

A Química Inorgânica na Terapia do Câncer

Ana Paula Soares Fontes, Eloi Teixeira César e Heloisa Beraldo

O câncer é uma das doenças mais importantes na atualidade, constituindo a segunda maior causa de mortes nos países industrializados depois das doenças cardiovasculares. A introdução, a partir de 1978, do complexo *cis*-diaminodichloroplatina(II), de nome comercial "cisplatina", na quimioterapia do câncer, representou um marco na história da Química Inorgânica Medicinal, e constituiu um importante avanço no tratamento de diversos tipos de tumores. Desde então, desenvolveu-se uma intensa busca por novos complexos metálicos que também apresentassem atividade antitumoral, o que levou à descoberta de outros complexos de platina que atualmente são utilizados em clínica médica. Neste artigo são discutidos os mecanismos de ação farmacológica desses compostos, que estão relacionados à ligação da platina com as bases nitrogenadas do DNA. Mostraremos que complexos de outros íons metálicos também podem apresentar atividade antitumoral, apesar de ainda não serem utilizados na clínica.

► Química Inorgânica Medicinal, antitumorais, complexos de platina ◀

13

Introdução

A palavra câncer vem do latim "cancer", que significa caranguejo. Esse nome se deve à semelhança entre as pernas do crustáceo e os vasos do tumor, que se infiltram nos tecidos sadios do corpo.

O câncer, um conjunto de doenças causadas pela multiplicação descontrolada de células anormais, é a segunda maior causa de morte nos países industrializados depois das doenças cardiovasculares, onde uma em cada quatro pessoas adquire a doença e uma em cinco morrerá. O Ministério da Saúde estima que em 2005 serão registrados 467.440 novos casos de câncer em todo o Brasil.

Os três principais tipos de tratamento do câncer são a radioterapia, a cirurgia e a quimioterapia, sendo essa última objeto de estudo nas últimas quatro décadas.

Atualmente a quimioterapia do câncer utiliza-se tanto de compostos orgânicos (por exemplo: taxol, **1** e vimblastina, **2**, Figura 1) quanto de complexos metálicos (por exemplo: cispla-

tina **3** e carboplatina **4**, Figura 1).

A descoberta das propriedades antitumorais do "cisplatina"

O estudo de complexos metálicos para uso na quimioterapia teve grande impulso depois da descoberta das propriedades antitumorais do *cis*-diaminodichloroplatina(II), $cis[Pt(NH_3)_2Cl_2]$, comumente chamado "cisplatina", e que é um dos compostos mais utilizados no tratamento do câncer hoje em dia.

Esse complexo foi primeiramente descrito por Reiset em 1844 e, um ano após, Peyrone descreveu um outro composto com a mesma fórmula molecular, sendo que apenas em 1893

Werner propôs serem os dois compostos isômeros: o complexo de Reiset correspondia ao isômero *trans* (**5**, Figura 2) e o de Peyrone à forma *cis* (**3**, Figura 1).

Entretanto, as propriedades antitumorais de compostos contendo platina só foram descobertas mais de um século após a descrição dos compostos de Reiset e Peyrone. No final da década de 60 do século XX, Barnet Rosenberg, um físico, então trabalhando na Universidade do Estado de Michigan, nos Estados Unidos, procurava estudar os efeitos do campo elétrico em uma cultura de bactérias *Escherichia coli*. Rosenberg observou

que a divisão celular era inibida, e durante o processo, as células de *E. coli*, como não podiam se dividir, cresciam formando filamentos alongados. Uma descrição interessante da descoberta desses efeitos pode ser encontrada no sítio

www.chemcases.com/cisplat, onde se acham também fotografias em microscópio eletrônico de *E. coli* e de *E. coli* em meio contendo cisplatina.

