



Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Farmácia
Trabalho de Conclusão de Curso

**A nanotecnologia associada a cisplatina no tratamento
e diagnóstico do câncer: mecanismo de ação, preparo e toxicidade**

Gama-DF
2021



(61) 3035-3900



www.uniceplac.edu.br



Área Especial para Indústria
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,
Setor Leste, Gama, Brasília, DF
CEP 72.445-020

JHONATAN HENRIQUE BORGES

A nanotecnologia associada a cisplatina no tratamento e diagnóstico do câncer: mecanismo de ação, preparo e toxicidade

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Farmácia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Dr. Alcidésio Sales de Souza Júnior.

Gama-DF
2021



(61) 3035-3900



www.uniceplac.edu.br



Área Especial para Indústria
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,
Setor Leste, Gama, Brasília, DF
CEP 72.445-020

JHONATAN HENRIQUE BORGES

A nanotecnologia associada a cisplatina no tratamento e diagnóstico do câncer: mecanismo de ação, preparo e toxicidade

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Farmácia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama, 18 de junho de 2021.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Alcidésio Sales de Souza Júnior
Orientador

Prof. Dr. Alberto
Examinador

Prof. Esp. Fábio Soares
Examinador



A nanotecnologia associada a cisplatina no tratamento e diagnóstico do câncer: mecanismo de ação, preparo e toxicidade

Jhonatan Henrique Borges¹

Resumo:

O câncer é um conjunto de doenças nas quais existe a multiplicação desordenada de células. A quimioterapia está entre os métodos convencionais de tratamento do câncer, na qual a cisplatina é um dos fármacos de escolha. Os avanços tecnológicos das últimas décadas levaram ao desenvolvimento de abordagens terapêuticas na medicina em uma nova escala de aplicações moleculares nanométricas, permitindo reduzir efeitos adversos causados pelo câncer. O objetivo deste trabalho é coletar dados na literatura sobre o funcionamento das nanopartículas produzidas por diferentes materiais carregados com a cisplatina e observar se essa associação é vantajosa para a terapia contra o câncer. No câncer, as nanopartículas atuam principalmente na forma ativa, que se caracteriza pela utilização de ligantes ou anticorpos em suas superfícies onde se ligam a determinadas células, podendo acumular-se em tecidos tumorais em razão das largas fenestrações dos endotélios tumorais, conseguem controlar a liberação do fármaco e serem guiadas para locais específicos através de campos magnéticos usados em nanopartículas metálicas.

Palavras-chave: Câncer. Nanotecnologia. Nanopartículas. Cisplatina. Associada.

Abstract:

Cancer is a set of diseases in which there is an inordinate multiplication of cells. Chemotherapy is among conventional cancer treatment methods, in which cisplatin is one of the drugs of choice. Technological advances in recent decades have led to the development of therapeutic approaches in medicine in a new range of nanometric molecular applications, allowing reducing adverse effects caused by cancer. The aim of this work is to collect data in the literature on the functioning of nanoparticles produced by different materials loaded with cisplatin and to see if this association is advantageous for cancer therapy. In cancer, nanoparticles act mainly in the active form, which is characterized by the use of ligands or antibodies on their surfaces where they bind to certain cells, which can accumulate in tumor tissues due to the large fenestrations of tumor endothelium's, they manage to control the release of the drug and be guided to specific locations through magnetic fields used in metallic nanoparticles.

Keywords: Cancer. Nanotechnology. Nanoparticles. Cisplatin. Associated.

¹Graduando(a) do Curso Farmácia, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos–Uniceplac. E-mail: jhonatanhb12@gmail.com



1 INTRODUÇÃO

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico (INCA, 2015).

O câncer decorre do crescimento desordenado das células, geralmente decorrentes de modificações na função de genes que regulam a proliferação, a diferenciação e a morte celular (INCA, 2015).

Dentre as modalidades de tratamento antineoplásico disponíveis, a quimioterapia é reconhecida pelos efeitos colaterais que acometem os pacientes durante o tratamento (WAKIUCHI, 2019).

A nanotecnologia vem desenvolvendo medicamentos que contêm nanopartículas que conseguem melhorar a absorção e a biodisponibilidade dos fármacos, além de manter a concentração necessária para o tratamento somente no sítio de ação desejado. Com essas ações, evita-se o acúmulo do fármaco em tecidos saudáveis, diminuindo os efeitos adversos causados por medicamentos antineoplásicos (MELO, 2020).

O estudo de complexos metálicos para uso na quimioterapia teve grande impulso depois da descoberta das propriedades antitumorais do cis-diaminodicloroplatina –II, com nome comercial de cisplatina, na quimioterapia do câncer, que 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 (FONTES *et al.*, 2005).

O presente estudo objetivou apresentar a importância da nanotecnologia aplicada à cisplatina no tratamento e diagnóstico do câncer.



2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, cujo levantamento bibliográfico foi efetuado junto às bases de dados informatizadas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Bireme, Pubmed.

Os descritores “*câncer*”, “*nanoparticles associated with cisplatin*”, e “*cisplatin*” adotou-se artigos em língua portuguesa e inglesa. Além disso, a bula da cisplatina também foi usada para a realização desse artigo.

Como critério de exclusão para a realização dos resultados adotou-se artigos relacionando as nanopartículas com a cisplatina a partir de 2010.

3 RESULTADOS

Os artigos reportados na Tabela 1 trazem testes que foram realizados associando nanopartículas de diferentes materiais com a cisplatina. A nanotecnologia vem sendo aprimorado de acordo com os avanços da ciência, por isso ainda não há um conceito internacional consensual para o termo. Na área da saúde, a European Medicines Agency define a nanotecnologia como o uso de pequenas estruturas menores de 100 nanômetros de diâmetro que são projetadas para apresentar propriedades específicas (FRANTIESCOLI, 2013).



Tabela 1: Estudos relacionados a associação de nanopartículas a cisplatina

Autores/Título/Período	Linhagem celular	Nanopartícula	Resultados
Neto, B. R. S, et al. Nanotecnologia aplicada a entrega de fármacos para superação de obstáculos clínicos contra tumores. 2020.	B-16 F-10. (Melanoma Murino).	Magnetolipossomas	O método de viabilidade celular demonstrou que os magnetolipossomas diminuíram <i>in vitro</i> o IC ₅₀ da cisplatina padrão em 46%. Os resultados <i>in vivo</i> , realizados em camundongos diminuíram 52,9% da massa tumoral no tratamento com o magnetolipossomas em relação ao tratamento com cisplatina livre.
Neto, B. R. S, et al. Nanotecnologia aplicada a entrega de fármacos para superação de obstáculos clínicos contra tumores. 2020.	A 549. (Carcinoma de pulmão).	Imunolipossomas	Em ensaios de viabilidade celular os imunolipossomas diminuíram em 23,3% a massa tumoral <i>in vitro</i> . Com base nos resultados <i>in vivo</i> realizados em camundongos, obtivemos uma diminuição da massa tumoral em 25,1% nos animais tratados com os imunolipossomas em comparação ao tratamento Livre. Esse efeito de decrescimento tumoral foi obtido reduzindo 50% quantidade de fármaco.



