

Câmpus
Anápolis de Ciências
Exatas e Tecnológicas
Henrique Santillo



Universidade
Estadual de Goiás

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS

UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS

CURSO DE FARMÁCIA

CLEBER INÁCIO FERREIRA JÚNIOR

**UTILIZAÇÃO DA PLANTA *Nicotiana tabacum* L. (SOLANACEAE) DESDE O USO
MEDICINAL AO USO RECREATIVO.**

Anápolis

2019

CLEBER INÁCIO FERREIRA JÚNIOR

**UTILIZAÇÃO DA PLANTA *Nicotiana tabacum* L. (SOLANACEAE) DESDE O USO
MEDICINAL AO USO RECREATIVO.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Estadual de Goiás como requisito necessário à obtenção do título de Bacharel em Farmácia sob a orientação da Profa. Dra Josana de Castro Peixoto.

Anápolis

2019

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CURSO

Título do Trabalho: METADADOS DA PLANTA *Nicotiana tabacum* L.
(SOLANACEAE) E SUA RELAÇÃO COM O USO RECREATIVO

Autora: Cleber Inácio Ferreira Júnior

Orientadora: Profa Dra Josana de Castro Peixoto

A autora apresentou em sessão pública o Trabalho de Curso, às 14:30 horas, de 04 de junho de 2019, terça-feira, no curso de Farmácia do Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo da Universidade Estadual de Goiás. Em seguida, cada membro da Banca Examinadora fez suas considerações e arguições. A Banca examinadora, em reunião fechada, realizou a avaliação do trabalho e da apresentação, proclamando o seguinte resultado:

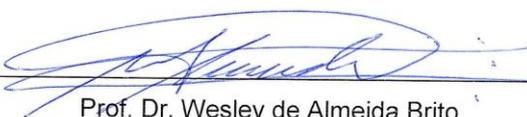
- aprovado
- aprovado com correções
- reprovado.

A presidência encerrou a sessão pública de defesa do Trabalho de Curso.

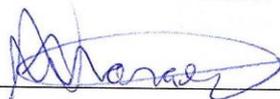
Anápolis, 04 de junho de 2019.



Profa Dra Josana de Castro Peixoto
Orientador/ Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dr. Wesley de Almeida Brito
Avaliador



Prof. Me. Weuller Filho de Moraes
Avaliador

À Deus por nortear a minha vida, aos meus pais e irmão pelo carinho, atenção, incentivo e exemplo de vida. Aos amigos pela convivência, apoio e dedicação em cada momento. A todo corpo docente que sonharam o meu sonho e contribuíram para que tudo acontecesse, e estarem sempre apoiando o meu caminhar. E a todos que acreditaram e contribuíram para essa conquista.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pelo dom da vida, por cada alegria e tristeza em todos esses anos de minha vida, por possibilitar que caminhos se abrissem e que eu conhecesse tantas pessoas maravilhosas, tornando assim meu caminhar mais sutil e sempre com mais força para continuar essa jornada. A universidade Estadual de Goiás por me acolher durante toda essa graduação, me proporcionando dias de aprendizagem importantíssimos. Levarei a garantia de que jamais sairão da minha memória momentos únicos que trouxeram conforto, alegria e a ambição necessária para alcançar esta etapa na minha vida.

Em especial aos meus pais, Cleber e Karita, não há palavras que expressem a minha gratidão. Hoje sou uma pessoa realizada e feliz porque não estive só nesta longa caminhada. Vocês foram os meus apoios e nunca deixaram faltar esperança em um futuro cada vez melhor. Para meu irmão, Patrick, deixo o exemplo que a educação é à base de todo o ser e que qualquer esforço para estar, sempre valerá a pena. O amor de uma família é essencial para a formação de qualquer ser humano, eu pude viver isso muito bem nessa trajetória.

Aos meus avôs Antônio e Nivani, Nabi e Maria, que nunca mediram esforços para me ajudar e me ver feliz e que sempre estiveram rezando por mim, vocês tem grande importância em minha vida assim como os demais familiares. Aos meus amigos Lucas Aquino, Mateus Ramos, Gustavo Henrique e Thallita Samantha que me ajudaram na elaboração desse projeto, e se dispuseram a me ajudar na prática, mesmo em dias de feriado. Meu sincero obrigado.

Aos professores reconheço um esforço gigante com muita paciência e sabedoria. Foram eles que me deram recursos e ferramentas para evoluir um pouco mais todos os dias. À Prof. Dra. Josana Peixoto, a minha gratulação pela oportunidade, a confiança e orientação incansável durante todo o processo de construção desse trabalho.

A quem não mencionei, mas fez parte do meu percurso eu prometo reconhecer essa proximidade, ajuda e incentivo todos os dias da minha vida.

Que venha os próximos degraus, dessa escada que se chama vida!

“Se quer viver uma vida feliz, amarre-se a uma meta, não a pessoas, nem coisas.”

Albert Einstein

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi documentar a utilização de derivados de *Nicotiana tabacum* L. pertencente à família Solanaceae. A planta que já foi descrita como a cura de diversas enfermidades e, é descrita hoje como a provável responsável por mais mortes do que qualquer outra erva. Hoje criada para a produção comercial, a droga tem seu modo de uso recreativo, é importante alertar sobre os malefícios causados à saúde pelo hábito do tabagismo e evidenciar os potenciais tóxicos da planta. Foram filtradas a fumaça produzida pelos produtos de tabaco mais comuns e semi-quantificadas por cromatografia em camada delgada (CCD) a quantidade de compostos em cada forma usual. É importante salientar que não existe forma segura de consumo do tabaco, e seus usuários têm, de forma significativa, risco aumentado para adoecimento e morte prematura por enfermidades relacionadas ao uso de tabaco, além de possuir elevadas doses de nicotina, substância essa com alto poder aditivo, induzindo ao usuário resistência e dependência pela droga. Identificar e documentar dados científicos sobre a planta *Nicotiana tabacum* L. (SOLANACEAE) e relacionar com as formas comuns de uso recreativo e subsidiar dados de alerta à população da toxicidade desses produtos.

Palavras-chave: Fumo, farmacoterapia, fumaça

ABSTRACT

The aim of this study was to register the use of derivatives of *Nicotiana tabacum*, a plant that was once described as the cure of several diseases, it is named today as probable cause of more deaths than any other herb. Nowadays cultivated for commercial production, the drug has its recreational mode of use. It is important to warn about the harm caused to the health by the habit of smoking and to emphasize the toxic potential of the plant. The smoke produced by the most common forms of tobacco use was filtered, and the amount of compounds in each usual form was semi-quantified by thin layer chromatography (TLC). It is important to stress that there is no safe form of tobacco use, and its users have a significantly increased risk for illness and premature death from tobacco-related illnesses, besides having high doses of nicotine, a substance with high addictive power, that induces the user to develop tolerance and dependence to the drug. Identify and document scientific data on the plant *Nicotiana tabacum* L. (SOLANACEAE) and relate to common forms of recreational use and subsidize alert data to the population of the toxicity of these products.

Key words: Smoking, pharmacotherapy, smoke

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	5
2.1.	Geral	5
2.2.	Específicos.....	5
3	REFERENCIAL TEORICO	6
3.1.	Família Solanaceae	6
3.2.	Utilização da planta e sua retirada da farmacoopia	7
3.3.	Formas de utilização do tabaco	8
3.4.	Leis de comercialização das formas de uso recreativo do tabaco	10
3.5.	Malefícios do tabagismo.....	12
3.6.	nicotina e o vicio	18
4	MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1.	Coleta de material botânico	21
4.2.	Análise morfoanatômica.....	21
4.3.	Experimentação de filtração de compostos presentes na fumaça dos produtos derivados do tabaco.....	22
4.3.1.	Filtração do vapor do vape sem nicotina.....	24
4.3.2.	Filtração da fumaça do narguilé	24
4.3.3.	Filtração do vapor do vape com nicotina.....	26
4.3.4.	Filtração da fumaça do cigarro	27
4.4.	Análise da amostra coletada após a filtração dos derivados do tabaco.....	28
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1.	Descrição morfológica da planta <i>Nicotiana tabacum</i>	29
5.2.	Descrição anatômica foliar	29
5.3.	Avaliação da filtração os produtos obtidos no experimento	31
5.4.	Avaliação da análise dos produtos obtidos no experimento.....	35
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Representação da estrutura química da nicotina, 2019.	18
Figura 2 Esquematização do sistema aplicado para filtração das amostras	23
Figura 3 Esquematização do sistema aplicado para filtração do vapor da amostra sem nicotina	24
Figura 4 Esquematização do sistema aplicado para filtração da fumaça produzida pela amostra do narguilé.....	26
Figura 5 Esquematização do sistema aplicado para filtração da fumaça produzida pela amostra do cigarro.....	28
Figura 6 Secções paradérmicas e transversais das folhas de N. tabacum, Anápolis, Goiás.....	30
Figura 7 Grafico de eficiencia de filtração da amostra de vape sem nicotina.....	31
Figura 8 Grafico de eficiencia de filtração da amostra de narguile.....	32
Figura 9 Grafico da eficiência de filtração da amostra de cigarro.....	33
Figura 10 Grafico da eficiência de filtração da amostra de vape com nicotina	34
Figura 11 Comparativo de eficiência de filtração entre as 4 amostras de tabagismo.....	34
Figura 12 Sistema A- Placas de cromatografias com amostras de tabaco após revelação com Dragendorff	35
Figura 13 Sistema B- Cromatografia bidirecional referente a amostra de cigarro e narguilé..	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Formas de uso da planta <i>N. tabacum</i> L. (SOLANACEAE) em seu uso recreativo.....	8
Tabela 2 Requisitos legais necessários para embalagens relacionadas ao produto tabaco..	10
Tabela 3 Evolução das localizações de câncer com relação causal com o tabagismo.....	14
Tabela 4 Estudos experimentais sobre efeitos de ingredientes e aditivos do tabaco na toxicidade da corrente primária da fumaça do cigarro	15
Tabela 5 Filtragem do vapor emitido por vape sem nicotina	31
Tabela 6 Filtragem da fumaça emitida por narguilé	32
Tabela 7 Filtragem da fumaça emitida por cigarro	33
Tabela 8 Filtragem do vapor emitido por vape com nicotina	33

1 INTRODUÇÃO

Existem mais de 60 espécies de *Nicotiana*, apesar de algumas espécies serem nativas da Austrália, a maior parte das espécies são nativas da América (Goodman, 1954). Em 1492, em suas expedições, Cristóvão Colombo encontrou nativos americanos cultivando e usando espécies de *Nicotiana* (tabaco) algumas vezes por seus efeitos curativos e outras vezes por seus efeitos prazerosos. O tabaco em si era chamado de petum, betum, cogioba, cohobba, quauhyetl, picietl ou yietl (Meyer *et al.*, 1999).

Esses nomes apareciam mais tarde entre 1570 e 1585 quando a doutrina e as práticas da panaceia das panaceias foram montadas, elaboradas e estabelecidas. Nesse período de 15 anos foram publicados 43 livros distribuídos da seguinte maneira: 22 farmacopéias fitoterápicas, 14 histórias, 5 livros de horticultura e 2 livros médicos, ambos mencionavam tratamentos com base na planta em diversos estados (Steward, 1967).

Mesmo no século XX, o tabaco foi removido das farmacopéias e das práticas médicas, quando estudos foram feitos comprovando que a inalação dessas substâncias causa malefícios a saúde. A planta agora criada para a produção comercial, provavelmente foi responsável por mais mortes do que qualquer outra erva (Charlton, 2004). Folhas processadas de *Nicotiana tabacum* e *Nicotiana rustica* são o principal ingrediente na maioria dos produtos derivados do tabaco, podendo ser fumados/inalados, aspirados, mascarados ou absorvido pela mucosa oral.

Esses produtos em quaisquer formas de uso possuem em sua composição elevada dose de nicotina, substância com ação fisiológica e aditiva conhecida, além de outras substâncias nocivas a saúde. A utilização desses compostos é conhecida como tabagismo, de acordo com a décima revisão da classificação internacional de doenças (CID-10) o tabagismo integra o grupo dos transtornos mentais e comportamentais, esse agrupamento engloba numerosos distúrbios que diferem entre si pela gravidade e sintomatologia (BRASIL, 2019).

Atualmente, o tabagismo está causando mais de três milhões de mortes por ano em todo o mundo. Esse hábito é um fator causal de quase 50 tipos de doenças fatais e incapacitantes, responde por 45% das mortes por infarto do miocárdio, 85% das mortes por doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema), 25% das mortes por doença cerebrovascular (derrames), 30% das mortes por câncer. E 90% dos casos de câncer de pulmão ocorrem em fumantes (BRASIL, 2018).

Existem diversos produtos com tabaco em sua composição, sobre diversas formas de utilização que podem ser classificadas em três tipos: Produtos de tabaco queimados/combustíveis; produtos de tabaco não geradores de fumaça; produtos de tabaco

aquecidos/vaporizados (BRASIL, 2016). É importante salientar que não existe forma segura de consumo do tabaco, e seus usuários têm, de forma significativa, risco aumentado para adoecimento e morte prematura por enfermidades relacionadas ao uso de tabaco.

O principal representante do grupo dos produtos de tabaco queimados/combustíveis é o cigarro, definido segundo o dicionário Léxico como: 1. Bocado ou pedaço de tabaco enrolado em papel, normalmente em mortalhas, pronto para ser fumado; 2. Aquilo que possui o formato do rolo de tabaco referido (Etm. do castelhano: cigarro). Desta forma, o cigarro tradicional trata-se de uma porção de tabaco picado e desidratado, enrolado em papel. Caso o tabaco seja enrolado em palha de milho seca passa a ser denominado como cigarro de palha, alguns destes possuem um sistema de filtração.

