

11 CONCLUSÕES

Este trabalho teve como objetivo o estudo das interações entre a cisplatina, que é usada como medicamento quimioterápico e dois aminoácidos de importância biológica: ácido guanidoacético (Gaa) e arginina. A cisplatina, como qualquer agente quimioterápico, tem efeitos colaterais, entre eles a nefrotoxicidade. Por outro lado, pacientes com problemas renais apresentam uma diminuição nos níveis de Gaa urinário e por esta razão este aminoácido é usado como marcador da atividade renal. A arginina é precursora da biossíntese do Gaa. Para um melhor entendimento das reações que possam acontecer no organismo humano, procurou-se trabalhar *in-vitro* com condições próximas ao meio biológico utilizando, em função disto, apenas água deionizada como solvente.

Para isto, foram testados vários procedimentos de síntese que resultaram em quatro compostos diferentes: dois com o Gaa e dois com a arginina.

Estes compostos foram caracterizados pelas seguintes técnicas: análise elementar (espectrometria de absorção atômica e CHN), condutimetria, análise termogravimétrica, ressonância magnética nuclear, difração de pó e espectroscopia de infravermelho.

Foi possível verificar que tanto o Gaa como a arginina comportam-se como monodentados e complexam-se com a cisplatina através do átomo de hidrogênio do grupo amino.

A utilização de modelagem molecular e posterior comparação dos espectros de infravermelho teóricos das estruturas propostas com os espectros experimentais seria muito importante para a confirmação das estruturas sugeridas neste trabalho.

Se os compostos aqui descritos forem realmente formados e *in vivo*, a rota sintética da creatina pode estar sendo prejudicada em função da diminuição da concentração de Gaa e/ou arginina.

Outro enfoque também pode ser dado aos compostos aqui obtidos. Na forma ativa da cisplatina os átomos de cloro são substituídos por hidroxilas no ambiente intracelular. Deste modo ela ligam-se a macromoléculas, como o DNA, a ácidos nucleicos ou proteínas. Embora mais de 3000 compostos análogos à cisplatina tenham sido sintetizados, apenas outros 3 têm efeito medicamentoso e já foram aprovados clinicamente, embora com atividade inferior à da cisplatina.

Várias linhas de pesquisa vêm sendo desenvolvidas na tentativa de se obter novos quimioterápicos de platina, com diferentes ligantes, buscando menor toxicidade com atividade compatível e vencer os problemas de resistência à droga, muito comum com o uso prolongado deste antineoplásico. Vários compostos trans de platina vêm sendo testados com possibilidade de ação antitumoral e, recentemente alguns complexos de platina contendo carboxilatos como ligantes em posição trans têm sido promissores por serem menos tóxicos e apresentarem atividade antitumoral em células que se tornaram resistentes à cisplatina. Assim, uma das perspectivas para a síntese de medicamentos de platina poderia partir destes aminoácidos como ligantes.

Com o descrito anteriormente, pode-se pensar que para atuar com o mecanismo da cisplatina, a substituição de um cloreto pelo Gaa ou arginina inviabiliza a atividade terapêutica. Entretanto, comparando com os compostos mais novos sintetizados, existe a possibilidade de que os complexos aqui obtidos possam vir a ser uma das perspectivas de novos quimioterápicos de platina, já que têm aminoácidos como ligantes, o que os tornariam bem menos tóxicos.