

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Giselle Nappo

**INFLUÊNCIAS DO TABAGISMO NO INFARTO AGUDO DO
MIOCÁRDIO (IAM)**

São Paulo

2017

Giselle Nappo

**INFLUÊNCIAS DO TABAGISMO NO INFARTO AGUDO DO
MIOCÁRDIO (IAM)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a. Dr^a. Sandra Castro Poppe, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2017

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Nappo, Giselle

Influências do tabagismo no infarto agudo no miocárdio (IAM) / Giselle Nappo. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2017.
57 p.

Orientação de Sandra Castro Poppe

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2017.

1. Aterosclerose 2. Estresse oxidativo 3. Infarto do miocárdio 4.
Radicais livres 5. Tabagismo I. Poppe, Sandra Castro II. Centro
Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.12

Giselle Nappo

**INFLUÊNCIAS DO TABAGISMO NO INFARTO AGUDO DO
MIOCÁRDIO (IAM)**

São Paulo, 26 de outubro de 2017

Professor Orientador - Prof^a. Dr^a. Sandra Castro Poppe

Professor Examinador - Prof. Dr. Michelangelo Juvenale

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de estar numa graduação e ter chegado até aqui.

Agradeço aos meus pais e ao meu irmão por me apoiarem durante todo o curso e por acreditarem na minha capacidade.

Agradeço ao meu namorado pela paciência, apoio e por toda ajuda que precisei.

Agradeço à Prof^a. Dra. Sandra Castro Poppe pela orientação, pela dedicação e pelos momentos que reservou um tempo para discutirmos sobre o andamento do trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Michelangelo Juvenale por aceitar o convite para participar e assistir meu trabalho, sendo membro da banca interna.

Agradeço a todos, que de alguma maneira ou outra, me transmitiram confiança para a conclusão do trabalho e encerramento do curso.

NAPPO, Giselle. **Influências do tabagismo no Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)**. 2017, 57f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel de Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

O Infarto Agudo do Miocárdio, considerado a principal causa de morte no mundo, é uma cardiopatia que afeta milhares de homens e mulheres. Seu acometimento se dá pela aterosclerose das artérias coronárias, a partir de isquemia prolongada. Sintomas comuns podem estar presentes no indivíduo como, por exemplo, falta de ar, fadiga, dor no peito, tonturas, entre outros. Alguns fatores de risco agravam a ocorrência desse evento, tais como *Diabetes Mellitus*, níveis de colesterol e de triglicérides séricos elevados, sedentarismo, hipertensão, obesidade e tabagismo. O tabagismo é um importante fator de risco devido à complexidade de seu estudo. Bilhões de pessoas fumam cigarro no mundo todo. No entanto, cessar seu uso requer comprometimento por parte do indivíduo, já que a abstinência e o estresse psicológico geralmente estão presentes na tentativa de aboli-lo. Um de seus principais compostos, a nicotina, é responsável pela vasoconstrição, pelas tonturas, palpitações e pelo aumento da frequência cardíaca. É considerado a principal causa de morte evitável no mundo. Sua ação multissistêmica no organismo, como por exemplo no Sistema Nervoso e nos processos bioquímicos, enfatiza um processo inflamatório no endotélio, gerando consequências como o estresse oxidativo e formação de radicais livres em excesso, que favorecem o desenvolvimento do Infarto Agudo do Miocárdio, bem como de outras doenças. A quantidade de radicais livres pode ser equilibrada por algumas enzimas antioxidantes presentes no organismo, o que nem sempre é concebível. Havendo o desequilíbrio, componentes celulares que mantêm a integridade celular ficam comprometidos. Além do mais, compostos do cigarro agem no endotélio, afetando sua estrutura. Em suma, diversos fatores podem levar ao Infarto Agudo do Miocárdio, que pode ser diagnosticado pela dosagem sérica de marcadores bioquímicos cardíacos, assim como o Eletrocardiograma.

Palavras-chave: Aterosclerose. Estresse oxidativo. Infarto do miocárdio. Radicais livres. Tabagismo.

NAPPO, Giselle. **The influence of Smoking in the occurrence of Acute Myocardial Infarction**. 2017, 57p. Final work for the Bachelor of Biomedicine Course – Centro Universitario Sao Camilo, Sao Paulo, 2017.

Acute myocardial infarction is a disease of the heart that affects millions of men and women around the world. It is considered to be the main cause of death. This occurs through a process of sclerosis of the coronary arteries starting with extensive ischemia.

Common symptoms that can be present are for instance breathlessness, fatigue, chest pain, dizzy spells, amongst others. Some other risk factors can contribute to this such as *Diabetes Mellitus*, high cholesterol and high triglycerides serum levels, sedentary living, hypertension, obesity and smoking. Smoking is an important risk factor due to the complexity of the subject. Billions of people smoke cigarettes around the world, but, to stop, there has to be commitment from the individual. Abstinence and psychological stress are present during the attempt to give up smoking. One of tobaccos main components, nicotine, is responsible for vasoconstriction, dizzy spells, palpitations and acceleration of the cardiac frequency. Smoking is the main cause of avoidable death in the world. The multifaceted action of tobacco in the human body such as for example in the nervous system and on the biochemical processes contributes to the inflammation of the endothelium resulting in consequences such as oxidative stress and the production of excessive amounts of free radicals thus enabling the development of Acute Myocardial Infarction as well as other ailments. The quantity of free radicals can be balanced by antioxidant enzymes present in the body but this is not always viable. With the lack of equilibrium the integrity of cellular components are compromised. Also the components contained in tobacco act in a way that affects the structure of the endothelium. Summarizing, many factors can lead to the Acute Myocardial Infarction. It can be diagnosed by the study of the serum levels of the biochemical markers and with the help of electrocardiograms.

Keywords: Atherosclerosis. Free radicals. Myocardial Infarction. Oxidative stress. Smoking.

Lista de figuras

Figura 1 – Suprimento sanguíneo de veias e artérias.....	17
Figura 2 – Consequências da lesão endotelial.....	18
Figura 3 – Nova síntese de matriz extracelular.....	19
Figura 4 – Processo de formação da aterosclerose.....	20

Figura 5 – Processo inflamatório.....	21
Figura 6 – Fases pré clínica e clínica.....	23
Figura 7 – Artéria coronária obstruída por formação de placa.....	24
Figura 8 – Placas vulnerável e estável.....	25
Figura 9 – Fatores de risco para aterosclerose.....	28
Figura 10 – Principais metabólitos da nicotina.....	32
Figura 11 – Divisão do Sistema Nervoso.....	33
Figura 12 – Sinapse em Sistema Nervoso Autônomo.....	34
Figura 13 – Receptor nicotínico.....	35
Figura 14 – Ações da nicotina no Sistema Nervoso Central.....	37
Figura 15 – Cadeia transportadora de elétrons.....	41
Figura 16 – Reações químicas nas mitocôndrias.....	42
Figura 17 – Peroxidação lipídica.....	43
Figura 18 – Equilíbrio oxidante-antioxidante.....	45
Figura 19 – Efeitos da fumaça do cigarro.....	47

Lista de Siglas

ACH	Acetilcolina
ACTH	Hormônio Adenocorticotrópico
ADP	Adenosina Difosfato
ApoA1	Apolipoproteína A1

ATP	Adenosina Trifosfato
CAT	Catalase
ECG	Eletrocardiograma
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
FADH ₂	Dinucleotídeo de Flavina e Adenina
GMPc	Guanosina Monofosfato Cíclica
GPx	Glutaciona Peroxidase
GRd	Glutaciona Redutase
GSH	Glutaciona Reduzida
GSSG	Glutaciona Oxidada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
LDL	Low Density Lipoprotein
MEC	Matriz Extracelular
MMPs	Metaloproteinases
MPO	Mieloperoxidase Oxidativa
NADH	Dinucleotídeo de Nicotinamida e Adenina
NO	Oxido Nítrico
O ₂ ⁻	Ânion Superóxido
OH ⁻	Radical Hidroxila
PCR	Proteína C Reativa
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido Dismutase
TIMPs	Inibidores de Metaloproteinases
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VLA	<i>Very Late Antigen</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral.....	14
2.2 Objetivo Específico.....	14

3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
4 DESENVOLVIMENTO	16
4.1 O Infarto Agudo do Miocárdio.....	16
4.1.1 Processo inflamatório e aterosclerose.....	21
4.2 Efeitos deletérios do tabagismo.....	29
4.2.1 Farmacologia da composição do cigarro e sua ação no sistema nervoso.....	30
4.2.2 Ação do tabagismo nos processos bioquímicos.....	39
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é a principal causa de morte no Brasil e no mundo, principalmente no sistema público de saúde, uma vez que os pacientes não tem acesso adequado ao tratamento intensivo. Anteriormente ao desenvolvimento dessa doença cardiovascular, ocorre necrose dos cardiomiócitos por isquemia prolongada, e esta, geralmente é causada por aterosclerose das artérias coronárias.

Com elevada prevalência e morbidade, essa doença apresenta diversos fatores de risco, entre eles, *Diabetes Mellitus*, níveis de colesterol e de triglicerídeos séricos elevados, sedentarismo, hereditariedade, hipertensão, tabagismo, obesidade, senescência, sexo, idade, entre outros. Os pacientes que sofrem infarto, além de poderem apresentar sintomas comuns como dor no peito, também podem ter queixas de falta de ar, vômitos, suor frio, fraqueza intensa, palpitações, fadiga e sonolência. Apesar disso, o IAM pode ser assintomático, o que exige maior atenção do indivíduo.

Em 2012, no Brasil, 49.511 homens e 34.602 mulheres foram vítimas de IAM e em 2013, em São Paulo, 2.028 pessoas foram a óbito devido a essa doença cardíaca. Embora a mortalidade associada a problemas cardíacos tenha diminuído desde a década de 1970, a doença cardiovascular continua sendo a principal causa de mortes no mundo, um dos motivos sendo a variedade de fatores de risco existentes. Anualmente, 1.500.000 pessoas sofrem um IAM e dessas, 540.400 vão a óbito (HUDAK; GALLO, 1997).

