

Renato Najjar

Instituto de Química da Universidade de São Paulo - Cx.P. 20.780 - 01498 - São Paulo - SP

Recebido em 9/12/91; cópia revisada em 10/2/92

In this article, we review the more important compounds of Pt, Ru and Rh which present anticancer activity. Besides the historical aspects of the discovery of active platinum drugs, by Barnett Rosenberg, its mechanism of action and structure-biological activity relationships are also discussed. In the case of Pt and Ru, the primary targets of the interaction are very probably nucleotidic bases in the cells, while for the Rh (I) and Rh (III) compounds they are not yet known. The rhodium (II) carboxylates, however, appear to exert an indirect action on DNA synthesis. The more widely accepted theory is that such complexes inhibit enzymes bearing sulphhydryl groups at the active sites, e.g., DNA polymerase.

Keywords: anticancer; platinum metals; ruthenium; rhodium; platinum

INTRODUÇÃO

O grande impulso dado ao desenvolvimento da Química Orgânica, durante a primeira metade do século, contribuiu decisivamente para o obscurantismo em que permaneceram os derivados inorgânicos com vistas ao seu uso em quimioterapia.

Nesse período, os estudos envolvendo tais compostos se restringiam, quase que exclusivamente, à determinação da concentração de íons metálicos em materiais biológicos e ao estudo da sua toxicidade para o homem.

Alguns tipos de compostos inorgânicos também foram testados no combate a certas doenças, porém, muito esporadicamente e sem qualquer preocupação envolvendo a relação estrutura-atividade. Os aspectos ligados aos mecanismos de ação, por outro lado, eram abordados muito raramente ou de modo bastante superficial.

Entre os compostos inorgânicos introduzidos há muito tempo como quimioterápicos e ainda em uso, acham-se os derivados de lítio. Por volta de 1940, o cloreto de lítio foi liberado pelo governo americano como um substituto para o sal comum, no caso de pacientes com doenças vasculares. Essa medida resultou em óbitos por envenenamento e a droga foi retirada do mercado. Algum tempo depois, era descrito na literatura o emprego de sais de lítio no tratamento de manias¹. Durante os anos 50, a importância do lítio nesse campo foi subdimensionada, em função do surgimento dos fenotiazínicos, com ação mais rápida e com menores restrições devido à toxicidade. Mais tarde, observou-se, porém, que os sais de lítio podiam ter, também, uma ação profilática, diminuindo a frequência de ataques de mania e depressão (síndromes maníaco-depressivas)².

Muito contribuiu para a recuperação do "status" das drogas derivadas do lítio o fato de as doses usadas profilaticamente serem bem menores do que aquelas empregadas anteriormente, na substituição do sal comum, fazendo com que os efeitos tóxicos fossem diminuídos. Entre os sais de lítio, o carbonato é, hoje, o mais usado com essa finalidade preventiva, por ser menos higroscópico e irritante do que outros derivados³.

Medicamentos usados no combate ao câncer, derivados metálicos, não eram muito frequentes. Entre os que conseguiram maior destaque, pode-se citar a solução de Fowler, que consistia de uma suspensão de arsenato de chumbo em benzeno⁴.

Na década de 60, um físico, Barnett Rosenberg, descobriu atividade antitumor em complexos platínicos e esse fato viria mudar sensivelmente a posição dos derivados inorgânicos no

cenário da quimioterapia, sendo que vários artigos de revisão têm sido publicados sobre esse assunto⁵⁻⁸. A maioria desses artigos dirige-se para complexos de platina, exclusivamente, ou mencionam, de modo superficial, compostos de outros metais.

Nesta revisão, nós pretendemos atualizar esses conhecimentos e, ao mesmo tempo, abordar alguns aspectos relacionados com outros dois metais do grupo da platina, especificamente, ródio e rutênio, que surgem com perspectivas bastante promissoras nesse campo.

DESCOBERTA DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DA CISPLATINA

Barnett Rosenberg, então trabalhando na Universidade do Estado de Michigan, procurava estudar os efeitos do campo elétrico em cultura de bactérias, mais especificamente, *Escherichia coli*⁹.

