



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

HUGO DARIO SANTOS HABIB

**EFICÁCIA TERAPÊUTICA E TOXICIDADE DA CISPLATINA NO TRATAMENTO
DO CÂNCER: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

SÃO CRISTÓVÃO – SE

2026

HUGO DARIO SANTOS HABIB

**EFICÁCIA TERAPÊUTICA E TOXICIDADE DA CISPLATINA NO TRATAMENTO
DO CÂNCER: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Departamento de Farmácia
da Universidade Federal de Sergipe, como
requisito parcial para a obtenção do Grau de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Di Pietro

SÃO CRISTÓVÃO – SE

2026

HUGO DARIO SANTOS HABIB

**EFICÁCIA TERAPÊUTICA E TOXICIDADE DA CISPLATINA NO TRATAMENTO
DO CÂNCER: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Departamento de Farmácia da Universidade
Federal de Sergipe, como requisito parcial para
a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: __/__/

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Giuliano Di Pietro

Orientador(a)

Profa. Dra. Eloisa Portugal Barros Silva Soares de Souza

Avaliador 1

Dra. Luana de Menezes de Souza

Avaliador 2

RESUMO

O câncer constitui um conjunto de doenças caracterizadas por alterações moleculares que conferem às células capacidades como proliferação descontrolada, evasão de mecanismos de morte celular e potencial invasivo, representando um importante problema de saúde pública. Entre os quimioterápicos clássicos utilizados no tratamento oncológico, a cisplatina destaca-se por sua elevada eficácia terapêutica em diversos tipos de neoplasias sólidas. Entretanto, seu uso está associado a um perfil de toxicidade significativo, o qual limita sua aplicação clínica e impacta diretamente a qualidade de vida dos pacientes. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura narrativa sobre a cisplatina, abordando seu mecanismo de ação, principais efeitos adversos, estratégias de manejo clínico e limitações terapêuticas, bem como discutir a relação entre esses aspectos e o desenvolvimento de novas abordagens no tratamento do câncer. A metodologia consistiu em uma busca bibliográfica em bases de dados científicas reconhecidas, priorizando estudos recentes, sem excluir trabalhos clássicos relevantes para a compreensão do tema. Foram escolhidos trabalhos publicados entre 2016 e 2026. Os descritores escolhidos foram “cisplatina”, “efeitos”, “tóxicos”, “mecanismos” e “humanos”. Os resultados evidenciam que os efeitos adversos da cisplatina, como emese intensa, nefrotoxicidade e ototoxicidade, estão diretamente relacionados ao seu mecanismo de ação baseado no dano ao DNA e na indução de estresse oxidativo, refletindo a baixa seletividade da quimioterapia citotóxica tradicional. Além disso, fatores como variabilidade farmacogenômica e desenvolvimento de resistência tumoral contribuem para a limitação da eficácia do tratamento. Conclui-se que, embora a cisplatina permaneça como um fármaco fundamental na oncologia, suas toxicidades e limitações terapêuticas justificam a necessidade de estratégias de manejo rigorosas e fundamentam o desenvolvimento de novas classes de fármacos e abordagens terapêuticas mais seletivas e personalizadas.

Palavras-chave: cisplatina; quimioterapia; efeitos adversos; mecanismo de ação; manejo clínico; câncer.

ABSTRACT

Cancer comprises a group of diseases characterized by molecular alterations that confer cells with abilities such as uncontrolled proliferation, evasion of cell death mechanisms, and invasive potential, representing a major global health concern. Among classical chemotherapeutic agents used in oncology, cisplatin stands out due to its high therapeutic efficacy in the treatment of several solid tumors. However, its clinical use is associated with a significant toxicity profile, which limits its application and directly impacts patients' quality of life. This study aimed to conduct a narrative literature review on cisplatin, addressing its mechanism of action, main adverse effects, clinical management strategies, and therapeutic limitations, as well as discussing how these aspects support the development of new cancer treatment approaches. The methodology consisted of a bibliographic search in recognized scientific databases, prioritizing recent studies while including classical references essential for understanding the topic. The findings indicate that cisplatin-induced adverse effects, such as severe emesis, nephrotoxicity, and ototoxicity, are directly related to its mechanism of action based on DNA damage and oxidative stress induction, reflecting the low selectivity of traditional cytotoxic chemotherapy. Furthermore, factors such as pharmacogenomic variability and the development of tumor resistance contribute to treatment failure and reduced efficacy. In conclusion, although cisplatin remains a cornerstone in oncology, its toxicity profile and therapeutic limitations justify the need for rigorous clinical management and support the development of more selective and personalized anticancer therapies.

Keywords: cisplatin; chemotherapy; adverse effects; mechanism of action; clinical management; cancer.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Marcos biológicos do câncer	13
FIGURA 2. Estrutura molecular da cisplatina e dano ao DNA	15
FIGURA 3. Molécula de cisplatina, sua entrada na célula tumoral, ativação e formação de adutos com DNA	19
FIGURA 4. Fluxograma do processo de seleção dos estudos da revisão de escopo.	22

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão de escopo.	23
---	----

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	08
2.	OBJETIVOS	
	2.1. Objetivo Geral	10
	2.2. Objetivos Específicos	10
3.	METODOLOGIA	11
4.	REVISÃO DE LITERATURA	
	4.1. Câncer, o imperador de todos males	12
	4.2. Cisplatina	14
	4.3. Mecanismo de ação da cisplatina	16
	4.4. Efeitos adversos e seus manejos	20
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
6.	CONCLUSÃO.	35
7.	REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

O Papiro Ebers constitui um dos mais antigos tratados médicos da humanidade; datado de aproximadamente 1550 a.C., esse documento do Egito Antigo apresenta uma sistematização de enfermidades, suas manifestações clínicas e os tratamentos então disponíveis. Mesmo nesse período, as seções dedicadas a tumores, uma vez que o termo “câncer” só tenha sido introduzido séculos mais tarde, já evidenciavam a magnitude do desafio imposto por essas doenças (MUKHERJEE, 2012). No campo referente às possibilidades terapêuticas, os tumores eram invariavelmente acompanhados da seguinte sentença: não existe tratamento.

O câncer constitui um dos maiores desafios enfrentados pelos sistemas de saúde em todo o mundo, caracterizando-se como uma doença multifatorial, de alta complexidade biológica e impacto social significativo. O aumento da expectativa de vida, aliado a fatores ambientais, genéticos e comportamentais, tem contribuído para a elevação da incidência de neoplasias, tornando imprescindível o desenvolvimento e o aprimoramento de estratégias terapêuticas eficazes. Nesse contexto, a quimioterapia antineoplásica permanece como uma das principais modalidades de tratamento, sendo frequentemente empregada de forma isolada ou em associação com cirurgia e radioterapia (HANAHAN et al, 2022).

Entre os agentes quimioterápicos disponíveis, a cisplatina (cis-diaminodicloroplatina II) destaca-se como um dos fármacos mais importantes e amplamente utilizados na prática oncológica. Sua descoberta representa um marco histórico na farmacoterapia antineoplásica, uma vez que foi identificada de maneira fortuita na década de 1960 por Barnett Rosenberg, durante estudos que investigavam os efeitos de campos elétricos sobre a divisão celular bacteriana. Observou-se que a presença de compostos de platina inibia a proliferação celular, o que levou à investigação de seu potencial antitumoral. A partir desses achados, a cisplatina passou a ser estudada em modelos experimentais e, posteriormente, em ensaios clínicos, sendo aprovada para uso terapêutico na década de 1970 (GHOSH et al. 2019).

Desde sua introdução na prática clínica, a cisplatina revolucionou o tratamento de diversos tipos de câncer, especialmente tumores sólidos, promovendo avanços significativos nas taxas de resposta terapêutica, sobrevida e cura, como observado nos

cânceres de testículo, ovário, pulmão, bexiga, cabeça e pescoço, entre outros. Em alguns desses casos, a cisplatina foi responsável por transformar neoplasias previamente consideradas de prognóstico desfavorável em doenças potencialmente curáveis, consolidando-se como um dos pilares da quimioterapia moderna (GHOSH et al. 2019).

Mesmo diante do surgimento de novos agentes quimioterápicos, terapias-alvo e imunoterapias, a cisplatina permanece amplamente empregada nos protocolos oncológicos atuais. Sua relevância terapêutica está associada à elevada eficácia citotóxica e ao amplo espectro de atividade antitumoral, sendo frequentemente utilizada em esquemas combinados com outros fármacos, com o objetivo de potencializar os efeitos terapêuticos e reduzir a resistência tumoral (GHOSH et al. 2019). O mecanismo de ação da cisplatina baseia-se principalmente na formação de ligações cruzadas com o DNA das células tumorais, interferindo nos processos de replicação e transcrição, o que resulta em dano celular irreversível e indução de apoptose (QI et al. 2019).

Entretanto, a ausência de seletividade da cisplatina em relação às células neoplásicas e às células normais constitui um dos principais desafios associados ao seu uso clínico. A ação citotóxica do fármaco não se restringe ao tecido tumoral, afetando também células saudáveis de rápida proliferação, o que contribui para o desenvolvimento de efeitos adversos significativos. Dentre as reações adversas mais frequentes e clinicamente relevantes destacam-se a nefrotoxicidade, a ototoxicidade, a neurotoxicidade, a mielossupressão e os efeitos gastrointestinais, como náuseas e vômitos intensos, os quais podem comprometer a qualidade de vida do paciente e limitar a continuidade do tratamento (QI et al. 2019).