Outras duas formas bem comuns dessa classe são: Charuto, definido como um rolo de tabaco envolvido em folha de tabaco ou em qualquer substância e que habitualmente é fumado sem filtro (Baker *et al.*, 2000) E cachimbo definido segundo dicionário Michaelis como: 1 Utensílio para fumar, constante de um forninho de madeira, louça etc., em que se coloca o tabaco ou outra substância, e ao qual está adaptado um tubo delgado em cuja extremidade fica o bocal por onde se aspira a fumaça; pito. (Etm. quimb kixíma, como espanhol).

Aos produtos de tabaco não geradores de fumaça, estas apresentações têm o objetivo de serem livres de fumaça e são comercializados como sendo um modo discreto de usar tabaco, pode ser encontrado na forma *snuff* (tabaco moído muito fino), que é comercializado em pó seco ou úmido. O úmido pode ser colocado em pequenas quantidades entre a bochecha e gengiva, na parte inferior da boca. Também pode ser encontrado em pequenos *sachets* para ser colocado na boca (Viegas, 2008). Em todos os casos esse ato gera um acúmulo de saliva que é cuspidada, como não há deglutição do produto, de fato, a absorção se torna inteiramente pela mucosa da boca (Sosa *et al.*, 2009). A forma seca é vendida em pó e é usada para aspirar ou inalar pelo nariz (no nosso meio conhecido como rapé).

A utilização do tabaco está mantendo-se estável ou até decrescendo em alguns países, outras formas de tabaco estão aumentando como é o caso do narguilé, o principal produto de tabaco aquecido/vaporizado (Menezes, 2015).

O narguilé, conhecido por diferentes nomes como: cachimbo d'água, water pipe, argileh, goza, hookah, shisha, etc. se baseia em um forninho (rosh), comumente produzido de cerâmica ou barro, em forma de cuba, onde é disposto o preparado produzido pela fermentação do tabaco juntamente com melão, glicerina e aroma de fruta, consolidando uma

mistura úmida e maleável. Essa mistura é recoberta por um papel alumínio, em sua superfície e colocado carvão abrasado para aquecer a mistura, esse sistema é incorporado a extremidade de uma haste (stem), e em sua outra extremidade se encaixa a um vaso contendo água em seu interior, recobrando a haste por cerca de 1 a 2 cm, com o propósito de filtrar a fumaça produzida pelo tabaco (BRASIL, 2017). Essa fumaça é inalada com a ajuda de uma mangueira fixa a haste, algumas versões de narguilé possuem mais de uma mangueira a fim de tornar o uso coletivo.

O cigarro eletrônico (e-cigarro ou vape) é um dispositivo eletrônico produtor de tabaco aquecido/vaporizado, ao contrário do cigarro convencional que gera fumaça como produto de sua queima o e-cigarro gera vapor de uma mistura de, propileno-glicol, glicerina, nicotina e outros produtos químicos. Seu uso simula o uso de cigarros convencionais, inalando o vapor produzido. O aparelho consiste de uma bateria recarregável, um atomizador e um reservatório ou cartucho contendo o líquido a ser vaporizado (Martinez-Sanchez, 2014)

A utilização desses produtos e subprodutos do tabaco libera uma gama de compostos, dentre elas a nicotina, substância responsável pela dependência do tabaco, uma amina primária que é capaz de agir no sistema nervoso central (SNC) e em todo corpo causando estimulação, depressão ou perturbação, dependendo da dose e da frequência de utilização. O sistema respiratório é altamente eficaz na absorção desse composto, sendo distribuída por todo sistema e atingindo o cérebro em dez segundos (Marques *et al.*, 2001) A nicotina consumida é então extensivamente metabolizada por transformações enzimáticas oxidativas principalmente em metabolitos primários cotinina (70-80%) e nicotina N'-óxido (4-7%). A cotinina (CT) é em seguida metabolizada em vários sub-metabolitos, fazendo com que somente 10-15% da nicotina consumida seja excretada como cotinina. A cotinina tem sido usada como um indicador da exposição ao tabaco (Lopes *et al.*, 2014).

A nicotina induz dependência (anseio de consumi-la) e tolerância (necessidade de doses progressivamente maiores para alcançar efeito semelhante) por atuar nas vias dopaminérgicas do sistema mesolímbico, diminuindo a operosidade do tálamo. Ela libera dopamina no nucleus accumbens, localizado no mesencéfalo, estimulando a sensação de prazer e “recompensa”, assim como outras drogas psicoativas. Após a superação do desconforto provocado pelas primeiras tragadas do tabaco (mal-estar, vertigem, náuseas), o fumante passa a vivenciar uma sensação prazerosa pelo uso da nicotina (Balbani; Montovani, 2005)

Usuários frequentes de nicotina, ao diminuírem a dose por cerca de 50% ou passarem por períodos de 8 horas após fumar o último cigarro em média, começam desencadear sintomas de abstinência e ter alterações de sensações, mediados pela noradrenalina, atingindo o auge no terceiro dia. Os sintomas mais comuns são: alterações cognitivas (diminuição da concentração e atenção), distúrbios do sono (insônia e sonolência diurna), ansiedade, irritabilidade, aumento do apetite e fissura pelo tabaco (Marques *et al.*, 2001).

A farmacoterapia indicada para os dependentes da nicotina divide-se em: fármacos de primeira linha (bupropiona e terapia de reposição da nicotina) e de segunda linha (clonidina e nortriptilina) (Silva; Carmo e Castro 2016).

“O conceito de farmacoterapia envolve um conjunto de princípios, metodologias, pesquisas clínicas como estudo do quadro clínico do paciente bem como o acompanhamento de todo o tipo de efeito que o fármaco possa causar. Ao administrar um medicamento, espera-se que ele desenvolva um efeito positivo, visando à cura, prevenção e diagnóstico ou tenha ação paliativa” (Barros, 2007).

Desta forma o presente estudo tem como propósito identificar e documentar dados científicos sobre a planta *Nicotiana tabacum* L. (SOLANACEAE) em nível morfoanatômico e relacionar com as formas comuns de uso recreativo, assim como subsidiar dados de alerta à população da toxicidade desses produtos.

2 OBJETIVOS

2.1. Geral

Identificar e documentar dados científicos sobre a planta *Nicotiana tabacum* L. (SOLANACEAE) e diferenciar a utilização de produtos oriundos e detectar alcaloides presentes nas formas de uso recreativo, bem como subsidiar dados de alerta à população da toxicidade desses produtos.

2.2. Específicos

*Descrever morfoanatomicamente as folhas da planta *Nicotiana tabacum* L. (SOLANACEA) e comparar a utilização de produtos oriundos da nicotina com a literatura científica.

* Realizar buscas bibliográficas sistemáticas acerca da ocorrência de estudos farmacognósticos da espécie em estudo;

*Descrever a legislação vigente para comercio das formas de uso do tabaco.

*Obter amostras de compostos produzidos pelo uso do cigarro, narguilé e vape, por meio da filtração da fumaça;

* Detectar a presença de alcaloides nas amostras por meio da técnica de cromatografia em camada delgada (CCD);

3 REFERENCIAL TEORICO

3.1. Família Solanaceae

A família Solanaceae A. L. Jussieu é uma das maiores das angiospermas, com cerca de 3.000 espécies subordinadas a 106 gêneros (Olmstead et al., 1999), com distribuição cosmopolita, principalmente Neotropical, tendo a América do Sul como um dos seus principais centros de diversidade e endemismo (Hunziker, 2001). É um grupo de grande relevância econômica, com diversas espécies cultivadas para a alimentação, como a batatinha (*Solanum tuberosum* L.), a pimenta malagueta (*Capsicum frutescens* L.), o tomate (*Solanum lycopersicum* L.); como ornamentais (*Brunfelsia* spp., *Petunia* spp., *Solanandra grandiflora*); medicinais, como *Atropa beladonna* L. *Mandragora officinarum* L. além daquelas espécies de importância farmacológica, que apresentam alcaloides esteroidais, como a solasodina, que pode ser empregada na síntese de hormônios e esteroides (Agra & Bhattacharyya, 1999; Silva et al., 2005)

De acordo com Clarkson et al, *Nicotiana* L. possui cerca 75 espécies com distribuição disjunta, amplamente Neotropical, onde ocorre cerca de 75% das espécies e os 25% restante são encontrados na Austrália e apenas uma espécie na África. O gênero caracteriza-se por possuir plantas herbáceas, arbustivas a arbóreas, com inflorescências paniculadas ou racemosas, bracteadas; flores com a corola tubulosa ou infundibuliforme, com o estigma bilobado; o fruto é uma cápsula com o cálice acrescente; sementes numerosas e diminutas. (Clarkson et al, 2004)

O gênero foi proposto por Linnaeus, em 1763, que reconheceu quatro espécies de *Nicotiana*: *Nicotiana glutinosa* L., *N. paniculata* L., *N. rustica* L. e *N. tabacum* L., todas neotropicais. É um grupo de importância econômica, possuindo espécies como *Nicotiana tabacum* que é explorada comercialmente em todo o mundo como fonte de matéria-prima para a indústria do fumo, como também por ser objeto de investigações científicas nas áreas de farmácia, fisiologia, virologia e plantas transgênicas. (Silva et al, 2007)

Além disso, também apresentam propriedades tóxicas, narcóticas, alucinógenas, teratogênicas, inseticidas e medicinais, dentre as quais se destacam *N. rustica* e *N. glauca* sendo algumas espécies amplamente cultivadas por seus empregos como ornamentais, como *N. alata* Link & Otto e *N. tomentosa* Ruiz & Pav., por exemplo. *Nicotiana tabacum* é uma espécie nativa da América do Sul, utilizada como medicinal em vários países do mundo. (apud Silva et al, 2007, p. 500)

De acordo com a classificação de Goodspeed, a espécie pertence ao subgênero *Rustica* (Don) Goodsp. e a *Nicotiana* sect. *Paniculatae* Goodsp. É rica em alcaloides, tendo anabasina, nicotina e nornicotina, seus alcaloides predominantes, sendo a anabasina identificada como um agente teratogênico, e também responsável por casos de envenenamentos e intoxicação, causando bloqueio neuromuscular, falência respiratória, coma e conseqüente morte. De acordo com Florentine et al. a presença de *Nicotiana*. pode inibir a germinação de sementes de outras espécies, secretando substâncias.(Goodspeed, 1954 Obras princeps)

3.2. Utilização da planta e sua retirada da farmacopeia dos Estados Unidos.

As duas espécies mais utilizadas socialmente são *Nicotiana tabacum* e *Nicotiana rustica*, acredita-se que a flora original dessa planta seja da América do sul, região entre o Brasil e México. Porém, há relatos de cultivos e fumo dessa planta por índios ao oeste da América do norte e leste do Canadá. Entre meados do ano de 1500, Cristóvão Colombo levou algumas sementes da planta para a Europa, levando também informações de formas de uso e possíveis tratamentos usados pelos índios. (Brooks, Obras princeps 1952)

Nos dias em que os tratamentos para muitas doenças estavam sendo procurados e as ervas de todos os tipos eram consideradas valiosas, a notícia de uma erva desconhecida com possível eficácia terapêutica gerou muito entusiasmo. Um pesquisador chamado Pedro Álvares Cabral relatou a utilização da planta para o tratamento de abscessos ulcerados, fístulas, feridas e muitas outras doenças, e relatou que os índios reconheciam a erva como santa, por sua poderosa virtude em casos desesperados (Dickson, Obras princeps 1954).

A excitação na Europa pela tal planta foi tão grande, que rapidamente diversos estudos começaram a ser feitos com testemunhas oculares e relatos de sua aplicação terapêutica em doenças corporais em geral, catarros, resfriados, febres, auxílio na digestão, prevenção da fome e da sede, purgante e narcótico. Não demorou muito para o tabaco ser adicionado a várias farmacopeias, livros e trabalhos feitos por médicos, botânicos, historiadores, exploradores e missionários. (Charlton, 2004)

Alguns usos envolvem aplicação externa da folha de tabaco e seu suco, várias receitas são descritas. Monardes, por exemplo, especifica que as folhas devem ser maceradas em um almofariz limpo e tanto o suco quanto as folhas devem ser aplicadas na lesão, para ‘limpar, encarnar, e cicatrizar todas as formas de feridas’.

“Pegue uma libra de folhas frescas da erva dita, macere e misture-as com uma cera nova, resinas, óleo comum, para cada três onças, deixe ferver completamente, até que o suco da *Nicotiana* seja consumido, então adicione três onças de terebintina de

Veneza, filtre o mesmo através de um pano de linho, e mantenha em Potes para o seu uso” (apud Steward, Obras princeps 1967)

No decorrer do século XVII, os médicos desconfiavam cada vez mais do tabaco como medicamento, mas isso não impediu sua retenção nas farmacopeias. John Wesley's Primitive Physick, publicado pela primeira vez em 1747, recomendou para dor de ouvido ("sobre forte a fumaça do tabaco"), para desanimo, e para animar ("tomar agua na qual uma folha de tabaco foi mergulhada por vinte e quatro horas"). Tal conselho continuou até a edição de 1847. (Wesley, Obras princeps 1847)

Após o isolamento da nicotina das folhas de tabaco em 1828, o mundo da medicina ficou ainda mais desconfiado do tabaco como tratamento geral, agora ciente de que a planta continha alcaloide perigoso. (Robin, 2014) Em meados do ano 1950, Dr. Joel Shaw relacionou delirium tremens, sexualidade pervertida, impotência, insanidade e câncer para os efeitos tóxicos do tabaco. O tabaco foi removido da farmacopeia dos estados unidos em 1951, e o perigo potencial do tabaco como droga foi conhecido. (Steward, Obras princeps 1967).

3.3. Formas de utilização do tabaco

Existem diversos produtos com tabaco em sua composição (Tabela 1), sobre diversas formas de utilização que podem ser classificadas em três tipos: Produtos de tabaco queimados/combustíveis; produtos de tabaco não geradores de fumaça; produtos de tabaco aquecidos/vaporizados (BRASIL, 2016). É importante salientar que não existe forma segura de consumo do tabaco, e seus usuários têm, de forma representativa, risco aumentado para adoecimento e morte prematura por enfermidades relacionadas ao uso de tabaco, além de possuir elevadas doses de nicotina, substância essa com alto poder aditivo, induzindo ao usuário resistência e dependência pela droga.

