

1 INTRODUÇÃO

Desde a descoberta da atividade antitumoral da cis-diaminodicloroplatina(II), cisplatina, no final da década de 60 por Rosenberg^{1.0}, ela está entre os principais compostos utilizados na quimioterapia anticâncer. Atualmente, é um dos agentes mais efetivos utilizados contra o câncer de testículo, ovário e pescoço, sendo um importante coadjuvante no tratamento do câncer de pulmão^{1.1}. Tem sido clinicamente bastante utilizada e poucos complexos análogos possuem atividade compatível.

Entretanto, seu uso sistemático, tem mostrado que, como para qualquer agente quimioterápico, observam-se diversos e severos efeitos colaterais, entre eles a nefrotoxicidade^{1.2}. Além disso, como ocorre também com outros fármacos utilizados como anti-tumorais, o desenvolvimento de resistência à droga é um dos maiores obstáculos para um tratamento mais eficaz.

O ácido guanidoacético (Gaa) está presente em diversos tecidos do nosso organismo como rins, fígado e cérebro^{1.3}. É sintetizado principalmente nos rins, onde se encontra em maior concentração^{1.4}, a partir da glicina e da arginina^{1.5}. É um precursor da creatina^{1.6}, que é obtida a partir da metilação do Gaa, catalisada pela enzima guanidinometiltransferase. Atua, desta forma, diretamente no metabolismo renal^{1.7,1.8}, estando também envolvido em outros diversos processos metabólicos importantes.

O rim é o principal sítio de síntese *in vivo* e também de eliminação do Gaa que não foi aproveitado metabolicamente. Todo Gaa que não for transportado para o fígado e metilado para dar origem a creatina, ou utilizado para outro fim metabólico, é excretado na urina. Já foram determinados e quantificados os níveis de Gaa e creatina em fluidos biológicos^{1.9}.

Pacientes com problemas renais apresentam uma diminuição nos níveis de Gaa urinário, dado este que despertou o interesse dos pesquisadores^{1.7,1.8,1.10}.

Tem-se conhecimento a partir da década de 70, de estudos realizados por vários núcleos de pesquisa tomando o decréscimo ou desaparecimento do Gaa

urinário para detectar doenças renais crônicas^{1,8}. Em decorrência desses estudos, o nível de Gaa urinário vem sendo utilizado como medidor de disfunção renal até mesmo em estágios iniciais^{1,11}.

Como a nefropatia é um dos severos efeitos colaterais gerados pelo uso da cisplatina, pacientes tratados com este quimioterápico, também apresentam diminuição na concentração de Gaa urinário. Em função disto, neste trabalho investigamos a possibilidade de coordenação de Gaa com platina (II) através da síntese em fase sólida e caracterização de complexos resultantes da interação de cisplatina com Gaa. Sintetizou-se também complexos da cisplatina com arginina, que é um dos aminoácidos envolvidos na síntese do Gaa, *in vivo*, e que possui estrutura bem semelhante à dele.

Estas sínteses foram realizadas com o intuito de verificar através da obtenção dos complexos, se existem interações entre eles, quais são e como ocorrem estas interações.

Se a cisplatina se complexa facilmente com o Gaa e arginina, poderia também estar se complexando com outros aminoácidos, comprometendo os ciclos metabólicos destes.

Evidentemente, nos sistemas biológicos, praticamente todas as interações se dão em solução, mas o estudo em fase sólida é importante, pois permite analisar uma série de interações químicas que não são possíveis de serem observadas em solução.

Ao se obter como produto de síntese uma molécula sólida, pode-se através de diversas técnicas espectroscópicas chegar à conformação estrutural do complexo formado, geometria e obtenção de informações que levam ao conhecimento das forças de ligação intra e intermolecular envolvidas, através da coordenação entre os aminoácidos e a platina (II).