Surpreendentemente, Rosenberg observou, ao microscópio, que estava ocorrendo um crescimento filamentososo das bactérias, ao mesmo tempo em que a multiplicação dos microorganismos era inibida. Esse fato induziu a sua associação com biólogos e químicos na tentativa de investigar as causas do fenômeno. A experiência de Rosenberg incluía uma câmara eletrolítica contendo um caldo de cultura de bactérias, onde mergulhavam eletrodos de platina. As pesquisas mostraram que, após certo tempo, uma pequena parcela de Pt se dissolvia no meio de cultura, que continha sais de amônio, para formar espécies complexas do metal.

Procuraram-se isolar os possíveis complexos formados pela platina dissolvida sendo que os conhecimentos da época já permitiam inferir que a eletrólise de platina, em meio ácido, contendo Cl⁻, podia levar à formação de PtCl₆²⁻. Aventou-se, assim, a hipótese de que, na câmara, estaria se formando [(NH₄)₂PtCl₆]. Sintetizou-se esse complexo e efetuaram-se testes nas mesmas condições da experiência pioneira. As soluções recém-preparadas não se mostravam ativas, porém, após alguns dias em repouso e submetidas novamente aos testes, causavam filamentação das bactérias¹⁰. Notou-se, também, que ocorria uma intensificação do fenômeno quando as soluções eram expostas à luz, sugerindo que deveria estar ocorrendo uma reação fotoquímica, resultando algum produto biologicamente ativo. Estudos subsequentes indicaram que a reação fotoinduzida ocorria através da substituição de Cl⁻ por NH₃ na esfera de coordenação da Pt. O composto cis-

[PtCl₄(NH₃)₂] foi sintetizado e conseguiu reproduzir os resultados obtidos inicialmente por Rosenberg.

O composto *trans* também foi obtido e ensaiado, porém, a sua atividade foi extremamente baixa. A partir daí, uma série de derivados platínicos foi sintetizada e testada num sistema modelo de tumor conhecido como Sarcoma-180, em camundongos. Os compostos que se mostraram mais eficazes foram todos neutros e de configuração *cis*.

O composto (IV), conhecido como cisplatina, foi o que demonstrou maior eficiência, passando pelos testes clínicos, tendo sido lançado, no mercado americano, em 1979¹¹. Nos últimos anos, a cisplatina tem sido considerada uma das drogas

anticâncer mais amplamente utilizada nos Estados Unidos, geralmente, empregada em combinação com outros quimioterápicos, no tratamento de vários tipos de tumores. O carcinoma testicular, por exemplo, que até então era quase sempre letal, tornou-se curável em cerca de 85% dos casos, quando tratado com a cisplatina. Além disso, outros tipos de tumores, como de bexiga e cervical, são sensíveis ao tratamento.

Apesar de todas essas propriedades interessantes, a toxicidade renal é um fator limitante de dose terapêutica da cisplatina, além da ação mielossupressora e neurotóxica. Esses efeitos colaterais foram parcialmente superados utilizando-se esquemas fracionados de administração e diurese forçada, através de hidratação por manitol¹².

RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE

Os compostos de platina (II) são plano-quadrados, enquanto que os de Pt(IV) são octaédricos. Estudos envolvendo a relação estrutura-atividade de um grande número de complexos contendo Pt(II) e Pt(IV) mostraram que os compostos ativos, geralmente, apresentam certos pré-requisitos, além dos fatores geométricos e da neutralidade:

- quando os ligantes inertes são amínicos, mono ou bidentados, devem possuir, ao menos, um grupo N-H;
- os ligantes X, geralmente ânions, são grupos que apresentam força de ligação intermediária com a platina e se comportam como grupos de saída para dar lugar à ligação com sítios biológicos. Os íons cloreto se mostraram grupos ideais para exercer essa função, mas também certos carboxilatos bidentados como oxalato, citrato e malonato podem ser usados. Estes últimos, embora não possuam labilidade adequada, seriam ativados, provavelmente, via enzimática⁷.

MECANISMO DE AÇÃO

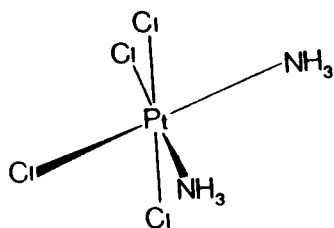
A grande maioria dos artigos que versam sobre o mecanismo de ação dos derivados platínicos vincula a atividade do complexo metálico com a ligação direta ao N-7 de duas guaninas adjacentes, situadas num dos cordões da molécula helicoidal do DNA¹³⁻¹⁶.

