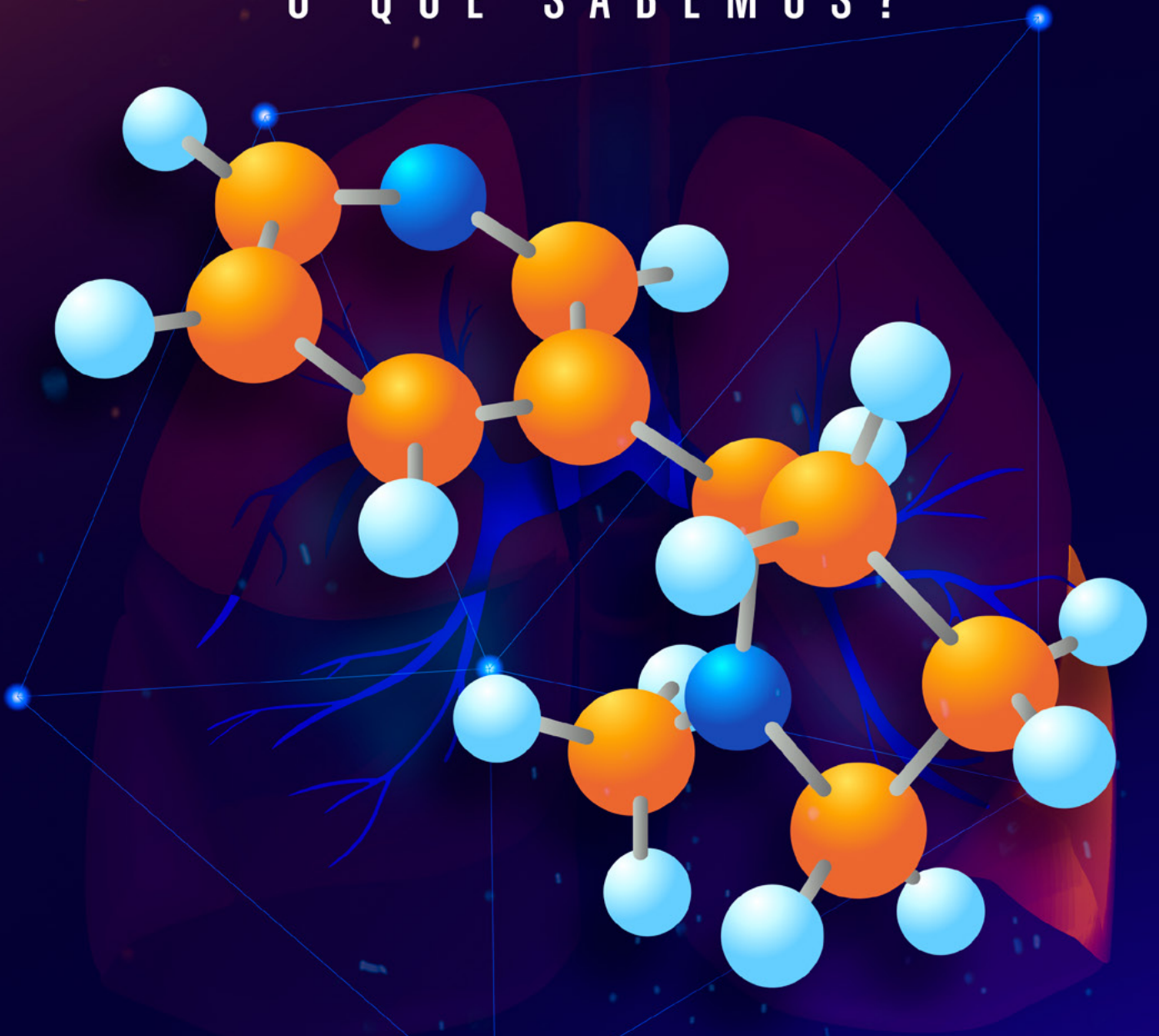


NICOTINA

O QUE SABEMOS?



Nota técnica sobre a nicotina

STELLA REGINA MARTINS

SOBRE A AUTORA

Médica Assistente da Divisão de Pneumologia do InCor/HCFMUSP. Especialista em Dependência Química pela UNIAD/UNIFESP com ênfase em Controle do Tabagismo. Certificate Program in Global Tobacco Control by Institute for Global Tobacco Control/Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Certificação em Transtornos por Uso de Substâncias e Dependências Comportamentais pela Associação Brasileira de Estudos do Álcool e Outras Drogas (ABEAD).

SOBRE A ACT Promoção da Saúde

A ACT Promoção da Saúde é uma organização não governamental que atua na promoção e defesa de políticas de saúde pública, especialmente nas áreas de controle do tabagismo e alimentação saudável, além de apoiar ativamente a implementação da Agenda 2030 no Brasil. Acesse actbr.org.br para saber mais.

AS IMAGENS INCLUÍDAS NESTE RELATÓRIO SÃO MERAMENTE ILUSTRATIVAS.

projeto gráfico_Nath Moraes apoio e revisão_

ACT
Promoção da Saúde



financiamento_



SUMÁRIO

04

Introdução

05

Nicotina, nicotina de base livre, sal de nicotina e nicotina sintética

05 *Nicotina*

05 *Nicotina de base livre ou free base*

06 *Sal de nicotina ou nic salt*

07 *Nicotina sintética*

10

Absorção, metabolização, excreção e intoxicação por nicotina

12

Tabaco e seus alcaloides

13

Modificação do pH da fumaça do tabaco

16

Novos produtos e a instalação da dependência à nicotina

18

Tratamento da dependência de cigarro eletrônico entre adolescentes e adultos jovens

19

Mecanismo de ação da nicotina nos sistemas:

19 *Cardiovascular*

20 *Tromboangeíte obliterante*

21 *Pulmonar*

21 *Visual*

21 *Endócrino*

21 *Metabolismo dos lipídeos*

21 *Digestório*

22 *Úlcera péptica*

22 *Reprodutor*

22 *Masculino*

22 *Infertilidade*

22 *Disfunção erétil e Impotência*

22 *Feminino*

22 *Menopausa precoce*

22 *Osteoporose*

23 *Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, nicotina e anticoncepcional oral*

23 *Infertilidade*

23 *Gestação*

23 *Feto*

24 *De recompensa cerebral do adulto*

26 *De recompensa cerebral do adolescente*

27 *Câncer*

28 *Doença da Mão Verde ou Doença da Folha Verde do Tabaco*

29 *Uso terapêutico da nicotina*

29 *Tratamento da dependência à nicotina*

30 *Colite ulcerativa*

30 *Doença de Parkinson*

30 *Doença de Alzheimer*

31 *Covid-19*

32

Recomendações

33

Referências

SUMÁRIO

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURA

- 07 **Figura 1:** Fórmulas químicas dos diversos tipos de nicotina
- 08 **Figura 2:** Estrutura química da nicotina sintética
- 20 **Figura 3:** Ação da nicotina no sistema cardiovascular

LISTA DE QUADRO

- 07 **Quadro 1:** Descrições das gerações de cigarros eletrônicos
- 14 **Quadro 2:** Danos à saúde decorrentes da exposição a alguns aditivos e utilização habitual
- 24 **Quadro 3:** Critérios diagnósticos de dependência de substância da CID-10

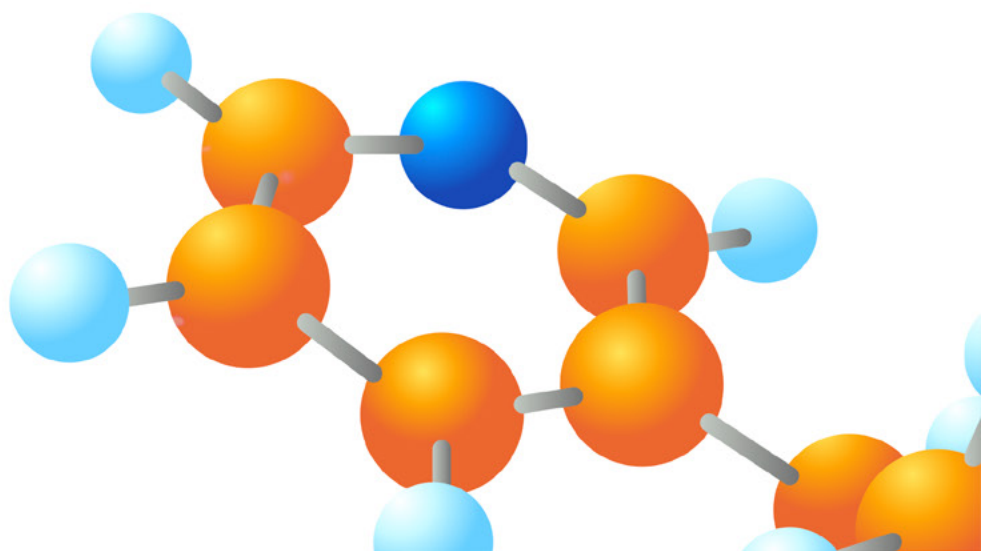
INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Inúmeras publicações técnicas discorrem sobre os danos à saúde causados pelo tabagismo e pela fumaça do tabaco. Mas informações científicas e de qualidade sobre os danos à saúde causados, exclusivamente, pela nicotina são pouco discutidas e divulgadas entre os profissionais de saúde, entre os profissionais que atuam nas políticas públicas de controle do tabaco e entre a população.

Esse trabalho, específico, sobre a nicotina, substância encontrada em todos os produtos derivados do tabaco (cigarro convencional, cigarrilha, cigarro de palha, charuto, cachimbo, fumo de corda, narguilé, cigarro eletrônico, tabaco aquecido, entre outros), mais conhecida por seu grande potencial de instalação de dependência, também responsável por inúmeros danos aos vários sistemas do corpo humano, tem por objetivo o preenchimento dessa lacuna.

A pesquisa, composta por revisões de publicações da literatura, foi desenvolvida em parceria com a ACT Promoção da Saúde.



NICOTINA

NICOTINA, NICOTINA DE BASE LIVRE, SAL DE NICOTINA E NICOTINA SINTÉTICA

Nicotina

A nicotina é uma amina terciária e sua estrutura química compreende um anel de pirrolidina conectado a um anel de 3-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina. A nicotina é um alcalóide vegetal, volátil com peso molecular de 162,23. É encontrada principalmente na planta do tabaco, como por exemplo na *Nicotiana tabacum* e da *Nicotiana rustica*¹². Existem formas racêmicas com dois estereoisômeros (S-nicotina e R-nicotina), isto é, seus átomos são ligados na mesma sequência, originando a mesma constituição, mas no espaço seus átomos possuem um arranjo com forma invertida, como moléculas espelhadas. A folha do tabaco contém mais que 90% de S-nicotina^{3,4}.

Nas raízes do tabaco é onde ocorre a síntese da nicotina⁵ por meio da condensação do ácido nicotínico (anel piridina) e do cátion N-metil-D1-pirrolínio (anel pirrolidina)⁶.

As concentrações típicas de nicotina variam de 15 a 35 mg/g de tabaco⁵, com concentrações de alcalóides totais chegando a 79 mg/g de tabaco⁷.

Entretanto, a fabricação de produtos de tabaco pela indústria da nicotina levou à manipulação genética da *N. tabacum* L. e da *N. rustica* L por serem as espécies com maiores concentrações desta substância psicoativa^{8,9}.

Quando analisamos o pH da nicotina, elas podem ser classificadas como nicotina de base livre, não ionizadas, com pH alcalino (8 a 14), monoprotizada ou diprotizada, a depender da protonação natural nas folhas de dois centros de nitrogênio por ácidos (Figura 1)^{1,2,10}.

Nicotina de base livre ou free base

A amônia é uma base de Brönsted-Lowry, ou seja, um receptor de prótons. Quando a amônia é adicionada à nicotina, que também é uma base, faz a desprotonação (remoção dos prótons) dessa substância psicoativa dando origem à nicotina de base livre. A amônia pode ser naturalmente encontrada nas folhas de alguns charutos de qualidade superior¹¹.

Cientistas da Philip Morris, no início da década de 1960, descobriram que a amônia também poderia ser usada para aumentar a nicotina livre na fumaça do cigarro, proporcionando um impacto de nicotina mais potente comparado aos observados nos tabacos com pH baixo, que eram mais suaves e, tradicionalmente usados em misturas do tipo "American Blend", ou seja, compostos de tabaco Virgínia com frações menores de tabaco tipo Burley e Oriental, mas podendo conter também o tabaco reconstituído. Após essa mudança, os cigarros da marca Marlboro passaram a ter um recorde de vendas¹¹.

NICOTINA

A adição da amônia à nicotina facilita a passagem dessa substância psicoativa, acelerando a sua entrada nas membranas do corpo, aumentando sua biodisponibilidade nos pulmões, cérebro e tecidos e sua absorção nas mucosas do trato superior¹¹. Isso leva a uma sensação mais rápida de prazer e também intensifica o processo de dependência.

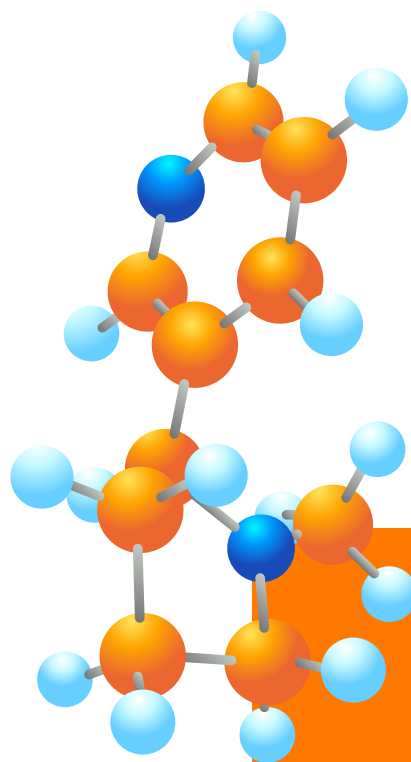
Desde então a amônia vem sendo utilizada pelos fabricantes de tabaco com as finalidades de realçar determinados sabores; reduzir custos por meio da expansão do volume do tabaco, reduzindo assim a quantidade de tabaco necessária para o enchimento de um cigarro; preparar folhas de tabaco reconstituídas; denicotinizar (reduzir a quantidade de nicotina no tabaco) e, remover alguns agentes cancerígenos¹¹.

Sal de nicotina ou nic salt

As formas protonadas, também conhecidas como sais de nicotina, com pH mais ácido (0 a 6), são mais frequentemente encontradas nas folhas de tabaco não processadas¹². Essa reação pode ocorrer nas folhas de tabaco de maneira natural, mas também no processo de fabricação de produtos derivados do tabaco¹².

O sal de nicotina surge, de maneira artificial, por meio da associação da nicotina de base livre com um ácido. Os ácidos mais comumente utilizados para esse fim são benzoico, láctico e levulínico, mas estudos encontraram também a presença do ácido salicílico, málico e tartárico¹². Na figura 1 observamos a

protonação da nicotina de base livre com ácido benzoico originando o sal de nicotina. Nicotinas protonadas são comumente utilizadas em cigarros eletrônicos de quarta geração (tipo Pods) e no tabaco aquecido (Quadro 1). Conseguem mascarar a aspereza das altas concentrações de nicotina liberadas durante a aerossolização entregando a nicotina de forma mais rápida e suave^{10,13-16}.



NICOTINA

QUADRO 1: DESCRIÇÕES DAS GERAÇÕES DE CIGARROS ELETRÔNICOS

Gerações	Descrições
PRIMEIRA	Aparência semelhante aos cigarros convencionais, não recarregáveis (bateria, nem o e-líquido), projetado para uso único
SEGUNDA	Aparência de caneta, recarregáveis (bateria e cartuchos de e-líquido), projetado para vários usos. E-líquidos podem conter nicotina, canabidiol (CBD) e tetraidrocanabinol (THC)
TERCEIRA	Tanques/Mods: são recarregáveis, podem ser personalizados com uso de diferentes substâncias Tanques Sub-Ohm: contém bobinas de baixa resistência com capacidade de formar grande nuvem de vapor que entrega a nicotina ou outras substâncias com maior potencia
QUARTA	Diversas formas, tamanhos e cores. Contém Pods (cartuchos pré-cheios com nicotina, THC, CBD, com ou sem aromatizante)

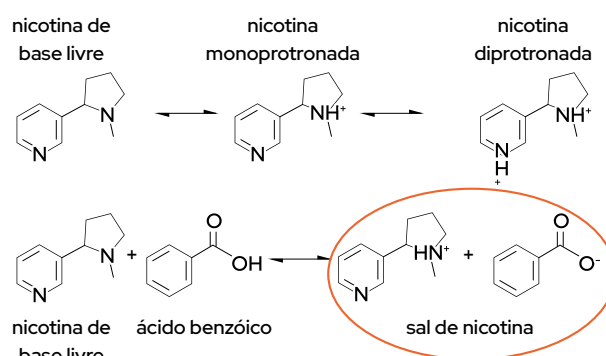
Nicotina sintética

A indústria do tabaco desde a década de 1960 já considerava o desenvolvimento e uso da nicotina sintética. O maior objetivo era ajustar a proporção de alcatrão e nicotina nos cigarros tradicionais, mas era economicamente inviável naquela época¹⁷.

A nicotina é uma molécula composta por carbono assimétrico, com dois estereoisômeros (S-nicotina e R-nicotina) (Figura 2)³. Atualmente tanto a S-nicotina quanto a R-nicotina já são sintetizadas em laboratórios, por meio de reações químicas específicas, sem a necessidade da utilização da planta. Podem ser produzidas da matéria prima do Nicotinato de etila, da Miosmina, da Nicotina racêmica, composta por 50% de R-nicotina e 50% de S-nicotina, dando origem a S-nicotina ou a proporção de 50/50% de R/S-nicotina¹⁸.