Iniciou-se então uma busca pelos

O câncer, um conjunto de doenças causado pela multiplicação descontrolada de células anormais, é a segunda maior causa de morte nos países industrializados, onde uma em cada quatro pessoas adquire a doença e uma em cinco morrerá

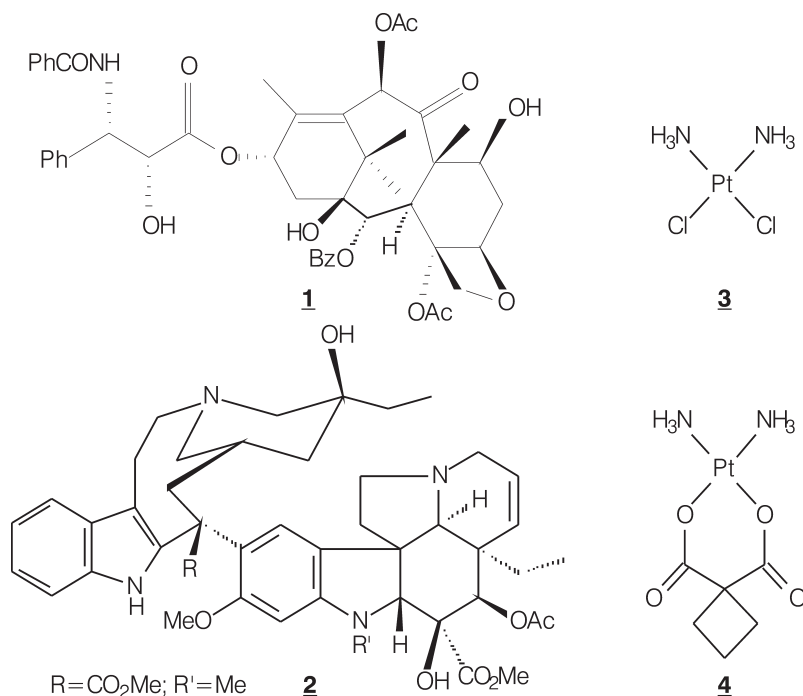


Figura 1: Alguns compostos utilizados no tratamento do câncer: **1**: taxol; **2**: vimblastina; **3**: cisplatina e **4**: carboplatina.

14

possíveis agentes responsáveis pelo fenômeno, e as pesquisas mostraram que a platina do eletrodo se dissolvia no meio de cultura, que continha sais de amônio, para formar espécies complexas do metal. Levou-se em consideração a hipótese de formação do sal $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$, que foi então sintetizado e testado nas mesmas condições da experiência inicial. Com as soluções recém-preparadas o fenômeno não se repetia, mas após alguns dias em repouso e expostas à luz, ao serem novamente testadas, as soluções causavam a filamentação das bactérias. Mais tarde mostrou-se que ocorria uma reação fotoquímica, ocasionando a troca de Cl^- por NH_3 na esfera de coordenação da platina. Foram então sintetizados os complexos *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ e *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$, sendo que com o composto *cis* repetiram-se os resultados biológicos iniciais e o composto *trans* se mostrou inativo.

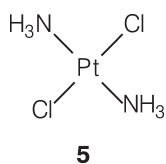


Figura 2: *trans*-[(diaminodichloro)platina(II)].

A partir desses resultados, uma série de complexos de platina foi sintetizada e submetida a testes em camundongos portadores de sarcoma-180, um modelo de tumor usado para ensaios farmacológicos. Os compostos que se mostraram mais eficazes eram todos neutros e de configuração *cis* e, dentre eles, o que apresentou maior atividade foi o *cis*-diaminodichloroplatina(II) (**3**, cisplatina, Figura 1), que provocou a regressão total do tumor em 36 dias, enquanto o seu isômero, *trans*-diaminodichloroplatina(II) (**5**, transplatina, Figura 2), se mostrou inativo.

Já no início da década de 70, o cisplatina começou a ser submetido a testes clínicos, inicialmente em pacientes terminais e posteriormente em tumores localizados, como câncer de testículo e ovário, tendo sido lançado no mercado americano em 1979. O carcinoma testicular, que era quase sempre letal, tornou-se curável em cerca de 80% dos casos quando submetido ao trata-

mento com esse composto. Atualmente o cisplatina é usado em vários outros tipos de neoplasias, como câncer de pulmão, cabeça, esôfago, estômago, linfomas, melanoma, osteossarcoma, de mama e cérvix, sobretudo em associação com outras drogas, em vários esquemas terapêuticos. No Brasil, um dos nomes comerciais do cisplatina é “Platinil®” (Figura 3).

A descoberta das propriedades antitumorais do cisplatina constituiu um marco na história da Química Medicinal, a qual inicialmente dedicava-se principalmente ao estudo de compostos orgânicos e produtos naturais. Depois dessa descoberta pode-se dizer que se abriu uma nova perspectiva, com a inclusão de complexos metálicos como possíveis agentes terapêuticos. Desde então vários trabalhos se dedicaram a investigar o mecanismo de ação do cisplatina e compostos correlatos no organismo.