O tabagismo, considerado a maior causa evitável de mortes no mundo, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do IAM, uma vez que a fumaça do cigarro é composta por substâncias capazes de acelerar ou iniciar uma aterosclerose e afetar diversos órgãos e sistemas do organismo.

Cerca de 1,3 bilhões de pessoas fumam no mundo todo (KUSTERS *et al.*, 2015). Homens e mulheres fumantes têm respectivamente seis e três vezes mais chances de ter um infarto, comparando com os não fumantes. Além disso, os fumantes passivos têm 30% a mais de risco do que quem não se expõe à fumaça do cigarro (PEREIRA, 2016).

Estima-se que, no mundo, o hábito de fumar é responsável pelo óbito de uma pessoa a cada seis segundos e é responsável por uma morte em cada dez. Além do mais, até metade do número de fumantes morrerão de alguma doença associada ao fumo (SANTOS; GODOY; GODOY, 2016).

A fumaça do cigarro é composta por mais de 4.000 substâncias tóxicas contribuindo para o desenvolvimento não apenas do IAM, mas também para distúrbios respiratórios, aterosclerose, câncer e pressão arterial elevada (SANTOS; GODOY; GODOY, 2016).

Estudos a respeito do hábito de fumar apontaram que o número de pacientes fumantes que tiveram seu primeiro episódio de IAM foi maior quando comparado a não fumantes ou ex fumantes, o que sugere uma maior propensão dos fumantes a desenvolverem doenças coronarianas, como o IAM. Além disso, no que se refere a antecedentes pessoais de risco, a segunda maior prevalência é de tabagistas, ficando atrás apenas dos hipertensos (COLOMBO; AGUILLAR, 1997).

A partir do consumo do cigarro, substâncias importantes produzidas pelo organismo têm sua função comprometida, como por exemplo, o óxido nítrico (NO) e a prostaciclina, ambos vasodilatadores, podendo ocorrer então uma isquemia por vasoconstrição. Além disso, o organismo todo é afetado, tem-se o desenvolvimento de processo inflamatório a partir da aterosclerose gerada e peroxidação de lipídeos, por exemplo. A bioquímica do organismo, os Sistemas Nervoso, Cardíaco, Respiratório, entre outros, sofrem as consequências. O consumo de oxigênio diminui, uma vez que a fumaça do cigarro é composta por monóxido de carbono e este se liga à hemoglobina com uma afinidade muito maior do que o oxigênio, levando à intoxicação.

A nicotina, outro componente da fumaça do cigarro, é considerada altamente prejudicial à saúde e contribuinte para o IAM. Ela é responsável por causar bradicardia, palpitações, vasoconstrição e elevação na frequência cardíaca e no débito cardíaco.

De um modo geral, o estudo do IAM relacionado ao tabagismo é de fundamental importância, uma vez que, além de bilhões de pessoas fumarem no

mundo todo, a maior dificuldade é conseguir cessar o uso do cigarro, já que a dependência e a abstinência estão presentes.

Diante das informações apresentadas, a pesquisa dos eventos moleculares envolvidos na produção de danos celulares provocados pelo tabaco e outros componentes do cigarro e a influência destes no IAM, bem como o estudo de elementos bioquímicos relacionados às doenças associadas são fundamentais para o entendimento do mecanismo geral que conduz ao IAM.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar levantamento bibliográfico a partir de livros acadêmicos e bases de dados, organizando e sintetizando informações para o estudo do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e relacionando com um de seus principais fatores de risco, o tabagismo.

2.2 Objetivo Específico

Abordar os mecanismos de desenvolvimento do Infarto Agudo do Miocárdio, a ação dos componentes do tabaco, enfatizando mais especificamente o uso do cigarro, seus efeitos no sistema nervoso e nos processos bioquímicos do organismo, que contribuem para o surgimento de um infarto.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento do trabalho, foram utilizados o Portal de Revista Eletrônica Scielo, as bases de dados Lilacs e PubMed, além de livros da Biblioteca Padre Inocente Radrizzani.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 O Infarto Agudo do Miocárdio

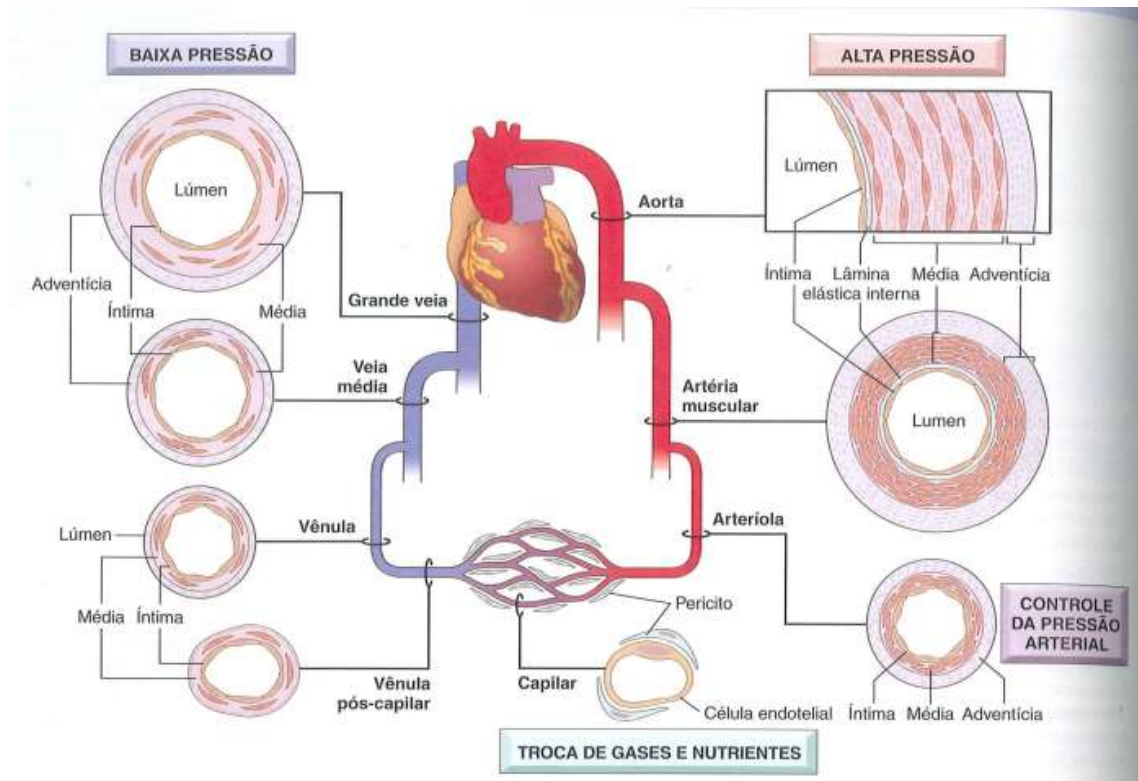
Estudar o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é de fundamental importância visto que possui uma alta prevalência na sociedade, bem como mortalidade e morbidade (PESARO; SERRANO; NICOLAU, 2004).

O IAM, na maioria dos casos, é decorrente de uma Coronariorosclerose, ou seja, a aterosclerose das artérias coronárias. Em outros casos, o IAM pode ser originário de processos inflamatórios, embolias, Aneurismas Coronários e Calcificação Infantil da Média. Independente de sua origem, sempre ocorrerá a deficiência de suprimento sanguíneo a uma determinada região do miocárdio (MUNIZ, 1963). O processo é caracterizado por necrose de cardiomiócitos a partir de uma isquemia prolongada, que é originada de uma trombose ou vasoespasmos sobre uma placa aterosclerótica. Todo esse processo inicia-se no subendocárdio até atingir o subepicárdio (PESARO; SERRANO; NICOLAU, 2004).

Quando há isquemia do miocárdio, algumas manifestações podem estar presentes e são chamadas de cardiopatias isquêmicas. Além do IAM, outros exemplos são a *angina pectoris*, morte súbita cardíaca e a cardiopatia isquêmica com insuficiência cardíaca congestiva, ou seja, a falência do miocárdio (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Dado que o motivo da ocorrência desse processo se dá nas artérias, é de extrema relevância analisar sua estrutura e funções. As paredes dos vasos e das artérias estão divididas em três camadas: íntima, média e adventícia. A primeira camada é composta por células endoteliais sobrepostas à membrana basal com pouca matriz extracelular (MEC) e é separada da camada média por uma membrana denominada *lâmina elástica interna*. A segunda camada é formada por células musculares lisas e MEC, tecido conjuntivo frouxo, fibras nervosas e pequenos vasos. Por último, está presente uma *lâmina elástica externa* que compõe as duas últimas camadas. Ocorre a passagem de gases e nutrientes para o lúmen de modo a suprir todos os vasos (Figura 1) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Figura 1 – Suprimento sanguíneo de veias e artérias, esquematizando as camadas adventícia, média e íntima.

