-fluorouracil and radiotherapy for the treatment of locally advanced gastric cancer: A phase I/II study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **78**, 150–155.
- 150 A. Barbanente, V. Gandin, N. Ditaranto, C. Marzano, J. D. Hoeschele, G. P. Suranna, P. Papadia, G. Natile and N. Margiotta, A Pt(IV) prodrug of kiteplatin with the bone-targeting pyrophosphate ligand, *Inorganica Chim. Acta*, 2019, **494**, 98–104.
- 151 C. B. Braga, G. Perli, T. B. Becher and C. Ornelas, Biodegradable and pH-Responsive Acetalated Dextran (Ac-Dex) Nanoparticles for NIR Imaging and Controlled Delivery of a Platinum-Based Prodrug into Cancer Cells, *Mol. Pharm.*, 2019, **16**, 2083–2094.
- 152 F. Cabello Santamaría, Aspectos psicológicos de la disfunción eréctil, *Rev. Int. Androl.*, 2008, **6**, 210–213.
- 153 S. Jin, Y. Guo, D. Song, Z. Zhu, Z. Zhang, Y. Sun, T. Yang, Z. Guo and X. Wang, Targeting Energy Metabolism by a Platinum(IV) Prodrug as an Alternative Pathway for Cancer Suppression, *Inorg. Chem.*, 2019, **58**, 6507–6516.
- 154 M. Ravera, E. Gabano, M. J. McGlinchey and D. Osella, A view on multi-action Pt(IV) antitumor prodrugs, *Inorganica Chim. Acta*, 2019, **492**, 32–47.
- 155 L. Pendyala, J. W. Cowens, G. B. Chheda, S. P. Dutta and P. J. Creaven, Identification of cis-dichloro-bis-isopropylamine platinum(II) as a major metabolite of iproplatin in humans., *Cancer Res.*, 1988, **48**, 3533–6.
- 156 H. S. Friedman, J. P. Krischer, P. Burger, W. J. Oakes, B. Hockenberger, M. D.

- Weiner, J. M. Falletta, D. Norris, A. H. Ragab and D. H. Mahoney, Treatment of children with progressive or recurrent brain tumors with carboplatin or iproplatin: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study., *J. Clin. Oncol.*, 1992, **10**, 249–256.
- 157 A. Goldenberg, D. Kelsen, J. Dougherty and G. Magill, Phase II study of CHIP chemotherapy in advanced adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract, *Invest. New Drugs*, , DOI:10.1007/BF00216927.
- 158 W. McGuire, J. Blessing, K. Hatch and P. DiSaia, A Phase II study of CHIP in advanced squamous cell carcinoma of the cervix (a Gynecologic Oncology Group study), *Invest. New Drugs*, , DOI:10.1007/BF00194600.
- 159 V. Lira-Puerto, A. Silva, M. Morris, R. Martinez, S. Groshen, F. Morales-Canfield, F. Tenorio and F. Muggia, Phase II trial of carboplatin or iproplatin in cervical cancer, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1991, **28**, 391–396.
- 160 R. F. Asbury, A. Kramer, M. Green, R. Qazi, R. T. Skeel and D. G. Haller, A phase II study of carboplatin and CHIP in patients with metastatic colon carcinoma., *Am. J. Clin. Oncol.*, 1989, **12**, 416–9.
- 161 H. Anderson, J. Wagstaff, D. Crowther, R. Swindell, M. J. Lind, J. McGregor, M. S. Timms, D. Brown and P. Palmer, Comparative toxicity of cisplatin, carboplatin (CBDCA) and iproplatin (CHIP) in combination with cyclophosphamide in patients with advanced epithelial ovarian cancer, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1988, **24**, 1471–1479.
- 162 H. Choy, C. Park and M. Yao, Current status and future prospects for satraplatin, an oral platinum analogue., *Clin. Cancer Res.*, 2008, **14**, 1633–8.
- 163 M. V. Babak, Y. Zhi, B. Czarny, T. B. Toh, L. Hooi, E. K. Chow, W. H. Ang, D. Gibson and G. Pastorn, Dual-Targeting Dual-Action Platinum(IV) Platform for Enhanced Anticancer Activity and Reduced Nephrotoxicity, *Angew. Chemie*, 2019, **131**, 8193–8198.
- 164 S. Dhar and S. J. Lippard, Mitaplatin, a potent fusion of cisplatin and the orphan drug dichloroacetate, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2009, **106**, 22199–22204.
- 165 R. Raveendran, J. P. Braude, E. Wexselblatt, V. Novohradsky, O. Stuchlikova, V.

- Brabec, V. Gandin and D. Gibson, Pt (IV) derivatives of cisplatin and oxaliplatin with phenylbutyrate axial ligands are potent cytotoxic agents that act by several mechanisms of action, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 2381–2391.
- 166 E. Petruzzella, R. Sirota, I. Solazzo, V. Gandin and D. Gibson, Triple action Pt (IV) derivatives of cisplatin: a new class of potent anticancer agents that overcome resistance, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 4299–4307.
- 167 E. Petruzzella, J. P. Braude, J. R. Aldrich-Wright, V. Gandin and D. Gibson, A Quadruple-Action Platinum(IV) Prodrug with Anticancer Activity Against KRAS Mutated Cancer Cell Lines, *Angew. Chemie*, 2017, **129**, 11697–11702.
- 168 S. Hua, F. Chen, G. Xu and S. Gou, Multifunctional platinum(IV) complexes as immunostimulatory agents to promote cancer immunotherapy by inhibiting tryptophan-2,3-dioxygenase, *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, **169**, 29–41.
- 169 J.-S. Wu, S.-Y. Lin, F.-Y. Liao, W.-C. Hsiao, L.-C. Lee, Y.-H. Peng, C.-L. Hsieh, M.-H. Wu, J.-S. Song, A. Yueh, C.-H. Chen, S.-H. Yeh, C.-Y. Liu, S.-Y. Lin, T.-K. Yeh, J. T.-A. Hsu, C. Shih, S.-H. Ueng, M.-S. Hung and S.-Y. Wu, Identification of Substituted Naphthotriazoles as Novel Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO) Inhibitors through Structure-Based Virtual Screening, *J. Med. Chem.*, 2015, **58**, 7807–7819.
- 170 E. Dolušić, P. Larrieu, L. Moineaux, V. Stroobant, L. Pilotte, D. Colau, L. Pochet, B. Van den Eynde, B. Masereel, J. Wouters and R. Frédérick, Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO) Inhibitors. 3-(2-(Pyridyl)ethenyl)indoles as Potential Anticancer Immunomodulators, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 5320–5334.
- 171 Quinurenina – Wikipédia, a enciclopédia livre, <https://pt.wikipedia.org/wiki/Quinurenina>, (accessed 29 August 2020).
- 172 H. Yao, Z. Xu, C. Li, M. K. Tse, Z. Tong and G. Zhu, Synthesis and Cytotoxic Study of a Platinum(IV) Anticancer Prodrug with Selectivity toward Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Receptor-Positive Cancer Cells, *Inorg. Chem.*, 2019, **58**, 11076–11084.
- 173 C. Imberti, P. Zhang, H. Huang and P. J. Sadler, New Designs for Phototherapeutic Transition Metal Complexes, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2020, **59**, 61–73.

174 Dia Mundial do Câncer: 7,6 milhões morrem a cada ano - Medicina S/A,
<https://medicinas.com.br/dia-mundial-do-cancer/>, (accessed 29 August 2020).