Esses estudos mostraram que, antes de alcançar as células, os complexos passam por reações de substituição, sendo a mais importante a reação de hidrólise. A Figura 4 mostra o processo de hidrólise do cisplatina.

Do lado externo da célula, no plasma sanguíneo, a concentração de cloreto é alta (cerca de 100 mmol/L), o que impede a hidrólise dos ligantes cloretos, e mantém o cisplatina no estado neutro. Após entrar na célula, a diminuição na concentração de cloreto (cerca de 4 mmol/L) permite a hidrólise do complexo, formando outras espécies que podem reagir mais prontamente.



Figura 3: Uma das formas comerciais do cisplatina (produzida por Quiral Química do Brasil S.A.).

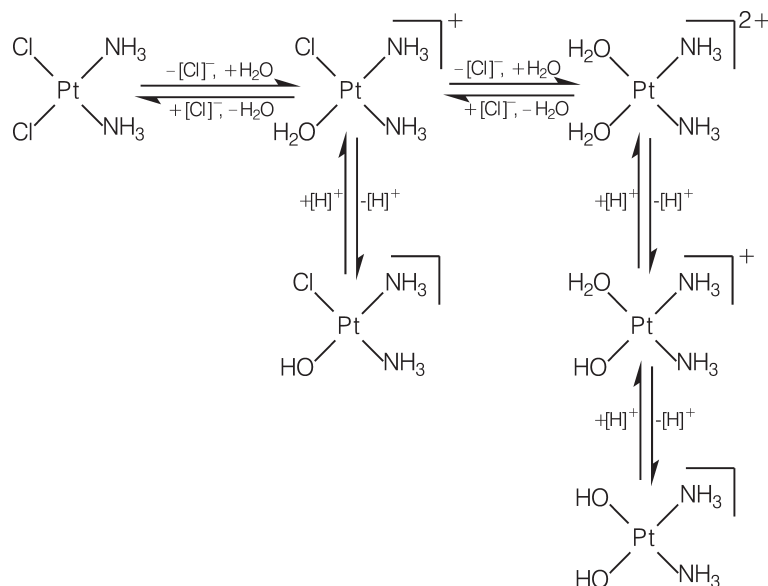


Figura 4: Hidrólise do cisplatina.

Após sofrer hidrólise no meio intra-celular, uma das questões a ser respondida era a de qual seria o alvo biológico do complexo, já que muitos componentes celulares, como o DNA, o RNA e as proteínas podem interagir com a platina.

Como age o cisplatina?

Atualmente, há um consenso de que o alvo principal do cisplatina é o DNA, macromolécula constituída por duas fitas, cada uma delas composta por uma seqüência de nucleotídeos, os quais por sua vez são formados por três diferentes tipos de moléculas: um açúcar, um grupo fosfato e uma base nitrogenada. As bases nitrogenadas podem ser púricas (guanina e adenina) ou pirimídicas (citosina e timina).

A ligação da platina com o DNA ocorre preferencialmente através de um dos átomos de nitrogênio de guanina ou de adenina. A interação mais

estável é com o nitrogênio da guanina, em razão da possibilidade de formação de ligação de hidrogênio do grupo NH_3 do cisplatina com o oxigênio da guanina, conforme a Figura 5. Esta interação não ocorre com a adenina.

Vários tipos de adutos com o DNA podem ser formados. Os principais são:

- Adutos monofuncionais → cada átomo de platina faz apenas uma ligação com o DNA.
- Adutos bifuncionais → cada átomo de platina se liga a duas posições do DNA. Este tipo de ligação pode ocorrer de três formas:
 - Intrafitas: quando as duas ligações ocorrem na mesma fita do DNA.
 - Interfitas: quando cada ligação é feita em uma fita diferente do DNA.
 - Intermolecular: quando uma

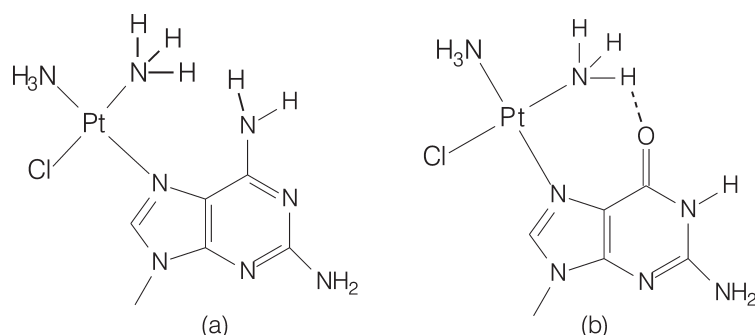


Figura 5: Interações da platina com as bases adenina (a) e guanina (b).

ligação da platina é feita com o DNA e a outra com uma proteína ou aminoácido.

