

2

Cisplatina

2.1. Aspectos Gerais

A cisplatina, que é o nome corrente do composto *cis*-diaminodicloroplatina(II) (figura 1), é uma droga usada como agente antineoplásico para diversos tipos de tumores. Sua descoberta, na década de 60, resultou em um dos mais importantes avanços medicinais no que se refere ao combate ao câncer, como o de mama, pulmão, cabeça e pescoço, ovário e testículo.

Sua atuação biológica está relacionada à interação com o DNA celular, de modo a inibir a replicação do mesmo, bloquear a replicação da RNA polimerase II e, por último, desencadear a morte celular (ou apoptose).⁸

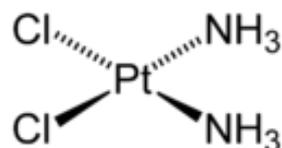


Figura 1: Estrutura da Cisplatina.

2.2. Histórico

A cisplatina foi sintetizada pela primeira vez em 1844 por Michele Peyrone, já sendo conhecida, no respectivo século (XIX), por químicos mesmo antes do trabalho de caracterização geométrica feito por Alfred Werner.^{5,9} Apesar disso, somente após mais de um século, a atividade antitumoral da mesma foi identificada pela comunidade científica.

A descoberta da atividade biológica para a cisplatina foi feita de forma casual durante os trabalhos de Barnett Rosenberg e sua equipe em 1965¹⁰, que envolviam estudos do efeito de campos elétricos sobre o crescimento da bactéria *Escherichia coli*.⁹⁻¹¹ A observação feita foi que, em um determinado sistema onde havia um eletrodo de platina imerso em um meio nutriente com cloreto de amônio, o crescimento

celular bacteriano continuava, apesar de a divisão celular ser inibida, conforme mostrado na figura 2. Esse fato foi atribuído à formação de uma pequena quantidade (aproximadamente 10ppm) de um produto da eletrólise do eletrodo de platina formado na presença de cloreto de amônio.¹¹

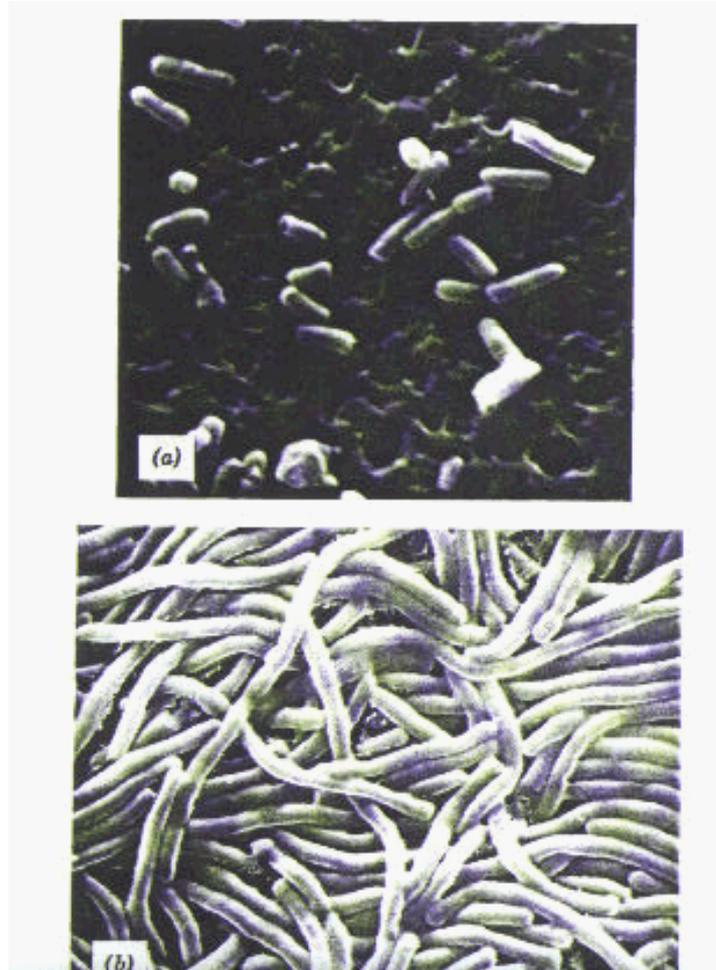


Figura 2: Efeito da droga *cis*-diaminodicloroplatina(II) sobre a divisão da bactéria *Escherichia coli*. (a) Bactéria em sua forma normal; (b) Crescimento celular bacteriano observado e inibição da divisão celular bacteriana ocasionada pela droga.¹²

Diante disso, Rosenberg postulou que compostos de platina poderiam ser agentes antitumorais, fato baseado no conhecimento de que tumores malignos têm crescimento descontrolado.⁹

Estudos posteriores mostraram que a ação inibitória é devida a uma classe de compostos conhecida como Cloretos de Peyrone, que correspondia à *cis*-diaminodicloroplatina(II) ou à forma com estado de oxidação maior, que é a *cis*-diaminotetracloroplatina(IV).¹¹