Tabela 1. Formas de uso da planta *N. tabacum* L. (SOLANACEAE) em seu uso recreativo, 2016.

Formas de uso	Modo de uso / composição
	Produtos queimados / combustíveis
Cigarro	O cigarro é o produto mais conhecido no Brasil e pode ser composto de quatro maneiras: tabaco envolto por papel; tabaco homogeneizado ou reconstituído; uma mistura de celulose e tabaco; outro envoltório que não seja exclusivamente folha de tabaco.

(continua)

Tabela 1. Formas de uso da planta *N. tabacum* L. (SOLANACEAE) em sua forma recreativa, 2016 (continuação)

Formas de uso	Modo de uso / composição
Charuto	O charuto é composto de folhas de tabaco inteiras, picadas, desfiadas ou partidas, enroladas formando um cilindro.
Cigarrilha	A cigarrilha caracteriza-se por ter peso menor que 1.360 g/1.000 cigarrilhas. Ela é composta de folhas de tabaco, picadas, desfiadas, em pó ou partidas, formando um cilindro, e seu envoltório é constituído por folha de tabaco ou tabaco reconstituído.
Fumo desfiado	O fumo desfiado é composto de folhas de tabaco desfiadas e pode ou não ser processado pela indústria, permitindo que o próprio usuário enrole o seu cigarro.
Fumo de rolo	Fumo de rolo, também chamado de fumo de corda, é feito de folhas de tabaco destaladas, entrelaçadas e enroladas, submetidas ao processo de cura ao sol.
Cachimbo	O cachimbo requer um fumo destinado ao seu uso, chamado fumo para cachimbo
Cigarro Kretek	O cigarro kretek, popularmente conhecido como cigarro de cravo ou cigarro de bali, é uma mistura de 60% a 80% de tabaco e 40% a 20% de cravo. Pode ser enrolado por papel, tabaco homogeneizado ou reconstituído, por uma mistura de celulose e tabaco, ou outro envoltório
Cigarro de palha	Cigarro de palha também é um dos produtos sem filtro. Sua composição é simples: tabaco picado enrolado em palha de milho.
Bidi	O bidi não tem filtro e é feito por uma pequena porção de tabaco picado envolto por folhas de tendu ou temburi, plantas nativas da Ásia.
Blunt	O blunt é considerado derivado do tabaco porque ele está presente em sua composição. Diferente dos demais produtos apresentados, é um envoltório utilizado para colocar fumo em seu interior (por exemplo, fumo desfiado) com a finalidade de serem fumados.
	Produtos não geradores de fumaça
Tabaco inalável	Tabaco inalável, também conhecido como rapé, é um dos produtos compostos de tabaco que não gera fumaça, em razão de ser aspirado.
Snus	Com um nome diferente, o snus, muito comum na Suécia, é constituído por tabaco úmido, em pó, para uso oral.
Fumo para mascar	Fumo para mascar, ou tabaco mascável, é um dos produtos de tabaco que não geram fumaça, utilizado para ser mascarado ou sugado.
	Produtos aquecidos/ vaporizados
Fumo para narguilé	O cachimbo de narguilé contém um recipiente denominado forninho, que armazena o tabaco. Este é recoberto por um papel alumínio, podendo ficar em contato com o carvão aceso e, portanto, ocorrer vaporização e queima de matéria orgânica.
Dispositivos eletrônicos	Esses equipamentos eletrônicos vaporizam um cartucho ou recipiente que contém extrato de folhas de tabaco. Podem utilizar também o líquido adquirido individualmente e conter nicotina ou não

Fonte: Ministério da saúde, controle de produtos derivados do tabaco, 2016.

3.4. Leis de comercialização das formas de uso recreativo do tabaco

Produtos derivados do tabaco, em qualquer que seja a sua forma, para serem exportados, importados e comercializados, devem estar registrados na ANVISA. Atualmente, a norma que define as regras para o registro de produtos fumígenos derivados do tabaco é a Resolução RDC n. 90/2007. Para a solicitação de registro de um determinado produto fumígeno, a empresa precisa ser cadastrada na ANVISA e realizar o peticionamento do registro, cumprindo todas as determinações estabelecidas nas normas sanitárias, tanto relativas ao produto em si quanto às embalagens. (Brasil, 2007)

De acordo com a Resolução RDC n. 46, de 28 de agosto de 2009, art. 1º: “Fica proibida a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarros eletrônicos, e-cigarettes, e-ciggy, ecigar, entre outros, especialmente os que aleguem substituição de cigarro, cigarrilha, charuto, cachimbo e similares no hábito de fumar ou objetivem alternativa no tratamento do tabagismo.” Também são proibidos “quaisquer acessórios e refis destinados ao uso em qualquer dispositivo eletrônico para fumar” (Brasil, 2009)

As embalagens de produtos derivados de tabaco produzidos no Brasil devem conter diversas informações importantes para os consumidores. Elas têm o objetivo de informar com clareza sobre o uso e desestimular o consumo desses produtos. Os requisitos legais que as embalagens devem apresentar estão descritos na Tabela 2:

Tabela 2. Requisitos legais necessários para embalagens relacionadas ao produto tabaco, 2019.

Resolução/ Lei/ Decreto	Requisitos legais
Resolução RDC n. 335/2003	Determina o uso de imagens e frases de advertência nas embalagens e nas propagandas dos produtos derivados do tabaco. As propagandas de produtos fumígenos derivados ou não do tabaco foram totalmente proibidas com a publicação da Lei n. 12.546/2011, que alterou o art. 3º da Lei n. 9.294/96, sendo permitida somente a exposição dos produtos nos locais de venda.
Resolução RDC n. 30/2013	Estabelece as novas imagens e frases de advertência a serem utilizadas nessas embalagens, bem como determina a impressão do número de telefone do Disque-saúde – 136 nas embalagens de produtos fumígenos derivados do tabaco.
Resolução RDC n. 14/2012	Proíbe qualquer termo que leve a uma falsa impressão de redução de danos ou de benefícios à saúde, como o uso dos termos light, ultralight, suave e outros.

(continua)

Tabela 2. Requisitos legais necessários para embalagens relacionadas ao produto tabaco, 2019.
(continuação)

Resolução/ Lei/ Decreto	Requisitos legais
Lei n. 12.546/2011	Estabelece locais específicos para advertências. A face posterior e um dos lados devem ser destinados 100%, já a face frontal deve ter 30% na parte inferior referentes a advertência.
Decreto n. 8.262/2014	(altera o Decreto n. 2.018/96, que regulamenta a Lei n. 9.294/96): Detalha o conteúdo das embalagens de produtos fumígenos, estabelecem frases de advertência e imagens, com rotatividade a cada cinco meses.
Resolução RDC n. 14/2015	Dispõe sobre a advertência sanitária que deve ocupar 30% da face frontal das embalagens.

Fonte: Brasil, Diário da união (2003, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015).

Para os produtos fumígenos derivados do tabaco, as advertências transcritas a seguir serão usadas de forma simultânea ou sequencialmente rotativa, nesta última hipótese devendo variar no máximo a cada 5 (cinco) meses, de forma legível e ostensivamente destacada, e serão acompanhadas por imagens disponibilizadas no portal eletrônico da Anvisa (Brasil, 2013), com as seguintes descrições:

1. VÍTIMA DESTE PRODUTO - Este produto intoxica a mãe e o bebê, causando parto prematuro e morte.
2. GANGRENA - O uso deste produto obstrui artérias e dificulta a circulação do sangue.
3. MORTE - O uso deste produto leva à morte por câncer de pulmão e enfisema.
4. INFARTO - O uso deste produto causa morte por doenças do coração.
5. FUMAÇA TÓXICA - Respirar a fumaça deste produto causa pneumonia e bronquite.
6. SOFRIMENTO - A dependência da nicotina causa tristeza, dor e morte.
7. PRODUTO TÓXICO - Este produto contém substâncias tóxicas que levam ao adoecimento e morte.
8. PERIGO - O risco de derrame cerebral é maior com o uso deste produto.
9. IMPOTÊNCIA - O uso deste produto diminui, dificulta ou impede a ereção.
(Brasil, 2013)

É vedada, em todo o território nacional, a propaganda comercial de cigarros, cigarrilhas, charutos, cachimbos ou qualquer outro produto fumígeno, derivado ou não do tabaco, com exceção apenas da exposição dos referidos produtos nos locais de vendas, desde que acompanhada das cláusulas de advertência a que se referem os §§ 2º, 3º e 4º presente na Lei nº 9.294/1996. (Brasil, 1996)

As Leis n. 10.167/00 e n. 10.702/03, que alteraram o texto da Lei n. 9.294/96, determinam que; Art. 3o - A Quanto aos produtos referidos no art. 2o desta Lei, são proibidos:

- I. A venda por via postal;
- II. A distribuição de qualquer tipo de amostra ou brinde;
- III. A propaganda por meio eletrônico, inclusive internet;
- IV. A realização de visita promocional ou distribuição gratuita em estabelecimento de ensino ou local público;
- V. O patrocínio de atividade cultural ou esportiva;
- VI. A propaganda fixa ou móvel em estádio, pista, palco ou local similar;
- VII. A propaganda indireta contratada, também denominada merchandising, nos programas produzidos no país após a publicação desta lei, em qualquer horário;
- VIII. A comercialização em estabelecimento de ensino, em estabelecimento de saúde e em órgãos ou entidades da Administração Pública; (Redação dada pela Lei n. 10.702/03)
- IX. A venda a menores de dezoito anos. (Incluído pela Lei n. 10.702/03) (BRASIL, 1996, 2000, 2003).

De acordo com o Decreto n. 8.262, de 31 de maio de 2014: “Art. 3º - É proibido o uso de cigarros, cigarrilhas, charutos, cachimbos, narguilé ou outro produto fumígeno, derivado ou não do tabaco, em recinto coletivo fechado” (BRASIL, 2014). No entanto, há algumas exceções, conforme o Decreto n. 8.262/14 (BRASIL, 2014):

- Locais de cultos religiosos, de cujos rituais o produto fumígeno derivado ou não do tabaco, faça parte;
- Estabelecimentos destinados especificamente à comercialização de produtos fumígenos, derivados ou não do tabaco, desde que essa condição esteja anunciada de forma clara na entrada do estabelecimento;
- Estúdios e locais de filmagem ou gravação de produções audiovisuais, quando necessário à produção da obra;
- Locais destinados à pesquisa e ao desenvolvimento de produtos fumígenos, derivados ou não do tabaco;
- Instituições de tratamento da saúde que tenham pacientes autorizados a fumar pelo médico que os assista.

Os Ministérios da Saúde e do Trabalho e Emprego publicaram a Portaria Interministerial n.2.647/2014, estabelece que estas áreas devem seguir condições de isolamento, ventilação e exaustão de ar, devendo também ser tomadas medidas de proteção ao trabalhador (Brasil, 2014).

3.5. Malefícios do tabagismo

O tabagismo é definido pelo uso de tabaco, que leva à intoxicação aguda ou crônica devido ao hábito de fumar (PEIXOTO et al., 2007). O tabaco é a única droga legal que mata muitos de seus usuários quando usado exatamente como pretendido pelos fabricantes, a epidemia do tabaco é uma das maiores ameaças à saúde pública que o mundo já enfrentou,

matando mais de 7 milhões de pessoas por ano. Mais de 6 milhões dessas mortes são o resultado do uso direto do tabaco, enquanto cerca de 890.000 são o resultado de não-fumantes expostos ao fumo passivo (WHO, 2018).

A fumaça ambiental do cigarro (FAC) é composta por mais de 40 substâncias cancerígenas, como benzeno e níquel, diversas substâncias irritantes como amônia, óxido de nitrogênio e dióxido de enxofre e substâncias intoxicantes cardiovasculares, como monóxido de carbono e nicotina, tendo no total mais de quatro mil componentes. Quando liberada no ambiente, os gases e partículas da FAC são sujeitos à alteração de concentração, formato e composição, através da dispersão, interação e deposição em superfícies(WILLEMANN, 2014).

De acordo com Tedros Adhanom Ghebreyesus, diretor-geral da OMS:

“A maioria das pessoas sabe que o uso do tabaco causa câncer e doenças pulmonares, mas muitas pessoas não sabem que o tabaco também causa doenças cardíacas e derrames, os principais assassinos do mundo. A OMS está chamando a atenção para o fato de que o tabaco não causa apenas câncer, literalmente quebra corações”. (WHO, 2018)

Por toda ação deletéria que se observa no uso do cigarro, o controle do seu uso tornou-se prioridade do Instituto Nacional do Câncer, discutindo-se inicialmente como teria ele se tornado esse pandemônio generalizado, descobrindo-se depois, que o segredo do seu uso indiscriminado estaria na sua grande capacidade de viciação, só superada pela cocaína. Segundo os estudiosos, a agressividade do tabaco se deve a conjugação de quatro mecanismos: a) neutralização das defesas orgânicas. b) prejuízo da alimentação celular. c) aumento do trabalho celular. d) desorganização da reprodução celular. (Muakad, 2014)

A permeabilidade das membranas permite que todas as substâncias tóxicas da fumaça penetrem nos pulmões, passem para a corrente sanguínea, se espalhem por todo o corpo e afetem o funcionamento de todas as células, causando “prejuízo” da alimentação celular, que não produz energia para o cumprimento de suas funções”. Com isso ocorre um desgaste celular, “tornando o fumante precocemente velho, muito doente e com alto risco de morte.” Além disso, as substâncias componentes do cigarro induzem à multiplicação anormal e desordenada das células (Loyola, 2016)

O tabaco é tão tóxico que mata, inclusive, insetos herbívoros, que dele façam uso, e prejudica a saúde de trabalhadores que tenham com ele um contato mais intenso, quer na

lavouira, quer na indústria. O auge da toxidade, no entanto, é alcançado quando o tabaco seco é queimado, como ocorre na brasa do cigarro(MUAKAD,2014).

