



***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

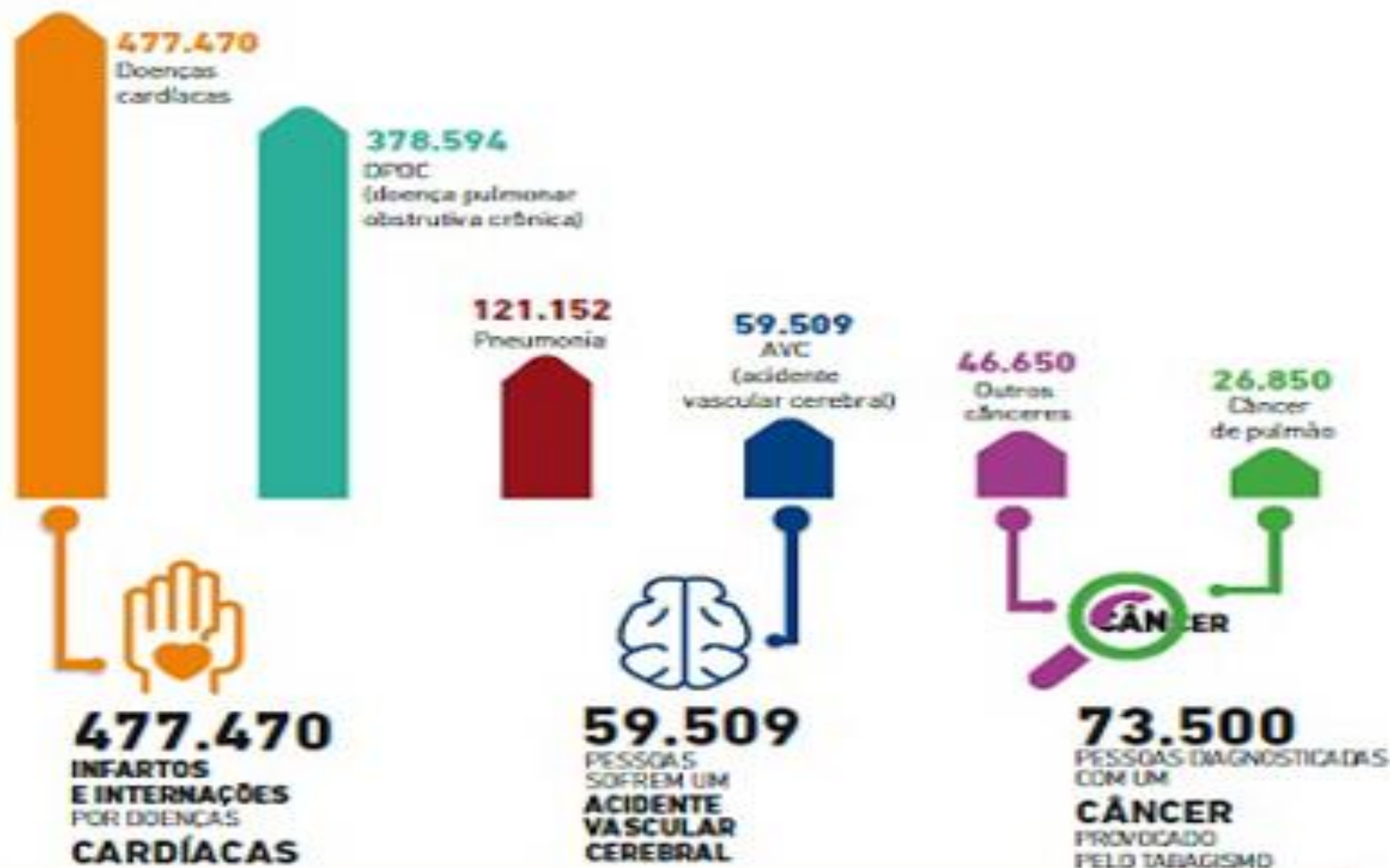
♠ leucemia mielóide aguda, bexiga, pâncreas,  
fígado, colo do útero, esôfago, rim, cavidade oral,  
estômago, cólon e reto