A nefrotoxicidade é considerada o principal efeito adverso dose-limitante da cisplatina, estando relacionada ao acúmulo do fármaco nos túbulos renais, o que pode resultar em lesão renal aguda e alterações eletrolíticas. Dessa forma, o uso da cisplatina exige monitoramento rigoroso da função renal, bem como a implementação de medidas preventivas, como protocolos adequados de hidratação e ajustes posológicos individualizados. Além disso, a ocorrência de outros efeitos adversos, como a ototoxicidade irreversível e a neurotoxicidade cumulativa, reforça a necessidade de acompanhamento clínico contínuo e abordagem multiprofissional (THOMPSON et al. 2024).

Diante da expressiva importância histórica da cisplatina, de sua relevância contínua na terapêutica oncológica e dos desafios impostos por seus efeitos adversos, torna-se fundamental a realização de uma revisão da literatura que aborde de forma abrangente seus aspectos farmacológicos, clínicos e toxicológicos. A análise crítica desses fatores contribui para a ampliação do conhecimento científico e para o fortalecimento da atuação do farmacêutico na promoção da segurança do paciente e na otimização da terapia antineoplásica. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de escopo da literatura científica sobre como a cisplatina induz sua toxicidade em pacientes oncológicos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Realizar uma revisão de escopo da literatura científica sobre como a cisplatina induz sua toxicidade.

2.2 Objetivos Específicos

- Apresentar as principais características farmacológicas da cisplatina, incluindo mecanismo de ação, farmacocinética e farmacodinâmica;
- Analisar os principais efeitos adversos e tóxicos associados ao uso da cisplatina: emese, nefrotoxicidade e ototoxicidade;
- Descrever as estratégias de prevenção e manejo dos efeitos adversos e tóxicos relacionados à cisplatina, conforme descrito na literatura científica;
- Discutir a natureza dos efeitos adversos e tóxicos da cisplatina e os desafios intrínsecos ao uso dos quimioterápicos clássicos;

3. METODOLOGIA

Através de um estudo descritivo-exploratório de abordagem qualitativa, uma revisão de escopo foi realizada a fim de identificar e mapear na literatura existente o que há de mais significativo sobre como a cisplatina induz sua toxicidade. Foram seguidas também as recomendações do *checklist* PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews*), um *checklist* de 22 etapas qualificado para elaboração de protocolos de revisão de escopo. (Mattos et al., 2023).

Na determinação do foco da busca foi usada a estratégia PCC (População, Conceito e Contexto). No qual o P (população), foi cisplatina, o C (conceito) são mecanismos tóxicos, e o C (contexto) sendo o tratamento de neoplasias. Definiu-se a seguinte pergunta para realizar a pesquisa: “Qual/Quais os mecanismos tóxicos da cisplatina em humanos em tratamento de neoplasias?”

As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas: PubMed, Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico, acompanhadas dos descritores de assuntos: Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Os operadores booleanos utilizados foram AND e OR. Os descritores escolhidos foram “cisplatina”, “efeitos”, “tóxicos”, “mecanismos” e “humanos”. As buscas foram realizadas de janeiro a fevereiro de 2026. No que se trata dos resultados e discussões, foram incluídos apenas artigos em inglês e português, publicados entre 2016 a 2026.

Após pesquisa da literatura nas plataformas escolhidas, foram excluídos os artigos que estavam em duplicata. Após esse processo de seleção foi realizada a leitura dos artigos, excluindo os que ainda assim não atenderam ao tema e a pergunta da pesquisa. Na sequência foi construído um quadro com os artigos selecionados, usando as seguintes informações: autores, ano, título, metodologia e principais resultados relacionados ao tema. Por fim, utilizando-se como base os artigos selecionados para o quadro, realizou-se a discussão sobre uso de cisplatina no tratamento de neoplasias.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Câncer, o Imperador de Todos os Males

O câncer constitui um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pelo crescimento celular desordenado, invasivo e potencialmente metastático, resultante do acúmulo progressivo de alterações genéticas e epigenéticas que afetam os mecanismos normais de controle da proliferação, diferenciação e morte celular. Essas alterações permitem que determinadas células adquiram vantagens seletivas em relação às células normais, culminando na formação de tumores malignos capazes de comprometer funções orgânicas vitais (HANAHAHAN et al, 2022).

Do ponto de vista biológico, o câncer não representa uma doença única, mas sim um conjunto de enfermidades que compartilham princípios fundamentais comuns, independentemente do tecido de origem. A consolidação desses princípios foi proposta por Douglas Hanahan e Robert Weinberg por meio do conceito dos *hallmarks of cancer* (marcas ou características fundamentais do câncer), que descrevem as capacidades biológicas adquiridas pelas células tumorais ao longo do processo de carcinogênese. Esse modelo conceitual é amplamente utilizado na oncologia moderna por fornecer uma base integrada para a compreensão da biologia tumoral, do desenvolvimento de terapias antineoplásicas e das toxicidades associadas a esses tratamentos (HANAHAHAN et al, 2022).

As marcas do câncer correspondem a dez capacidades fundamentais que, de forma progressiva e interdependente, permitem a transformação de células normais em células malignas. Entre essas capacidades está a sustentação de sinais proliferativos, na qual as células tumorais passam a manter estímulos contínuos de proliferação, independentemente do controle fisiológico exercido por fatores de crescimento externos. Paralelamente, ocorre a evasão dos mecanismos de supressão do crescimento, que normalmente limitam a divisão celular por meio de checkpoints do ciclo celular e da ação de genes supressores tumorais, possibilitando que células geneticamente alteradas continuem a se multiplicar (HONOKI et al, 2024).

Outro marco essencial é a resistência à morte celular, especialmente à apoptose. As células cancerígenas desenvolvem mecanismos que lhes permitem sobreviver a sinais

internos e externos que, em condições normais, levariam à eliminação celular. Essa característica está intimamente relacionada à eficácia reduzida de diversos agentes quimioterápicos, uma vez que muitos desses fármacos atuam induzindo dano ao DNA e ativação de vias apoptóticas. Associada a isso, encontra-se a capacidade de adquirir imortalidade replicativa, decorrente principalmente da manutenção dos telômeros por meio da ativação da telomerase, o que confere às células tumorais potencial ilimitado de divisão (HANAHAN et al, 2022; HONOKI et al, 2024).



Figura 1. Marcos biológicos do câncer. **Fonte:** Adaptado Hanahan et al. 2022

A ativação de invasão e metástase constitui uma das marcas mais críticas do

câncer, sendo responsável pela maior parte da morbimortalidade associada à doença. Esse processo envolve alterações profundas na adesão celular, na interação com a matriz extracelular e na capacidade migratória das células tumorais, permitindo a disseminação para tecidos e órgãos distantes. Para sustentar o crescimento tumoral e favorecer a disseminação metastática, as células malignas também adquirem a capacidade de induzir ou acessar a vasculatura, estimulando a formação de novos vasos sanguíneos ou explorando redes vasculares preexistentes, garantindo suprimento adequado de oxigênio e nutrientes (HANAHAN et al, 2022).

O câncer também é caracterizado por profunda reprogramação do metabolismo celular. As células tumorais passam a utilizar vias metabólicas alternativas que favorecem a produção de energia e de precursores biossintéticos necessários à proliferação acelerada, mesmo em condições adversas do microambiente tumoral. Essa desregulação do metabolismo celular contribui para a adaptação tumoral e para a resistência a terapias antineoplásicas (HONOKI et al, 2024).

Outro aspecto central da biologia do câncer é a evasão da destruição imunológica. Embora o sistema imunológico seja capaz de reconhecer e eliminar células transformadas, as células tumorais desenvolvem estratégias para escapar da vigilância imune, como a modulação da expressão de antígenos tumorais e a criação de um microambiente imunossupressor. Essa capacidade permite a progressão tumoral mesmo na presença de um sistema imunológico funcional (HANAHAN et al, 2022; FOUAD et al. 2017).

Duas marcas adicionais exercem papel facilitador no desenvolvimento tumoral: a instabilidade genômica e a inflamação promotora de tumor. A instabilidade genômica aumenta a taxa de mutações e alterações cromossômicas, acelerando a aquisição das demais marcas do câncer e favorecendo o surgimento de clones mais agressivos e resistentes ao tratamento. A inflamação crônica associada ao tumor contribui para a progressão neoplásica ao fornecer mediadores inflamatórios que estimulam proliferação celular, angiogênese invasão e sobrevivência tumoral (HONOKI et al, 2024).

Em conjunto, essas dez marcas do câncer descrevem o arcabouço biológico fundamental da carcinogênese e explicam tanto o comportamento agressivo das neoplasias malignas quanto a lógica por trás do uso de agentes antineoplásicos citotóxicos. A compreensão dessas características é essencial no contexto da farmacologia oncológica, pois permite correlacionar os mecanismos de ação de fármacos, como a cisplatina, com seus efeitos terapêuticos e adversos, os quais frequentemente resultam da interferência em processos celulares fundamentais compartilhados por células tumorais e células normais (HANAHAN et al, 2022).