Segundo Wunsch Filho *et al.* (2010) O tabagismo é, isoladamente, a principal causa de câncer no mundo. Desde o clássico estudo de Doll e Hill, que identificou a estreita associação entre consumo de cigarros e câncer de pulmão, novas evidências foram acumuladas para outros tumores malignos (Tabela 3).

Tabela 3. Evolução das localizações de câncer com relação causal com o tabagismo, 2010.

Publicação (Ano)	Tumores para os quais há evidências suficientes
Doll & Hill (1957) Doll & Peto (1981)	Pulmão Pulmão, boca, faringe, laringe e esôfago, pâncreas, rins, bexiga
IARC Monographs, Volume 38 (IARC 1986)	Trato respiratório, trato digestivo superior, pâncreas, pelvis renal, bexiga
IARC Monographs, Volume 83 (IARC 2004)	Pulmão, boca, naso-, oro-, e hipofaringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, esôfago (adeno e espinocelular), estômago, pâncreas, fígado , rins (corpo e pélvis), uretra , bexiga, colo uterino, medula óssea
IARC Monographs, Volume 100, parte E, 2010 (Secretan et al. 2009)	Pulmão, boca, naso-, oro-, e hipofaringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, esôfago (adeno e espinocelular), estômago, colorretal , pâncreas, fígado, rins (corpo e pélvis), uretra, bexiga, colo uterino, ovário (mucinoso) , medula óssea (leucemia mielóide)

***Em negrito os tumores acrescentados a cada nova avaliação**

Fonte: Rev Bras Epidemiol, Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas, 2010 (adaptado).

Atualmente, a indústria reconhece a utilização de aproximadamente 600 aditivos incorporados ao tabaco na fabricação dos cigarros. Entre as substâncias comumente adicionadas aos produtos derivados do tabaco estão os umectantes (p.ex., propileno glicol, glicerol, sorbitol), flavorizantes e intensificadores (p.ex., cacau, alcaçuz, mentol, extratos de frutas), os, diversos açúcares e compostos de amônio. Tais ingredientes são chamados coletivamente de revestimentos (casings). Além disso, numa fase mais adiantada da fabricação, substâncias voláteis com aroma (p. ex., óleos essenciais de plantas) em uma base de álcool, conhecidas como sabores de cobertura (top flavors) ou coberturas (“topping”), também são aplicadas às misturas de tabaco para intensificar seus sabores e o aroma do maço. (Thielen, 2008).

Esses aditivos também estão presentes na produção de fumos para narguilé e essências para vaporizadores. A Tabela 4 mostra que o impacto dos aditivos de tabaco na toxicidade da fumaça primária do cigarro, foi investigado através de testes in vitro de mutagenicidade (teste de Ames) e de citotoxicidade em células de mamíferos (captação do Vermelho Neutro) e de estudos in vivo de toxicidade subcrônica (90 dias) por via inalatória em ratos. Além dessas pesquisas, um estudo de toxicidade sub-crônica (26 semanas) investigou a atividade promotora de tumores de condensados da fumaça de cigarros, produzidos com e sem aditivos, no teste de carcinogenicidade em duas etapas, realizado na pele do dorso de camundongo. (Paumgartten, 2017)

Tabela 4. Estudos experimentais sobre efeitos de ingredientes e aditivos do tabaco na toxicidade da corrente primária da fumaça do cigarro, 2017.

Estudo (patrocinador)	Ingrediente	método	Achados/Conclusões	Comentarios do revisor
Suber et al. (RJR)	PG (0, 0,16-2,2mg/L)	Inalação, rato, 90 dias (6h/dia, 5 dias/semana)	Aumento no número de células caliciformes ou no teor de mucina nas células caliciformes das vias nasais, com exposição de média a alta. Nas concentrações mais altas, o PG provocou hemorragia nasal e secreção ocular, possivelmente como resultado da desidratação das narinas e olhos.	Estudo de toxicidade por inalação do PG. Não investigou o impacto do PG sobre a toxicidade da corrente primária da fumaça do tabaco.
Gaworski et al. (LT)	L-Mentol (5.000ppm)	Inalação, rato, 90 dias (1h/dia, 5 dias/semana; corrente primária (0, 200, 600, 1.200mg material particulado total/m3)	Cigarros experimentais (com) e controles (sem aditivos) produziram efeitos tóxicos dose dependentes semelhantes, sugerindo que o acréscimo de mentol ao tabaco não produziu toxicidade adicional.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.

(continua)

Tabela 4. Estudos experimentais sobre efeitos de ingredientes e aditivos do tabaco na toxicidade da corrente primária da fumaça do cigarro, 2017.(continuação)

Estudo (patrocinador)	Ingrediente	método	Achados/Conclusões	Comentários do revisor
Heck et al. (LT)	Glicerina, PG	Inalação, rato, 90 dias (1h/dia, 5d/semana); fumaça primária (350mg material particulado total/m3).	Achados relacionados à corrente primária da fumaça: macrófagos alveolares pigmentados difusos e focais, e inflamação intersticial crônica nos pulmões, hiperplasia do epitélio da laringe, metaplasia escamosa, formação de crostas e hiperplasia epitelial da região nasal. O estudo por via inalatória não mostrou diferenças relevantes entre os cigarros com vs. cigarros sem aditivos	O estudo de inalação mostrou que a corrente primária da fumaça dos cigarros com e sem aditivos causou inflamação e efeitos irritativos no trato respiratório. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Stavanja et al. (RJR)	Mel de abelha (5% do peso úmido)	SA (TA98, 100), SCECOH (material particulado total). Inalação, 90 dias (1h/dia, 5 dias/semana); fumaça primária (0,06, 0,2, 0,8 mg/material particulado úmido total/L)..	SA (TA98, 100), testes de SCE-COH, inalação e teste na pele do dorso de camundongos não evidenciaram diferenças entre cigarros com e sem aditivos. Conclusão: tabaco com mel mostrou atividade toxicológica comparável à de cigarros com açúcar invertido.	Material particulado total da fumaça de cigarros com e de cigarros sem aditivos foi genotóxico e exibiu atividade tumorigênica. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Carmines & Gaworsky (PMI)	glicerina (3,2%-8,4%/ cigarro)	Inalação, rato, 90 dias (6h/dias, 7dias/semana); fumaça primária (150µg material particulado total/L); NR, Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP).	Os testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a corrente primária da fumaça de cigarros com e sem aditivos. O teste do micronúcleo in vivo (inalação por 90 dias) foi negativo para a fumaça dos cigarros com e sem aditivos.. Conclusão: o acréscimo de glicerina não aumentou a toxicidade da fumaça primária	O material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos foi mutagênico. Material particulado total e GVP da fumaça de cigarros com e sem aditivos foram citotóxicos.. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.

(continua)

Tabela 4. Estudos experimentais sobre efeitos de ingredientes e aditivos do tabaco na toxicidade da corrente primária da fumaça do cigarro, 2017.(continuação)

Estudo (patrocinador)	Ingrediente	método	Achados/Conclusões	Comentarios do revisor
Carmines & Gaworsky (PMI)	glicerina (3,2%-8,4%/cigarro)	Inalação, rato, 90 dias (6h/dias, 7dias/semana); fumaça primária (150µg material particulado total/L); N = 10. SA (material particulado total); NR, Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP).	Os testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a corrente primária da fumaça de cigarros com e sem aditivos. O teste do micronúcleo in vivo (inalação por 90 dias) foi negativo para a fumaça dos cigarros com e sem aditivos.. Conclusão: o acréscimo de glicerina não aumentou a toxicidade da fumaça primária	O material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos foi mutagênico. Material particulado total e GVP da fumaça de cigarros com e sem aditivos foram citotóxicos. Teste de MN in vivo não respondeu à corrente primária da fumaça. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Renne et al. (JTI)	165 flavorizantes de uso infrequente; 8 de uso frequente.	Inalação, rato, 90 dias (1h/dia, 5 dias/semanas); SA (material particulado total).	Testes de SA não mostraram diferenças entre material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos. Achados relacionados à corrente primária da fumaça: hiperplasia associada à concentração, metaplasia escamosa e respostas inflamatórias no trato respiratório. Conclusão: os ingredientes do tabaco adicionados não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça	Material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos foi mutagênico. Estudo por via inalatória mostrou efeitos danosos associados à concentração do material particulado no tecido epitelial do trato respiratório. Não é claro o poder estatístico dos experimentos

Fonte: Cad. Saúde Pública, O impacto dos aditivos do tabaco na toxicidade da fumaça do cigarro, 2017. (adaptado) *PG=Propilenoglicol

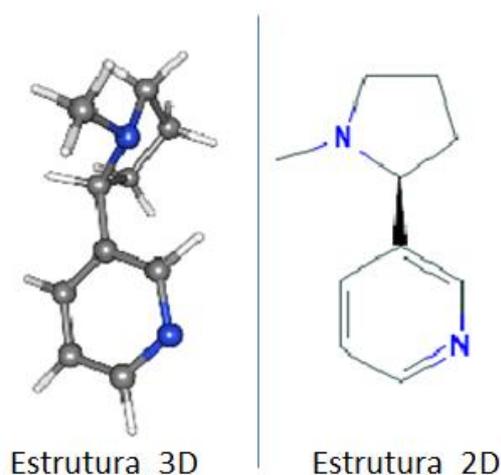
O principal componente do tabaco é a nicotina, droga psicoativa lícita, que causa dependência física, química e psicológica, interferindo no organismo e no comportamento do usuário. Várias são as consequências do uso do tabaco, onde se observam efeitos destrutivos

em vários tecidos, alterações cardíacas e vasculares. A intensidade da dependência da nicotina aumenta com o tempo e o número de cigarros consumidos. (Loyola, 2016)

3.6. nicotina e o vício

A nicotina é um alcaloide natural altamente tóxico, um componente importante dos cigarros e é usado terapêuticamente para ajudar na cessação do tabagismo. É o agonista prototípico dos receptores colinérgicos nicotínicos, onde estimula dramaticamente os neurônios e bloqueia a transmissão sináptica. A nicotina também é importante clinicamente por causa de sua presença na fumaça do tabaco.(USA, 2019)

Figura 1 Representação da estrutura química da nicotina, 2019.



Fonte: PubChem, NCBI- U.S. National Library of Medicine (2019)

Entre as toxinas do cigarro, a nicotina tem sido a melhor estudada, estando presente em doses de 1,5 a 8mg por cigarro. Aproximadamente 95% da nicotina contida no fumo é absorvida desde a mucosa da boca até os alvéolos. A nicotina de reação básica é mais encontrada no charuto e cachimbo e tem maior absorção alveolar, enquanto a ácida existe em maior intensidade no cigarro industrializado tendo maior absorção na cavidade oral (Medeiros et al, 2003).

A nicotina é rapidamente absorvida e atinge o cérebro em cerca de 10 segundos. Sua meia-vida é de, aproximadamente, 2 horas, e a maior parte da metabolização é hepática, através do citocromo P450. A principal enzima envolvida nesse metabolismo é a CYP2A6. Estudos de biologia molecular mostram que há variação individual da capacidade de metabolização da nicotina (Balbani & Montovani, 2005)

De acordo com Cleopatra S. Planeta, em um artigo sobre Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco:

“A ingestão de nicotina estimula a transmissão dopaminérgica. Essa estimulação foi evidenciada monitorando-se a quantidade de dopamina no líquido extracelular in vivo, através da técnica de microdiálise. Assim, demonstrou-se que a nicotina aumenta as concentrações de dopamina, preferencialmente no núcleo acumbens. Sugere-se que o aumento da transmissão dopaminérgica seja decorrente da interação da nicotina com os nAChR localizados nos corpos celulares e terminais dos neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral.” (Planeta & Cruz, 2005)

Além do estímulo à secreção de neurotransmissores, a nicotina inibe as enzimas monoamino-oxidases A e B (MAO's A e B), enzimas responsáveis pela degradação de monoaminas, especialmente da dopamina. Além da liberação de dopamina e da inibição da MAO, a nicotina causa aumento nas concentrações de noradrenalina e adrenalina circulantes, aumento na liberação de vasopressina, β -endorfina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol. É provável que esses hormônios contribuam para o efeito estimulante do sistema nervoso central. (Pupulim et al, 2015)

No cérebro, a nicotina atua nos subtipos $\alpha 4$, $\alpha 2$ e $\alpha 7$ dos receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR) no córtex e hipocampo, permitindo a abertura de canais catiônicos e promovendo excitação neuronal e maior liberação de neurotransmissores. Na medula, inibe os reflexos espinhais e causa relaxamento do músculo esquelético. Deste modo, pode se notar que em baixas doses, a nicotina promove uma hiperatividade, e em altas doses, sedação. (Silva et al, 2010)

A nicotina induz tolerância (necessidade de doses progressivamente maiores para obter o mesmo efeito) e dependência (desejo de consumi-la) por agir nas vias dopaminérgicas do sistema mesolímbico, diminuindo a atividade do tálamo. (Balbani & Montovani, 2005)

De acordo com Alisson F. Pupulim em um trabalho relacionado aos mecanismos de dependência química no tabagismo:

”Dependência química é um padrão mal adaptativo do uso de substâncias que leva a prejuízo ou sofrimento clínico significativo, tendo como características a tolerância, a abstinência e o abandono ou redução de atividades sociais, ocupacionais ou recreativas em razão do uso de substâncias” (Pupulim et al, 2015)

A dependência é uma desordem crônica caracterizada pelo uso compulsivo de uma determinada substância, que leva a uma incapacidade em limitar o consumo e ao surgimento de uma síndrome de abstinência durante a interrupção do uso. (Silva et al, 2010)

Segundo Marques et al:

”Uma diminuição de 50% no consumo da nicotina já é capaz de desencadear os sintomas de abstinência nos indivíduos dependentes. A síndrome de abstinência da

nicotina é mediada pela noradrenalina e começa cerca de 8 horas após fumar o último cigarro, atingindo o auge no terceiro dia.”(Marques et al, 2001)

Além da fissura pelo tabaco, em humanos a síndrome de abstinência à nicotina inclui: bradicardia, desconforto gastrointestinal, aumento do apetite, ganho de peso, dificuldade de concentração, ansiedade, disforia, depressão e insônia (Planeta & Cruz, 2005).

