

Artigos científicos /
Scientific articles

ESTUDO DA NICOTINA ATRAVÉS DA QUIMIOPREVENÇÃO

**Carlindo Baeta de Oliveira¹, Claudia Terezinha Kniess¹, Luciana Baltazar
Dias¹, Maria Helena Bacaicoa¹**

¹Universidade Ibirapuera
Av. Interlagos, 1329 - São Paulo - SP
carlindoo@yahoo.com.br

Resumo

Na história da humanidade o fumo tornou-se um grande problema de saúde pública. Em 2030, estima-se que o fumo será a maior causa isolada de mortalidade, podendo ser responsável por 10 milhões de mortes por ano. Há muito tempo tem-se investigado o potencial dos retinóides como agentes para a prevenção do câncer e com quimioterápicos, a partir da observação celular. O ácido retinóico 9-cis-RA é um ácido sintetizado da vitamina A e tem sido pesquisado largamente no combate quimio preventivo ao câncer. Existem três variações do ácido 9-cis-RA: o alfa, o beta e o gama. Através de pesquisas científicas, verificou-se que cada um age em um ponto específico do corpo humano. Este trabalho, baseado principalmente em pesquisas de artigos científicos pretende mostrar a importância desta descoberta e de sua eficiência, bem como descrever como funciona a administração deste ácido a nível celular e as terapias quimio preventivas. Foi verificado que a Nicotina tem efeitos benéficos e maléficos.

Palavras-chaves: Nicotina; Enfermo Terminal; Neoplasias Pulmonares.

Abstract

In the history of mankind smoking has become a major public health problem. In 2030, it is estimated that smoking is the single largest cause of mortality and may be responsible for 10 million deaths per year. It has long been investigated the potential of retinoids as agents for the prevention of cancer and chemotherapy, based on the observation cell. Retinoic acid 9-cis-RA is an acid synthesized from vitamin A and has been researched extensively in combat chemo-preventive cancer. There are three variations of the acid 9-cis-RA: alpha, beta and gamma. Through scientific research, it was found that each acts in a specific point in the human body. This work, based mainly on research papers to show the importance of this discovery and its efficiency, as well as describing how the administration of this acid at the cellular and chemo preventive therapies. It was found that nicotine has beneficial and deleterious effects.

Keywords: Nicotine; Enfermo Terminal; Lung Neoplasms.

1. Introdução

O uso de um tabaco derivado da vitamina A conhecido como “9-cis-RA” pode proteger ex-fumantes contra câncer de pulmão, segundo um estudo da Universidade do Texas (1).

A pesquisa, divulgada na revista do Instituto do Câncer Americana, indica que o “9-cis-RA” restaurou nos experimentos a produção de uma proteína crucial que se acredita que pode evitar o desenvolvimento de câncer de pulmão nas pessoas que deixarão de fumar. Os especialistas do Centro do Câncer M.D. Anderson que realizaram as investigações advertiram que não possuem evidências claras de que tratamento de três meses usando o “9-cis ácido retinóico (9-cis-RA)” possa restaurar a saúde das células já pré-cancerosas. No entanto, indicaram que o estudo demonstrou que pode ser feito a “químio prevenção” do futuro câncer de pulmão (1).

Ao contrário do que a indústria do fumo acredita a ciência, apesar de alguma lentidão, avançou; uma variedade de conhecimentos. Finalmente, o hábito de fumar é tratado como doença, dependência e mortalidade que demandam tratamento (2).

Há muito tempo investiga-se o potencial dos retinóides como agentes para a prevenção do câncer e como quimioterápicos, a partir da observação das propriedades da vitamina A para induzir a diferenciação e inibição da proliferação celular. Na atualidade, estão disponíveis para o uso terapêutico o trans-RA, o 9-cis-RA e 4 retinóides sintéticos. Desta forma, justifica-se o tema em apresentar as novas perspectivas farmacológicas para o tratamento do câncer de pulmão, causa comum do uso constante de nicotina.

