

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO CIÊNCIAS BÁSICAS DA VIDA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**Matheus Viana Costa**

**CISPLATINA: UM EXEMPLO DE METALOFÁRMACO INORGÂNICO**

Governador Valadares

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Costa, Matheus Viana.

Cisplatina: Um exemplo de metalofármaco inorgânico / Matheus Viana Costa. -- 2024.

31 f.

Orientador: Jeferson Gomes da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2024.

1. Cisplatina . 2. Metalofármacos. 3. Atividade antitumoral. I. Silva, Jeferson Gomes da, orient. II. Título.

**Matheus Viana Costa**

**CISPLATINA: UM EXEMPLO DE METALOFÁRMACO INORGÂNICO**

Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso para graduação em Farmácia do Instituto de Ciência da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares como requisito parcial à conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Jeferson Gomes da Silva

Governador Valadares

2024

**Matheus Viana Costa**

**CISPLATINA: UM EXEMPLO DE METALOFÁRMACO INORGÂNICO**

Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso para graduação em Farmácia do Instituto de Ciência da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares como requisito parcial à conclusão do curso.

Aprovado em 26 de agosto de 2024

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Jeferson Gomes da Silva - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

MSc. Ana Maria dos Santos Moreira  
Universidade Federal de Juiz de Fora

MSc. Bolívar Ralison Amaro  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho à minha família, meus amigos, minha namorada Beatriz Luz e ao meu orientador, sem eles não seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, familiares, namorada, amigos e orientador que me deram todo suporte necessário para a realização desse trabalho. Em especial, queria agradecer a oportunidade de viver a faculdade de forma plena, com equilíbrio e respeito aos meus amigos e professores. Faria tudo da mesma maneira, caso fosse necessário.

Agradeço por aqueles que não estão mais presentes fisicamente, em especial a minha madrinha Rita e meu avô Pardal, faria de tudo para que estivessem aqui vendo nossa conquista, vocês são fonte de muita saudade e inspiração. Vocês estarão presentes nas minhas memórias.

## RESUMO

O uso de metais em tratamento esteve sempre presente nas civilizações antigas, porém com o desenvolvimento das ciências médicas, o entendimento da toxicidade associada aos mesmos impactou na diminuição do desenvolvimento de formulações metálicas. Contudo, é inegável o efeito terapêutico de metalofármacos, sendo a cisplatina um dos principais representantes desse grupo, senão o mais importante. A descoberta da atividade antitumoral da cisplatina é um marco da Química Inorgânica Medicinal e seu uso, associado com a melhoria do prognóstico em tratamentos de tumores sólidos, aumentou significativamente a sobrevida e a taxa de regressão desses tipos de câncer. Os estudos sobre esse metalofármaco são extensos, vários artigos de revisão e testes clínicos são encontrados na literatura. Portanto, a motivação do presente trabalho/artigo não é fornecer uma revisão sistemática sobre a cisplatina, mas trazer uma abordagem voltada para alunos de períodos iniciais do curso de farmácia. Por este escopo, foi sugerido a confecção de um artigo para publicação na revista Química Nova na escola, a ser incluído na seção “Atualidades em Química”, tendo em vista que a formação de profissionais farmacêuticos ainda tem suas bases fundamentadas nesta ciência. A abordagem, além de trazer relatos históricos, foca de uma forma bem simples na parte farmacológica da atividade da cisplatina, explicando conceitos de todas as partes da farmacocinética e farmacodinâmica desse complexo metálico.

Palavras-chave: Cisplatina, Metalofármacos, Atividade antitumoral

## ABSTRACT

The use of metals in treatment has always been present in ancient civilizations, but with the development of medical sciences, understanding the toxicity associated with them has impacted the reduction in the development of metallic formulations. Nevertheless, the therapeutic effect of metallodrugs is undeniable, with cisplatin being one of the main representatives of this group, if not the most important. The discovery of cisplatin's antitumor activity is a milestone in Medicinal Inorganic Chemistry, and its use combined with the improvement in prognosis for solid tumor treatments, has significantly increased survival rates and regression rates for these types of cancers. Research on this metallodrug is extensive, with numerous review articles and clinical trials available in the literature. Therefore, the motivation for this work/article is not to provide a systematic review of cisplatin, but to offer an approach tailored to students in the early stages of their pharmacy undergraduate studies.. For this scope, it is suggested to prepare an article for publication in the journal *Química Nova na Escola*, to be included in the “Atualidades em Química” section, given that the training of pharmaceutical professionals still has its foundations rooted in this science. In addition to providing historical accounts, the approach focuses in a very simple way on the pharmacological aspects of cisplatin activity, explaining concepts of all parts of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of this metallic complex.

**Keywords:** Cisplatin, Metallodrugs, Antitumor activity



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Curvas dose-resposta para metais essenciais (A) e não-essenciais (B).....	15
Figura 2	– Representação estrutural do complexo <i>cis</i> -diclorodiaminoplatina(II), a cisplatina.....	16
Figura 3	– Imagem obtida por Barnett Rosenberg em relação ao efeito da corrente elétrica sobre o crescimento da bactéria <i>Escherichia coli</i> . (A) Crescimento normal para <i>E. coli</i> . (B) Aparecimento dos filamentos bacterianos após a geração da cisplatina <i>in situ</i> .....	17
Figura 4	– Esquema proposto por King <i>et al.</i> para a distribuição da cisplatina pela corrente sanguínea no organismo.....	19
Figura 5	– Esquema para a distribuição, metabolismo e mecanismo da ação da cisplatina em tecidos.....	20
Figura 6	– Representação esquemática do efeito nefrotóxico causada após a administração de cisplatina.....	24

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

EPR – Efeito de Permeabilidade e Retenção (*Enhanced Permeability and Retention*)

Ctr1 – Transportador de Cobre 1 (*Copper Transporter 1*)

DNA – Ácido Desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic Acid*)

RNA – Ácido Ribonucleico (*Ribonucleic Acid*)

rRNA – RNA ribossômico (*ribosomal RNA*)

mRNA – RNA mensageiro (*messenger RNA*)

GSH – Glutathiona (*Glutathione*)

HMG – Proteína do Grupo de Alta Mobilidade (*High Mobility Group*)

HMGB1 – Proteína 1 do Grupo de Alta Mobilidade B (*High Mobility Group Box 1*)

NER – Reparo de Nucleotídeos Excisional (*Nucleotide Excision Repair*)

p53 – Proteína Tumoral 53

MAPK – Proteína Quinase Ativada por Mitógenos (*Mitogen-Activated Protein Kinase*)

p21 – Proteína Inibidora do Ciclo Celular 21 (*Cyclin-dependent kinase inhibitor 1*)

CDKs – Quinases Dependentes de Ciclina (*Cyclin-Dependent Kinases*)

G1/S – Ponto de Controle G1/S

G2/M – Ponto de Controle G2/M

GADD45 – Proteína de Resposta ao Estresse do Gene de Morte Celular 45 (*Growth Arrest and DNA Damage-inducible 45*)

BAX – Proteína Apoptótica Associada ao Bcl-2 (*Bcl-2-associated X protein*)

PUMA – Proteína de Morte Induzida por p53 (*p53 Upregulated Modulator of Apoptosis*)

NOXA – *Pro-apoptotic member of the Bcl-2 protein family*

ERK – Quinase Extracelular Regulada por Sinal (*Extracellular Signal-Regulated Kinase*)

JNK – Quinase Jun N-terminal (*c-Jun N-terminal Kinase*)

P38 MAPK – Quinase de Mitógenos Ativada por p38 (*p38 Mitogen-Activated Protein Kinase*)

c-abl – Proteína Quinase ABL (*Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1*)

EROs– Espécies Reativas de Oxigênio

TNF  $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral Alfa (*Tumor Necrosis Factor Alpha*)

## SUMÁRIO

<b>Folho de rosto do artigo .....</b>	<b>12</b>
<b>Título do artigo e resumo.....</b>	<b>12</b>
<b>Preâmbulo .....</b>	<b>13</b>
<b>A descoberta casual do potencial farmacológico da cisplatina e seu uso como metalofármaco .....</b>	<b>15</b>
<b>Entendendo a farmacodinâmica e farmacocinética deste composto .....</b>	<b>17</b>
<b>Herança deixada por essa descoberta.....</b>	<b>23</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>25</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>30</b>

## CISPLATINA: UM EXEMPLO DE METALOFÁRMACO INORGÂNICO

Matheus Viana Costa <sup>a</sup> e Jeferson Gomes Da Silva <sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, 87020-900 Governador Valadares  
– MG, Brasil

---

( ) Manuscrito com material complementar

( x ) Manuscrito sem material complementar

---

\*e-mail: jefersongomes.silva@ufjf.br

### RESUMO

A descoberta da cisplatina é um exemplo inspirador de como a investigação científica pode gerar soluções inovadoras para problemas de saúde pública. Este composto é um fármaco puramente inorgânico, por não conter nenhuma ligação C-H. Sua descoberta, assim como de outros fármacos, é um exemplo de serendipidade e da perseverança durante o estudo de novos compostos como potencial terapêutica. O objetivo deste trabalho é oferecer uma visão abrangente do papel da cisplatina no tratamento oncológico, mas focado nas características farmacológicas deste fármaco. O sucesso da cisplatina impulsionou o desenvolvimento de novos metalofármacos, contribuindo para uma mudança na visão corrente do que seria um fármaco e fortalecendo a Química Inorgânica Medicinal.