Zhang G, Liu F, Jia E, Jia L, Zhang Y. Folate-modified, cisplatin-loaded lipid carries for cervical câncer chemotherapy 2015; 23:4, 1393-1397,	Linhagem Celular HeLa/ animal xenotransplantado.	Carreadores lipídicos funcionalizados com folato.	A formulação funcionalizada apresentou uma maior atividade antitumoral <i>in vitro</i> em relação ao fármaco livre com valores de IC ₅₀ três vezes menor ao usar a linhagem celular HeLa. Ensaio <i>in vivo</i> em animal xenotransplantado confirmaram uma maior atividade antitumoral da formulação funcionalizada que apresentou uma taxa de redução do tumor de 79,3%.
Zhao X, Pan J, Li W, Yang W, Qin L, Pan Y. Gold nanoparticles enhance cisplatin delivery and potentiate chemotherapy by decompressing colorectal cancer vessels. Int J Nanomedicine. 2018, 6207-6221.	SW620 (carcinoma colorretal).	Nanopartículas de ouro (AuNps).	Os resultados <i>in vitro</i> mostraram que AuNPs melhorou a entrega de cisplatina ao tumor SW620, mas não para o fígado ou rim, o que implica que apenas os tecidos tumorais foram direcionados pela estratégia de melhoria de entrega.
Chiani M, Milani T, Nemati M, Rezaeidian J, Ehsanbakhsh H, Ahmadi Z, Mazloomi. Anticancer Effect of Cisplatin-Loaded Poly (Butylcyanoacrylate) Nanoparticles on A172 Brain Cancer Cells Line. 2018, 303-309	A172 (gliomas).	Nanopartículas de polímero.	A cisplatina carregada por nanopartículas de polímero foi mais eficiente do que a droga livre. Nanopartículas poliméricas associadas à cisplatina podem liberar a droga gradualmente em comparação com a droga livre. Além disso, as nanopartículas poliméricas podem induzir apoptose precoce.



<p>Khan M, Madni A, Tahir N, Perveen F, Khan S, Jan N, Ali A, Farooq U. Co-Delivery of Curcumin and Cisplatin to Enhance Cytotoxicity of Cisplatin Using Lipid-Chitosan Hybrid Nanoparticles. 2020. 2207-2217</p>	<p>Células ovarianas.</p>	<p>Lipídio-polímero.</p>	<p>Estudos de viabilidade celular foram realizados. A liberação de cisplatina foi controlada e apenas 68% da cisplatina é liberada em 24 horas.</p>
<p>Miura, A. B. Incorporação de cisplatina na nanopartícula funcionalizada. 2016</p>	<p>V79 e B16F10 (melanoma murino).</p>	<p>Nanopartícula funcionalizada.</p>	<p>No teste de viabilidade foi possível observar que a cisplatina foi altamente tóxica com concentração abaixo de 39µg/mL, enquanto para a nanopartícula funcionalizada incorporada a cisplatina, a concentração aumenta de 2500 a 5000µg/mL, respectivamente.</p>
<p>Ling X, Tu J, Wang J, Shajii A, Kong N, Feng C, Zhang Y, Yu M, Xie T, Bharwani Z, Aljaeid B, Shi B, Tao W, Farokhzad O. Glutathione-Responsive Prodrug Nanoparticles for Effective Drug Delivery and Cancer Therapy. ACS Nano. 2019 Jan 22; 13(1): 357–370.</p>	<p>A2780 (carcinoma de ovário).</p>	<p>Nanopartículas composta de lipídio anfifílico-polietilenoglicol (NPs P6).</p>	<p>Após a injeção intravenosa de cisplatina em camundongos o fígado apresentou a maior concentração de <i>cis</i>-Pt, seguido por rim, plasma, baço, tumor, pulmão e coração, sugerindo toxicidade hepática e renal grave. No entanto, NPsP6 enriquecidas com cisplatina mostraram níveis de <i>cis</i>-Pt muito mais baixos no fígado e rim, os principais órgãos-alvo da cisplatina.</p>



<p>Zhang J, Miao L, Shutao G, Zhang Y, Zhang L, Satterlee A, Kim W, Huang L. Synergistic anti-tumor effects of combined gemcitabine and cisplatin nanoparticles in a stroma-rich bladder carcinoma model J Control Release. 2014 May 28; 0: 90–96.</p>	<p>T24 (carcinoma de bexiga).</p>	<p>(não foi especificada no artigo).</p>	<p>A associação de NP carregadas com cisplatina e NP carregadas com gencitabina exibiu os efeitos de morte mais eficazes e induziu uma quantidade 16,1 vezes maior de células apoptóticas em comparação com cisplatina e gencitabina livre. Estudo foi realizado por método de viabilidade.</p>
<p>Jiang Z, Chen B, Xia G, Wu Q, Zhang Y, Hong T, Zhang W, Cheng J, Gao F, Liu L, Li X, Wang X. The reversal effect of magnetic Fe₃O₄ nanoparticles loaded with cisplatin on SKOV3/DDP ovarian carcinoma cells. 2010; 4: 107–114.</p>	<p>A2780 (carcinoma de ovário).</p>	<p>Nanopartículas magnéticas (NPM) (Fe₃O₄).</p>	<p>NPM-Fe₃O₄ podem aumentar a concentração de cisplatina em carcinoma de ovário elevando o acúmulo do fármaco em células ovarianas resistentes, assim podendo reverter a resistência farmacológica das células tumorais.</p>



4 DISCUSSÃO

As nanopartículas possuem propriedades vantajosas associadas a fármacos, as nanopartículas além de não utilizarem reagentes tóxicos para o meio ambiente, são biodegradáveis, não-imunogênicos e biocompatíveis, protegendo os compostos encapsulados contra liberação imediata ou degradação.

As nanopartículas produzidas de materiais metálicos podem gerar espécies reativas de oxigênio, sendo facilmente moldadas e produzidas por Green Technolog®, podendo ser utilizadas com campos magnéticos, tanto para diagnóstico como para terapia.

Os resultados apresentados mostraram que a associação de nanopartículas com cisplatina é um grande avanço na terapia contra o câncer.

As nanopartículas associadas com a cisplatina apresentam maior atividade antitumoral, maior seletividade a célula tumoral, diminuir efeitos citotóxico em células saudáveis assim diminuindo os efeitos adversos além de controlam a liberação do fármaco.

Em um estudo realizado por Neto. *et al* 2020, foi associado nanopartículas lipídicas à óxido de ferro (Fe_3O_4) gerando magnetolipossomas carregados com cisplatina. Essas formulações foram testadas em linhagens B16-F10, (melanoma murinho), guiadas por campo magnético. O método XTT demonstrou que os magnetolipossomas *in vivo*, reduziram 52,9% da massa tumoral em relação ao tratamento com cisplatina livre.