Este trabalho de pesquisa tem como objetivo geral coletar conhecimentos a respeito deste novo agente químio-preventivo (9-cis-RA) e demonstrar sua possível eficácia. Na área científica, existe um grande ânimo em efetivar os retinóides, especialmente o 9-cis-RA, como forma de tratamento padrão.

2. Desenvolvimento

A nicotina é um composto orgânico, um alcalóide presente em espécies vegetais da família das Solanáceas, especialmente a Nicotiana SP. Dentre estas, encontra-se o tabaco, *Nicotiana tabacum*., cujas folhas servem como matéria prima na fabricação de cigarros e charutos. A presença da Nicotina corresponde a 5% em peso da planta. Desde que isolado pela primeira vez, em 1828, este alcalóide vem sendo extensivamente estudado devido a seus efeitos fisiológicos e farmacológicos receptores da molécula endógena acetilcolina (3).

Tanto o tabaco (*Nicotiana tabacum*) quanto à nicotina foram denominadas por Jean Nicot, um embaixador em Portugal, que enviou sementes de tabaco para Paris, em 1550 (4). A nicotina em estado bruto já era conhecida em 1571, e o produto purificado foi obtido em 1828.

A fórmula molecular, $C_{10}H_{14}N_2$, foi estabelecida em 1843 por Melsens, e a primeira síntese em laboratório foi publicada em 1904. A nicotina é um dos poucos alcalóides líquidos, à temperatura ambiente. É um líquido incolor, oleoso; quando exposto ao ar ou à luz, adquire uma coloração marrom e um odor característico do tabaco (4).

Na indústria, é obtida através das folhas de tabaco, e é utilizada como um inseticida (na agricultura) e vermífugo (na pecuária). Pode ainda ser convertido para o ácido nicotínico e, então ser usado como suplemento alimenta (4).

Os efeitos periféricos da nicotina variam de fraqueza e transposição até dores de cabeça, tontura, vômitos, diarréia, salivação intensa e oscilação da pressão sanguínea e frequência cardíaca, e o tabagismo é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares em geral. No sistema vascular, pequenas doses de nicotina promovem vaso construção periféricas, o que explica o aumento da pressão arterial observado durante o ato de fumar, sendo a dose letal (LD50) de apenas 50mg/kg. Além disso, a nicotina potencializa as ações do sistema nervoso simpático, o que causa aumento dos níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina (3).

Grandes ações cardiovasculares da nicotina estão associadas a concentrações elevadas de catecolaminas no

plasma decorrentes da estimulação da neuro-transmissão simpática. A nicotina pode agir basicamente de três formas para ativação do sistema nervoso autônomo simpático:

- 1° diretamente sobre o sistema nervoso central;
- 2° estimulando a transmissão no gânglio simpático, o que pode implicar em aumento da atividade do sistema nervoso pós-ganglionar simpático;
- 3° estimulando diretamente a liberação de catecolamina pelas terminações nervosas das fibras simpáticas e pela medula da glândula adrenal.

Já para a UNL – Universidade Nova de Lisboa (5), a nicotina além de apresentar malefícios (câncer dos pulmões e aumento da pressão arterial) causa disfunções no sistema respiratório e nos sistemas digestores. Tem também efeitos positivos: é analgésico diminuindo a dor, diminuindo a ansiedade, mas principalmente pode proteger as células do sistema nervoso de certos tipos de doenças degenerativas, pode também ter efeitos benéficos no tratamento da doença de Parkinson e na doença de Alzheimer (3).

O composto natural (S)-nicotina é sintetizado pela planta do tabaco. Apenas alguns exemplos da seletividade dos enantiômeros de (S)-Nicotina são conhecidos. Os isômeros são normalmente separados de uma mistura racêmica através da recristalização.

A síntese, estéreo seletivo da (S)-nornicotina e 2-(2'-pirrolidil)-piridina é demonstrada em uma aminociclicização redutiva, na retrosíntese das pirrolidinas na análise retrosintética como apresenta a Figura 1 e sintética, como apresenta a Figura 2 da (S)-Nicotina. Na análise sintética, a hidroxicetona 3 é obtida através da mudança do halogênio para o 3-bromopiridina 1 com n-BuLi, seguido de um tratamento com lactona 2.