Os métodos de cessação de fumar podem ser diretos consistem em avaliação do grau de dependência da nicotina, psicoterapia, esclarecimentos, aconselhamento, indicação de medicamentos e acompanhamento e indiretos constituem em ações anti-tabágicas, campanhas educativas, proibição de fumar em locais públicos, elevação dos impostos sobre os preços dos cigarros e advertências nas embalagens dos produtos do tabaco (Loyola, 2016)

A terapia farmacológica é indicada para os dependentes da nicotina, e divide-se em: fármacos de primeira linha (terapia de reposição da nicotina e bupropiona) e de segunda linha (clonidina e nortriptilina) (Silva; Carmo e Castro 2016).

O instituto nacional de câncer (INCA) traz os seguintes benefícios ao parar de fumar:

- Após 20 minutos, a pressão sanguínea e a pulsação voltam ao normal.
- Após 2 horas, não há mais nicotina circulando no sangue.
- Após 8 horas, o nível de oxigênio no sangue se normaliza.
- Após 12 a 24 horas, os pulmões já funcionam melhor.
- Após 2 dias, o olfato já percebe melhor os cheiros e o paladar já degusta melhor a comida.
- Após 3 semanas, a respiração se torna mais fácil e a circulação melhora.
- Após 1 ano, o risco de morte por infarto do miocárdio é reduzido à metade.
- Após 10 anos, o risco de sofrer infarto será igual ao das pessoas que nunca fumaram. (Brasil, 2019)

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Coleta de material botânico

O presente estudo foi realizado na região de Anápolis, Goiás. A cidade está situada a 60 km de Goiânia, capital do estado de Goiás. A coleta foi feita no dia 25 de março de 2019, às 18hrs entre as coordenadas -16.3128771 latitude e -48.9391146 longitude, zona urbana, em um canteiro particular. A uma altitude de 1024 metros, foi coletado um ramo com 10 folhas, todas em bom estado. A amostra foi armazenada a temperatura ambiente, com o caule imerso em água, as folhas foram protegidas do sol até o dia seguinte e analisadas em cortes transversais e para dérmicos às 13hrs.

A cidade de Anápolis predomina o clima tropical sazonal, de inverno seco, sendo a média de precipitação pluviométrica de 1529 mm ano⁻¹ (± 400 mm) e a temperatura do ar média anual fica em torno de 22 °C e 23 °C. (Cesaroli et al. 2018) Com área da unidade territorial 933,156 km², densidade demográfica 358.58 hab./km², Anápolis conta atualmente com uma população estimada de 381.970 pessoas (IBGE, 2019).

4.2. Análise morfoanatômica

Secções transversais foram realizadas na lâmina foliar e no pecíolo, à mão livre com lâmina cortante, com apoio de suporte de isopor, em folhas adultas, provenientes do quarto e quinto nós, em áreas do mesófilo e bordo, como também em porções basais, medianas e apicais da nervura principal e do pecíolo, seguindo-se a metodologia usual. Posteriormente, as secções foram clarificadas com hipoclorito de sódio a 50%, neutralizadas com água acética (1:500), lavadas em água destilada, coradas com mistura de safranina e azul de astra, finalmente montados entre lâmina e lamínula, com glicerina a 50%, e analisadas ao microscópio óptico. As caracterizações da epiderme e mesófilo basearam-se em Fahn e a classificação dos estômatos seguiu Metcalfe & Chalk.

Secções paradérmicas de lâminas foliares foram realizadas nas faces adaxial e abaxial, à mão livre, com auxílio de lâmina cortante, posteriormente clarificadas e coradas com safranina, montadas entre lâmina e lamínula, com glicerina a 50 %, seguindo-se a metodologia descrita para as secções transversais. As estruturas anatômicas foram observadas e fotomicrografadas ao microscópio óptico, Olympus modelo CX31, com câmara fotográfica Olympus PM-BP35.

4.3. Experimentação de filtração de compostos presentes na fumaça dos produtos derivados do tabaco

Os produtos derivados do tabaco selecionados para fazer a experimentação foram as formas mais comuns de tabagismo, cigarro, narguilé e E-cigarro (doravante chamado apenas de vape, nome usual popular do E-cigarro).

Os cigarros utilizados foram comprados em um mercado no bairro Progresso, Anápolis-GO. Foram comprados dois maços de cigarro de marcas diferentes, sendo um nacional e outro importado, contendo 20 cigarros em cada maço. O narguilé utilizado foi da marca Amazon, modelo “prime”, com vaso de modelo “jumbinho” de capacidade interna 670 mL e forninho do tipo “bowl”. Foi utilizado papel alumínio próprio para narguilé para recobrir o forninho, duas marcas distintas de carvão de coco para aquecer o forninho e duas essências para narguilé de marcas diferentes. Todo esse aparato era novo e foi comprado em uma tabacaria na Avenida Pedro Ludovico, Anápolis-GO.

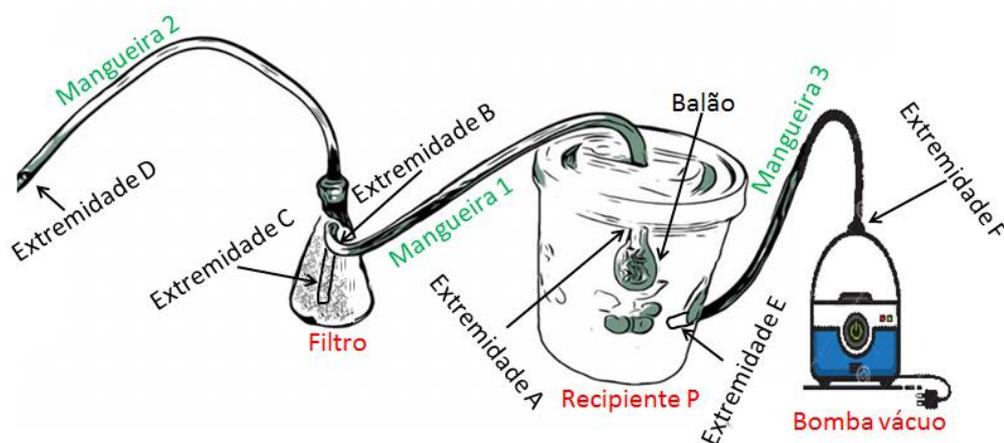
De acordo com a Resolução RDC n. 46, de 28 de agosto de 2009, art. 1º: “Fica proibida a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarros eletrônicos, e-cigarettes, e-ciggy, ecigar, entre outros.” Também são proibidos “quaisquer acessórios e refis destinados ao uso em qualquer dispositivo eletrônico para fumar” Porém, a fim de estudo foi adquirido um aparelho e as essências para realizar o experimento, após o termino do estudo todos os componentes que não forem legais serão devolvidos para o órgão regulamentador. O “mod” (sistema de baterias que gera aquecimento do atomizador) do vape foi comprado novo, juntamente com duas “coils” (parte que vaporiza a amostra) e quatro tipos de essência, 2 com nicotina para o primeiro atomizador e duas sem nicotina para o segundo atomizador, em uma loja de conveniências no bairro Jundiá, Anápolis-GO, especializada em produtos de narguilé e vape. O aparato utilizado tem a finalidade de simular a respiração pulmonar, filtrando a inspiração e a expiração.

O procedimento de filtragem descrito adiante foi realizado na Universidade Estadual de Goiás, região de Anápolis, Goiás. A experimentação foi feita no dia 11 de maio de 2019, com inicio as 12:20hrs e termino as 20hrs, o aparato utilizado tem a finalidade de simular a respiração pulmonar, filtrando a inspiração e a expiração em 4 amostras das formas mais usuais do tabagismo, cigarro, narguilé, vape com e sem nicotina. A paramentação de estudo foi montada em uma capela exaustora, a fim de não oferecer risco aos manipuladores

Foi utilizado um recipiente plástico (P) com capacidade de 4,5L e formato cilíndrico, com base de 16 cm de diâmetro e superfície de 20cm de diâmetro, foi perfurado a tampa do recipiente e inserido 5cm de uma mangueira (mangueira 1) transparente no interior do recipiente (extremidade A) e 55 cm ficaram para fora do recipiente (Extremidade B). Na extremidade “A” da mangueira foram colocados dois balões de látex de cor branca, um no interior do outro, a fim de aumentar a resistência e a força de contração, encaixados a mangueira e presos por fita isolante, para evitar que o balão se soltasse da mangueira. A extremidade “B” foi conectada ao bico lateral do kitassato, que por sua vez continha 10g de algodão hidrófilo em seu interior a fim de filtrar a mostra. O kitassato foi vedado por uma rolha de borracha com um furo, permitindo 12 cm da mangueira 2 no interior do kitassato (Extremidade C) e 40cm no exterior (extremidade D).

Para que o balão pudesse simular o movimento de inspiração e expiração, foi feito um orifício cilíndrico na lateral do recipiente (P) próximo a base, colocou-se 3 cm de uma mangueira de plástico (Mangueira 3, extremidade E) no interior do recipiente e vedou-se com cola silicone, a outra extremidade (F) da mangueira foi conectada a um aspirador de pó, exercendo função de bomba vácuo. Quando acionada a bomba vácuo, o balão se inflacionava no interior do recipiente (P), sugando o ar da extremidade “D” (mangueira 2), sendo filtrado pelo algodão no interior do kitassato. Ao desligar a bomba o balão se encolhia, devolvendo o ar, refiltrando pelo algodão e sendo expelido pelo local de origem, esse sistema será chamado adiante de “pulmão”, conforme a figura 2:

Figura 2 Esquemática do sistema aplicado para filtração das amostras



Fonte: Propria (2019)

4.3.1. Filtração do vapor do vape sem nicotina.

O procedimento de montagem do aparato para filtração se iniciou as 12:20hrs, foi utilizado um “MOD” da marca Vapresso®, modelo LUXE, nunca usado. O atomizador utilizado foi da própria marca e nunca havia sido utilizado. A essência utilizada não continha nenhum corante, sabor, nicotina ou outros compostos além de glicerina e propilenoglicol.

O tanque de abastecimento do vape foi preenchido com 6,61g de amostra e a extremidade “D” da mangueira 2, ligada ao “pulmão” com o filtro foi encaixada ao bocal. As 13h34min foi iniciado o procedimento, ao passo que era acionado o vape, o “pulmão” também era acionado para captar o vapor. O processo se repetiu por 52 minutos, foi pausado por 5 minutos para reencher o tanque com 6,19g de amostra, e continuou por mais 13 minutos, consumindo 1,15g da amostra e totalizando 1 hora de filtração. A média de cada “inspiração” foi de 3,5 segundos e a “expiração” foi de 7 segundos. Foram gastos 7,76g de amostra em todo o processo.

O aparato foi desmontado, o algodão do interior do kitassato foi removido, acondicionado a um saco plástico “zip-lock” previamente tarado, para a pesagem, foi pesado e anotou-se o valor. Também foi pesado o kitassato vazio, após o uso.

Figura 3 Esquematização do sistema aplicado para filtração do vapor da amostra sem nicotina



Fonte: Propria (2019)

4.3.2. Filtração da fumaça do narguilé

O procedimento de montagem do aparato para filtração se iniciou as 15:50hrs, foi utilizado um narguilé da marca Amazon®, modelo “Prime”, nunca havia sido usado, o vaso utilizado foi modelo “jumbinho” de capacidade interna 670 mL, prato de modelo “amazon halk” e forninho do tipo “bowl”, todo o aparato foi higienizado previamente ao experimento. Os carvões para aquecimento do forninho foram escolhidos aleatoriamente entre duas marcas,

ambas feitas 100% de fibra de coco. Foram utilizadas 3 peças de carvão em cada sessão. O papel alumínio utilizado era próprio para narguilé, as duas essências utilizadas foram escolhidas aleatoriamente entre duas marcas distintas, misturadas e formando uma amostra homogênea (A).

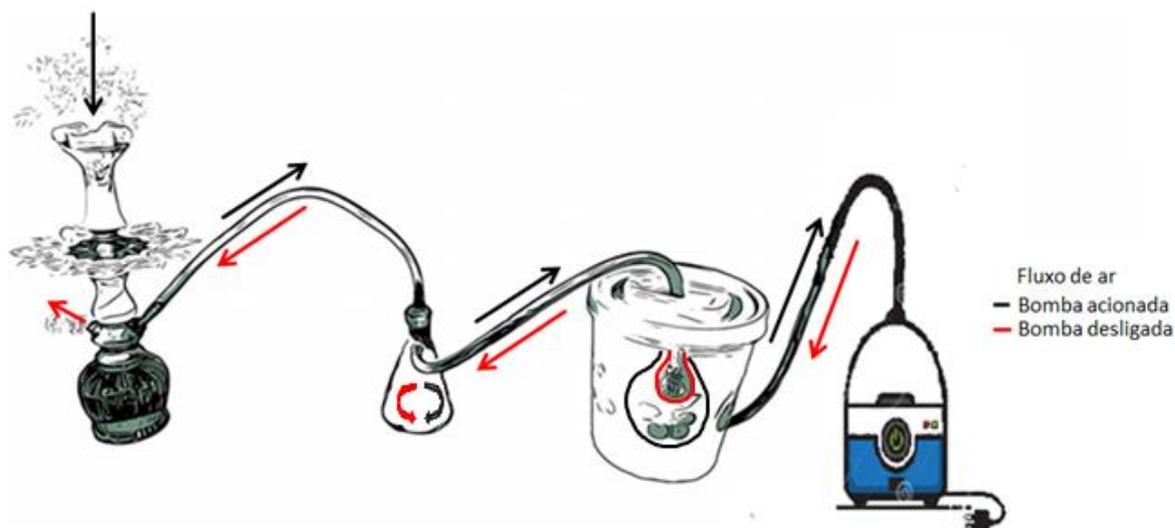
O corpo do narguilé foi encaixado no vaso, previamente pesado após o preenchimento com 250mL de água comum, em seu interior. Foi colocado 15,95g homogeneamente da amostra no forninho (amostra 1), fechando com o papel alumínio levando em conta o lado mais brilhante para o interior, fez-se 3 halos de furos da parte externa para a parte interna do forninho, esticou-se o papel alumínio apertando o contra o forninho, fechando o sistema. O carvão foi pesado e aquecido com a ajuda de um fogareiro elétrico próprio para acender carvões de narguilé, foram colocados acima do forninho por 5 minutos, a fim de aquecer a amostra.