4.2 Cisplatina

A cisplatina, quimicamente denominada cis-diaminodicloroplatina(II), é um dos

agentes quimioterápicos mais importantes da história da oncologia e representa um marco no tratamento de diversos tipos de câncer. Sua descoberta ocorreu de forma inesperada na década de 1960, a partir de experimentos conduzidos por Barnett Rosenberg e colaboradores, que investigavam os efeitos de campos elétricos sobre o crescimento de bactérias do gênero *Escherichia coli*. Durante esses estudos, observou-se que a divisão bacteriana era inibida não pelo campo elétrico em si, mas por um composto derivado da interação entre eletrodos de platina e o meio de cultura, posteriormente identificado como cisplatina (GHOSH et al. 2019).

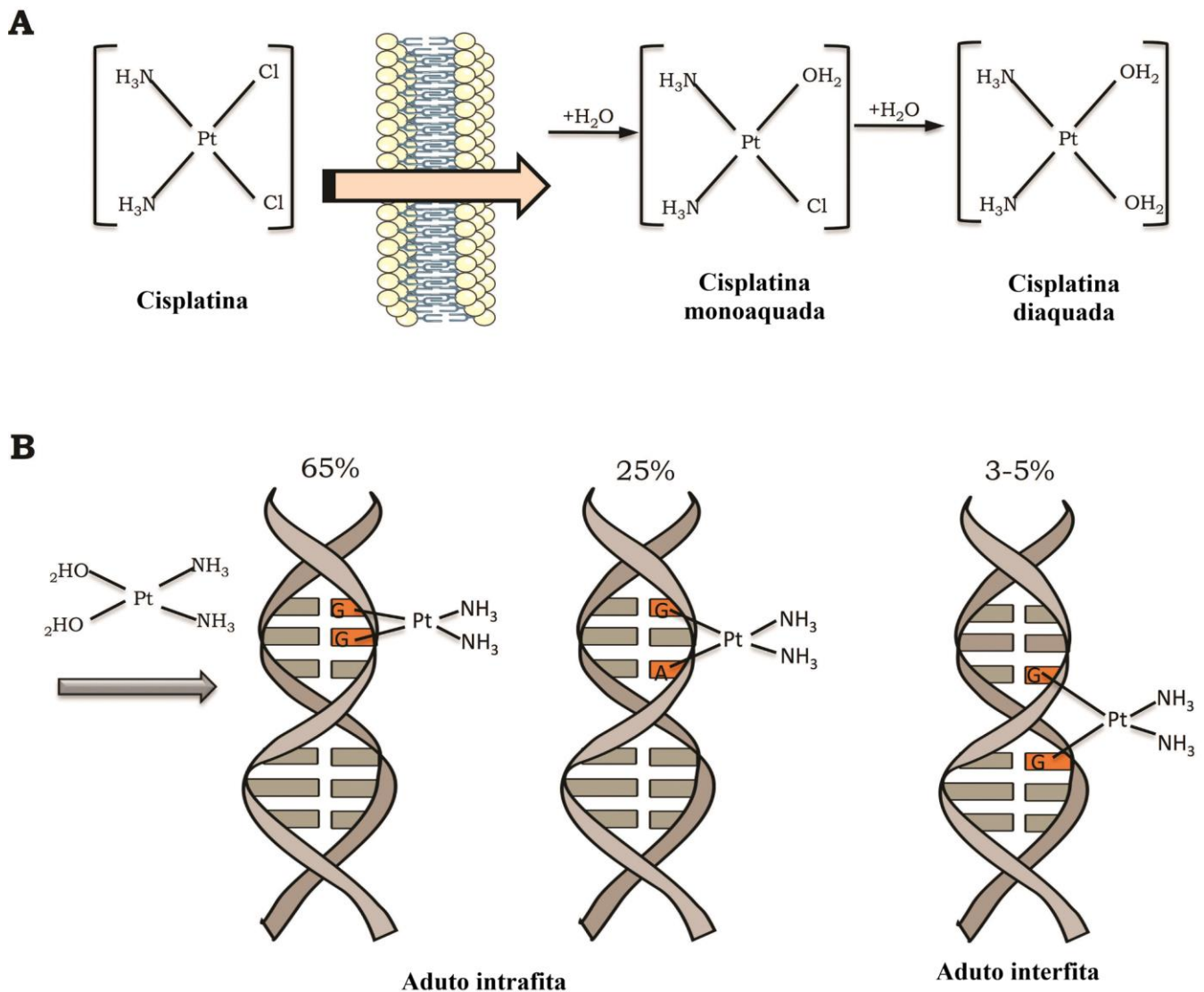


Figura 2. Estrutura molecular da cisplatina e dano ao DNA. A: Molécula da cisplatina antes e depois de sua aquação no meio intracelular. B: Tipos de adutos criados pela cisplatina. **Fonte:** Adaptado de Rocha et al. 2018.

A partir dessa observação fortuita, Rosenberg passou a investigar o potencial antitumoral do composto, demonstrando sua capacidade de inibir a proliferação celular por meio da interferência direta na divisão celular. Ensaio pré-clínicos subsequentes evidenciaram atividade antineoplásica significativa em modelos experimentais, especialmente em tumores sólidos, o que impulsionou o desenvolvimento da cisplatina como agente quimioterápico. Esses achados foram particularmente relevantes em um contexto histórico no qual as opções terapêuticas para cânceres avançados eram limitadas e, em muitos casos, pouco eficazes (GHOSH et al. 2019).

A introdução da cisplatina na prática clínica ocorreu na década de 1970, inicialmente em protocolos experimentais e, posteriormente, como tratamento padrão para determinados tipos de neoplasias. Um dos avanços mais significativos associados à sua implementação foi observado no tratamento do câncer de testículo, no qual a cisplatina promoveu um aumento expressivo nas taxas de cura, transformando uma doença previamente associada a prognóstico reservado em um modelo de sucesso terapêutico na oncologia moderna. Esse impacto consolidou a cisplatina como um dos pilares da quimioterapia antineoplásica (GHOSH et al. 2019).

Com o passar do tempo, a cisplatina passou a integrar esquemas terapêuticos para uma ampla variedade de tumores sólidos, incluindo neoplasias de ovário, pulmão, cabeça e pescoço, bexiga e trato gastrointestinal. Sua eficácia clínica está relacionada à elevada capacidade citotóxica, especialmente em células com alta taxa proliferativa. Entretanto, a ampla utilização da cisplatina também revelou um perfil de toxicidade significativo, que limita sua dose e requer estratégias específicas de manejo clínico (ROMANI et al. 2022).

A consolidação da cisplatina como agente antineoplásico inaugurou a classe dos compostos de platina, estimulando o desenvolvimento de análogos com o objetivo de manter a eficácia antitumoral e reduzir a êmese, nefrotoxicidade e ototoxicidade como carboplatina e oxaliplatina. Ainda assim, mesmo diante do surgimento de novos agentes, a cisplatina permanece como referência terapêutica em diversos protocolos oncológicos, sendo amplamente utilizada tanto isoladamente quanto em associação com outros quimioterápicos (ROMANI et al. 2022).