A oxidação do composto 3 a um aldeído é realizada através do método de Swern: (COCl)₂, DMSO, Et₃N.

Produto desejado é obtido pela reação de (piridina-3'-il)-4-oxibutanona 4 com 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-D-galactopiranosilamina.

A hidrólise ácida de 4' origina o composto (S)-nornicotina opticamente puro com: 1M HCl/MeOH (5).

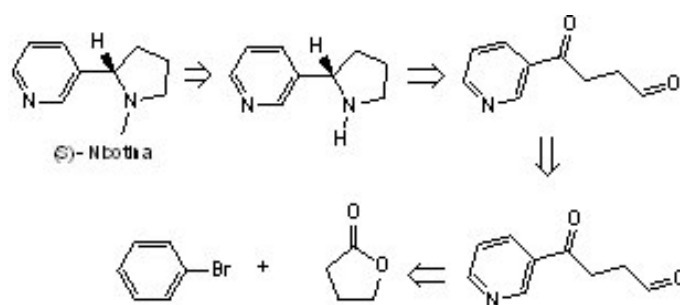


Figura 1 - Análise retrosintética da (S)-Nicotina.

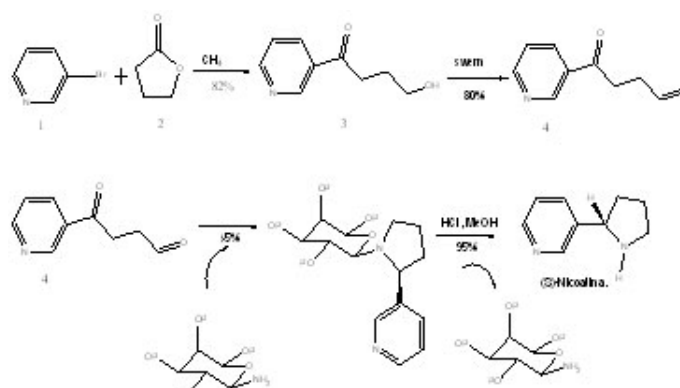


Figura 2 - Síntese da (S)-Nicotina.

3. Resultados e Discussão

A nicotina aumenta a estimulação dos receptores nicotínicos.

A excessiva e crônica ativação destes receptores é contra balanceada por uma diminuição do número de receptores ativos. A redução do número de receptores ativos reduz o efeito psicotrópico da nicotina. Devido ao fenômeno da tolerância, o fumante necessita fumar cada vez mais cigarros para manter um efeito psicotrópico constante. A nicotina ativa o sistema da dopamina no interior do cérebro. A dopamina é um neurotransmissor que é diretamente responsável pela mediação da resposta ao prazer. A nicotina desencadeia a diminuição de produção de dopamina no núcleo. Uma exposição prolongada deste receptor à nicotina reduz a eficiência da dopamina, por diminuir o número de receptores disponíveis. Conseqüentemente, mais e mais nicotina é necessária para alcançar o mesmo nível de prazer. Depois de um breve período de abstinência (durante uma noite, por exemplo), a concentração de nicotina no cérebro diminui e permite a recuperação da sensibilidade de uma parte dos receptores. O retorno para um estado ativo aumenta a neurotransmissão para uma taxa anormal. O fumante sente-se assim desconfortável, o que

o induz a fumar novamente. O primeiro cigarro do dia é aquele que proporciona maior prazer, pois a sensibilidade dos receptores da dopamina é máxima. Depois gradualmente os receptores são novamente dessensibilizados e o prazer diminui (6).