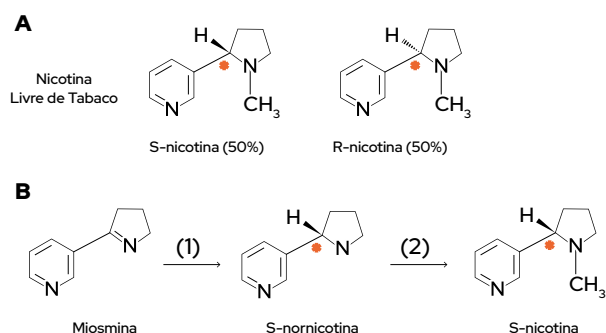
A nicotina sintética pode ser encontrada em alguns produtos como cigarros eletrônicos, snus e até em medicamentos para tratamento da cessação do tabagismo onde se usa a reposição de nicotina¹⁸.

FIGURA 1: FÓRMULAS QUÍMICAS DOS DIVERSOS TIPOS DE NICOTINA^{1,2}



Fonte: Adaptado de Baxendale IR et al. J Chem Soc Perkin Trans. 2002 e Domino EF et al. N Engl J Med. 1993 1,2.

FIGURA 2: ESTRUTURA QUÍMICA DA NICOTINA SINTÉTICA¹⁸



Fonte: Adaptado de Jordt S-E. Tob Control. 202118.

A: representa a estrutura química da nicotina sintética (S-nicotina e R-nicotina). *: representa o carbono assimétrico. A nicotina sintética é racêmica e contém 50% de S-nicotina e 50% R-nicotina. A S-nicotina sintética é quimicamente indistinguível da S-nicotina purificada do tabaco.

B: representa a nicotina sintética formulada a partir da miosmina, que é convertida em S-nornicotina e que, após sofrer metilação, forma a S-nicotina.

Ressaltamos que pouco se sabe sobre os efeitos farmacológicos e metabólicos da R-nicotina em humanos. A R-nicotina não ocasionou perda de peso, nem liberação de epinefrina em experimentos com ratos^{19,20}. A R-nicotina é um agonista dez vezes menos potente dos receptores de nicotina quando comparado a S-nicotina, causando menor sensação de prazer e bem estar. Os dois estereoisômeros interferem na regulação da inflamação^{20,21}.

Estudo conduzido para avaliar as concentrações das R/S-nicotinas em e-líquidos (líquidos usados nos cigarros

eletrônicos composto por propilenoglicol, glicerol, com ou sem nicotina líquida e flavorizantes) e em terapias de reposição de nicotina concluiu que o e-líquido continha o dobro de nicotina total, que era a soma da R-nicotina e da S-nicotina, mas na realidade enfatizava-se somente a concentração da S-nicotina, enquanto o rótulo de outros listava a quantidade equivalente ao total de nicotina que o produto continha, mas com a metade correspondendo a S-nicotina. As rotulagens confusas podem expor seus usuários a altos níveis de nicotina R ou a níveis mais baixos de S-nicotina aos quais estão acostumados, fazendo com que comprem e-líquidos com maior teor de nicotina total²².

A presença de impurezas também foi detectada nos e-líquidos²², apesar dos fabricantes afirmarem que a nicotina sintética possuiria uma pureza excepcional e ofereceria benefícios para a saúde em comparação com produtos que contêm nicotina derivada do tabaco. Afirmam que as “proporções específicas dos isômeros R para os S” poderiam oferecer o uso de nicotina de forma satisfatória, mas não adictiva ou menos adictiva²³. Mais estudos independentes e sem conflitos de interesse precisam ser conduzidos a fim de esclarecer se essa afirmação é ou não fidedigna.

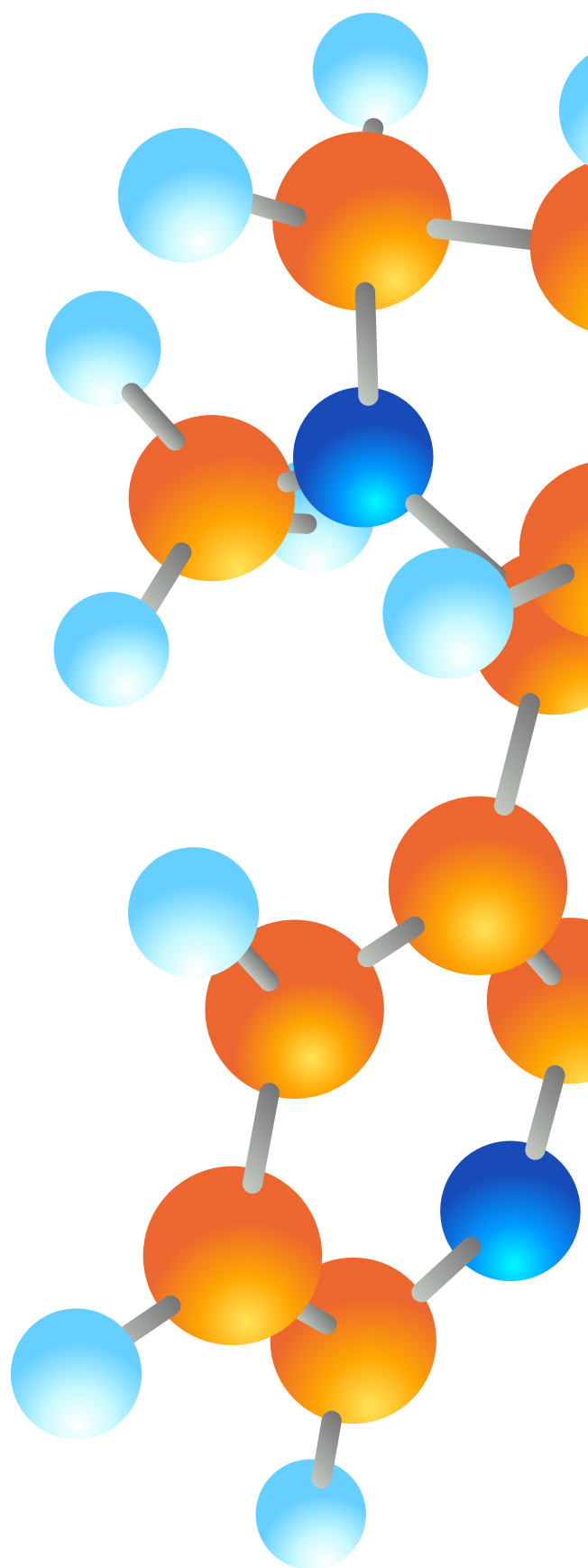
Atualmente as técnicas mais utilizadas para análises comuns e padronizadas não conseguem diferenciar a S-nicotina sintética altamente pura de alguns e-líquidos da S-nicotina derivada do tabaco, pois os compostos são quimicamente idênticos¹⁸. Os

NICOTINA

Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs), que entregam diversas apresentações de nicotina (base livre, sal de nicotina e nicotina sintética), são proibidos no Brasil^{24,25}. Não saber se o produto foi confeccionado com a nicotina sintética ou derivada do tabaco é mais um desafio para a Saúde Pública e para as políticas do controle do tabaco que deverá ser enfrentado.

A possibilidade da chegada de uma nova realidade com produtos feitos com nicotina sintética passa a ser um grande desafio para as agências reguladoras do mundo. O Brasil possui uma legislação bem ampla que contempla a proibição do comércio da nicotina sintética e do sal de nicotina^{24,25}. Entretanto, a venda, propaganda e publicidade ilegal de cigarro eletrônico são desafios que precisam ser enfrentados no Brasil.

A polêmica em relação a essas novas formas de nicotina diz respeito sobre a maneira como essas inovações da nicotina serão reguladas. Independente de mantida ou não a proibição de comercialização, deverá ser determinado se poderão ser reguladas como um produto derivado do tabaco ou como um produto que, por conter nicotina, mesmo que na forma sintética, deverá ser classificada e regulada como droga ou medicamento. Para que esses produtos possam ser regulados como derivados do tabaco, muitas normas de regulação deverão ser ampliadas, e na definição deverá especificar a origem da nicotina, isto é, um produto que contém, é feito ou derivado do tabaco e que contenha nicotina e destina-se ao consumo humano¹⁸.



ABSORÇÃO, METABOLIZAÇÃO, EXCREÇÃO E INTOXICAÇÃO POR NICOTINA

A absorção e a excreção da nicotina variam de acordo com o seu pH. A nicotina de base livre ou free-base possui pH alcalino e, encontra-se no estado não ionizado. Essa forma facilita a sua passagem pelas membranas das lipoproteínas, o que não ocorre no estado ionizado²⁶. Entretanto, a nicotina de base livre não é atrativa, pois tem um sabor amargo e é irritante para o trato respiratório.

A nicotina de base livre, no estado não ionizado, é rapidamente absorvida pelas mucosas oral, nasal, pele e epitélio pulmonar. Na forma de apresentação para fumo, a nicotina é carregada pela fumaça do tabaco e rapidamente absorvida pelos bronquíolos e alvéolos pulmonares. Por outro lado, a nicotina presente nos produtos de tabaco oral, com pH alcalino, é absorvida de forma gradual pelos pulmões, mas de forma veloz pela mucosa oral. A fumaça do charuto e do cachimbo não precisa ser tragada, pois a nicotina encontra-se disponível na forma não protonada, que é facilmente absorvida pela mucosa oral, causando impacto cerebral com a liberação de dopamina²⁷.

Outra explicação para a mais elevada biodisponibilidade da nicotina nos pulmões e na mucosa oral é devido à ausência do processo de metabolização hepática, indo diretamente para a corrente circulatória²⁷.

A nicotina está presente em concentrações mais elevadas na circulação arterial do que na

venosa, em proporções que variam de 10 ng/ml a 2 ng/ml, cinco minutos após uma única dose de spray nasal, respectivamente. Conhecer a diferença dessas concentrações no sangue arterial e venoso é importante, pois o plasma arterial é o que alcança primeiro o Sistema Nervoso Central (SNC) e os tecidos, causando efeitos farmacológicos agudos^{28,29}.

No estômago sua absorção encontra-se prejudicada, em decorrência do pH ácido desta região, que forma a nicotina ionizada. Por outro lado, no intestino delgado, devido ao pH alcalino e à sua grande extensão, a absorção da nicotina é intensa²⁷.

A disseminação da nicotina se dá para todos os tecidos do corpo, entre eles o fígado, rim, baço, pulmão e cérebro. Encontrada também na saliva, suco gástrico, leite materno, músculo esquelético e no líquido amniótico³⁰⁻³³.

A maior parte da nicotina absorvida pelo corpo (80%) é metabolizada pelo fígado, principalmente pelo citocromo P450 2A6 (CYP2A6), pela uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferase (UGT) e flavina monooxigenases³⁴⁻³⁷.

A nicotina é excretada pelos rins. A cotinina é o metabólito mais importante da nicotina. Sua meia-vida é relativamente longa, cerca de dezessete horas. Pesquisada mais comumente na urina, mas também no sangue

ABSORÇÃO

e na saliva. Sua presença nesses fluidos indica, inequivocamente, que houve contato ou absorção de nicotina, sendo específica para o diagnóstico de tabagismo ativo ou passivo. Presente também em indivíduos em tratamento para a cessação do tabagismo com terapia de reposição de nicotina^{36,38}.

A nornicotina é tanto um metabólito da nicotina quanto um alcaloide menor do tabaco. Possui efeitos comportamentais semelhantes à nicotina, não estando claro, até a presente data, se possui efeitos farmacológicos ou toxicológicos significativos em usuários de nicotina²⁷.

Os fabricantes de produtos derivados do tabaco controlam cuidadosamente a dosagem de nicotina. Nos cigarros tradicionais, por exemplo, pode ser utilizada uma mistura de três tipos principais de folha de tabaco, o Virginia, o Burley e o Oriental, que contêm concentrações de nicotina variando entre 6.52-60.4 mg/g, 35.6-47.73 mg/g e 1.80-12.6 mg/g, respectivamente³⁹. Esse minucioso controle das concentrações de nicotina assegura a experimentação de efeitos agradáveis desejados, isto é, relaxamento, prazer, sensação de bem estar e concentração, com o menor risco de experimentação de efeitos adversos como náuseas, tonturas ou qualquer outro sintoma de intoxicação⁴⁰. Efeitos prazerosos da nicotina ocorrem apenas 10 a 20 segundos após ser tragada, tempo suficiente para a nicotina atingir o cérebro propiciando uma grande sensação de satisfação⁴¹⁻⁴⁴.

A dose letal de nicotina para adulto é de aproximadamente 30 a 60 mg (ou 0,5 a 1 mg / kg de peso)⁴⁵ e para criança de 10 mg⁴⁶. Entretanto, mortes por intoxicação à nicotina são relativamente raras. O limite inferior das concentrações sanguíneas letais de nicotina é de cerca de 2 mg/L, correspondendo a 4 mg/L de plasma, concentração cerca de 20 vezes superior à causada pela ingestão de 60 mg de nicotina. Assim, uma estimativa cuidadosa sugere que o limite inferior que causa resultados fatais é 0,5 a 1 g de nicotina ingerida, correspondendo a uma dose letal por via oral de 6,5 a 13 mg/kg⁴⁷.

Os cigarros eletrônicos com seus atrativos aromas e sabores levaram a um aumento nos casos de intoxicações nicotínicas em crianças americanas abaixo de seis anos de idade. Estudo concluiu que entre janeiro de 2012 a abril de 2015 houve um crescimento mensal de exposição ao cigarro eletrônico superior a 1.492%, sendo 44,1% em crianças com menos de 2 anos. O estudo revelou que nesse período houve 5,2 vezes mais chances de admissão em serviço de saúde, 2,6 vezes mais chances de desfecho grave e uma morte ocorreu por exposição à nicotina líquida dos cigarros eletrônicos⁴⁸.

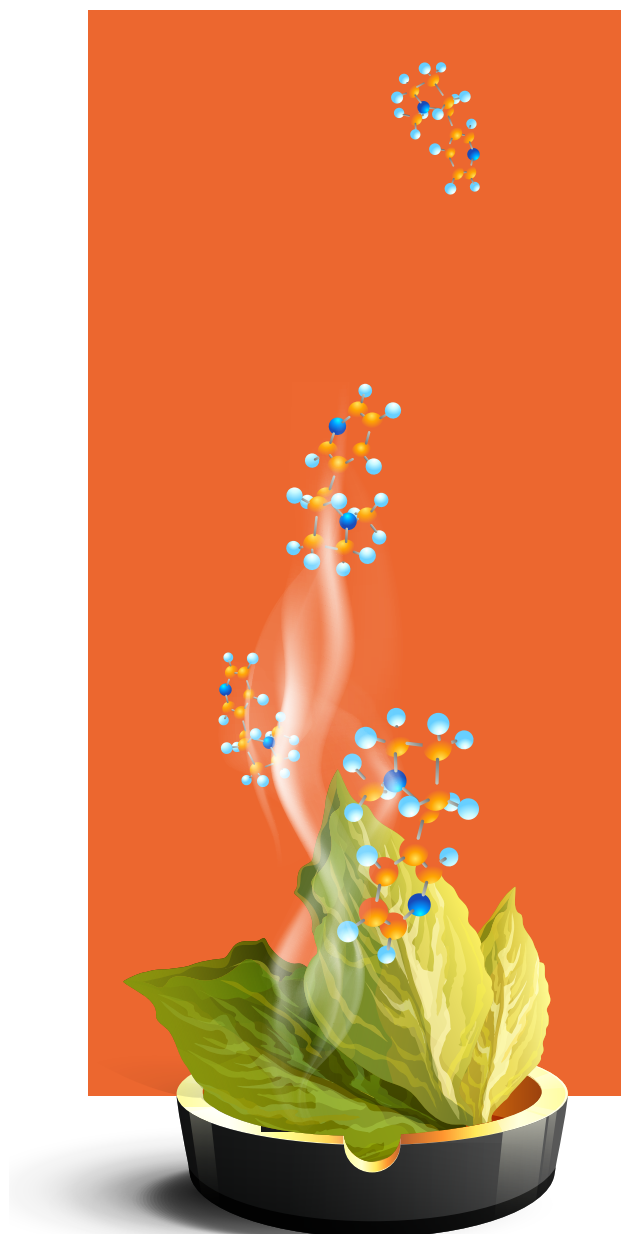
TABACO

TABACO E SEUS ALCALOIDES

O tabaco é composto por vários alcaloides, sendo a nicotina o seu alcaloide primário⁴⁹. Existem outros alcaloides presentes nas folhas do tabaco, como a piridina, encontrada em 33 espécies de tabaco, a nornicotina, abundante em 24 espécies, a anabasina, em duas espécies (N. glauca e N. debneyi) e a anatabina, encontrada na N. otophora⁵⁰.

Anicotina tem uma ação estimulante do sistema nervoso central, além de causar dependência química. Esses efeitos são decorrentes da potente ação da piridina nos receptores nicotínicos cerebrais de acetilcolina⁵¹.

A nicotina está presente não somente nas folhas, mas também nas raízes de 51 espécies de tabaco, enquanto a nornicotina está presente em duas espécies (N. alata e N. africana), e a anabasina, em sete espécies (N. glauca, N. solanifolia, N. benavidesii, N. cordifolia, N. debneyi, N. maritima e N. hesperis)⁵⁰.



FUMAÇA

MODIFICAÇÃO DO PH DA FUMAÇA DO TABACO

Durante o processamento do tabaco, o pH da fumaça pode ser aumentado por meio de compostos de amônia (fosfato de amônio) e do carbonato de cálcio. Tanto o carbonato de cálcio quando o de sódio são adicionados aos filtros dos cigarros com o objetivo de aumentar o pH da fumaça^{52,53}.

Desde a descoberta acidental, na década de 1960, de que o pH elevado da fumaça do tabaco facilita a absorção de nicotina, a amônia tem sido usada na fabricação do tabaco, aumentando a nicotina de base livre na fumaça do cigarro e de produtos do tabaco^{54,55}.

A amônia reage com os compostos hidroxílicos orgânicos naturais do tabaco, proporcionando um sabor mais suave e menos ácido^{56,57}. Da mesma forma, substâncias alcalinas com a ureia, o fosfato de diamônio, as etanolaminas e os carbonatos também aumentam o pH da fumaça melhorando o sabor da fumaça. Na presença de pH alto (alcalino), a nicotina de base livre é rapidamente absorvida pela mucosa oral causando irritação ao fumante^{58,59}.

