



Universidade de São Paulo

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto

TOXICOLOGIA

Tabagismo

Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz



TABAGISMO

Dependência de difícil Controle

- 10% da Mortalidade Mundial
- 10 milhões de morte/ano (2020)
- Bronquite Crônica e Enfisema Pulmonar 80%
 - Câncer de Pulmão → 80 %
 - Infarto do Miocárdio → 50%
 - Derrame Cerebral → 5%

Carcinogênico e Teratogênico

Tabagismo- INCA/MS/2020

Fator de Risco CÂNCER DE PULMÃO

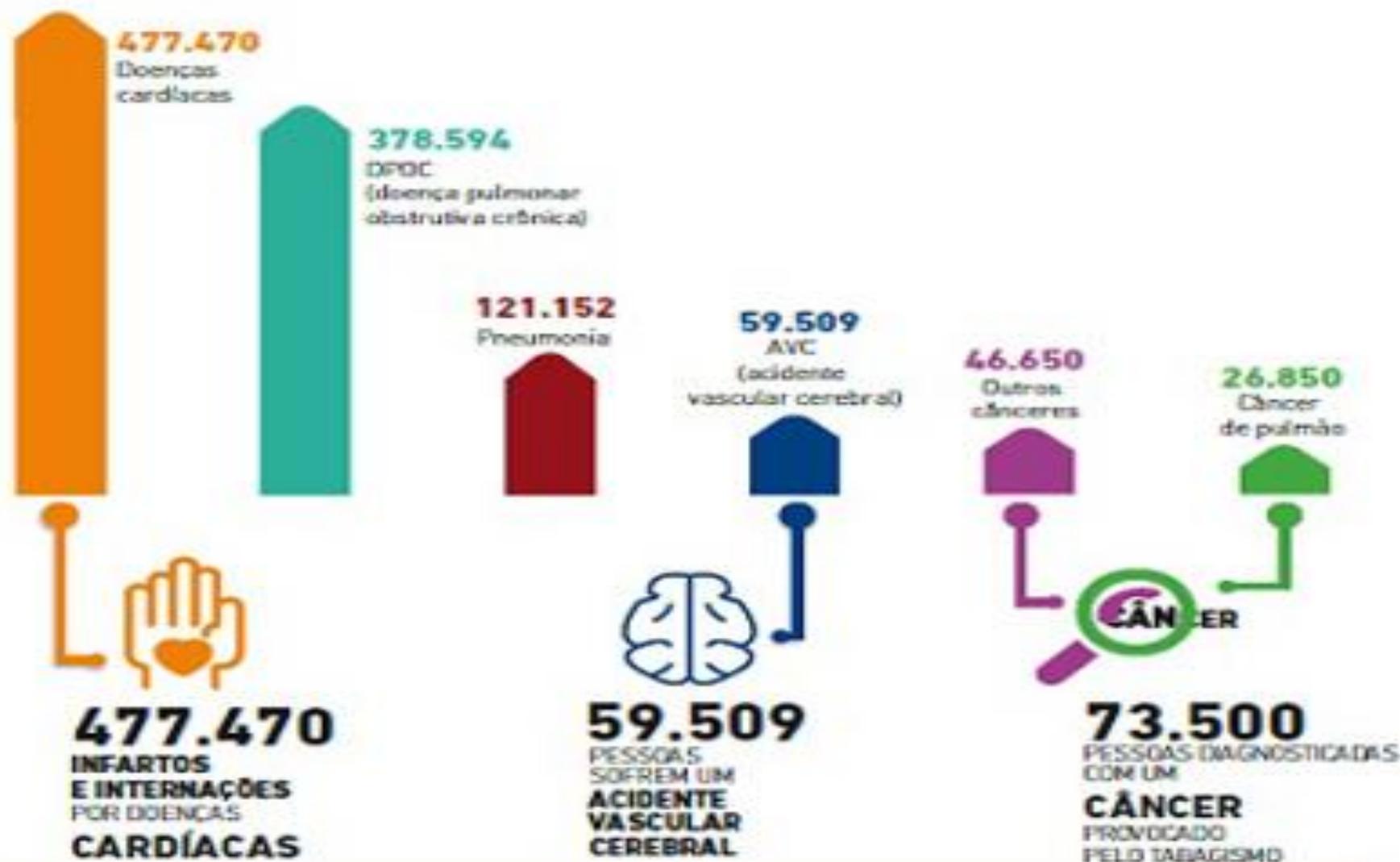
♠ leucemia mielóide aguda, bexiga, pâncreas,
fígado, colo do útero, esôfago, rim, cavidade oral,
estômago, cólon e reto