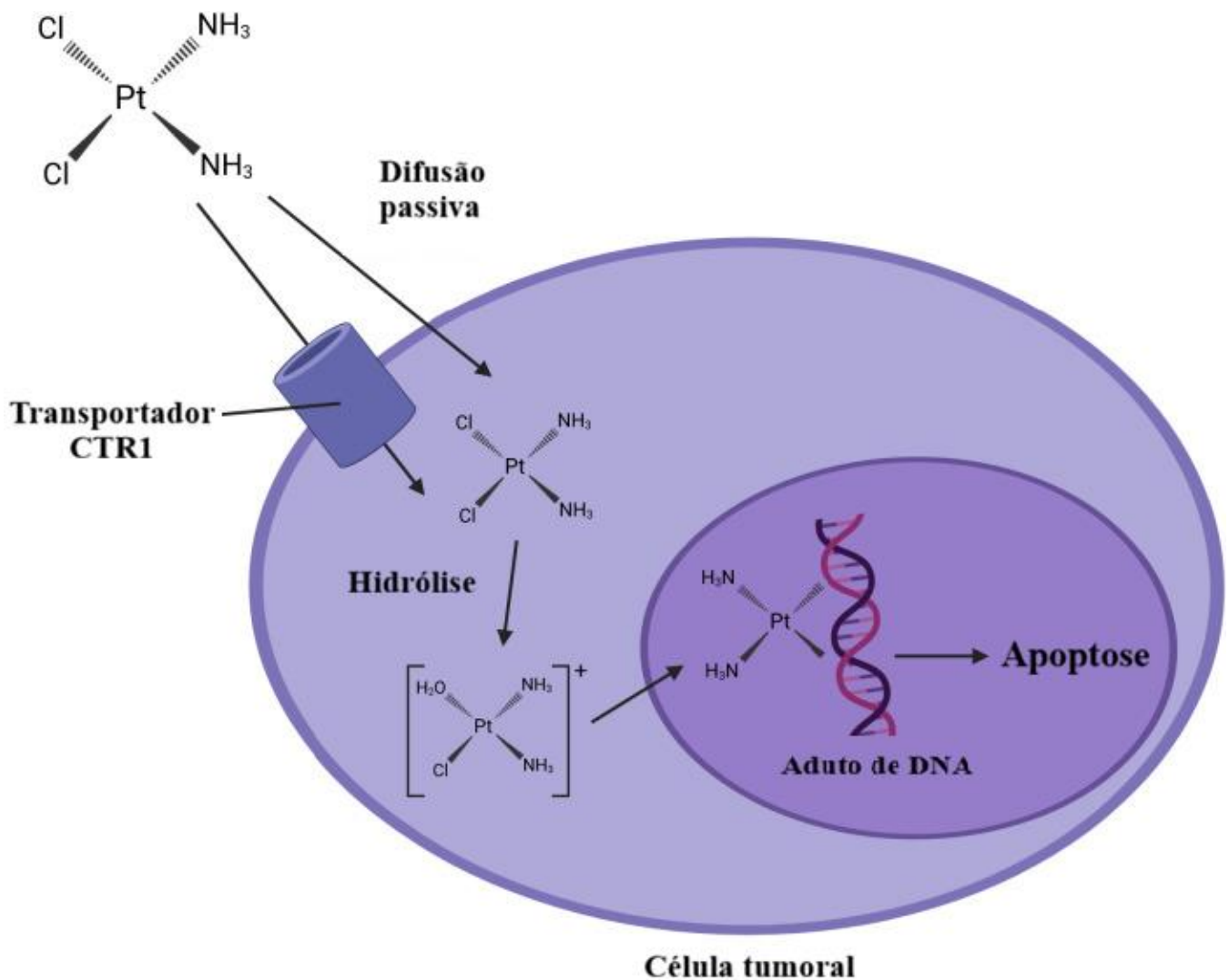
4.3 Mecanismo de Ação da Cisplatina

A cisplatina é um complexo de platina divalente cuja atividade antineoplásica decorre fundamentalmente de sua capacidade de induzir dano genômico extenso e persistente, interferindo em processos celulares essenciais à sobrevivência e proliferação das células tumorais. Após a administração intravenosa, a cisplatina permanece relativamente estável no compartimento extracelular devido à elevada concentração de íons cloreto no plasma, que mantém a molécula predominantemente na forma não aquada e, conseqüentemente, com menor reatividade química (HANAHAN et al, 2022). Essa estabilidade inicial é essencial para sua distribuição sistêmica até os tecidos-alvo (Figura 2).

A entrada da cisplatina nas células ocorre principalmente por difusão passiva, embora estudos demonstrem participação ativa de transportadores de membrana, especialmente o transportador de cobre CTR1 (Figura 3). Além disso, proteínas envolvidas no efluxo celular, como ATP7A e ATP7B, influenciam a concentração intracelular do fármaco e estão relacionadas a mecanismos de resistência tumoral. Uma vez no ambiente intracelular, caracterizado por menor concentração de cloreto em relação ao plasma, a cisplatina sofre ativação química por meio do processo de aquação, no qual um ou ambos os ligantes cloreto são substituídos por moléculas de água, formando espécies catiônicas altamente eletrofílicas e reativas (ALDOSSARY et al, 2019).

As espécies aquadas da cisplatina apresentam elevada afinidade por sítios nucleofílicos presentes em macromoléculas celulares, sendo o DNA o principal alvo citotóxico. A ligação ocorre predominantemente com o átomo de nitrogênio na posição N7 das bases purínicas, especialmente da guanina (ALDOSSARY et al, 2019). Como resultado, formam-se adutos covalentes estáveis, sendo os mais frequentes as ligações cruzadas intra-fita entre duas guaninas adjacentes ou entre guanina e adenina na mesma fita de DNA. Em menor proporção, também são formadas ligações cruzadas inter-fita e adutos entre o DNA e proteínas nucleares (ELMORSY et al, 2024).

Figura 3. Molécula de cisplatina, sua entrada na célula tumoral, ativação e formação de adutos com DNA.



Fonte: Adaptado de Thompson et al. 2024

A formação desses adutos provoca distorções significativas na estrutura da dupla hélice do DNA, incluindo encurvamento e desenrolamento local, comprometendo a progressão das DNA-polimerases durante a replicação e da RNA-polimerase durante a transcrição gênica. Essas alterações estruturais são reconhecidas por proteínas sensoras de dano ao DNA, ativando a resposta celular ao dano genômico. Esse processo envolve a ativação de quinases como ATM e ATR, que coordenam a fosforilação de múltiplos alvos intracelulares e promovem a ativação de checkpoints do ciclo celular (ELMORSY et al, 2024).

Como consequência, ocorre a interrupção do ciclo celular, principalmente nas transições G1/S e G2/M, permitindo inicialmente tentativas de reparo do DNA por

mecanismos como o reparo por excisão de nucleotídeos. Entretanto, os adutos formados pela cisplatina são estruturalmente complexos e altamente estáveis, tornando o reparo frequentemente incompleto ou ineficaz. A persistência do dano genômico leva à ativação de vias de sinalização pró-apoptóticas, nas quais a proteína p53 desempenha papel central quando funcional, promovendo a transcrição de genes envolvidos na apoptose, como os membros da família BAX (MAO et al, 2020).

Além da via dependente de p53, a cisplatina também pode induzir morte celular por mecanismos independentes dessa proteína. Esses mecanismos incluem a ativação direta da via mitocondrial da apoptose, com liberação de citocromo c, ativação sequencial de caspases iniciadoras e executoras e perda do potencial de membrana mitocondrial. Paralelamente, a cisplatina é capaz de induzir estresse oxidativo por meio do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para danos adicionais a lipídios, proteínas e ao próprio DNA, amplificando os sinais de morte celular (ELMORSY et al, 2024).

Além disso, a farmacogenômica da cisplatina ainda representa um campo em desenvolvimento, apesar de sua relevância potencial para a prática clínica (MAO et al, 2020). Evidências crescentes indicam que variações genéticas em genes envolvidos na captação, distribuição, metabolismo e excreção da cisplatina, bem como nos mecanismos de reparo do DNA, influenciam de forma significativa tanto a eficácia terapêutica quanto a intensidade dos efeitos adversos (ELMORSY et al, 2024). Polimorfismos em transportadores como OCT2 e CTR1 podem alterar o acúmulo intracelular do fármaco, impactando diretamente a nefrotoxicidade e a resposta tumoral, enquanto variações em genes associados ao reparo por excisão de nucleotídeos, como ERCC1 e XPD, estão relacionadas à capacidade das células de remover os adutos de DNA induzidos pela cisplatina (ELMORSY et al, 2024). No entanto, apesar dessas associações, a incorporação rotineira de marcadores farmacogenômicos na tomada de decisão clínica ainda é limitada, evidenciando a necessidade de estudos mais robustos, padronizados e com validação clínica que permitam a individualização do tratamento, com otimização da eficácia e redução da toxicidade (MAO et al, 2020).

Paralelamente, o uso da cisplatina exerce uma forte pressão seletiva sobre as células tumorais, o que contribui para o desenvolvimento de resistência ao longo do tratamento. A exposição repetida ao fármaco favorece a sobrevivência e expansão de

subpopulações celulares capazes de tolerar ou neutralizar seus efeitos citotóxicos, por meio de mecanismos como redução da captação do fármaco, aumento do efluxo, intensificação dos sistemas de detoxificação intracelular, como a glutatona, e maior eficiência dos mecanismos de reparo do DNA. Esse processo de seleção clonal resulta em tumores progressivamente menos responsivos à cisplatina, limitando sua eficácia em linhas terapêuticas subsequentes e reforçando a necessidade de estratégias combinatórias, desenvolvimento de novos fármacos e abordagens terapêuticas personalizadas. Dessa forma, tanto a variabilidade genética do paciente quanto a adaptação evolutiva do tumor ao tratamento destacam-se como desafios centrais para o uso racional e sustentável da cisplatina na oncologia moderna (MAO et al, 2020).

4.4 Efeitos Adversos e seus Manejos

O manejo clínico dos efeitos adversos da cisplatina baseia-se na compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos, permitindo intervenções preventivas e terapêuticas direcionadas. Como a toxicidade da cisplatina decorre, em grande parte, de sua acumulação em tecidos específicos e da indução de dano celular por estresse oxidativo, inflamação e apoptose, as estratégias de manejo visam reduzir a exposição tecidual ao fármaco, bloquear vias moleculares envolvidas na toxicidade e minimizar as consequências clínicas desses danos (QI et al. 2019).

A emese induzida pela cisplatina, classificada como de alto risco emetogênico, resulta da liberação periférica de serotonina pelas células enterocromafins do trato gastrointestinal e da ativação central da zona gatilho quimiorreceptora, com participação relevante da substância P e dos receptores neurocinina-1 (ALDOSSARY et al, 2019). O manejo clínico baseia-se, portanto, no bloqueio farmacológico dessas vias. Antagonistas dos receptores 5-HT₃, como ondansetrona e granisetrona, são utilizados para inibir a transmissão vagal periférica mediada pela serotonina, sendo particularmente eficazes na prevenção da emese aguda. Para o controle da emese tardia, relacionada predominantemente à ativação dos receptores NK1 no sistema nervoso central, utilizam-se antagonistas desses receptores, como aprepitanto, fosaprepitanto ou netupitanto. A associação desses fármacos com corticosteroides, especialmente a dexametasona, potencializa o efeito antiemético por mecanismos centrais e periféricos adicionais. Dessa

forma, o manejo da emese induzida pela cisplatina é fundamentado em esquemas combinados de antieméticos, alinhados ao mecanismo fisiopatológico da toxicidade (ALDOSSARY et al, 2019).