Os derivados *trans*, em princípio, também poderiam causar as lesões efetuadas pelos complexos de configuração *cis*, com a diferença que essas lesões passariam a ser mais facilmente reconhecidas pelas enzimas envolvidas no processo de reparo do ácido nucleico. Litterst¹⁷ contudo, chama atenção para o fato de que há algumas evidências inconsistentes com a hipótese de ser o efeito primário sobre o DNA o responsável pela atividade biológica.

O autor argumenta que a simples demonstração da ocorrência de uma ligação entre Pt-DNA não é suficiente para estabelecer uma relação causa-efeito. Litterst também lembra o fato de que a quantidade de transplatina ligada ao DNA é cerca de 10 vezes maior do que no caso da cisplatina, quando doses equitóxicas são administradas. Destaca, ainda, que numa cultura de células de mamíferos, a velocidade de reparo do DNA, após administração de cisplatina e da transplatina, separadamente, foi praticamente a mesma.

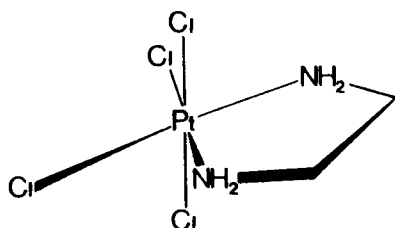
O complexo platínico, uma vez administrado, deve permanecer sob a forma neutra, durante a sua permanência no plasma, onde a concentração de íons cloretos é relativamente grande, impedindo, assim a liberação dos ânions pelo íon metálico. Após penetração na célula, todavia, a concentração de íons Cl⁻ diminui sensivelmente, facilitando a saída dos ânions e dando origem a espécies hidratadas e/ou hidroxiladas. Essas espécies, bem mais lábeis, são apontadas como responsáveis pelo ataque aos grupos nucleofílicos dos nucleotídeos^{15,16}.

Complexos de Pt(IV), ativos, também foram sintetizados e a sua ação parece ser a de uma pró-droga, isto é, devido à reatividade menor desse estado de oxidação da platina, os respectivos complexos conseguiriam ser transportados até o sítio



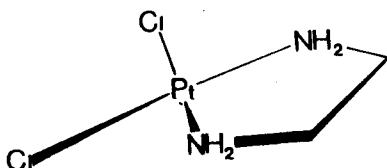
(I)

cis-diamintetraclo platina (IV)



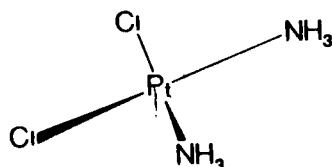
(II)

Tetracloretilenodiamin platina (IV)



(III)

dicloroetilenodiamin platina (II)



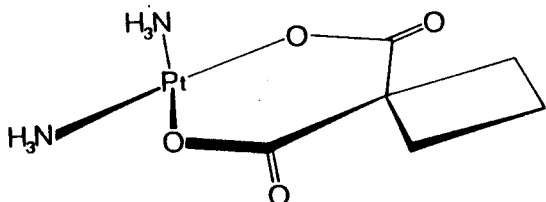
(IV)

cis-diamindicloro platina (II)

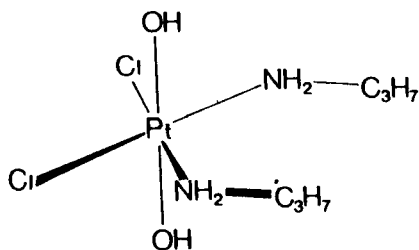
de ação intracelular, sem sofrer ataque dos metabólicos plasmáticos. Uma vez dentro da célula, todavia, haveria redução a Pt(II), originando a espécie ativa⁷.

DERIVADOS PLATÍNICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

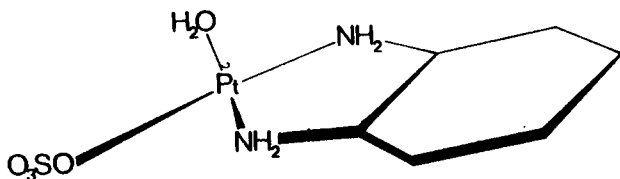
Com o advento da cisplatina, as pesquisas evoluíram na busca de derivados que fossem tão ou mais ativos ou que apresentassem menor toxicidade. Disso resultou o surgimento de drogas como Carboplatina, Iproplatina e Spiroplatina que são, hoje, conhecidas como mais ativas do que a sua precursora, contra certos tipos de tumores, além de, em certos casos, serem menos tóxicas.