Após 5 minutos do aquecimento a extremidade “D” da mangueira 2, ligada ao “pulmão” com o filtro foi encaixada ao bocal do narguilé. As 15h15min foram iniciadas o procedimento, acionando o ciclo de “respiração do pulmão” continuamente, o processo se repetiu por 30 minutos, prazo médio de uma sessão de narguilé, foram rotacionados os carvões para controlar o calor infundido a amostra a cada 7 minutos. Pesou-se a amostra restante no interior do forninho e o restante dos carvões.

Houve uma parada de 5 minutos para a montagem de outra sessão, foi utilizada uma amostra de 15,60g (amostra 2), o método de montagem foi exatamente igual ao anterior, após os 5 minutos de aquecimento o processo se repetiu por mais 30 minutos, rotacionando os carvões a cada 7 minutos, totalizando 1 hora de filtração. A média de cada “inspiração” foi de 4 segundos e a “expiração” foi de 8 segundos.

O aparato foi desmontado, o algodão do interior do kitassato foi removido, acondicionado a um saco plástico “zip-lock” previamente tarado, para a pesagem, foi pesado e anotou-se o valor. Também foi pesado o kitassato vazio, o restante dos carvões, a amostra restante do interior do forninho e o vaso com a água.

Figura 4 Esquemática do sistema aplicado para filtração da fumaça produzida pela amostra do narguilé



Fonte: Propria (2019)

4.3.3. Filtração do vapor do vape com nicotina

O procedimento de montagem do aparato para filtração se iniciou as 17:00hrs, foi utilizado um “MOD” da marca Vapresso ®, modelo LUXE, utilizado apenas no experimento anterior . O atomizador utilizado foi da própria marca e nunca havia sido utilizado. Foram utilizadas duas essências para o procedimento misturadas, formando uma amostra homogênea (B), ambas continham sabor, nicotina e cor.

O tanque de abastecimento do vape foi preenchido com 8,12g da amostra (B) e a extremidade “D” da mangueira 2, ligada ao “pulmão” com o filtro foi encaixada ao bocal. As 17h20min foi iniciado o procedimento, ao passo que era acionado o vape, o “pulmão” também era acionado para captar o vapor. O processo se repetiu por 6 minutos, foi pausado por 6 minutos para trocar os balões que haviam estourados, continuou por mais 54 minutos, totalizando 1 hora de filtração. A média de cada “inspiração” foi de 3,8 segundos e a “expiração” foi de 7,1 segundos. Foram gastos 7,48g de amostra em todo o processo.

O aparato foi desmontado, o algodão do interior do kitassato foi removido, acondicionado a um saco plástico “zip-lock” previamente tarado, para a pesagem, foi pesado e anotou-se o valor, também foi pesado o kitassato vazio, após o uso. Experimentação igual a figura 3.

4.3.4. Filtração da fumaça do cigarro

O procedimento de montagem do aparato para filtração se iniciou as 18h40min, foram utilizados cigarros de duas marcas distintas, uma nacional e outra importada, retirados de sua embalagem original e colocados em um béquer, a fim de se misturarem. A extremidade “D” da mangueira 2 foi cortada 4cm acima do kitassato para facilitar o encaixe dos cigarros.

As 19h00min foram iniciadas o procedimento, o cigarro foi aceso em uma resistência elétrica, ao passo que era encaixado a mangueira o ciclo de “respiração do pulmão” era acionado simultaneamente, o cigarro era retirado da mangueira durante o período de “expiração” e recolocado a cada “inspiração”. Após a queima do cigarro por completo, o próximo era escolhido aleatoriamente, acendido na resistência e continuava o ciclo, o processo se repetiu por 28 minutos, foi preciso fazer a troca dos balões pois estouraram, retornaram-se os procedimentos 2 minutos depois, estendendo-se por mais 30 minutos, totalizando 1 hora de filtração. A média de cada “inspiração” foi de 3 segundos e a “expiração” foi de 6,5 segundos. Foram gastos 28 cigarros em todo o processo.

O aparato foi desmontado, o algodão do interior do kitassato foi removido, acondicionado a um saco plástico “zip-lock” previamente tarado, para a pesagem, foi pesado e anotou-se o valor, também foram pesadas as cinzas juntamente com os filtros do cigarro, somente as cinzas, os filtros e o kitassato vazio, após o uso.

O experimento não foi baseado em algum outro já produzido, e está em fase de experimentação e em constante melhora para eliminar possíveis erros e obter resultados mais próximos do possível, in vitro.

Figura 5 Esquemática do sistema aplicado para filtração da fumaça produzida pela amostra do cigarro



Fonte: Propria (2019)

4.4. Análise da amostra coletada após a filtração dos derivados do tabaco.

O método escolhido para análise da amostra do filtrado foi cromatografia em camada delgada, baseando em um trabalho feito por Pei-Hsing Lin Wu & Willian R. Sharp pela universidade do estado de ohio, Columbus, Ohio. Em Novembro de 1973

O algodão contendo o material filtrado de cada produto foi colocado em 200mL de uma solução etanoica de $\frac{1}{4}$ e deixada por 24 horas em local fechado. Foi pesquisado e descoberto que nicotina é miscível em água e seu ponto de ebulição ligeiramente maior que o da água, então as amostras foram colocadas em banho maria por 3 horas até que o solvente evaporasse tornando a amostra concentrada.

A análise cromatográfica em placas de sílica gel (Sigma-Aldrich® TLC Plates silica gel matrix, L x W 20 cm x 20 cm) foi feita em dois sistemas, tiras de 2x9 cm foram cortadas para cromatografia de uma dimensão (sistema A), e quadrados de 9x9 cm foram cortadas para CCD bidimensional (sistema B). Foram utilizados os seguintes sistemas de solventes: Sistema A, 80% de etanol; Sistema B, metanol absoluto. As amostras foram *spottadas* a 1,5 cm da base da placa, a amostra foi eluída até 10mm do fim da placa nas 4 amostras (cigarro, narguilé, vape com nicotina e sem nicotina). Após a corrida cromatográfica as placas foram secas. O agente revelador utilizado para detecção de alcaloides foi Dragendorff, aplicado com auxílio de um borrifador, as placas foram colocadas para secar, foram identificadas manchas escuras nas placas, identificado a presença de alcaloides.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Descrição morfológica da planta *Nicotiana tabacum*

Arbusto a arvoreta, 2,0-2,5 m de altura; ramos cilíndricos, estriados, glabros, glaucos. Folhas alternas, glaucas, glabras; pecíolo 2,0-4,0 cm, cilíndrico; lâmina 3,2-7,8 x 1,5-4,5 cm, subcrassa, elíptica a oval-elíptica, aguda no ápice e arredondada, obtusa a aguda na base, margem inteira. Brácteas foliáceas, lanceoladas a lineares, 1,0-2,0 mm compr., com ápice acuminado, pilosas. Inflorescências em panículas laxas, 10- 60 flores; pedúnculo cilíndrico, 4,5-12 cm compr. Flores monoclinas; cálice tubuloso, foliáceo, tubo 7,0-8,0 mm, lobos elípticos a lanceolados, 2,0-3,0 mm, pubérulo, tricomas simples, pluricelulares, unisseriados; corola tubulosa, amarela, tubo 3,0-4,0 cm, lobos curtos, triangulares, ca. 4,0 mm, elíptico-lanceolados, piloso externamente, tricomas simples, pluricelulares, unisseriados; estames-5, inclusos, livres, anteras rimosas, elípticas, ca. 1,5 mm, dorsifixas; filetes filiformes, 2,3 cm; ovário oval-elíptico, ca. 2,0 mm, bilocular, pluriovular, com disco basal; estilete cilíndrico, 3,2 cm; estigma bilobado. Fruto cápsula, elipsóide, 0,5-0,6 cm, cálice acrescentado; sementes numerosas, esféricas a subreniformes, ca. 0,5 mm, testa reticulada, negras.

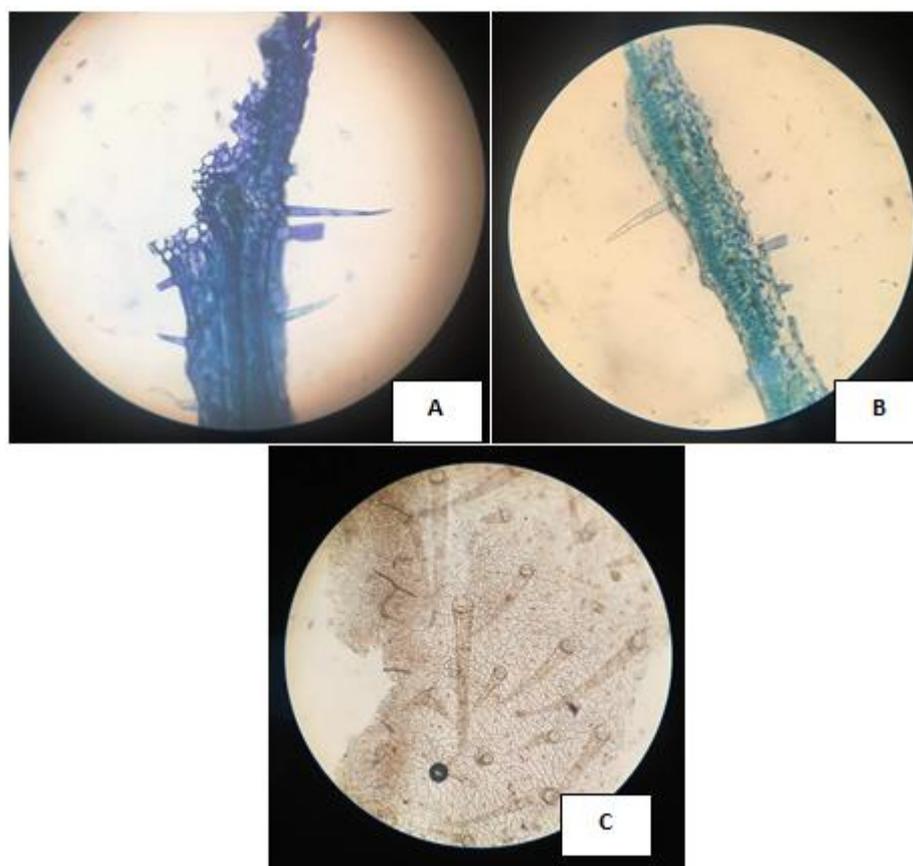
5.2. Descrição anatômica foliar

A epiderme da lâmina foliar de *Nicotiana tabacum* é anfiestomática, com estômatos do tipo anisocítico. Em vista frontal apresentam células com paredes anticlinais poligonais de contorno sinuoso, em ambas as faces. Em seção transversal, a epiderme é uniestratificada, com células de tamanhos variados, e paredes periclinais externas revestidas pela cutícula lisa a levemente sinuosa. Os estômatos estão localizados no mesmo nível ou ligeiramente acima das células epidérmicas, com câmara subestomática evidente. O mesofilo, em seção transversal, é do tipo homogêneo, de parênquima paliçádico, cujas células da face adaxial são maiores que as subseqüentes, que são menores na parte central e na face abaxial. Os feixes vasculares são de pequenos portes, distribuídos ao longo de sua extensão. (Silva *et al*, 2007)

O bordo foliar, em seção transversal, é arredondado, a epiderme é uniestratificada, com células quadrangulares a arredondadas, diferenciadas do restante da lâmina foliar, revestida por uma camada de cutícula lisa. Abaixo da epiderme observa-se um parênquima homogêneo, de células paliçádicas, células menores que as do mesofilo, e um feixe vascular de pequeno porte. A nervura principal exhibe contorno planoconvexo, em seção transversal, com a epiderme uniestratificada, seguida do parênquima homogêneo, do tipo paliçádico. O

colênquima é do tipo angular, 2-3-estratificado, seguido do parênquima fundamental. Idioblastos de oxalato de cálcio, do tipo areia cristalina são observados no parênquima fundamental. O sistema vascular é formado por um único feixe biclateral em forma de semi-arco, cujo floema externo está organizado em estratos celulares separados por células parênquimáticas radiais. (Silva *et al*, 2007) O câmbio vascular é biestratificado, e separa o floema externo do xilema, que é formado por elementos de vaso e raios parenquimáticos (Figura 6).

Figura 6 Secções paradérmicas e transversais das folhas de *N. tabacum*, Anápolis, Goiás.



Legenda: A: Mesofilo foliar com evidência de tricoma tector; B Mesofilo foliar com parênquima paliçádico; C Epiderme com presença de tricoma tector pluricelular.

Fonte: Própria (2019)

As folhas de *N. tabacum* corresponde àquelas já descritas para esta espécie. Entretanto, difere da morfologia foliar de *N. glauca*, cujas folhas apresentam comprimento acima de 10 cm, são membranosas e pubescentes, com tricomas glandulares. Difere de *N. alata*, *N. bonariensis*, *N. forgetiana*, *N. langsdorffii* e *N. longiflora* que, entre outros caracteres, são plantas geralmente herbáceas e possuem folhas sésseis a subsésseis, ou com

pecíolo curto e alado. A anatomia foliar de *N. tabacum*, em vários aspectos, correspondeu ao padrão registrado para a família Solanaceae por Metcalfe e Chalk.