O conhecimento da estrutura e dos tipos de ligações químicas existentes, associado ao estudo do comportamento do complexo sintetizado, possibilita um entendimento maior do que acontece *in vivo* nos sistemas biológicos ajudando a compreender e até mesmo prever as diversas anomalias decorrentes de disfunções metabólicas.

Espera-se que o comportamento dos complexos formados no estado sólido forneça informações estruturais que ajudem a compreender o que ocorre nos sistemas biológicos.

1.1. Nefropatia e níveis de guanidoacético urinário

A cisplatina apesar de ser um quimioterápico muito eficaz e amplamente usado apresenta como fator limitante da sua utilidade clínica severos efeitos colaterais, havendo considerável destaque para a nefrotoxicidade^{1,2}. Durante o tratamento com este antineoplásico deve ser evitado ou adequadamente monitorizado o uso de outras drogas com potencial nefrotóxico. Em todos os pacientes que fazem uso da cisplatina é feita uma hidratação antes, durante e após sua administração e é feito o monitoramento das funções renais antes e depois da terapia com este fármaco.

Os efeitos nefrotóxicos da cisplatina são atribuídos especialmente à indução de danos nos túbulos proximais. Estes danos causam uma diminuição na capacidade de filtração do rim com o conseqüente decréscimo do *clearance* da creatinina^{1,12}. Além disso, a nefrotoxicidade provocada pela cisplatina é caracterizada por alterações morfológicas, bioquímicas e funcionais. A ação da cisplatina sobre as funções renais tem sido extensivamente investigada em sistema de mamíferos. Nos ratos, a nefrotoxicidade induzida por este antineoplásico apresenta características semelhantes àsquelas observadas nos seres humanos^{1,13}.

A administração de uma única dose intraperitoneal de cisplatina (6mg/kg p.c.) induziu necrose dos túbulos proximais e distais nos rins dos ratos tratados com essa droga, com o pico máximo de lesões sendo observado sete dias após o tratamento. Os danos tubulares estavam localizados principalmente na região corticome-dular, onde a concentração de platina no rim era mais alta. Tratamentos crônicos com a cisplatina (1mg/kg p.c.) durante onze semanas resultaram em dilatação tubular, fibrose intersticial e outros danos renais irreversíveis^{1,14}.

O mecanismo pelo qual os compostos de platina induzem danos nas células renais ainda não está completamente esclarecido. Entretanto, a produção de radicais livres de oxigênio nas células tubulares dos rins^{1,15}, tem sido considerada um processo patológico importante na nefrotoxicidade provocada pela cisplatina.

O Gaa *in vivo* é sintetizado principalmente nos rins a partir da glicina e da arginina. Sendo este órgão também a via de eliminação direta do Gaa que não foi

metabolicamente aproveitado. Com isso, pesquisadores começaram a perceber que a interação do Gaa com o ciclo da uréia e metabolismo renal poderia servir como um parâmetro para indicação de disfunções renais. A partir disso, desencadeou-se uma série de pesquisas que levaram a utilização das alterações nas concentrações de Gaa urinário a servirem como indício de algum tipo de nefropatia. Estudos comprovaram a eficácia do uso Gaa no monitoramento das doenças renais crônicas^{1,8}, como também seu papel como um indicador proveitoso dos estágios de nefropatia precoce^{1,11}, pois qualquer tipo de deficiência renal provoca queda nos níveis de Gaa encontrados na urina.

Os níveis de Gaa urinário são bruscamente reduzidos nos pacientes que apresentam qualquer problema renal independente do que ocasionou a patologia, o que levou os pesquisadores a utilizarem as alterações nas concentrações deste aminoácido para se medir o grau das disfunções renais^{1,7,1,8,1,10}. O uso do Gaa como medidor de disfunção renal está descrito em 3.4.

Como a cisplatina induz severos efeitos nefrotóxicos, os pacientes tratados com este fármaco também apresentam queda nos níveis de Gaa urinário, e o monitoramento das concentrações deste aminoácido pode funcionar com um fator relevante para se observar os efeitos deste fármaco sobre a atividade renal.