528 Mortes/dia
Dependência ► Nicotina

Fumar danifica seus pulmões e outras partes do corpo. Além disso, aumenta o risco de desenvolvimento da forma grave da COVID-19



PESSOAS QUE ADOECEM POR CAUSAS ATRIBUÍVEIS AO TABACO



FORMAS DE USO DO TABACO

T
A
B
A
G
I
S
M
O



FUMO DE MASCAR

SAUDE

MAU HÁLITO

CÂNCER BUCAL

GENGIVITE

DENTES ESCURECIDOS

WARNING: This product causes mouth cancer.

Dr. Pina Claudio ZANGROLANI



PRINCIPAIS CONSTITUINTES DA FUMANÇA DO TABACO

Constituinte

Concentração/Cigarro

FASE GASOSA

Mónóxido de Carbono

17 mg

Amônia

60 µg

Acroleína

70 µg

Acetaldeído

800 µg

Dimetilnitrosamina

13 ng

Acetonitrila

123 µg

Ácido Cianídrico

110 µg

PRINCIPAIS CONSTITUINTES DA FUMANÇA DO TABACO

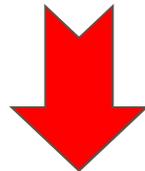
Constituinte	Concentração/Cigarro
FASE PARTICULADA	
Nicotina	1,5 mg
Fenol	85 µg
Cresóis (3 Compostos)	70 µg
Benzopireno	20 ng
Benzoantraceno	40 ng
Nitrosornicotina	250 ng
Nitrosoanatabina	1,5 µg
Cádmio	0,1 µg

EXPOSIÇÃO AGUDA

- Sensação de Prazer
- Redução da Ansiedade
 - ↑ Da Vigilância
 - ↓ Da Fome
 - ↓ Tônus muscular
- ↑ Rendimento de Trabalho
- ↑ PA , FC, Vasoconstrição