Em 1968, foram realizados testes que envolviam complexos que atuassem no combate ao câncer em camundongos. Foi verificado que a cisplatina inibiu completamente o desenvolvimento do tumor sólido Sarcoma-180. Estudos posteriores, feitos com a cisplatina em pacientes em estado terminal, mostraram regressão tumoral significativa.¹⁰

Em 1979, a cisplatina foi aprovada pela U. S. Food and Drug Administration para tratamento do câncer.⁹

2.3. Mecanismo de ação

2.3.1 Captação celular e hidrólise da cisplatina

Tem sido aceito que a cisplatina entra na célula por transporte passivo, sendo sugerido que sua acumulação parece ser mediada por proteínas carreadoras, bem como aldeídos, inibidores metabólicos e mecanismos sinalizadores intracelulares.⁸

No plasma (meio extracelular), a pH 7,4, onde a concentração de cloreto é cerca de 104 mM, os complexos cloro-hidroxo e dicloro são as espécies mais predominantes da cisplatina.¹¹ Entretanto, no núcleo celular, que tem a concentração de cloreto entre 4-20 mM, aproximadamente, espécies hidrolisadas da cisplatina predominam, fato relacionado à sua instabilidade em meio aquoso (meia-vida de 2,5 h a 310 K), havendo a perda dos cloretos e entrada de água ou íons hidróxido,^{9,11} fato que fornece o único processo de ativação conhecido indispensável para que a cisplatina reaja com moléculas nas células, em especial o DNA.¹¹ Três possíveis espécies hidrolisadas da cisplatina são mostradas na figura 3.

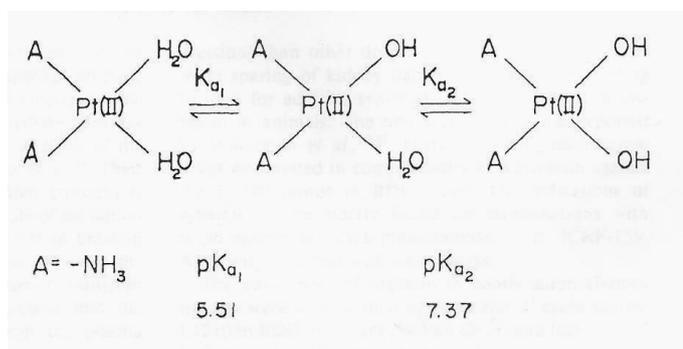


Figura 3: Três possíveis espécies hidrolisadas de cisplatina.¹¹

2.3.2. Interação da cisplatina com o DNA

A cisplatina pode reagir com muitos componentes celulares que tenham sítios nucleofílicos, tais como DNA, RNA, proteínas, membranas fosfolipídicas, microfilamentos citoesqueléticos e moléculas contendo grupos tiol. Entretanto, é geralmente aceito que o alvo biológico seja, primariamente, o DNA.^{8,10}

A princípio, 1% de toda a cisplatina hidrolisada na célula se liga ao DNA, induzindo vários tipos de ligações cruzadas em uma mesma fita do ácido nucleico (intrafita) ou entre duas fitas distintas (interfita).⁸⁻¹⁰

Apesar de que, teoricamente, a interação da cisplatina com o DNA poder ocorrer em qualquer posição onde haja pares de elétrons livres⁴ (bases de Lewis), a coordenação ao DNA ocorre principalmente através dos átomos N7 de purinas,^{2,4,8,10} que não estão envolvidos em ligações de hidrogênio intermoleculares. De fato, outros possíveis sítios de ligação ficam parcialmente impedidos de formarem ligações com a platina por estarem envolvidos com a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares, que colaboram para a manutenção da estrutura da dupla hélice, como os átomos de nitrogênio (N1) das purinas e (N3) das pirimidinas, guanina (O6) e (N2), citosina (O2) e (O4), timina (O4) e adenina (N6).⁴

As interações resultam na formação de seis grandes categorias de tipos de adutos: 1,2- intrafita d(GpG), que são adutos formados entre guaninas adjacentes; 1,2- intrafita d(ApG), que são adutos formados entre uma guanina e uma adenina adjacentes; adutos intrafitas formados entre purinas separadas por uma ou mais bases intermediárias; adutos interfita ligando dois filamentos da dupla hélice do DNA; adutos monofuncionais coordenados a purinas e ligações cruzadas DNA-proteína em que a cisplatina se coordena à molécula de proteína e a uma nucleobase.¹⁰ A ilustração desses tipos de ligação se encontra na figura 4.