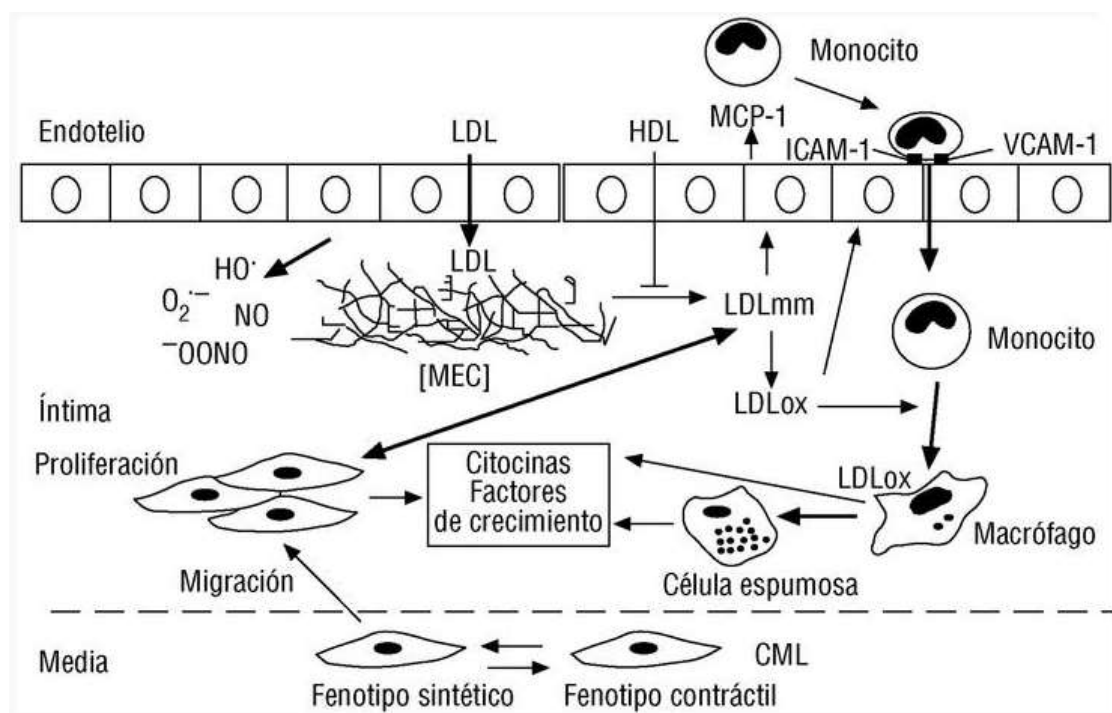


Fonte: (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

As artérias são organizadas em *grandes artérias elásticas*, em que as fibras elásticas juntamente com as células musculares lisas na camada média têm função de se expandir durante a sístole e relaxar na diástole. As *artérias musculares de médio calibre* são compostas por células musculares lisas organizadas ao redor do lúmen em espiral, ocorrendo a vasoconstrição e vasodilatação. As *pequenas artérias e arteríolas* também possuem a camada média formada por células musculares lisas e são as arteríolas que regulam a resistência do fluxo sanguíneo. Este está diretamente relacionado com a pressão arterial, pois quando há queda da pressão, o fluxo é reduzido. Os *capilares* são ideais para trocas gasosas rápidas já que possuem paredes finas e fluxo sanguíneo lento. Já as *veias* possuem diâmetro e lúmen maiores e estão mais predispostas a sofrer dilatação e infiltradas por processos inflamatórios (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Visto que a integridade funcional das artérias exige regularidade entre as camadas e a organização vascular, quando há lesões nas paredes dos vasos, as células endoteliais são afetadas levando a um aumento de sua permeabilidade, permitindo uma maior adesão de leucócitos e plaquetas, além de alteração na expressão gênica. Também ocorre um acúmulo de lipoproteínas, principalmente LDL colesterol que sofre oxidação na camada íntima e cristais de colesterol na parede dos vasos. Gradativamente, plaquetas e monócitos vão se aderindo ao endotélio, com posterior migração para a camada íntima e diferenciação dos monócitos em macrófagos. Estes fagocitam a LDL oxidada presente, e se transformam em células espumosas, conforme esquematizado na figura 2 (GONZÁLEZ; CORTÉS; BADIMON, 2001).

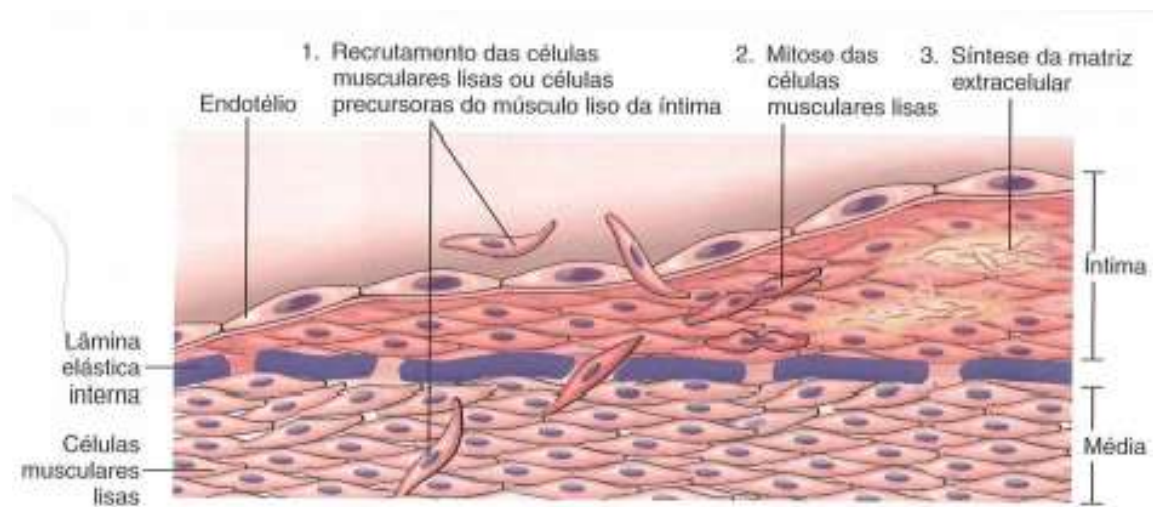
Figura 2 – Quando o endotélio é afetado, ele torna-se permeável, permitindo a passagem de colesterol LDL, que será oxidado na camada íntima. Haverá migração de monócitos, que se diferenciarão em macrófagos, também na camada íntima. Estes capturam a LDL oxidada presente, formando células espumosas. Células musculares lisas e fatores de crescimento liberados transformam-se em fenótipo sintético, proliferam e contribuem para a evolução da lesão.



Fonte: (GONZÁLEZ; CORTÉS; BADIMON, 2001).

As plaquetas liberam tromboxano A₂ (agregante plaquetário), difosfato de adenosina (ADP) e serotonina, causando uma maior agregação plaquetária. No interior dos macrófagos, ocorrerá acúmulo de lipídeos, com liberação de citocinas inflamatórias e a partir destas, haverá um recrutamento e proliferação de células musculares lisas responsáveis pela síntese de MEC (figura 3) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

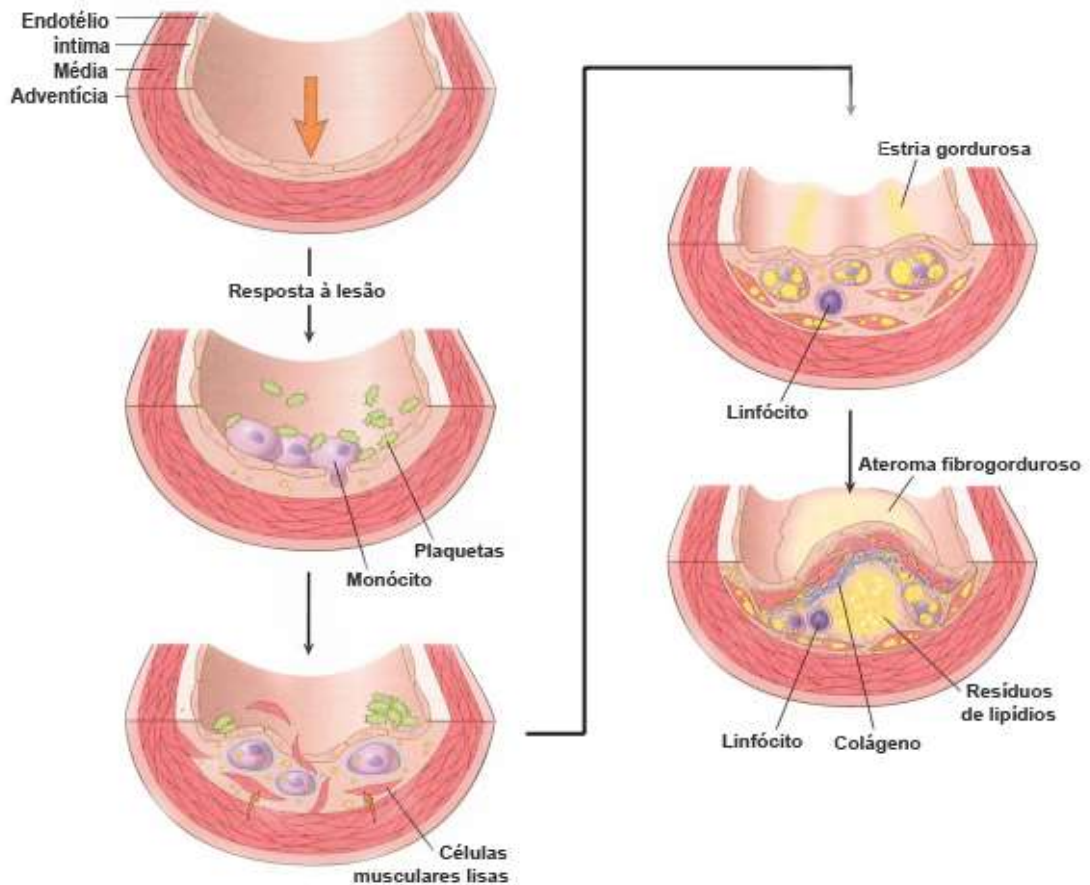
Figura 3 – Ilustração representando nova síntese de matriz extracelular após lesão endotelial.



Fonte: (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Assim, forma-se uma camada neointima recoberta por células endoteliais. O acúmulo de lipídeos, células inflamatórias e elementos fibrosos que formam placas ateromatosas, obstruem o lúmen vascular, bloqueando a circulação normal nas artérias. Essa é a resposta ocorrida, por exemplo, diante de uma inflamação ou exposição a substâncias tóxicas, como o tabagismo. Portanto, o endotélio afetado, juntamente com as células musculares lisas vão desempenhar um papel contra o estímulo externo de modo a desenvolver uma trombose, aterosclerose e lesões vasculares (figura 4) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013) (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005).

Figura 4 – Processo de formação da aterosclerose. A partir de uma lesão inicial, como por exemplo a hiperlipidemia, hipertensão e tabagismo, tem-se gradativamente, recrutamento de leucócitos que se aderem à camada adventícia. Macrófagos são, então, ativados e células musculares lisas são recrutadas. Ambos englobam os lipídeos e ocorre formação de ateroma gorduroso a partir de restos de lipídeos.