A nicotina é majoritariamente transformada pelo fígado, mas também nos pulmões e nos rins. O metabolismo primário da nicotina e da cotimina N-oxida, que são alguns produtos da oxidação hepática da nicotina pelo citocromo (Figura 3), é considerada como um fator de aumento da probabilidade de câncer. De fato, a nicotina pode levar a um grande número de transformação como a abertura do ciclo do pirrol. O grupo metil do ciclo pode tornar-se um agente acilante muito potente quando removido do ciclo. A amina funcional da nicotina pode reagir como monóxido de nitrogênio ou com ácido nítrico, formando uma molécula do tipo “nitrosônio”. Este composto pode depois ser transformado pelo organismo, ou seja, oxidado e aberto (Figura 4). Esta operação leva a dois isômeros, duas moléculas “nitrosaminas” (R-2N-N=O), onde um dos grupos R é um metil (6).

Em meio ácido, o oxigênio do grupo “nitrosamina” é protonado e a ligação dupla desloca-se para o nitrogênio central, que passa assim a ter uma carga positiva. Esta nova molécula é uma fonte de metil. O grupo “nitrosamina” pode assim reagir com outra amina, que remove a carga positiva do nitrogênio. Se a amina que reage é uma parte da estrutura de DNA, ocorre uma acilação irreversível. Esta acilação é uma reação de substituição que ocorre entre o benzeno e um haleto de ácido, realmente nociva, pois pode ajudar o desenvolvimento de câncer ao inibir o desenvolvimento normal da célula.

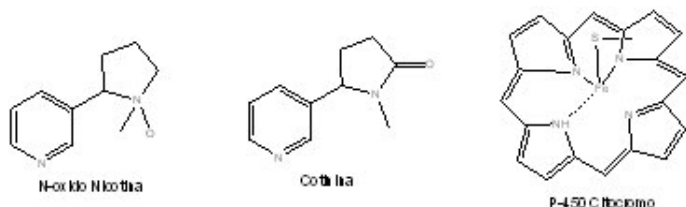


Figura 3 - Produtos provenientes do metabolismo (6).

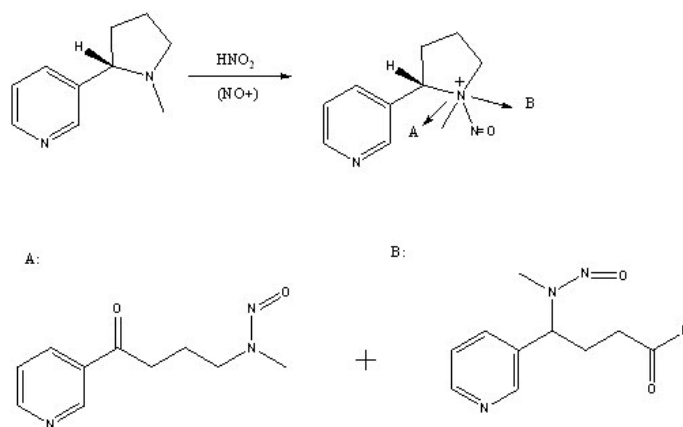


Figura 4 - A = 4(N-metil-Nnitrosamino)- 1 –(3-piridil)- butano- 1- ona B= 4 (N-metil- N- nitrosamino)- 4– (3 –piridil)- butanal. (6).

Em meio ácido, o oxigênio do grupo “nitrosamina” é protonado e a ligação dupla desloca-se para o nitrogênio central, que passa assim a ter uma carga positiva. Esta nova molécula é uma fonte de metil. O grupo “nitrosamina” pode assim reagir com outra amina, que remove a carga positiva do nitrogênio. Se a amina que reage é uma parte da estrutura de DNA, ocorre uma acilação irreversível. Esta acilação é uma reação de substituição que ocorre entre o benzeno e um haleto de ácido, realmente nociva, pois pode ajudar o desenvolvimento de câncer ao inibir o desenvolvimento normal da célula.

O benefício terapêutico de adicionar retinóides tais como o ácido trans-retinóico (RA), o 9-cis-RA ou 13-cis-RA a um único agente para o tratamento das células com carcinoma renal metastático (RCC) foi investigado largamente durante a última década. Entretanto, nos resultados atuais está contraditória a sua aplicação. Além disso, os estudos recentes indicaram uma incidência significativa mais elevada de efeitos colaterais tóxicos nos pacientes com carcinoma renal metastático (RCC) tratados com os retinóides (7).