No teste de viabilidade realizado por Miura, A. B 2016, demonstrou que a cisplatina livre foi altamente tóxica em concentrações abaixo de $39\mu\text{g/mL}$, já a associação do fármaco com nanopartículas funcionalizadas demonstrou que foi preciso concentrações entre 2500 a $5000\mu\text{g/mL}$ para ter efeito citotóxico em células saudáveis.

No estudo realizado por Zhang, G. *et al* 2015, observou que a cisplatina associada em nanopartículas lipídicas carregadas com folato reduziu seu IC_{50} três vezes comparada com a cisplatina livre em linhagem celular HeLa.

Em estudo realizado por Khan, M. *et al* 2020 produziu-se nanopartículas compostas por



lipídios e polímeros carregadas com cisplatina, no qual demonstrou em teste de viabilidade realizados em células tumorais ovarianas, que a liberação do fármaco foi controlada, e em 24 horas apenas 68% do fármaco tinha sido liberado da nanoestrutura.

Em outro estudo realizado por Jiang, Z. *et al* 2009 foi relatado que nanopartículas metálicas (Fe_3O_4), podem aumentar a concentração de cisplatina em carcinoma de ovário, podendo reverter a resistência farmacológica nas células tumorais.

Podemos observar nessa revisão que as nanopartículas são formadas por diferentes tipos de matérias podendo ser associadas a outras estruturas nos quais o dão especificidade, essas nanopartículas podem carregam quimioterápicos e outros tipos de fármacos, assim melhorando os efeitos terapêuticos e diminuindo os efeitos adversos causados pela droga.

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Nanotecnologia

O estudo em torno da nanotecnologia é recente, tendo seu marco inicial em 1959 quando o físico americano Richard Feynman afirmou que ao homem um dia seria possível manipular os átomos de forma a construir estruturas de dimensões nanométricas, desde que as leis naturais fossem mantidas, o que possibilitaria a construção de materiais inexistentes na natureza (SARGENTELLI; FERREIRA 2010).

A nanotecnologia é um ótimo exemplo de interface entre a medicina e a indústria, partículas em escalas nanométricas vêm se revelando cada vez mais eficaz para aperfeiçoar o tratamento e diagnóstico de várias doenças. Através dela é possível aumentar a eficiência farmacológica e diminuir os efeitos colaterais (SARGENTELLI; FERREIRA 2010).

A indústria farmacêutica, fazendo uso das inovações tecnológicas, utiliza a nanotecnologia e os nanomateriais para desenvolver fármacos dentro de um sistema chamado de liberação controlada (AZEVEDO, 2002; FAHNING; LOBÃO, 2011).



Fármacos de liberação controlada são todos aqueles que têm como objetivo fornecer uma dose terapêutica para um local do corpo predeterminado, e manter esta concentração desejada de modo controlado em velocidade e tempo apropriado, buscando também manter os níveis sanguíneos terapêuticos ótimos (e evitar, a níveis plasmáticos, a problemática da toxicidade e/ou doses tóxicas (AZEVEDO, 2002; FAHNING; LOBÃO, 2011). Desta forma, esse sistema permite que seja liberado gradativamente, a um ritmo ditado pelas necessidades do corpo, por um período específico de tratamento (FRANTIESCOLI, 2013).

6 NANOESTRUTURAS UTILIZADAS NA APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA A FÁRMACOS

6.1 Nanopartículas produzidas por metais

Os materiais magnéticos têm grande importância nesse processo, porque quando utilizados em escala nanométrica possuem propriedades interessantes, como a possibilidade de conduzi-las e mantê-las em local desejado dentro do corpo, apenas pela aplicação de um campo magnético externo (FRANCISQUINI, 2015).

Isso possibilita que essas nanopartículas possam ser monitoradas em células vivas tanto por ressonância magnética, quanto por imagem de fluorescência permitindo um acompanhamento não invasivo desses compostos dentro do organismo (MAMANI *et al.*, 2012).

As nanopartículas magnéticas podem ser empregadas no tratamento por hipertermia que responde a uma variação magnética em função do tempo, o que conduz a um efeito de transferência de energia do campo magnético excitante para as nanopartículas. Assim, as nanoestruturas conduzidas apenas para o local onde se encontra o tumor podem sofrer aquecimento, fazendo com que as células anormais sofram lise (SARGENTELLI; FERREIRA 2010).



6.1.1 Hipertermia magnética

A hipertermia começou no final da década de 1950, cujos primeiros resultados mostraram que partículas de óxido de ferro quando injetadas em nódulos cancerosos de cachorros provocavam aumento de temperatura ao serem submetidas a campos magnéticos alternados (CANCINO; MARANGONI; ZUCOLOTTO, 2014).

A hipertermia magnética é o procedimento utilizado para proporcionar o aumento de temperatura devido à aplicação de um campo magnético externo que gera interação de seus momentos magnéticos com um campo magnético alternado em nanopartículas magnéticas inseridas em tumores, com o objetivo de causar a lise de células cancerosas apenas pelo aumento da temperatura já que é conhecido o fato de que muitas linhagens de células neoplásicas são mais sensíveis quanto à morte celular do que células normais. (PRATA *et al*, 2017).

A eficiência do tratamento de neoplasias por hipertermia magnética depende basicamente de alguns fatores importantes, que são classificados como, vetorização, diagnóstico e tratamento (VERDE, 2012).

A vetorização é o procedimento no qual se introduzem, de forma sistêmica, nanopartículas magnéticas que podem ficar na região do tumor pelo efeito de retenção via aumento da permeabilidade. Geralmente acoplam-se anticorpos-peptídeos na superfície de nanopartículas, que aumentam a seletividade por células tumorais (PRATA *et al*, 2017).

O diagnóstico é feito por meio de uma técnica de imagem, visualizando a distribuição de nanopartículas no local alvo (PRATA *et al*, 2017).

O tratamento é um procedimento no qual ocorre uma geração de calor na região tumoral. Uma adequada troca de energia entre o campo magnético alternado e os momentos magnéticos das nanopartículas precisa ser obtida de forma eficiente para minimizar efeitos nocivos ao paciente, como o aquecimento não específico de órgãos por meio de correntes parasitas (ação de campo magnético alternado intenso). Também é fundamental que haja uma boa distribuição do calor na região alvo (VERDE, 2012).



