

**CISPLATINA E ANÁLOGOS:  
DROGAS INORGÂNICAS ANTICANCERÍGENAS**

Gilson Herbert Magalhães Dias

*Instituto de Química – UNICAMP; C. Postal 6154; 13081 – Campinas (SP).*

(Recebido em 25/5/88; cópia revisada em 7/12/88)

**ABSTRACT**

This paper has dealt with numerous classic coordination complexes as *cis*-diamminedichloroplatinum (II) (cisplatin) that are effective antitumor drugs against a broad spectrum of malignant tumors and consequently are used for cancer chemotherapy in humans.

**RESUMO**

O artigo descreve a trajetória de clássicos complexos de coordenação — *cis*-diamindicloro platina (II) e análogos —, cujas propriedades citostáticas inteligentemente exploradas consolidaram esses complexos como drogas efetivas contra um espectro amplo de tumores cancerígenos.

**AS PESQUISAS PIONEIRAS E A IMPORTÂNCIA ATUAL DOS COMPLEXOS CISPLATINA.**

Rosenberg, a partir de 1964, ao estudar a ação do campo elétrico alternado em uma colônia de bactérias *Escherichia coli*, observou que as bactérias eram inibidas da divisão celular e como consequência somente cresciam, formando no final do processo enormes filamentos<sup>1,2</sup>. Com a persistência do seu crescimento depois de interrompida a corrente elétrica, tornou-se possível localizar o verdadeiro agente inibidor; o complexo *cis*-diamindicloroplatina (II) (vulgarmente conhecido por cisplatina), que se formava eletroliticamente pela reação da platina despreendida dos eletrodos e o cloreto de amônio presente no meio nutriente.<sup>3</sup>

Atento às propriedades semelhantes de agentes lises, físicos (p.ex. luz ultravioleta e raios X) e químicos (p.ex. gás mostarda), mais tarde, Resenberg administrou a cisplatina a uma espécie portadora de Sarcoma 180, um modelo de tumor usado para ensaios farmacológicos. O resultado foi surpreendente, o tumor regrediu completamente em apenas 36 dias.<sup>4</sup>

No interregno de duas décadas, após a evidência germinal da atividade citostática da cisplatina, foi firmemente estabelecida, através de testes clínicos, a eficácia de complexos de platina contra câncer sólidos; genitourinários, ginecológicos, bronco-gênicos, da cabeça e do pescoço.<sup>5</sup> Em decorrência do uso da cisplatina e análogos, portadores de câncer testiculares tiveram o prognóstico de sobrevivência alterado de 20% para 80%.<sup>6</sup>

**FATORES QUE INFLUEM NA ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DOS COMPLEXOS DA PLATINA**

O grande empecilho para se conseguir um protótipo genérico de uma virtual droga inorgânica contra o câncer, está no comportamento usual dos complexos para as reações de substituições, de equilíbrio hidrolíticos, oxireduções, etc. No entanto, é certo que os parâmetros cinéticos das reações norteiam a atividade citostática de um complexo. Além do mais, os ligantes devem também fornecer ao complexo características biológicas razoavelmente boas de resistência à decomposição neste meio, de permeabilidade lípide e celular.<sup>7</sup>

Entre os complexos da platina biologicamente ativos são predominantes os do tipo *cis*-X<sub>2</sub>L<sub>2</sub>Pt, onde o estado de oxidação formal da platina é +2. Nestes complexos, os ligantes substituíveis X são restritos àqueles que apresentam uma labilidade moderada (p.ex. cloretos e dicarboxilatos). Caso contrário, serão intensificadas as reações rápidas de hidrólise e/ou as reações com outros centros metabólicos (p.ex. os compostos do ciclo de Krebs), que diluirão a atividade do complexo. Dentro desta ótica, os complexos tendem a inatividade quando os ligantes X são NO<sub>3</sub><sup>-</sup> e H<sub>2</sub>O (lábeis) ou NO<sub>2</sub><sup>-</sup> e CN<sup>-</sup> (inertes). Com relação aos ligantes L, eles arcam com a responsabilidade de manter a identidade do fragmento [L<sub>2</sub>Pt<sup>2+</sup>] durante o trajeto corporal e na ancoragem com os nucleofílicos das células neoplásicas.<sup>5,7</sup> Portanto não podem se dissociar do centro metálico e por isso são ligantes tipicamente inertes (p.ex. aminas).