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 can cause 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

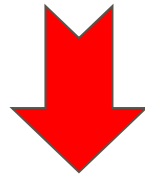
Constituinte	Concentração/Cigarro
<b>FASE PARTICULADA</b>	
Nicotina	1,5 mg
Fenol	85 µg
Cresóis (3 Compostos)	70 µg
Benzopireno	20 ng
Benzoantraceno	40 ng
Nitrosornicotina	250 ng
Nitrosoanatabina	1,5 µg
Cádmio	0,1 µg

# EXPOSIÇÃO AGUDA

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

# TABAGISMO

## Dependência



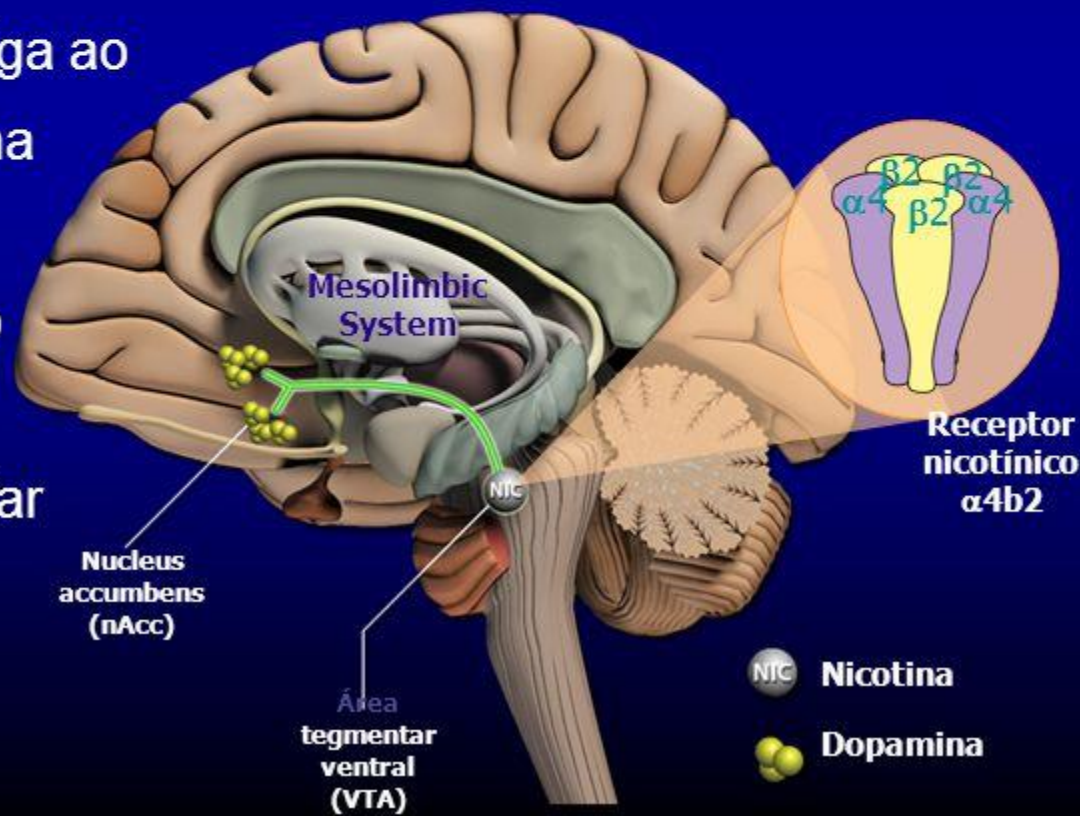
Nicotina → Reforço (+)

↑ Receptores nicotínicos  
↑ Dopamina  
↑  $\beta$ -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