6.2 Nanopartículas produzidas por lipídios

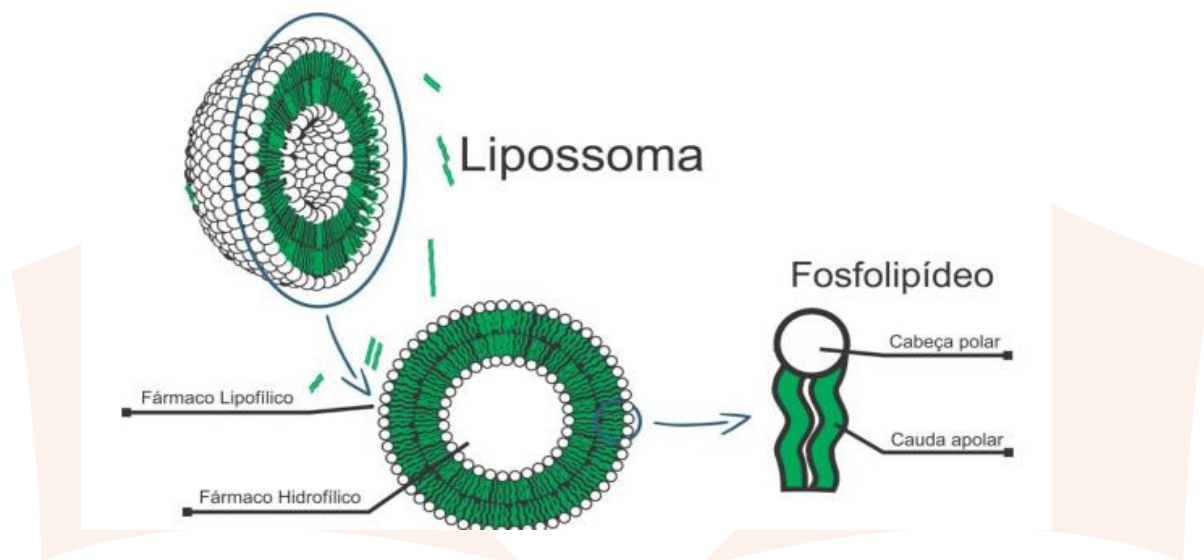
Em 1961, Alec Bagham durante um estudo de fosfolipídios e coagulação sanguínea descobriu os lipossomas. Tal estudo mostrou que quando os fosfolipídios se combinam com a água formam imediatamente uma esfera de bicamada. Isso ocorre porque enquanto uma ponta de cada molécula é solúvel em água, a outra é hidrofóbica. Desde então, eles têm sido ferramentas bastante versáteis, amplamente utilizadas como modelos de membranas celulares na biologia e bioquímica (BATISTA; CARVALHO; MAGALHÃES, 2007).

Lipossomas são vesículas esféricas de escala nanométrica, compostas por uma ou várias bicamadas fosfolipídicas concêntricas circundando uma fase aquosa interna (Figura 1) (MENON, *et al.* 2015; GAYOSO; MORENO, 2016).

Podem desempenhar a função de carreadores de fármacos, biomoléculas ou agentes de diagnóstico (CADENA *et al.*, 2013; GAYOSO; MORENO, 2016).



Figura 1: Estrutura de um lipossoma convencional.



Fonte: GAYOSO; MORENO, 2016

Apresentam-se como veículos de moléculas hidrofílicas (no interior da vesícula acuosa) ou moléculas lipofílicas (na bicamada de fosfolípidios), protegendo os compostos encapsulados contra uma variedade de ameaças que podem levar a liberação imediata ou degradação (KULKARN *et al*, 2011; GAYOSO; MORENO, 2016).

Os lípidos mais utilizados nas formulações de lipossomas são os que apresentam uma forma cilíndrica como as fosfatidilcolinas, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol e esfingomiéline, que tendem a formar uma bicamada estável em solução aquosa. As fosfatidilcolinas são as mais empregadas em estudos de formulação de lipossomas, pois apresentam grande estabilidade frente a variações de pH ou da concentração de sal no meio (BATISTA; CARVALHO; MAGALHÃES, 2007).

Esses nanocarreadores constituem um método alternativo para a administração de compostos tóxicos, fotossensíveis ou que apresentam baixa solubilidade na forma livre e têm mostrado a capacidade de melhorar a farmacocinética e farmacodinâmica das moléculas



encapsuladas. Além disso, são biodegradáveis, não-tóxicos, não-imunogênicos e biocompatíveis (SEBAALY *et al.* 2015; GAYOSO; MORENO, 2016).

As principais vias de administração dos lipossomas são: intravenosa, intraperitoneal e subcutânea. A principal desvantagem destas é a captura dos lipossomas pelo fígado e baço. A via oral é uma via de administração preferencial, mas a administração de lipossomas oralmente é dificultada pelas condições agressivas do trato gastrointestinal (baixo pH estomacal, presença de enzimas degradativas e ação detergente dos sais biliares no intestino) (KULKARN *et al.*, 2011; GAYOSO; MORENO, 2016).

7 CISPLATINA

O estudo de complexos metálicos para uso na quimioterapia teve grande impulso depois da descoberta das propriedades antitumorais do cis-diaminodichloroplatinum-II chamado de cisplatina, que é um dos compostos mais utilizados no tratamento do câncer hoje em dia (FONTES *et al.*, 2005).

A cisplatina foi o primeiro agente derivado da platina ao qual foi associada uma atividade antitumoral. Este agente foi sintetizado pela primeira vez por M. Peyrone, em 1844, porém, foi após o experimento de Barnett Rosenberg em 1969, na Universidade de Michigan, que seu potencial como agente antitumoral começou a ser observado (ESTEVES, 2012).

Naquela ocasião, Rosenberg demonstrou o efeito da eletricidade na inibição do crescimento da bactéria *Escherichia coli* através de eletrodos de platina submersos em solução condutora. Em seguida, tal efeito foi atribuído a um produto obtido da eletrólise da platina: a cisplatina. Após inúmeros ensaios em modelo animal e humano, a cisplatina foi aprovada para o tratamento do câncer de testículo e ovário nos Estados Unidos em 1978. Atualmente, é o agente de escolha para o tratamento de diversas neoplasias malignas, entre elas, câncer de testículo, ovário, pulmão, cabeça, pescoço e bexiga (FONTES *et al.*, 2005).

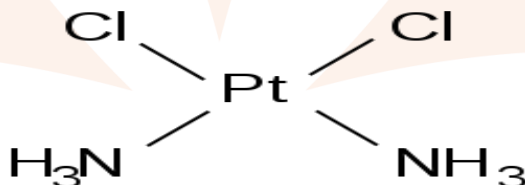
A partir desses resultados, uma série de complexos de platina foi sintetizada e submetida a



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*, dentre eles, o que apresentou maior atividade foi a cisplatina, que provocou a regressão total do tumor em 36 dias, em quanto seu isômero, transplatina, se mostrou inativo (NEVES; VARGAS, 2013).

A estrutura molecular da cisplatina Figura 2 é formada por um átomo de platina central rodeado por dois átomos de cloro e dois grupos de amônia em uma configuração *cis*. os outros compostos de platina se assemelham por possuir o núcleo de platina rodeado por grupamentos na posição *cis* (ESTEVES, 2012).

Figura 2 – Estrutura molecular da cisplatina



Fonte: ESTEVES, 2012.