A Figura 6 ilustra as ligações intrafitas e interfitas da platina com o DNA.

Para o cisplatina, o aduto encontrado em maior quantidade é o que corresponde à ligação intrafitas, envolvendo bases guaninas adjacentes, o que sugere ser a formação desse aduto o maior responsável pela sua atividade anticancerígena, uma vez que provoca lesões mais difíceis de serem reparadas. A habilidade do cisplatina de se ligar ao DNA e de distorcer sua estrutura sugere que o composto interfere no funcionamento normal desse componente celular.

Os processos de replicação e de transcrição do DNA são essenciais para a divisão celular e para a produção de proteínas. Qualquer agente que interfira nesses processos pode ser citotóxico. A inibição da replicação do DNA sugere que o composto poderia causar a morte das células cancerosas ao bloquear sua habilidade

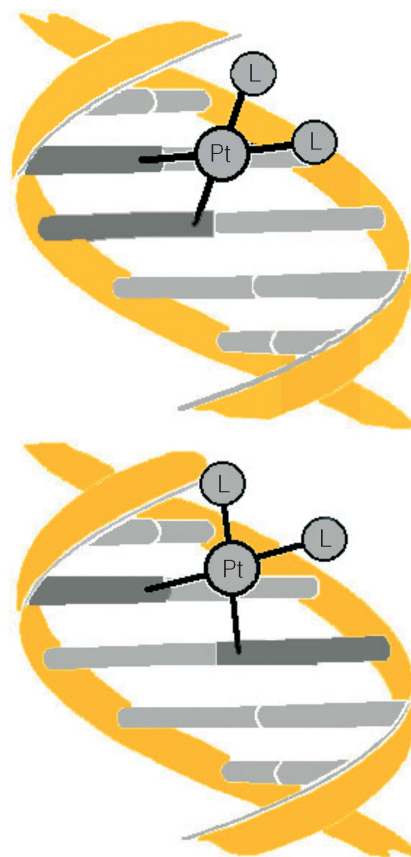


Figura 6: Adutos intrafitas (em cima) e interfitas (em baixo) entre cisplatina e as bases do DNA.

de sintetizar novas moléculas de DNA, necessárias para a divisão celular.

Alguns obstáculos ao uso do cisplatina e a busca de novos compostos

Alguns obstáculos, entretanto, têm sido enfrentados no uso do cisplatina: o surgimento de resistência celular, a baixa solubilidade em água e o estreito espectro de atividade, além de graves efeitos colaterais, como neurotoxicidade, nefrotoxicidade e toxicidade ao trato intestinal, que se manifestam através de náuseas e vômitos intensos. Os efeitos adversos surgem principalmente pela complexação do cisplatina com proteínas e peptídeos, como por exemplo a glutatona, o que leva ao seu acúmulo no organismo e conseqüente toxicidade. A toxicidade renal pode ser reduzida por meio de pré e pós-hidratação intensa do paciente e do uso de manitol para aumentar a diurese, além da diluição do medicamento em solução salina hipertônica.

Com o objetivo de se obter compostos mais eficazes e menos tóxicos, cerca de 3000 complexos de platina já foram sintetizados e submetidos a ensaios de atividade antitumoral, mas somente alguns mostraram atividade comparável à do cisplatina.

Alguns obstáculos têm sido enfrentados no uso do cisplatina: o surgimento de resistência celular, a baixa solubilidade em água, o estreito espectro de atividade e graves efeitos colaterais associados a toxicidade, entretanto...

Estudos relacionando estrutura química com atividade biológica mostraram que a atividade anti-neoplásica de compostos de platina estava relacionada aos isômeros *cis*, já que os correspondentes isômeros *trans* se mostravam inativos. Contudo, na literatura já se encontram descritos complexos com geometria *trans* que apresentam alguma atividade.