Carboplatina: Cis-diamino (ciclobutano-1,1-dicarboxilato) platina (II)



Iproplatina: Cis-dicloro-bis-isopropilamina-dihidroxo platina (IV)



Spiroplatina: 1,2-diaminociclohexano-aquo (sulfato) platina (II)

Decorridos 8 anos do lançamento da Cisplatina, foi liberada para o comércio, no Reino Unido, a Carboplatina. Essa droga, embora se caracterize por um espectro clínico de atividade semelhante à Cisplatina, apresenta nefrotoxicidade menor, além de ser ativa sobre certos tipos de carcinoma pulmonar¹².

COMPLEXOS DE OUTROS METAIS

Elementos diferentes de Pt têm sido objetos de intensa investigação, na tentativa de se descobrir novas drogas que se mostrem úteis no combate às neoplasias. Com exceção do Co(III), d⁶, baixo spin e Cr(III), d³, os metais da primeira série de transição formam compostos muito lábeis. Entre aqueles pertencentes ao 2º e 3º períodos, os elementos do grupo da platina têm sido intensamente investigados. Tais espécies

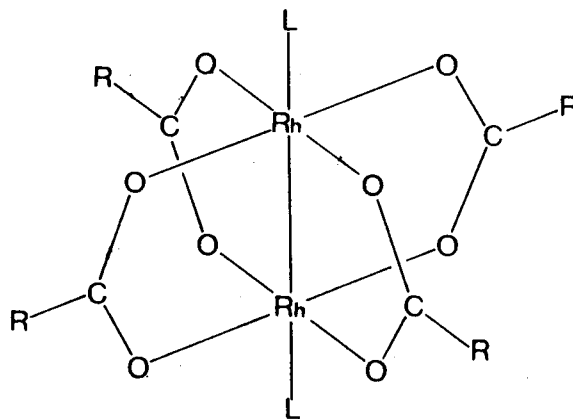
ou constituem um sistema d⁸ quadrado-planar, como nos casos da Pt(II), Pd(II), Rh(I), Au(III), Ir(I), ou um sistema octaédrico, casos de Pt(IV), Rh(III), Ru(II), Ir(III), d⁶ e Ru(III), d⁵. Entre esses metais, o Rh e o Ru parecem ser os mais promissores.

COMPOSTOS DE RÓDIO

Os estados de oxidação mais estáveis para o ródio são Rh(I) e Rh(III). GILLARD¹⁸, submeteu a testes uma série de complexos catiônicos de Rh(III) com ligantes nitrogenados, mais especificamente, etilenodiamina, N,N-dimetiletlenodiamina, N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina e isoquinolina, tendo como espécies aniônicas Cl⁻, NO₃⁻ e ClO₄⁻. Os compostos foram testados quanto à sua capacidade de causar crescimento filamentosos de bactérias e mostraram-se mais ativos justamente aqueles mais lipossolúveis e mais facilmente redutíveis. Ressalte-se que, dentro das células, existem enzimas redutoras e é muito provável que o estado Rh(I) seja a espécie ativa. Outra observação interessante, sobre esse artigo, é que os compostos ativos são todos isômeros trans, indicando, provavelmente, mecanismo de ação diferente do observado com os derivados platínicos.

Alguns anos depois, era publicado um artigo sobre testes de complexos de Rh(I) com os ligantes insaturados, bis-1,5-hexadieno e bis-cicloocta-1,5-dieno, contra certos tipos de tumores de Ehrlich, constatando-se que as espécies menos ativas foram aquelas mais facilmente oxidáveis a Rh(III)¹⁹.

Mais recentemente, um outro grupo de derivados de Rh(I), de fórmula geral [Rh(COD) (CHEL)], em que COD = 1,5-ciclooctadieno e CHEL = agente quelante, que pode ser piridinalimina ou acetilacetona, foi testado num carcinoma pulmonar, em camundongos²⁰. As principais conclusões tiradas desse trabalho são que a atividade antineoplásica dessas substâncias pode aumentar variando-se a natureza do ligante diolefinico e também usando-se análogos da piridinalimina que lhes conferissem maior hidrossolubilidade. Compostos de Rh(II) são estabilizados quando se formam espécies dímeras, com interação Rh-Rh e os representantes mais comuns dessa classe de compostos são os carboxilatos de ródio.