5.3. Avaliação da filtração os produtos obtidos no experimento

Ao decorrer do processo de filtração, foram anotados os dados dos produtos usados inicialmente e os produtos gerados ao fim da queima do tabaco em suas formas mais comuns. O controle dessas amostras é importante para comprovar a eficácia de filtração do sistema, dessa forma a amostra retida no filtro de algodão em cada uma das 4 filtrações serão analisadas posteriormente, via CCD.

Por existir essências para vape com nicotina e sem nicotina no mercado, foi optada por realizar a experimentação das duas formas, comparando resultados e analisando a amostra gerada após a queima do produto. A primeira filtração do dia teve início às 13h34min e foi utilizada essência sem nicotina para que não houvesse qualquer tipo de contaminação cruzada de alguma amostra com nicotina, os dados foram anotados e compilados (tabela 5):

Tabela 5. Filtragem do vapor emitido por vape sem nicotina

	Tanque vape	Algodão	Kitassato
Amostra/peso inicial	84,34g	10g	312,40g
Amostra/peso final	76,58g	15,2g	312,46g
Total amostra gasta	7,76g	-	-
Total amostra filtrada	-	5,2g	0,06g

Fonte: Propria, 2019

A partir dos resultados obtidos, foi possível correlacionar os dados entre a quantidade de amostra gasta X quantidade de amostra retida pelo filtro, gerando um gráfico (figura 8) de eficiência de filtração da matéria vaporizada pelo vape, em que 72% da matéria vaporizada foi retida pelo filtro.

Figura 7 Gráfico de eficiência de filtração da amostra de vape sem nicotina



Fonte: Própria (2019)

A segunda filtração do dia teve início as 15h50min e foi utilizada essência própria para narguilé, montando a “sessão” exatamente como e preparada usualmente. Foi preciso duas “sessões” para completar o período de 1 hora, todo cuidado possível para replicar os processos exatamente iguais foi feito, assim como os dados das amostras foram anotados e compilados na tabela a seguir:

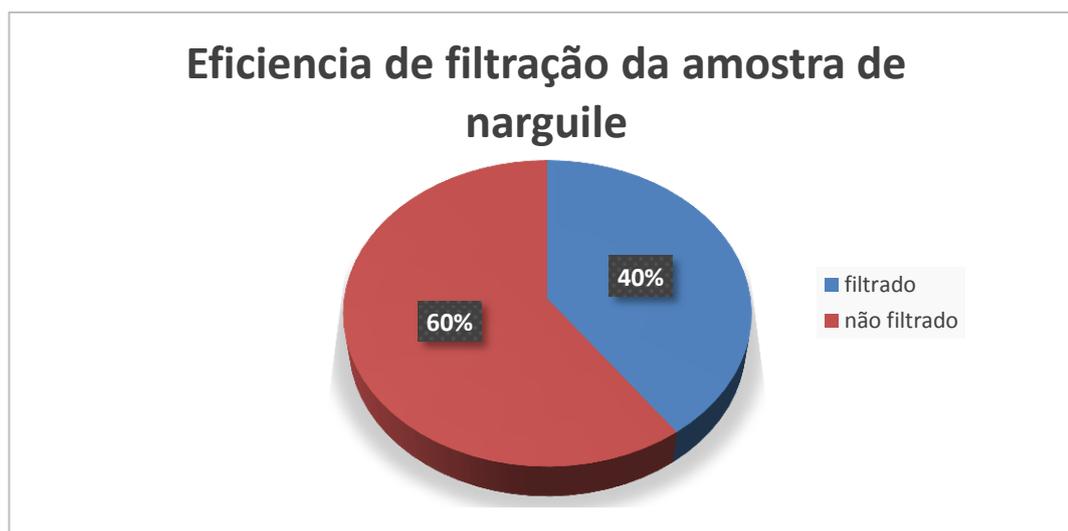
Tabela 6. Filtragem da fumaça emitida por narguilé

	Fornilho I	Fornilho II	Carvão I	Carvão II	Algodão	Kitassato
Amostra/peso inicial	15,95g	15,6g	40,70g	47,09g	10g	312,4g
Amostra/peso final	10,2g	7,25g	13,31g	16,82g	15,64g	312,43g
Total amostra gasta	5,75g	8,34g	27,39g	30,27g	-	-
Total amostra filtrada	-	-	-	-	5,64g	0,03g

Fonte: Própria (2019)

A capacidade de filtração da amostra do narguilé foi um pouco menor, se comparada com a amostra anterior. Correlacionando os dados entre a quantidade de amostra gasta X quantidade de amostra retida pelo filtro, foi observada uma eficiência de filtração de 40% da amostra gerada pela queima do tabaco (Figura 8).

Figura 8 Grafico de eficiencia de filtração da amostra de narguile



Fonte: Própria (2019)

A terceira filtração do dia teve inicio as 17h00min e foi utilizado duas marcas de cigarros diferentes, sendo um nacional e outro importado. Os dados relacionados a queima do cigarro e filtração foram anotados e compilados (Tabela 7):

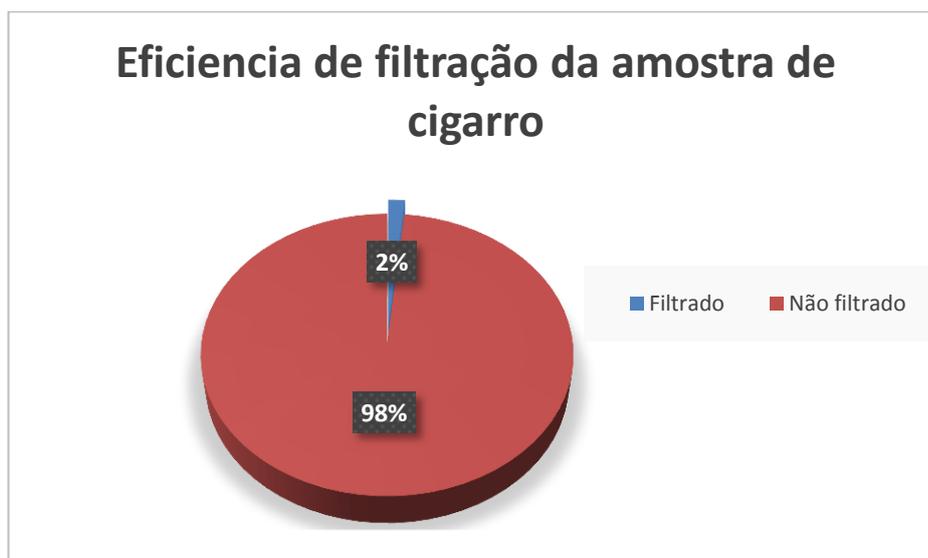
Tabela 7. Filtragem da fumaça emitida por cigarro

	cigarro	cinzas	Filtro do cigarro	Algodão	Kitassato
Amostra/peso inicial	22,87g	-	4,70g	10g	312,4g
Amostra/peso final	7,10g	3,01	4,09g	10,75g	312,4g
Total amostra gasta	15,77g	-	-	-	-
Total amostra filtrada	-	-	-	0,25g	0g

Fonte: Própria (2019)

A eficiência de filtração da amostra de cigarro foi extremamente baixa, filtrando apenas 2% da quantidade de amostra gasta X quantidade de amostra retida pelo filtro, demonstradas pelo gráfico da figura 9:

Figura 9 Grafico da eficiência de filtração da amostra de cigarro



Fonte: Própria (2019)

A quarta e ultima filtração do dia teve inicio as 19h00min e foi utilizada essência com nicotina, os dados foram anotados e compilados na tabela a seguir:

Tabela 8 Filtragem do vapor emitido por vape com nicotina

	Tanque vape	Algodão	Kitassato
Amostra/peso inicial	81,74g	10g	312,40g
Amostra/peso final	74,26g	14,06g	312,42g
Total amostra gasta	7,48g	-	-
Total amostra filtrada	-	4,06g	0,02g

Fonte: Própria (2019)

A partir dos resultados obtidos, observou-se 54% de eficiência de filtração ao correlacionar os dados obtidos entre a quantidade de amostra gasta X quantidade de amostra retida pelo filtro, representada pelo gráfico da figura 10:

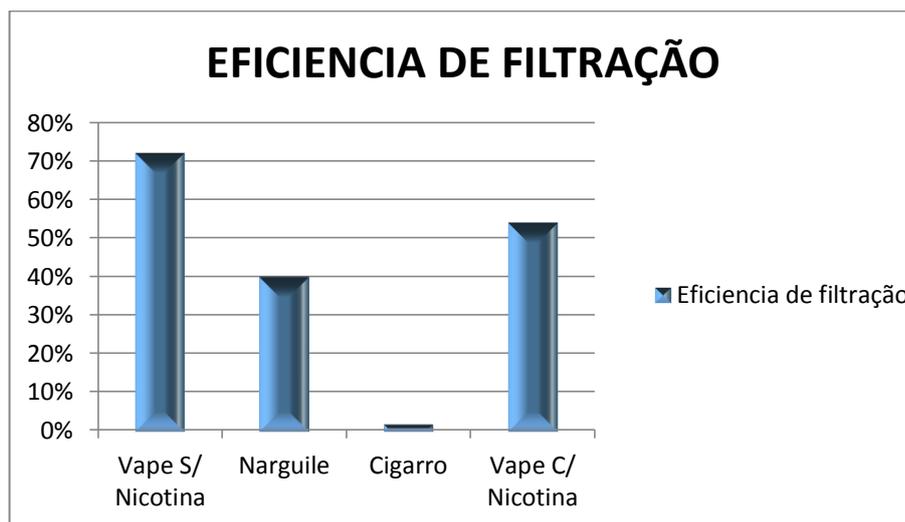
Figura 10 Grafico da eficiencia de filtração da amostra de vape com nicotina



Fonte: Própria (2019)

No que se diz respeito à eficiência de filtração observou-se a melhor eficiência de filtração para vape sem nicotina (72%), vape com nicotina (54%), narguile (40%) e cigarro (2%).

Figura 11 Comparativo de eficiência de filtração entre as 4 amostras de tabagismo.



Fonte: Própria, 2019

O esperado para eficiência de filtração do vape com nicotina e sem nicotina seria de estarem em faixas próximas, o que não foi visto. Tal fato pode ser explicado pela composição do produto, a essência sem nicotina foi produzida usando propilenoglicol (PG) e glicerina em volumes iguais (1:1), a amostra com nicotina apresentava visivelmente uma menor viscosidade, indicando uma menor quantidade de glicerina e maior quantidade de PG. A função da glicerina é produzir um volume mais denso e maior de vapor, enquanto o PG tem função de carrear melhor o sabor da essência ao usuário. Portanto, foi visto que quanto maior a densidade do vapor, melhor a capacidade de filtração.

A queda de eficiência de filtração da fumaça produzida pelo narguilé, se comparada ao vapor do vape, pode ser explicada pelo fato da amostra ao ser aquecida passar por um vaso com água, agindo como um filtro no próprio narguilé, reduzindo o teor dos compostos que passaram pelo filtro de algodão hidrófilo. Além de uma parte de fumaça que fica aprisionada no interior do vaso e no corpo do narguilé, expelidas sem passar pelo filtro, saindo pelo suspiro lateral.

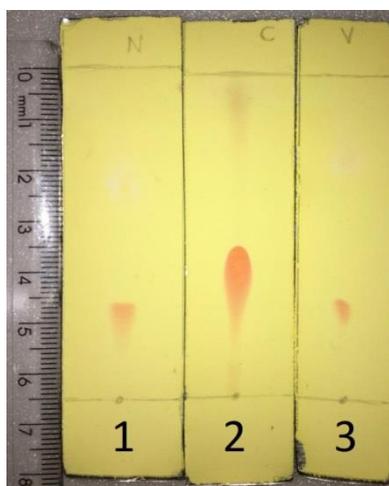
A baixa eficiência de filtração obtida pela fumaça do cigarro pode ser explicada por serem compostos em forma de fumaça seca, diferentemente do narguilé que possui água para poder condensar e filtrar essa fumaça, gerando uma parte de vapor de água junto com a fumaça, hidratando o algodão, melhorando assim a capacidade da amostra ficar retida.

5.4. Avaliação da análise dos produtos obtidos no experimento

As amostras referentes a cada filtração foram analisadas por cromatografia em camada delgada (CCD), as bandas encontradas comprovam os compostos presentes após a queima das formas de tabagismo. A alíquota referente a essência de vape sem nicotina não fez nenhuma marcação quando revelada com Dragendorff, visto que não havia em sua composição alcaloides, provando a não presença de nicotina na amostra.

A amostra de cigarro, narguilé e vape com nicotina reagiram com o revelador de Dragendorff, indicando a presença de alcaloides, para comprovar a presença da nicotina foi comparado o rF da amostra e o rF do estudo que utilizou nicotina pura como padrão. Os rF's foram parecidos, podendo assim comprovar os alcaloides nas amostras presentes em cada placa, conforme a imagem 12.