TABAGISMO

Dependência

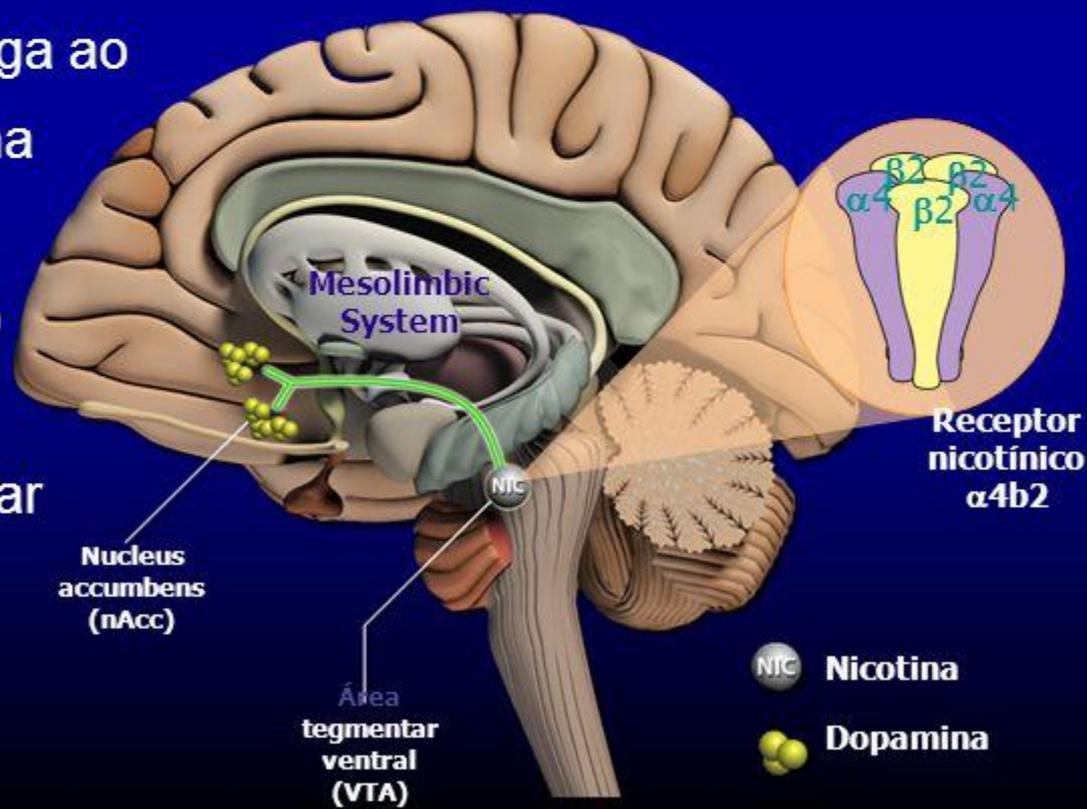


Nicotina → Reforço (+)

↑ Receptores nicotínicos
↑ Dopamina
↑ β -Endorfinas
↑ Serotonina
▼ IMAO A E B (▲ dopamina)

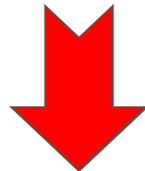
Mecanismo de ação da nicotina no sistema nervoso central

- A nicotina se liga preferencialmente a receptores colinérgicos nicotínicos (nACh) no sistema nervoso central; o primário é o receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ na Área Tegmentar Ventral (ATV)
- Depois que a nicotina se liga ao receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ na ATV, resulta uma liberação de dopamina no Núcleo Accumbens (nAcc), que se acredita estar associada à recompensa



TABAGISMO

Tolerância



Efeitos Psicoativos

Tonturas / Náuseas / Vômitos

Sudorese/ Aumento de Pressão

Frequência Cardíaca

EXPOSIÇÃO INVOLUNTÁRIA

“Fumante Passivo”



- ✓ **Corrente Secundária**
- ✓ **5 x + CO**
- ✓ **3 x + Nicotina**
- ✓ **4 x + Benzopireno**
- ✓ **46 x + Amônia**



Acroleína



EXPOSIÇÃO INVOLUNTÁRIA



Formaldeído



Nitrosaminas



2-Emissores do Polônio 210



- **Indivíduos Alérgicos e Asmáticos**
- **Crianças (asma, bronquite, doenças respiratórias)**



Laboratório
Gerardo Trindade

FUMANTE
FUMANTE
FUMANTE
**FUMANTE
PASSIVO!**

ALGUÉM SEMPRE INALA A
FUMAÇA DO SEU CIGARRO!



TOXICOCINÉTICA DA NICOTINA

ABSORÇÃO

Oral

**Fumaça do Charuto e Cachimbo (pH = 8,5)
Biodisponibilidade Oral = 25 – 30%**

Pulmonar

**Fumaça do Cigarro (pH = 5,5)
Biodisponibilidade Pulmonar = 90%**

DISTRIBUIÇÃO

cérebro = 20 s (pulmonar)

[cérebro] > [sangue venoso] (10 vezes)