A nefrotoxicidade associada à cisplatina decorre principalmente de sua captação preferencial pelas células dos túbulos proximais renais, mediada por transportadores como o OCT2, resultando em acúmulo intracelular, estresse oxidativo, inflamação e morte celular (THOMPSON et al, 2024). O manejo clínico tem como principal objetivo reduzir a concentração renal do fármaco e proteger as células tubulares contra o dano. A estratégia mais eficaz e amplamente utilizada é a hidratação vigorosa com soluções isotônicas antes, durante e após a administração da cisplatina, promovendo aumento do fluxo urinário e redução do tempo de contato do fármaco com o epitélio tubular. Em alguns protocolos, utiliza-se diurese forçada, frequentemente com manitol, para potencializar a eliminação renal da cisplatina.

Além da hidratação, o monitoramento rigoroso da função renal, por meio da dosagem de creatinina sérica, taxa de filtração glomerular e eletrólitos, é fundamental para ajuste de dose e prevenção de lesões mais graves. A reposição de eletrólitos, especialmente magnésio, é frequentemente necessária, uma vez que a cisplatina induz perda renal significativa desse íon. Em situações específicas, agentes citoprotetores como a amifostina podem ser utilizados, atuando como sequestradores de radicais livres e reduzindo o estresse oxidativo nas células renais, embora seu uso seja limitado por efeitos adversos próprios e indicação restrita a determinados protocolos (BRUNTON et al. 2019).

A ototoxicidade induzida pela cisplatina está relacionada ao acúmulo do fármaco na cóclea e à geração intensa de espécies reativas de oxigênio nas células ciliadas externas e na estria vascular, levando à apoptose irreversível dessas estruturas (SANTOS et al, 2020). Como essas células apresentam capacidade regenerativa extremamente limitada, o manejo clínico da ototoxicidade tem foco predominantemente preventivo. A monitorização audiológica periódica, por meio de audiometrias antes e durante o tratamento, é essencial para detecção precoce de alterações auditivas, permitindo intervenções como ajuste de dose ou modificação do esquema terapêutico. Em pacientes com maior risco, como crianças ou indivíduos expostos a doses cumulativas elevadas, pode ser considerada a substituição da cisplatina por outros compostos de platina menos ototóxicos, como a carboplatina, sempre que clinicamente viável. Estudos investigam o

uso de agentes antioxidantes e otoprotetores, como tiosulfato de sódio, com o objetivo de neutralizar espécies reativas de oxigênio na cóclea; entretanto, sua aplicação clínica ainda é restrita e depende do tipo de neoplasia e do protocolo terapêutico. Diferentemente de outros efeitos adversos, não há tratamento eficaz para reverter a perda auditiva estabelecida, o que reforça a importância das medidas preventivas (TAN et al. 2023).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a seleção de artigos, foram encontradas nas buscas das plataformas o total de 1573 artigos. Desse número, minuciosamente foram sendo excluídos muitos artigos por diversos motivos: duplicatas, artigos pagos e artigos que não se encaixam no tema proposto para essa revisão. O próximo passo foi a seleção, no qual foram eleitos para a leitura 70 artigos que foram realizados a leitura completa (correspondendo ao tema proposto e a pergunta norteadora), e por fim, foram incluídos 14 artigos para este estudo (Figura 4). O restante foi excluído por não focar nos efeitos tóxicos tratados neste trabalho. Segue abaixo uma tabela com os artigos selecionados distribuídos conforme autor, ano de publicação, título, metodologia e principais efeitos relatados no artigo (Tabela 1).

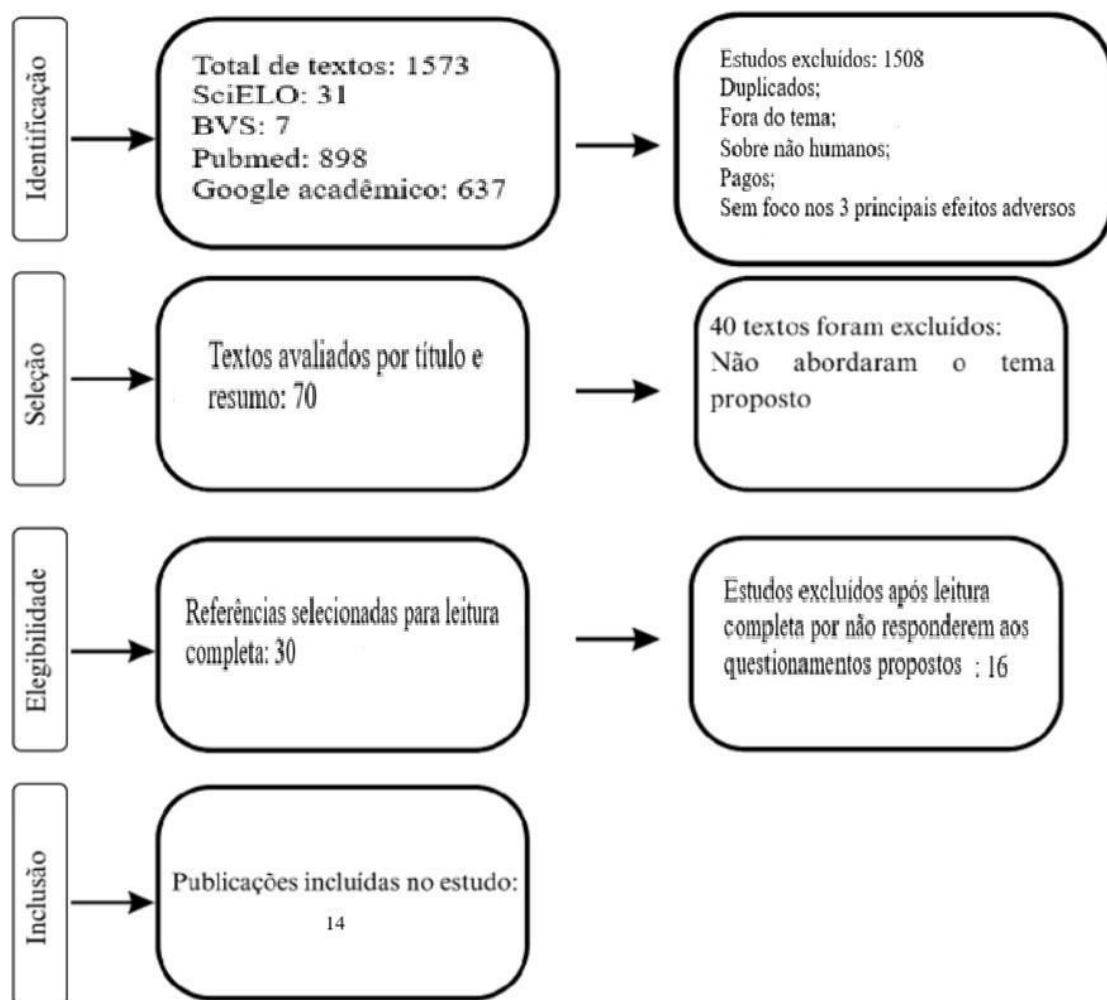


Figura 4 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos da revisão de escopo

Tabela 1 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão de escopo

Autor e ano de publicação	Título	Metodologia	Principais achados pertinentes para a presente revisão
Aldossary et al. 2019	Review on pharmacology of cisplatin: Clinical use, toxicity and mechanism of resistance of	Revisão Sistemática	Os autores descrevem que a toxicidade da cisplatina está diretamente relacionada ao seu mecanismo de ação baseado na formação de adutos com o DNA e na indução de dano celular oxidativo. O

	cisplatin.		artigo destaca que, além da citotoxicidade tumoral, o fármaco provoca efeitos adversos significativos como náusea, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e neurotoxicidade, decorrentes da lesão em tecidos normais metabolicamente ativos. É enfatizado que o estresse oxidativo e a incapacidade de reparo adequado do DNA em células não tumorais desempenham papel central na fisiopatologia dessas toxicidades. Os autores também apontam que a ocorrência simultânea de resistência tumoral e efeitos adversos sistêmicos representa um desafio terapêutico relevante, justificando a utilização de análogos de platina e estratégias combinatórias para tentar reduzir toxicidade e melhorar a eficácia clínica.
Ben Ayed et al. 2020	Toxicity, risk factors and management of cisplatin-induced toxicity: A prospective study.	Estudo prospectivo	Os autores demonstram, por meio de estudo prospectivo, que a toxicidade induzida pela cisplatina apresenta incidência clínica relevante, com destaque para nefrotoxicidade, ototoxicidade e toxicidade digestiva. A análise evidenciou que 44% dos pacientes desenvolveram algum grau de toxicidade relacionada ao regime com cisplatina, sendo a nefrotoxicidade observada em 15% dos casos e a ototoxicidade em 9%. O estudo identificou idade superior a 65 anos, presença de doença metastática e dose cumulativa como fatores associados ao aumento do risco de lesão renal, enquanto a dose acumulada também se mostrou um preditor independente de toxicidade digestiva. Os achados reforçam o caráter dose-dependente da toxicidade da cisplatina e evidenciam a influência de variáveis clínicas na