Os complexos devem ser, preferencialmente, eletricamente neutros, pois se presume que esses atravessem a membrana celular mais facilmente do que aqueles que possuem carga.

Como um complexo de platina sofre reações de substituição de ligantes no organismo, ele deve ter em sua estrutura um grupo denominado

abandonador, que deve apresentar labilidade moderada, sendo o cloreto (Cl^-) o mais amplamente utilizado. Complexos com ligantes fortemente coordenados, como NO_2^- ou SCN^- , são inativos. Uma exceção a essa última generalização são os complexos contendo ligantes bidentados dicarboxilatos, que mostram atividade, e que devido à sua menor reatividade, causam menos efeitos colaterais. Já complexos com ligantes muito lábeis, como o nitrato (NO_3^-), são muito tóxicos e não mostram atividade antitumoral.

Os ligantes que permanecem na esfera de coordenação da platina, ou seja, aqueles que não são substituídos no organismo, devem ser grupos relativamente inertes, como as aminas. Podem ser mono ou bidentados, estes últimos formando preferencialmente com a platina anéis que sejam energeticamente favoráveis, como os de cinco ou seis membros. Esses ligantes acompanham o átomo de platina até o seu alvo no interior da célula, e assim modulam a citotoxicidade e o efeito antitumoral dos complexos.

Em 1987, o composto diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato) platina(II), (carboplatina, **4**, Figura 1), foi aprovado para comercialização. O carboplatina apresenta basicamente o mesmo espectro de atividade do cisplatina, porém com efeitos colaterais reduzidos. Infelizmente, apesar de ser melhor tolerado, o carboplatina não atua em células resistentes ao cisplatina.

...cerca de 3000 complexos de platina já foram sintetizados e submetidos a ensaios de atividade antitumoral, mas somente alguns mostraram atividade comparável à do cisplatina

A Figura 7 mostra outros compostos de platina que apresentam algum tipo de atividade citotóxica: *trans*-1,2-diaminociclohexanooxalatoplatina(II) (**6**, oxaloplatina), que vem sendo usado para o tratamento de câncer colorretal, além de ter se mostrado ativo em células resistentes; *cis*-diaminoglicolatoplatina(II) (**7**, nedaplatina), que recebeu aprovação para uso clínico no Japão e 1,2-diaminometilciclobutanooxalatoplatina(II) (**8**, lobaplatina) que foi aprovado em testes clínicos de fase II na China (testes clínicos são aqueles realizados em pacientes, para verificar vários aspectos do medicamento, como eficácia e toxicidade).

Comparados aos complexos de platina(II), os complexos de platina(IV) são geralmente menos ativos quando submetidos a testes de atividade *in vitro*. Alguns desses compostos foram submetidos a testes clínicos, como por exemplo o complexo denominado JM-216 (**9**, Figura 8) que gerou grande expectativa por ter potencial para ser administrado oralmente, já que drogas contendo platina(IV) são mais estáveis em meio ácido, podendo assim resistir às condições apre-

lizados em pacientes, para verificar vários aspectos do medicamento, como eficácia e toxicidade). Comparados aos complexos de platina(II), os complexos de platina(IV) são geralmente menos ativos quando submetidos a testes de atividade *in vitro*. Alguns desses compostos foram submetidos a testes clínicos, como por exemplo o complexo denominado JM-216 (**9**, Figura 8) que gerou grande expectativa por ter potencial para ser administrado oralmente, já que drogas contendo platina(IV) são mais estáveis em meio ácido, podendo assim resistir às condições apre-

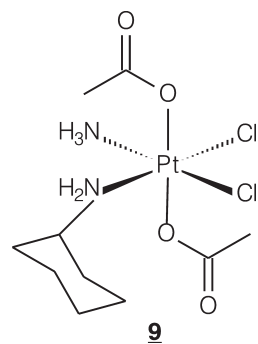


Figura 8: Composto JM-216, de platina (IV).

