

## 2 CISPLATINA

### 2.1. Propriedades Químicas

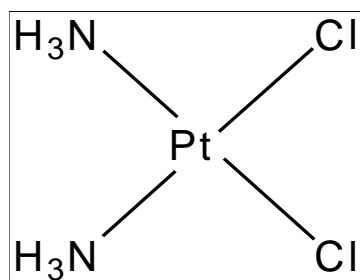


Figura 2-1 Estrutura da cisplatina

O complexo cis-diaminadichloroplatina(II) ( $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ ) é vulgarmente conhecido como cisplatina (Figura 2-1) e possui reconhecida atividade antitumoral. É um composto inorgânico muito simples e, no entanto, é um dos antineoplásicos mais extensamente usados no mundo todo.

Apresenta fórmula molecular  $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ , massa molecular de 300,1 daltons e estrutura tetragonal quadrado planar. É um sólido amarelo cristalino, que se decompõe em temperaturas acima de  $270^\circ\text{C}$  e apresenta solubilidade em água em torno de 2,53 mg/mL a  $25^\circ\text{C}$ .

### 2.2. Advento da cisplatina

A cisplatina é um composto pouco comum entre os fármacos, já que ela apresenta um elemento metálico, enquanto a maioria das outras drogas é orgânica. A descoberta desta droga revolucionou o tratamento de alguns tumores sólidos como os de testículo e ovário.

O interesse pelas eventuais atividades terapêuticas de moléculas inorgânicas tem sido crescente. Este fenômeno, entretanto é relativamente recente,

pois compostos de metais sempre estiveram associados a intoxicações severas, como chumbo, mercúrio, etc.

Sabe-se é claro que sempre houve exceções, como os complexos de lítio usados para o tratamento de doenças psiquiátricas e os complexos de ouro usados para artrite. Mas o arsenal terapêutico da medicina quase nunca empregou moléculas inorgânicas, postura esta que foi mudada após o advento da cisplatina que aconteceu por acaso com a equipe de Rosenberg<sup>1.0</sup>, no final da década de 60, que estudava o efeito de campos elétricos sobre culturas de bactérias.

O potencial da cisplatina como agente antitumoral foi reconhecido a partir de uma observação feita por Barnett Rosenberg<sup>1.0</sup> e seus colegas de trabalho. Seu estudo tinha sido projetado para explorar os possíveis efeitos de um campo elétrico sobre o crescimento de *escherichia coli*. Ele teve seu interesse despertado para algo que não estava relacionado aos objetivos de seus experimentos quando começou a observar que, em algumas culturas, as bactérias apresentavam crescimento totalmente irregular e filamentosos e, de forma inesperada, paravam de se dividir.

Após esta observação, foram vários meses de verificações rigorosas e testes nos equipamentos, seguidos de várias tentativas de se explicar o fenômeno. Somente um ano mais tarde, Rosenberg e seus colaboradores identificaram que a causa da inibição da divisão bacteriana estava associada à platina. Os eletrodos usados para gerar o campo elétrico eram de platina e o meio de cultura continha cloreto de amônio. Durante as experiências uma parte bem mínima dos eletrodos de platina dissolvia-se no meio de cultura formando complexos de platina.

Em 1970 estudos adicionais executados por Rosenberg e seus colegas determinaram que a espécie diaminodicloroplatina(II), especificamente o isômero cis [cis-PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] era a principal responsável pela alteração no padrão de crescimento das bactérias. Logo se pensou na possibilidade de se usar essa nova molécula no tratamento de tumores, e a equipe associada a Rosenberg revelou que estes compostos indicavam uma atividade antitumoral significativa. Demonstraram que os complexos, especialmente o isômero cis, foram extremamente eficazes contra o sarcoma 180 e a leucemia L1210 em ratos. Esta descoberta acidental deu início a uma série de investigações e de estudos sobre os

efeitos dos compostos de platina na divisão celular e o resultado foi a cis-platina utilizada até hoje.

A eficácia do complexo de platina como agente anticâncer tem sido estabelecida em uma variedade de tumores em animais e no câncer em humanos. 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<sup>1.1</sup>.

Após a descoberta da atividade antitumoral da cisplatina, um grande número de complexos de platina vem sendo sintetizado e avaliado quanto a sua atividade antineoplásica<sup>2.0</sup>. Uma série de pesquisas foi desencadeada mundialmente e mais de 3000 compostos análogos já foram sintetizados, sendo que somente três outros compostos foram aprovados para comercialização: a carboplatina, a oxaloplatina e a nedaplatina.