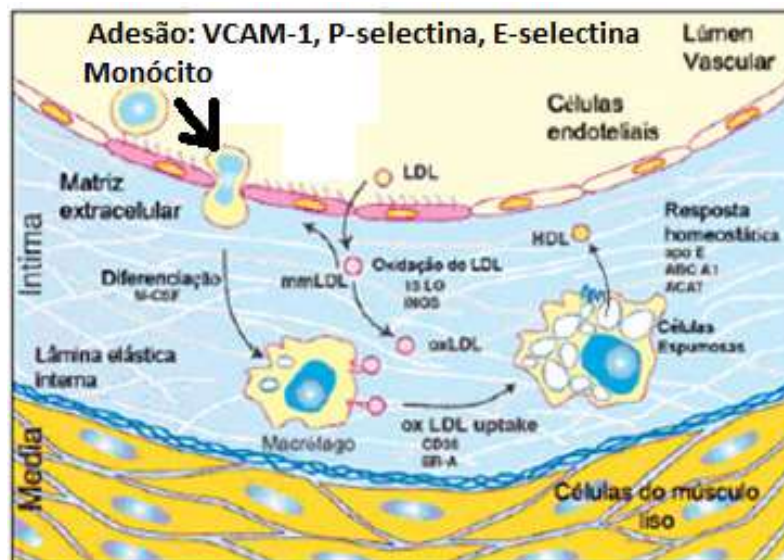


Fonte: Modificado de (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

4.1.1 Processo inflamatório e aterosclerose

Concomitantemente com o processo aterosclerótico, tem-se, a partir da estimulação da fumaça do cigarro, uma resposta inflamatória representada na figura 5.

Figura 5 – Resposta inflamatória desenvolvida a partir de um agente externo, no caso, o tabagismo.



Fonte: (PAIVA *et al.*, 2006).

Além das lipoproteínas serem fagocitadas pelos macrófagos, aos leucócitos, são aderidas proteínas chamadas selectinas. Outras glicoproteínas, denominadas integrinas, são responsáveis pelo reconhecimento de moléculas de adesão. Ocorre então, a diapedese e as células inflamatórias vão migrando até o local de dano tecidual, através dos componentes do Sistema Complemento, produtos da via das lipo-oxigenases e quimiocinas. Muitos desses componentes são capazes de se ligar a neutrófilos, ativando proteínas G e dando início ao processo de migração celular (MARTINS, 2010).

Com o recrutamento de leucócitos, ocorre adesão dos monócitos e linfócitos T à VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). Diversos marcadores são contribuintes

para a adesão celular e recrutamento de mais células, entre eles, HDL-DR (receptor de interleucina-2), VLA (*very late antigen*), interleucinas, fragmentos do Sistema Complemento, TNF (fator de necrose tumoral) (ESPORCATTE *et al.*, 2004).

A LDL oxidada a partir da aterosclerose é capaz de induzir essa adesão monocitária ao endotélio, aumenta a expressão da VCAM-1, induz a expressão de interleucinas 1 e 8, induz a expressão de metaloproteinase 1, inibe a liberação de óxido nítrico que será abordado mais adiante, entre outros (ESPORCATTE *et al.*, 2004).

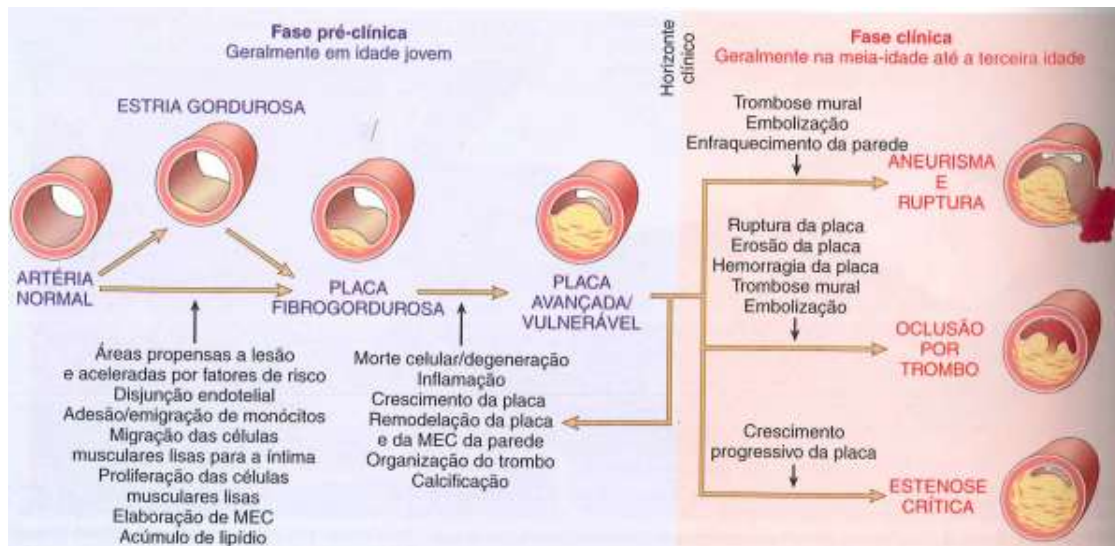
A inflamação propriamente dita é uma resposta endógena produzida a partir de alterações da homeostase. Como consequência, a cascata de coagulação é ativada, bem como o processo trombótico. Assim, são produzidos reagentes de fase aguda como proteína C reativa, amiloide sérico A, inibidor 1 do ativado do plasminogênio e fatores de coagulação. Além disso, há um aumento na interação entre CD40L e CD40, o que promove uma atividade trombótica. Plaquetas são ativadas e a atividade anticoagulante diminui, mediante a LDL oxidada (ESPORCATTE *et al.*, 2004).

Os reagentes de fase aguda, conforme já mencionados, são os responsáveis por elevar o risco de eventos cardiovasculares e são mediados a partir de uma trombose estabelecida (ESPORCATTE *et al.*, 2004).

O processo aterosclerótico é gradativo e suas características morfológicas e eventos podem ser ilustrados na figura 6.

Figura 6 – Na fase pré-clínica, há formação de placas gordurosas a partir de regiões propensas a desenvolver uma lesão, ou a partir de um estímulo como o tabagismo.

Posteriormente, ocorre a morte celular com crescimento da placa gordurosa e formação trombótica. Tal evento pode evoluir para a fase clínica, em que a parede arterial pode enfraquecer, rompendo-se; pode ser obstruída por trombo; e também pode evoluir para estenose crítica.



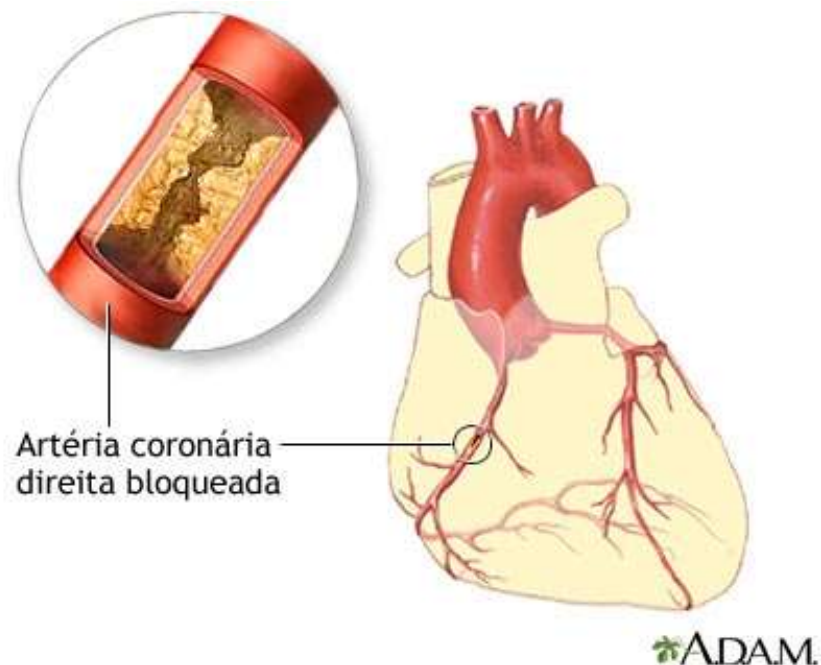
Fonte: (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Os dois fatores desencadeadores mais importantes para que a disjunção endotelial ocorra são os distúrbios hemodinâmicos e a hipercolesterolemia. Ou seja, pela hemodinâmica, as lesões tendem a ocorrer nas ramificações dos vasos, onde há um fluxo sanguíneo maior. Além do mais, é comum indivíduos que sofrem de IAM possuírem anormalidades nas lipoproteínas, como por exemplo, aumento do nível de LDL colesterol e de lipoproteínas, e diminuição de HDL colesterol (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

A aterosclerose acentuada é caracterizada por dificuldades na absorção e no metabolismo das lipoproteínas, causando hiperlipoproteinemia. Assim, indivíduos que possuem dificuldades na absorção e falhas nos receptores de LDL colesterol, estão mais propensos a desenvolver IAM. Não obstante, a hipercolesterolemia afeta diretamente o endotélio já que induz ao aumento de produção de radicais livres derivados do oxigênio, que aceleram a redução do óxido nítrico (NO), importante vasodilatador (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

A aterosclerose pode ser dividida em duas fases: a fase aterosclerótica e a fase trombótica. A primeira fase é mais lenta e forma-se de acordo com os fatores de risco. Já a segunda fase é desencadeante de um IAM e é influenciada pelos fatores de risco trombogênicos. Com a formação do trombo, tem-se uma diminuição significativa da luz do vaso e comprometimento da placa aterosclerótica, conforme observado na figura 7, podendo levar ao IAM (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005).

Figura 7 – Representação de artéria coronária obstruída por acúmulo de colesterol e lipídeos.

