

DETERMINAÇÃO DE DERIVADOS DE PLATINA PROVENIENTES DE DROGAS ANTICÂNCER EM AMOSTRAS DE URINA POR ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA EM FORNO DE GRAFITE (GFAAS)

Aluna: Alice Rezende Ratton
Orientador: Reinaldo Calixto de Campos

Introdução:

O estudo do uso de compostos de platina em quimioterapia foi iniciado nos anos 60. A platina, após reagir com o DNA, acaba inibindo a divisão de células, e então cessa a multiplicação das células cancerígenas. A questão do processo que acontece entre a platina e o DNA responsável pela ação antitumor, ainda não foi respondida. Alguns outros mecanismos biológicos afetados pela platina provam a importância desta no tratamento: interação com a membrana do sistema de transporte, modificação da função imunológica, e interferência com sistema de transporte de aminoácidos.

A cisplatina entrou em uso clínico em 1971, mas em 1977 se descobriu que esta afetava os rins. Isso incentivou a investigação de outros compostos de platina, menos tóxicos, e mais de 2000 compostos de platina foram testados até o surgimento da carboplatina.

A cisplatina e a carboplatina são a base de várias drogas anticâncer e têm sido usadas por mais de 30 anos no tratamento de tumores sólidos como o testicular, o ovariano, o laríngeo (câncer de garganta), o cefálico, e o câncer de bexiga. No entanto, o uso dessas substâncias é associado a uma certo grau de toxicidade, afetando rins e sistema neurológico, principalmente. A carboplatina é o único agente que oferece mais vantagens que a cisplatina em termos de segurança e possui em geral um modelo de atividade antitumoral similar ao da cisplatina[1]. Para se alcançar um controle maior e poder reduzir os níveis tóxicos de compostos de platina presentes em pacientes em tratamento anticâncer, vários métodos analíticos estão sendo empregados e aperfeiçoados. Em geral, os métodos empregados são limitados a determinação das concentrações totais de platina, sendo a análise de especiação necessária.

A espectrofotometria de absorção atômica no forno de grafite permite medidas precisas e sensíveis de concentrações de platina abaixo de 5 ng. mL^{-1} em fluidos biológicos, como plasma e urina. A técnica possui alta sensibilidade e suficiente linearidade, é rápida e possui a precisão e exatidão necessárias para determinação de Pt em estudos clínicos de agentes anticâncer de Pt. Na técnica do forno de grafite é possível a eliminação de contaminantes, sem significativa perda de analito. As maiores dificuldades com esta técnica são os problemas de volatilização do analito e interferências espectrais. No entanto, essas interferências são corrigidas usando um modificador químico conveniente, assim como um corretor de fundo adequado.

Objetivos:

O objetivo desta pesquisa é desenvolver e otimizar uma metodologia analítica para determinação de platina em amostras de urina por espectrofotometria de absorção atômica no forno de grafite, buscando contribuir para uma melhor compreensão dos complexos mecanismos de interação, efeitos tóxicos e benefícios farmacológicos da utilização dos sais deste metal no

tratamento quimioterápico do câncer. Pretende-se minimizar a necessidade de pré-tratamento da amostra, economizando tempo e diminuindo as chances de contaminações ou perdas.

Metodologia:

O programa ótimo de temperatura, volume de amostra e concentração do diluente foram definidos por um planejamento composto central. Mesmo nas condições otimizadas, foram observadas diferenças significativas de inclinação entre as curvas analíticas em diluições aquosas e as curvas analíticas em meio de urina. Deste modo, a técnica de ajuste de padrões teve que ser utilizada para calibração. Os resultados obtidos pelo procedimento proposto não se mostraram significativamente diferentes daqueles obtidos por procedimentos comparativos independentes (digestão da amostra seguida pela análise por GF AAS e análise direta por ICP OES), na análise de um conjunto de amostras de urina de paciente submetido ao tratamento com cisplatina. Um novo pré-tratamento da amostra foi realizado, adicionando-se NaCl ao meio e assim, observou-se uma melhor sensibilidade e eliminação de efeitos de matriz. Calibração externa, com soluções analíticas preparadas no mesmo meio que o branco, utilizando sais inorgânicos de platina mostrou-se possível, facilitando aplicação do método. As médias de recuperação para os diferentes níveis empregados foram 100,06% para $100 \mu\text{g L}^{-1}$, 100,07% para $400 \mu\text{g L}^{-1}$ e 99,12% para $800 \mu\text{g L}^{-1}$, com coeficiente de variação na faixa de 1 a 10%.

Empregou-se a técnica de espectrometria de absorção atômica de alta resolução na chama para a determinação direta de platina em urina. As condições da chama foram definidas por um planejamento multivariado D-optimal, tomando-se como resposta a soma dos coeficientes angulares das curvas de adição de analito em três urinas diferentes e o desvio padrão relativo dessas inclinações. O limite de detecção (LD) nas condições ótimas foi de $50 \mu\text{g L}^{-1}$ ($n=10$, $k=3$), na amostra original, em Pt, mostrando-se adequado para estudos de cinética de excreção, visto que concentrações de Pt de 0,7 a 5,8 mg L^{-1} foram encontradas na urina de paciente sob tratamento quimioterápico. Calibração externa, com soluções de calibração preparadas em urina livre de Pt, utilizando sal inorgânico de platina (PtCl_2) foi possível, facilitando a aplicação do método. O método foi aplicado na análise de uma série de amostras de urina, que foram também analisadas por um procedimento independente comparativo, havendo excelente concordância entre os resultados obtidos pelo procedimento proposto e o comparativo.

Conclusão:

Foi possível desenvolver um procedimento analítico para a determinação de Pt, na forma de diferentes compostos, em urina, pela espectrofotometria de absorção atômica no forno de grafite. O procedimento mostrou-se sensível o suficiente para os estudos desejados, simples e rápido. Estudos futuros incluem a extensão do procedimento a outros fluidos biológicos.

Referências bibliográficas:

- 1- **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis** Vol. 8, No 1, pp. 1-30, 1990
- 2- **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 25 (2001) 465-475