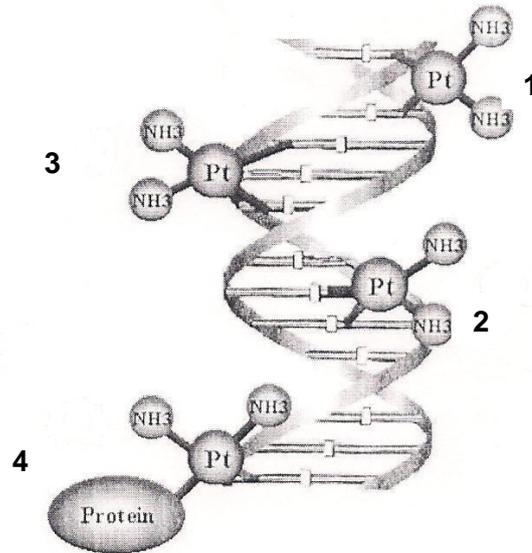


Figura 4: Principais adutos formados na interação da cisplatina com o DNA. 1- ligação cruzada interfitas; 2- ligação cruzada 1,2- intrafitas; 3- ligação cruzada 1,3- intrafitas; 4- ligação cruzada DNA-proteína.¹⁰

Apesar de haver a possibilidade de várias ligações cruzadas com o DNA, como visto acima, a ligação entre duas bases de fitas distintas representa uma pequena porcentagem do total de adutos formados. No entanto, estudos mostram que a mais significativa interação da cisplatina com o DNA ocorre por ligações cruzadas, em uma mesma fita, entre a guanina (N7)-guanina (N7).⁴

2.3.3. Ação Antitumoral

Dentre as ações antitumorais da cisplatina, destacam-se a acentuada atividade nos cânceres genitourinários, em especial o ovariano, testicular e vesical, bem como em carcinomas escamosos, como de cabeça e pescoço, esôfago e cérvix, tireoides, endométrio, estômago, pâncreas, pulmão, sejam estes de pequenas ou grandes células, sarcomas, tumores trofoblásticos e coriocarcinoma.¹

Como descrito, a atuação sobre as células cancerígenas está relacionada às ligações cruzadas da droga com o DNA. Porém, ainda são desconhecidas as consequências dessas ligações para a célula, bem como o mecanismo que

proporciona a morte celular através da cisplatina.¹⁰ No entanto, é sabido que a mesma, ao interagir com o DNA, proporciona uma lesão a nível molecular.⁴

Apesar disso, alguns estudos sugerem que o DNA modificado pela cisplatina causaria perturbações no ciclo celular e, na falta de agente reparador adequado, as células sofreriam alterações em seus processos mitóticos (aborto celular) implicando na morte celular através de um mecanismo apoptótico.^{10,13,14}

2.3.4 Toxicidade

Apesar do sucesso inicial no tratamento do câncer através da cisplatina, em especial contra o testicular e de ovário, a observação da manifestação de nefrotoxicidade em pacientes tratados com a droga tornou-se uma preocupação, já na década de 70, quando ela estava sendo testada.¹¹ Esse fato fez com que seu uso fosse limitado a doses que ficavam em torno de 20 a 30 mg/m², que poderiam garantir um efeito terapêutico satisfatório, devido à alta atividade citotóxica da cisplatina, e reduzir a toxicidade.

Os efeitos renais, que são os mais significativos, são relacionados, especialmente, à indução de danos nos túbulos proximais. Dessa forma, ocorre a diminuição da capacidade de filtração dos rins acarretando um decréscimo do clearance da creatinina.¹⁵

Atualmente, o desenvolvimento de certas técnicas de administração envolvendo pré e pós-hidratação intensa do paciente, o uso de manitol e diuréticos de alça e a diluição do medicamento em solução salina hipertônica, possibilitam o uso da cisplatina em doses mais elevadas e com menor incidência de efeitos renais. Apesar disso, o uso prolongado da droga pode acarretar danos irreversíveis aos rins.⁴

Outra forma testada é o uso de compostos químicos sulfurados, denominados agentes salvadores ou protetores químicos.²⁻⁴ A aplicação destes está relacionada ao fato de que a toxicidade renal verificada deve estar relacionada à interação da cisplatina com moléculas sulfuradas do organismo, em especial proteínas presentes nos rins. Dessa forma, os mesmos, ao se ligarem à cisplatina, poderiam reduzir os efeitos colaterais.²

Além da toxicidade renal, a ototoxicidade também é observada, apesar de menos freqüente. Esta é caracterizada pela perda da audição para frequências maiores que 4000 Hz.⁵ O aparecimento da mesma é um indicativo de que o tratamento com a cisplatina deve ser interrompido.⁴ A neurotoxicidade aparece com uma neuropatia periférica, mas não é um fator que ocasione interrupção do tratamento.^{4,5}

A cardiotoxicidade também ocorre, sendo relatados muitos casos de infarto agudo do miocárdio após o tratamento. Ela envolve também mudanças na pressão sanguínea e arritmias.³

Outra manifestação é aquela relacionada ao trato gastrointestinal, sendo caracterizada por náuseas e vômitos intensos. Intervenções medicamentosas que abrandam tais efeitos são feitas com dexametasona e metaclopramida. Além disso, foram introduzidos no meio clínico os antagonistas dos receptores 5-HT₃, como a Ondasetrona e a Granisetrona.⁴