7.1 Mecanismo de ação

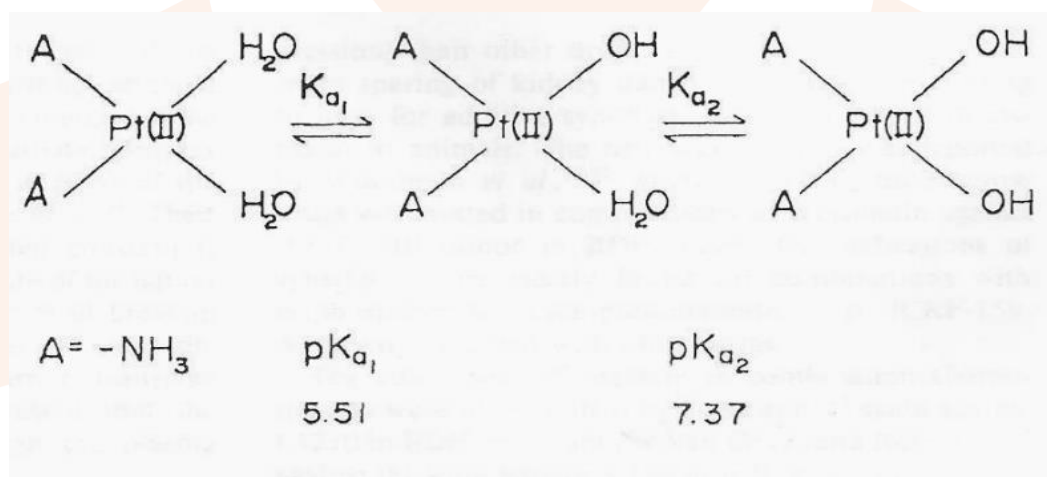
Atualmente, há um consenso de que o alvo principal da cisplatina é o DNA, macromolécula constituída por duas fitas, cada uma delas composta por uma sequência de nucleotídeos, os quais por sua vez são formados por três diferentes tipos de moléculas: um açúcar, um grupo fosfato e uma base nitrogenada. As bases nitrogenadas podem ser púricas (guanina e adenina) ou pirimídicas (citosina e timina) (FONTES *et al.*, 2005).

Estudos sobre o mecanismo de ação da cisplatina apontam que ao entrar na célula, este fármaco sofre sucessivas reações de hidrólise para formar as espécies, que reagem mais rapidamente com os alvos celulares (NEVES; VARGAS, 2011).



Fora da célula a alta concentração dos íons cloreto impede a hidrólise, enquanto que a baixa concentração de cloreto no meio intracelular favorece a formação das espécies hidrolisadas. Três possíveis espécies hidrolisadas da cisplatina são formadas (Figura 3) (NEVES; VARGAS, 2011).

Figura 3: Três espécies hidrolisadas de cisplatina

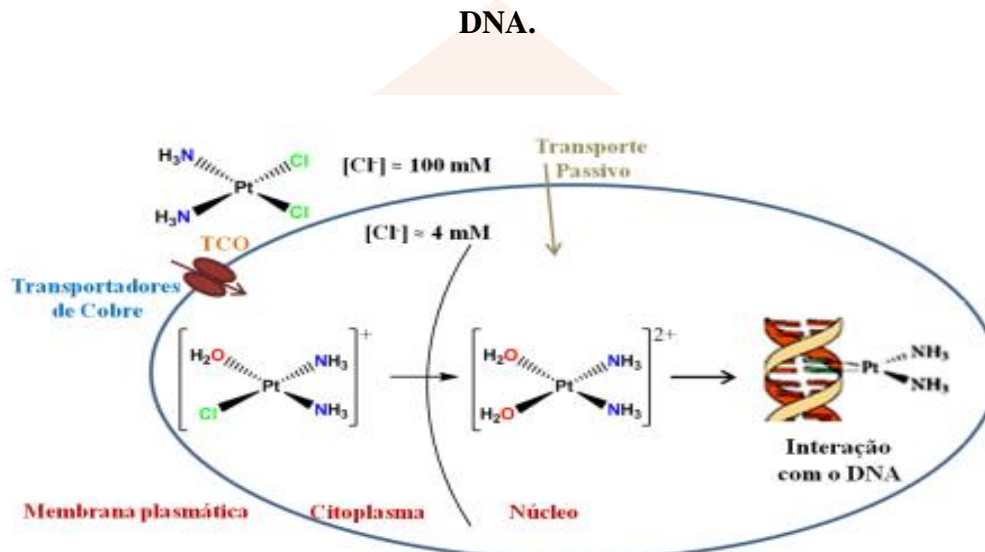


Fonte: VARGAS, 2013

Os mecanismos bioquímicos envolvidos na entrada da cisplatina no meio intracelular (Figura 4), ainda não estão totalmente esclarecidos, mas a difusão passiva foi por muito tempo considerado o principal modo pelo qual este composto atravessa a membrana celular. Estudos mais recentes apontam que a difusão ativa também faz parte desse processo, através da participação de transportadores de cobre e transportadores catiônicos orgânicos (NEVES; VARGAS, 2011).



Figura 4- Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula e sua ligação com o DNA.



Fonte: NEVES, 2011.

7.1.1 Interação da cisplatina com o DNA

A cisplatina pode reagir com muitos componentes celulares que tenham sítios nucleofílicos, tais como DNA, RNA, proteínas, membranas fosfolipídicas, microfilamentos citoesqueléticos e outras moléculas. Entretanto, é geralmente aceito que o alvo biológico da molécula hidrolisada de cisplatina seja primariamente o DNA. A cisplatina hidrolisada no meio intranuclear liga-se ao DNA, induzindo vários tipos de ligações DNA –*cis*-Pt cruzadas em uma mesma fita do ácido nucléico denominada de intrafita ou, entre duas fitas distintas, denominada de interfita (ESTEVEZ, 2012).

Apesar de que, teoricamente, a interação da cisplatina com o DNA poder ocorrer em qualquer posição onde haja pares de elétrons livres, as formações de adutos DNA- *cis*-Pt atribui citotoxicidade decorrente da ligação da cisplatina com o DNA (Figura 5), que ocorre principalmente através dos átomos N7 das purinas, que não estão envolvidos em ligações de hidrogênio intermoleculares. De fato, outros possíveis sítios de ligação ficam parcialmente impedidos de

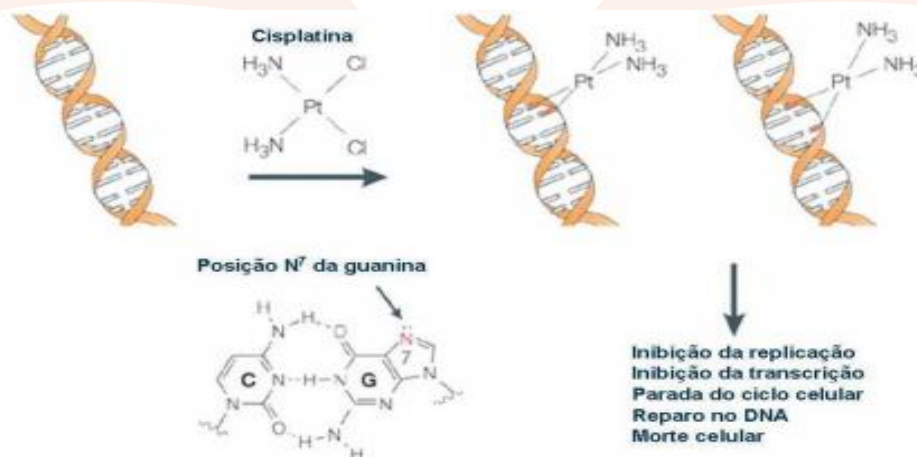


formarem ligações com a platina por estarem envolvidos com a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares (FONTES, 1996).