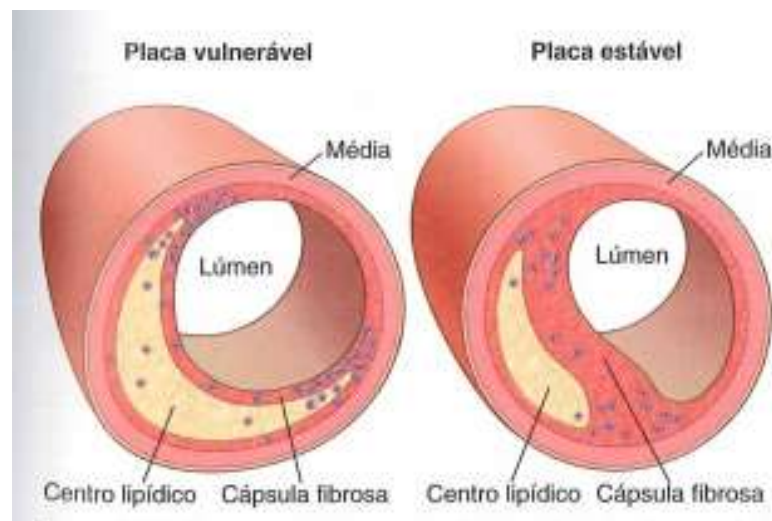


Fonte: (ADAM, 2012).

Os resultados obtidos a partir da aterosclerose dependem do tamanho dos vasos e artérias afetados, da oclusão causada em suas paredes e da estabilidade das placas, já que existem dois tipos: placa aterosclerótica vulnerável e a estável (Figura 8). A placa estável possui cápsula fibrosa fina, com colágeno, pouca inflamação e centro aterosclerótico discreto. Já a placa vulnerável possui cápsula fibrosa fina, com grande núcleo lipídico, aumento de inflamação e elevado risco de se romper. O que determina o tipo de placa existente são os fatores intrínsecos e extrínsecos, como por

exemplo, a própria composição da placa e a pressão arterial, respectivamente (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Figura 8 – Comparação de placas vulnerável e estável, sendo que a primeira possui cápsula fibrosa fixa, com grande núcleo lipídico, inflamação e elevado risco de rompimento. Já a segunda possui cápsula fibrosa mais fina com pouca inflamação.



Fonte: (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

A resistência da cápsula fibrosa é dependente da quantidade de colágeno presente na placa. O colágeno é produzido principalmente por células musculares lisas e uma vez ocorrendo a perda dessas células, a cápsula fica enfraquecida. Essas células, juntamente com as células endoteliais e macrófagos são responsáveis pela síntese de inibidores de metaloproteinases (TIMPs), regulando sua atividade prejudicial, ou seja, as metaloproteinases (MMPs), por sua vez, são enzimas capazes de degradar a MEC, produzidas por macrófagos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Em indivíduos saudáveis, o processo de glicólise requer glicose para formar seu produto final, ATP. Assim, há produção de energia para as diversas atividades do organismo, além das atividades intrínsecas do funcionamento normal, como por exemplo, contração e relaxamento de músculos e vasos. Havendo a isquemia miocárdica, a glicólise aeróbica é interrompida, levando à diminuição de ATP e ao acúmulo de ácido láctico nos miócitos cardíacos. Conseqüentemente, há perda de

contratilidade, mas apesar disso, essas alterações são reversíveis. Assim, o fluxo sanguíneo pode ser restabelecido, podendo diagnosticar precocemente um IAM. Em casos de irreversibilidade de danos, ocorre necrose por coagulação e a origem é na zona subendocárdica, região suscetível a pressões intramurais altas (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

O desenvolvimento de um infarto depende de uma série de fatores, como o tamanho e distribuição de vasos afetados, da velocidade de seu desenvolvimento, da pressão arterial e frequência cardíaca e do período de durabilidade da oclusão. A partir disso, os infartos podem ser divididos em três padrões: os infartos transmural, os infartos subendocárdicos e os infartos microscópicos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

No infarto transmural, metade da espessura do ventrículo ou mais é afetada e nesse caso, ocorre oclusão de vasos epicárdicos que leva à aterosclerose crônica juntamente com a trombose aguda. Geralmente, ocorrem elevações do segmento ST do ECG, podendo haver também ondas Q negativas, com perda da amplitude da onda R. Já o infarto subendocárdico não altera o segmento ST ou as ondas Q. Diferentemente do transmural, não há comprometimento total da espessura ventricular. Os infartos microscópicos podem não apresentar alteração no ECG uma vez que as oclusões geradas são em pequenos vasos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

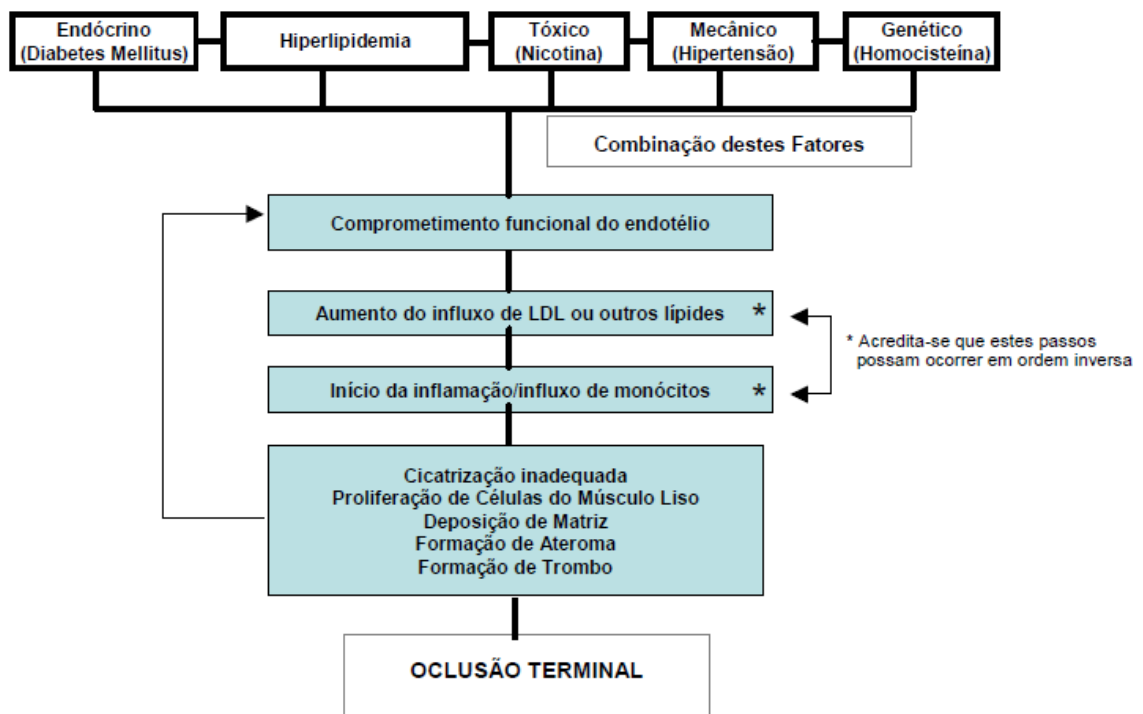
Estudar o desenvolvimento da aterosclerose é de extrema importância, uma vez que metade das mortes causadas por IAM, relacionam-se a ela como causa inicial (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005).

Uma vez ocorrendo nas artérias, sua manifestação pode ser por Síndrome Coronariana Aguda ou por angina estável. Síndrome Coronariana Aguda é o nome dado à alteração ocorrida pela ruptura da placa seguida de trombose, além de oclusão ou suboclusão arterial, podendo desencadear angina instável, IAM e morte súbita cardíaca. Já na angina estável, ocorre uma estenose de luz arterial (SPOSITO; ALVARENGA, 2014) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Dentre os fatores que podem desencadear uma aterosclerose, como já mencionado, encontram-se o tabagismo, o sedentarismo, a obesidade, hipertensão

arterial sistêmica, *Diabetes Mellitus*, HDL-colesterol abaixo de 40 mg/dL, LDL-colesterol acima de 160 mg/dL, histórico familiar precoce, dieta aterogênica, idade e sexo (Figura 9) (SPOSITO; ALVARENGA, 2014).

Figura 9 – Esquematização de fatores de risco que podem alterar o funcionamento normal endotelial, acumulando lipídeos e evoluindo para formação trombótica, com oclusão terminal.



Fonte: (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005).

Na maioria dos casos, a aterosclerose é assintomática, mas quando há presença de sintomas, pode ocorrer redução da perfusão de órgãos e de tecidos (SPOSITO; ALVARENGA, 2014).

A aterosclerose pode apresentar-se de forma aguda, crônica ou subclínica. Sua primeira manifestação pode apresentar-se na circulação coronariana, cerebrovascular ou sistêmica, podendo ser aguda ou crônica em cada uma dessas regiões. A forma aguda é decorrente de ruptura de placa e oclusão arterial aguda. Já a forma crônica ocorre a partir de placas geralmente estáveis com estenose significativa (SPOSITO; ALVARENGA, 2014).

Alguns fatores podem agravar o processo de deposição lipídica, levando a uma aterosclerose. Entre eles, uma alimentação rica em colesterol, doenças com alteração do metabolismo lipídico, maior metabolização, hipertensão arterial, lesões de pequenos vasos, processos inflamatórios, depósito de fibrina, lesões endoteliais consequentes do estresse, idade, fatores hereditários, entre outros (MUNIZ, 1963).

A partir da aterosclerose estabelecida, existe a probabilidade de ocorrer um IAM ou morte por decorrência coronariana, caso não haja um diagnóstico prévio. Essa probabilidade pode ser feita, verificando se há ou não uma doença aterosclerótica significativa ou se há manifestação de Diabetes Mellitus, doenças arteriais (coronariana, cerebrovascular, periférica, carotídea), por exemplo. Sendo assim, os indivíduos que já apresentam doença aterosclerótica significativa, em 10 anos, têm 20% a mais de risco de retratar um novo evento. Além disso, pode-se estimar o Escore de Risco de Framingham (ERF) classificando em baixo, intermediário ou alto o risco de ocorrer um IAM (SPOSITO; ALVARENGA, 2014).