Em outro estudo investigando o câncer de mama efetuado em animais mais velhos que receberam em escala certa doses de 9-cis-RA demonstrou que para conseguir um efeito quimio-preventivo forte, o 9-cis-RA deve ser administrado continuamente; ter removido 9-cis-RA após 10 semanas permitiu que o crescimento do tumor ocorresse. Os animais tiveram reduções significativas na incidência do câncer de mama quando o 9-cis-RA foi ministrado du-

rante a semana prévia ao tratamento tradicional do carcinoma. Também mostrou que o 9-cis-RA em doses variadas, sozinho ou combinado com outro quimio-preventivo inibe fortemente o câncer de mama, porém ainda é preciso determinar o mecanismo envolvido nestes efeitos (8).

A alitretinoína (Figura 5) em sua fórmula gel é efetiva em pacientes com sarcoma cutâneo de Kaposi que não tenham sido de antemão tratados ou foram resistentes a outros tratamentos. A alitretinoína sob forma de gel faz desaparecer algumas lesões em doentes com sarcoma de Kaposi cutâneo, ou reduz a progressão da doença. Esta doença é frequente em pacientes com HIV.

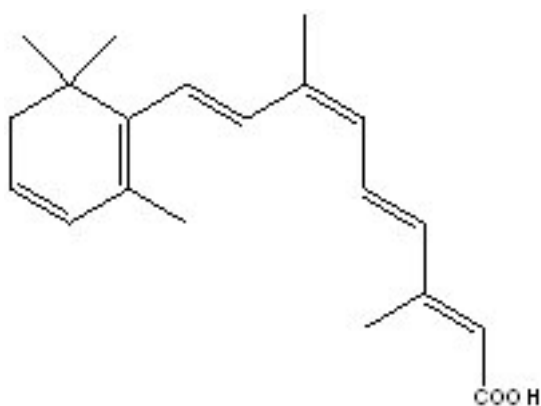


Figura 5 - Estrutura Molecular da Alitretinoína gel.

4. Considerações Finais

Através dos estudos realizados, verificou-se evidências que comprovam a eficiência do ácido retinóico 9-cis-RA como agente na quimio prevenção da adição da Nicotina no organismo.

5. Referências Bibliográficas

1. Pharmécum. Derivados de vitamina A. Protege ex-fumantes de câncer. Artigo publicado em fev. 2003. Disponível em: [HTTP://www.pharmecum.com.br/atu-al_jornail.cfm](http://www.pharmecum.com.br/atu-al_jornail.cfm)
2. Menezes, Ana Mb *et al.* Risco de câncer de pulmão, laringe e esôfago atribuível ao fumo. Ver. Saúde Pública, São Paulo, v. 36, n. 2, 2002.
3. Ferrari, Merari de Fátima Ramires. Efeitos modulatório da

nicotina sobre a neurotransmissão em núcleos encefálicos responsáveis pelo controle cardiovascular em ratos geneticamente hipertensos e normotensos. Tese de doutorado em fisiologia geral. São Paulo/USP, 2006.

4. UFSC – Revista eletrônica do Departamento de Química. Ano 4. Florianópolis, 2006.
5. UNL – Universidade Nova Lisboa. Faculdade de Ciências e tecnologia. Nicotina. Disponível em: <http://www.fct.unl.pt/> Acesso em 16 ago. 2010.
6. Abreu, Arthur. Venceslau. Síntese da Nicotina., v. 15, p. 201-212, 2002.
7. Bauer and J. Magn. Mater *et. al* - Appl. Phys. Rev. Lett. , 272-276, v. 93, 2004.
8. CPOE, M.B, *et al.* Prevention of Mammary Cancers by 9-cis-Retinoic Acid (9-cis-RA) and 4-Hydroxyphenylretinamide(4-HPR) Either Alone or in Combination. Oncology reports, v. 11, p 465-469, 2004.