%pp = 5

Vd = 96 - 249 l/kg

Cruza barreira placentária

TOXICOCINÉTICA DA NICOTINA

BIOTRANSFORMAÇÃO

CYP e Aldeído Oxidase ► Cotinina $T_{1/2} = 12-20$ h

Flavoproteína → Nicotina-n-óxido

Nicotina $T_{1/2} = 30-60$ min

EXCREÇÃO

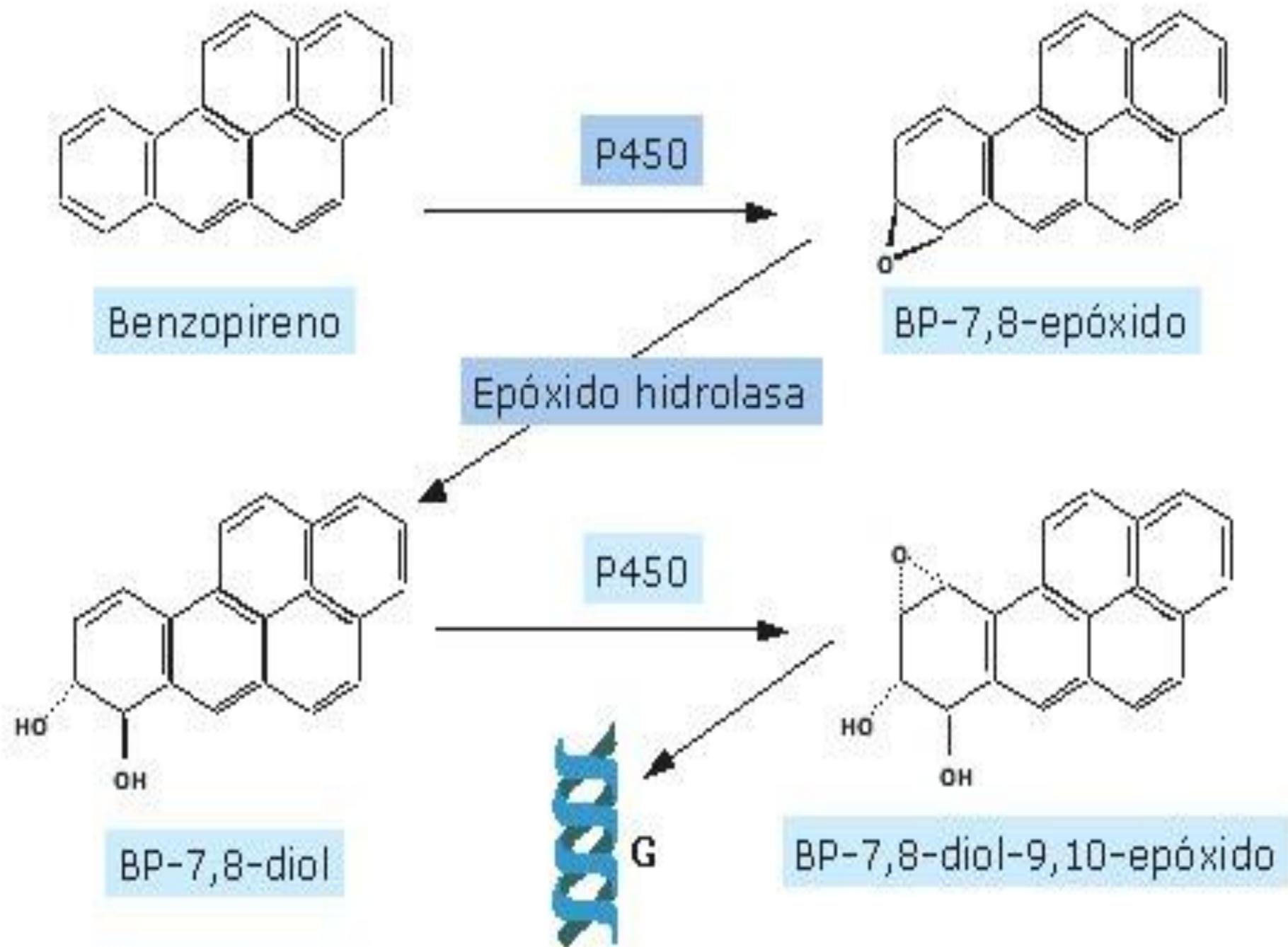
Nicotina - Urina pH < 5 (23%)

Nicotina - Urina pH > 7 (7%)

