

Estudo da Interação da Cisplatina com o Ácido Guanidoacético: efeito positivo ou negativo no metabolismo renal

Jussara Lopes de Miranda¹*(PQ), Áurea Armendane Barbosa (PG)

1. Departamento de Química Inorgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 21945-970. * e-mail: jussara@iq.ufrj.br

Palavras Chave: CDDP, platina(II), ácido guanidinoacético

Introdução

A cisplatina (CDDP) é um dos quimioterápicos mais utilizados, sendo ativo contra diversos tipos de tumores, mas apresentando como principal efeito colateral a nefrotoxicidade. A administração de CDDP em pacientes com neoplasmas no aparelho urinário causou uma diminuição significativa na concentração do ácido guanidoacético (GAA), aminoácido sintetizado em nossos rins, sendo o precursor da creatina e fosfocreatina ^[1]. O GAA também está envolvido em diversos processos biológicos além do metabolismo renal, a síntese do colesterol, o metabolismo da insulina, além de participar de interações guanidino-carboxilato ^[2]. Tendo em vista a presença tanto do GAA como da CDDP nos rins, há a possibilidade de interações diretas entre as duas substâncias. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo principal o estudo das espécies complexas envolvidas nas interações entre o GAA e a CDDP *in vitro*, em meio aquoso, sob condições miméticas ao do organismo humano, através de análises potenciométricas a 36,5 °C (KCl e $\mu=0,1$) e de RMN. Previamente foram analisados os sistemas contendo apenas o GAA e Pt(II) nas proporções metal:ligante 1:1, 1:2, e, posteriormente, as soluções de CDDP:ligante na proporção 1:2 e 1:5 (a que ocorre nos rins).

Resultados e Discussão

Foram realizadas análises potenciométricas a 36,5°C, com KCl como eletrólito suporte ($\mu=0,1$), com os sistemas contendo somente GAA, assim como soluções de metal:ligante 1:1, 1:2 e o GAA e CDDP. As constantes foram refinadas com o programa HyperQuad e a especiação com o programa Hyss. O GAA apresentou as seguintes constantes de desprotonação do GAA: $\log \beta_1=10,75$ (0,02) e $\log \beta_2=13,88$ (0,01). A tabela 1 apresenta as constantes de estabilidade das principais espécies envolvendo o GAA, Pt(II) e a CDDP.

Tab. 1. Constantes de Estabilidade a 36,5 C

Espécie	Log β
PtGAA	12,01 (0,02)
Pt(GAA) ₂	15,99 (0,01)

PtH ₂ (GAA) ₂	36,11 (0,01)
Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂	22,8654 (0,07)
Pt(NH ₃) ₂ H ₂ GAA ₂	43,1435 (0,03)
Pt(NH ₃) ₂ GAA	21,8912 (0,04)

Na especiação em função do pH (fig. 1) observou-se a predominância da espécie Pt(NH₃)₂H₂GAA₂ no pH urinário, significando que o GAA apresenta grande afinidade com a CDDP, deslocando os íons Cl⁻ e permanecendo protonado no grupo amino.

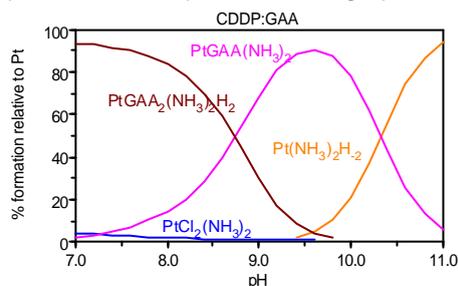


Fig.1- Especiação do GAA e CDDP

Conclusões

Através do cálculo das constantes de estabilidade das espécies propostas, pôde-se concluir que a espécie predominante no sistema Pt:GAA, em pH 7 (pH urinário e pH sanguíneo), foi PtH₂(GAA)₂, na qual o íon Pt(II) deve coordenar-se pelos oxigênios do carboxilato, concordante com as análises de RMN de ¹H e com o complexo sintetizado, Pt₂C₁₂H₂₆N₁₁O₉^[3]. Nos sistemas entre o GAA e a CDDP, constatou-se a formação de uma espécie bem estável, Pt(HGAA)₂(NH₃)₂, indicando uma forte interação eles, o que pode afetar o metabolismo renal, através da inibição da formação da creatina e da fosfocreatina.

Agradecimentos

A Luzineide Tinoco (NPPN-UFRJ) e Rosane S. Gil (IQ-UFRJ).

^[1] Miranda, J.L.; Felcman, J. *Polyhedron* 2003, 22, 225.

^[2] Yasuda, M.; Sugahara, K.; Zhang, J.; Shuin, T.; Kodama, H. *Physiol. Chem. Phys. & Med. NMR* 2000, 32, 119.

^[3] Miranda, J.L.; Cormelato, N.M.; Tinoco, L. et al. Resumo da 26ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química 2003, QI160.