Os complexos neutros apresentam uma eficácia terapêutica superior aos ionogênicos, dada a pequena solubilidade que dificulta a sua eliminação acentuada do corpo humano, havendo, por conseguinte, maior probabilidade de alcançarem o alvo cancerígeno.<sup>7</sup>

Quanto à atividade citostática de alguns complexos de Pt(IV), ela está associada provavelmente a redução da platina pelo sistema biológico em produtos ativos de Pt(II).<sup>7</sup>

**AS INTERAÇÕES DOS COMPLEXOS COM AS MOLÉCULAS BIOLÓGICAS**

Há uma concordância consensual que o alvo principal da platina seja o DNA, onde prevalecem ligações fortes com os átomos N7 de duas guanosinas adjacentes de uma única cadeia ("intrastrand").

Acredita-se que o estabelecimento de ligações preferenciais, não exclusivas, com as bases guaninas advém das ca-

racterísticas dessas bases: a disponibilidade e a conformação favoráveis na hélice do DNA para o acoplamento; e a maximização do caráter básico dos átomos N7 pela carbonila da molécula.<sup>8</sup>

Embora os complexos *cis*-Cl<sub>2</sub>L<sub>2</sub>Pt subsistam no plasma, depois de difundidos para o interior da célula, onde a concentração de íons cloretos é reduzida, irão produzir de início por hidrólise, espécies amina-aquo-platina lábeis. Essas espécies, por serem mais propícias às reações de substituições, participarão preferencialmente na formação do aduto Pt-DNA.

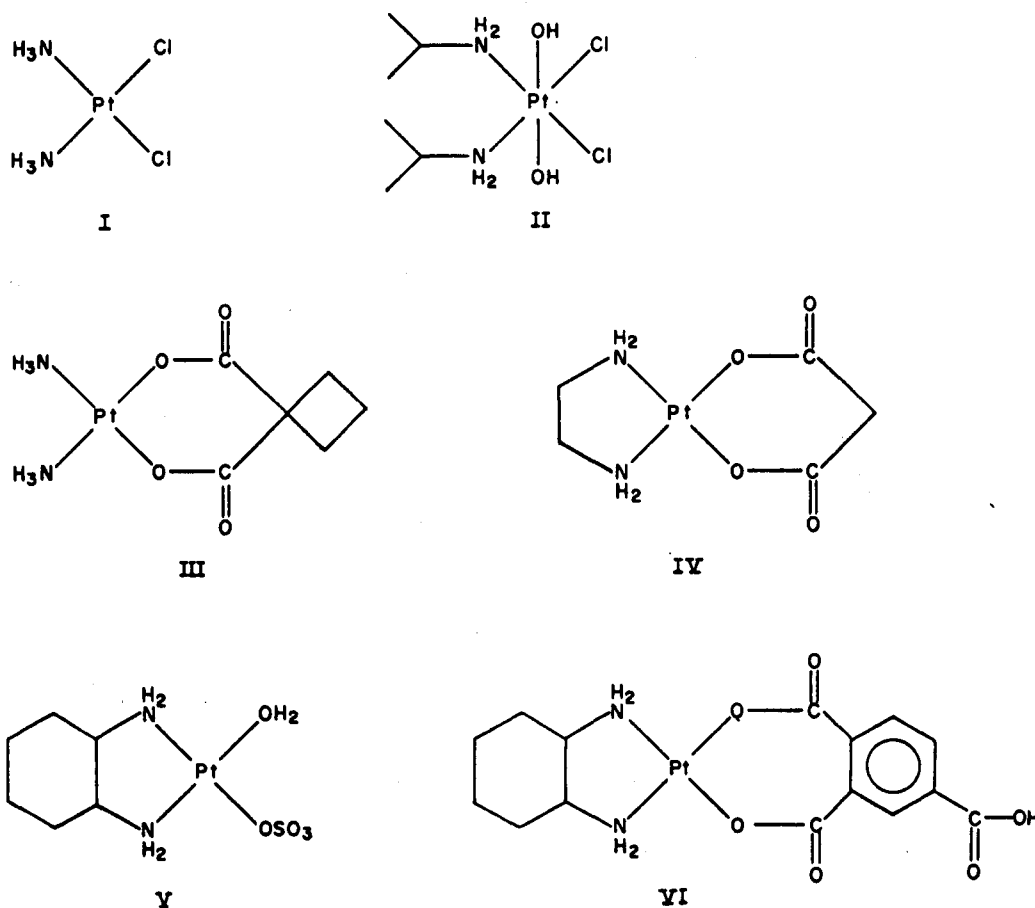
O processo inibidor da replicação do DNA acontece, portanto, pela incorporação covalente da platina, acarretando com isso uma distorção desestabilizadora à dupla hélice, que não é reconhecida e nem removida pelas enzimas separadoras (p.ex. DNA-topoisomerase).<sup>9,10</sup>