Cotinina - Urina 15%

Nicotina-n-óxido - Urina

Nicotina - Leite



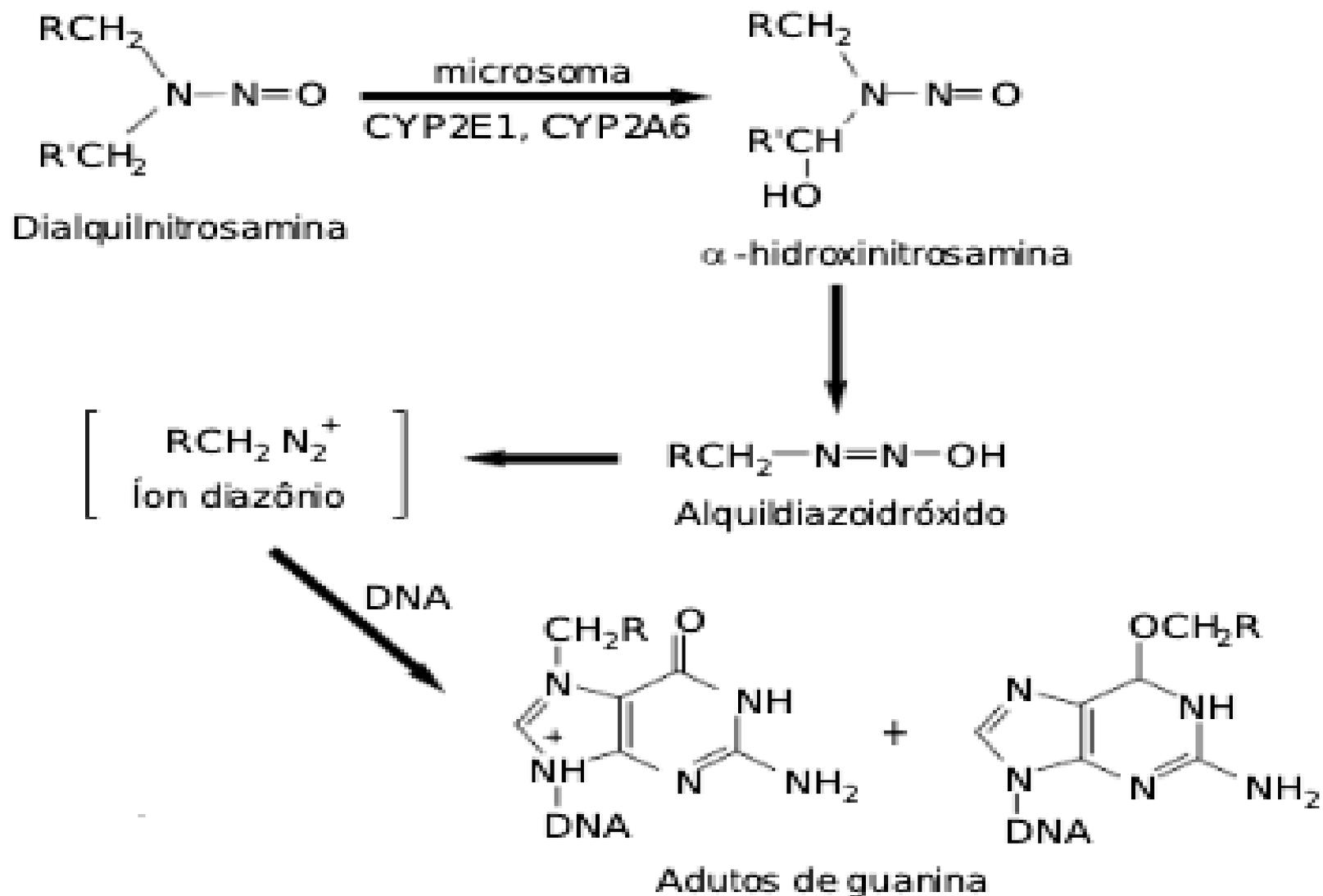


FIGURA 1 - Ativação metabólica de dialquilnitrosaminas.