Ao perceber que a fumaça do cigarro é muito áspera, seus usuários tendem a tragar com mais suavidade⁶⁰. Os fabricantes descobriram que o ácido levulínico tem a capacidade de suavizar a aspereza da fumaça do tabaco, tornando a inalação menos agressiva ao trato respiratório superior, por reduzirem as concentrações de nicotina de base livre⁶¹.

A nicotina disponível pode ser aumentada na presença do ácido levulínico, ácido benzoico e ácido sórbico. Desta forma, esses aditivos passaram a ser adicionados ao tabaco durante a fabricação do cigarro⁶²⁻⁶⁴. Por outro lado, o nitrato do magnésio tem a capacidade de reduzir a transferência de nicotina para a fumaça do cigarro⁶⁵. No meio ácido a nicotina torna-se ionizada (protonada) atravessando mais lentamente as membranas biológicas causando menos irritação ao fumante⁶⁶.

Outros aditivos são usualmente inseridos na fabricação dos cigarros, sempre com o objetivo de torná-lo mais palatável e mais aditivo, conforme exemplos mais comuns a seguir. O ácido láctico reduz a aspereza e o amargor da fumaça propiciando um sabor mais doce e suave⁶⁷. O ácido cítrico, ao reduzir o pH da fumaça, diminui a sua aspereza e altera o seu sabor. Esse aditivo consegue também neutralizar o impacto cerebral da nicotina^{68,69}. Por outro lado, o ácido tartárico, muito semelhante ao ácido láctico, também reduz o pH da fumaça^{69,70}. O ácido fórmico, apesar de aumentar a liberação de nicotina, produz um desagradável sabor azedo, impactando negativamente o seu uso^{71,72}. No quadro 2, estão descritos os danos à saúde decorrentes da exposição a alguns aditivos e onde são habitualmente utilizados. Os danos à saúde são dose-dependentes. Até a presente data há poucos estudos sobre os danos causados à saúde por esses aditivos quando liberados por meio dos DEFs.

QUADRO 2: DANOS À SAÚDE DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO À
ALGUNS ADITIVOS E UTILIZAÇÃO HABITUAL

Aditivos	Danos à saúde	Utilização
AMÔNIA (Fosfato de amônio) ⁷³	OLHOS: irritação, queimação, epífora, edema, conjuntivite, úlcera de córnea, catarata, glaucoma, cegueira temporária ou permanente. PELE: irritação, edema, bolhas, dor aguda local, queimaduras profundas, ulcerações e até necrose do tecido. TRATO DIGESTIVO: náuseas, vômitos, dor abdominal, queimaduras na boca, orofaringe, esôfago e estômago, edema de lábios, laringe, hemorragia digestiva, perfurações, estenoses. TRATO RESPIRATÓRIO: edema pulmonar, asma, bronquite, fibrose pulmonar, pneumonia.	Fertilizante, refrigeração, uso doméstico (<i>forma menos concentrada</i>) em limpadores de janelas, ceras para polimento de pisos, desinfetantes, detergentes, amaciantes
ÁCIDO BENZOICO ^{74,75}	OLHOS, PELE E TRATO RESPIRATÓRIO: irritação local. PELE: Rash cutâneo não alérgico. TRATO RESPIRATÓRIO: Tosse e dispneia	Fabricação de outros compostos químicos, perfumes, flavorizantes, conservantes de alimentos, agente antifúngico (<i>usado no tratamento tópico de micoses</i>)
ÁCIDO CÍTRICO ⁷⁶	OLHOS: irritação grave	Desinfetante
ÁCIDO FÓRMICO ⁷⁷	OLHOS: irritação e epífora PELE: queimaduras e dermatite. TRATO DIGESTIVO: náusea TRATO RESPIRATÓRIO: rinorreia, irritação na orofaringe, tosse e dispneia.	Conservante, usado como agente antibacteriano em alimentos de origem animal
ÁCIDO LÁCTICO ⁷⁶	OLHOS: graves lesões PELE: irritação local	Desinfetante
ÁCIDO LAURICO ⁷⁸	OLHOS, PELE, TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR: irritação	Indústria de cosméticos, óleos de origem animal e vegetal (óleo de coco e palmiste)
ÁCIDO LEVULÍNICO ⁷⁹	OLHOS: irritação e lesões graves. PELE: irritação e ulceração	Herbicida biodegradável e na indústria de cosméticos

F U M A Ç A

Aditivos	Danos à saúde	Utilização
ÁCIDO PIRÚVICO ⁸⁰	OLHOS E PELE: queimadura. TRATO RESPIRATÓRIO: destrutivo para o tecido da mucosa do trato respiratório superior	Presente em frutas, vegetais, cerveja preta e vinho tinto
ÁCIDO SÓRBICO ⁸¹	OLHOS: dor, eritema e visão embaçada. PELE: dor e rubor. Trato digestivo: epigastralgia. TRATO RESPIRATÓRIO: tosse e dor na orofaringe.	Conservante de alimentos (carnes, vegetais, frutas, panificação e bebidas)
ÁCIDO TARTÁRICO ⁸²	OLHOS: eritema, dor e queimaduras profundas e graves. PELE: eritema, dor e bolhas. TRATO DIGESTIVO: dor abdominal, epigastralgia, choque. TRATO RESPIRATÓRIO: dor na orofaringe, tosse, dispneia, edema pulmonar	Acidulante de bebidas, gelatinas, geleias e na fermentação
CARBONATO DE CÁLCIO ⁸³	OLHOS E PELE: irritação. TRATO RESPIRATÓRIO: tosse, irritação nasal, da orofaringe e dos pulmões.	Antiácido e suplemento dietético
ETANOLAMINAS ⁸⁴	OLHOS: irritação e queimadura. PELE: irritação, queimadura e rash cutâneo. TRATO RESPIRATÓRIO: irritação do trato respiratório superior e pulmões, tosse, dispneia e bronquite. OUTROS ÓRGÃOS: pode ser teratogênica, causar lesões no fígado, rins e sistema nervoso.	Detergentes, polidores e anticorrosivos
FOSFATO DE DIAMÔNIO ⁸⁵	OLHOS: eritema, queimação, edema e epífora. PELE: prurido, eritema, queimação. TRATO DIGESTIVO: náuseas, vômitos e diarreia. TRATO RESPIRATÓRIO: irritação nasal e da orofaringe, tosse e dispneia. OUTROS ÓRGÃOS: fluorose caso a exposição ocorra durante a formação do esmalte dentário, osteosclerose, osteomalácia	Fertilizantes
NITRATO DE MAGNÉSIO ⁸⁶	OLHOS E PELE: irritação e queimadura. TRATO DIGESTIVO: náuseas e vômitos. TRATO RESPIRATÓRIO: irritação nasal e da orofaringe, tosse e dispneia. Hipoxemia manifesta por cefaleia, fadiga, tontura, cianose de extremidades, síncope e até a morte	Desidratante do ácido nítrico, usado em fertilizantes, cosméticos e xampus
URÉIA ⁸⁷	PELE: irritação	Fabricação de plásticos, cola, fertilizantes e resina

DEPENDÊNCIA

NOVOS PRODUTOS E A INSTALAÇÃO DA DEPENDÊNCIA À NICOTINA

O impacto cerebral da nicotina de base livre já foi exaustivamente estudado. Infelizmente, na atualidade, estamos observando a ação devastadora da nicotina protonada, isto é, dos sais de nicotina, comumente usados nos DEFs, em especial nos cigarros eletrônicos.

Sabemos que os sais de nicotina são entregues diretamente às estruturas mais profundas do sistema respiratório, como brônquios e alvéolos, enquanto que, a nicotina de base livre é mais absorvida no trato respiratório superior⁸⁸.

Essa preocupante forma de apresentação da nicotina, além de suavizar os seus efeitos desagradáveis, ocasiona uma alta e rápida absorção dessa substância psicoativa, instalando a dependência de forma veloz, principalmente entre adolescentes e adultos jovens⁸⁹. A rápida absorção ocorre devido ao pH mais baixo, propiciando a redução da aspereza e do sabor característico e desagradável do tabaco. Essa forma de entrega da nicotina permite, aos usuários, tragadas mais profundas e conduzem a nicotina para as estruturas inferiores dos pulmões, com consequente aumento na sua absorção⁹⁰.

Outrossim, os DEFs contêm diferentes concentrações de propilenoglicol e/ou glicerina vegetal. Estudos evidenciaram que DEFs com baixa potência, mas que contêm níveis mais elevados de propilenoglicol do que de glicerina vegetal, entregam mais nicotina ao seu usuário⁹¹.

Os DEFs de primeira geração não eram eficazes no fornecimento de nicotina ao usuário⁹². Porém, durante a evolução da sua tecnologia e do uso dos sais de nicotina, a eficiência na liberação dessa substância psicoativa aumentou consideravelmente⁹³⁻⁹⁵.

Estudos de imagens cerebrais mostraram que os DEFs podem fornecer nicotina ao cérebro a uma concentração semelhante à de um cigarro comburentes^{96,97}, impactando o sistema de recompensa cerebral, propiciando um elevado e rápido grau de satisfação aos seus usuários⁹⁸.

O JUUL®, um tipo de DEF com formulação patenteada com sais de benzoato⁹⁹, fornece altíssima dose de nicotina (um pod ou cartucho contém tanta nicotina quanto um maço de 20 cigarros), tendo sido um dos responsáveis pela nova e preocupante onda de epidemia de uso de cigarro eletrônico entre os americanos¹⁵. Estudo evidenciou que adolescentes usuários de JUUL®, com pods contendo sais de nicotina, apresentaram concentrações de cotinina (um metabólito da nicotina) muito mais elevadas comparadas às concentrações em adolescentes que faziam uso de cigarros tradicionais¹⁰⁰. Esse estudo apontou que, mesmo em DEFs com modelos semelhantes, com líquidos com a mesma concentração de nicotina, podem ter pH diferentes, resultando numa forma diversa de absorção de nicotina, com reações sensoriais diferentes⁶².

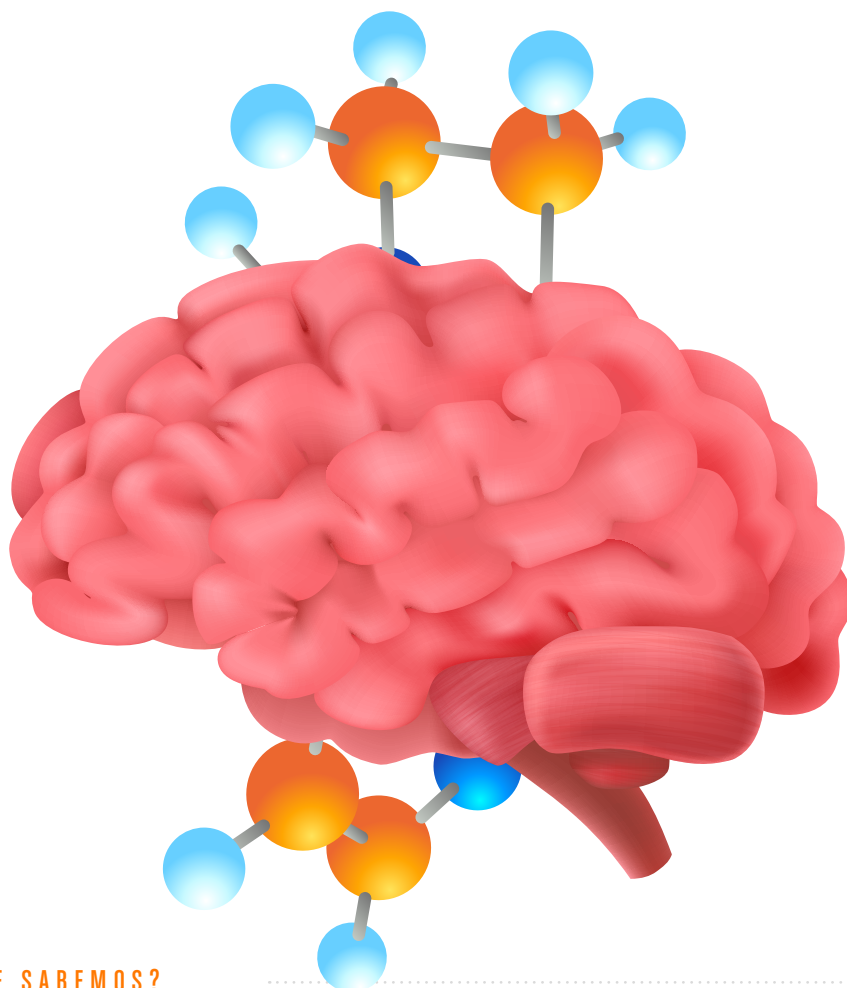
DEPENDÊNCIA

Por outro lado, até a presente data, não há formas fidedignas de comparações das emissões de nicotina e de várias outras substâncias presentes no cigarro tradicional e em outro tipo de DEF conhecido por tabaco aquecido, que é um dispositivo destinado a vaporizar um minicigarro específico que é aquecido, mas segundo o fabricante, não sofre combustão. Um desses impedimentos é o não conhecimento da topografia da tragada nas diversas marcas de tabaco aquecido existentes no mercado. Outra dificuldade é que a quantidade de nicotina contida em cada stick (minicigarro) de tabaco aquecido pode variar entre 1,9 a 4,6 mg, superior às concentrações encontradas no cigarro convencional que, por norma, não podem ser maiores que 1 mg de nicotina^{101,102}.

Tanto a dependência nicotínica quanto às outras drogas estão relacionadas com a interligação da capacidade e velocidade de entrega da substância, a taxa de absorção e a concentração atingida de nicotina^{41,44,103,104}.

Desta forma, o conhecimento dos diversos compostos químicos, dos locais de absorção e da velocidade de entrega da nicotina auxiliam na compreensão do motivo pelo qual ocorre a instalação mais rápida da dependência à nicotina.

Ainda se faz necessário mais estudos sobre o impacto da forma de liberação das diversas novas formas de nicotina, da farmacocinética e farmacodinâmica⁶².



TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE CIGARROS ELETRÔNICOS ENTRE ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS

Nos Estados Unidos, o US Surgeon General declarou uma epidemia de uso de vaporizadores entre os adolescentes americanos que nunca haviam fumado um único cigarro convencional¹⁰⁵.

No Brasil, até o momento, a regulação existente parece ter contribuído para índices relativamente baixos (0,64%) de consumo atual de DEFs entre indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos¹⁰⁶. No entanto, apesar da proibição da venda, esses produtos podem ser adquiridos sem dificuldade na internet pelos adolescentes e adultos jovens e entregues em domicílio por aplicativos de entrega sem que haja verificação de maior idade do comprador¹⁰⁷. É provável que isso justifique que, entre os consumidores atuais de DEFs, cerca de 70% têm entre 15 e 24 anos, perfazendo em torno de 700 mil adolescentes e adultos jovens no Brasil¹⁰⁸.

Muitos jovens americanos manifestavam interesse em parar de usar os cigarros eletrônicos, mas sem sucesso, passando a solicitar ajuda. Desta forma a Truth Initiative lançou, em janeiro de 2019, um programa de tratamento por mensagem de texto, com aconselhamentos personalizados e adaptados às diversas faixas etárias. Em apenas cinco semanas de lançamento mais de 27 mil adolescentes aderiram ao programa¹⁰⁹.

Após 90 dias dessa intervenção, o desfecho foi obtido por dados referidos, isto é, sem mensuração de marcadores bioquímicos. Cessação de sete dias foi observada em 24,7% (23,8% entre adolescentes e 25,7% entre adultos jovens) da população estudada e, em 30 dias, as taxas de abstinência caíram para 15,5% (15,8% entre adolescentes e 15% entre adultos jovens)¹⁰⁹. Outro braço de estudo, desse mesmo programa de mensagem de texto, com 269 participantes (148 grupo intervenção e 121 grupo controle), observou em 30 dias taxas de cessação, também referidas, de 16,2% para o grupo que sofreu intervenção e 8,3% para o controle¹¹⁰.

Sabemos que o tratamento da dependência ao sal de nicotina e à nicotina sintética, comumente usados nos DEFs, por serem muito mais adictivos do que a nicotina de base livre, deverá ser um desafio para os profissionais de saúde, seus usuários e para a saúde pública. Desta forma, mais estudos, com maior amostra populacional são necessários, inclusive com resultados do uso de tratamento farmacológico e com mensuração de marcador bioquímico.

MECANISMO DE AÇÃO DA NICOTINA NOS SISTEMAS

A nicotina não é uma substância isenta de riscos à saúde. Sabemos que os vários subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina existentes ($\alpha 4 \beta 2$, $\alpha 3 \beta 2$ e $\alpha 3 \beta 4$) agem de forma distinta tanto no SNC quanto periférico, desequilibrando e alterando a fisiologia dos sistemas^{111,112}. Desta forma, além da sua bem conhecida capacidade de causar dependência, ela também é responsável por predispor a diversas morbidades nos seus usuários.

Cardiovascular

A nicotina estimula o Sistema Nervoso Simpático (SNS) que, no sistema cardiovascular, desencadeia uma cascata de alterações agudas, como aumento da frequência cardíaca, em torno de 10 a 15 batimentos por minuto, aumento do débito cardíaco e da contratilidade miocárdica^{113,114}. Esse cenário ocasiona uma maior demanda de oxigênio e de nutrientes.

A nicotina age também nos receptores α -adrenérgicos e na disfunção do endotélio do vaso, ocasionando a constrição das artérias coronárias^{115,116}. Essas alterações propiciam a isquemia miocárdica, o infarto e até a morte súbita (Figura 3)¹¹⁴

A nicotina, por ação da vasopressina, causa vasoconstrição, mas também vasodilatação, pela ação da epinefrina¹¹⁷⁻¹²⁰. A nicotina promove a liberação de epinefrina e

norepinefrina da medula, da adrenal e das terminações nervosas terminais, ocasionando um aumento da frequência cardíaca e maior contratilidade, por meio da estimulação dos receptores $\beta 1$ do miocárdio^{114,121}.