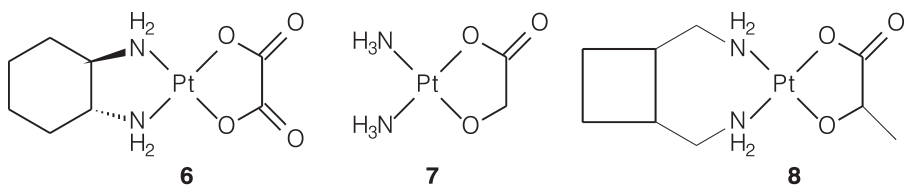


Figura 7: Estrutura de alguns complexos de platina com relevante citotoxicidade: **6**, oxaloplatina; **7**, nedaplatina; **8**, lobaplatina.

sentadas pelo estômago. Contudo, em razão de sua baixa absorção celular, o composto foi descartado na fase II de testes clínicos.

Uma vez que os complexos de platina(IV) passam por reações de substituição dos ligantes mais lentamente que seus análogos de platina(II), acredita-se que sua atividade antitumoral se manifeste após sua redução, *in vivo*, ao derivado de platina(II).

Além dos complexos monometálicos, uma outra classe de compostos de platina bastante estudada e promissora é aquela em que os complexos apresentam duas unidades de platina ligadas por uma diamina de comprimento de cadeia carbônica variável. Os primeiros complexos descritos desse tipo (**10** com $n = 4$ a 6 , Figura 9) apresentaram o mesmo efeito citotóxico do cisplatina em células sensíveis e um efeito significativamente maior em células resistentes.

Mais recentemente, Nicholas Farrell, um dos pesquisadores atualmente mais renomados por seus trabalhos sobre antitumorais de platina, descreveu a síntese de um novo complexo contendo três unidades de platina (BBR 3464, Figura 10), o qual também tem mostrado resultados promissores.

Alguns complexos de platina e paládio com ligantes orgânicos, como tiossemicarbazonas (**12**, Figura 11), têm se mostrado ativos em células tumorais resistentes ao cisplatina. Investigações a respeito do mecanismo de ação sugerem que esses com-

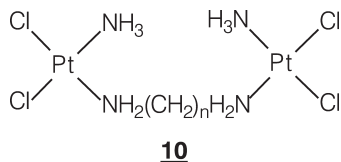


Figura 9: Complexos dinucleares de platina.

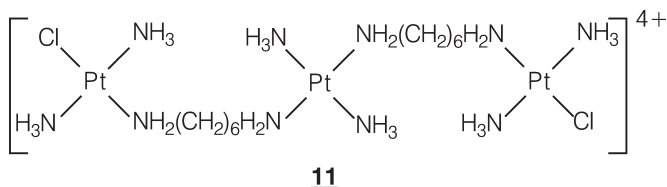


Figura 10: Complexo trinuclear de platina (BBR 3464).

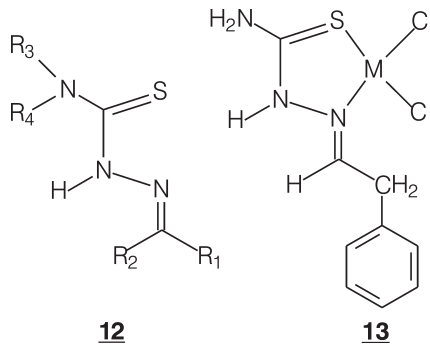


Figura 11: Estrutura genérica das tiossemicarbazonas **12**, e estrutura dos complexos de paládio, $M = Pd(II)$ e platina, $M = Pt(II)$ com fenilacetaldéido tiossemicarbazona **13**.

postos se ligam ao DNA através de coordenação interfitas, ao contrário do cisplatina, que se liga predominantemente a duas guaninas na mesma fita, ou seja, através de coordenação intrafita (ver Figura 6). Acredita-se que seria esta a razão pela qual os complexos de tiossemicarbazonas se mostram ativos nas células resistentes. Exemplos interessantes de complexos ativos em células tumorais resistentes ao cisplatina seriam aqueles de paládio(II) e platina(II) de fenilacetaldéido tiossemicarbazona (**13**, Figura 11).

Outros compostos metálicos que apresentam atividade antitumoral (*in vivo*) ou citotóxica (*in vitro*)

Dentre os complexos metálicos, apenas os de platina têm sido utilizados na clínica médica até o momento. Entretanto, compostos contendo vários outros íons metálicos apresentam atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo* e seus mecanismos de ação podem não envolver ligação direta ao DNA.