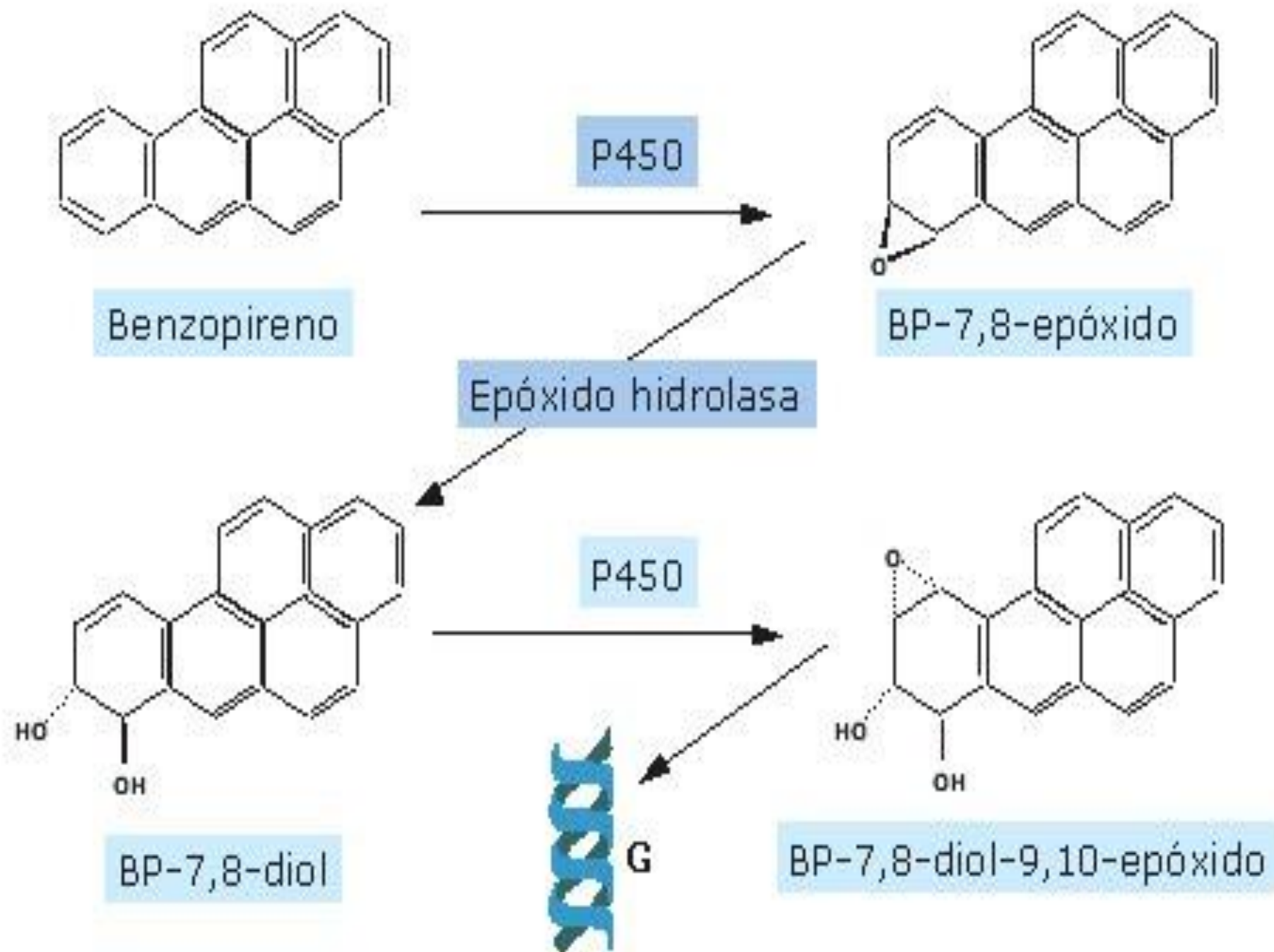
Nicotina - Urina pH < 5 (23%)

Nicotina - Urina pH > 7 (7%)