A resistência vascular periférica aumenta por meio da vasoconstrição mediada pelo receptor α que, por sua vez, aumenta a pressão arterial em torno de 5 a 10 mmHg^{113,114,121}.

Os receptores coronários, $\beta 2$ e $\alpha 2$, também são estimulados pela nicotina. Desses estímulos observamos a vasodilatação, que acontece pela ação da estimulação dos receptores $\beta 2$, enquanto que a estimulação dos receptores $\alpha 2$ promove a vasoconstrição^{114,121}.

A constrição de alguns leitos vasculares, como da pele, ocasiona a redução da temperatura da ponta dos dedos¹²². Por outro lado, seu efeito vasodilatador pode ser observado, por exemplo, nos músculos esqueléticos, levando ao aumento do débito cardíaco¹¹⁷.

A nicotina age de forma bifásica no fluxo sanguíneo das artérias coronárias. Primeiramente causa um aumento do fluxo sanguíneo nos grandes e pequenos vasos e, posteriormente, leva à redução desse fluxo, possivelmente desencadeada pelo seu efeito alfa-adrenérgico nos vasos coronarianos^{123,124}.

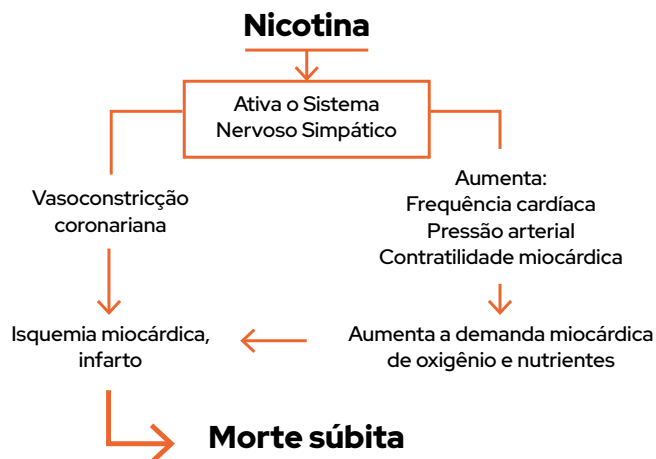
Na presença de isquemia miocárdica, a nicotina piora essa disfunção¹²⁵. Estudo experimental controlado por placebo em cães

foi induzida uma isquemia transitória, por meio do clampeamento da artéria coronária descendente anterior esquerda, por 15 minutos. Apenas 29% dos valores basais pré-isquêmicos daquele segmento do miocárdio de cães, tratados previamente com nicotina e que sofreram isquemia, foi recuperado, comparado a 54% de recuperação nos cães que receberam placebo de solução salina¹²⁶.

O endotélio tem como principal função a vasodilatação, com redução da resistência vascular, ajudando na manutenção do fluxo sanguíneo. Outra função fundamental é a produção de substâncias anticoagulantes, que dificultam a aderência das plaquetas e mantêm a fluidez sanguínea¹²⁷. A nicotina promove importante disfunção endotelial, que é a primeira etapa da doença vascular, por desencadear inflamação vascular, proliferação celular e trombose, além de alterações dos lipídeos e resistência à insulina¹¹⁴. Fumantes têm a capacidade de regeneração endotelial prejudicada¹²⁸.

Estudo em camundongos com hipercolesterolemia observou o crescimento da placa de ateroma na aorta promovido pela nicotina, que desencadeia a sua neovascularização. Essa descoberta pode explicar o risco aumentado do fumante para doença aterosclerótica^{129,130}

FIGURA 3: AÇÃO DA NICOTINA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR¹¹⁴



Tromboangeíte obliterante

O endotélio das artérias é muito agredido pela nicotina. Essa lesão promove espessamento das paredes das artérias, vasoconstrição, redução da luz arterial podendo levar a obstrução do fluxo sanguíneo, explicando desta forma a fisiopatologia da tromboangeíte obliterante, também conhecida por Doença de Buerger¹³¹. É descrita como uma doença inflamatória, não aterosclerótica, que oclui veias, mas principalmente as artérias de pequeno e médio calibre das extremidades, isto é, pernas, pés, braços e mãos⁴.

Caso a obstrução ocorra na artéria femoral, surgem sintomas de claudicação intermitente, dor nas pernas mesmo em repouso, pulso filiforme ou impalpável e extremidades frias. Neste caso, a Doença de Buerger passa a ser classificada como Síndrome de Leriche⁴. Com a evolução da doença e oclusão arterial, ocorre a gangrena, sendo necessária a amputação⁴.

Pulmonar

Até onde sabemos, não há relato na literatura sobre os danos exclusivos da nicotina no sistema pulmonar.

Visual

A nicotina estimulou a neovascularização da retina causando a degeneração macular relacionada à idade em camundongos e em humanos¹³²⁻¹³⁵.

Endócrino

A nicotina também pode contribuir para resistência à insulina, na medida em que interfere na resposta das células musculares, do tecido adiposo e do fígado em responder à insulina excretada pelo pâncreas, perdendo assim a capacidade de absorção e redução dos níveis da glicose plasmática¹³⁶.

Metabolismo dos lipídeos

Sabemos que a dislipidemia contribui para a doença vascular, que é muito prevalente no fumante¹³⁶. Estudos evidenciaram que a nicotina estimula a liberação de catecolamina, que atua na lipólise dos adipócitos, altera os níveis plasmáticos de ácido graxo livre e atua na reesterificação desse ácido no fígado, ocasionando hipertrigliceridemia e baixos níveis da fração antiaterogênica do colesterol (HDLc)¹³⁷.

Digestório

Úlcera péptica

As úlceras pépticas podem surgir do desequilíbrio de diversos mecanismos da fisiologia gástrica. A redução do fluxo sanguíneo na mucosa do estômago seria um desses fatores. Estudos experimentais em animais evidenciaram redução significativa deste fluxo após administração crônica de nicotina^{138,139}.

Outro fator que desencadeia a úlcera gástrica é a capacidade de restituição e regeneração dessa mucosa após uma lesão. A nicotina suprime a restituição e as células do epitélio do estômago não conseguem se espalhar nem migrar, para que a regeneração da lesão ocorra de maneira adequada¹⁴⁰.

O fator de crescimento epidérmico (FCE) potencializa os mecanismos de proteção e ajudam a manter a integridade da mucosa gástrica, a cicatrização das úlceras, reduz a secreção de ácidos, aumenta a secreção de bicarbonato e de muco, além de aumentar o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica¹⁴¹⁻¹⁴³. A saliva, por ser o local de maior fonte de produção do FCE, possui de 5 a 10 vezes mais concentração desse fator comparado aos encontrados no sangue e no suco gástrico¹⁴⁴. Foi demonstrado que a nicotina consegue reduzir os níveis de FCE na saliva, podendo estar relacionada à patogênese da úlcera péptica^{145,146}.

A prostaglandina tem por função a inibição da secreção de ácido gástrico, exercendo ação protetora da mucosa do estômago. Tanto a administração aguda quanto crônica de nicotina impactam negativamente a produção de prostaglandina E2, aumentando a suscetibilidade à ulceração no estômago¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

Reprodutor

A nicotina é uma substância aditiva e muito tóxica, tanto para o sistema reprodutivo masculino quanto feminino⁶².

Masculino

A nicotina impacta negativamente na fertilidade masculina e na qualidade da ereção, podendo causar impotência⁴.

Infertilidade

Ratos adultos que sofreram exposição pré-natal à nicotina tiveram diminuição dos níveis de testosterona¹⁵⁰.

Estudo experimental em ratos expostos à nicotina observou um efeito deletério, dose dependente, sobre as características dos espermatozoides, com aumento expressivo de anormalidade e redução significativa na sua contagem, além de impacto negativo na sua capacidade de fertilização¹⁵¹.

Disfunção erétil e Impotência

A ereção é mediada pelo sistema parassimpático. Estudos observaram que a

nicotina provoca um vasoespasma agudo das artérias penianas, que por sua vez altera o fluxo sanguíneo erétil, aumentando o tônus do SNS, que impacta negativamente na ereção¹⁵².

A variabilidade da frequência cardíaca também foi estudada em homens expostos agudamente à nicotina, com goma de nicotina e goma de placebo. O desfecho foi que, entre os expostos à nicotina, houve baixa variabilidade da frequência cardíaca, com diminuição da tumescência peniana medida pela pletismografia¹⁵².

Ratos submetidos a injeções de nicotina apresentaram redução nas taxas de monóxido de carbono endógeno e na síntese do óxido nítrico nos corpos cavernosos, sendo que a exposição à nicotina por maiores períodos resultou num efeito mais significativo¹⁵³.

Feminino

A exposição à nicotina causa alterações na fisiologia do corpo feminino, podendo causar inúmeras patologias⁴.

Menopausa precoce

A exposição das mulheres à nicotina ocasiona a redução dos níveis de estrogênio circulantes, altera a periodicidade normal do ciclo menstrual, além de causar a menopausa precoce¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

Osteoporose

A exposição à nicotina é também fator de risco para a osteoporose, pois essa substância

aumenta a apoptose dos osteoblastos, isto é, acelera a morte das células responsáveis pela síntese da parte orgânica da matriz óssea¹⁵⁷.

Acidente vascular cerebral isquêmico, nicotina e anticoncepcional oral

O estrogênio endógeno circulante, em particular o potente 17-estradiol (E2), ajudam na prevenção de doenças cerebrovasculares, como a isquemia cerebral, no período da pré-menopausa. Mulheres expostas à nicotina têm a proteção natural para a saúde cerebrovascular comprometida¹⁵⁸⁻¹⁶². A associação da exposição à nicotina e ao anticoncepcional oral, em estudo conduzido com ratas com ciclo menstrual normal, demonstrou elevação no risco para evento isquêmico do hipocampo. A nicotina por si só é danosa e fator de risco para eventos cerebrais isquêmicos em mulheres, mas que são potencializados quando da associação com anticoncepcionais orais¹⁶³.

Infertilidade

A nicotina parece ter efeito desregulador do sistema endócrino, afetando o sistema reprodutivo. A nicotina, cotinina, anabasina ou uma combinação dessas substâncias foram utilizadas em células em experimento in vitro, levando a inibição, dose dependente, da síntese celular de progesterona¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. A presença da nicotina e do seu metabólito metilado (M-nicotina) podem induzir um tipo de insuficiência lútea pela inibição da liberação de progesterona, provavelmente por meio de modulações no sistema de prostaglandina¹⁶⁷.

Gestação

A nicotina pode ser encontrada no muco do colo uterino das fumantes⁴.

Problemas na fertilização e nidação uterina do ovo são observados em mulheres expostas à nicotina, favorecendo a gravidez ectópica, por afetar a função do oviduto¹⁶⁸.

Quando a mulher fuma durante a gestação, a nicotina passa pelo cordão umbilical alcançando o líquido amniótico e o sangue fetal. Durante a lactação, a nicotina é eliminada no leite materno^{4,169}.

Estudos revelaram que a nicotina afeta o transporte de nutrientes nas microvilosidades placentárias, entre eles os aminoácidos, em grávidas fumantes comparada a grávidas não fumantes, impactando negativamente no crescimento fetal¹⁷⁰⁻¹⁷³. Níveis reduzidos desses aminoácidos foram observados no plasma fetal, plasma umbilical e vilosidades placentárias de grávidas fumantes¹⁷³. Estudo in vitro comprovou a inibição do transporte da arginina em placentas humanas¹⁷⁴.

Feto

A exposição intrauterina à nicotina possivelmente afeta as células ciliadas externas do ouvido, que influenciam a habilidade de linguagem, ocasionando baixo desempenho nas atividades que dependem das aptidões verbais¹⁷⁵.

A nicotina atravessa a placenta e se concentra no feto em níveis ligeiramente superiores aos

da mãe. A nicotina pode diminuir a perfusão placentária, levando à hipóxia do feto e acidose¹³⁶.

Os movimentos embrionários podem ser afetados pela nicotina, conforme observados em experimento com embriões de galinha, onde as baixas doses de nicotina induziram uma hiperatividade, enquanto que doses mais altas induziram a hipoatividade, impactando na embriogênese, na diferenciação e maturação dos órgãos embrionários¹⁷⁶.

Macacos Rhesus expostos, no útero, à nicotina, apresentaram redução no peso, volume e função pulmonar semelhantes aos observados em filhos de mães fumantes¹⁷⁷.

De recompensa cerebral do adulto

A dependência à nicotina é descrita como a persistência do comportamento de consumo

dessa substância, apesar dos danos à saúde, e pelo surgimento de sintomas de abstinência (irritabilidade, ansiedade, humor disfórico ou estado depressivo, dificuldade de concentração, insônia, aumento do apetite, ganho de peso, frequência cardíaca reduzida), após a redução ou interrupção abrupta da administração dessa potente substância psicoativa¹⁷⁸.

A dependência à nicotina decorre da adaptação neurobiológica à crônica exposição a essa substância¹⁷⁹⁻¹⁸⁴. Metade dos fumantes preenchem critérios diagnósticos para a dependência de nicotina¹⁸⁵. A presença, no último ano, de três ou mais critérios quer sejam biológicos ou cognitivos, fecham o diagnóstico para a dependência de nicotina (Quadro 3)¹⁸⁶.

QUADRO 3: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA DA CID-10¹⁸⁶

Presença de três ou mais dos seguintes sintomas em qualquer momento durante o ano anterior

Um desejo forte e compulsivo para consumir a substância, também denominado fissura ou craving

Dificuldades para controlar o comportamento de consumo de substâncias em termos de início, fim ou níveis de consumo

Estado de abstinência fisiológica quando o consumo é suspenso ou reduzido, evidenciado por: síndrome de abstinência característica; consumo da mesma substância (ou outra muito semelhante) com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência (reforço negativo)

Evidência de tolerância, segundo a qual há necessidade de doses crescentes da substância psicoativa para se obterem os efeitos anteriormente produzidos com doses inferiores

Presença de três ou mais dos seguintes sintomas em qualquer momento durante o ano anterior

Abandono progressivo de outros prazeres ou interesses em função do consumo de substâncias psicoativas, aumento do tempo empregado em conseguir ou consumir a substância (fumando um cigarro depois do outro) ou recuperar-se de outros efeitos, também denominado estreitamento do repertório

Síndrome de dependência (adição), ou seja, a persistência do consumo de substâncias apesar de provas evidentes de consequências manifestamente prejudiciais, tais como traqueostomia em decorrência de câncer de laringe pelo uso do tabaco, humor deprimido ou perturbação das funções cognitivas relacionadas à substância. Devem ser feitos esforços para determinar se o consumidor estava realmente, ou poderia estar, consciente da natureza e da gravidade do dano

Entretanto, sabemos que nem toda forma de uso da nicotina desencadeia a adicção. O tratamento da cessação do tabagismo com a terapia de reposição de nicotina (TRN), preconizado pelos consensos, não representa risco sendo facilmente descontinuado pelos seus usuários^{187,188}.

A nicotina é liberada de forma extremamente eficaz por meio do fumo do tabaco queimado. Presente na corrente primária da fumaça do cigarro, a nicotina é rapidamente absorvida pelos pulmões, podendo atingir o cérebro em apenas sete segundos. Essa substância psicoativa age nos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), estimulando a liberação de vários neurotransmissores em todo o cérebro, em especial a dopamina que, quando liberada na área tegmental ventral, causa uma grande sensação de prazer⁵¹.

A nicotina estimula também outros receptores de acetilcolina localizados em terminais glutamatérgicos, responsáveis pela liberação do glutamato, um neurotransmissor excitatório, que aumenta a liberação de

dopamina no núcleo accumbens e no córtex frontal, aumentando a sensação de prazer¹⁸⁹⁻¹⁹⁴.

A nicotina é tão potente que também excita o receptor específico nAChRs em terminais de liberação do ácido gama-aminobutírico (GABA) elevando suas concentrações^{193,195}. O GABA é um neurotransmissor que consegue inibir todos os sistemas cerebrais, até mesmo o sistema de recompensa. Desta forma, durante a tragada, o fumante, com o bloqueio do sistema GABA pela nicotina, experimenta uma potente e duradoura sensação de satisfação.

A rápida dessensibilização de nAChRs no neurônio GABA e as concentrações elevadas de nicotina necessárias para que ocorra a dessensibilização desse receptor no neurônio glutamato resulta em um aumento nos níveis de dopamina potencializando o prazer^{193,195}.

Por intermédio do reforço positivo da recompensa, vivenciado ao fumar, cria-se uma memória específica e essas sensações agradáveis motivam o desejo de repetição, favorecendo a instalação da dependência à nicotina¹⁹⁶.

Portanto, a dependência à nicotina envolve vários sistemas transmissores cerebrais que, respondendo aos efeitos de recompensa da nicotina e as neuroadaptações que se seguem à exposição repetida e prolongada à nicotina, levam à instalação da dependência e aos sintomas desagradáveis que ocorrem da redução ou da ausência dessa substância¹⁹⁷⁻²⁰⁶.

De recompensa cerebral do adolescente

A nicotina, uma substância tanto psicoativa quanto adictiva, atua diretamente nas áreas do cérebro que envolvem o processamento emocional e cognitivo. A precoce exposição à nicotina pode perturbar o curso normal de maturação do cérebro e ter consequências duradouras para a capacidade cognitiva, saúde mental e até mesmo da personalidade²⁰⁷⁻²¹¹.

Estudos observaram que mesmo uma exposição limitada à nicotina durante a adolescência pode produzir uma mudança duradoura no cérebro do adolescente desencadeando a dependência^{212,213}. Estudos conduzidos durante a adolescência de animais verificaram também que a presença de nicotina desencadeia alterações neuroquímicas cerebrais distintas das observadas em animais adultos^{214,215}, bem como um aumento da sensibilidade aos efeitos de recompensa da nicotina^{214,216,217}.

A maioria dos fumantes adultos (90%) começou a fumar na adolescência. A idade do uso do primeiro cigarro é um determinante

crítico da dependência à nicotina, onde aqueles que experimentaram qualquer produto derivado do tabaco no início da adolescência tiveram maior dificuldade na cessação^{218,219}.