As interações resultam nas ligações cruzada intracadeias, 1,2-d(GpG) intrafita, que são adutos formados entre guaninas adjacentes, 1,2-d(ApG) intrafita que são adutos formados entre uma guanina e uma adenina adjacentes, ligações intercadeias que formam adutos ligados a duas cadeias da dupla hélice do DNA (OLIVEIRA, 2010).

Várias respostas celulares são causadas pelos adutos DNA- *cis*-Pt como: inibição da replicação celular, inibição de transcrição, parada do ciclo celular, reparo do DNA e apoptose (WANG, 2005; OLIVEIRA 2010).

Figura 5 – Formação e efeitos dos adutos da *cis*-Pt. O átomo de platina *cis*-Pt se liga-se covalentemente à posição N7 das purinas.



Fonte: OLIVEIRA, 2010.

Estudos *in vitro* verificaram que as ligações da cisplatina com o DNA formam entre 60-65% de adutos do tipo ligação cruzada intracadeias 1,2d-(GpG) e 20-25% do tipo ligações cruzadas intracadeias 1,2d-(ApG). Juntos, estes sendo responsáveis por 90% do total de adutos formados. Os outros 10% são formados por ligações cruzadas intercadeias e ligações cruzadas proteína –

DNA. (SIDDIK, 2002; GOMES, 2010).

8 ORIENTAÇÕES E PREPARO PARA O USO HOSPITALAR E CUIDADOS COM O PACIENTE.

8.1 Orientações

O procedimento de manipulação dos quimioterápicos (QT) deve ser realizado por um profissional farmacêutico, auxiliado por um profissional da área de saúde devidamente treinado (INCA, 2015).

A esterilidade do QT deverá ser garantida pela equipe responsável pela manipulação, para isso é necessário que o setor estabeleça um sistema de garantia de qualidade que incorpore as boas práticas de manipulação de medicamentos estéreis (INCA, 2015).

A rotina estabelecida no setor deve ser devidamente seguida para que se tenha total garantia que a manipulação do QT ocorreu de forma eficiente e segura, desde a chegada da prescrição até a chegada do QT no local onde será realizada a administração ao paciente, e de total responsabilidade do setor de manipulação (INCA, 2015).

A manipulação deve ser realizada em um local totalmente preparado, mediante material de proteção adequado como luvas, máscaras e vestimenta apropriada. Todos os dispositivos utilizados na manipulação do QT devem ser descartados em locais apropriados (RDC 220, 2004).

As medidas preventivas e cuidados devem ser adquiridos por todos os funcionários do setor para que não ocorra acidente relacionado ao QT. Caso ocorra contato com a pele, lavar com água corrente e sabão imediatamente (RDC 220, 2004)

Em caso de derramamento acidental, o acesso ao local deve ser restrito. O líquido derramado deve ser absorvido mediante toalhas absorventes próprias, e a área contaminada limpa com solução de hipoclorito de sódio 1%. O local deve ser lavado com bastante água. O material utilizado deve ser descartado em local apropriado coberto sem sacos plásticos duplo devidamente



rotulado próprios para o descarte (INCA, 2015).

8.1.1 Preparo da cisplatina

A cisplatina interage com o alumínio formando um precipitado negro. Não utilizar agulhas, seringas, cateteres ou equipos de administração IV que contenham partes de alumínio que possam entrar em contato com o medicamento na sua preparação, diluição ou administração (NETO *et al.*, 2013).

A cisplatina deve ser administrada em solução intravenosa contendo pelo menos 0,3% de NaCl. Essa quantidade de íons cloreto é essencial para a manutenção da estabilidade da cisplatina na solução intravenosa. A droga deve ser diluída em solução fisiológica a 0,9% ou em 1/2 a 1/3 de solução fisiológica com solução glicosada a 5%. (ANDRADE, 2014). A cisplatina pode ser administrada por infusão de 1mg/min (BULA ACCORD, 2018).

8.1.2 Cuidados com o paciente

Os pacientes devem ser adequadamente hidratados antes e após a administração de cisplatina, para assegurar o fluxo urinário adequado e minimizar a nefrotoxicidade. A hidratação pode ser obtida com 2 litros de solução NaCl a 0,9% ou solução glico-fisiológica. Se uma hidratação vigorosa for insuficiente para manter uma diurese adequada, um diurético osmótico pode ser administrado (BULA ACCORD, 2018).

Não administrar novo ciclo de cisplatina até que a creatinina sérica seja inferior a 1,5mg/dL ou a ureia esteja abaixo de 25mg/dL e os elementos circulantes do sangue estejam em níveis aceitáveis (plaquetas maior ou igual a 100.000/mm³ e leucócitos maior ou igual a 4.000/mm³) (NEVES; VARGAS, 2011).

A administração da cisplatina tem sido associada a desequilíbrios eletrolíticos, incluindo hipomagnesemia sintomática. Portanto, o monitoramento dos eletrólitos séricos deve ocorrer antes, durante e após cada ciclo de cisplatina (BULA ACCORD, 2018).



Doses subsequentes de cisplatina não devem ser administradas até que uma análise áudio métrica indique que a acuidade auditiva esteja dentro dos limites normais (NEVES; VARGAS, 2011).

9 TOXICIDADE

Apesar do sucesso inicial no tratamento do câncer através da cisplatina, em especial contra o testicular e de ovário, a observação das manifestações de reações adversas em pacientes tratados com a droga tornou-se uma preocupação, já na década de 70, quando ainda estava sendo testada. Esse fato fez com que seu uso fosse limitado a doses que ficavam em torno de 20 a 30 mg/m², que poderiam garantir um efeito terapêutico satisfatório reduzindo a toxicidade. Há relatos na literatura de vários efeitos adversos causados pela cisplatina como, por exemplo, nefrotoxicidade, ototoxicidade, alterações hematológicas e gastrintestinais, distúrbios eletrolíticos, entre outros (ALMEIDA; FONTES, 1996). Nesta revisão foi relato sobre a nefrotoxicidade e a ototoxicidade.