4.2 Efeitos deletérios do tabagismo

Dentre os fatores de risco que agravam o surgimento de um infarto, o tabagismo é um dos mais importantes a ser considerado, visto que fumantes e fumantes passivos estão mais expostos a essa cardiopatia. Cerca de 1,3 bilhões de pessoas fumam no mundo todo, número que pode atingir até 1,5 bilhões em 2025. Além desse número ser muito elevado, a OMS realizou uma convenção em 2007 para tentar controlar a quantidade de fumantes, porém poucos países seguiram tal acordo, o que exige uma atenção maior na saúde populacional (KUSTERS *et al.*, 2015).

Além das doenças cardiovasculares, o uso do cigarro predispõe também a doenças respiratórias crônicas, doenças vasculares periféricas, cerebrovasculares e neoplasias, por exemplo (ZAITUNE *et al.*, 2012). Estima-se que metade do número de fumantes morrerão por alguma doença relacionada a seu uso. Além do mais, fumantes têm uma menor qualidade de vida do que os não fumantes, menor tempo de vida e o dobro de risco de desenvolver um IAM (SANTOS; GODOY; GODOY., 2016).

Outro motivo que intensifica a importância de seu estudo é que o tabagismo é considerado a principal causa de morte evitável no mundo todo, ou seja, estão envolvidos fatores sociais e psicológicos, sendo que muitos indivíduos aderem ao hábito de fumar apenas pela socialização (JATENE *et al.*, 2015). Ele é considerado

um dos responsáveis por causar morte súbita cardíaca por isquemia miocárdica além de contribuir no processo de aterosclerose das artérias (SILVA, 2005).

Não obstante, o tabagismo geralmente está associado a maus hábitos alimentares, consumo de bebidas alcoólicas e ausência de atividades físicas, tornando o indivíduo mais propenso a desenvolver doenças crônicas (ZAITUNE *et al.*, 2012).

Alterações como disfunção endotelial, redução de HDL-colesterol, maior oxidação de LDL-colesterol, aumento das moléculas de adesão e fibrinogênio, aumento da agregação plaquetária estão presentes (SILVA, 2005).

Contudo, cessar seu uso não é tão simples, levando em consideração que a abstinência e o estresse psicológico geralmente estão presentes, o que pode levar à ansiedade e depressão. Parar de fumar repentinamente pode causar mais estresse psicológico ao paciente que já sofre de IAM (SANTOS; GODOY; GODOY, 2016).

4.2.1 Farmacologia da composição do cigarro e sua ação no sistema nervoso

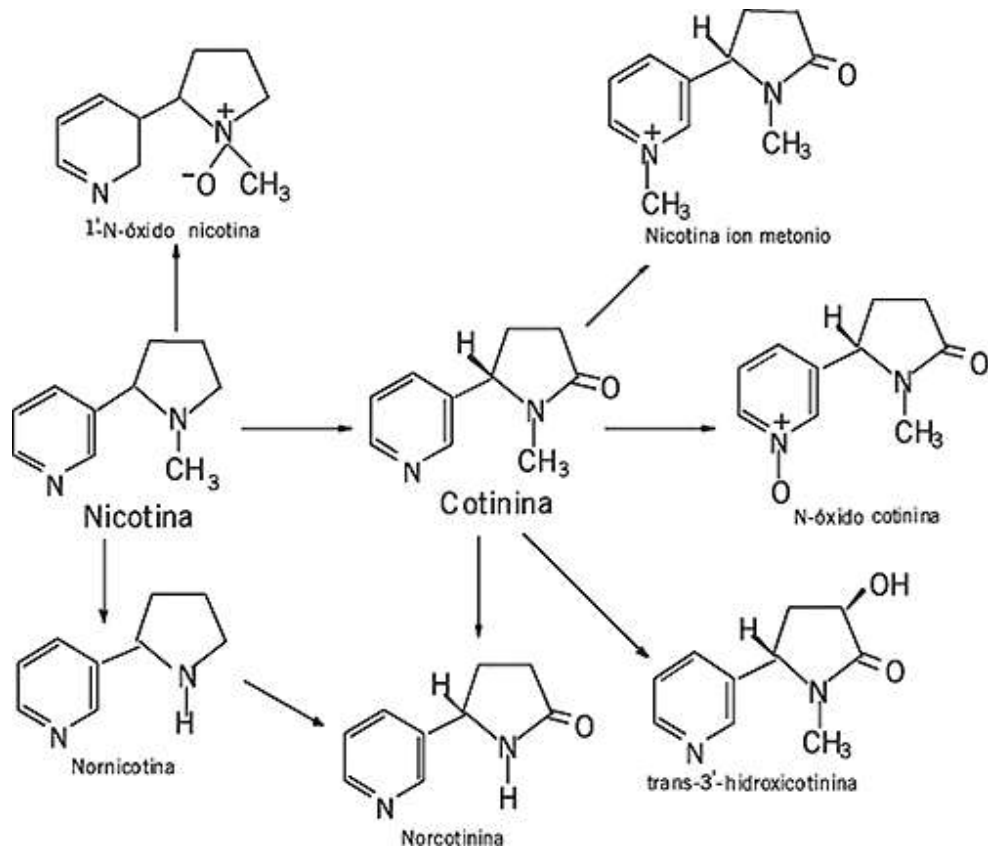
Embora as substâncias do cigarro sejam nocivas, ele é considerado uma droga lícita no Brasil (KUSTERS *et al.*, 2015). Em sua composição estão presentes mais de 4.000 substâncias tóxicas e ela é dividida em duas fases, a particulada e a gasosa. Na primeira, estão presentes a nicotina (princípio ativo), fenois, aldeídos, alcatrão contendo substâncias cancerígenas, entre outros. A segunda fase é composta por oxigênio, nitrogênio, dióxido de carbono, monóxido de carbono, entre outros. Dentre os componentes mais relevantes para o estudo de como o sistema cardiovascular é afetado, destacam-se: a nicotina e o monóxido de carbono (FERREIRA, 2002).

A nicotina é responsável por causar tolerância e posteriormente dependência, e tem efeito nos sistemas nervoso central e periférico, e cardiovascular. No sistema nervoso, pode causar tanto efeito estimulatório quanto depressor (FRANKEN *et al.*, 1996).

Sendo o tabaco uma substância ácida, a nicotina do cigarro é absorvida pelos pulmões. A absorção do componente ácido é tóxica e causa efeitos como palpitações, tonturas, sudorese, bradicardia em iniciantes do fumo, e gradativamente leva à dependência. Os sintomas mais presentes estão relacionados com o sistema cardiovascular, envolvendo o aumento da frequência cardíaca por conta da ação das catecolaminas no nodo sino-atrial; aumento do débito cardíaco e do volume de ejeção sanguíneo; e vasoconstrição, alterando o fluxo sanguíneo. Ocorre também uma diminuição da função ventricular sistólica esquerda (MARQUES, 2014).

Cerca de 1 miligrama de nicotina é absorvido pelos pulmões a cada cigarro tragado. Seu metabólito mais importante é a cotinina (BALBANI; MONTOVANI, 2005). Seu tempo de meia vida é curto, cerca de duas horas, e chega ao cérebro em questão de poucos segundos. Por conta disso ela é um componente que causa dependência. Além do mais, contribui para a ação do colesterol no processo aterosclerótico, aumenta o ritmo cardíaco e a tensão arterial. Sua biotransformação pode ser vista na figura 10 (MARQUES, 2014).

Figura 10 – Principais metabólitos da Nicotina.

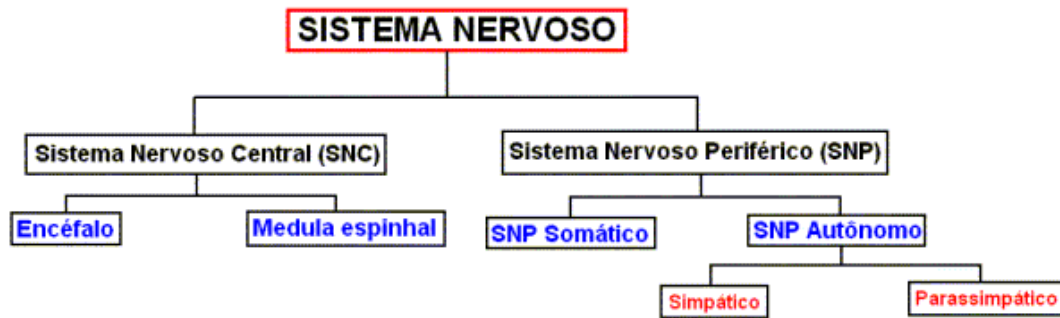


Fonte: (VACCHINO et al., 2006).

A cotinina apresenta elevada concentração na urina, meia vida mais longa quando comparada à nicotina, além de não sofrer influências do pH. Por tais motivos, é muito utilizada em estudos como marcador na exposição a fumantes passivos e ativos. Esse metabólito ativo é o responsável por elevar no organismo as concentrações de neurotransmissores (VACCHINO *et al.*, 2006).

A nicotina tem ação no sistema nervoso central (SNC) e autônomo (SNA), ambos divididos na figura 11.

Figura 11 – Esquema de divisão do Sistema Nervoso em Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico.

