

# Estudo da Interação da Cisplatina com o Ácido Guanidoacético em meio Aquoso

Áurea Armendane Barbosa<sup>1</sup>(PG), Anderson Canuto<sup>1</sup> (PG), Rosane San Gil<sup>1</sup>(PQ) Jussara Lopes de Miranda<sup>1\*</sup>(PQ)

1. Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 21945-970.\* e-mail: [jussara@iq.ufrj.br](mailto:jussara@iq.ufrj.br)

Palavras Chave: cisplatina, ácido guanidinoacético, RMN de <sup>195</sup>Pt

## Introdução

A cisplatina (CDDP) é um complexo contendo o íon Pt(II) como centro metálico, que apresenta considerável ação citostática contra diversos tipos de células cancerosas. Entretanto, este composto é altamente nefrotóxico, e foi verificado que pacientes com neoplasmas no aparelho urinário tratados com a CDDP, apresentaram uma diminuição significativa da concentração de GAA urinário [1].

O GAA é um aminoácido biosintetizado principalmente nos rins, e está envolvido em diversos processos biológicos como o metabolismo renal, a síntese do colesterol, o metabolismo da insulina, dentre outros. Por apresentar o grupo guanidino, o GAA também é capaz de realizar interações guanidino-carboxilato [2]. Torna-se, portanto, importante estudar as possíveis interações que este aminoácido apresenta como íon platina(II) da CDDP em pH renal. Neste trabalho, foram estudados os complexos formados entre CDDP e o GAA nas condições de força iônica, pH e temperatura dos rins do organismo humano.

## Resultados e Discussão

Foram realizadas análises potenciométricas 36,5°C, com KCl como eletrólito suporte ( $\mu=0,1$ ). Foram analisados diversos sistemas contendo somente os aminoácidos, assim como soluções de CDDP:GAA 1:2 e 5:1, que é a proporção presente em rins de camundongos tratados com CDDP. Foram realizadas também análises de RMN de <sup>195</sup>Pt (64,52 MHz) do sistema 5:1 e com adição de 50% de DMSO. Na Tab. 1 são apresentadas as constantes de estabilidade dos complexos refinadas com o programa HyperQuad.

Tab.1. Constantes de Estabilidade dos Complexos de CDDP com GAA 5:1 ( $\mu=0,1$  mol/L KCl)

| Complexos  | Log $\beta$ (36,5 °C) |
|--|-----------------------|
| <i>cis</i> - Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | 22,99 ± 0,01          |
| Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> GAA(OH)                              | 12,99 ± 0,02          |
| [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (HGAA) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> | 48,20 ± 0,05          |
| [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> GAA <sub>2</sub> H] <sup>+</sup>    | 39,46 ± 0,04          |

Na Fig. 1 é mostrada a distribuição de espécies em função de pH (Hyss).

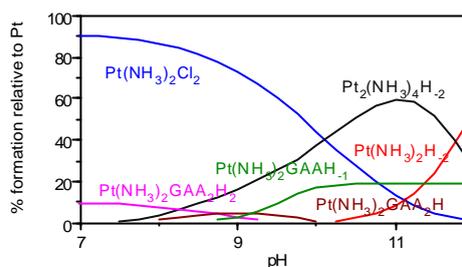


Fig. 1. Distribuição de espécies em função do pH CDDP:GAA.

As análises de RMN de <sup>195</sup>Pt (64,52 MHz) do sistema CDDP:GAA 5:1 indicaram a coordenação do GAA a Pt(II) (Fig. 2).

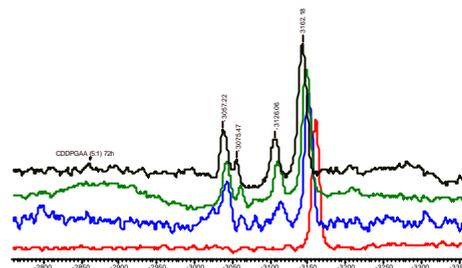


Fig.2. Espectros de RMN <sup>195</sup>Pt do CDDP:GAA 5:1

## Conclusões

A espécie formada entre GAA e CDDP em pH renal foi [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(HGAA)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, na qual o GAA provavelmente está coordenado a Pt(II) pelo O. Tais resultados indicam que a diminuição do GAA urinário de pacientes tratados com a CDDP pode estar associada à formação de complexos entre estas espécies. Esta tendência da complexação do GAA com a Pt(II) pode afetar a administração de complexos antitumorais de Pt e diminuir ou interromper reações biológicas onde o GAA esteja envolvido.

## Agradecimentos

- Judith Felcman –PUC-Rio  
- Elizabeth Roditi Lachter – IQ- UFRJ

<sup>1</sup> Yasuda, M., Sugahara, K., Zhang, J., Shuin, T., Kodama, H., *Physiological Chemistry Physical & Medical NMR*, **2000**, 32,119.

*Sociedade Brasileira de Química – SBQ*

<sup>2</sup> Miranda, J., L., Felcman, J., *Polyhedron* **2003**, 22, 225.