Palavras-chave: cisplatina, metalofármacos, atividade antitumoral

### ABSTRACT

The discovery of cisplatin is an inspiring example of how scientific research can generate innovative solutions for public health issues. This compound is a purely inorganic drug, as it does not contain any C-H bonds. Like that of other drugs, its discovery is an example of serendipity and perseverance in studying new compounds for therapeutic potential. The aim of this work is to provide a comprehensive overview of cisplatin's role in cancer treatment, with a focus on the pharmacological characteristics of this drug. The success of cisplatin has driven

the development of new metallodrugs, contributing to a shift in the current perception of what constitutes a drug and strengthening Medicinal Inorganic Chemistry.

keywords: cisplatin, metallodrugs, antitumor activity

## **Preâmbulo**

As necessidades fisiológicas são as mais básicas do ser humano, contudo, para que ocorresse o desenvolvimento da sociedade foi importante observar o papel da promoção à saúde na manutenção e estabilização da espécie. Existem vários relatos históricos do uso de formulações, como chás, infusões e emplastros na promoção da saúde, como exemplo temos o Papiro Ebers que, datado de cerca de 1550 a.C, é um dos mais importantes tratados médicos do Antigo Egito (Cyril, 1997). Este documento apresenta informações que abrangem diversas áreas da medicina, incluindo doenças do sistema digestivo, respiratório, da pele, dos olhos, ginecológicas e traumáticas, além de conter uma grande gama de tratamentos, cirurgias e terapias que eram usados, como por exemplo o uso de plantas medicinais e procedimentos para a remoção de tumores (Ebbell, 1937). Contudo, o desenvolvimento do conhecimento aplicado à medicina foi por muito tempo limitado por questões ideológicas e/ou religiosas.

Com estabelecimento do método científico, os conhecimentos adquiridos no estudo das ciências naturais propiciaram um ambiente adequado para compreensão das enfermidades e o seu tratamento. Hoje existe uma concepção clara sobre muitas estratégias para promoção da saúde, sendo uma delas o uso de medicamentos. Os fármacos modernos são substâncias químicas que atuam em um alvo biológico, causando assim um efeito terapêutico desejado. Os fármacos podem ser moléculas naturais, sintéticas ou obtidas através de engenharia química (Rang *et al.*, 2016). Inegavelmente, a maioria dos fármacos disponíveis no mercado são moléculas orgânicas, por apresentarem uma maior gama de interações bioquímicas específicas que promovem sua maior seletividade e eficácia. Já os compostos inorgânicos se apresentam mais instáveis em condições fisiológicas e trazem mais problemas associados a toxicidade (Brunton *et al.*, 2018).

Durante o desenvolvimento de novos fármacos é importante que sejam avaliados tanto o aspecto farmacodinâmico, associado à ação terapêutica do fármaco, quanto os aspectos farmacocinéticos, associados à administração, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade do fármaco. Dentre eles, a toxicidade é um dos fatores que mais tem causado preocupação. Segundo Brunton *et al.* (2018), a toxicidade é definida como a capacidade inerente de uma substância química causar efeitos nocivos à saúde de um organismo vivo. Esse efeito é modulado por diversos fatores interligados, como a dose administrada, a via de administração,

as propriedades físico-químicas da substância, as características individuais do paciente e as interações medicamentosas que podem ocorrer. Essas informações corroboram com a visão de Paracelso (1493-1541), um renomado médico e filósofo suíço do século XVI, de que a diferença entre um fármaco e veneno é a dose administrada (Wexler e Hayes, 2019).

Apesar da menor frequência, o uso de metais na medicina apresenta um grande potencial terapêutico (Medici *et al.*, 2015). Como exemplo de fármacos cuja ação é devida a presença de metais temos: os sais de antimônio, usados para tratamentos de leishmaniose (Vianna, 1912); os sais de lítio, para tratamento de bipolaridade e depressão resistente a outros tratamentos (Alda, 2015); o nitroprussiato de sódio usado em casos de emergência para redução rápida da pressão arterial e durante cirurgias (Friederich e Butterworth, 1995); e a auranofina, composto organometálico composto de ouro, usado no tratamento de artrite reumatoide (Yamashita, 2021). Um dos principais problemas observados para esses compostos reside na dificuldade de controlar a biodisponibilidade e o direcionamento dos fármacos metálicos. A falta de especificidade pode levar à acumulação em tecidos saudáveis, causando danos celulares e disfunções sistêmicas, e, portanto, efeitos tóxicos (Peres e Cunha Jr, 2013). Esse comportamento fica evidente na comparação entre as curvas dose-resposta para os elementos traços considerados essenciais e não-essenciais (Figura 1), onde para os não-essenciais, a depender da sua concentração no meio biológico apresentará nenhum efeito ou, simplesmente, tóxicos. Nesse caso, formulações contendo metais podem apresentar uma pequena “janela” terapêutica, bem como existe um risco em um desequilíbrio da homeostase de outros elementos.

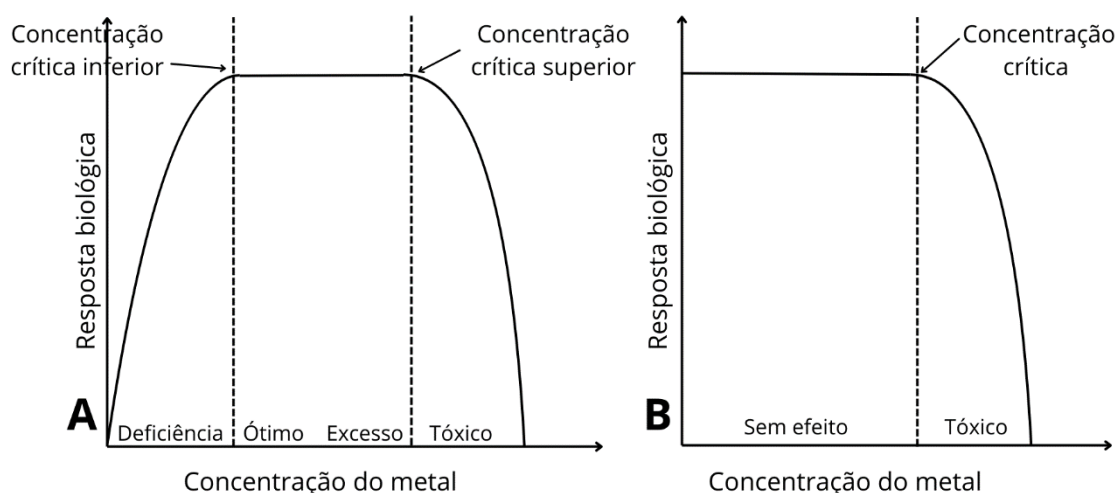


Figura 1. Curvas dose-resposta para metais essenciais (A) e não-essenciais (B). Fonte: Adaptado de Alloway e Ayres (1997).

Contudo, o fármaco inorgânico de maior destaque por seu potencial terapêutico, é sem dúvida, a cisplatina (Figura 2), *cis*-diclorodiaminoplatina(II). Este composto revolucionou o tratamento de câncer na década de 60 e continua sendo um dos principais tratamentos utilizados até hoje. Mesmo que conhecidos os problemas associados com a toxicidade elevada em tratamentos mais longos, diversos efeitos adversos que ocorrem, como a nefrotoxicidade, ototoxicidade e reações gastrointestinais, como vômitos e enjoos.

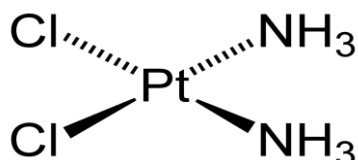


Figura 2. Representação estrutural do complexo *cis*-diclorodiaminoplatina(II), a cisplatina.

A cisplatina, cuja fórmula é  $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$  e possui uma massa molar de 300,1 g/mol, é um complexo metálico com dois ligantes aminas e dois ligantes cloretos, sendo que esses pares estão orientados na configuração *cis* (mesmo lado) em torno do átomo de platina. Este complexo possui, portanto, quatro ligações químicas e dois pares de elétrons livres, o que se deve à natureza do átomo de platina, totalizando seis nuvens eletrônicas. A geometria do complexo é quadrada planar. Essa disposição reduz a possibilidade de repulsão eletrônica entre os átomos ligados ao elemento central (Werner, 1893). Devido à ausência de ligações com átomos de carbono, isso torna essa molécula um exemplo de fármaco puramente inorgânico.