Existe um grande interesse no desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos à base de metais de transição, especialmente de metais pertencentes ao grupo da platina, que sejam menos tóxicos e ou possuam um espectro de atividade antitumoral mais amplo<sup>2.1</sup>.

Já foram testados complexos de rutênio, titânio, irídio e ródio. Alguns chegaram até a fases avançadas de testes clínicos, mas até hoje nenhum foi aprovado para comercialização<sup>2.2</sup>.

## **2.3. Utilidade clínica da cisplatina**

### **2.3.1. Aplicações**

A cisplatina se encontra em lugar de destaque, entre principais compostos utilizados na quimioterapia anticâncer, atualmente. Sua atividade terapêutica é prescrita extensamente para uma variedade de tumores como os de bexiga, esôfago, vesícula (avançado) e cabeça, sendo entre os agentes oncológicos o mais extensamente usado e eficaz contra o câncer metastático ovariano, metastático testicular e de pescoço, sendo também um importante coadjuvante no tratamento do câncer de pulmão.

A utilidade clínica da cisplatina é atualmente bem estabelecida e poucos complexos análogos mostram atividade compatível, destacando-se a carboplatina (figura 2.2).

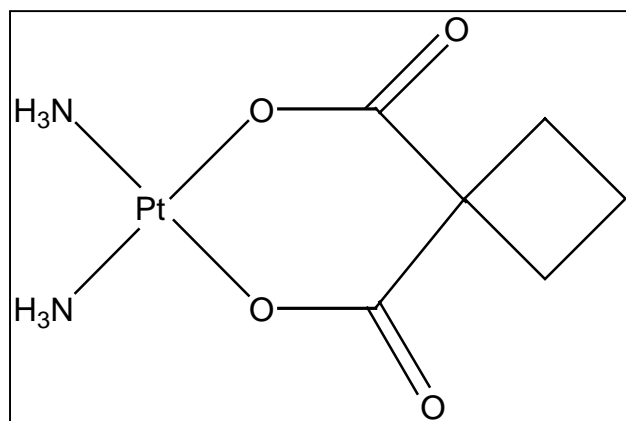


Figura 2-2 Estrutura da carboplatina

### 2.3.2. Resistência à droga e toxicidade

A utilização clínica da cisplatina é limitada por alguns fatores:

#### a) Desenvolvimento de resistência à droga

O uso sistemático da cisplatina tem mostrado que, como para qualquer outro quimioterápico, o desenvolvimento de resistência à droga é um dos obstáculos para um tratamento mais eficaz. Observa-se em organismos que precisam ser expostos ao quimioterápico por períodos mais longos, o aparecimento de linhagens celulares que se tornam resistentes à droga no decorrer do tratamento.

#### b) Toxicidade

Outro fator limitante para a utilidade clínica da cisplatina está relacionado aos severos efeitos colaterais associados ao uso do quimioterápico, tais como a, otorrinotoxicidade, neurotoxicidade destacando-se a nefrotoxicidade<sup>1,2, 1.12</sup>.

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.

Em casos onde o paciente tem que fazer uso do quimioterápico por um período maior opta-se pelo uso da carboplatina, mesmo apresentando atividade antitumoral menor que a cisplatina, pois apresenta menor toxicidade, destacando-se uma grande diminuição da nefrotoxicidade. Esta propriedade da carboplatina foi atribuída à maior estabilidade farmacocinética do seu ligante 1,1-ciclobutanodicarboxilato que torna o complexo mais hidrossolúvel facilitando a administração e eliminação do organismo, tornando-o conseqüentemente menos tóxico que a cisplatina.

## **2.4. Ação antitumoral da cisplatina**

### **2.4.1. Forma ativa da cisplatina**

A principal função da cisplatina é se ligar ao DNA. A conseqüência disto é a ativação de processos que levarão à morte da célula. Isso explica porque este quimioterápico é classificado às vezes como agente alquilante.

A molécula cisplatina é neutra e plana, contendo dois átomos de cloro na configuração cis. Essa estrutura é estável e pouco reativa em ambientes aquosos, como o plasma, onde a concentração de cloro é grande ( $> 100\text{mM}$ ). Porém, no ambiente intra-celular, onde a concentração de cloro é inferior, a molécula sofre hidrólise e seus átomos de cloro são substituídos por grupos hidroxila, dando origem a forma ativa do quimioterápico que pode ligar-se covalentemente a macromoléculas, como o DNA, a ácidos nucléicos ou proteínas.