			susceptibilidade individual , destacando a importância da estratificação de risco e do monitoramento rigoroso durante o tratamento.
Crona et al. 2017	A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity.	Revisão sistemática	Os autores realizaram uma revisão sistemática demonstrando que a nefrotoxicidade constitui a principal toxicidade limitante da dose da cisplatina e que a hidratação permanece como estratégia central na sua prevenção. A análise dos estudos incluídos evidenciou grande heterogeneidade nos protocolos utilizados, variando quanto ao volume, duração e composição das soluções de hidratação. Ainda assim, os resultados indicam que regimes de curta duração e menor volume podem ser eficazes e seguros, inclusive em pacientes submetidos a doses intermediárias ou elevadas do fármaco. Além disso, a suplementação de magnésio mostrou potencial efeito nefroprotetor, e o uso de diurese forçada com manitol pode ser indicado em situações específicas. O estudo reforça que a prevenção da lesão renal induzida por cisplatina depende de estratégias de suporte clínico, não interferindo no mecanismo citotóxico do fármaco, mas reduzindo o impacto renal associado ao seu uso.
Elmorsy et al. 2024	Advances in understanding cisplatin-induced toxicity: Molecular mechanisms and	Revisão sistemática	Os autores apresentam uma análise abrangente das toxicidades associadas à cisplatina, enfatizando que sua utilidade clínica é limitada por efeitos adversos dose-dependentes, como nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade e mielossupressão. O estudo destaca que os mecanismos

	protective		subjacentes à toxicidade são multifatoriais, envolvendo estresse oxidativo, inflamação, dano ao DNA e ativação de vias apoptóticas,
	strategies.		processos que refletem a própria base farmacodinâmica do fármaco. Além disso, são discutidos fatores de risco que contribuem para a variabilidade interindividual, incluindo comorbidades pré-existentes como doença renal, alterações auditivas e disfunção hepática. A revisão também aborda estratégias terapêuticas emergentes destinadas a minimizar os danos induzidos pela cisplatina, reforçando a necessidade de otimização dos esquemas terapêuticos para equilibrar eficácia antitumoral e segurança clínica.
Ghosh et al. 2019	Cisplatin: The first metal base d anticancer drug	Revisão sistemática	Os autores apresentam uma descrição sistemática da cisplatina, abordando desde seu histórico e síntese até seu mecanismo de ação, perfil de toxicidade e mecanismos de resistência. O artigo reafirma que a principal atividade antitumoral decorre da formação de lesões no DNA por meio da ligação às bases púricas, seguida da ativação de vias de sinalização que culminam em apoptose. Em paralelo, são discutidos os efeitos adversos como desafios intrínsecos à molécula, bem como os principais mecanismos de resistência, incluindo redução do acúmulo intracelular, inativação por glutathione e metalotioneínas e aumento do reparo do DNA. O estudo também enfatiza o papel das terapias combinadas e do desenvolvimento de novos sistemas de liberação, como complexos de platina de próxima geração e nanocarreadores, como estratégias para tentar superar limitações relacionadas à toxicidade e à resistência.

Manavi et al. 2024	Mechanisms underlying dose- limiting toxicities	Revisão sistemática	Os autores discutem as toxicidades limitantes de dose (DLTs) como fatores determinantes na definição da dose máxima tolerada de diversos
-----------------------	---	------------------------	--

	of conventional chemotherapeutic agents.		quimioterápicos, incluindo a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina. O artigo destaca que, além dos mecanismos específicos de cada fármaco, processos comuns como inflamação, apoptose, desequilíbrios iônicos e susceptibilidades teciduais contribuem para a manifestação dessas toxicidades. No caso da cisplatina, a lesão renal é apresentada como exemplo clássico de DLT que restringe a intensificação terapêutica. A revisão enfatiza que, na maioria dos casos, as estratégias disponíveis se limitam à redução de dose, evidenciando a ausência de terapias específicas capazes de neutralizar os mecanismos celulares subjacentes. Os autores ressaltam a necessidade de aprofundamento nos mecanismos moleculares para possibilitar intervenções mais direcionadas, que permitam a administração segura de doses plenamente eficazes.
--	--	--	--

Mao et al. 2020	Pharmacogenomics for the efficacy of platinum-based chemotherapy: Old drugs, new integrated perspective.	Revisão sistemática	Os autores analisam criticamente os potenciais biomarcadores farmacogenômicos relacionados à resposta à quimioterapia baseada em platina, destacando que a variabilidade na eficácia terapêutica e no desenvolvimento de resistência é resultado de um processo multifatorial e dinâmico. A resistência à cisplatina é descrita como influenciada por fatores genéticos do paciente, evolução tumoral e até mesmo pela microbiota intestinal. O artigo enfatiza que, apesar dos avanços em técnicas de alto desempenho e abordagens de biologia de sistemas, ainda não existem biomarcadores farmacogenômicos amplamente aplicáveis na prática clínica para prever sensibilidade ou resistência aos compostos de platina. Dessa forma, a revisão evidencia a complexidade molecular envolvida na
--------------------	--	---------------------	--

			resposta à cisplatina e reforça a necessidade de estratégias integradas para melhor estratificação terapêutica.
--	--	--	---

Oun et al. 2018	The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists.	Revisão sistemática	Os autores descrevem de forma abrangente o perfil de toxicidade dos principais fármacos à base de platina — cisplatina, carboplatina e oxaliplatina — destacando que seus efeitos adversos graves e limitantes de dose constituem o principal fator restritivo ao uso clínico. Especificamente, reforçam que a nefrotoxicidade é a toxicidade limitante de dose da cisplatina, enquanto a mielossupressão predomina na carboplatina e a neurotoxicidade na oxaliplatina. O artigo também sistematiza a ampla gama de eventos adversos associados a esses agentes, incluindo citopenias, hepatotoxicidade, ototoxicidade, náuseas e vômitos, entre outros, evidenciando que os pacientes podem necessitar de reduções significativas de dose e monitorização laboratorial intensiva. Além disso, ressalta-se a necessidade frequente de terapias adjuvantes para manejo das toxicidades, como antieméticos, hiper-hidratação salina, suplementação de magnésio e uso de manitol, evidenciando a complexidade do cuidado clínico em pacientes tratados com compostos de platina.
Patatt et al. 2022	Ototoxic effects of antineoplastic drugs: a systematic review	Revisão sistemática	Os autores realizaram uma revisão sistemática segundo os critérios PRISMA para sistematizar as evidências sobre a ototoxicidade associada a quimioterápicos à base de platina. Os resultados demonstram que a cisplatina apresenta elevada incidência de ototoxicidade, variando entre 45% e 83,3% quando utilizada isoladamente, e entre 16,6% e 75% quando associada à carboplatina,

			evidenciando ampla variabilidade entre os estudos. Também foi observada heterogeneidade nas doses cumulativas administradas, o que pode influenciar a magnitude do dano auditivo. As alterações auditivas, particularmente em altas frequências, mostraram-se frequentes após o término do tratamento. O estudo destaca, portanto, a relevância clínica da ototoxicidade induzida por platinas e a variabilidade dos achados conforme dose e regime terapêutico.
Pereira et al. 2021	Manejo e Prevenção de Reações Adversas da Quimioterapia Antineoplásica com Platinas em Pacientes com Cânceres Esofágico e Gástrico: Revisão Sistemática da Literatura.	Revisão sistemática	Os autores realizaram uma revisão sistemática, baseada na diretriz PRISMA, sobre o manejo e a prevenção das reações adversas associadas à quimioterapia com platinas em pacientes com câncer gástrico e esofágico. A análise dos estudos selecionados evidenciou que náuseas, vômitos, neuropatia periférica e hipomagnesemia são as toxicidades mais frequentemente investigadas, havendo maior volume de evidências que sustentam estratégias específicas de prevenção e manejo para essas condições. Também foram abordados aspectos como caquexia, depressão e toxicidade geral. A revisão destaca que, embora existam condutas com respaldo mais consistente para algumas reações adversas, outras toxicidades ainda carecem de estudos mais robustos, especialmente no contexto específico dos cânceres gástrico e esofágico tratados com esquemas contendo platinas.
Qi et al. 2019	Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin. Chemical Research in	Revisão sistemática	Os autores apresentam uma revisão atualizada sobre os avanços na compreensão dos mecanismos toxicológicos da cisplatina, destacando que sua ação antineoplásica decorre principalmente da formação de ligações cruzadas no

	Toxicology		DNA, com consequente bloqueio da transcrição e replicação. Entretanto, enfatizam que o uso clínico do fármaco é limitado por toxicidades graves e dependentes da dose, sendo a nefrotoxicidade a mais prevalente. Também são descritas ototoxicidade, neurotoxicidade, toxicidades gastrointestinal, hematológica, cardíaca e hepática. O artigo ressalta que a multiplicidade de efeitos adversos está relacionada a processos bioquímicos complexos ainda não totalmente elucidados, o que dificulta a existência de medidas terapêuticas eficazes para sua prevenção. A revisão, portanto, sintetiza os principais mecanismos moleculares envolvidos na toxicidade da cisplatina e reforça a necessidade de estratégias terapêuticas integradas para minimizar seus efeitos colaterais.
Rocha et al. 2018	DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship	Revisão sistêmica	Os autores analisam os mecanismos celulares envolvidos na resposta às lesões de DNA induzidas pela cisplatina, destacando que seu principal alvo biológico é o DNA genômico, onde forma adutos que bloqueiam transcrição e replicação. A revisão enfatiza que a eficácia citotóxica do fármaco depende da incapacidade da célula tumoral em reparar ou tolerar essas lesões. Nesse contexto, são descritos os principais sistemas de reparo de DNA e os mecanismos de síntese translesão como fatores centrais na resistência tumoral, seja ela intrínseca ou adquirida. Evidências clínicas recentes correlacionando o status das vias de reparo com a resposta ao tratamento são discutidas, reforçando que a modulação farmacológica desses mecanismos pode representar uma estratégia promissora para aumentar a eficácia da quimioterapia com cisplatina e superar a resistência

			tumoral.
Schofield et al. 2024	Long-term cisplatin nephrotoxicity after childhood cancer: a systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática	Os autores avaliaram, por meio de revisão sistemática, a prevalência e os fatores de risco da nefrotoxicidade tardia associada à cisplatina em sobreviventes de câncer na infância. Os resultados demonstraram que a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) apresenta prevalência agrupada aproximada de 29%, enquanto a hipomagnesemia atinge cerca de 37% dos pacientes, evidenciando que ambas as manifestações ocorrem em aproximadamente um terço dos casos no seguimento a longo prazo. Observou-se associação consistente entre maior dose cumulativa de cisplatina e maior risco de comprometimento da função renal. Entretanto, houve grande heterogeneidade metodológica entre os estudos e variabilidade quanto ao papel de fatores como idade e proteinúria. A revisão reforça que a nefrotoxicidade da cisplatina pode persistir a longo prazo em populações pediátricas e destaca a necessidade de melhor caracterização dos fatores determinantes da susceptibilidade individual.