Estudo conduzido em ratos adolescentes evidenciou que nas baixas doses de nicotina ocorria um efeito reforçador para o uso e que, nas altas doses, havia menos efeito aversivo ao uso quando comparado aos ratos adultos²²⁰. Apenas com o uso de dois cigarros por semana já surgem sintomas de dependência à nicotina, corroborando que adolescentes podem ser particularmente vulneráveis ao desenvolvimento da dependência²¹³.

A instalação tão rápida da dependência à nicotina em jovens ocorre pela alta afinidade das subunidades alfa 4 e beta 2 dos nAChRs que desencadeiam a up-regulation, no lobo pré-frontal, logo após a exposição à nicotina. O lobo pré-frontal, responsável pelo desempenho da atenção, capacidade de julgamento e tomada de decisão, planejamento e também pela formação da personalidade, quando sob interferência da nicotina que age na subunidade beta 2 do nAChRs, pode implicar no funcionamento e na maturação dessa importante área cerebral²²¹.

À medida que o número de receptores aumenta, os adolescentes precisam de mais nicotina para obter a mesma sensação de prazer²²². Concomitantemente ao aumento dos receptores nicotínicos, observa-se também a aceleração da transmissão sináptica GABAérgica estimulada pela presença da nicotina, acelerando a transmissão dessa substância psicoativa²²³.

A adolescência é marcada por uma profunda reorganização das regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas e executivas de forma madura, em particular nas regiões de tomada de decisão, como o córtex pré-frontal²²⁴, que são atribuídas em parte à maturação do sistema dopaminérgico²²⁵. Áreas cerebrais incumbidas do processamento das recompensas, da regulação da emoção e do comportamento manifesto pelo interesse, ânimo e encorajamento também estão em desenvolvimento²²⁶.

A repetida exposição do córtex pré-frontal medial à nicotina altera, de forma permanente, a estrutura dos seus neurônios ocasionando impacto nas suas funções cognitivas. A recaída ocasiona um novo impacto cerebral de nicotina nos nAChRs, reativando todo o sistema de recompensa, reinstalando a dependência^{227,228}. A falta de maturidade no controle cognitivo em adolescentes os torna também mais suscetíveis à publicidade e à pressão social dos pares²²⁹.

Câncer

Estudos experimentais, embora com limitações na replicabilidade, fazem alusão de que a exposição humana à nicotina poderia desencadear câncer²³⁰⁻²³⁵. Receptores nicotínicos são encontrados não apenas no cérebro, mas também em outras partes do corpo, isto é, nos músculos, pulmões, endotélios, rins e pele. Esses receptores desencadeiam uma série de vias celulares envolvidas na carcinogênese²³⁶⁻²³⁸. Entretanto,

faltam evidências para que essa hipótese seja confirmada em humanos²³⁰⁻²³⁵.

Por outro lado, vários estudos em animais experimentais não indicaram que a nicotina por si só é carcinogênica. Esses estudos foram conduzidos com a exposição à nicotina pelas vias inalatórias, exposição fetal e por meio do leite materno²³⁹⁻²⁴². A única exceção observada foi o relato de sarcomas no músculo ou útero de camundongas expostas à nicotina²⁴³.

Evidências sugerem que a nicotina pode promover metástases em decorrência do estímulo à mobilidade celular e migração, perda de adesão e indução da transição de uma célula epitelial bem diferenciada para um carcinoma altamente invasivo, via transição epitelial mesenquimal^{233,235,237}.

A sobrevivência e a metástase do câncer dependem da angiogênese. A angiogênese foi demonstrada em inúmeras células tumorais (mama, cólon e pulmão), que foram implantadas na membrana corioalantóide de frango e outros sistemas^{244,245}. A nicotina tem capacidade de estimular vários mecanismos na promoção da angiogênese, promovendo a migração de células endoteliais, proliferação, sobrevivência e formação de tubo^{237,246}.

In vitro, as doses mais baixas de nicotina induzem a proliferação de células endoteliais, enquanto doses mais altas induzem a citotoxicidade²⁴⁷. Uma pesquisa com células in vitro observou que a nicotina aumentou o crescimento de células cancerígenas pulmonares²⁴⁸.

Uma série de estudos foi conduzida com o objetivo de determinar se a nicotina promoveria a carcinogênese induzida pela nitrosamina NNK [4-(metilnitiosoamino) 1-(3-piridil)-1-butano], sem obter sucesso quanto ao nexo causal²⁴⁹.

Por outro lado, a NNK está classificada desde 2012, pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (Iarc do inglês, International Agency for Research on Cancer), como agente carcinógeno do grupo 1, por causar câncer na cavidade oral²⁵⁰. A nitrosamina NNN (N-Nitrosonornicotina) também está relacionada com o mesmo tipo de câncer causado pela NNK^{251,252}.

Portanto, a relação entre o nexo de causalidade entre câncer e nicotina e as nitrosaminas específicas do tabaco (NNK e NNN) ainda são controversas²⁷.

Entretanto, recentemente foi descoberto que o uso de ácido benzoico na preparação do sal de nicotina pode levar à formação de benzeno no vapor dos DEFs¹⁶. O benzeno está classificado no grupo 1 pela Iarc, ou seja, não há nível seguro de exposição por ser uma substância sabidamente conhecida pelo seu nexo de causalidade com Leucemia e Linfoma em humanos²⁵¹.

Desta forma, faz-se necessário que os danos à saúde, entre eles o câncer, causados pelas novas formas de apresentação da nicotina continuem sendo estudados.

Um Grupo Consultivo composto por 29 cientistas, representantes de 18 países,

recomendou à Iarc alta prioridade na revisão de estudos sobre DEFs e nicotina para que sejam incluídos nas monografias do período de 2020 à 2024. Essas revisões se fazem urgentes para que saibamos a classificação atual da relação da nicotina e carcinogenicidade, baseada nas evidências científicas²⁵³.

Doença da Mão Verde ou Doença da Folha Verde do Tabaco

A doença da folha verde do tabaco ou da mão verde é característica de agricultores que trabalham com o cultivo do tabaco, e em especial durante a fase da colheita dessa planta²⁵⁴. O Brasil é o terceiro maior produtor de tabaco no mundo e o maior exportador global de folhas de tabaco²⁵⁵. Cento e trinta e sete mil famílias dependem do cultivo do tabaco nos três estados do sul brasileiro²⁵⁶.

A toxicidade causada pela nicotina depende da quantidade, duração, frequência da dose, via de exposição, formulação do produto de nicotina e variabilidade interpessoal²⁷.

Essa doença é manifestada por um quadro de intoxicação aguda à nicotina, decorrente da absorção dérmica desta substância presente nas folhas úmidas de tabaco. O quadro clínico é composto pela presença de sintomas como náuseas, vômitos, tontura, fraqueza e cefaleia. Na continuidade da exposição à nicotina observamos a presença da síndrome colinérgica, que inclui diarreia, sialorreia, aumento das secreções respiratórias, alterações dos níveis de pressão arterial

sistêmica e bradicardia. Nas intoxicações graves podemos observar convulsões e até depressão respiratória que pode culminar com a parada respiratória e morte^{254,257,258}.

O diagnóstico é feito pela história de exposição ocupacional durante a colheita da folha do tabaco, presença dos sintomas e confirmação por meio dos elevados níveis de nicotina e cotinina^{254,259}.

A prevenção é possível por meio do uso de equipamentos de proteção individual tais como, roupas impermeáveis, luvas de borracha, lavagem das mãos durante o trabalho e a flexibilidade nos turnos de trabalho, evitando a colheita imediatamente após a chuva^{259,260}.

Uso terapêutico da nicotina

A nicotina é muito usada como inseticida botânico. Sua ação provoca, quase imediatamente após a aplicação, a hiperexcitação do sistema nervoso do inseto, causando redução ou paralisação da sua capacidade de se alimentar, levando a sua morte. Entretanto, ela é tóxica para os mamíferos. Mais estudos são necessários para comprovar a sua eficácia, os danos secundários e a toxicidade crônica desta substância²⁶¹.

Até a presente data, estudos que investigam o uso da nicotina com finalidade terapêutica em humanos são limitados, exceto para o tratamento do tabagismo com as terapias de reposição de nicotina (TRN). Devido à dificuldade em se estabelecer a dose que desencadeará um quadro de intoxicação nicotínica, os desfechos

mais comumente relatados são sobre os efeitos adversos dessa substância.

Tratamento da dependência à nicotina

Desde 1984, a TRN é a escolha mais utilizada, em nível mundial, no tratamento do fumante (evidência A)¹⁷⁸.

Disponível em diversas apresentações (adesivos, gomas/pastilhas, spray e inaladores) é recomendado como tratamento de primeira linha para a cessação do tabagismo, por sua comprovada segurança e efetividade²⁶²⁻²⁶⁴.

As TRN entregam nicotina de forma lenta e contínua (adesivos) ou de forma rápida e quase instantânea (gomas/pastilhas, spray e inaladores), evitando ou reduzindo a fissura e os sintomas desagradáveis da síndrome de abstinência¹⁷⁸.

O uso de qualquer forma de apresentação da TRN eleva a chance de cessação do tabagismo comparado ao placebo. Porém, a combinação da TRN de liberação lenta com a rápida eleva ainda mais as taxas de sucesso. Devem ser sempre utilizadas em associação com a Terapia Cognitivo Comportamental¹⁷⁸.

Adesivos, gomas e pastilhas fazem parte dos medicamentos disponíveis no Brasil, liberados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento da cessação do tabagismo²⁶⁴.

Colite ulcerativa

O uso de adesivos ou enemas de nicotina não são recomendados no tratamento da colite ulcerativa devido a alta frequência observada de efeitos adversos^{265,266}.

Doença de Parkinson

Estudos observaram a menor incidência entre Doença de Parkinson (DP) em usuários de tabaco, embora possivelmente existam outros fatores para essa associação, além da exposição ao fumo e à nicotina^{267,268}.

A hipótese de que a nicotina, uma substância estimulante dos nAChRs, teria efeitos benéficos esporádicos e genéticos em algumas formas da DP levou a estudos experimentais com moscas. A nicotina apresentou um efeito protetor moderado na sobrevivência dos neurônios dopaminérgicos da *Drosophila melanogaster* que, se tornou mais evidente à medida que as moscas envelheceram. Esses dados preliminares sugerem que a nicotina pode ser uma possibilidade terapêutica futura no desenvolvimento de novos tratamentos para a DP²⁶⁷.

Outros estudos observaram também que a nicotina teria uma ação protetora contra o dano da via nigroestriatal. Essa via é muito importante na atividade motora somática ou voluntária, responsável pelo controle dos músculos esqueléticos e dos movimentos voluntários²⁶⁹.

Estudos em primatas não humanos demonstraram que a nicotina atenua as discinesias induzidas por L-dopa, um efeito colateral debilitante que se desenvolve na maioria dos pacientes com DP em tratamento com esse medicamento²⁶⁹. Embora estudos em humanos com uso de adesivos de nicotina, não foi observado um impacto positivo no retardo da progressão clínica da DP^{268,270}.

Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é responsável por 70% de todos os casos de demência. Na DA observa-se várias alterações na estrutura do cérebro impactando o seu funcionamento. As mais frequentes, consistem no acúmulo de peptídeo β amilóide em placas extracelulares, depósitos intracelulares de proteína tau²⁷¹⁻²⁷⁴, perda neuronal e sináptica, perda maciça de substância branca do cérebro e uma redução específica de neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal e de sinapses²⁷⁵⁻²⁷⁹.

Os neurônios colinérgicos enviam suas longas projeções para o neocórtex e hipocampo^{280,281}. Esses neurônios são responsáveis pela memória de longo prazo e pelo processo de atenção²⁸²⁻²⁸⁵.

A acetilcolina, um neurotransmissor do sistema colinérgico, encontrada em quase todo sistema nervoso autônomo e algumas áreas cerebrais, tem a capacidade de se ligar aos receptores nicotínicos de acetilcolina e aos receptores muscarínicos de acetilcolina. Esses dois receptores têm por função a regulação

dos processos cognitivos, que encontram-se afetados na DA²⁸⁶⁻²⁸⁸. Essa interação levou a hipótese colinérgica dos distúrbios geriátricos, entre eles a DA^{289,290}.

Entretanto, a revisão sistemática da Cochrane concluiu que em decorrência da baixa qualidade dos estudos não foi possível qualquer síntese dos resultados entre os estudos selecionados. Foi possível concluir que a nicotina não causou nenhuma melhora na DA, mas esteve relacionada com a produção de danos. Desta forma, não há evidência de que a nicotina seja um tratamento útil para a DA²⁹¹.

Covid-19

Um estudo francês sugeriu que fumantes diários teriam muito menos probabilidade de desenvolver uma infecção sintomática ou grave pelo Sars-CoV-2, patógeno da Covid-19, em comparação com a população em geral²⁹². Em seguida, outro estudo, também da França, sugeriu um efeito protetor da nicotina contra o Sars-Cov-2²⁹³. Essas afirmações causaram grande preocupação entre os responsáveis pela agência nacional de saúde francesa e várias críticas foram feitas quanto à metodologia da pesquisa e pela ausência de revisão por pares (peer-review). Descobriu-se em poucos dias que um dos autores teve no passado conflito de interesse com a indústria do tabaco. O que sabemos é que fumantes têm um desfecho mais grave para Covid-19²⁹⁴.

Exceto no tratamento da cessação do tabagismo, até a presente data, não há evidências científicas de que a nicotina tenha eficácia ou efetividade comprovada para o tratamento de doenças neurológicas degenerativas como a doença de Parkinson ou doença de Alzheimer, nem para a colite ulcerativa ou Covid-19.



Com base em todo o levantamento aqui apresentado sobre os danos à saúde relacionados exclusivamente à nicotina e levando-se em consideração o cenário mundial, mais especificamente o cenário brasileiro, recomendamos:

- 01** *Fomentos e investimentos para o Laboratório de Tabaco e derivados (LATAB), inaugurado em 2012. O LATAB, que se encontra completamente equipado, poderia desenvolver pesquisas sobre os produtos derivados do tabaco; conferir informações fornecidas pela indústria do tabaco para a manutenção de seus produtos no mercado; investigar a composição dos produtos derivados do tabaco comercializados ilicitamente no território nacional.*
- 02** *Realização de campanhas de informação para os profissionais da saúde e da educação, além da população em geral, em particular os adolescentes e adultos jovens, sobre os riscos à saúde da experimentação ou uso dos novos produtos contendo sais de nicotina e nicotina sintética.*
- 03** *Reforço das ações conjuntas entre a Anvisa, Receita Federal e Polícia Federal para coibir o comércio ilícito, a propaganda e a publicidade de DEFs por meios eletrônicos de comunicação, mídias sociais, e até com entregas via delivery.*
- 04** *Manutenção da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa nº 46 de 2009, para que as atuais e futuras gerações sejam preservadas de terem acesso aos cigarros eletrônicos e ao tabaco aquecido, bem como os fumantes*

1. Baxendale IR, Brusotti G, Matsuoka M, Ley SV. Synthesis of nornicotine, nicotine and other functionalised derivatives using solid-supported reagents and scavengers. *J Chem Soc Perkin Trans.* 2002;2002(2):143–54.
2. Domino EF, Hornbach E, Demana T. The nicotine content of common vegetables. *N Engl J Med.* 1993;329(6):437.
3. Zhang H, Pang Y, Luo Y, Li X, Chen H, Han S, et al. Enantiomeric composition of nicotine in tobacco leaf, cigarette, smokeless tobacco, and e-liquid by normal phase high-performance liquid chromatography. *Chirality.* julho de 2018;30(7):923–31.
4. Rosemberg J, Arruda AM, Moraes MA. Nicotina: droga universal [Internet]. São Paulo: Secretaria da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica; 2003. 178 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//nicotina-droga-universal.pdf>
5. Collins W, Hawks S. Principles of flue-cured tobacco production. Raleigh (NC): HarperCollins Publishers; 1993.
6. Sun B, Tian YX, Zhang F, Chen Q, Zhang Y, Luo Y et al. Variations of alkaloid accumulation and gene transcription in *Nicotiana tabacum*. *Biomolecules.* 2018;8(4):114.
7. Tso TC. Production, physiology, and biochemistry of tobacco plant. Beltsville (MD): Ideals; 1990.
8. Chaplin JF, Burk L. Agronomic, chemical, and smoke characteristics of flue-cured tobacco lines with different levels of total alkaloids 1. *Agron J.* 1984;76(1):133–6.
9. Chaplin JF, Burk L. Genetic approaches to varying chemical constituents in tobacco and smoke. *Beitr Tabakforsch.* 1977;9(2):102–6.
10. Centre for Disease Control Office on Smoking and Health. Smoking and Tobacco Use; Electronic Cigarettes. E-cigarette, or Vaping, Products Visual Dictionary pdf icon [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [citado 14 de setembro de 2021]. Disponível em: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/ecigarette-or-vaping-products-visual-dictionary-508.pdf
11. Stevenson T, Proctor RN. The SECRET and SOUL of Marlboro. *Am J Public Health.* julho de 2008;98(7):1184–94.
12. Harvanko AM, Havel CM, Jacob P, Benowitz NL. Characterization of Nicotine Salts in 23 Electronic Cigarette Refill Liquids. *Nicotine Tob Res.* 10 de dezembro de 2019;22(7):1239–43.
13. Meehan-Atrash J, Duell AK, McWhirter KJ, Luo W, Peyton DH, Strongin RM. Free-base nicotine is nearly absent in aerosol from IQOS heat-not-burn devices, as determined by ¹H NMR spectroscopy. *Chem Res Toxicol.* 2019;32(6):974–6.
14. Salman R, Talih S, El-Hage R, Karaoghlanian N, El-Hellani A, Saliba NA et al. Free-base and total nicotine, reactive oxygen species, and carbonyl emissions from IQOS, a heated tobacco product. *Nicotine Tob Res.* 2019;21(9):1285–8.
15. Juul E-Cigarettes: Fueling A Youth Epidemic [Internet]. Campaign for Tobacco-Free Kids. 2018 [citado 10 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.tobaccofreekids.org/what-we-do/industry-watch/e-cigarettes>
16. Pankow JF, Kim K, McWhirter KJ, Luo W, Escobedo JO, Strongin RM et al. Benzene formation in electronic cigarettes. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173055.
17. Tobacco BA. Manufacture of nicotine. 1964. Bates range: 100048807–8. Available: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/lgy0212>.
18. Jordt S-E. Synthetic nicotine has arrived. *Tob Control.* 7 de setembro de 2021;tobaccocontrol-2021-056626.
19. Zhang X, Gong ZH, Nordberg A. Effects of chronic treatment with (+)- and (-)-nicotine on nicotinic acetylcholine receptors and N-methyl-D-aspartate receptors in rat brain. *Brain Res.* 25 de abril de 1994;644(1):32–9.
20. Ikushima S, Muramatsu I, Sakakibara Y, Yokotani K, Fujiwara M. The effects of d-nicotine and l-isomer on nicotinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* agosto de 1982;222(2):463–70.