### **2.4.2. Mecanismo biológico de ação**

Embora o mecanismo de ação da cisplatina e da carboplatina seja muito discutido, é amplamente aceito no meio científico que essas duas drogas possuem o mesmo tipo de atuação na inibição do DNA da célula tumoral. A cisplatina e a

carboplatina alquilam o DNA. O mecanismo de ação está relacionado com a inibição seletiva da síntese do DNA<sup>2,3,2.4,2.5</sup>. A forma ativa da cisplatina faz ligações covalentes com as porções nucleofílicas principalmente da guanina. O principal sítio de atuação é nitrogênio 7 da guanina (N-7), embora também ocorra ligação covalente com a adenosina e citosina<sup>2,3, 2.4, 2.6, ,2.7</sup>.

As propriedades citotóxicas destes compostos, assim como o de numerosos análogos, têm sido atribuídas à sua habilidade de formar ligações cruzadas (“Cross-Link”) do tipo interfilamentares e também intrafilamentares<sup>2.7</sup>. Como a cisplatina é bifuncional, ela pode fazer duas ligações com o DNA, que são similares às reações alquilantes; formam-se ligações cruzadas com as fitas ou filamentos do DNA<sup>2.7</sup> em particular com a guanina e citosina. Como mostra a figura 2-3, podem ocorrer diversas formas de ligações cruzadas.

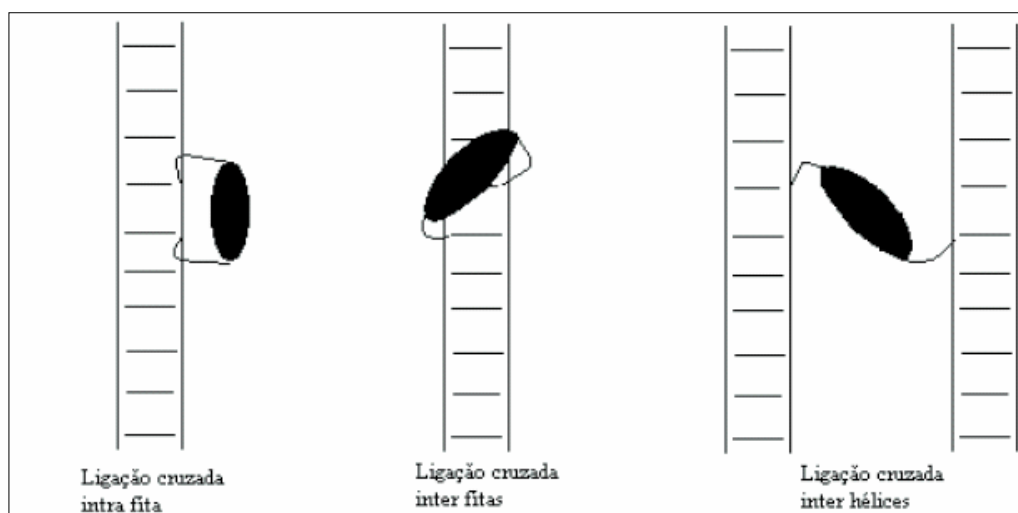


Figura 2-3 Modelos de ligações cruzadas entre um agente alquilante bifuncional e o DNA.

Todas estas ligações produzem lesões no DNA, sendo que as provocadas pelas ligações cruzadas interfilamentares (InterStrand Cross-link – ISC”) são as mais citotóxicas pois a alquilação de um único filamento de DNA pode até ser reparada facilmente, mas as ligações cruzadas interfilamentares, como as produzidas por agentes alquilantes bifuncionais, exigem mecanismos mais complexos de reparação, podendo até inibir sua replicação<sup>2.7</sup>. Todas mudam a conformação do DNA e inibem sua síntese, provocando então a morte celular.

O mecanismo preciso pelo qual o dano causado pela cisplatina ao DNA induz a morte celular é desconhecido.

O distúrbio da estrutura (porção) terciária do DNA, pela introdução deste composto (gerando quebras, torções ou desenrolamentos) parece ser o mecanismo gerador da citotoxicidade.

Existem evidências de que a cisplatina interfere com a replicação do DNA, sem afetar o RNA ou a síntese protéica.