Tan et al. 2023	Molecular characteristics of cisplatin-induced ototoxicity and therapeutic interventions.		Os autores apresentam uma revisão narrativa atualizada sobre a ototoxicidade induzida pela cisplatina, destacando sua alta prevalência tanto em adultos (40–60%) quanto em crianças (até 60%), caracterizada por perda auditiva neurossensorial bilateral e irreversível em altas frequências. O artigo detalha os mecanismos moleculares envolvidos, incluindo formação de adutos no DNA, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e inflamação coclear, culminando em morte celular por apoptose,
--------------------	---	--	---

			necroptose, piroptose ou ferroptose. Além de descrever o impacto funcional e psicossocial da perda auditiva, os autores ressaltam a limitação das abordagens tradicionais, restritas a dispositivos auditivos. A revisão também destaca avanços terapêuticos recentes, como a aprovação do tiosulfato de sódio para prevenção de ototoxicidade em pacientes pediátricos selecionados, e discute estratégias antioxidantes e anti-inflamatórias em desenvolvimento, reforçando a importância de intervenções direcionadas aos mecanismos inflamatórios cocleares.
--	--	--	--

A análise conjunta dos estudos revisados demonstra forte convergência quanto ao papel central da cisplatina como agente alquilante-like, cuja atividade antineoplásica está fundamentada na formação de adutos com o DNA, indução de estresse oxidativo e ativação de vias apoptóticas (BEN AYED et al., 2020; GHOSH et al., 2019; OUN et al., 2018; ROMANI et al., 2022; ELMORSY et al., 2024). Esses autores concordam que o dano ao DNA nuclear e mitocondrial constitui o principal determinante de sua eficácia terapêutica. No entanto, essa mesma característica explica seu perfil toxicológico

marcante. Elmorsy et al. (2024) destacam explicitamente que os mecanismos responsáveis pela citotoxicidade tumoral são, simultaneamente, os responsáveis pelas lesões em tecidos normais, evidenciando que a toxicidade não representa um efeito colateral isolado, mas uma consequência direta da farmacodinâmica da molécula. Assim, observa-se que a cisplatina opera dentro de uma margem terapêutica estruturalmente limitada, em que eficácia e toxicidade são fenômenos biologicamente inseparáveis.

No que se refere à nefrotoxicidade, os achados de Peres et al. (2013), Thompson et al. (2024) e Schofield et al. (2024) demonstram concordância ao apontar o acúmulo do fármaco no tubulo proximal, o estresse oxidativo e a inflamação como eventos centrais na lesão renal induzida pela cisplatina. A convergência entre esses estudos reforça que a lesão renal não é meramente dose-dependente, mas mecanisticamente ligada à captação

ativa do fármaco, acúmulo relevante no tecido e à formação de adutos de DNA em células renais metabolicamente ativas. De modo semelhante, os estudos sobre ototoxicidade (PATATT et al., 2022; SANTOS et al., 2022; TAN et al., 2023) evidenciam que a degeneração das células ciliadas cocleares está associada ao estresse oxidativo mitocondrial e à ativação de vias apoptóticas, mecanismos análogos aos observados na célula tumoral. Essa repetição mecanística em tecidos distintos reforça a interpretação de que os efeitos adversos da cisplatina não decorrem de alvos “secundários”, mas da própria natureza molecular da droga. Esses autores também sugerem que a ototoxicidade da cisplatina pode ser o efeito menos reversível e mais negligenciado entre os efeitos adversos mais comuns, já que as lesões são irreversíveis e muitos hospitais oncológicos trabalham sem serviço de fonoaudiologia.

Outro ponto de convergência identificado na literatura refere-se ao manejo clínico das principais toxicidades associadas à cisplatina. Thompson et al. (2024) e Pereira et al. (2021) descrevem protocolos atualizados para prevenção e monitoramento da nefrotoxicidade, enfatizando a importância da hidratação intravenosa intensiva, do controle rigoroso de eletrólitos e do ajuste individualizado de dose como estratégias fundamentais para reduzir a incidência de lesão renal aguda. De forma complementar, Ben Ayed et al. (2020) discutem o controle da emese induzida por cisplatina por meio da utilização combinada de antagonistas de receptores 5-HT₃, antagonistas de NK1 e corticosteroides, enquanto Tan et al. (2023) reforçam a necessidade de acompanhamento audiológico periódico para detecção precoce de alterações auditivas associadas à ototoxicidade. Observa-se, portanto, um consenso quanto à necessidade de abordagem preventiva e monitoramento sistemático como pilares da condução terapêutica.

Por outro lado, esses estudos também deixam claro que tais intervenções não atuam sobre o núcleo mecanístico da toxicidade. No caso da nefrotoxicidade, embora a hidratação reduza a concentração tubular do fármaco e atenuo o estresse oxidativo secundário, ela não impede completamente a formação de adutos de DNA ou a ativação de vias inflamatórias nas células renais. De maneira semelhante, o controle farmacológico da emese bloqueia a transmissão dos estímulos neuroquímicos desencadeados pela liberação de serotonina, mas não interfere na lesão celular inicial provocada pela cisplatina no trato gastrointestinal. Quanto à ototoxicidade, o monitoramento auditivo permite a identificação precoce do dano, possibilitando ajustes terapêuticos, mas não reverte o processo degenerativo das células ciliadas cocleares uma vez estabelecido.

Dessa forma, o manejo clínico da cisplatina opera predominantemente em nível sintomático ou preventivo, reduzindo a intensidade das manifestações adversas e ampliando a tolerabilidade do tratamento, sem modificar o mecanismo farmacodinâmico fundamental responsável tanto pela eficácia antitumoral quanto pela toxicidade sistêmica. Essa constatação sustenta a interpretação de que os efeitos adversos da cisplatina não são plenamente contornáveis, mas administráveis dentro de limites fisiológicos aceitáveis. Assim, a prática clínica busca equilibrar benefício terapêutico e risco, reconhecendo que a toxicidade constitui uma consequência estrutural da ação citotóxica do fármaco, e não um fenômeno isolado passível de eliminação completa.

A questão da resistência tumoral reforça essa dualidade inerente à cisplatina, na qual o mesmo mecanismo responsável pela eficácia terapêutica também favorece adaptações celulares que culminam na perda de resposta. Conforme descrito por Mao et al. (2020), o aumento da capacidade de reparo do DNA, especialmente por meio da via de excisão de nucleotídeos, a modulação de transportadores de influxo e efluxo e o aumento de sistemas de detoxificação intracelular, como a glutatona e metalotioneínas, constituem mecanismos centrais na aquisição de resistência. Rocha et al. (2017) corroboram essa perspectiva ao destacar que alterações na expressão de proteínas transportadoras e na eficiência dos sistemas antioxidantes permitem que subpopulações tumorais sobrevivam à exposição repetida ao fármaco. Ambos os trabalhos apontam que a resistência não decorre de um único evento molecular, mas de um processo adaptativo multifatorial, favorecido pela pressão seletiva exercida pela própria cisplatina ao longo dos ciclos terapêuticos.

Além disso, Mao et al. (2020) enfatizam que a farmacogenômica da cisplatina ainda é pouco explorada na prática clínica, apesar de evidências consistentes de que polimorfismos em genes relacionados ao reparo do DNA, transporte de fármacos e metabolismo redox influenciam tanto a eficácia quanto a toxicidade. Essa lacuna contribui para a variabilidade interindividual observada na resposta ao tratamento e sugere que parte dos casos de resistência pode estar associada a características genéticas pré-existentes, e não apenas a adaptações adquiridas. A ausência de incorporação sistemática desses marcadores à tomada de decisão terapêutica limita a personalização do tratamento e reforça a necessidade de pesquisas translacionais mais robustas, capazes de integrar dados moleculares ao manejo clínico. Dessa forma, a resistência tumoral emerge não apenas como consequência biológica da exposição ao fármaco, mas também como

reflexo da complexidade genética ainda insuficientemente considerada na prática oncológica.