FARMACOGENOMA

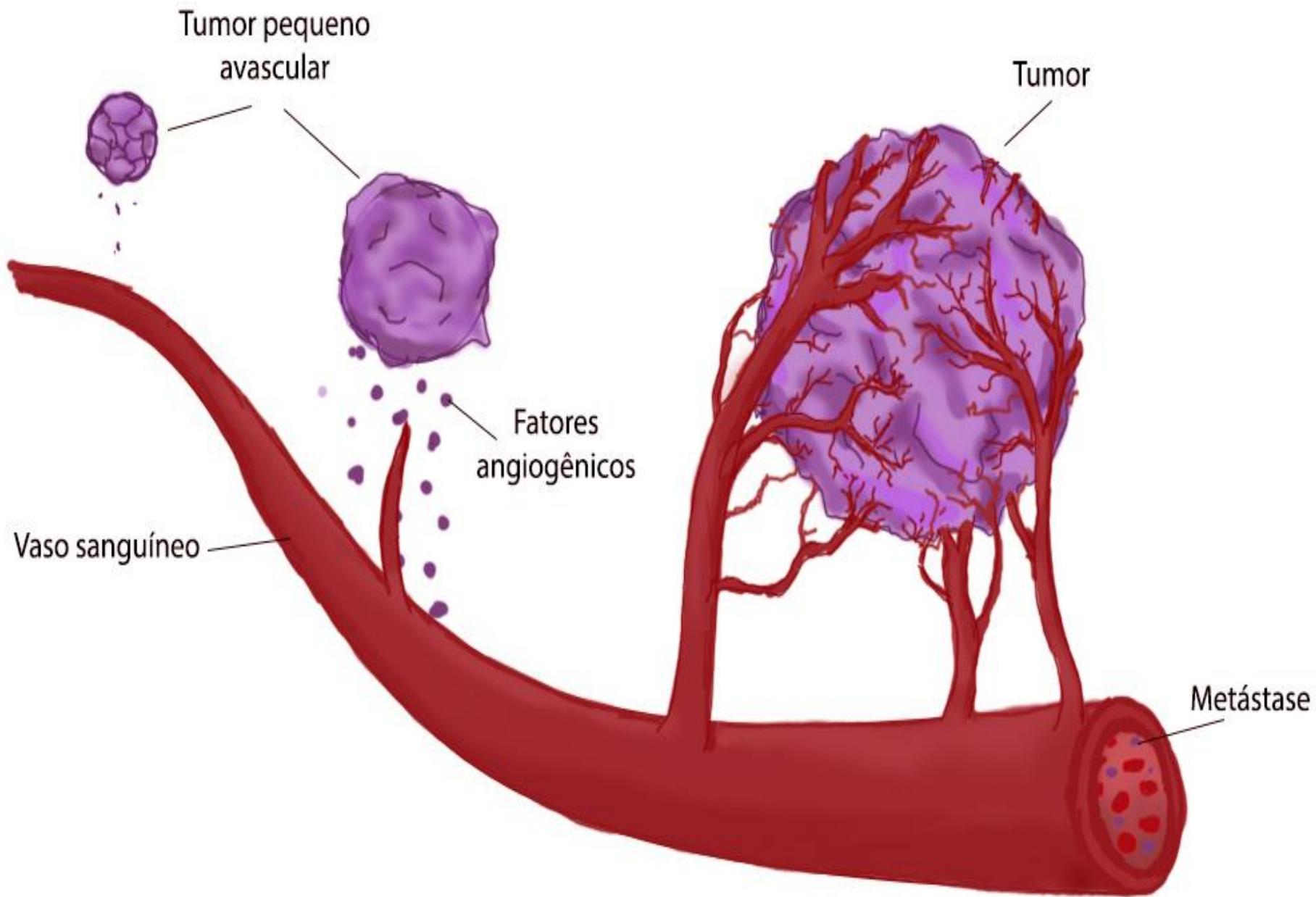
Gene *CYP2A6*  Polimorfismo

Citocromo P450 2A6 (*CYP2A6*)
metabolizador de alta afinidade da
nicotina e cotinina

Cinética do metabolismo da nicotina é diferente em indivíduos portadores dos alelos variantes do *CYP2A6*

Nicotina  Nitrosaminas
Câncer de Pulmão

- **NNK2 - 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona**
- **NNN - N'-nitrosornicotina**
- **NAB - N'-nitrosoanabasina**
- **NAT - N'-nitrosoanabatina**