- 21.** Saareks V, Mucha I, Sievi E, Vapaatalo H, Riutta A. Nicotine stereoisomers and cotinine stimulate prostaglandin E2 but inhibit thromboxane B2 and leukotriene E4 synthesis in whole blood. *Eur J Pharmacol.* 17 de julho de 1998;353(1):87–92.
- 22.** Hellinghausen G, Lee JT, Weatherly CA, Lopez DA, Armstrong DW. Evaluation of nicotine in tobacco-free-nicotine commercial products. *Drug Test Anal.* junho de 2017;9(6):944–8.
- 23.** Specific nicotine isomers ratios could potentially offer nicotine use at Satisfying but Non-Addictive levels as revealed by next generation Labs CEO Vincent Schuman: CISION PRWeb, 2017. Available: <https://www.prweb.com/releases/2017/11/prweb14911138.htm>.
- 24.** Brasil. Lei no 9.294, de 15 de Julho de 1996. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 15 de julho de 1996. [Internet]. [citado 22 de março de 2017]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9294.htm
- 25.** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 46, de 28 de agosto de 2009. Proíbe a comercialização, importação e propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos com cigarro eletrônico.
- 26.** Clearing the Smoke: Assessing the Science Base for Tobacco Harm Reduction [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2001 [citado 17 de agosto de 2021]. Disponível em: <http://www.nap.edu/catalog/10029>
- 27.** U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General, 2014 [Internet]. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014 [citado 13 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/>
- 28.** Gourlay SG, Benowitz NL. Arteriovenous differences in plasma concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray, and intravenous nicotine*. *Clin Pharmacol Ther.* outubro de 1997;62(4):453–63.
- 29.** Henningfield J. Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug and Alcohol Dependence.* junho de 1993;33(1):23–9.
- 30.** Dahlström A, Lundell B, Curvall M, Thapper L. Nicotine and Cotinine Concentrations in the Nursing Mother and Her Infant. *Acta Paediatrica.* fevereiro de 1990;79(2):142–7.
- 31.** Cr B, Mj M, J L, Ce A, B S, Ac C, et al. Effect of smoking history on [3H]nicotine binding in human postmortem brain. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* [Internet]. julho de 1997 [citado 17 de agosto de 2021];282(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9223534/>
- 32.** Dc P, Mi D-G, Ca S, Kj K. Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* [Internet]. junho de 1999 [citado 17 de agosto de 2021];289(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10336551/>
- 33.** Dempsey DA, Benowitz NL. Risks and Benefits of Nicotine to Aid Smoking Cessation in Pregnancy: Drug Safety. 2001;24(4):277–322.
- 34.** Cashman JR, Park SB, Yang ZC, Wrighton SA, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism of nicotine by human liver microsomes: stereoselective formation of trans-nicotine N'-oxide. *Chem Res Toxicol.* setembro de 1992;5(5):639–46.
- 35.** Park SB, Jacob P, Benowitz NL, Cashman JR. Stereoselective metabolism of (S)-(-)-nicotine in humans: Formation of trans-(S)-(-)-nicotine N'-oxide. *Chem Res Toxicol.* novembro de 1993;6(6):880–8.
- 36.** Benowitz NL, Jacob P. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Ther.* novembro de 1994;56(5):483–93.
- 37.** Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. In: Henningfield JE, London ED, Pogun S, organizadores. *Nicotine Psychopharmacology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009 [citado 17 de agosto de 2021]. p. 29–60. (Hofmann FB. Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 192). Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-69248-5_2

38. Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P III, Jones RT. Cotinine disposition and effects. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:604-11.
39. Djordjevic MV, Gay SL, Bush LP, Chaplin JF. Tobacco-specific nitrosamine accumulation and distribution in flue-cured tobacco alkaloid isolines. *J Agric Food Chem*. 1989;37(3):752-6.
40. Carpenter CM, Wayne GF, Connolly GN. Designing cigarettes for women: new findings from the tobacco industry documents. *Addiction*. 2005;100(6):837-51.
41. Henningfield JE, Keenan RM. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1993;61(5):743-50.
42. de Wit H, Zacny J. Abuse Potential of Nicotine Replacement Therapies: CNS Drugs. dezembro de 1995;4(6):456-68.
43. Stitzer ML, de Wit H. Abuse liability of nicotine. In: Benowitz NL, editor. *Nicotine Safety and Toxicity*. New York: Oxford University Press; 1998. pp. 119-31.
44. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Coleman RE. Arterial nicotine kinetics during cigarette smoking and intravenous nicotine administration: implications for addiction. *Drug and Alcohol Dependence*. 1999;56(2):99-107.
45. Goshman LM. *Clinical toxicology of commercial products*, 5th ed. By R. E. Gosselin, R. P. Smith, and H. C. Hodge. Williams and Wilkins, 1987.
46. Arena JM. *Poisoning: Toxicology, symptoms, treatments*. 4th edition. Springfield, Ill: Thomas; 1979. 827 p.
47. Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives of Toxicology*. 2014;88(1):5.
48. Kamboj A, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Smith GA. Pediatric Exposure to E-Cigarettes, Nicotine, and Tobacco Products in the United States. *Pediatrics*. 9 de maio de 2016;e20160041.
49. Wernsman E. Time and site of nicotine conversion in tobacco. *Tob Sci*. 1968;12:226-8.
50. Saitoh F, Noma M, Kawashima N. The alkaloid contents of sixty *Nicotiana* species. *Phytochemistry*. 1985;24(3):477-80.
51. Maisto SA, Galizio M, Connors GJ, editors. *Drug use and abuse*. Seventh edition. Belmont (CA): Cengage Learning; 2014.
52. Douglas C. Tobacco manufacturers manipulate nicotine content of cigarettes to cause and sustain addiction. *Tobacco: the growing epidemic*. Berlin: Springer; 2000:209-11.
53. Leffingwell JC. *Tobacco, production, chemistry and technology*. Oxford: Blackwell; 1999.
54. *Brambles Australia Ltd (Brambles) v British American Tobacco Australia Services Ltd (BATAS)*. 2007. Bates No.: proctorr20071203b (<https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/tmyg0225>, accessed 18 March 2020).
55. Henningfield JE, Radzius A, Cone EJ. Estimation of available nicotine content of six smokeless tobacco products. *Tob Control*. 1995;4(1):57.
56. Teague CE Jr. Modification of tobacco stem materials by treatment with ammonia and other substances. Winston-Salem (NC): RJ Reynolds; 1954. Bates no. 504175083-5084 ([http:// legacy.library.ucsf.edu/tid/gpt58d00](http://legacy.library.ucsf.edu/tid/gpt58d00), accessed 17 August 2021).
57. Pankow JF, Mader BT, Isabelle LM, Luo W, Pavlick A, Liang C. Conversion of nicotine in tobacco smoke to its volatile and available free-base form through the action of gaseous ammonia. *Environ Sci Technol*. 1997;31(8):2428-33.
58. Seligman R. The use of alkalis to improve smoke flavor. Philip Morris. 1965. Bates no. 2026351158-2026351163 (<https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/tfpv0109>, accessed 17 August 2021).
59. Armitage AK, Dixon M, Frost BE, Mariner DC, Sinclair NM. The effect of tobacco blend additives on the retention of nicotine and solanesol in the human respiratory tract and on subsequent plasma nicotine concentrations during cigarette smoking. *Chem Res Toxicol*. 2004;17(4):537-44.

60. Henningfield JE, Fant RV, Radzius A, Frost S. Nicotine concentration, smoke pH and whole tobacco aqueous pH of some cigar brands and types popular in the United States. *Nicotine Tob Res.* 1999;1(2):163–8.
61. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Addictiveness and attractiveness of tobacco additives. Brussels: European Commission, Directorate-General for Health and Consumers; 2010 (https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_029.pdf, accessed 16 August 2021).
62. World Health Organization. WHO study group on tobacco product regulation: Report on the scientific basis of tobacco product regulation: eighth report of a WHO study group [Internet]. Geneva; 2021 maio [citado 6 de agosto de 2021]. (WHO Technical Report Series 1029). Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240022720>
63. Keithly L, Ferris Wayne G, Cullen DM, Connolly GN. Industry research on the use and effects of levulinic acid: a case study in cigarette additives. *Nicotine Tob Res.* 2005;7(5):761–71.
64. Levulinic acid. RJ Reynolds Collection. 1991. Bates No.: 512203269–512203295 (<https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=rymk0089>, accessed 5 April 2020).
65. Kobashi Y, Sakaguchi S. The influence of inorganic salts on the combustion of cigarette and on the transfer of nicotine on to smoke. *Agric Biol Chem.* 1961;25(3):200–5.
66. van Amsterdam J, Sleijffers A, van Spiegel P, Blom R, Witte M, van de Kassteele J et al. Effect of ammonia in cigarette tobacco on nicotine absorption in human smokers. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(12):3025–30.
67. Meyer L. Lactic acid sprayed cellulose acetate filters. 1963, Bates No.: 1003105149–1003105150 (<https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/qjwd0107>, accessed 5 April 2020).
68. Morris P. Citric acid. 1989. Bates No.: 2028670128–2028670129 (<https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=nzfm0111>, accessed 5 April 2020).
69. Winterson WD, Cochran TD, Holland TC, Torrence KM, Rinehart S, Scott GR. Method of making pouched tobacco product. US Patent no. US 7,980,251 B2; 2011.
70. JD Backhurst. The effects of ameliorants on the smoke from Burley tobacco. 1968. Bates No.: 302075334–302075350 (<https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=jnvj0189>, accessed 5 April 2020).
71. Cipriano JJ, Kounnas CN, Spielberg HL. Manipulation of nicotine delivery by addition of acids to filler. 1979. Bates No.: 3990037328–3990037339 <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=kpxp0180>.
72. Cipriano JJ, Kounnas CN, Spielberg HL. Manipulation of nicotine delivery by addition of acids to filler. 1979. Bates No.: 3990037328–3990037339 <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=kpxp0180>.
73. Ammonia Solution, Ammonia, Anhydrous: Lung Damaging Agent | NIOSH | CDC [Internet]. 2021 [citado 18 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.cdc.gov/niosh/ershdb/emergencyresponsecard_29750013.html
74. CDC - Benzoic acid - International Chemical Safety Cards - NIOSH [Internet]. [citado 18 de agosto de 2021]. Disponível em: <http://medbox.iab.me/modules/en-cdc/www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0103.html>
75. New Jersey Department of Health. Right to know hazardous substance fact sheet: Benzoic acid. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2009 [Internet]. Disponível em: <https://www.nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/0209.pdf>
76. Hazard Communication for Disinfectants Used Against Viruses | NIOSH | CDC [Internet]. 2020 [citado 18 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/disinfectant/default.html>
77. CDC - NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards - Formic acid [Internet]. [citado 18 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0296.html>
78. PubChem. National Center for Biotechnology Information: Lauric acid [Internet]. [citado 18 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3893>
79. ThermoFisherScientific. Safety Data Sheet: Levulinic acid [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.fishersci.se/chemicalProductData_uk/weracs?itemCode=10607943&lang=EN

- 80.** Sigma-Aldrich. Material Safety Data Sheet. Pyruvic acid [Internet]. 2014 [citado 18 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://fscimage.fishersci.com/msds/53170.htm>
- 81.** International Chemical Safety Cards (WHO/IPCS/ILO) | CDC/NIOSH: Sorbic acid [Internet]. [citado 20 de agosto de 2021]. Disponível em: <http://niosh.dnaci.h.com/nioshdb/ipcsneng/NENG1284.htm>
- 82.** CDC - Tartaric acid - International Chemical Safety Cards - NIOSH [Internet]. [citado 20 de agosto de 2021]. Disponível em: <http://medbox.iab.me/modules/en-cdc/www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0772.html>
- 83.** New Jersey Department of Health. Right to know hazardous substance fact sheet: Calcium carbonate. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2015 [Internet]. Disponível em: <https://www.nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/4001.pdf>
- 84.** New Jersey Department of Health. Right to know hazardous substance fact sheet: Ethanolamines. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2002 [Internet]. Disponível em: <https://www.nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/0835.pdf>
- 85.** IMC. Material Safety Data Sheet DAP—Diammonium phosphate [Internet]. Disponível em: http://chickpea.ucdavis.edu/files/1715/3194/6697/DAP_MSDS.pdf
- 86.** New Jersey Department of Health. Right to know hazardous substance fact sheet: Magnesium nitrate. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2010 [Internet]. Disponível em: <https://www.nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/1143.pdf>
- 87.** ThermoFisherScientific. Safety Data Sheet: Urea [Internet]. 2015. Disponível em: https://chemoventory.tcc.fl.edu/chemoventory/msds/57-13-6_Urea_176.pdf
- 88.** Armitage A, Dollery C, Houseman T, Kohner E, Lewis P, Turner D. Absorption of nicotine by man during cigar smoking. *Br J Pharmacol.* 1977;59(3):493P.
- 89.** Gholap VV, Kosmider L, Golshahi L, Halquist MS. Nicotine forms: Why and how do they matter in nicotine delivery from electronic cigarettes? *Expert Opin Drug Delivery.* 2020;1-10.
- 90.** Duell AK, Pankow JF, Peyton DH. Free-base nicotine determination in electronic cigarette liquids by ¹H NMR spectroscopy. *Chem Res Toxicol.* 2018;31(6):431-4.
- 91.** Kosmider L, Spindle TR, Gawron M, Sobczak A, Goniewicz ML. Nicotine emissions from electronic cigarettes: Individual and interactive effects of propylene glycol to vegetable glycerin composition and device power output. *Food Chem Toxicol.* 2018;115:302-5.
- 92.** Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control.* 2010;19(1):87-8.
- 93.** Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(1):267-70.
- 94.** Dawkins L, Corcoran O. Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. *Psychopharmacology.* 2014;231(2):401-7.
- 95.** Dawkins L, Kimber C, Puwanesarasa Y, Soar K. First- versus second-generation electronic cigarettes: predictors of choice and effects on urge to smoke and withdrawal symptoms. *Addiction.* 2015;110(4):669-77.
- 96.** Solingapuram Sai KK, Zuo Y, Rose JE, Garg PK, Garg S, Nazih R et al. Rapid brain nicotine uptake from electronic cigarettes. *J Nuclear Med.* 2019;10:2967.
- 97.** Baldassarri SR, Hillmer AT, Anderson JM, Jatlow P, Nabulsi N, Labaree D et al. Use of electronic cigarettes leads to significant beta2-nicotinic acetylcholine receptor occupancy: Evidence from a PET imaging study. *Nicotine Tob Res.* 2017;20(4):425-33.
- 98.** Fatus MC, Smith TT, Squeglia LM. The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and Juul among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. *Drug Alcohol Depend.* 2019;201:85-93.

99. Bowen A, Xing C. Inventors; JUUL Labs, Inc., assignee (2016). Nicotine salt formulations for aerosol devices and methods thereof. US patent 20,160,044,967. 28 October 2015.
100. Goniewicz ML, Boykan R, Messina CR, Eliscu A, Tolentino J. High exposure to nicotine among adolescents who use Juul and other vape pod systems ("pods"). *Tob Control*. 2019;28(6):676–7.
101. Liu S, Li J, Zhu L, Liu W. Quantitative determination and puff-by-puff analysis on the release pattern of nicotine and menthol in heat-not-burn tobacco material and emissions. Paris: Cooperation Centre for Scientific Research Relative to Tobacco; 2020.
102. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC no 14, de 10 de abril de 2015. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de março de 2012 [Internet]. Disponível em: http://www.poderesaude.com.br/novosite/images/publicacoes_13.04.2015-l.pdf
103. Allain F, Minogianis EA, Roberts DCS, Samaha AN. How fast and how often: The pharmacokinetics of drug use are decisive in addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;56:166–79.
104. Gourlay SG, Benowitz NL. Arteriovenous differences in plasma concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray, and intravenous nicotine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1997;62(4):453–63.
105. First-of-its-kind free e-cigarette quit program now available to young vapers looking for help [Internet]. Truth Initiative. [citado 18 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://truthinitiative.org/press/press-release/first-its-kind-free-e-cigarette-quit-program-now-available-young-vapers-looking>
106. Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs), Narguilé e Mídias Pró e Anti-Tabaco [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2021 [citado 8 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/apresentacoes/dispositivos-eletronicos-para-fumar-defs-narguile-e-midias-pro-e-anti>
107. Aplicativos de entrega vendem cigarros ilegalmente, diz relatório - Posts | ACT BR [Internet]. [citado 18 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://actbr.org.br/post/aplicativos-de-entrega-vendem-cigarros-ilegalmente-diz-relatorio/18784/>
108. Bertoni N. Dispositivos eletrônicos para fumar, narguilé e mídias pró e anti-tabaco. Resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2019 & comparações. :24.
109. Graham AL, Jacobs MA, Amato MS. Engagement and 3-Month Outcomes From a Digital E-Cigarette Cessation Program in a Cohort of 27 000 Teens and Young Adults. *Nicotine Tob Res*. 21 de abril de 2020;22(5):859–60.
110. Graham AL, Jacobs MA, Amato MS, Cha S, Bottcher MM, Papandonatos GD. Effectiveness of a Quit Vaping Text Message Program in Promoting Abstinence Among Young Adult E-Cigarette Users: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols*. 1o de maio de 2020;9(5):e18327.
111. Perry DC, Xiao Y, Nguyen HN, Musachio JL, Dávila-García MI, Kellar KJ. Measuring nicotinic receptors with characteristics of alpha4beta2, alpha3beta2 and alpha3beta4 subtypes in rat tissues by autoradiography. *J Neurochem*. agosto de 2002;82(3):468–81.
112. Gotti C, Zoli M, Clementi F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol Sci*. setembro de 2006;27(9):482–91.
113. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular Toxicity of Nicotine: Implications for Nicotine Replacement Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. junho de 1997;29(7):1422–31.
114. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. agosto de 2003;46(1):91–111.
115. Nicod P, Rehr R, Winniford MD, Campbell WB, Firth BG, Hillis LD. Acute systemic and coronary hemodynamic and serologic responses to cigarette smoking in long-term smokers with atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. novembro de 1984;4(5):964–71.