Dessa forma, a análise integrada dos artigos revisados permite concluir que há consenso consistente na literatura: a cisplatina apresenta eficácia elevada justamente por atuar sobre processos celulares fundamentais, e é essa característica que explica sua toxicidade sistêmica. Os efeitos adversos não constituem fenômenos dissociáveis de seu mecanismo terapêutico, mas expressões paralelas da mesma ação molecular. Assim, o manejo clínico visa essencialmente preservar a viabilidade do tratamento sem alterar sua base farmacodinâmica, enquanto o desenvolvimento de novas terapias reflete a tentativa de ampliar a seletividade e superar uma limitação intrínseca da quimioterapia clássica.

6. CONCLUSÃO

A cisplatina consolidou-se como um dos quimioterápicos mais importantes da história da oncologia, desempenhando papel fundamental no tratamento de diversos tipos de câncer e contribuindo significativamente para o aumento das taxas de resposta terapêutica e de sobrevida em múltiplos cenários clínicos. Seu mecanismo de ação, baseado na formação de adutos com o DNA e na indução de dano genômico irreversível, explica tanto sua elevada eficácia antineoplásica quanto a ocorrência de efeitos adversos relevantes, decorrentes da baixa seletividade entre células tumorais e células normais.

A análise dos principais efeitos adversos associados à cisplatina, como a emese intensa, a nefrotoxicidade e a ototoxicidade, evidencia que essas toxicidades estão diretamente relacionadas aos mesmos processos moleculares responsáveis por sua ação terapêutica. Esse perfil toxicológico impõe limitações clínicas importantes, frequentemente exigindo estratégias de manejo rigorosas, ajustes posológicos e monitoramento contínuo, a fim de garantir a segurança do paciente e a continuidade do tratamento.

A compreensão aprofundada dos mecanismos envolvidos na toxicidade da cisplatina permite a implementação de medidas preventivas e terapêuticas mais eficazes, destacando a importância da atuação multiprofissional, em especial do farmacêutico, no acompanhamento do tratamento oncológico. O manejo adequado dos efeitos adversos não apenas melhora a qualidade de vida dos pacientes, mas também possibilita a manutenção

da intensidade terapêutica necessária para o controle tumoral.

Além disso, as limitações impostas pelo perfil de toxicidade da cisplatina e de outros quimioterápicos clássicos justificam o desenvolvimento e a incorporação de novas abordagens terapêuticas no tratamento do câncer, como os análogos de platina, as terapias-alvo e a imunoterapia. Essas estratégias refletem uma evolução no entendimento da biologia tumoral e buscam ampliar a eficácia terapêutica por meio de maior seletividade e menor dano aos tecidos normais.

Dessa forma, embora a cisplatina permaneça como um fármaco indispensável na prática clínica oncológica, sua utilização evidencia os desafios inerentes à quimioterapia citotóxica tradicional. O avanço contínuo da pesquisa e o aprimoramento das estratégias de manejo clínico são essenciais para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos, contribuindo para uma abordagem cada vez mais eficaz, segura e personalizada no tratamento do câncer.

7. REFERÊNCIAS

ALDOSSARY, Sara A. Review on pharmacology of cisplatin: Clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin. *Biomedical & Pharmacology Journal*, v. 12, n. 1, p. 07–15, 2019. Disponível em: <https://biomedpharmajournal.org/vol12no1/review-on-pharmacology-of-cisplatin-clinical-use-toxicity-and-mechanism-of-resistance-of-cisplatin/>. Acesso em 15 jan. 2026.

BEN AYED, Wiem *et al.* Toxicity, risk factors and management of cisplatin-induced toxicity: A prospective study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, v. 26, n. 7, p. 1621–1629, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32046580/>. Acesso em 12 jan. 2026.

BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMAN, Bjorn (org.). *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019. E-book.

CRONA, Daniel J. *et al.* A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced

nephrotoxicity. *The Oncologist*, v. 22, n. 5, p. 609–619, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438887/>. Acesso em 20 jan. 2026.

DASARI, Shaloam; TCHOUNWOU, Paul Bernard. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, v. 740, p. 364–378, 2014. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4146684/>. Acesso em 20 jan. 2026

DJORDJEVIĆ, Marija; ILIĆ, Jovan; STOJANOVIC, Nikola M. Cisplatin - an overview of its efficiency and toxicity. *Facta Universitatis Series Medicine and Biology*, v. 0, n. 0, p. 025–035, 2023. Disponível em <https://casopisi.junis.ni.ac.rs/index.php/FUMedBiol/article/view/11488>. Acesso em 24 fev. 2026.

ELMORSY, Elsayed A. *et al.* Advances in understanding cisplatin-induced toxicity: Molecular mechanisms and protective strategies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, v. 203, n. 106939, p. 106939, 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39423903/>. Acesso em 02 fev. 2026.

FOUAD, Yousef Ahmed; AANEI, Carmen. Revisiting the hallmarks of cancer. *American Journal of Cancer Research*, v. 7, n. 5, p. 1016–1036, 2017. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5446472/>. Acesso em 27 fev. 2026

FUNDYTUS, A. *et al.* Access to cancer medicines deemed essential by oncologists in 82 countries: an international, cross-sectional survey. *The Lancet Oncology*, v. 22, n. 10, p. 1367–1377, 1 out. 2021. Disponível em [https://www.thelancet.com/article/S1473-2045\(21\)00463-0/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1473-2045(21)00463-0/fulltext). Acesso em 05 jan. 2026

GHOSH, Sumit. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry*, v. 88, n. 102925, p. 102925, 2019. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003078/>. Acesso em 20 jan. 2025

HANAHAN, Douglas. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022204/>. Acesso em 22 jan. 2026.

HONOKI, Kanya *et al.* Revisiting “hallmarks of cancer” in sarcomas. *Journal of Cancer*,

v. 15, n. 7, p. 1786–1804, 2024. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10905407/>. Acesso em 26 fev. 2026.

KATANIĆ STANKOVIĆ, Jelena S.; SELAKOVIĆ, Dragica; ROSIĆ, Gvozden. Oxidative damage as a fundament of systemic toxicities induced by cisplatin-the crucial limitation or potential therapeutic target? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 19, p. 14574, 2023. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37834021/>. Acesso em 24 fev. 2026.

MANAVI, Mohammad Amin *et al.* Mechanisms underlying dose-limiting toxicities of conventional chemotherapeutic agents. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)*, v. 36, n. 8, p. 623–653, 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38179685/>. Acesso em 24 fev. 2026.

MAO, Chen-Xue *et al.* Pharmacogenomics for the efficacy of platinum-based chemotherapy: Old drugs, new integrated perspective. *Biomedecine & pharmacotherapie [Biomedicine & Pharmacotherapy]*, v. 126, n. 110057, p. 110057, 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145590/>. Acesso em 28 jan. 2026.

MUKHERJEE, Siddhartha. O imperador de todos os males: uma biografia do câncer. Tradução de Maria Luiza X. de A. Borges. São Paulo: Companhia das Letras, 2012.

OUN, Rabbab, University of Strathclyde, Glasgow, G4 0NT, UK; MOUSSA, Yvonne E.; WHEATE, Nial J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Transactions (Cambridge, England: 2003)*, v. 47, n. 19, p. 6645–6653, 2018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29808879/>. Acesso em 22 jan. 2026.

PATATT, Fernanda Soares Aurélio *et al.* Ototoxic effects of antineoplastic drugs: a systematic review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 88, n. 1, p. 130–140, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/dB4B9fzhx5W xZTb7PWkJ3BC/>. Acesso em 22 jan. 2026.

PEREIRA, Ney Moura Lemos *et al.* Manejo e Prevenção de Reações Adversas da Quimioterapia Antineoplásica com Platinas em Pacientes com Cânceres Esofágico e Gástrico: Revisão Sistemática da Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 67, n. 4, p. 091347, 2021. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index>

.php/revista/article/view/1347. Acesso em 28 jan. 2026.

QI, Luyu *et al.* Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin. *Chemical Research in Toxicology*, v. 32, n. 8, p. 1469–1486, 2019. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353895/>. Acesso em 18 fev. 2026.

ROCHA, Clarissa Ribeiro Reily *et al.* DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, v. 73, n. suppl 1, p. e478s, 2018. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208165/>. Acesso em 29 jan. 2026.

ROMANI, Andrea M. P. Cisplatin in cancer treatment. *Biochemical Pharmacology*, v. 206, n. 115323, p. 115323, 2022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36368406/>. Acesso em 20 jan. 2026.

SANTOS, Neife Aparecida Guinaim Dos; FERREIRA, Rafaela Scalco; SANTOS, Antonio Cardozo Dos. Overview of cisplatin-induced neurotoxicity and ototoxicity, and the protective agents. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, v. 136, n. 111079, p. 111079, 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31891754/>. Acesso em 25 jan. 2026.

SCHOFIELD, Jessica *et al.* Long-term cisplatin nephrotoxicity after childhood cancer: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, v. 39, n. 3, p. 699–710, 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37726572/>. Acesso em 30 jan. 2026.

TAN, Winston J. T.; VLAJKOVIC, Srdjan M. Molecular characteristics of cisplatin-induced ototoxicity and therapeutic interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 22, p. 16545, 2023. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38003734/>. Acesso em 22 jan. 2026

THOMPSON, Lauren E.; JOY, Melanie S. Understanding cisplatin pharmacokinetics and toxicodynamics to predict and prevent kidney injury. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 391, n. 3, p. 399–414, 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39322416>. Acesso em 02 fev. 2026.