Cotinina - Urina 15%

Nicotina-n-óxido - Urina

Nicotina - Leite



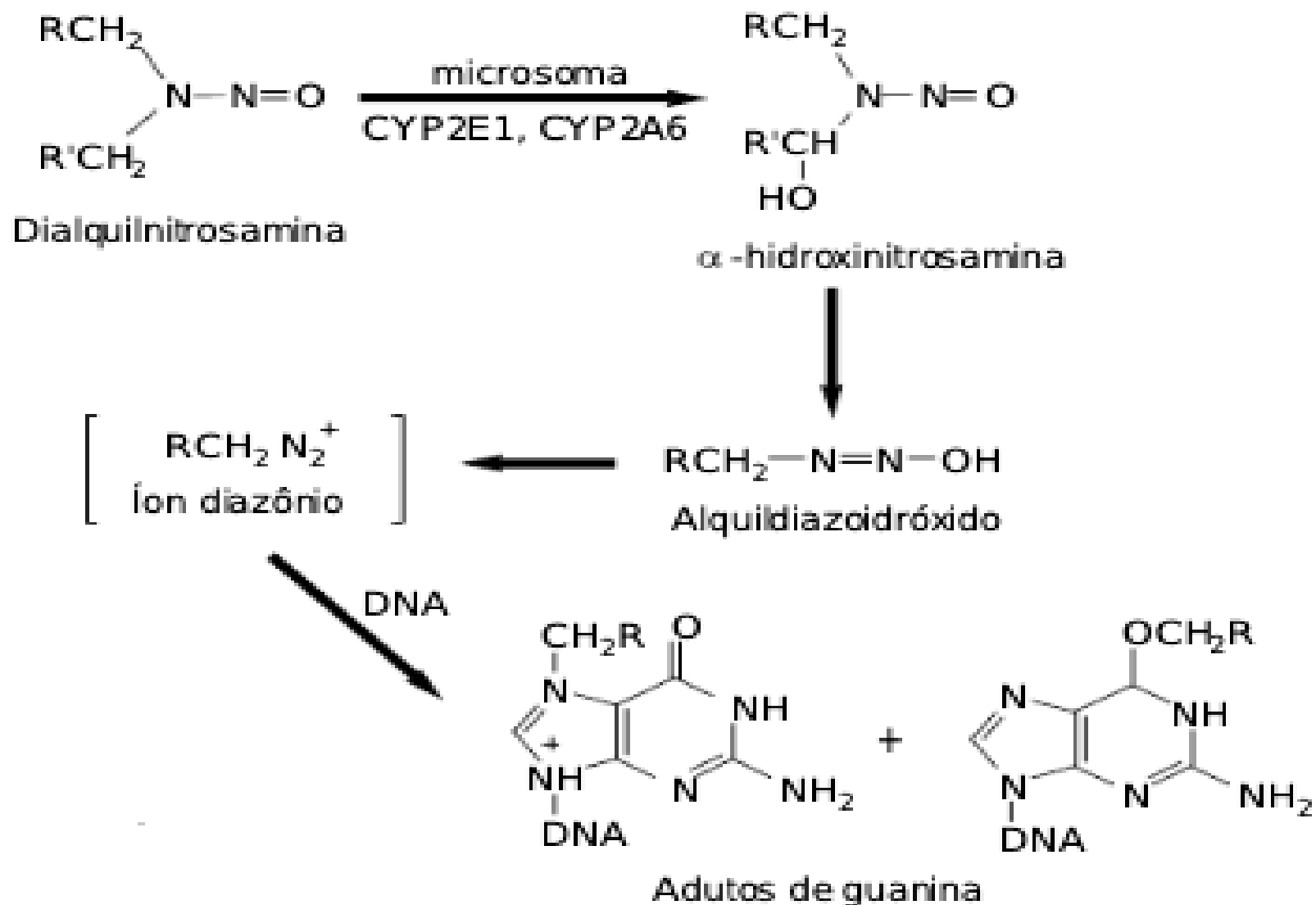



FIGURA 1 - Ativação metabólica de dialquilnitrosaminas.