- 116.** Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis.* junho de 2003;45(6):443–58.
- 117.** Kool MJF, Hoeks APG, Struijker Boudier HAJ, Reneman RS, Van Bortel LMAB. Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *Journal of the American College of Cardiology.* dezembro de 1993;22(7):1881–6.
- 118.** Waeber B, Schaller MD, Nussberger J, Bussien JP, Hofbauer KG, Brunner HR. Skin blood flow reduction induced by cigarette smoking: role of vasopressin. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 1o de dezembro de 1984;247(6):H895–901.
- 119.** Fewings JD, Rand MJ, Scroop GC, Whelan RF. The action of nicotine on the blood vessels of the hand and forearm in man. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy.* março de 1966;26(3):567–79.
- 120.** Diana JN, Qian SF, Heesch CM, Barron KW, Chien CY. Nicotine-induced skeletal muscle vasodilation is mediated by release of epinephrine from nerve terminals. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 1o de dezembro de 1990;259(6):H1718–29.
- 121.** Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med.* 9 de setembro de 1976;295(11):573–7.
- 122.** Benowitz NL, Jacob P, Jones RT, Rosenberg J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1o de maio de 1982;221(2):368–72.
- 123.** Woodman OwenL. Coronary vascular responses to nicotine in the anaesthetized dog. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol [Internet].* janeiro de 1991 [citado 27 de julho de 2021];343(1). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF00180678>
- 124.** Kaijser L, Berglund B. Effect of nicotine on coronary blood-flow in man. *Clin Physiol.* dezembro de 1985;5(6):541–52.
- 125.** Przyklenk K. Nicotine exacerbates postischemic contractile dysfunction of “stunned” myocardium in the canine model. Possible role of free radicals. *Circulation.* março de 1994;89(3):1272–81.
- 126.** Przyklenk K. Nicotine exacerbates postischemic contractile dysfunction of “stunned” myocardium in the canine model. Possible role of free radicals. *Circulation.* março de 1994;89(3):1272–81.
- 127.** Aird WC. The endothelium as an organ. *Endothelial Cells in Health and Disease.* Aird WC, editor. Boca Raton (FL): Taylor and Francis Group; 2005. pp. 1–31.
- 128.** Hibbert B, Olsen S, O'Brien E. Involvement of progenitor cells in vascular repair. *Trends Cardiovasc Med.* novembro de 2003;13(8):322–6.
- 129.** Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med.* julho de 2001;7(7):833–9.
- 130.** Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, Soliman M, Butterfield C, Sylvan E, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 de abril de 2003;100(8):4736–41.
- 131.** Szuba A, Cooke JP. Thromboangiitis obliterans. An update on Buerger's disease. *West J Med.* abril de 1998;168(4):255–60.
- 132.** Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA.* 9 de outubro de 1996;276(14):1141–6.
- 133.** Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA.* 9 de outubro de 1996;276(14):1147–51.
- 134.** Suñer IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, Hernandez EP, Pereira-Simon S, Cousins SW. Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* janeiro de 2004;45(1):311–7.
- 135.** Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, et al. Smoking and Age-Related Macular Degeneration: Review and Update. *J Ophthalmol.* 2013;2013:895147.

- 136.** Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010 [citado 13 de outubro de 2014]. (Publications and Reports of the Surgeon General). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>
- 137.** Moffatt RJ, Biggerstaff KD, Stamford BA. Effects of the transdermal nicotine patch on normalization of HDL-C and its subfractions. *Prev Med.* agosto de 2000;31(2 Pt 1):148–52.
- 138.** Cho CH, Chen BW, Hui WM, Lam SK. The influence of acute or chronic nicotine treatment on ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Dig Dis Sci.* janeiro de 1990;35(1):106–12.
- 139.** Eastwood GL. Is smoking still important in the pathogenesis of peptic ulcer disease? *J Clin Gastroenterol.* 1997;25 Suppl 1:S1–7.
- 140.** Taupin D, Podolsky DK. Trefoil factors: initiators of mucosal healing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* setembro de 2003;4(9):721–32.
- 141.** Uribe JM, Barrett KE. Nonmitogenic actions of growth factors: an integrated view of their role in intestinal physiology and pathophysiology. *Gastroenterology.* janeiro de 1997;112(1):255–68.
- 142.** Koffman CG, Elder JB, Ganguli PC, Gregory H, Geary CG. Effect of urogastrone on gastric secretion and serum gastrin concentration in patients with duodenal ulceration. *Gut.* novembro de 1982;23(11):951–6.
- 143.** Sumi S, Inoue K, Hosotani R, Kogire M, Doi R, Yun M, et al. Effect of human epidermal growth factor (hEGF) on splanchnic circulation in dogs. *Life Sci.* 1990;47(13):1115–9.
- 144.** Konturek SJ, Bielanski W, Konturek JW, Oleksy J, Yamazaki J. Release and action of epidermal growth factor on gastric secretion in humans. *Scand J Gastroenterol.* maio de 1989;24(4):485–92.
- 145.** Wang SL, Milles M, Wu-Wang CY, Mardirossian G, Leung C, Slomiany A, et al. Effect of cigarette smoking on salivary epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor in human buccal mucosa. *Toxicology.* 1o de novembro de 1992;75(2):145–57.
- 146.** Maity P, Biswas K, Roy S, Banerjee RK, Bandyopadhyay U. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer--recent mechanistic update. *Mol Cell Biochem.* novembro de 2003;253(1–2):329–38.
- 147.** Lindell G, Bukhave K, Lilja I, Madsen JR, Graffner H. Acute effects of high-dose intragastric nicotine on mucosal defense mechanisms: an analysis of nicotine, prostaglandin E2, phospholipase A2, and phospholipids. *Dig Dis Sci.* março de 1997;42(3):640–4.
- 148.** McCready DR, Clark L, Cohen MM. Cigarette smoking reduces human gastric luminal prostaglandin E2. *Gut.* novembro de 1985;26(11):1192–6.
- 149.** Quimby GF, Bonnice CA, Burstein SH, Eastwood GL. Active smoking depresses prostaglandin synthesis in human gastric mucosa. *Ann Intern Med.* maio de 1986;104(5):616–9.
- 150.** Segarra AC, Strand FL. Perinatal administration of nicotine alters subsequent sexual behavior and testosterone levels of male rats. *Brain Res.* 20 de fevereiro de 1989;480(1–2):151–9.
- 151.** Oyeyipo IP, Raji Y, Emikpe BO, Bolarinwa AF. Effects of nicotine on sperm characteristics and fertility profile in adult male rats: a possible role of cessation. *J Reprod Infertil.* julho de 2011;12(3):201–7.
- 152.** Harte CB. Nicotine acutely inhibits erectile tumescence by altering heart rate variability. *Urology.* maio de 2014;83(5):1093–8.
- 153.** Xu H, Qin W-B, Yu M, Wang Z-Y, Ma Y-H. [Nicotine reduces endogenous CO concentration and NOS activity in rat corpus cavernosum]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* maio de 2012;18(5):412–5.
- 154.** Jensen J, Christiansen C, Rødbro P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med.* 17 de outubro de 1985;313(16):973–5.
- 155.** Cramer DW, Harlow BL, Xu H, Fraer C, Barbieri R. Cross-sectional and case-controlled analyses of the association between smoking and early menopause. *Maturitas.* setembro de 1995;22(2):79–87.

- 156.** Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Arzneimittelforschung*. 2003;53(1):1-11.
- 157.** Marinucci L, Balloni S, Fettucciari K, Bodo M, Talesa VN, Antognelli C. Nicotine induces apoptosis in human osteoblasts via a novel mechanism driven by H₂O₂ and entailing Glyoxalase 1-dependent MG-H1 accumulation leading to TG2-mediated NF- κ B desensitization: Implication for smokers-related osteoporosis. *Free Radic Biol Med*. março de 2018;117:6-17.
- 158.** Zhang YQ, Shi J, Rajakumar G, Day AL, Simpkins JW. Effects of gender and estradiol treatment on focal brain ischemia. *Brain Res*. 16 de fevereiro de 1998;784(1-2):321-4.
- 159.** McCullough LD, Hurn PD. Estrogen and ischemic neuroprotection: an integrated view. *Trends Endocrinol Metab*. julho de 2003;14(5):228-35.
- 160.** Alkayed NJ, Murphy SJ, Traystman RJ, Hurn PD, Miller VM. Neuroprotective effects of female gonadal steroids in reproductively senescent female rats. *Stroke*. janeiro de 2000;31(1):161-8.
- 161.** Jover T, Tanaka H, Calderone A, Oguro K, Bennett MVL, Etgen AM, et al. Estrogen protects against global ischemia-induced neuronal death and prevents activation of apoptotic signaling cascades in the hippocampal CA1. *J Neurosci*. 15 de março de 2002;22(6):2115-24.
- 162.** Raval AP, Saul I, Dave KR, DeFazio RA, Perez-Pinzon MA, Bramlett H. Pretreatment with a single estradiol-17 β bolus activates cyclic-AMP response element binding protein and protects CA1 neurons against global cerebral ischemia. *Neuroscience*. 5 de maio de 2009;160(2):307-18.
- 163.** Raval AP, Hirsch N, Dave KR, Yavagal DR, Bramlett H, Saul I. Nicotine and estrogen synergistically exacerbate cerebral ischemic injury. *Neuroscience*. 5 de maio de 2011;181:216-25.
- 164.** Bódis J, Hanf V, Török A, Tinneberg HR, Borsay P, Szabó I. Influence of nicotine on progesterone and estradiol production of cultured human granulosa cells. *Early Pregnancy*. março de 1997;3(1):34-7.
- 165.** Gocze PM, Szabo I, Freeman DA. Influence of nicotine, cotinine, anabasine and cigarette smoke extract on human granulosa cell progesterone and estradiol synthesis. *Gynecol Endocrinol*. agosto de 1999;13(4):266-72.
- 166.** Gocze PM, Freeman DA. Cytotoxic effects of cigarette smoke alkaloids inhibit the progesterone production and cell growth of cultured MA-10 Leydig tumor cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. novembro de 2000;93(1):77-83.
- 167.** Miceli F, Minici F, Tropea A, Catino S, Orlando M, Lamanna G, et al. Effects of nicotine on human luteal cells in vitro: a possible role on reproductive outcome for smoking women. *Biol Reprod*. março de 2005;72(3):628-32.
- 168.** Neri A, Marcus SL. Effect of nicotine on the motility of the oviducts in the rhesus monkey: a preliminary report. *J Reprod Fertil*. outubro de 1972;31(1):91-7.
- 169.** Jacob N, Golmard J-L, Berlin I. Relationships between nicotine and cotinine concentrations in maternal milk and saliva. *Acta Paediatr*. agosto de 2015;104(8):e360-366.
- 170.** Rowell PP, Sastry BV. The influence of cholinergic blockade on the uptake of alpha-aminoisobutyric acid by isolated human placental villi. *Toxicol Appl Pharmacol*. julho de 1978;45(1):79-93.
- 171.** Horst MA, Sastry BV. Maternal tobacco smoking and alterations in amino acid transport in human placenta: induction of transport systems. *Prog Clin Biol Res*. 1988;258:249-62.
- 172.** Fisher SE, Atkinson M, Van Thiel DH. Selective fetal malnutrition: the effect of nicotine, ethanol, and acetaldehyde upon in vitro uptake of alpha-aminoisobutyric acid by human term placental villous slices. *Dev Pharmacol Ther*. 1984;7(4):229-38.
- 173.** Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Gerlo E. Fetal amino acid and enzyme levels with maternal smoking. *Obstet Gynecol*. maio de 1999;93(5 Pt 1):680-3.
- 174.** Pastrakuljic A, Derewlany LO, Knie B, Koren G. The effects of cocaine and nicotine on amino acid transport across the human placental cotyledon perfused in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. julho de 2000;294(1):141-6.

- 175.** McCartney JS, Fried PA, Watkinson B. Central auditory processing in school-age children prenatally exposed to cigarette smoke. *Neurotoxicology and Teratology*. 1o de maio de 1994;16(3):269–76.
- 176.** Ejaz S, Seok KB, Woong LC. Toxicological effects of mainstream whole smoke solutions on embryonic movements of the developing embryo. *Drug Chem Toxicol*. 2005;28(1):1–14.
- 177.** Sekhon HS, Keller JA, Benowitz NL, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure alters pulmonary function in newborn rhesus monkeys. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de setembro de 2001;164(6):989–94.
- 178.** Pereira LFF, Araújo AJ de, Viegas CAA, Castellano MVO. *Tabagismo Prevenção e Tratamento*. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [Internet]. Rio de Janeiro: DI Livros Editora Ltda; 2021 [citado 5 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.dilivros.com.br/Tabagismo-prevencao-e-tratamento/>
- 179.** Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 17 de junho de 2010;362(24):2295–303.
- 180.** DiFranza JR. Implications of the autonomy theory of nicotine dependence. *MedGenMed*. 28 de agosto de 2002;4(3):8.
- 181.** Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *New England Journal of Medicine*. 28 de janeiro de 2016;374(4):363–71.
- 182.** Hughes JR, Hatsukami DK. The nicotine withdrawal syndrome: a brief review and update. *International Journal of Smoking Cessation*. 1992;1(2):21–6.
- 183.** Koob GF, Markou A, Weiss F, Schulteis G. Opponent process and drug dependence: neurobiological mechanisms. *Seminars in Neuroscience*. 1993;5(5):351–8.
- 184.** Kenny PJ, Markou A. Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2001;70(4):531–49.
- 185.** MacDonald K, Pappas K. WHY NOT POT? *Innov Clin Neurosci*. 1o de abril de 2016;13(3–4):13–22.
- 186.** Organização Mundial de Saúde. *Organização Mundial de Saúde. CID-10: classificação estatística internacional de doenças*. São Paulo: OMS; 2007 [Internet]. Disponível em: <http://www.edusp.com.br/detlivro.asp?ID=31401933>
- 187.** Henningfield JE, Hatsukami DK, Zeller M, Peters E. Conference on abuse liability and appeal of tobacco products: Conclusions and recommendations. *Drug and Alcohol Dependence*. julho de 2011;116(1–3):1–7.
- 188.** WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Report on the scientific basis of tobacco product regulation: fourth report of a WHO study group. *World Health Organization technical report series* [Internet]. 2012 [citado 17 de agosto de 2021];(967). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22953380/>
- 189.** Gray R, Rajan AS, Radcliffe KA, Yakehiro M, Dani JA. Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*. outubro de 1996;383(6602):713–6.
- 190.** Gioanni Y, Rougeot C, Clarke PBS, Lepoué C, Thierry AM, Vidal C. Nicotinic receptors in the rat prefrontal cortex: increase in glutamate release and facilitation of mediodorsal thalamo-cortical transmission: Nicotinic receptors in the rat prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*. janeiro de 1999;11(1):18–30.
- 191.** Fu Y, Matta SG, Gao W, Brower VG, Sharp BM. Systemic nicotine stimulates dopamine release in nucleus accumbens: re-evaluation of the role of N-methyl-D-aspartate receptors in the ventral tegmental area. *J Pharmacol Exp Ther*. agosto de 2000;294(2):458–65.
- 192.** Grillner P, Svensson TH. Nicotine-induced excitation of midbrain dopamine neurons in vitro involves ionotropic glutamate receptor activation. *Synapse*. outubro de 2000;38(1):1–9.
- 193.** Mansvelder HD, McGehee DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron*. agosto de 2000;27(2):349–57.
- 194.** Reid MS, Fox L, Ho LB, Berger SP. Nicotine stimulation of extracellular glutamate levels in the nucleus accumbens: neuropharmacological characterization. *Synapse*. fevereiro de 2000;35(2):129–36.