9.1 Nefrotoxicidade

A toxicidade renal aguda, que foi altamente frequente no passado e representava a principal toxicidade limitante da dose da cisplatina, foi consideravelmente reduzida com o uso das infusões em 6 a 8 horas, assim como pela hidratação intravenosa concomitante e diurese forçada. A toxicidade renal tem sido notada em 28 a 36% dos pacientes tratados com uma dose única de 50 mg/m² (BULA ACCORD, 2018).

No entanto, a toxicidade cumulativa permanece como um problema e pode ser grave. A insuficiência renal, associada com dano tubular, pode ser notada durante a segunda semana após uma única dose e se manifesta pelo aumento da creatinina sérica, ureia sérica, ácido úrico sérico e a diminuição no clearance da creatinina. A insuficiência renal é geralmente leve a moderada e reversível em doses habituais do fármaco, entretanto, altas ou repetidas doses de cisplatina podem



aumentar a gravidade e a duração da disfunção renal e podem causar insuficiência renal irreversível. Podem ocorrer hiperuricemia, particularmente quando são administradas doses superiores a 50 mg/m^2 . Os níveis séricos máximos de ácido úrico ocorrem de 3 a 5 dias após a administração de cisplatina. Pode-se administrar alopurinol para uma redução eficaz dos níveis de ácido úrico (BULA PFIZER, 2010).

9.1.1 Ototoxicidade

A cisplatina, por ser uma droga ototóxica, pode alterar total ou parcialmente a função coclear e/ou vestibular, por lesar estruturas sensoriais da orelha interna, principalmente pelo comprometimento das células ciliadas externas (HYPPOLITO *et al.*, 2003).

Distúrbios no labirinto podem ocorrer causando zumbido unilateral ou bilateral, com ou sem perda da audição, em aproximadamente 10% dos pacientes tratados com cisplatina e é geralmente reversível. Os danos do sistema auditivo são dose-dependentes e cumulativos e foram relatados com mais frequência em crianças e idosos (MOTA *et al.*, 2007).

A ototoxicidade pode ser acentuada com irradiação craniana prévia ou simultânea e pode estar relacionada ao pico de concentração plasmática de cisplatina. As doses de cisplatina suficientes para causar alterações dos limiares auditivos variam na literatura de 200 mg/m^2 a 300 mg/m^2 (HYPPOLITO *et al.*, 2003).

Diversos estudos vêm sendo realizados no intuito de descobrir drogas que associadas à cisplatina possam evitar ou diminuir seus efeitos tóxicos, sem diminuir sua eficácia farmacológica, foram testados como por exemplo, os agonistas da adenosina, extrato de ginko biloba, amifostina e vitamina E. A função auditiva deve ser controlada cuidadosamente antes e durante o tratamento (MOTA *et al.*, 2007).



10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cisplatina é um fármaco de suma importância no tratamento de vários tipos de câncer. Por ser um quimioterápico apresenta efeitos adversos no qual acabam comprometendo a qualidade de vida do paciente. Medidas pré e pós administração são tomadas para conseguir diminuir os efeitos adversos. A nanotecnologia vem para revolucionar o tratamento do câncer de maneira a reduzir os efeitos adversos de forma significativa para o paciente. Dos 10 estudos coletados em base de dados seguras e relatados nessa revisão envolvendo a associação de nanopartículas com a cisplatina, os resultados encontrados foram realizados *in vitro* e animais, todos mostraram resultados positivos no tratamento e diagnóstico do câncer.



REFERÊNCIAS

NETO, B. R. S. *et al.* **Difusão do conhecimento através das diferentes áreas da medicina.** 4, ed. Paraná. Atenas Editora.33-34. 2020.Disponível em: <https://www.finersistemas.com/atenaeditora/index.php/admin/api/artigoPDF/30401> Acesso em: 25 de abr. 2021.

ZHANG, G *et al.* **Folate-modified, cisplatin-loaded lipid carries for cervical cancerchemotherapy.** Drug Delivery. 23(4):1393-7. 2015.Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165422/> Acesso em: 20 de mai. 2021.

MIURA, B. A. **incorporação da cisplatina na nanopartícula funcionalizada.** 16º congresso nacional de iniciação científica.2016. Disponível em: <http://conic-semesp.org.br/anais/files/2016/trabalho-1000023240.pdf>Acesso em: 15 de mai.2021

KHAN, M. M. *et al.* **Co-Delivery of Curcumin and Cisplatin to Enhance Cytotoxicity of Cisplatin Using Lipid-Chitosan Hybrid Nanoparticles.** Int J Nanomedicine15: 2207–2217. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7125308/> Acesso em 22 de mai. 2021.

CHIANE, M. *et al.* **Anticancer Effect of Cisplatin-Loaded Poly (Butylcyanoacrylate) Nanoparticles on A172 Brain Cancer Cells Line.** Asian Pac J Cancer Prev.20(1): 303–309. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485583/> Acesso em: 23 de mai. 2021.

ZHAO, X. *et al.* **Gold nanoparticles enhance cisplatin delivery and potentiate chemotherapy by decompressing colorectal cancer vessels.** Int J Nanomedicine. 13: 6207–6221. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6188185/> Acesso em: 23 de mai. 2021.

LING, X.*et al.* **Glutathione-Responsive Prodrug Nanoparticles for Effective Drug Delivery and Cancer Therapy.** ACS Nano.13(1): 357–370. 2019 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049173/> Acesso em: 20 de mai. 2021.

ZHANG, J. *et al.* **Synergistic anti-tumor effects of combined gemcitabine and cisplatin nanoparticles in a stroma-rich bladder carcinoma model.** J Control Release.28; 0: 90–96.2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4009696/> Acesso em: 15 de mai.2021



JIANG, Z. *et al.* **The reversal effect of magnetic Fe₃O₄ nanoparticles loaded with cisplatin on SKOV3/DDP ovarian carcinoma cells.** Int J Nanomedicine. v. 4, p. 107–114, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720746/> Acesso em: 26 de mai. 2021.

COSTA, A. M.; SILVA, V. V. **Estratégias nanotecnológicas para diagnóstico e tratamento do câncer.** revista saúde e meio ambiente resma. v, 5 n. 2, p. 1-13. Três lagoas, 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/4137> Acesso em: 15 jun. 2020.

WAKIUCHI, J. *et al.* **A quimioterapia sob a ótica da pessoa com câncer: uma análise estrutural. Texto & Contexto Enfermagem.** v. 28, p. 1-13. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/sNYBdP58PxzFcJNfRfVh5Bx/?lang=pt&format=pdf> Acesso em: 13 de mai. 2020.

MELO, R. *et al.* **As nanopartículas como ferramenta biológica; uma revisão exploratória.** Research, societyanddevelopment. 9(7): 1-18, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/341559438_As_nanopartículas_como_ferramentas_biológicas_uma_revisão_exploratória Acesso em: 2 jul. 2020.

FONTES *et al.* **A química inorgânica na terapia do câncer.** São Paulo. Cadernos temáticos de química nova na escola. n, 6, 2005. Disponível em: <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/06/a05.pdf> Acesso em: 10 jul. 2020.

