

COMPLEXOS DE PLATINA (II) DA PIRAZINAMIDA: POTENCIAIS AGENTES ANTIMICROBIANOS E ANTINEOPLÁSTICOS

Aluno: Lucas Sartori
Orientador: Nicolás Rey

Introdução

Entre os complexos de metais de transição com atividade antitumoral, os compostos de platina (II) são os mais ativos. Entretanto, o aparecimento de linhagens celulares resistentes a essa classe de fármacos, e os efeitos colaterais tóxicos associados aos mesmos têm estimulado bastante a procura por novas alternativas terapêuticas [1].

A tuberculose é uma doença contagiosa grave, classificada no grupo das doenças ditas negligenciadas, pois grande parte de suas vítimas se encontram em países pobres e em desenvolvimento. Devido ao baixo investimento no combate à doença, os fármacos atualmente utilizados apresentam problemas diversos, como grande número de efeitos colaterais e longa duração de tratamento (de seis a doze meses). Outro grande desafio está relacionado com o surgimento de uma resistência cruzada aos fármacos existentes no mercado, consequência de poucos e antigos medicamentos disponíveis e dos fracassos na cura da doença, seja por abandono do tratamento ou por erros na administração das drogas [2].

A pirazinamida (PZA, $C_5H_5ON_3$) é uma das drogas de primeira escolha no tratamento da tuberculose [3]. O fato de esta droga apresentar, em sua estrutura, diferentes possíveis sítios de coordenação (nitrogênios aromáticos, oxigênio de amida) também a torna especialmente atraente.

Na busca por medicamentos mais eficazes para possíveis tratamentos de doenças como o câncer e a tuberculose, o presente projeto visa à síntese de novos complexos de coordenação de platina (II) e PZA, tendo em mente que a união dos potenciais biológicos de ambos parece ser bastante promissora.

Objetivos

Síntese e caracterização de novos compostos de platina (II) da pirazinamida. Avaliação do potencial antimicrobiano e antitumoral dos mesmos.

Metodologia

Os complexos foram obtidos pela reação direta (estequiometria 2:1) entre o ligante PZA e tetracloroplatinato (II) de potássio em solução aquosa. A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas, e o precipitado formado foi separado por filtração, lavado com duas pequenas alíquotas de água e éter etílico e secado no vácuo.

A caracterização dos compostos foi efetuada através de análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho (IV), termogravimetria (TG/DTG) e ressonância magnética multi-nuclear (1H , ^{13}C e ^{195}Pt). Ensaios de atividade citotóxica frente à linhagens de células tumorais humanas K562 em colaboração com o grupo da Profa. Dra. Elene Cristina Pereira-Maia (DQ-UFMG) e estudos de modelagem computacional também foram realizados.

Resultados

A síntese entre o tetracloroplatinato (II) de potássio e o PZA deu origem a um sólido resultante de coloração amarelo-pálida (composto 1), o qual foi plenamente caracterizado pelas técnicas acima descritas.

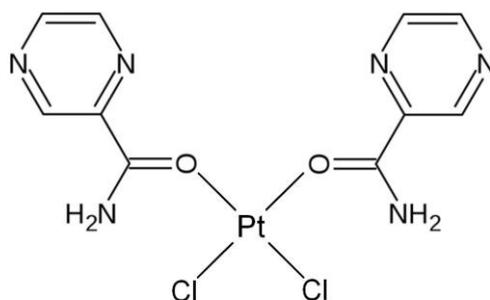
As porcentagens de massa de carbono, hidrogênio e nitrogênio obtidas pela análise elementar estão de acordo com as porcentagens teóricas e apontam a seguinte fórmula molecular para o composto 1: $[\text{PtCl}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{ON}_3)_2] \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$. O espectro vibracional (IV) do ligante livre possui uma banda de interesse em 1714 ($\nu \text{C}=\text{O}$). No espectro do complexo, a banda referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ é fortemente deslocada para uma região de menores frequências (1677 cm^{-1}), indicando o envolvimento da carbonila na coordenação de forma monodentada. Na região de baixas frequências ($< 700 \text{ cm}^{-1}$), o aparecimento de bandas de estiramento Metal-L confirma a formação do complexo: 403 cm^{-1} ($\nu \text{Pt}-\text{O}$). A presença de duas absorções para o modo vibracional $\text{Pt}-\text{Cl}$ em 335 e 325 cm^{-1} sugere uma geometria do tipo *cis*.

Estudos de citotoxicidade com as células antitumorais indicam que o composto consegue inibir o crescimento celular dependendo da concentração usada. O composto 1 precisa de $13,3 \mu\text{M}$ para inibir 50% de crescimento celular.

Deste primeiro sólido obtido, conseguimos isolar outro composto inédito. Este segundo composto, de coloração amarela um pouco mais intensa, era formado depois que, em solução, uma molécula de PZA era substituída por uma molécula do solvente DMSO. Análises complementares estão sendo feitas para caracterizar esse composto.

Conclusões

A partir dos resultados acima discutidos, podemos propor uma estrutura para o complexo 1 sintetizado. Também foi possível confirmar que o composto 1 apresenta atividade antitumoral. Abaixo segue uma figura demonstrando a possível estrutura:



Dando continuidade ao trabalho, testes com as células antitumorais com o complexo 2 serão feitos assim que mais informações sobre ele forem obtidas.

Referências

- 1 - Rossi, L. M. *et al. Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 1807
- 2 - de Souza, M. V. N. e Vasconcelos, T. R. A. *Quim. Nova* 28(4), 678-682 (2005).
- 3 - Frieden, T. R. e Driver, C. R. *Tuberculosis* **2003**, 83(1-3), 82