### **A descoberta casual do potencial farmacológico da cisplatina e seu uso como metalofármaco**

O primeiro relato da síntese de cisplatina é o de Michele Peyrone (1813-1883) em 1845, durante a realização de reações entre o cloreto de platina e a amônia que levou a formação deste composto, denominado como cloreto de Peyrone (Kauffman *et al.*, 2010). Em 1893, Alfred Werner em seu estudo sobre a química de coordenação de metais conseguiu comprovar a geometria e estrutura da cisplatina, o que possibilitou posteriormente uma melhor compreensão da reatividade da molécula. (Barry e Sadler, 2014).

Durante os estudos de Barnett Rosenberg (1965) e seus colegas na Universidade de Michigan na década de 1960 sobre o efeito de correntes elétricas no crescimento da bactéria *Escherichia coli* foi observado que a presença de eletrodos de platina em um meio nutriente com cloreto de amônio inibia o crescimento bacteriano e induzia a formação de filamentos



bacterianos alongados sem divisão celular (Figura 3). Esses pesquisadores descobriram que durante esse processo eram liberados os compostos de platina e após uma série de experimentos identificaram a cisplatina como a principal responsável pela atividade antibacteriana.

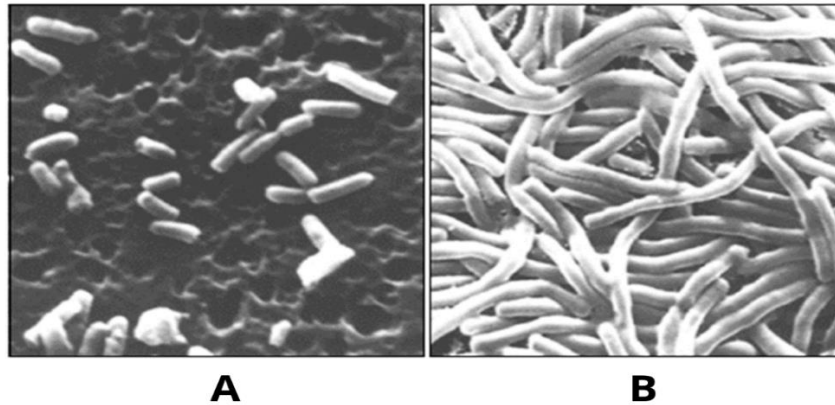


Figura 3. Imagem obtida por Barnett Rosenberg em relação ao efeito da corrente elétrica sobre o crescimento da bactéria *Escherichia coli*. (A) Crescimento normal para *E. coli*. (B) Aparecimento dos filamentos bacterianos após a geração da cisplatina *in situ*. Fonte: Adaptada de Trosko e Kang (2012).

Em 1969, Rosenberg *et al.* (1969) demonstraram que compostos de platina, entre eles a cisplatina, inibiram sarcoma 180 e leucemia L1210 em ratos, sugerindo pela primeira vez que esses compostos como uma nova classe de agentes antitumorais. Após anos de pesquisa rigorosa e testes clínicos, a cisplatina finalmente recebeu aprovação para uso em humanos em 1978. Essa conquista histórica representou um marco na luta contra o câncer, especialmente no tratamento do câncer de próstata, que antes apresentava altos índices de mortalidade (Higby *et al.*, 1974). Essa descoberta lançou as bases para a exploração do potencial antitumoral da cisplatina e seus derivados.

O êxito da cisplatina no tratamento do câncer de próstata impulsionou seu uso em diversos outros tipos de tumores, como câncer esofágico, colorretal, pulmonar, linfoma e melanoma. Sua efetividade no tratamento de alguns tumores sólidos é bem documentada na literatura, como no tratamento do câncer de testículo, onde as taxas de cura com cisplatina podem ultrapassar 90% em estágios iniciais (King *et al.*, 2022); no câncer de pulmão de não pequenas células, onde a sua combinação com outros quimioterápicos pode aumentar a sobrevida de 10 a 12 meses em estágios avançados (Schiller *et al.*, 2002); e no câncer de ovário, a mediana da sobrevida após tratamento é de 3 a 4 anos para doença avançada (Ozols *et al.*,

2003). Sua eficácia e versatilidade a tornaram um dos pilares da quimioterapia moderna, salvando milhões de vidas ao redor do mundo.

Cabe ressaltar ainda que o uso de cisplatina é mais comum e efetivo em terapias e associações com outros fármacos ou tratamentos, como a radioterapia. Em estudo de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células em estágio III, já foi relatada a chance de aproximadamente 30% na regressão tumoral após receberem o tratamento com cisplatina combinada com gemcitabina (Scagliotti *et al.*, 2008). Em pacientes com câncer de pulmão, as taxas de resposta ao tratamento combinado de cisplatina e paclitaxel podem variar de 20% a 30% (Rapp *et al.*, 1984). Enquanto que em pacientes com câncer de ovário em estágios III e IV esses valores podem ultrapassar 70% com tratamento cisplatina e paclitaxel, e cerca de 60% com o uso de cisplatina e ciclofosfamida (Ozols *et al.*, 2003). Além disso, a combinação de cisplatina e radioterapia é amplamente utilizada no tratamento de diversos tipos de câncer, como tumores de cabeça e pescoço, câncer de colo de útero e alguns tipos de câncer de pulmão. Essas terapias maximizam a destruição das células tumorais, podendo reduzir o tamanho do tumor e melhorar as chances de cura, especialmente quando a cirurgia é inviável (Brockstein e Everett, 2004).

### **Entendendo a farmacodinâmica e farmacocinética deste composto.**

Assim como em outros fármacos, a biodisponibilidade da cisplatina é afetada por sua forma de administração. Ela é administrada principalmente por via intravenosa, mas em alguns casos, como no tratamento de pacientes com câncer do ovário, poderia ser administrado por via intraperitoneal (Coccolini *et al.*, 2015). Seu uso oral é inviável por ser metabolizada no estômago devido a protonação dos grupos aminas em meio ácido, o que causa a destruição do complexo. O composto é dissolvido em solução salina (0,9%) ou glicosada (5%) e a sua administração por via intravenosa no paciente ocorre por meio de uma infusão lenta (contínua ou intermitente) em dosagens que variam de acordo com o tipo de tumor entre 50 a 100 mg/m<sup>2</sup> que podem durar de 6 a 8 horas, sendo que o seu tempo de meia-vida no organismo é de aproximadamente 20 a 30 minutos (FDA, 2015).

No estudo de King *et al.* (1986) foi proposto um modelo farmacocinético para a distribuição da cisplatina em alguns mamíferos, entre eles humanos. Neste trabalho foi apresentado um diagrama de fluxo da cisplatina no sistema circulatório no organismo (Figura 4). É importante notar que a cisplatina não atravessa a barreira hematoencefálica, portanto, os efeitos no sistema nervoso são pouco relatados, apresentando baixa toxicidade a esses tecidos (BC Cancer, 2019). No processo de distribuição, a cisplatina se liga a várias proteínas

plasmáticas, tais como as albuminas, transferrinas e as gamaglobulinas, sendo que 90% das proteínas estão ligadas ao fármaco após três horas de infusão (FDA, 2015). Isso contribui para a diminuição da eficácia da cisplatina e justifica seu curto tempo de meia-vida e sua nefrotoxicidade.

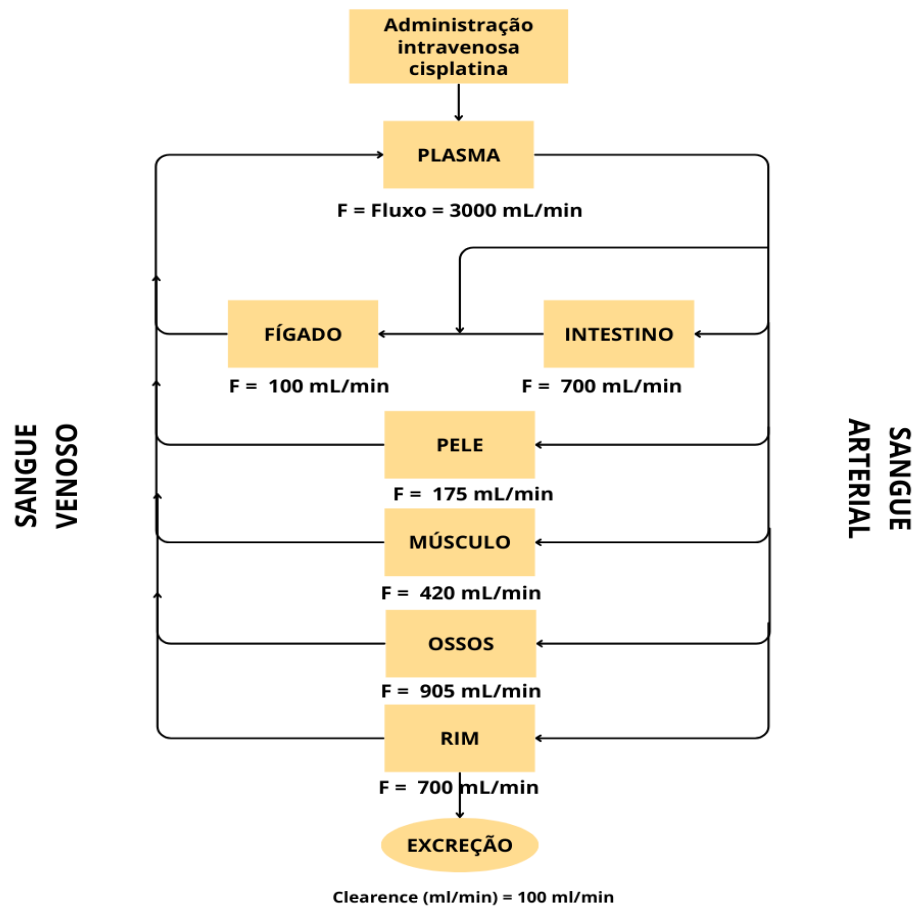


Figura 4. Esquema proposto por King *et al.* para a distribuição da cisplatina pela corrente sanguínea no organismo. Fonte: Adaptado de King *et al.* (1986).