VIEIRA, D.B.; GAMARRA, L. F. **Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer.** Einstein. 14(1):99-103. São Paulo, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/eins/v14n1/pt_1679-4508-eins-14-1-0099.pdf Acesso em: 23 set. 2020.

FRANTIESCOLI, A. *et al.* **Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos.** Quím. Nova. 36 (10): 1520-1526. São Paulo, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/56df7PWHsLXXb8sJ9m7LBqj/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 29 de mar. 2021.

BATISTA, M. C; CARVALHO, C. M. B; MAGALHÃES, N. S. S. **Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** v. 43, n. 2, p. 168-179. Recife, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n2/02.pdf> Acesso em 24 de set. 2020.

SARGENTELLI, A; FERREIRA, P. **Nanopartículas magnéticas: o cobalto.** Eclética Química. 35 (4): 153 - 163. São Paulo, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eq/a/Xb9ySBTQVxskDGQDbyJfHPj/?lang=pt> Acesso em 10 de mar. 2021.



MAMANI, J. B. *et al.* **Monitoramento in vivo por imagem por ressonância magnética de células C6 de glioma marcadas com nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro.** Einstein. 10(2):164-170. São Paulo, 2012 Disponível em:

https://www.scielo.br/pdf/eins/v10n2/pt_a09v10n2.pdf Acesso em 15 de set. 2020

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. **Complexos de Platina (II) na Terapia do Câncer.** Rev. Virtual Quim. 3(3), 196-209. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em:

<http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/v3n3a05.pdf> Acesso em: 23 set. 2020.

PRATA, S. M. *et al.* **Nanoncologia: tratamento de tumores malignos com nanopartículas.**

Ciências biológicas e de saúde Unit- Sergipe. v. 4, n. 1, p. 67-76. Aracaju, 2017. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/3598#:~:text=A%20utiliza%C3%A7%C3%A3o%20da%20nanotecnologia%20para,sem%20afetar%20as%20c%C3%A9lulas%20normais> Acesso em: 23 set. 2020.

VERDE, L. E. **Hipertermia magnética em nanopartículas: da instrumentação biomédica in vitro ao estudo das propriedades magneto-térmicas de diferentes ferritas.** Goiânia, 2012.

Disponível em: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/7/o/2012_Tese_Ediron_Lima_Verde.pdf Acesso em: 21 de mar. 2021.

FAHNING, B. M; LOBÃO, E. B. **Nanotecnologia aplicada a fármacos.** Vitória, 2011.

Disponível em: <https://www.ucv.edu.br/fotos/files/06.pdf> Acesso em: 14 de set. 2021

GAYOSO, C. G; MORENO, A. I. **lipossomas e nanopartículas no tratamento de patologias do sistema nervoso central.** Recife. 2016. Disponível

em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/34159/1/TESE%20Lina%20Clara%20Gayoso%20e%20Almeida%20Ibiapina%20Moreno.pdf> Acesso em: 18 de mai. 2021.

CANCINO, J; MARANGONI, V. S; ZUCOLOTTTO, V. **Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações.** Quim. Nova. v, 37 n. 3, p. 521-526. São Paulo, 2014.

Disponível

em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/dcxWV4RTSSjxDK3SsbdR8rR/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 21 jan. 2021.

LOPES, J. C.; TORRES, M. L. **Utilização de Nanopartículas no Tratamento do Câncer: aspectos gerais, mecanismos de ação antineoplásicos e aplicabilidades tumorais.** Revista brasileira de cancerologia.; 65(4): e-13400. Fortaleza, 2019. Disponível em:

<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/400> Acesso em: 21 jan. 2021.

ESTEVEVES, F. L. **Investigação teórica do mecanismo de ação de compostos binucleares de**



platina (II). Juiz de Fora, 2012. Disponível em:

<https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/2048/1/lucasfagundesesteves.pdf> Acesso em 23 de nov. 2020

FONTES, A. P. S; ALMEIDA, S. G. **Compostos de platina em quimioterapia do câncer.**

Química Nova, 20(4) .São Paulo, 1996 Disponível

em:https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040421997000400010 Acesso em: 15 de fev. 2021.

OLIVEIRA, R. M. P. **Determinação estrutural e estudo da estereoespecificidade de compostos de paládio II.** São Carlos.

2010. Disponível em:<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75132/tde-19102010-101135/pt-br.php> Acesso em: 15 de fev. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA).

Exposição ao risco químico na central de quimioterapia: conceitos e deveres. Rio de Janeiro.

2015. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/coleciona-sus/2015/33697/33697-1505.pdf> Acesso em: 25 de abr. 2021.

HYPPOLITO, M. G. *et al.* **Ototoxicidade da cisplatina e otoproteção pelo extrato de ginkgo biloba às células ciliadas externas: estudo anatômico e eletrofisiológico.** v. 69, n. 4, p. 504-511. São Paulo. 2003. Disponível

em:[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003472992003000400011#:~:text=A%20Cisplatina%20C3%A9%20uma%20potente,freq%C3%BC%C3%AAncias%20\(4KHz%2038KHz\)](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003472992003000400011#:~:text=A%20Cisplatina%20C3%A9%20uma%20potente,freq%C3%BC%C3%AAncias%20(4KHz%2038KHz)). Acesso em: 18 de mai. 2021.

RESOLUÇÃO RDC Nº 220 DE 21 DE SETEMBRO DE 2004. **Regulamento técnico de funcionamento para os serviços de terapia antineoplásica.** Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/rdc0220_21_09_2004.html Acesso em 15 de abr. 2021.

NETO, M. C. *et al.* **Guia de protocolos e medicamentos para tratamento em oncologia e hematologia.** Hospital Albert Einstein. São Paulo. 2013. Disponível em:

https://medicallsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-e-protocolos/Documents/Guia_Oncologia_Einstein_2013.pdf Acesso em: 12 de abr.2021.

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA. **Fauldcispla.** v. 11-14, p. 1-3 São Paulo 2014. Disponível em:

https://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/12/Fauldcispla-versa%C2%A6%C3%A2o-11_paciente.pdf Acesso em: 21 de abr. 2021.



ACCORD FARMACÊUTICA LTDA. **Cisplatina**. São Paulo. 2018. Disponível em:
<https://accordfarma.com.br/produto/cisplatina/> Acesso em: 11 de abr.2021.

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA. **Platistine**. São Paulo. 2010. Disponível em:
<https://www.sausedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/platistinecs.pdf> Acesso em: 24 de abr. 2021.

MOTA, L. A. A. *et al.* **Ototoxicidade da cisplatina: série de casos**. RevAssocMedBras 2007; 53(4): 370-373 São Paulo. 2007. Disponível em:
https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302007000400026#:~:text=A%20cisplatina%2C%20por%20ser%20uma,c%3%A9lulas%20ciliadas%20externas3%2D4.
Acesso em: 25 de abr. 2021.