- 195.** Schilström B, Svensson HM, Svensson TH, Nomikos GG. Nicotine and food induced dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: putative role of alpha7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroscience*. agosto de 1998;85(4):1005–9.
- 196.** Organização Mundial de Saúde. Neurociência do uso e da dependência de substâncias psicoativas [Internet]. São Paulo: Roca; 2006. Disponível em: https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/42666/2/9788572416665_por.pdf
- 197.** Araujo DM, Lapchak PA, Collier B, Quirion R. Characterization of N-[3H]methylcarbamylcholine binding sites and effect of N-methylcarbamylcholine on acetylcholine release in rat brain. *Journal of Neurochemistry*. 1988;51(1):292–9.
- 198.** Toide K, Arima T. Effects of cholinergic drugs on extracellular levels of acetylcholine and choline in rat cortex, hippocampus and striatum studied by brain dialysis. *European Journal of Pharmacology*. 1989;173(2-3):133–41.
- 199.** McGehee DS, Role LW. Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. *Annual Review of Physiology*. 1995;57:521–46.
- 200.** Gray R, Rajan AS, Radcliffe KA, Yakehiro M, Dani JA. Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*. 1996;383(6602):713–6.
- 201.** Role LW, Berg DK. Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. *Neuron*. 1996;16(6):1077–85.
- 202.** Wilkie GI, Hutson P, Sullivan JP, Wonnacott S. Pharmacological characterization of a nicotinic autoreceptor in rat hippocampal synaptosomes. *Neurochemical Research*. 1996;21(9):1141–8.
- 203.** Albuquerque EX, Alkondon M, Pereira EF, Castro NG, Schrattenholz A, Barbosa CT, Bonfante-Cabarcas R, Aracava Y, Eisenberg HM, Maelicke A. Properties of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: pharmacological characterization and modulation of synaptic function. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997;280(3):1117–36.
- 204.** Alkondon M, Pereira EF, Barbosa CT, Albuquerque EX. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor activation modulates gamma-aminobutyric acid release from CA1 neurons of rat hippocampal slices. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997;283(3):1396–411.
- 205.** Kenny PJ, File SE, Neal MJ. Evidence for a complex influence of nicotinic acetylcholine receptors on hippocampal serotonin release. *Journal of Neurochemistry*. 2000;75(6):2409–14.
- 206.** Grady SR, Meinerz NM, Cao J, Reynolds AM, Picciotto MR, Changeux JP, McIntosh JM, Marks MJ, Collins AC. Nicotinic agonists stimulate acetylcholine release from mouse interpeduncular nucleus: a function mediated by a different nAChR than dopamine release from striatum. *Journal of Neurochemistry*. 2001;76(1):258–68.
- 207.** Brown RA, Lewinsohn PM, Seeley JR, Wagner EF. Cigarette smoking, major depression, and other psychiatric disorders among adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. dezembro de 1996;35(12):1602–10.
- 208.** Choi WS, Patten CA, Gillin JC, Kaplan RM, Pierce JP. Cigarette smoking predicts development of depressive symptoms among U.S. Adolescents. *Ann Behav Med*. 1o de março de 1997;19(1):42–50.
- 209.** Richards M, Jarvis MJ, Thompson N, Wadsworth MEJ. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Public Health*. junho de 2003;93(6):994–8.
- 210.** Brook JS, Schuster E, Zhang C. Cigarette smoking and depressive symptoms: a longitudinal study of adolescents and young adults. *Psychol Rep*. agosto de 2004;95(1):159–66.
- 211.** Deas D, Brown ES. Adolescent substance abuse and psychiatric comorbidities. *J Clin Psychiatry*. julho de 2006;67(7):e02.
- 212.** Kandel DB, Chen K. Extent of smoking and nicotine dependence in the United States: 1991-1993. *Nicotine Tob Res*. agosto de 2000;2(3):263–74.
- 213.** DiFranza J, Savageau J, Rigotti N, Fletcher K, Ockene J, McNeill A, et al. Development of symptoms of tobacco dependence in youths: 30 month follow up data from the DANDY study. *Tob Control*. setembro de 2002;11(3):228–35.
- 214.** Adriani W, Macri S, Pacifici R, Laviola G. Peculiar vulnerability to nicotine oral self-administration in mice during early adolescence. *Neuropsychopharmacology*. agosto de 2002;27(2):212–24.

- 215.** Slotkin TA. Nicotine and the adolescent brain: insights from an animal model. *Neurotoxicol Teratol.* junho de 2002;24(3):369–84.
- 216.** Levin ED, Rezvani AH, Montoya D, Rose JE, Swartzwelder HS. Adolescent-onset nicotine self-administration modeled in female rats. *Psychopharmacology (Berl).* setembro de 2003;169(2):141–9.
- 217.** Belluzzi JD, Lee AG, Oliff HS, Leslie FM. Age-dependent effects of nicotine on locomotor activity and conditioned place preference in rats. *Psychopharmacology (Berl).* julho de 2004;174(3):389–95.
- 218.** Cengelli S, O’Loughlin J, Lauzon B, Cornuz J. A systematic review of longitudinal population-based studies on the predictors of smoking cessation in adolescent and young adult smokers. *Tob Control.* maio de 2012;21(3):355–62.
- 219.** Kendler KS, Myers J, Damaj MI, Chen X. Early smoking onset and risk for subsequent nicotine dependence: a monozygotic co-twin control study. *Am J Psychiatry.* abril de 2013;170(4):408–13.
- 220.** Torres OV, Tejada HA, Natividad LA, O’Dell LE. Enhanced vulnerability to the rewarding effects of nicotine during the adolescent period of development. *Pharmacol Biochem Behav.* outubro de 2008;90(4):658–63.
- 221.** Guillem K, Bloem B, Poorthuis RB, Loos M, Smit AB, Maskos U, et al. Nicotinic acetylcholine receptor $\beta 2$ subunits in the medial prefrontal cortex control attention. *Science.* 12 de agosto de 2011;333(6044):888–91.
- 222.** McClure-Begley TD, Papke RL, Stone KL, Stokes C, Levy AD, Gelernter J, et al. Rare Human Nicotinic Acetylcholine Receptor $\alpha 4$ Subunit (CHRNA4) Variants Affect Expression and Function of High-Affinity Nicotinic Acetylcholine Receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* março de 2014;348(3):410–20.
- 223.** Counotte DS, Goriounova NA, Moretti M, Smoluch MT, Irth H, Clementi F, et al. Adolescent nicotine exposure transiently increases high-affinity nicotinic receptors and modulates inhibitory synaptic transmission in rat medial prefrontal cortex. *FASEB J.* maio de 2012;26(5):1810–20.
- 224.** Bernheim A, Halfon O, Boutrel B. Controversies about the enhanced vulnerability of the adolescent brain to develop addiction. *Front Pharmacol.* 28 de novembro de 2013;4:118.
- 225.** Padmanabhan A, Geier CF, Ordaz SJ, Teslovich T, Luna B. Developmental changes in brain function underlying the influence of reward processing on inhibitory control. *Dev Cogn Neurosci.* outubro de 2011;1(4):517–29.
- 226.** Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol.* 15 de agosto de 2015;593(16):3397–412.
- 227.** Brown RW, Kolb B. Nicotine sensitization increases dendritic length and spine density in the nucleus accumbens and cingulate cortex. *Brain Res.* 27 de abril de 2001;899(1–2):94–100.
- 228.** Bergstrom HC, McDonald CG, French HT, Smith RF. Continuous nicotine administration produces selective, age-dependent structural alteration of pyramidal neurons from prelimbic cortex. *Synapse.* janeiro de 2008;62(1):31–9.
- 229.** Goriounova NA, Mansvelder HD. Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1o de dezembro de 2012;2(12):a012120.
- 230.** Lee H-J, Guo H-Y, Lee S-K, Jeon B-H, Jun C-D, Lee S-K, et al. Effects of nicotine on proliferation, cell cycle, and differentiation in immortalized and malignant oral keratinocytes. *J Oral Pathol Med.* agosto de 2005;34(7):436–43.
- 231.** Dasgupta P, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and angiogenesis: new twists to an old story. *Cell Cycle.* outubro de 2006;5(20):2324–8.
- 232.** Zheng Y, Ritzenthaler JD, Roman J, Han S. Nicotine stimulates human lung cancer cell growth by inducing fibronectin expression. *Am J Respir Cell Mol Biol.* dezembro de 2007;37(6):681–90.
- 233.** Catassi A, Servent D, Paleari L, Cesario A, Russo P. Multiple roles of nicotine on cell proliferation and inhibition of apoptosis: implications on lung carcinogenesis. *Mutat Res.* outubro de 2008;659(3):221–31.
- 234.** Chen R-J, Ho Y-S, Guo H-R, Wang Y-J. Rapid activation of Stat3 and ERK1/2 by nicotine modulates cell proliferation in human bladder cancer cells. *Toxicol Sci.* agosto de 2008;104(2):283–93.

- 235.** Egleton RD, Brown KC, Dasgupta P. Nicotinic acetylcholine receptors in cancer: multiple roles in proliferation and inhibition of apoptosis. *Trends Pharmacol Sci.* março de 2008;29(3):151–8.
- 236.** Improgo MR, Tapper AR, Gardner PD. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated mechanisms in lung cancer. *Biochem Pharmacol.* 15 de outubro de 2011;82(8):1015–21.
- 237.** Cardinale A, Nastrucci C, Cesario A, Russo P. Nicotine: specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis. *Crit Rev Toxicol.* janeiro de 2012;42(1):68–89.
- 238.** Hurst R, Rollema H, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol Ther.* janeiro de 2013;137(1):22–54.
- 239.** Martin JC, Martin DD, Radow B, Day HE. Life span and pathology in offspring following nicotine and methamphetamine exposure. *Exp Aging Res.* dezembro de 1979;5(6):509–22.
- 240.** Waldum HL, Nilsen OG, Nilsen T, Rørvik H, Syversen V, Sanvik AK, et al. Long-term effects of inhaled nicotine. *Life Sci.* 1996;58(16):1339–46.
- 241.** Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer.* outubro de 2003;3(10):733–44.
- 242.** Murphy SE, von Weyarn LB, Schutten MM, Kassie F, Modiano JF. Chronic nicotine consumption does not influence 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila).* novembro de 2011;4(11):1752–60.
- 243.** Galitovskiy V, Chernyavsky AI, Edwards RA, Grando SA. Muscle sarcomas and alopecia in A/J mice chronically treated with nicotine. *Life Sci.* 27 de novembro de 2012;91(21–22):1109–12.
- 244.** Heeschen C, Weis M, Aicher A, Dimmeler S, Cooke JP. A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Clin Invest.* agosto de 2002;110(4):527–36.
- 245.** Mousa S, Mousa SA. Cellular and molecular mechanisms of nicotine's pro-angiogenesis activity and its potential impact on cancer. *J Cell Biochem.* 15 de abril de 2006;97(6):1370–8.
- 246.** Lee J, Cooke JP. Nicotine and pathological angiogenesis. *Life Sci.* 27 de novembro de 2012;91(21–22):1058–64.
- 247.** Villablanca AC. Nicotine stimulates DNA synthesis and proliferation in vascular endothelial cells in vitro. *J Appl Physiol* (1985). junho de 1998;84(6):2089–98.
- 248.** Schuller HM. Mechanisms of smoking-related lung and pancreatic adenocarcinoma development. *Nat Rev Cancer.* junho de 2002;2(6):455–63.
- 249.** Maier CR, Hollander MC, Hobbs EA, Dogan I, Dennis PA. Nicotine does not enhance tumorigenesis in mutant K-Ras-driven mouse models of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* novembro de 2011;4(11):1743–51.
- 250.** IARC. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–114 [Internet]. Geneva; 2012 [citado 15 de janeiro de 2016]. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.
- 251.** World Health Organization. IARC. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–119 [Internet]. Geneva; 2017. Disponível em: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
- 252.** Hoffmann D, Hoffmann I. Letters to the Editor - Tobacco smoke components. *Beiträge zur Tabakforschung / Contributions to Tobacco Research.* 2015;18(1):49–52.
- 253.** Marques MM, Gonzalez AB de, Beland FA, Browne P, Demers PA, Lachenmeier DW, et al. Advisory Group recommendations on priorities for the IARC Monographs. *The Lancet Oncology.* 1o de junho de 2019;20(6):763–4.
- 254.** Oliveira PPV de, Sihler CB, Moura L de, Malta DC, Torres MC de A, Lima SM da CP, et al. First reported outbreak of green tobacco sickness in Brazil. *Cad Saúde Pública.* dezembro de 2010;26:2263–9.

- 255.** Atlas Tobacco Growing in Figures. Atlas | Brazil [Internet]. [citado 11 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://atlas.tobaccoleaf.org/brazil/>
- 256.** Afubra - Associação dos Fumicultores do Brasil [Internet]. Afubra - Associação dos Fumicultores do Brasil. [citado 11 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://afubra.com.br/fumicultura-brasil.html>
- 257.** Benowitz NL, Lake T, Keller KH, Lee BL. Prolonged absorption with development of tolerance to toxic effects after cutaneous exposure to nicotine. *Clin Pharmacol Ther.* julho de 1987;42(1):119–20.
- 258.** Okamoto M, Kita T, Okuda H, Nakashima T. Tolerance to the Convulsions Induced by Daily Nicotine Treatment in Rats. *Japanese Journal of Pharmacology.* 1992;59(4):449–55.
- 259.** Green Tobacco Sickness in Tobacco Harvesters -- Kentucky, 1992 [Internet]. [citado 31 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00020119.htm>
- 260.** Curwin BD, Hein MJ, Sanderson WT, Nishioka MG, Buhler W. Nicotine exposure and decontamination on tobacco harvesters' hands. *Ann Occup Hyg.* julho de 2005;49(5):407–13.
- 261.** Silva LM, Caldas AP, Rodrigues ALM, Oliveira JS. O controle de pragas em hortaliças. :9.
- 262.** Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2000 Update. Clinical Practice Guideline [Internet]. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2000 jun [citado 26 de maio de 2020]. Disponível em: <http://www.treatobacco.net/en/uploads/documents/Treatment%20Guidelines/USA%20treatment%20guidelines%20in%20English%202000.pdf>
- 263.** Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2008 maio.
- 264.** Ministério da Saúde. Divisão de Controle do Tabagismo do INCA. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do INCA. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo [Internet]. 2020 [citado 10 de setembro de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatrio_PCDT_Tabagismo_520_2020_FINAL.pdf
- 265.** Nikfar S, Ehteshami-Ashar S, Rahimi R, Abdollahi M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Tolerability of Nicotine Preparations in Active Ulcerative Colitis. *Clinical Therapeutics.* dezembro de 2010;32(14):2304–15.
- 266.** Lunney PC, Leong RWL. Review article: ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* dezembro de 2012;36(11–12):997–1008.
- 267.** Carvajal-Oliveros A, Domínguez-Baleón C, Zárate RV, Campusano JM, Narváez-Padilla V, Reynaud E. Nicotine suppresses Parkinson's disease like phenotypes induced by Synphilin-1 overexpression in *Drosophila melanogaster* by increasing tyrosine hydroxylase and dopamine levels. *Sci Rep.* 5 de maio de 2021;11(1):1–13.
- 268.** The Michael J.Fox Foundation for Parkinson's Research. Nicotine Patch Not Beneficial in Parkinson's | Parkinson's Disease [Internet]. [citado 31 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.michaeljfox.org/news/nicotine-patch-not-beneficial-parkinsons>
- 269.** Quik M, O'Leary K, Tanner CM. Nicotine and Parkinson's disease; implications for therapy. *Mov Disord.* 15 de setembro de 2008;23(12):1641–52.
- 270.** Vieregge A, Sieberer M, Jacobs H, Hagenah JM, Vieregge P. Transdermal nicotine in PD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 25 de setembro de 2001;57(6):1032–5.
- 271.** Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239–59.
- 272.** Masliah E, Mallory M, Alford M, DeTeresa R, Hansen LA, McKeel DW, et al. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology.* 9 de janeiro de 2001;56(1):127–9.
- 273.** Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron.* abril de 1991;6(4):487–98.
- 274.** Spire-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron.* 21 de maio de 2014;82(4):756–71.

- 275.** Auld DS, Kornecook TJ, Bastianetto S, Quirion R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Prog Neurobiol.* outubro de 2002;68(3):209–45.
- 276.** Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain.* setembro de 1976;99(3):459–96.
- 277.** Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science.* 11 de março de 1983;219(4589):1184–90.
- 278.** Kim H-J, Moon W-J, Han S-H. Differential cholinergic pathway involvement in Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia. *J Alzheimers Dis.* 2013;35(1):129–36.
- 279.** Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol.* agosto de 1981;10(2):122–6.
- 280.** Bigl V, Woolf NJ, Butcher LL. Cholinergic projections from the basal forebrain to frontal, parietal, temporal, occipital, and cingulate cortices: a combined fluorescent tracer and acetylcholinesterase analysis. *Brain Res Bull.* junho de 1982;8(6):727–49.
- 281.** Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 20 de fevereiro de 1983;214(2):170–97.
- 282.** Woolf NJ. A structural basis for memory storage in mammals. *Prog Neurobiol.* maio de 1998;55(1):59–77.
- 283.** Muir JL, Page KJ, Sirinathsinghji DJ, Robbins TW, Everitt BJ. Excitotoxic lesions of basal forebrain cholinergic neurons: effects on learning, memory and attention. *Behav Brain Res.* 30 de novembro de 1993;57(2):123–31.
- 284.** Sarter M, Bruno JP. Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Res Brain Res Rev.* fevereiro de 1997;23(1–2):28–46.
- 285.** Wenk GL. The nucleus basalis magnocellularis cholinergic system: one hundred years of progress. *Neurobiol Learn Mem.* março de 1997;67(2):85–95.
- 286.** Ghoneim MM, Mewaldt SP. Studies on human memory: the interactions of diazepam, scopolamine, and physostigmine. *Psychopharmacology (Berl).* 23 de março de 1977;52(1):1–6.
- 287.** Petersen RC. Scopolamine induced learning failures in man. *Psychopharmacology (Berl).* 9 de maio de 1977;52(3):283–9.
- 288.** Sarter M, Paolone G. Deficits in attentional control: cholinergic mechanisms and circuitry-based treatment approaches. *Behav Neurosci.* dezembro de 2011;125(6):825–35.
- 289.** Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science.* 30 de julho de 1982;217(4558):408–14.
- 290.** Contestabile A. The history of the cholinergic hypothesis. *Behav Brain Res.* 10 de agosto de 2011;221(2):334–40.
- 291.** López-Arrieta JM, Rodríguez JL, Sanz F. Nicotine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001749.
- 292.** Miyara M, Tubach F, Pourcher V, Morelot-Panzini C, Pernet J, Haroche J, et al. Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios [Internet].* 21 de abril de 2020 [citado 23 de novembro de 2021]; Disponível em: <https://www.qeios.com/read/WPP19W.3>
- 293.** Changeux J-P, Amoura Z, Rey F, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Qeios [Internet].* 21 de abril de 2020 [citado 23 de novembro de 2021]; Disponível em: <https://www.qeios.com/read/FXGQSB>
- 294.** Guo FR. Active smoking is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): An update of a meta-analysis. *Tob Induc Dis.* 2020;18:37.