A vascularização aumenta em torno de tumores sólidos contribui com o aumento da permeabilidade e retenção, o que facilita a acumulação seletiva de agentes terapêuticos nesses tecidos. Esse fenômeno é designado como efeito de permeabilidade e retenção aprimorado (EPR), sendo um dos princípios fundamentais que orientam o desenvolvimento de terapias baseadas em nanopartículas e outras formas de administração de fármacos em oncologia (Kalyane *et al.*, 2019).

Na figura 5 está apresentado o que ocorre com a cisplatina durante a sua entrada no tecido alvo. A sua passagem do meio extracelular (corrente sanguínea) para o meio intracelular ocorre principalmente por difusão passiva. Estudos apontam ainda que o transporte dessa

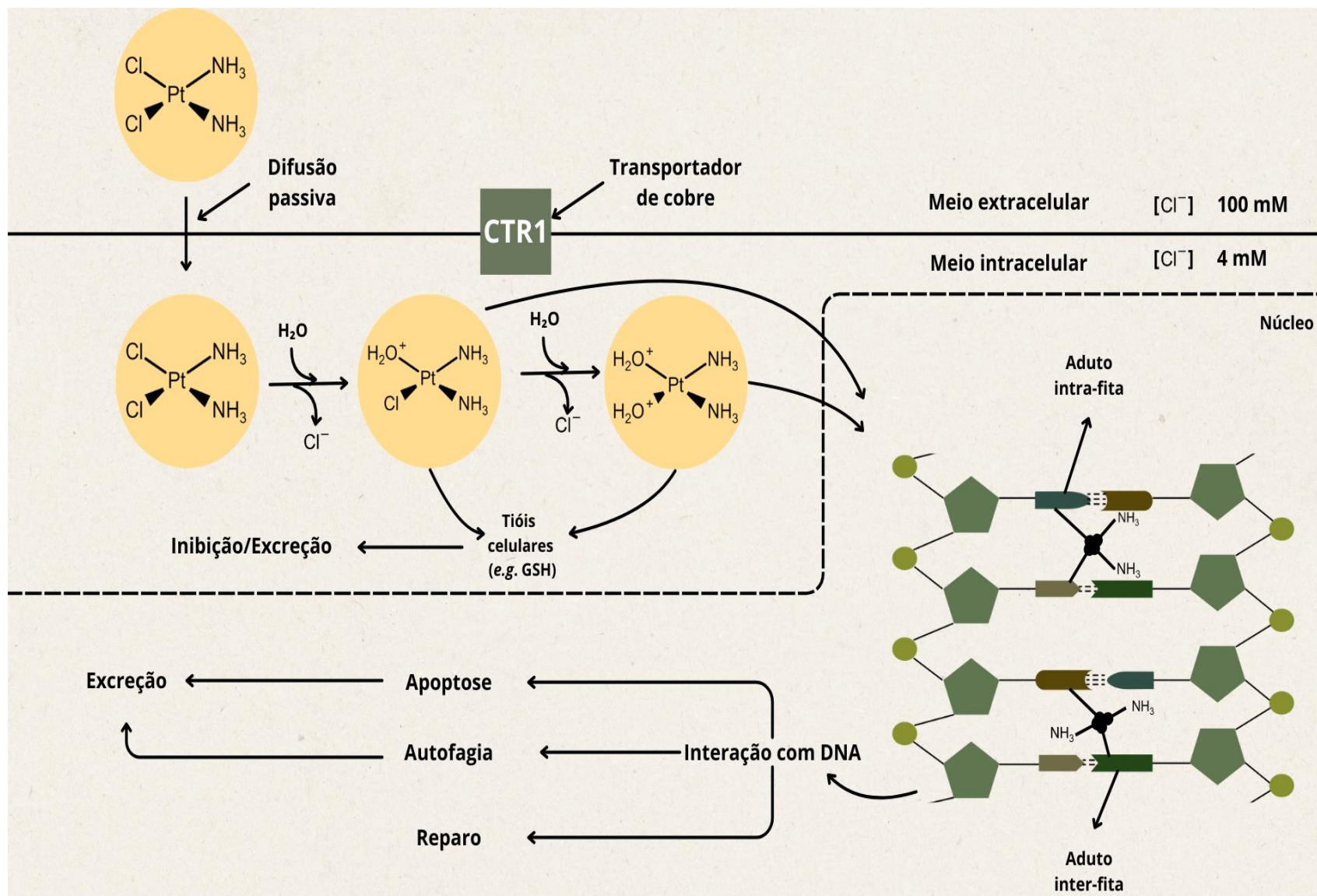


Figura 5. Esquema para a distribuição, metabolismo e mecanismo da ação da cisplatina em tecidos.

molécula poderia ocorrer por meio de transportadores de cobre, como o Ctr1 (Safaei e Howell, 2005). Com essa passagem ocorre uma significativa alteração na concentração de íons cloreto no meio, saindo de 100 mM para 4 mM (Cepeda *et al.*, 2007). Considerando o caráter reversível das ligações da cisplatina, isso favorece a troca de ligantes cloretos por moléculas de água, formando aquacomplexos catiônicos. Esses compostos apresentam maior afinidade para formar ligações em porções nucleofílicas do DNA, RNA e de outras proteínas, como tióis celulares que são proteínas contendo cisteína, metionina e histidina (Kartalou e Essigmann, 2001). Deste modo, apenas cerca de 10% da cisplatina intracelular consegue realizar ligações com o DNA (Liang *et al.*, 2014). A interação da cisplatina com o RNA, pode interferir na síntese proteica e afetar a tradução do mRNA e a função do rRNA, o que contribui para seus efeitos citotóxicos. A interação com a glutatona (GSH) leva a formação de complexos menos tóxicos e mais facilmente excretados, levando à resistência ao tratamento. Células tumorais aumentam a produção de glutatona em resposta ao estresse oxidativo induzido pela cisplatina, diminuindo sua eficácia (Townsend e Tew, 2003).

Após a entrada no núcleo, os aquacomplexos se ligam aos DNA formando adutos com ligações intra-fita e inter-fita, ou mesmo a associação desses adutos com outras proteínas. Os adutos intra-fita são formados quando a cisplatina se liga a duas purinas adjacentes na mesma fita de DNA, a ligação com o DNA irá ocorrer no nitrogênio na sétima posição (N7) da guanina, esse nitrogênio em questão se encontra mais acessível e apresenta características mais nucleofílicas. As outras possíveis ligações podem ser a 1,2-interfita e a ligação cruzada 1,3-intrafita (Pinto e Lippard, 1985). Os adutos inter-fita no DNA que se ligam a bases de guanina localizadas em fitas opostas da hélice do DNA. Sendo assim, a formação desses adutos envolve a ligação covalente entre os átomos de nitrogênio na posição N7 das guaninas em fitas complementares (Jamieson e Lippard, 1999). Estudos realizados *in vitro* demonstram que a ligação da cisplatina ao DNA ocorre 65% na forma intrafita 1,2-d(GpG), 25% na forma intrafita 1,2-d(ApG), 5-10% na forma intrafita 1,3-d(Gp-NpG) e 2% na forma interfita (G\*pC)/d(G\*pC) (Fichtinger *et al.*, 1985). A formação desses adutos foi confirmada por dados de cristalografia (Messori e Merlino, 2016)

Os adutos formados distorcem significativamente a hélice dupla do DNA, criando uma curvatura que afeta sua estrutura global, expondo assim o sulco menor, que irá possuir maior afinidade para ligações com diversas classes de proteínas intranucleares, tais como as proteínas de alta mobilidade (HMGs), proteínas de reparo, fatores de transcrição e fatores de replicação celular. HMGB1, uma proteína da família das HMGs, reconhece o DNA danificado pela cisplatina, modulando assim um mecanismo de reparação por remoção de trechos danificados

do DNA, que ocorre pela função da NER (*nucleotide excision repair*). A ação da HMGB1 está associada com as vias de sinalização da p53 e MAPK, entre outros. A ativação desses caminhos acarreta em recombinação genética, ativação do mecanismo de supressão de tumores e reparação (Swanson, 2002).