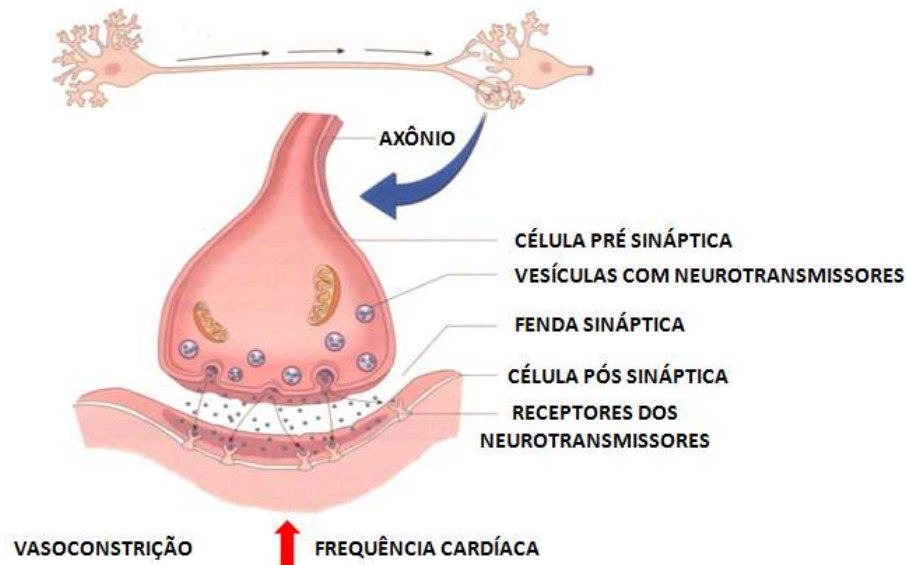


Fonte: (VILELA, 2007).

O sistema nervoso autônomo está mais relacionado aos efeitos cardiovasculares. No SNA simpático há liberação de epinefrina e norepinefrina, esta formada a partir da fenilalanina e convertida em tirosina para, posteriormente, formar norepinefrina. Assim, é liberada, por exocitose, na fenda sináptica, e encontra seus respectivos receptores na fenda pós sináptica. A norepinefrina possui maior afinidade por receptor α_1 , sendo captada por ele e levando à vasoconstrição. Já a epinefrina possui maior afinidade por receptores β , elevando a frequência cardíaca. Ambos os eventos ocorrem naturalmente no organismo. A epinefrina interfere na redução do consumo de oxigênio, o que leva à isquemia. Além disso, há maior absorção de colesterol pelo organismo. Assim, a liberação das catecolaminas diminui, o que leva ao aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, fatores esses que contribuem para o desenvolvimento de um infarto. Estudos apontam que o fumo está diretamente relacionado aos efeitos causados pela liberação das catecolaminas. A sinapse está representada na Figura 12 (RANG *et al.*, 2016) (PUREZA *et al.*, 2007).

Figura 12 – Ilustração representando sinapse no Sistema Nervoso Autônomo. Neurotransmissores são liberados na fenda sináptica, encontram-se com seus receptores na fenda pós sináptica e como resultado, ocorre vasoconstrição e aumento da frequência cardíaca.

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO



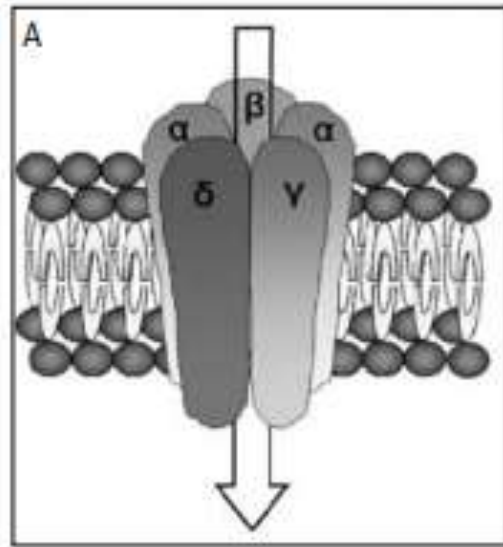
Fonte: Modificado de (Medicina Explicada, 2014).

Sobre o sistema cardiovascular, receptores colinérgicos nicotínicos ativam gânglios para a liberação de epinefrina e norepinefrina, causando taquicardia e hipertensão arterial. Sintomas comuns também presentes são o aumento da frequência cardíaca, vasoconstrição periférica reduzindo a temperatura cutânea e aumento da resistência periférica (FRANKEN *et al.*, 1996).

No SNA parassimpático, o principal agonista dos receptores chamados colinérgicos nicotínicos e muscarínicos, é a Acetilcolina (ACH). Ela é liberada por exocitose na fenda sináptica, e captada por seus receptores na fenda pós sináptica. Na fenda sináptica, está presente uma enzima chamada acetilcolinesterase, responsável por degradar a ACH em colina e acetato (VENTURA *et al.*, 2010).

A abordagem dos receptores nicotínicos é a mais relevante nesse caso, já que a nicotina atua como agonista seletivo. Esses receptores, quando ativos, possuem a conformidade de um canal iônico, com as subunidades α , β , δ e γ , conforme observado na figura 13. A conformação $\alpha_2\beta_4$ é a responsável por possuir afinidade pela nicotina (VENTURA *et al.*, 2010).

Figura 13 – Representação de um receptor nicotínico e sua conformidade.



Fonte: (VENTURA *et al.*, 2010)

Quando a nicotina encontra-se com o receptor nicotínico, ocorre a abertura dos canais iônicos que permitem sua entrada na membrana, levando à despolarização. Inicialmente, na neurotransmissão, a nicotina causa um efeito estimulatório e posteriormente, depressor (FRANKEN *et al.*, 1996). Os efeitos causados sobre esses receptores têm papel na dependência e abstinência do cigarro (JARDIM; OLIVEIRA, 2000).

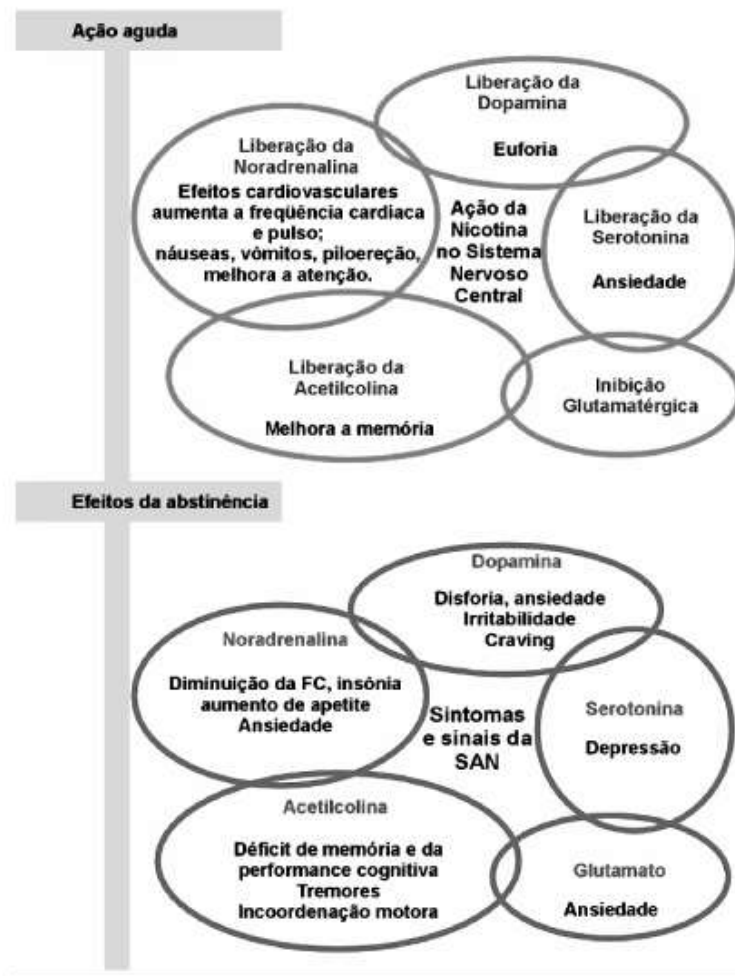
No Sistema Nervoso Central, ocorre uma dessensibilização dos receptores colinérgicos nicotínicos. Para atingir o potencial de ação neuronal, a ACH necessita de sua concentração em 1mM, enquanto que a concentração de nicotina é de apenas 50 a 600 nM. Ou seja, uma menor concentração de nicotina é necessária para atingir o potencial de ação que a ACH promove. No entanto, a nicotina não sofre degradação pela acetilcolinesterase, ou seja, fica exposta na fenda sináptica por um período maior, promovendo a dessensibilização dos receptores a partir de sua exposição contínua. A partir disso, desenvolve-se a dependência do cigarro (VENTURA *et al.*, 2010).

Há também a ação nos gânglios autônomos periféricos, na glândula suprarrenal, nos nervos sensitivos e na musculatura estriada esquelética (BALBANI; MONTOVANI, 2005). Diversas vias neuroquímicas e receptores estão envolvidos.

Acetilcolina, norepinefrina, vasopressinas e betaendorfinas são liberadas. O sistema dopaminérgico mesolímbico também sofre ação da nicotina. Como consequência, além da dependência causada, aumentam a sensação de bem estar, a atenção e memória (FRANKEN *et al.*, 1996).

Alguns de seus efeitos podem ser esquematizados na figura 14.

Figura 14 – Ações da nicotina no Sistema Nervoso Central em consumo na fase aguda e seus efeitos de abstinência.



Fonte: (MARQUES *et al*, 2001).

Outra ação causada pelo seu uso é através do sistema enzimático hepático e intestinal, ajudando na metabolização de fármacos e produtos endógenos e aumentando a motilidade intestinal a partir da estimulação parassimpática. Hormônios como prolactina, hormônio de crescimento, betaendorfinas, cortisol e ACTH são liberados (FRANKEN *et al.*, 1996).

A nicotina e o monóxido de carbono atuam sinergicamente, aumentando as pressões sistólica e diastólica, o ritmo cardíaco e também enfraquecem o miocárdio. Quando há liberação das catecolaminas, ocorre uma taquicardia, disritmias, aumento do débito cardíaco e leve hipertensão (FRANKEN *et al.*, 1996).

O monóxido de carbono prejudica o transporte de oxigênio até os tecidos, uma vez que há uma competição entre ambos para se ligar na hemoglobina, responsável

por esse transporte. Há também os irritantes da mucosa respiratória, os compostos cancerígenos e as substâncias adventícias (ROSEMBERG, 1981).