EXPOSIÇÃO CRÔNICA

❖ Irritação dos Olhos e Nariz

❖ ↓ Capacidade Olfativa

❖ Tosse / Bronquite / Enfisema

❖ ↑ Risco de Úlceras Duodenais

❖ ↑ Risco de Infarto do Miocárdio

❖ ↓ Desempenho Sexual

❖ ↑ Pressão Arterial

❖ Aterosclerose / Derrame Cerebral

❖ Câncer

Sistema Cardiovascular

- Ativação do Sistema Simpático/Adrenérgico

- ▼ oxigênio ▲ COHb

- ▲ resistência vascular coronariana

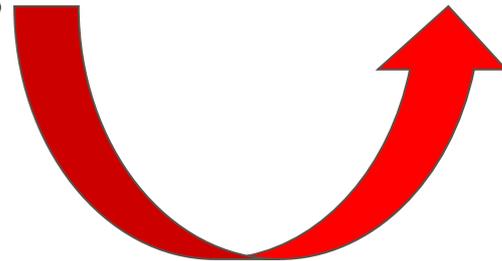
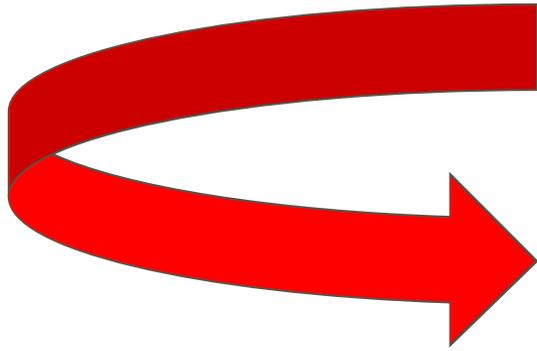
- ▲ Tromboembolismo arterial e vaso-espasmo coronariano

TABAGISMO

▼ ÓXIDO NÍTRICO
▼ PROSTACICLINAS

▲ Acúmulo de Gordura

▼ Interferência no Mecanismo de Contração e Relaxamento



Artérias

Sistema Cardiovascular → ATEROSCLEROSE

❖ MONÓXIDO DE CARBONO

↓ Oxigenação do Miocárdio

↑ LDH, HDL

↓ Prostaciclina → Favorecer a agregação plaquetária



**Infarto
Cardiopatias**



Fumar bloqueia as artérias

e provoca ataques

cardíacos e enfartes

Bronquite Crônica / Enfisema

- ☐ **Aldeídos , Cetonas, Tiocianato e Alcoóis**
 - **Ácidos Diversos**
 - **Amônia**

- **Inflamação Contínua nos BRÔNQUIOS**
- **Hipertrofia nas Glândulas MUCÍPARAS**



- **↑ Secreção de MUCO**
- **Modificação da Função Ciliar**



Bronquite Crônica / Enfisema



- **Desaparecimento dos Cílios**
- **Metaplasia**
- **Estratificação do Epitélio**
- **Fibrose**



- **↑ Macrófagos Alveolares**



**Estreitamento da Luz dos Bronquíolos
(Deficiência do Transporte Muco-ciliar)**



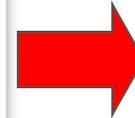
Bronquite Crônica / Enfisema



Aprisionamento de Ar Alveolar



- **Distensão dos Alvéolos**
- **Ruptura de Septo**
- **Desequilíbrio Enzimático no Pulmão**
- **↑ Elastase**
- **↓ ↓ Alfa-1-anti-protease**
- **↓ Elastina neutrofílica**



ENFISEMA

Smoke + Noxious gases

Alveolar Macrophage

Chemostatic factor, IL-8, Leukotriene,
CXC Chemokines

Neutrophil

Proteases

Neutrophil Elastase

Caspases

Matrix metalloproteinases

- Alveolar wall disruption
- Mucous Hypersecretion
- Mucosal Inflammation

COPD



CÂNCER DE PULMÃO

60 Substâncias CARCINOGENICAS

<input type="checkbox"/> Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos	BENZOPIRENOS
<input type="checkbox"/> Aminas Aromáticas	NORNITROSAMINA
<input type="checkbox"/> Formaldeído, acetaldeído <input type="checkbox"/> Arsênico <input type="checkbox"/> Níquel <input type="checkbox"/> Cádmio	CO-CARCINOGENICOS
<input type="checkbox"/> N-alquil-aminofenóis <input type="checkbox"/> N-alquil-carbazóis	PROMOTORES
<input type="checkbox"/> Elementos Radioativos	2 EMISSORES

CÂNCER DE PULMÃO

↑ **Produção hidroxilase-aryl-hidrocarboneto**

Hidrocarboneto → EPÓXIDO

↓ **Atividade linfócitos “KILLERS”**

Metaplasias

Atipías Nucleares

Carcinoma “*In situ*”