Em resposta a potenciais danos ao DNA, a proteína p53 é ativada. Esse processo é mediado por quinases como ATM e ATR, que fosforilam a p53, estabilizando-a e evitando sua degradação. Uma vez ativada, p53 atua como um fator de transcrição, promovendo a expressão de genes que causam a parada do ciclo celular, como p21. O p21 inibe ciclinas dependentes de quinases (CDKs), bloqueando a progressão do ciclo celular nas fases G1/S e G2/M. Esse mecanismo fornece à célula o tempo necessário para reparar o DNA danificado antes de continuar a divisão celular. Além de regular a parada do ciclo celular, p53 também controla a expressão de genes envolvidos no reparo do DNA, como GADD45, que participa da reparação de bases danificadas e na manutenção da estabilidade genômica. Este processo é essencial para a sobrevivência celular após a exposição à cisplatina, permitindo a correção dos danos causados pelos adutos cisplatina-DNA. No entanto, se o dano ao DNA for severo e irreparável, p53 pode induzir a apoptose, um processo de morte celular programada. Ela faz isso ativando genes pró-apoptóticos como BAX, PUMA e NOXA, que promovem a permeabilização da membrana mitocondrial, resultando na liberação de citocromo c e na ativação de caspases, levando à morte celular. A capacidade de p53 de induzir apoptose e senescência celular é crucial para eliminar células com danos genômicos extensivos, prevenindo a proliferação de células potencialmente cancerígenas (Wang e Lippard, 2005).

A via MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) é uma via de sinalização fundamental que regula diversos processos celulares, incluindo proliferação, diferenciação e resposta ao estresse. A cisplatina pode ativar várias cascatas de sinalização dentro da via MAPK, como as cascatas ERK (*Extracellular Signal-Regulated Kinase*), JNK (*c-Jun N-terminal Kinase*) e p38 MAPK. A ativação de JNK e p38 MAPK pela cisplatina está frequentemente associada à indução de apoptose. A JNK, por exemplo, pode promover a apoptose ao fosforilar e ativar proteínas pró-apoptóticas (Olson e Hallahan, 2004).

A via c-abl é outra via de sinalização envolvida na resposta à cisplatina. A proteína c-abl é uma tirosina-quinase que pode ser ativada em resposta a danos no DNA. A ativação de c-abl pela cisplatina leva à fosforilação de várias proteínas alvo que estão envolvidas na regulação do ciclo celular e apoptose. Estudos sugerem que a c-abl pode promover a apoptose em resposta ao tratamento com cisplatina, aumentando a eficácia do fármaco (Machuy *et al.*, 2004).

Por fim, a cisplatina após ativar a via intrínseca de apoptose, promove alterações no equilíbrio entre proteínas pró-apoptóticas e anti-apoptóticas na mitocôndria, o que resulta na liberação de citocromo c para o citoplasma. O citocromo c se associa a um complexo que ativa a caspase-9, ativando outras caspases executoras, como a caspase-3 e a caspase-7, responsáveis pela apoptose, degradando proteínas essenciais e fragmentando o DNA (Zhang *et al.*, 2008).

Além de promover a apoptose, outros mecanismos de morte celular possíveis de serem ativados são a necrose e a autofagia. Na necrose, a cisplatina estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) nas células. Essas EROs incluem superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila, que são altamente reativos e causam danos celulares significativos. O aumento de EROs resulta em estresse oxidativo que causa danos críticos a componentes celulares essenciais, como lipídios, proteínas e DNA que resultam em disfunção celular e morte por necrose (Xu *et al.*, 2017). O estresse oxidativo provoca disfunção mitocondrial e ativa vias inflamatórias que liberam enzimas lisossomais que degradam componentes celulares essenciais, aumentando a necrose (Deavall *et al.*, 2012) A autofagia é um processo celular essencial para a manutenção da homeostase, envolvendo a degradação e reciclagem de componentes celulares danificados ou desnecessários. Este mecanismo é crucial para a saúde celular e pode influenciar a resposta a tratamentos como a quimioterapia. A cisplatina pode induzir e inibir a autofagia, a inibição quando as células se encontram muito danificadas e sofrem apoptose e a indução que pode resultar em resistência ao medicamento, visto que a célula consegue persistir e proliferar (Yang *et al.*, 2024).

Quanto a resistência, ela pode estar associada com a desativação do fármaco por proteínas e peptídeos contendo enxofre no plasma, aumento de efluxo celular da cisplatina ou mecanismos para reduzir a entrada do fármaco, e aumento na capacidade de reparar o DNA danificado. Alterações genéticas também podem afetar a forma como as células lidam com a cisplatina, bem como mudanças no microambiente do tumor e na regulação da morte celular programada podem contribuir para a resistência (Brozovic, 2017).

A excreção da cisplatina e seus metabólitos ocorre principalmente pela urina com cerca de 25-35% da dose administrada é eliminada na urina nas primeiras 24 horas. Apesar da meia-vida plasmática ser curta, aproximadamente 30 minutos, a eliminação completa do organismo pode durar até 5 dias (FDA, 2015). Isso ressalta a importância da hidratação para diminuição da sobrecarga renal. Contudo, este órgão acumula altas concentrações deste metal, fazendo com que a nefrotoxicidade seja um dos principais efeitos adversos associados a esse tratamento.

A nefrotoxicidade da cisplatina ocorre devido à morte de células tubulares, tanto por mecanismo de necrose quanto apoptose (Figura 6). Na necrose, o dano tecidual é causado pelo

estresse oxidativo oriundo da administração do fármaco, leva ao recrutamento de fatores de necrose tumoral ( $\text{TNF-}\alpha$ ) em resposta ao processo inflamatório. Na apoptose ocorre a ativação tanto da via intrínseca, com desativação mitocôndria, quanto da via extrínseca, com a ativação das caspases (Pabla e Dong, 2008). Outro efeito adverso relatado é a ototoxicidade, que se deve ao acúmulo do fármaco na cóclea, levando também a dano tecidual pela geração de EROs. Além disso, a cisplatina pode causar mielossupressão, por causar danos às células progenitoras na medula óssea, resultando em uma diminuição na produção de células sanguíneas, quadros de anemia, aumento do risco de infecções, além de náuseas e vômitos severos (Trendowski *et al.*, 2019).

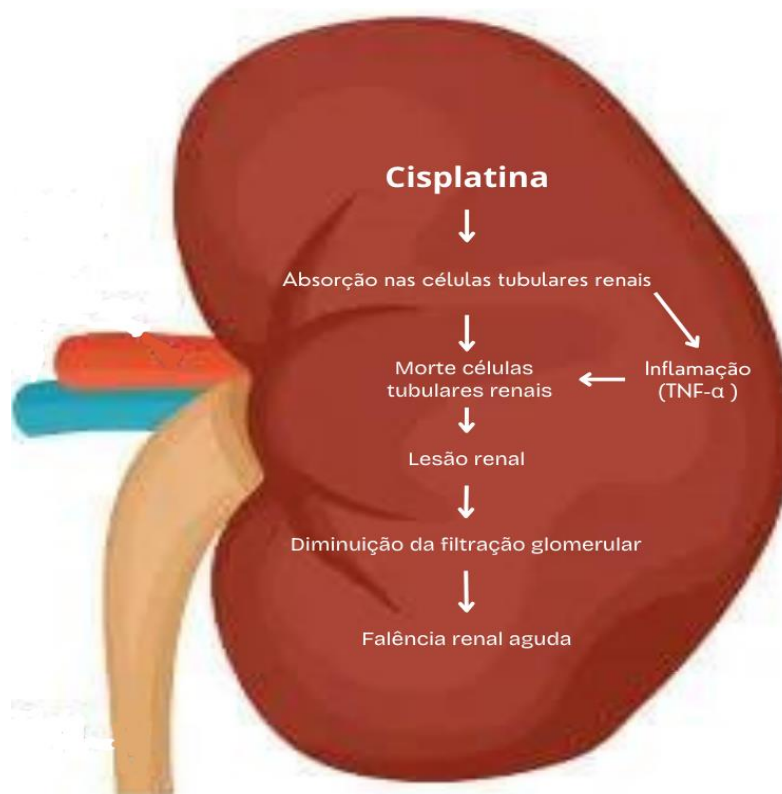


Figura 6. Representação esquemática do efeito nefrotóxico causada após a administração de cisplatina.

### **Herança deixada por essa descoberta**

A partir do conhecimento gerado pela compreensão da estrutura e mecanismo de ação da cisplatina, as pesquisas na área da Química Inorgânica Medicinal têm buscado compreender as interações entre metais e biomoléculas, possibilitando a criação de novos análogos e derivados da cisplatina. Novos compostos, como a carboplatina e a oxaliplatina, que são agentes



alquilantes que atuam da mesma maneira que a cisplatina nas células, com menos toxicidade e menor incidência de resistência (Kelland, 2007).

Além de impulsionar o desenvolvimento de novos compostos metálicos com potencial antitumoral, como os complexos de rutênio, Ru-NAMI (Nikolaou e Silva, 2018); compostos orgânicos com capacidade quelante, como a triapina que atua em combinação com a gencitabina em câncer de pulmão de células não pequenas (Traynor *et al.*, 2010), e trazer notáveis contribuições para o desenvolvimento e entendimento de radiofármacos baseados em metais.