Figura 12 Sistema A- Placas de cromatografias com amostras de tabaco após revelação com Dragendorff



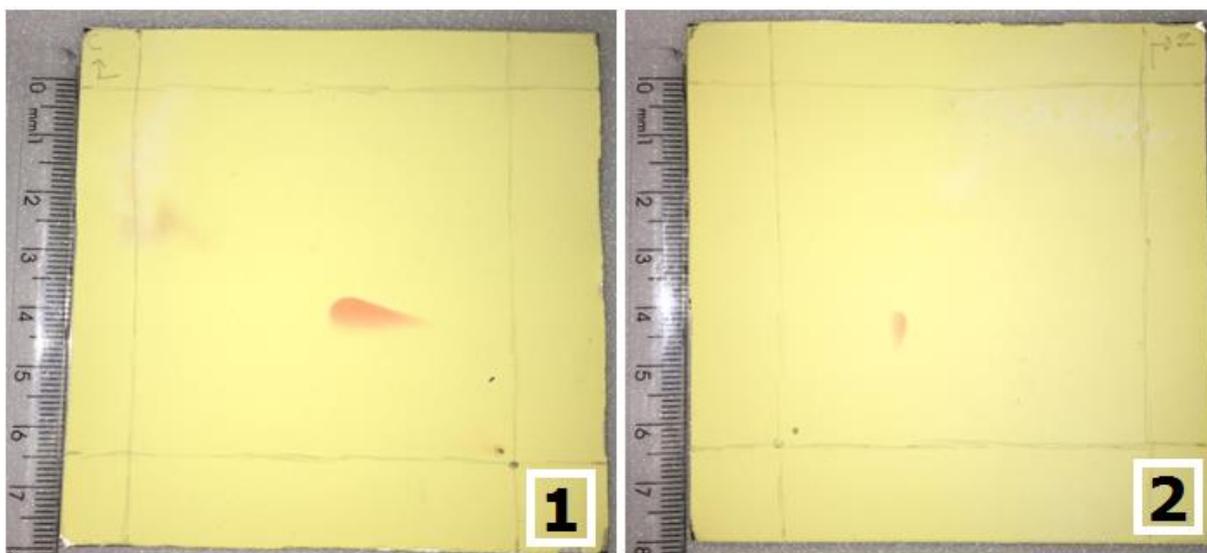
Placa numero 1, referente a CCD da amostra narguilé, Placa numero 2, referente a CCD da amostra cigarro. Placa numero 3 referente a CCD da amostra vape com nicotina.

Fonte: Do autor, 2019

Ao analisar as fitas de CCD da figura 13 e perceptível a formação de manchas de cor alaranjada em meio amarelado, essas manchas revelam a presença de alcaloides, ao comparar o rF das amostras obtidas com o rF apresentado pelo estudo de referencia, podemos dizer que estão no mesmo rF da nicotina.

Para descartar possíveis compostos com o mesmo rF foi feita uma segunda cromatografia, bidirecional dessa vez. (sistema B), montado em placas de sílica 9x9 cm, demonstrado na figura 13:

Figura 13 Sistema B, cromatografia bidirecional referente a amostra de cigarro e narguilé



Legenda: Placa numero 1 refere-se a analise da amostra do cigarro. Placa numero 2 refere-se a analise da amostra do narguilé

Fonte: Do autor, 2019

Ao analisar as amostras em CCD bidimensional não foi observada nenhuma mudança relativa de rF, indicando a presença de um único composto, comparando o rF das placas com o rF do estudo de referencia, pode se ter a certeza que o composto é um alcaloide e há nicotina. Não se pode quantificar os alcaloides das amostras, mas pode-se semiquantificar, relacionando qual amostra apresenta uma área maior manchada, elucidando qual das formas de tabagismo produz maior quantidade de alcaloide. Observando-se as manchas e perceptível uma maior presença de alcaloides nas placas da seguinte ordem: Cigarro>Narguilé>Vape.

Não foi realizado CCD bidimensional da amostra do vape, pois o mesmo já apresentava uma pequena marcação, não demonstrando indícios de múltiplos compostos com rF equivalentes.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As folhas glaucas, subcrassas e glabras de *Nicotiana tabacum* são parâmetros macroscópicos relevantes para sua distinção das demais espécies do gênero. Além disso, folhas anfiestomáticas, com estômatos do tipo anisocítico nas duas faces da lâmina foliar; epiderme com paredes anticlinais poligonais sinuosas; mesofilo homogêneo, raro em Solanaceae, e a presença de idioblastos cristalíferos, do tipo areia cristalina, constituem um conjunto de caracteres morfoanatômicos diagnósticos para a identificação de *N. tabacum*.

As políticas públicas para diminuição do uso do tabaco vêm se mostrando eficazes, por meio da proibição das propagandas dos produtos, e os diversos tipos de alertas nas embalagens, dessa forma tem trazido uma queda ano após ano na taxa de tabagistas, e fumantes passivos.

O experimento de filtração das amostras relacionadas ao uso de tabaco mostrou ser funcional, porém, faltam aperfeiçoamentos, visto que a taxa de eficiência relacionada a quantidade de amostra gasta X quantidade de amostra retida pelo filtro teve uma alta variação entre as filtrações. As análises de cromatografia em camada delgada mostraram se bastante eficazes na marcação dos alcaloides, sendo possível confirmar a presença desses compostos nas amostras. Desta forma pode-se observar pelos halos produzidos pelas amostras qual forma de tabagismo produz maior quantidade de alcaloide, mas não a quantidade de nicotina, de fato.

É importante salientar que não existe forma segura de consumo do tabaco, e seus usuários têm, de forma significativa, risco aumentado para adoecimento e morte prematura por enfermidades relacionadas ao uso do tabaco. O estudo apresentado se trata de um piloto e segue em fase de aprimoramento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC n. 90, de 27 de dezembro de 2007. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 28 dez. 2007. Republicada em 28 mar. 2008.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC n. 14, de 15 de março de 2012. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 mar. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC n. 30, de 23 de maio de 2013. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 24 maio 2013a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC n. 46, de 28 de agosto de 2009. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 ago. 2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC n. 335, de 3 de novembro de 2003. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 4 nov. 2003c.

AGRA, M. F. 1999. Diversity and distribuion of Solanum subgenus Leptostemonum in north-east Brazil. In: NEE, M. et al. (Ed.). Solanaceae IV. Kew: Royal Botanic Garden. p.197-203.

BAKER F, AINSWORTH SR, DYE JT, CRAMMER C, THUN MJ, HOFFMANN D. Health risks associated with cigar smoking. JAMA. 2000;284(6):735-40.

BALBANI APS, MONTOVANI JC. Métodos para abandono do tabagismo e tratamento da dependência da nicotina. Rev Bras Otorrinolaringol. V.71, n.6, 820-7, nov./dez. 2005

BRASIL, instituto nacional do câncer. Programa Nacional de Controle do Tabagismo. Tratamento do tabagismo 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo/tratamento>> Acesso:21 de maio de 2019.

BRASIL, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Tabagismo. associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2011.

BRASIL. Decreto n. 8.262, de 31 de maio de 2014. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2 jun. 2014a.

BRASIL. Lei n. 12.546, de 14 de dezembro de 2011. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 15 dez. 2011.

BRASIL. Lei n. 9.294, de 15 de julho de 1996. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 15 jul. 1996a.

BRASIL. Lei nº 10.167 de 27 de Dezembro de 2000. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 27 dez. 2000a.

BRASIL. Lei nº 10.702 de 14 de Julho de 2003. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 jul. 2003a.

BRASIL. Uso de narguilé: efeitos sobre a saúde, necessidades de pesquisa e ações recomendadas para legisladores. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. 2017

BROOKS, J. E. Tobacco, its history illustrated by the books, manuscripts, and engravings in the library of George Arents, Jr. : together with an introductory essay, a glossary and bibliographic notes. New York. Rosenbach Co. Obras princeps 1937 – 1952

CASAROLI D , RODRIGUES TR , MARTINS APB, EVANGELISTA AWP , JÚNIOR JA. Padrões de Chuva e de Evapotranspiração em Goiânia, GO Revista Brasileira de Meteorologia, v. 33, n. 2, 247-256, 2018

CHARLTON A. Medicinal uses of tobacco in history. J R Soc Med. 2004 Jun; 97(6): 292–296.

Clarkson, J.J., S. Knapp, V. F. Garcia, R. G. Olmstead, A. R. Leitch & M. W. Chase Mol. Phyl. Evolut (2004)

DICKSON SA. Panacea or Precious Bane. Tobacco in 16th Century Literature. New York: New York Public Library, 1954 Obras princeps pag. C-65

GOODSPEED TH. The Genus Nicotiana. Waltham, Mass: Chronica Botanica, Obras princeps 1954

HWO World No Tobacco Day: Tobacco and Heart Disease. Disponível em <<https://www.who.int/news-room/detail/31-05-2018-world-no-tobacco-day-tobacco-and-heart-disease>> Acesso em: 21 mai. 2019

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Resultados do Universo do Censo 2019. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/go/anapolis/panorama>. Acessado em 28 de abril de 2019.

INCA - instituto Nacional de Câncer. Tabagismo um grave problema de saúde pública 2007 p.07

LOPES A. et al. Analysis of cocaine and nicotine metabolites in wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Cross abuse index patterns on a major community. Laboratory of Toxicology , Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Av.Prof.Gama Pinto, 1649-003 Lisbon, Portugal. 2014.

LOYOLA. P, S.; Efeitos nocivos do tabagismo e seu enfrentamento na unidade de saúde aeroporto ii- Paracatu- Minas gerais. Montes claros - Minas gerais, 2016.

MARQUES ACPR, CAMPANA A, GIGLIOTTI AP, LOURENÇO MTC, FERREIRA MP, LARANJEIRA R. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. Rev Bras Psiquiatr 2001; 23: 200-14.

MARTINEZ-SANCHEZ J.M. Conocimiento y percepción de la nocividad del cigarrillo electrónico en población adulta de Barcelona. Department of Public Health, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. 2014.

MEDEIROS AC, LIMA PF, DANTAS FILHO AM, AIRES NETO T. Lesões pulmonares provocadas pela nicotina por via subcutânea em ratos. Acta Cir Bras [online] 2003 vol 18 suppl 1. Disponível em www.scielo.br/acb.

MENEZES A.M.B. Frequência do uso de narguilé em adultos e sua distribuição conforme características sociodemográficas, moradia urbana ou rural e unidades federativas: Pesquisa Nacional de Saúde (PNS). Rev. bras. epidemiol. vol.18 supl.2 São Paulo Dec. 2015

MEYER FG, TRUEBLOOD EE, HELLER JL. The Great Herbal of Leonard Fuchs: De historia stirpium commentaria insignes, 1542, Vol 1: Commentary, Vol 2: Facsimile Chapter 5. The Vienna Codex: Leonard Fuchs's Unpublished Herb Book. Stanford: Stanford University Press, 1999

MINISTERIO DA SAÚDE. Guia para o profissional do sistema nacional de vigilância sanitária – Controle de produtos derivados do tabaco. FioCruz 2016.

MUAKAD. I, B.; Tabagismo: Maior causa evitável de morte do mundo. Fac. Dir. Univ. São Paulo v. 109 p. 527 - 558 jan./dez. 2014

PAUMGARTTEN, F, J, R. GOMES-CARNEIRO, M, R. OLIVEIRA, A.C.A.X. O impacto dos aditivos do tabaco na toxicidade da fumaça do cigarro: uma avaliação crítica dos estudos patrocinados pela indústria do fumo. Cad. Saúde Pública 2017; 33 Sup 3:e00132415

PEIXOTO, S.V.; FIRMO, J.O.A.; LIMA-COSTA, M.F. Fatores associados ao índice de cessação do hábito de fumar em duas diferentes populações adultas (Projetos Bambuí e Belo Horizonte). Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2007

PLANETA, C, S. CRUZ, F, C. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. Rev. psiquiatr. clín. vol.32 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2005.

PUPULIM, A, F., SARRIS, A, B. FERNANDES, L, G, R. NAKAMURA, M, C. DE CAMARGO,T,V. DE PAULA, J, B. Mecanismos de dependência química no tabagismo: revisão da literatura. Rev. Med. UFPR 2(2):74-78 Abr/Jun 2015.

ROBIN A. J. L. Nicotinic receptors. Human press . Springer, 11 de nov de 2014 pag. 2.

Silva AS, Carmo BB, Castro GFP. Uso de fármacos no tratamento contra o tabagismo. Centro Universitário São José de Itaperuna (UNIFSJ). Rev. Trans. X° ed. 2016.

SILVA MTB, ARAÚJO FLO, FÉLIX FHC, SIMÃO AFL, LOBATO RFG, SOUSA FCF, FONTELES MMF, VIANA GSB, VASCONCELOS SMM. Álcool e nicotina: mecanismos de dependência. Rev Neurocienc 2010.

SILVA, K, N. AGRA, M, F. BARACHO, G, S. & BASÍLIO, I, J, L, D. Estudo Farmacobotânico de Folhas de Nicotiana glauca (Solanaceae). Latin American Journal of Pharmacy. 2007.

SOSA L. et al. Alteraciones histológicas ocasionadas por el tabaco de mascar venezolano (chimó) en los tejidos periodontales de ratas. Rev Cubana Estomatol v.46 n.3 Ciudad de La Habana jul.-sep. 2009

STEWART G.G. A history of the medicinal use of tobacco 1492-1860. Med Hist. 1967 Jul; 11(3): pag. 228–268.

SUS - Sistema unico de saude. CID-10 F10-F19 Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/f10_f19.htm acessado em: 24 de abril de 2019.

THIELEN A, KLUS H, MÜLLER L. Tobacco smoke: unraveling a controversial subject. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60:141-56.

USA. PubChem, National Center for Biotechnology Information - U.S. National Library of Medicine, 2019. Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicotine>> acesso em: 21 de maio de 2019.

VIEGAS C.A.A. Formas não habituais de uso do tabaco. *J. bras. pneumol.* vol.34 no.12 São Paulo Dec. 2008

WESLEY J. *Primitive Physick: or an Easy and Natural Method of Curing most Diseases.* London: Obras princeps1847

WHO global report on trends in tobacco smoking 2000-2025 - First edition. Disponível em<<https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/reportontrendstobaccosmoking/en> /> Acesso em: 21 mai. 2019.

WHO Tobacco. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>>. Acesso em: 21 mai. 2019.

WILLEMANN, J.; BURCI, L. M.OS MALEFÍCIOS DO USO DO CIGARRO E SEU IMPACTO NA SOCIEDADE. *Revista Gestão & Saúde*, v. 11, p. 28-34, 2014.

WÜNSCH FILHO F. MIRRA, A, P. LÓPEZ R, V, M. ANTUNES, L, F. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol* 2010.