## ASPECTOS CLÍNICOS E PERSPECTIVAS

As drogas contra o câncer não são inócuas, porém citotóxicas para qualquer célula, seja ela normal ou neoplásica. Em vista desse fato a distribuição e a concentração relativa da platina no corpo humano é preocupante e deve ser considerada. Os órgãos mais afetados são o fígado, os intestinos e os rins, sendo que neste último órgão permanece acumulada por um período maior.<sup>5</sup> Em decorrência, a excreção urinária da platina é a predominante e com a participação maior do complexo originalmente administrado, em virtude da sua resistência à decomposição pelo meio biológico.

Os freqüentes efeitos colaterais associados às infusões de complexos da platina são os distúrbios nefrogastrointestinais,<sup>5</sup> que felizmente podem ser minimizados durante o tratamento por medidas protetoras. A medida mais difun-

### EXEMPLOS DE COMPLEXOS DA PLATINA BIOLÓGICAMENTE ATIVOS :



- I. *cis*-diaminodichloroplatina (II) (cisplatina)  
 II. bis(isopropilamina)-*cis*-dicloro-*trans*-dihidroxoplatina (II), (Iproplatina)  
 III. *cis*-diamina(ciclobutano-1,1-dicarboxilato)platina(II), (carboplatina)  
 IV. etilenodiamina(malonato)platina(II), (malonato platina)  
 V. 1,2-diaminociclohexano aquo(sulfato)platina(II), (spiroplatina)  
 VI. 1,2-diaminociclohexano(4-carboxilfthalato)platina(II), (DACC B).

dida é a pré- e pós-hidratação intravenosa, induzindo no paciente uma diurése forçada com manitol ou furose-mida.<sup>5,11</sup>

Os melhores índices terapêuticos são obtidos com o uso de complexos da platina, quando o tratamento do paciente é realizado em conjunto ou alternativamente com: a extração do tumor, a radioterapia e administração de drogas orgânicas ativas (p.ex. antraciclina, ciclofosfamida, 5-fluorouracil, etc).<sup>5,11</sup> Com intuito de compensar a baixa solubilidade dos complexos neutros ativos e melhorar o índice terapêutico foram estabelecidas três modalidades de administração: infusão loco-regional; intravenosa ou intracavitária contínuas; e a hipertônica salina.<sup>11</sup>

Um virtual medicamento, antes de ser introduzido no uso clínico, necessita do reconhecimento do seu potencial terapêutico e das suas contra-indicações. Com esta finalidade, deverá ser submetido a fases seletivas de triagem clínica antes de ser licenciado. Os principais requisitos são: espectro de atividade favorável, índice terapêutico alto e toxidez baixa. Para as drogas inorgânicas deve-se levar também em conta a solubilidade e estabilidade razoáveis no meio aquoso. O Instituto do Câncer dos Estados Unidos (NCI) já documentou acima de 150.000 drogas virtualmente ativas e os complexos da platina que apresentam alguma atividade perfazem cerca de 2000.<sup>6,7,12</sup> Os exemplos mais promissores estão relacionados na figura do texto.