## REFERÊNCIAS

ALDA, M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Molecular Psychiatry*, v. 20, n. 6, p. 661-670, 2015.

ALLOWAY, B. e AYRES, D. C. *Chemical principles of environmental pollution*. Boca Raton: CRC Press, 1997.

BARRY, N. P. E. e SADLER, P. J. 100 years of metal coordination chemistry: from Alfred Werner to anticancer metallodrugs. *Pure and Applied Chemistry*, v. 86, n. 12, p. 1897-1910, 2014.

BC CANCER Drug Manual. *Cisplatin*. BC Cancer Agency, 2019. Disponível em: [http://www.bccancer.bc.ca/drug-databasesite/Drug%20Index/Cisplatin\\_monograph.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-databasesite/Drug%20Index/Cisplatin_monograph.pdf)  
Acesso em: 12 ago. 2024.

BROCKSTEIN, B. e EVERETT, E. V. Concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Seminars in oncology*, v. 31, n. 6, p. 786-793, 2004.

BROZOVIC, A. The relationship between platinum drug resistance and epithelial-mesenchymal transition. *Archives of Toxicology*, v. 91, n. 2, p. 605-619, 2017.

BRUNTON, L. L.; CHAWLA, R.; KNOLLE, B.; PEETERS, M. e TREVER, M. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.

CEPEDA, V.; FUERTES, M. A.; CASTILLA, J.; ALONSO, C.; QUEVEDO, C. e PÉREZ, J. M. Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, v. 7, n. 1, p. 3-18, 2007.

COCCOLINI, F.; CAMPANATI, L.; CATENA, F.; CENI, V.; CERESOLI, M.; JIMENEZ, C. J.; LOTTI, M.; MAGNONE, S.; NAPOLI, J.; ROSSETTI, D.; DE IACO, P.; FRIGERIO, L.; PINNA, A.; RUNNEBAUM, I. e ANSALONI, L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *Journal of Gynecologic Oncology*, v. 26, n. 1, p. 54-61, 2015.

CYRIL, B. P. *Ancient Egyptian medicine: the Papyrus Ebers*. Chicago, Ill.: Ares, 1991.

DEAVALL, D. G.; MARTIN, E. A.; HORNER, J. M. e ROBERTS, R. Drug-induced oxidative stress and toxicity. *Journal of Toxicology*, v. 2012, 2012.

EBBELL, B. *The Papyrus Ebers: The Greatest Egyptian Medical Document*. London: Humphrey Milford, 1937. 135 p.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. CISplatin injection. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/018057s083lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/018057s083lbl.pdf) acesso em 12 agosto de 2024

FICHTINGER-SCHEPMAN, A. M. J.; VAN DER VEER, J. L.; DEN HARTOG, J. H. J.; LOHMAN, P. H. M. e REEDIJK, J. Adducts of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantitation. *Biochemistry*, v. 24, n. 3, p. 707-713, 1985.

FRIEDERICH, J. A. e BUTTERWORTH, J. F. Sodium Nitroprusside: Twenty Years and Counting. *Anesthesia & Analgesia*, v. 81, n. 1, p. 152-162, 1995.

HIGBY, D. J.; WALLACE JR, H. J.; ALBERT, D. J. e HOLLAND, J. F. Diaminodichloroplatinum: a phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer*, v. 33, n. 5, p. 1219-1225, 1974.

JAMIESON, E. R. e LIPPARD, S. J. Structure, recognition, and processing of cisplatin–DNA adducts. *Chemical Reviews*, v. 99, n. 9, p. 2467-2498, 1999.

KALYANE, D.; RAVAL, N.; MAHESHWARI, R.; TAMBE, V.; KALIA, K. e TEKADE, R. K. Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): Nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer. *Materials science & engineering. Materials for biological applications*, v. 98, p. 1252-1276, 2019.

KARTALOU, M. e ESSIGMANN, J. M. Mechanisms of resistance to cisplatin. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, v. 478, n. 1-2, p. 23-43, 2001.

KAUFFMAN, G. B.; PENTIMALLI, R.; DOLDI, S. e HALL, M. D. Michele Peyrone (1813-1883), Discoverer of Cisplatin. *Platinum Metals Review*, v. 54, n. 4, p. 250-256, 2010.

KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, v. 7, p. 573-584, 2007.

KING, F. G.; DEDRICK, R. L. e FARRIS, F. F. Physiological pharmacokinetic modeling of cis-dichlorodiammineplatinum(II) (DDP) in several species. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, v. 14, n. 2, p. 131-155, 1986.

KING, J.; ADRA, N. e EINHORN, L. H. Testicular Cancer: Biology to Bedside. *Cancer research*, v. 81, n. 21, p. 5369-5376, 2021.

LIANG, Z. D.; LONG, Y.; CHEN, H. H. W.; SAVARAJ, N. e KUO, M. T. Regulation of the high-affinity copper transporter (hCtr1) expression by cisplatin and heavy metals. *Journal of Biological Inorganic Chemistry: JBIC: A Publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry*, v. 19, n. 1, p. 17-27, 2014.

MACHUY, N.; RAJALINGAM, K. e RUDEL, T. Requirement of caspase-mediated cleavage of c-Abl during stress-induced apoptosis. *Cell Death & Differentiation*, v. 11, p. 290-300, 2004.

MEDICI, S.; PEANA, M.; NURCHI, V. M.; LACHOWICZ, J. I.; CRISPONI, G. e ZORODDU, M. A. Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 284, p. 329-350, 2015.

MESSORI, L. e MERLINO, A. Cisplatin binding to proteins: A structural perspective. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 315, p. 67-89, 2016.

NIKOLAOU, S. e SILVA, C. F. N. Considerações sobre textos que tratam do desenvolvimento de metalofármacos de rutênio. *Química Nova*, v. 41, n. 7, p. 833-838, 2018.

OLSON, J. M. e HALLAHAN, A. R. p38 MAP kinase: a convergence point in cancer therapy. *Trends in Molecular Medicine*, v. 10, p. 125-129, 2004.

OZOLS, R. F.; BUNDY, B. N.; GREER, B. E.; FOWLER, J. M.; CLARKE-PEARSON, D.; BURGER, R. A.; MANNEL, R. S.; DEGEEST, K.; HARTENBACH, E. M. e BAERGEN, R. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared with Cisplatin and Paclitaxel in Patients with Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 21, n. 17, p. 3194-3200, 2003.

PABLA, N. e DONG, Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney International*, v. 73, n. 9, p. 994-1007, 2008.

PERES, L. A. B. e CUNHA JÚNIOR, A. D. Nefrotoxicidade aguda da cisplatina: mecanismos moleculares. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 35, n. 4, p. 332-340, 2013.

PINTO, A. L. e LIPPARD, S. J. Binding of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) (cisplatin) to DNA. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 780, n. 3, p. 167-180, 1985.

RANG, H. P. e DALE, M. M. *Farmacologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RAPP, E.; PATER, J. L. e WILLAN, A. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, v.6, p.633-641, 1988.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L. e KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature*, v. 205, p. 698-699, 1965.

ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; TROSKO, J. e MANSOUR, V. H. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature*, v. 222, p. 385-386, 1969.

SAFAEI, R. e HOWELL, S. B. Copper transporters regulate the cellular pharmacology and sensitivity to Pt drugs. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 53, n. 1, p. 13-23, 2005.

SCAGLIOTTI, G. V.; PARIKH, P.; VON PAWEL, J.; BIESMA, B.; VANSTEENKISTE, J.; MANEGOLD, C.; SERWATOWSKI, P.; GATZEMEIER, U.; DIGUMARTI, R.; ZUKIN, M.; LEE, J. S.; MELLEMGAAARD, A.; PARK, K.; PATIL, S.; ROLSKI, J.; GOKSEL, T.; MARINIS, F.; SIMMS, L.; SUGARMAN, K. P. e GANDARA, D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 26, n. 21, p. 3543-3551, 2008.

SCHILLER, J. H.; HARRINGTON, D.; CHANDRA, P. B.; BELANI, C. P.; LANGER, C.; SANDLER, A.; KROOK, J.; ZHU, J. e JOHNSON, D.H. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*, vol. 346, n. 2, p. 92-98, 2002.

SWANSON, P. C. Fine structure and activity of discrete RAG-HMG complexes on V(D)J recombination signals. *Molecular and Cellular Biology*, v. 22, n. 5, p. 1340-1351, 2002.

TOWNSEND, D. e TEW, K. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene*, v. 22, p. 7369-7375, 2003.

TRAYNOR, A. M.; LEE, J. W.; BAYER, G. K.; TATE, J. M.; THOMAS, S. P.; MAZURCZAK, M.; GRAHAM, D. L.; KOLESAR, J. M. e SCHILLER, J. H. A phase II trial of triapine (NSC# 663249) and gemcitabine as second line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1503. *Investigational New Drugs*, v. 28, n. 1, p. 91-97, 2010.