Compostos de ródio contendo ligantes carboxilatos (**14**, Figura 12) são muito estudados, tendo apresentado atividade antitumoral relevante. Esse íon metálico tem grande afinidade pelo grupo sulfidril (SH) presente em várias proteínas e en-

zimas que participam da síntese do DNA, podendo inibi-la.

Complexos de rutênio contendo

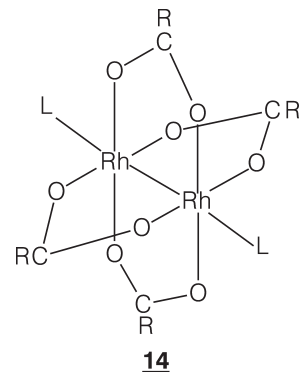


Figura 12: Estrutura genérica dos carboxilatos de ródio.

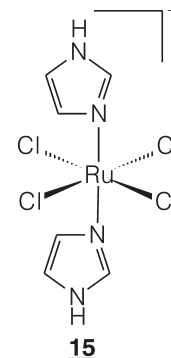


Figura 13: Complexo de rutênio com imidazol, $trans-[(Im)_2Cl_4Ru]^-$.

imidazol, como por exemplo o $trans-[(Im)_2Cl_4Ru]^-$ (**15**, Figura 13), têm se mostrado efetivos contra câncer de cólon, e seu mecanismo de ação poderia estar relacionado a reações redox envolvendo espécies de rutênio(III) e rutênio(II), que podem provocar a quebra das fitas de DNA.

Compostos de ouro, como a auranofina (**16**, Figura 14), têm sido utilizados há muito tempo para o tratamento de artrite reumatóide, mas têm sido também investigados quanto às suas propriedades antitumorais. Podem-se destacar ainda outros derivados de ouro(I) com fosfinas. A Figura 14 mostra também a estrutura de um destes compostos, o bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]ouro(I), **17**, que tem apresentado um grande espectro de atividade antitumoral *in vivo*.

Vários compostos organoestânicos, como por exemplo os de polioxaalquilcarboxilatos ($[SnR_3OC=OR']_n$ $R = \text{fenil ou } n\text{-butil, } R' = CH_3O(CH_2CH_2OCH_2)_x$, $x = 1 \text{ ou } 2$) têm se mostrado mais ativos do que cisplatina *in vitro*. Alguns compostos

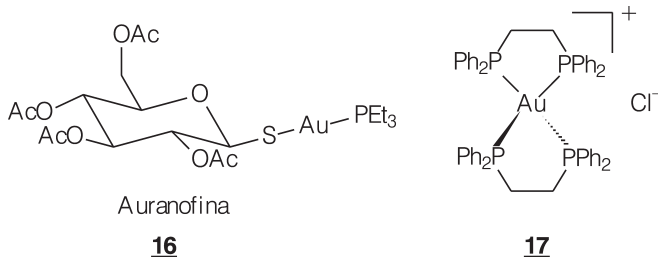


Figura 14: Estruturas de complexos antitumorais de ouro(I) com fosfinas: **16**: auranoquina; **17**: bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]ouro(I).

organoestânicos com tiossemicarbazonas mostram-se ativos como agentes citotóxicos em células de tumores mamário, renal e melanomas, em doses até cem vezes inferiores às das algumas drogas orgânicas usadas na clínica. O mecanismo de ação desses compostos encontra-se em fase de investigação. No caso das tiossemicarbazonas, a idéia seria a de reunir propriedades citotóxicas dos sais de estanho às do ligante orgânico, procurando-se obter efeitos sinérgicos. Outros compostos inorgânicos têm sido investigados quanto

às suas propriedades antitumorais. Dentre eles podemos citar os de arsênio, antimônio, bismuto, ferro, titânio, vanádio, gálio, nióbio e molibdênio.

Conclusões

Conforme apresentamos no decorrer deste trabalho, a descoberta das propriedades antitumorais do cisplatina e o uso clínico de complexos de platina no tratamento do câncer constituíram um dos maiores sucessos da Química Inorgânica Medicinal. O interesse gerado

por esses complexos levou ao desenvolvimento de várias linhas de pesquisa, que possibilitaram o entendimento do seu mecanismo de ação e de seu comportamento dentro do organismo. Muitos complexos de platina e de outros metais encontram-se em fase de investigação clínica e vários continuam sendo sintetizados nos laboratórios de pesquisas. Espera-se que futuramente outros compostos metálicos possam vir a ser utilizados para o tratamento do câncer.