As posições axiais, L, nesses dímeros, são lábeis, podendo se ligar, formando adutos, a sítios contendo átomos doadores.

Bear²¹, baseando-se em propriedades semelhantes desses compostos com os platínicos, isto é, o fato de esses carboxilatos de ródio se comportarem como ácidos moles (exceção de certos derivados fluorados como o trifluoroacetato) e bidentados, submeteram o acetato de ródio a ensaios farmacológicos em camundongos portanto tumor de Ehrlich e ascites L 1210, conseguindo significativo aumento no tempo de sobrevivência desses animais, especialmente, quando administrado em conjunto com arabinosilcitosina.

O mecanismo de ação desses carboxilatos não é estabelecido com exatidão, porém, algumas evidências têm sido relatadas que podem induzir hipóteses nesse sentido. Sabe-se, por exemplo, que espécies contendo grupos amínicos não protonados, incluindo adenina, nucleotídeos, polinucleotídeos e certos aminoácidos, ligam-se firmemente, porém, de modo reversível, nas posições axiais do arcabouço dos carboxilatos de ródio²³. Espécies que possuem sítos de coordenação contendo enxofre, todavia, como a cisteína, reagem de modo irreversível, através da troca do carboxilato²⁴. Verificou-se, assim, que enzimas contendo grupos -SH no sítio ativo eram inibidas irreversivelmente pelos carboxilatos de ródio, enquanto que as enzimas que não continham o grupo sulfidrila não eram afetadas. É interessante ressaltar que a porcentagem de inibição dessas enzimas está intimamente relacionada com a atividade anticancerígena e com a toxicidade dos derivados de ródio. Em estudo feito especificamente com DNA polimerase e RNA polimerase (ambas contendo sítos sulfurados), observou-se que a DNA polimerase é mais sensível aos efeitos da ligação com Rh do que a RNA polimerase²³.

Para que a hipótese de uma ação indireta inibindo a síntese do DNA, via inativação enzimática, é mais bem aceita, apesar de que existem, também, evidências de ligação direta às bases constituintes dos nucleotídeos^{23,25}. Uma dessas evidências é a observação feita por FARRELL²⁶ que isolou compostos de adição entre carboxilatos de ródio(II) com adenina e adenosina, atribuindo o N-7 da purina como sendo o sítio de ligação ao ródio.

Deve-se ressaltar, também, que, embora a atividade desses compostos cresça à medida que a cadeia do carboxilato aumenta, a toxicidade também cresce nesse sentido, junto com a lipossolubilidade²². Em vista disso, foi iniciado um estudo sistemático, visando sintetizar novos análogos dos carboxilatos de ródio (II) e seus adutos, com propriedades mais favoráveis (ou dose letal maior, ou dose inibitória menor). Esse trabalho foi iniciado por nós na Universidade Vanderbilt, Estados Unidos, em colaboração com o Prof. M.D. Joesten através da obtenção de adutos de carboxilatos de ródio com a ciclofosfamida²⁷. Esses compostos foram ensaiados no Instituto Nacional do Câncer americano, porém, surpreendentemente, se mostraram inativos contra leucemia L 1210 e o tumor ascítico de Ehrlich.

Esperava-se que os adutos demonstrassem, pelo menos, atividade igual aos compostos de partida, carboxilatos de ródio e ciclofosfamida, isoladamente, sabidamente ativos. Essa expectativa se baseava no fato de que a ligação axial entre o complexo de ródio e a ciclofosfamida se faz pelo oxigênio e, portanto, deve ser uma interação fraca (pois os carboxilatos de ródio(II) são ácidos moles), fácil de ser trocada no meio biológico. Após isso, vários outros compostos foram sintetizados aqui no Brasil, pelo nosso grupo, entre os quais, os derivados cinamato²⁸, citrato²⁹ apresentaram melhores resultados. O citrato de ródio, particularmente, mostrou atividade antitumor tanto *in vitro*, inibindo a síntese do DNA por células transformadas, como também *in vivo*, causando um significativo aumento do tempo de sobrevivência em camundongos portadores do tumor ascítico de Ehrlich. A toxicidade aguda foi praticamente inexistente.