Finalmente, os estudos oncológicos com a cisplatina e análogos têm sido uma ferramenta importante para o esclarecimento da sistemática de ação de drogas contra o câncer e têm também subsidiado outras pesquisas paralelas de vulto, principalmente as que se utilizam de complexos inorgânicos transportadores de ligantes ou íons orgânicos antineoplásticos<sup>7,9,13</sup> e de compostos organometálicos contendo centros metálicos diversos.<sup>14</sup>

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Rosenberg, B.; VanCamp, L.; Krigs, T.; *Nature* (1965) 205, 698.
- <sup>2</sup> Rosenberg, B.; *Platinum Metals Rev.* (1971) 15, 42.
- <sup>3</sup> Rosenberg, L.; VanCamp, L.; Grimley, E.; Thomason, A.J.; *J. Biol. Chem.* (1967) 242, 1347; Rosenberg, B.; Renshaw, E.; VanCamp, L.; Hartwick, J.; Drobnik, J.; *J. Bact.* (1967) 93, 716.
- <sup>4</sup> Rosenberg, B.; VanCamp, L.; Trosko, J.E.; Mansour, V.H.; *Nature* (1969) 222, 385.
- <sup>5</sup> "Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry", Supl. Pt. Vol. Al, Springer Verlag, Berlin, 1986, p. 318.
- <sup>6</sup> Barnard, C.F.J.; Clear, M.J.; Hydes, P.C.; *Chem. Britain* (1986) 22, 1001.
- <sup>7</sup> Cleare, M.J.; *Coordination Chem. Revs.* (1974) 12, 349.
- <sup>8</sup> Sherman, S.E.; Lippard, S.J.; *Chem. Rev.* (1987) 87, 1153.
- <sup>9</sup> Pasini, A.; Zunino, F.; *Angew. Chem.; Ed. Int. Engl.* (1987) 26, 615.
- <sup>10</sup> Chen, G.L.; Liu, L.F.; in "Annual Reports in Medicinal Chemistry", Vol. 21, Academic Press, ed. Bailey, D.M., 1986, p. 257.
- <sup>11</sup> DeLena, M.; Lorusso, V.; Paradiso, A.; Tommasi, S.; *Inorg. Chim. Acta* (1987) 137, 91.
- <sup>12</sup> Pratesi, G.; *Inorg. Chim. Acta* (1987) 137, 35.
- <sup>13</sup> Abrams, M.J.; Picker, D.H.; Facker, P.H.; Lock, C.J.L.; Howard-Lock, H.E.; Faggiani, R.; Teicher, B.A.; Richmond, R.C.; *Inorg. Chem.* (1986) 25, 3980.
- <sup>14</sup> Koepf-Maier, P.; Koepf, H.; *Chem. Rev.* (1987) 87, 1137.

## ARTIGO

### TÓPICOS EM LIGAÇÃO QUÍMICA

#### 1 – SOBRE O PROCEDIMENTO PARA ESCREVER ESTRUTURAS DE LEWIS

Natarajan Subramanian e Teresa C.B. Saldanha

*Departamento de Química – Universidade Federal da Paraíba; Cidade Universitária; 58000 – João Pessoa (PB).*

(Recebido em 13/1/88; cópia revisada em 23/11/88)

#### ABSTRACT

A knowledge of the Hydrogen Deficiency Index (HDI) is very useful in the writing of Lewis structures. This article is an attempt to familiarize students of chemistry with the

use of the expression:  $-\frac{1}{2}a + \frac{1}{2}c + d + 1$  (where a, c, d

are the number of atoms with a normal valency of 1, 3 or 4 respectively) to calculate the HDI corresponding to a given molecular formula. The expression is derived from first