Ana Paula Soares Fontes (ana.fontes@ufjf.edu.br), doutora em Química pela Universidade Federal de Minas Gerais, é professora adjunta do Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora. **Eloi Teixeira César** (etc@joaoxiii.ufjf.br), doutor em Química pela Universidade Federal de Minas Gerais, é professor de Química do Colégio de Aplicação João XXIII da Universidade Federal de Juiz de Fora. **Heloisa Beraldo** (hberaldo@ufmg.br), doutora pela Université Paris VI, França, é professora titular do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais. Todos os autores trabalham na área de Química Inorgânica Medicinal.

18

Para saber mais

Dados e estatísticas sobre o câncer no Brasil

<http://www.inca.gov.br> (sítio do Instituto Nacional do Câncer).

Sobre a descoberta das propriedades antitumorais do cisplatina

www.chemcases.com/cisplat.

Sobre aplicações da Química Inorgânica em Medicina

FARRELL, N. Biomedical uses and applications of Inorganic Chemistry. An overview. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 232, p. 1-4, 2002.

SCHWIETERT, C.W. e McCUE, J.P. Coordination compounds in Medicinal Chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 184, p. 67-89, 1999.

Sobre interações entre cisplatina e o DNA

JAMIESON, E.R. e LIPPARD, S.J. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA Adducts. *Chemical Reviews*, v. 99, p. 2467-2498, 1999.

views, v. 99, p. 2467-2498, 1999.

Sobre antitumorais de platina

FONTES, A.P.S.; ALMEIDA, S.G. e NADER, L.A. Compostos de platina em quimioterapia do câncer. *Química Nova*, v. 20, n. 4, p. 398-406, 1997.

HALL, M.D. e HAMBLEY, T.W. Platinum(IV) antitumor compounds. Their Bioinorganic Chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 232, n. 1, p. 49-67, 2002.

HAMBLEY, T.W. The influence of structure on the activity of platinum anti-cancer drugs. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 166, p. 181-223, 1997.

WONG, E. e GIANDOMENICO, C.M. Current status on platinum-based antitumor drugs. *Chemical Reviews*, v. 99, p. 2451-2466, 1999.

Sobre compostos metálicos antitumorais que não contêm platina

BERALDO, H. Semicarbazonas e tiossemicarbazonas: perfil farmacológico e usos clínicos. *Química Nova*, v. 27, n. 3, p. 461-471, 2004.

BERALDO, H. e GAMBINO, D. The wide pharmacological versatility of semicar-

bazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 4, p. 31-39, 2004.

GIELEN, M. An overview of 40 years of organotin chemistry developed at the Free Universities of Brussels ULB and VUB. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 14, p. 870, 2003.

KOEPF-MAIER, P. e KOEPF, H. Nonplatinum metal antitumor agents. History, current status and perspectives. *Chem. Rev.*, v. 87, p. 1137-1152, 1987.

MCKEAGE, M.J.; MAHARAJ, L. e BERNERS-PRICE, S.J. Mechanism of cytotoxicity and antitumor activity of gold(I) phosphine complexes: the possible role of mitochondria. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 232, n. 1, p. 127-135, 2002.

PEREZ-REBOLLEDO, A.; AYALA, J.D.; DE LIMA, G.M.; MARCHINI, N.; BOMBIERI, G.; ZANI, C.; SOUZAFAGUNDES, E. e BERALDO, H. Structural studies and cytotoxic activity of N(4)-phenyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazone Sn(IV). *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 40, p. 467-472, 2005.

Abstract: Cancer is the second major cause of death in industrialized countries, following behind cardiovascular diseases. Approval of cis-diamminedichloroplatinum(II), "cisplatin", for clinical use in 1978, represented an important step in the history of Inorganic Medicinal Chemistry and a significant advance in the treatment of a variety of tumors. Since the introduction of "cisplatin", thousands of platinum compounds have been synthesized and evaluated and some have achieved clinical use. In the present article, we discuss the pharmacological mechanisms of action of these complexes, which are related to the ability of platinum to bind to DNA. Moreover, other metal complexes can also exhibit antitumoral activity, but there are none in clinical use so far.

Keywords: Inorganic Medicinal Chemistry, antitumorals, platinum complexes