TRENDOWSKI, M. R.; EL CHARIF, O.; DINH, P. C.; TRAVIS, L. B. e DOLAN, M. E. Genetic and modifiable risk factors contributing to cisplatin-induced toxicities. *Clinical Cancer Research*, v. 25, n. 4, p. 1147-1155, 2019.

TROSKO, J. E. e KANG, K. Evolution of energy metabolism, stem cells and cancer stem cells: how the Warburg and Barker hypotheses might be linked. *International Journal of Stem Cells*, v. 5, n. 1, p. 39-56, 2012.

VIANNA, G. Comunicação à Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Arq. Bras. Med.*, v. 2, p. 426, 1912.

WANG, D. e LIPPARD, S. J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 4, n. 4, p. 307-320, 2005.

WERNER, A. Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen. *Zeitschrift. Anorganische Chemie*, v. 3, n. 1, p. 267–330, 1893.

WEXLER, P. e HAYES, A. N. *The evolving journey of toxicology: A historical glimpse*. In: KLAASSEN, Curtis D. (Ed.). *Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 9. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2019.

XU, Y.; MA, H.; FANG, Y.; ZHANG, Z.; SHAO, J. e HONG, M.; *et al.* Cisplatin-induced necroptosis in TNF $\alpha$  dependent and independent pathways. *Cellular Signalling*, v. 31, p. 112-123, 2017.

YAMASHITA, M. Auranofin: Past to Present, and repurposing. *International Immunopharmacology*, v. 101, 2021.

YANG, Y.; LIU, L.; TIAN, Y.; GU, M.; WANG, Y.; ASHRAFIZADEH, M.; AREF, A. R.; CANADAS, I.; KLIONSKY, D. J.; GOEL, A.; REITER, R. J.; WAND, Y.; TAMB UWALA, M. e ZOU, J. Autophagy-driven regulation of cisplatin response in human cancers: Exploring molecular and cell death dynamics. *Cancer letters*, vol. 587, 2024.

ZHANG, L. Jie.; HAO, Y. Z.; HU, C. S.; YE, Y.; XIE, Q. P.; THORNE, R. F.; HERSEY, P. e ZHANG, X. D. Inhibition of apoptosis facilitates necrosis induced by cisplatin in gastric cancer cells. *Anti-Cancer Drugs*, v. 19, n. 2, p. 159-166, 2008.

## **ANEXO**

### **NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA QUÍMICA NOVA NA ESCOLA**



login	
senha	Ok

[Principal](#) [Normas](#) [Sobre](#) [Submissão](#) [Artigos no Prelo](#) [Fale Conosco](#)

## Normas de Submissão

### Taxas de Publicação (TP)

É exigido que os autores paguem uma taxa de publicação (TP) para ajudar a cobrir os custos de publicação dos seus artigos. A TP será aplicável somente após o aceite do manuscrito pelos Editores. Ressalte-se que a avaliação do manuscrito por Revisão por Pares ocorre normalmente.

### Valores das TPs

Descontos são oferecidos a todos os autores correspondentes que são sócios efetivos ativos da Sociedade Brasileira de Química (SBQ) por pelo menos 2 anos sucessivos. Descontos adicionais são oferecidos sempre que 2 ou 3 ou mais artigos dos autores correspondentes são aceitos para publicação em um dado ano em quaisquer das quatro revistas publicadas pela SBQ, em qualquer sequência (QNEsc, [Journal of the Brazilian Chemical Society](#), [Química Nova](#) e [Revista Virtual de Química](#)). Os valores das TPs para todos os artigos aceitos estão indicados abaixo. Para mais detalhes sobre as ideias relacionadas a esses valores de TPs, vide este [comunicado da SBQ](#).

Número de artigos aceitos em um dado ano*	TP para não sócios da SBQ, de instituições brasileiras (estrangeiras)	TP para sócios da SBQ por $\geq 2$ anos, de instituições brasileiras (estrangeiras)	TP para sócios da SBQ por $\geq 5$ anos, de instituições brasileiras (estrangeiras)
	R\$ / (US\$)**	R\$ / (US\$)**	R\$ / (US\$)**
1	560,00 / (150.00)	448,00 / (120.00)	280,00 / (75.00)
2	504,00 / (135.00)	364,00 / (97.50)	196,00 / (52.50)
$\geq 3$	453,60 / (121.50)	280,00 / (75.00)	112,00 / (30.00)

\* Aplicável às quatro revistas publicadas pela SBQ (vide acima), em qualquer sequência. Por exemplo, para sócios efetivos ativos da SBQ por  $\geq 2$  anos de instituições brasileiras, se três artigos seus são aceitos em um dado ano, o 1º deles pela QNEsc, o 2º deles pela Revista Virtual de Química e o 3º deles pela QNEsc, a TP para o 1º artigo é R\$ 448,00, enquanto a TP para o 3º artigo é somente R\$ 280,00.

\*\* Pagamentos de autores de instituições estrangeiras são processados por PayPal.

### Preparação dos Manuscritos

Os trabalhos deverão ser digitados em página A4, espaço duplo, tipo Times Roman 12, margens 2,5, devendo ter no máximo o número de páginas especificado para a seção da revista à qual são submetidos. Na primeira página deverá conter o título do trabalho e um resumo do artigo com, no máximo, 1000 caracteres (espaços inclusos) e a indicação de três palavras-chave, seguidos de suas traduções para a linha inglesa, incluindo o título.

Não deve haver indicação dos autores no documento com o manuscrito e nenhum dado ou marcas em qualquer parte do texto que conduzam à sua identificação, durante a avaliação como, por exemplo: nome e filiação institucional; nomes de projetos e coordenadores de projetos (quando não são indispensáveis); referências e citações (utilizar "Autor1, ano", "Autor2, ano"... para manter o anonimato); local, título ou local de defesa de mestrado ou doutorado; agradecimentos etc. Os autores devem eliminar auto-referências. As informações dos autores devem estar descritas na carta de apresentação aos editores, e esta deverá conter o título do trabalho, o(s) nome(s) do(s) autor(es), sua(s) formação(ões) acadêmica(s), a instituição em que trabalha(m) e o endereço completo, incluindo o eletrônico. Verifique as propriedades do documento para retirar quaisquer informações.

As referências citadas devem ser relacionadas ao final do texto (lista de referências), segundo exemplos abaixo:

- **Para livros:** referência completa

AMBROGI, A.; LISBÔA, J. C. e VERSOLATO, E. F. *Unidades modulares de química*. São Paulo: Gráfica Editora Hamburg, 1987.

KOTZ, J. C. e TREICHEL Jr., P. *Química e reações químicas*, vol. 1. Trad. J. R. P. Bonapace. 4ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 2002.



- **Para periódicos:** referência completa

TOMA, H. E. A nanotecnologia das moléculas. *Química Nova na Escola*, vol. 21, p. 3-9, 2005.

ROSINI, F.; NASCENTES, C. C. e NÓBREGA, J. A. Experimentos didáticos envolvendo radiação microondas. *Química Nova*, v. 26, p. 1012-1015, 2004.

- **Para páginas internet:** referência completa

Revista Química Nova na Escola. Disponível em: <http://qnesc.sbg.org.br>, acesso em mar. 2008.

Para citação no corpo do texto deve-se usar entre parênteses:

No corpo do texto: (Ambrogi *et al.*, 1987)

(Kotz e Treichel Jr., 2002)

(Toma, 2005)

(Rosini *et al.*, 2004)

(Revista Química Nova na Escola, 2008)

Para outros exemplos, consulte número recente da revista.

Os autores devem, sempre que possível, sugerir outras leituras ou acessos a informações e reflexões a respeito dos temas abordados no texto, para serem incluídos em "Para Saber Mais".

As legendas das figuras devem ser colocadas em página à parte, ao final, separadas das figuras. A seguir devem ser colocadas as figuras, os gráficos, as tabelas e os quadros. No texto, apenas deve ser indicado o ponto de inserção de cada um(a).

Os autores devem procurar seguir, no possível, as normas recomendadas pela IUPAC, inclusive o Sistema Internacional de Unidades.

**Os artigos não devem incluir informações que excedam o limite de páginas na forma de materiais suplementares.**

### Condições para Submissão dos Artigos

A QNEsc adota a avaliação duplo cego, processo no qual tanto os revisores quanto os autores permanecem anônimos durante o processo de revisão de um artigo científico (os revisores não conhecem a identidade dos autores e vice-versa), reduzindo viés ou favoritismo na avaliação dos trabalhos (uma avaliação mais imparcial e objetiva).

É responsabilidade dos autores garantirem que não haja elementos capazes de identificá-los (assim como suas instituições) em qualquer parte do texto.

Condições gerais para submissão:

(1) Os manuscritos submetidos não devem estar sendo analisados por outros periódicos.

(2) Os autores são responsáveis pela veracidade das informações prestadas e responsáveis sobre o conteúdo dos artigos.

(3) Os autores devem seguir as recomendações das Normas de Ética e Más Condutas constantes na página da revista <http://qnesc.sbg.org.br/pagina.php?idPagina=17>.

(4) Os autores declaram que no caso de resultados de pesquisas relacionadas a seres humanos eles possuem parecer de aprovação de um Comitê de Ética em pesquisa.

