

1

Introdução

O câncer é uma das doenças mais comuns que afetam a população mundial, sendo caracterizado pelo crescimento desordenado de células transformadas. Em termos estatísticos, uma pesquisa realizada pela Organização Mundial de Saúde apontou o câncer como a terceira causa de óbitos no mundo, com 12%, o que equivaleria a 6,0 milhões de pessoas por ano. No Brasil, esta doença corresponde a segunda causa de mortes, atrás apenas das doenças cardiovasculares.¹

Dentre as drogas utilizadas para o tratamento da doença, destaca-se a cisplatina, que é amplamente usada para o tratamento de diversos tipos de câncer, entre eles o de pulmão, ovário, testículo, cabeça e pescoço.¹⁻⁵ O efeito terapêutico da mesma está relacionado à interação dela com o DNA da célula cancerígena, fato que ocasiona uma lesão a nível molecular e morte celular.¹⁻³

Atualmente, é bem aceito que essa interação ocorra, principalmente, com duas bases nitrogenadas de uma mesma fita do DNA, tendo sido sugerido que a platina se encontra ligada aos átomos de nitrogênio (N7) de duas guaninas adjacentes e a uma adenina e outra guanina, ambas de uma mesma fita do DNA, sendo a primeira interação com maior predominância que a segunda.^{2,4}

Entretanto, apesar de o alvo para efeito terapêutico da droga ser o DNA, muitas outras biomoléculas presentes no meio biológico, tais como pequenas moléculas, proteínas e enzimas podem interagir, antecipadamente, com a cisplatina.^{2,3} De fato, no sangue, onde a droga é administrada por injeção ou infusão, muitas delas estão aptas a competirem pela cisplatina. Dentre essas, destacam-se aquelas que contêm enxofre, que pode atuar como átomo doador em ligação à platina.^{2,3} Esse tipo de ligação é favorecida tendo em vista o fato de o enxofre ser, de acordo com o conceito de ácidos e bases duros e macios, uma base de Lewis macia e o íon Pt^{2+} , um ácido de Lewis macio podendo, portanto, formar ligações muito estáveis.²

Do ponto de vista bioquímico, a interação com moléculas sulfuradas tem sido relacionada a uma importante etapa no metabolismo e mecanismo de

tais drogas, sendo seus efeitos tóxicos relacionados à interação com o enxofre presente nos resíduos metionil ou cisteinil de proteínas.^{2,3}

Os efeitos tóxicos relacionados se referem à neurotoxicidade, ototoxicidade, toxicidade hematológica e à nefrotoxicidade, que têm sido o maior problema no tratamento com a cisplatina.^{2,4} A interação desta com resíduos tióis enzimáticos poderia inativar enzimas presentes nos túbulos renais, afetando significativamente a função dos rins. Além disso, a acumulação desproporcional da droga nos tecidos renais, quando comparada a outros órgãos, poderia ser o mais significativo aspecto da nefrotoxicidade.²

Medidas que são usadas para reduzir a influência desse efeito são uma pré e pós-hidratação intensa do paciente, bem como o uso conjunto de manitol e diuréticos de alça.^{2,4} Outra forma alternativa é a co-administração de compostos, conhecidos como agente protetores ou salvadores, que poderiam atenuar os efeitos colaterais, a partir da reversão da ligação do íon Pt^{2+} às proteínas, resultando em menor toxicidade renal.^{2,4}

Alguns dos compostos testados como agentes protetores são o tiosulfato de sódio ($Na_2S_2O_3$) e o dietiltiocarbamato de sódio, que apontou alguns efeitos tóxicos, principalmente ao sistema nervoso central.²

A D-penicilamina, que é um dos aminoácidos sulfurados não-naturais já muito empregado no tratamento da doença de Wilson e doenças reumáticas, tem sido apontada como um outro possível agente protetor no tratamento com cisplatina.^{6,7}

Outro possível composto empregado é a glutatona reduzida (GSH), que está presente em diversas concentrações celulares (0,5 mM-10 mM) e tem atribuições que incluem desintoxicação de agentes quimioterápicos.^{2,3} Estudos indicam que a cisplatina reage prontamente com a glutatona, sendo 67% desta encontrada coordenada à cisplatina. A administração de GSH é feita antes ou depois da cisplatina, tendo sido demonstrado maior eficiência quando ela é co-administrada à cisplatina.^{2,3}

Apesar disso, ainda não é claro se tal eficiência é devida à toxicidade reduzida ocasionada pela glutatona ou pela modificação no composto cisplatina a partir da ligação à mesma.^{2,3} Além disso, a resistência adquirida pelo tratamento prolongado com cisplatina tem também sido associada a tal

interação, o que sugere à glutathione um comportamento dual no que se refere à atividade biológica no mecanismo de ação da cisplatina.^{2,3}

Dessa forma, tendo em vista a importância desses possíveis agentes protetores no metabolismo da cisplatina no organismo humano, bem como o fato de ser possível verificar interações químicas a partir de um estudo químico feito no estado sólido que podem não ser observáveis em meio aquoso, que é aquele presente nos organismos, visou-se, com este trabalho, a um estudo estrutural, no estado sólido, dos compostos formados a partir da reação entre a cisplatina e os ligantes penicilamina e glutathione.