# FARMACOGENOMA

Gene *CYP2A6*  Polimorfismo

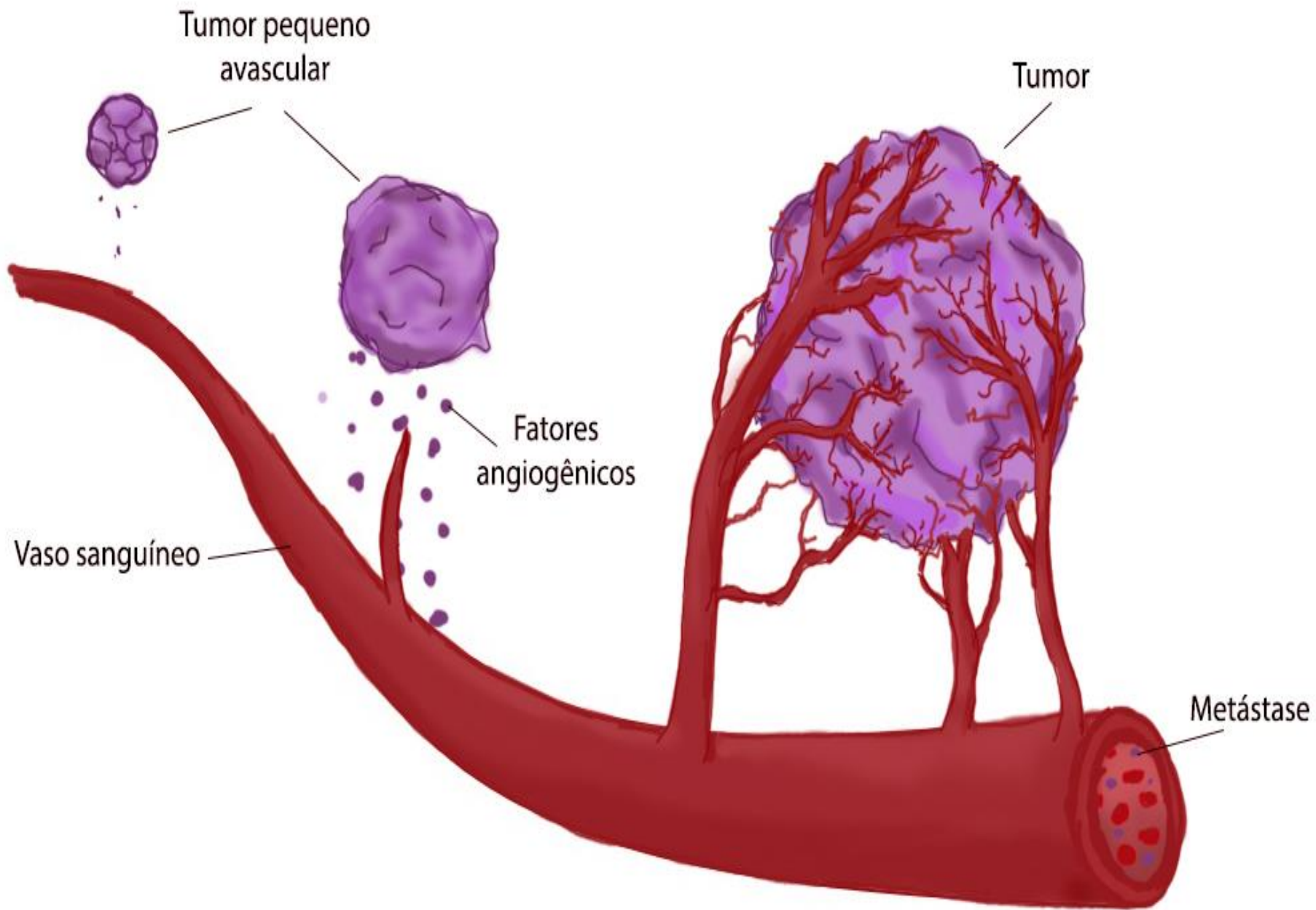
Citocromo P450 2A6 (*CYP2A6*)  
metabolizador de alta afinidade da  
nicotina e cotinina