(5) No caso de envio de imagens, os autores devem enviar cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo(s) sujeito(s) (ou seus responsáveis), autorizando o uso da imagem.

(6) Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses na submissão do manuscrito.

### Submissão dos Artigos

Química Nova na Escola oferece aos autores a submissão on line, que pode ser acessada por meio do registro de login e senha. É possível registrar-se em nossa página na internet (<http://qnesc.sbg.org.br>) usando a opção Novo Usuário. Usuários das plataformas do JBSC e QN já estão cadastrados na base, devendo utilizar o mesmo login e senha. Após estar cadastrado no sistema, o autor pode facilmente seguir as instruções fornecidas na tela. Será solicitada a **submissão de um único arquivo do manuscrito completo, em formato PDF**. Tão logo seja completada a submissão, o sistema informará automaticamente, por correio eletrônico, o código temporário de referência do manuscrito, até que este seja verificado pela editoria. Então será enviada mensagem com o número de referência do trabalho.

Se a mensagem com código temporário de submissão não for recebida, por algum motivo, a submissão não foi completada e o autor terá prazo máximo de 5 (cinco) dias para completá-la. Depois desse prazo, o sistema não permite o envio, devendo ser feita nova submissão.

O autor poderá acompanhar, diretamente pelo sistema, a situação de seu manuscrito.

Ao fazer a submissão, solicita-se uma carta de apresentação, indicando a seção na qual o artigo se enquadra, que deverá ser digitada no local indicado, **sendo obrigatória** a apresentação dos endereços eletrônicos de todos os autores.

### Manuscritos revisados

Manuscritos enviados aos autores para revisão devem retornar à Editoria dentro do prazo de 30 dias ou serão considerados como retirados.

*A editoria de Química Nova na Escola reserva-se o direito de efetuar, quando necessário, pequenas alterações nos manuscritos aceitos, de modo a adequá-los às normas da revista e da IUPAC, bem como tornar o estilo mais claro - respeitando, naturalmente, o conteúdo do trabalho. Sempre que possível, provas são enviadas aos autores, antes da publicação final do artigo.*

*Todos os textos submetidos são avaliados no processo de duplo-cego por ao menos dois assessores. Os Editores se reservam o direito de julgar e decidir sobre argumentos divergentes durante o processo editorial.*

### Seções / Linha Editorial

Serão considerados, para publicação na revista Química Nova na Escola, artigos originais (em Português) que focalizem a área de ensino de Química nos níveis fundamental, médio ou superior, bem como artigos de História da Química, de pesquisa em ensino e de atualização científica que possam contribuir para o aprimoramento do trabalho docente e para o aprofundamento das discussões da área.

Além dos artigos com os perfis acima descritos, serão considerados artigos inéditos (empíricos, de revisão ou teóricos) em Português, Espanhol ou Inglês que apresentem profundidade teórico-metodológica, gerem conhecimentos novos para a área e contribuições para o avanço da pesquisa em Ensino de Química. Estes artigos deverão atender aos critérios da seção "Cadernos de Pesquisa".

Os artigos são aceitos para publicação nas seguintes seções:

#### QUÍMICA E SOCIEDADE

**Responsável:** Roberto Ribeiro da Silva (UnB)

Aspectos importantes da interface química/sociedade, procurando analisar as maneiras como o conhecimento químico pode ser usado - bem como as limitações de seu uso - na solução de problemas sociais, visando a uma educação para a cidadania. Deve-se abordar os principais aspectos químicos relacionados à temática e evidenciar as principais dificuldades e alternativas para o seu ensino.

**Limite de páginas:** 20

#### EDUCAÇÃO EM QUÍMICA E MULTIMÍDIA

**Responsável:** Marcelo Giordan

Visa a aproximar o leitor das aplicações das tecnologias da informação e comunicação no contexto do ensino-aprendizado de Química, publicando resenhas de produtos e artigos/notas teóricos e técnicos. Deve-se explicitar contribuições para o processo de ensino-aprendizagem.

**Limite de páginas:** 15

#### ESPAÇO ABERTO

**Responsável:** Luciana Massi

Divulgação de temas que igualmente se situam dentro da área de interesse dos educadores em Química, de forma a incorporar a diversidade temática existente hoje na pesquisa e na prática pedagógica da área de ensino de Química, bem como desenvolver a interface com a pesquisa educacional mais geral. Deve-se explicitar contribuições para o processo de ensino-aprendizagem.

**Limite de páginas:** 20

#### CONCEITOS CIENTÍFICOS EM DESTAQUE

**Responsável:** Marcia Borin da Cunha

Discussão de conceitos básicos da Química, procurando evidenciar sua relação com a estrutura conceitual da Ciência, seu desenvolvimento histórico e/ou as principais dificuldades e alternativas para o ensino.

**Limite de páginas:** 20

#### HISTÓRIA DA QUÍMICA

**Responsável:** Paulo Alves Porto

Esta seção contempla a História da Química como parte da História da Ciência, buscando ressaltar como o conhecimento científico é construído. Deve-se apresentar dados históricos, preferencialmente, de fontes primárias e explicitar o contexto sociocultural do processo de construção histórica.

**Limite de páginas:** 15

#### ATUALIDADES EM QUÍMICA

**Responsável:** Edvaldo Sabadini

Procura apresentar assuntos que mostrem como a Química é uma ciência viva, seja com relação a novas descobertas, seja no que diz respeito à sempre necessária redefinição de conceitos. Deve-se explicitar contribuições para o ensino da Química.

**Limite de páginas:** 15

### RELATOS DE SALA DE AULA

**Responsável:** Nyuara Araújo da Silva Mesquita

Divulgação das experiências dos professores de Química, com o propósito de socializá-las junto à comunidade que faz educação por meio da Química, bem como refletir sobre elas. Deve-se explicitar contribuições da experiência vivenciada e indicadores dos resultados obtidos.

**Limite de páginas:** 20

### ENSINO DE QUÍMICA EM FOCO

(antiga Pesquisa em Ensino)

**Responsável:** Rafael Cava Mori

Investigações sobre problemas no ensino da Química, explicitando os fundamentos teóricos, o problema, as questões ou hipóteses de investigação e procedimentos metodológicos adotados na pesquisa, bem como analisando criticamente seus resultados.

**Limite de páginas:** 25

### O ALUNO EM FOCO

**Responsável:** Edênia Maria Ribeiro do Amaral

Divulgação de resultados de pesquisas sobre o papel dos conhecimentos prévios e outras formas de conhecimento em processos e trajetórias de aprendizagem desenvolvidos pelos estudantes, sugerindo formas de lidar com esses conhecimentos no processo de ensino aprendizagem. No texto, devem ser explicitados um problema, questões ou hipóteses de investigação, fundamentos teóricos, procedimentos metodológicos adotados na pesquisa, bem como a análise crítica de resultados.

**Limite de páginas:** 25

### EXPERIMENTAÇÃO NO ENSINO DE QUÍMICA

**Responsável:** Mara Elisa Fortes Braibante

Divulgação de experimentos que contribuam para o tratamento de conceitos químicos no Ensino Médio e Fundamental e que utilizem materiais de fácil aquisição, permitindo sua realização em qualquer das diversas condições das escolas brasileiras. Deve-se explicitar contribuições do experimento para a aprendizagem de conceitos químicos e apresentar recomendações de segurança e de redução na produção de resíduos, sempre que for recomendável.

**Limite de páginas:** 10

### CADERNOS DE PESQUISA

**Responsável:** Ana Luiza de Quadros

Esta seção é um espaço dedicado exclusivamente para artigos inéditos (empíricos, de revisão ou teóricos) que apresentem profundidade teórico-metodológica, gerem conhecimentos novos para a área e contribuições para o avanço da pesquisa em Ensino de Química. Os artigos empíricos deverão conter revisão consistente de literatura nacional e internacional, explicitação clara e contextualização das questões de pesquisa, detalhamento e discussão dos procedimentos metodológicos, apresentação de resultados e com conclusões que explicitem contribuições, implicações e limitações para área de pesquisa em Ensino de Química. Os **manuscritos de revisão de literatura (revisão bibliográfica) devem ser direcionado para esta seção**, e deverão introduzir novidades em um campo de conhecimento específico de pesquisa em Ensino de Química, em um período de tempo não inferior a dez anos, abrangendo os principais periódicos nacionais e internacionais e apresentando profundidade na análise crítica da literatura, bem como rigor acadêmico nas argumentações desenvolvidas. Os artigos teóricos deverão envolver referenciais ainda não amplamente difundidos na área e trazer conclusões e implicações para a pesquisa e a prática educativa no campo do Ensino de Química, apresentando profundidade teórica, bem como rigor acadêmico nas argumentações desenvolvidas. Para esta seção, o resumo do artigo deverá conter de 1000 a 2000 caracteres (espaços incluídos), explicitando com clareza o objetivo do trabalho e informações sobre os tópicos requeridos para o tipo de artigo. Poderão ser indicadas até seis palavras-chaves.

**Limite de páginas:** 30 a 40