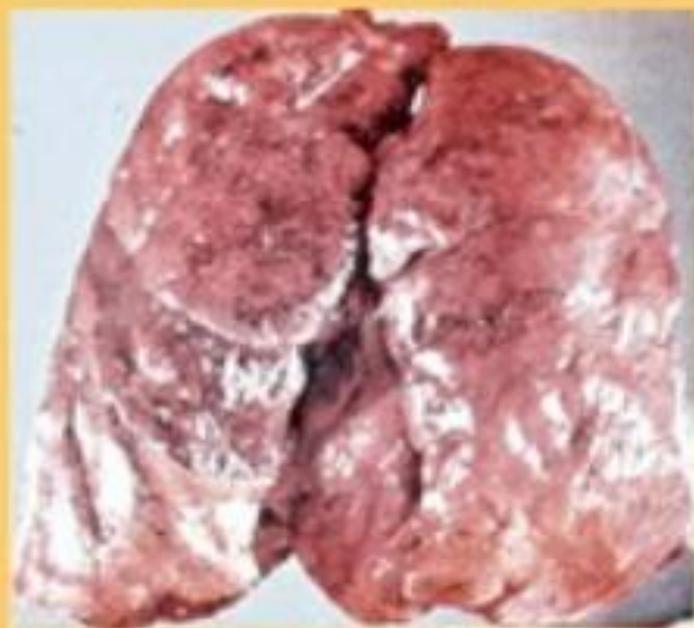
Laringe

Boca

Esôfago

SITUAÇÃO DO PULMÃO DO FUMANTE

PULMÃO SADIO



Ñ FUMANTE

Pulmão canceroso



FUMANTE



SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

➤ **Sonolência / Insônia**

➤ **Irritabilidade**

➤ **Fadiga / Cefaléia / Ansiedade**

➤ **Dificuldade na Concentração e Coordenação Motora**

➤ **Ganho de Peso**

➤ **↓ PA**

➤ **↓ Freqüência Cardíaca**

➤ **↑ Fluxo Periférico**

Nicotina

- ❑ Ativam os receptores de melanocortina no SNC
- ❑ Inibição do Apetite
- ❑ Perda peso, maior dificuldade de engordar

Tabagismo X Gestação





FUMAR CAUSA
ABORTO ESPONTÂNEO.



Fig. 4. Patient's hand: (A) Photography and (B) Radiography. Note the syndactyly of the hand, involving complete fusion of the digits.

Efeitos no feto e Criança

- **Defeitos na Histologia Pulmonar**
- **Natimorto**
- **Nascimento com peso e altura inferiores**
- **Morte súbita infantil**

- **Malformações congênicas**

Menor estatura

Pé torto

Estrabismo

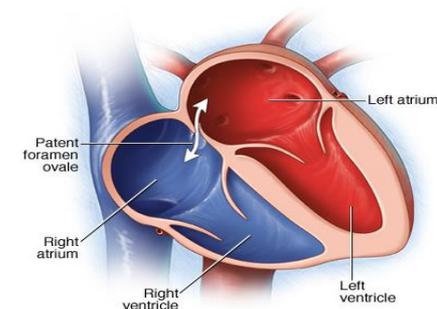
Sindactilia

Lábio leporino

Fenda palatina

Persistência do buraco de Botal

■ ↓ **QI**



Tabaco no Feto

- Principais componentes prejudiciais

Monóxido de carbono

Ácido Cianídrico- Tiocianeto

Nicotina

- Feto → passagem através da placenta
- Recém nascido → leite materno
- Crianças → fumantes passivos



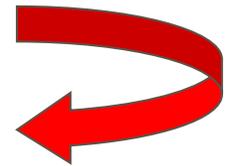
- **Monóxido de carbono**

Formação de carboxiemoglobina

Hipóxia do feto

10% de carboxiemoglobina

Oxigenação deficiente do feto



- **Cianeto/Ac. Cianídrico/Tiocianato**

Valores de referência:

1,0 a 4,0 mg/l em não fumantes

4,0 a 17,0 mg/l em fumantes

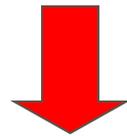
Nicotina

- Efeitos simpatomiméticos no feto

Vasoconstrição (↑ resistência vascular)

↑ liberação de adrenalina por supra-renais

↑ batimentos cardíacos (5X)



Desgaste físico do feto

▲ sobrecarga cardíaca

Porque o feto nasce com baixo peso?

- ↓ apetite da mãe
- Má absorção dos nutrientes maternos
- ↓ fluxo sanguíneo
- Calcificação da placenta
- Subnutrição