**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

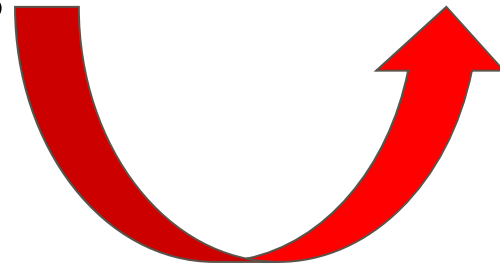
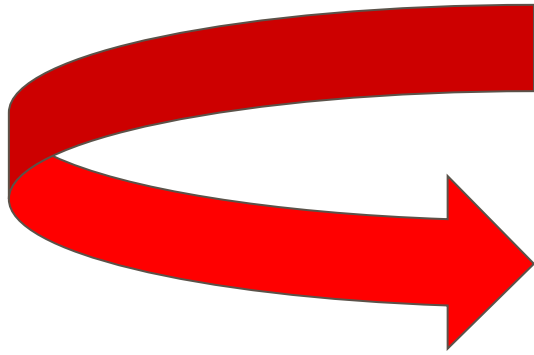


# TABAGISMO

▼ 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)**



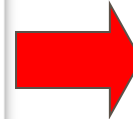
# Bronquite Crônica / Enfisema



**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**

**Atipias Nucleares**

**Carcinoma “*In situ*”**

**Laringe**

**Boca**

**Esôfago**

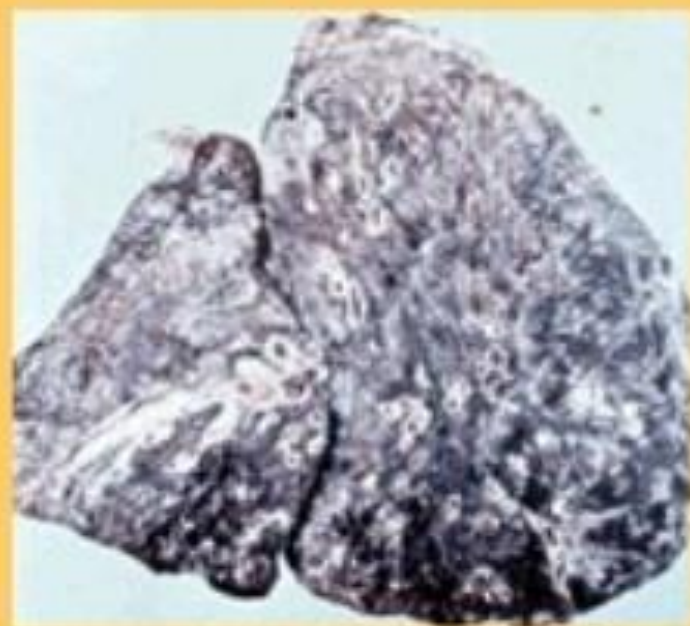
# SITUAÇÃO DO PULMÃO DO FUMANTE

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**

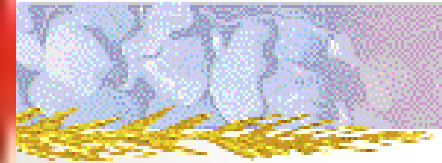
➤ **↑ Fluxo Periférico**

# 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

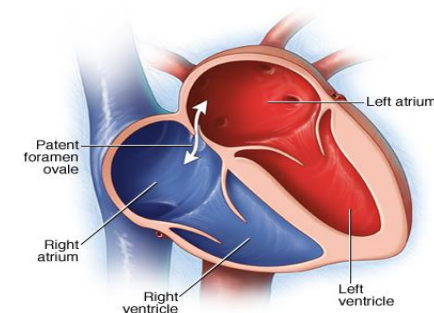
Sindactilia

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



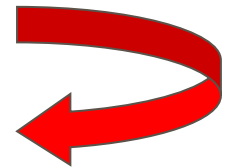
■ **Monóxido de carbono**

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



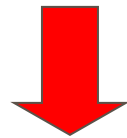
# Nicotina

- 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