COMPOSTOS DE RUTÊNIO

Rutênio é um elemento que apresenta uma série de estados de oxidação possíveis (desde 0 até 8), sendo Ru(II) e Ru(III) os mais estáveis. Entre os derivados cloroaminados, a espécie neutra *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃] mostrou uma atividade contra o tumor modelo leucemia P₃₈₈ muito semelhante à cisplatina³⁰. Se o ligante NH₃ for substituído por imidazol, que é mais eficiente na estabilização da espécie

Ru(II), a espécie obtida, [RuCl₄(Im)₂]⁻ ImH⁺ (Im = imidazol), com geometria octaédrica e as moléculas Im em posição *trans*, apresenta maior atividade do que a cisplatina. Segundo os autores, um campo promissor de pesquisa com esses compostos será a modificação da natureza dos ligantes visando adequar o potencial REDOX do sistema Ru(III)/Ru(II), além de se obter isômeros ópticos puros, que não sofram racemização rápida.

Os complexos de Ru(III) são, geralmente, considerados como pró-drogas, pelo fato de apresentarem maior inércia à substituição. Assim sendo, tais compostos resistiriam mais facilmente ao ataque dos vários nucleófilos existentes no organismo, antes de atingirem o sítio de ação, dentro das células. Uma vez penetrando na membrana celular, como foi visto para os complexos de Rh(III), o ambiente redutor induziria a redução até Ru(II), que seria o núcleo metálico da espécie ativa³¹. O complexo *cis*-[Ru(DMSO)₄Cl₂], apresentando o dimetilsulfóxido (DMSO) ligado por duas maneiras diferentes (três DMSO ligados via enxofre e um via oxigênio), mostrou-se bem menos tóxico do que a cisplatina, sendo que as respectivas atividades são semelhantes, quando administrados em animais portadores de carcinoma pulmonar. Por outro lado, quando ensaiado em animais portadores de melanoma B-16 e de um tumor mamário, a atividade do complexo de Ru(II) foi maior do que a da cisplatina³².

O mecanismo de ação desse complexo parece envolver uma perda rápida do DMSO coordenado pelo oxigênio, incorporando uma molécula de H₂O. Concomitantemente, há uma perda lenta de Cl⁻ com entrada de outra molécula de H₂O. O monocatión resultante, [Ru(DMSO)₃Cl(H₂O)₂]⁺ atacaria o nitrogênio-7 do resíduo guanínico da molécula do DNA, provocando alteração nos processos de replicação dessa macromolécula. Esse modo de ação, todavia, deve diferir em algum aspecto com o da cisplatina, pois no caso do Ru(II), ocorre estabilização da estrutura helicoidal do DNA, produzindo uma cisão da cadeia, diferentemente do que ocorre no caso dos derivados platínicos.

Um outro complexo de rutênio, agora com número de oxidação III e também contendo DMSO, foi testado em camundongos portando Carcinoma de Lewis, um modelo de tumor pulmonar, além de outros tipos de tumores³³.

O complexo, denominado *mer*-triclobisdimetilsulfóxido aminorutênio (III), ao ser comparado com a cisplatina, mostrou resultados semelhantes, sendo, porém, mais potente do que o derivado platínico no sentido de provocar um maior aumento no tempo de sobrevivência dos animais tratados. Baseados nos resultados experimentais obtidos, os autores sugerem um possível sinergismo de ação entre o composto de rutênio e a cisplatina. Observou-se, também, preliminarmente, que a ação do complexo de rutênio se deve, provavelmente, a uma concentração seletiva no tumor estudado. Devido às propriedades promissoras desse derivado metálico, pode-se supor que deverão surgir, em breve, na literatura, estudos sobre o seu mecanismo de ação biológica.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O número de artigos publicados ultimamente sobre a atuação dos compostos de coordenação com atividade anticancerígena é extremamente grande. A maior parte deles trata de derivados platínicos que possuem ligantes amínicos inertes, ou então os ligantes lábeis, diferentes do composto modelo original, a cisplatina. Acreditamos que, dentre esses, muitos estão sendo submetidos a testes clínicos e daqui há algum tempo, teremos conhecimento de derivados mais eficientes do que os já conhecidos. Entre os demais metais, nós podemos dizer que, além de rutênio e ródio, cujos compostos mais interessantes foram por nós citados neste artigo, também drogas contendo ouro ou cobre merecem destaque e deverão constar de futuras revisões.

REFERÊNCIAS

1. Cade, J.F.J.; *Med. J. Aust.* (1949), **2**, 349.
2. Birch, N.J. & Sadler, P.J. in "Inorganic Biochemistry", ed. H.A.O. Hill, The Chemical Society, London, 1979, Vol. 1, p. 407.
3. Goodman & Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8a. ed., Pergamon Press, New York (1990) p. 418.
4. Furst, A., in "The Chemistry of Chelation in Cancer", C.C. Thomas, Springfield (1963), p. 61.
5. Cleare, M.J.; *Coord. Chem. Rev.* (1974), **12**, 349.
6. Cleare, M.J.; Hydes, P.C.; Malerby, B.W.; Watkins, D.M.; *Biochimie* (1978) **60**, 835.
7. Van der Veer, J.L. & Reedijk; *Chem. Br.* (1988) **24**, 775.
8. Dias, G.H.M.; *Química Nova* (1989) **12**, 57.
9. Rosenberg, B.; VanCamp, L.; Krigas, T.; *Nature* (1965) **205**, 698.
10. Rosenberg, B.; VanCamp, L.; Trosco, J.E.; Mansour, V.H.; *Nature* (1969) **222**, 385.
11. Sykes, A.G.; *Platinum Met. Rev.* (1988) **32**, 170.
12. Kepler, B.K.; *New J. Chem.* (1990) **14**, 389.
13. Browwer, J.; Van de Putte, P.; Fichtinger-Schepman, A.M.J.; Reedijk, J.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1981) **78**, 7010.
14. Fouts, C.S.; Reily, M.D.; Marzilli, L.G.; *Inorg. Chim. Acta* (1987) **137**, 1.
15. Reedijk, J.; *Pure Appl. Chem.* (1987) **59**, 181.
16. Sundquist, W.I.; Lippard, S.J.; *Coord. Chem. Rev.* (1990), **100**, 293.
17. Litterst, C.L.; *Pharmacol. Ther.* (1988) **38**, 215.
18. Gillard, R.D.; Harrison, K.; Mather, I.M.; in "Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy", T.A. Connors; J.J. Roberts eds., New York, (1974) p. 29.
19. Girdali, T.; Sava, G.; Mestroni, G.; Zassinovich, G.; Stolfi, D.; *Chem. Biol. Interact.* (1978) **22**, 231.
20. Sava, G.; Zorzet, S.; Perissin, L.; Mestroni, G.; Zassinovich, G.; Bomtempi, A.; *Inorg. Chim. Acta* (1987) **137**, 69.
21. Hughes, R.G.; Bear, J.L.; Kimball, A.P.; *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* (1972) **13**, 120.
22. Howard, R.A.; Sherwood, E.; Erck, A.; Kimball, A.P.; Bear, J.L.; *J. Med. Chem.* (1977) **20**, 943.
23. Bear, J.L.; Gray, Jr., H.B.; Rainen, L.; Chang, I.M.; Howard, R.; Serio, G.; *Cancer Chemother. Rep.* (1975) **59**, 611.
24. Howard, R.A.; Spring, T.G.; Bear, J.L.; *Cancer Res.* (1976) **36**, 4402.
25. Erck, A.; Rainen, L.; Whileyman, J.; Chang, I-M.; Kimball, A.P.; Bear, J.L.; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1974) **145**, 1278.
26. Farrell, N.; *J. Inorg. Biochem.* (1981) **14**, 261.
27. Joesten, M.D.; Najjar, R.; Hebrank, G.; *Polyhedron* (1982) **1**, 637.
28. Najjar, R.; Kimura, E.; Seidel, W.F.; Oshiro, T.T.; Cursino, J.R.; *Anais do II Simpósio Nacional de Química Inorgânica* (1984) p. 49.
29. Zyngier, S.; Kimura, E.; Najjar, R.; *Braz. J. Med. Biol. Res.* (1989) **22**, 397.
30. Mestroni, G.; Zassinovich, G.; Alessio, E.; Bomtempi, A.; *Inorg. Chim. Acta* (1987) **137**, 63.
31. Clarke, M.J. in "Metal Ions in Biological Systems", H. Siegel eds., Marcel Dekker, New York (1980) p. 242.
32. Cauci, S.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Quadrioglio, F.; *Inorg. Chim. Acta* (1987) **137**, 19.
33. Pacor, S.; Sava, G.; Ceschia, V.; Bregant, F.; Mestroni, G. & Alessio, E.; *Chem. Biol. Interact.* (1991) **78**, 223.

Publicação financiada pela FAPESP