O monóxido de carbono é um importante contribuinte para o Infarto Agudo do Miocárdio. Ele possui cerca de 250 vezes mais afinidade pela hemoglobina comparando-se com o oxigênio. Assim, forma-se carboxihemoglobina e o oxigênio restante que está ligado à hemoglobina consegue chegar nos tecidos, mas em menor quantidade. Desse modo, pode haver o desenvolvimento de uma cardiopatia isquêmica devido a essa deficiência (FRANKEN *et al.*, 1996).

Resumidamente, a ação do fumo do tabaco leva ao aumento do trabalho do miocárdio pela ação da nicotina, elevando a frequência cardíaca e as pressões sistólica e diastólica, o que exige maior demanda de oxigênio. A carboxihemoglobina é formada devido à presença do monóxido de carbono. Além da diminuição de oxigênio fornecido ao coração, a nicotina causa uma isquemia decorrente da vasoconstrição, o que leva à hipóxia. O aumento de adesão plaquetária e de colesterol através da ação de ambos os componentes, compromete o fluxo sanguíneo normal. Há portanto, um efeito inotrópico negativo, pois além do consumo de tabaco exigir um maior consumo de oxigênio pelo organismo, o próprio organismo dificulta o seu fornecimento (FRANKEN *et al.*, 1996).

Na prática, as artérias coronárias, as artérias intramiocárdicas e as arteríolas intramiocárdicas possuem um espessamento maior em indivíduos que fumam desde uma pequena quantidade até uma quantidade mais elevada, comparando com não fumantes, o que comprova o esforço cardíaco na tentativa de suprir o déficit (FRANKEN *et al.*, 1996).

É importante salientar que fumantes devem tomar cuidados especiais quanto ao uso de medicamentos devido às interações. Fumantes necessitam de doses maiores de analgésicos, comparado com os não fumantes, já que são menos intolerantes à dor. Além disso, como a nicotina estimula a liberação de cortisol e hormônio do crescimento, ambos hiperglicemiantes, indivíduos diabéticos que fazem uso de insulina podem ter esse efeito revertido. Doses de insulina são também aumentadas, levando em conta que a nicotina causa vasoconstrição cutânea e esta retarda a absorção de insulina (FRANKEN *et al.*, 1996).

4.2.2 Ação do tabagismo nos processos bioquímicos

Além dos efeitos causados sobre o sistema nervoso, outro fator importante a ser considerado é a bioquímica do organismo. Em seu mecanismo de funcionamento normal, o endotélio vascular desempenha importante função de regulação do tônus muscular de modo que haja contração e relaxamento do vaso. O mediador mais importante da vasodilatação é o óxido nítrico (NO) (SILVA, 2005).

O tabagismo causa um efeito deletério sobre o NO. Isso leva a uma deficiência na vasodilatação do endotélio e conseqüentemente, contribui para o processo aterosclerótico pois é a partir dessa deficiência que ocorrem as alterações arteriais. Além disso, inibe a produção de prostaciclina, importante vasodilatador que ativa processos cardiovasculares. Os eventos causados tanto sobre o NO quanto sobre a prostaciclina, são considerados importantes para o desenvolvimento de uma aterosclerose. Estudos apontam que a nicotina está diretamente relacionada com o aumento do estresse oxidativo causado uma vez que estimula a produção de radicais livres em excesso (SILVA, 2005).

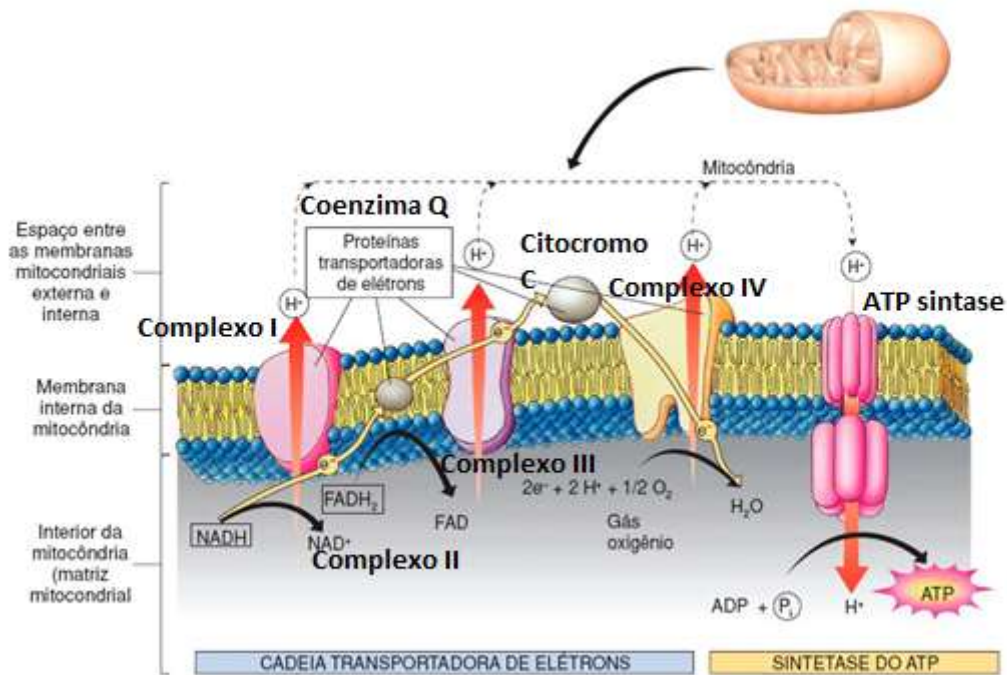
Quando o endotélio vascular tem sua função afetada pelo tabagismo, ocorre uma disfunção endotelial que pode manifestar-se por vasoespasmo, formação de trombos, reestenose e aterosclerose. Uma das principais características dessa disfunção é a hipercolesterolemia, em que os níveis de LDL colesterol estão altos e os níveis de HDL colesterol encontram-se baixos, o que posteriormente pode desencadear aterosclerose, contribuindo para o IAM (SILVA, 2005).

Todos os indivíduos produzem, em quantidades moderadas, radicais livres em seus organismos, nas reações metabólicas, de modo a gerar ATP para obter um funcionamento biológico adequado. Esses radicais livres são denominados espécies reativas de oxigênio (ERO) ou nitrogênio e quimicamente dizendo, são compostos que possuem elétrons livres na camada orbital externa (BURTON; JAUNIAUX, 2011). No entanto, por serem altamente reativos, o excesso de radicais livres pode causar danos como perda de funções fisiológicas, oxidação de lipídeos de membrana e DNA, desnaturação de proteínas e desequilíbrio homeostático, acarretando doenças

(VELLOSA *et al.*, 2013). A formação de radicais livres advém das mitocôndrias, membranas celulares e citoplasma. O processo ocorre, principalmente, através da cadeia transportadora de elétrons, conforme visto na figura 15 (BARBOSA *et al.*, 2010).

Figura 15 – Esquema representativo da cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria (etapa da cadeia respiratória) para síntese de ATP a partir da formação de radicais livres. Na ilustração, a coenzima NADH doa um elétron para o Complexo I, passando pela Coenzima Q, Complexo III, Citocromo C, Complexo IV, chegando até seu

acceptor final, o oxigênio. A coenzima FADH_2 doa um elétron para o Complexo II, passando pelos mesmos complexos até chegar ao acceptor final. Todos os complexos, exceto o Complexo II bombeiam íons H^+ para o espaço entre membranas, que passam, pela ATP sintase e chegam até a matriz mitocondrial, onde haverá formação de energia.

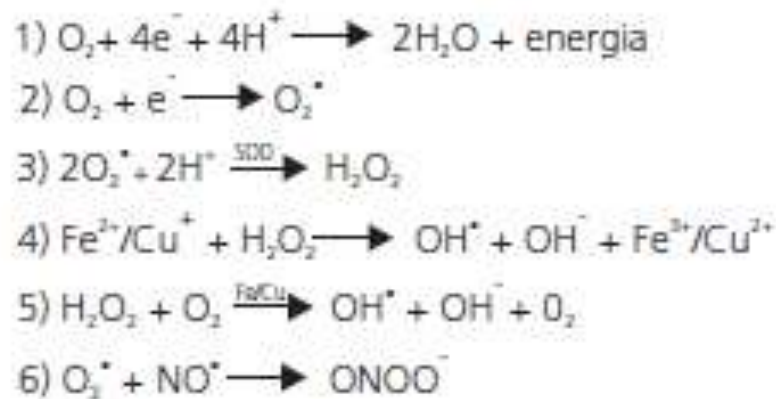


Fonte: Modificado de (PIARDI, 2015).

Cerca de 90% do oxigênio metabolizado, é utilizado nas mitocôndrias, nesse mesmo processo. Inicialmente, por meio da enzima citocromo oxidase, ele é reduzido para formação de água (H_2O) a partir da adição de quatro elétrons e quatro íons hidrogênio (H^+). Um elétron é adicionado a uma molécula de O_2 , gerando o radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Este origina peróxido de hidrogênio (H_2O_2) na presença de hidrogênio. Por fim, há formação do radical hidroxila (OH^{\cdot}) quando H_2O_2 reage com ferro (Fe^{2+}) ou cobre (Cu^+), e peroxinitrito (ONOO^-) quando $\text{O}_2^{\cdot-}$ reage com óxido nítrico (NO^{\cdot}) (Figura 16) (BARBOSA *et al.*, 2010).

Figura 16 – Reações químicas que ocorrem nas mitocôndrias para formação de radicais livres. Na primeira, o oxigênio é reduzido formando duas moléculas de água e liberando energia. Na segunda, o radical superóxido é formado pela adição de um elétron. A partir dele é formado o peróxido de hidrogênio, na presença de íons de hidrogênio (terceira reação). Este reage com íons ferro ou cobre, formando o radical hidroxila (quarta

reação). Na quinta reação, o radical hidroxila novamente, mas através do peróxido de hidrogênio combinado com oxigênio e na presença dos íons mencionados. Por fim, pode ser formado peroxinitrito quando o radical superóxido reage com óxido nítrico.



Fonte: (BARBOSA *et al.*, 2010).

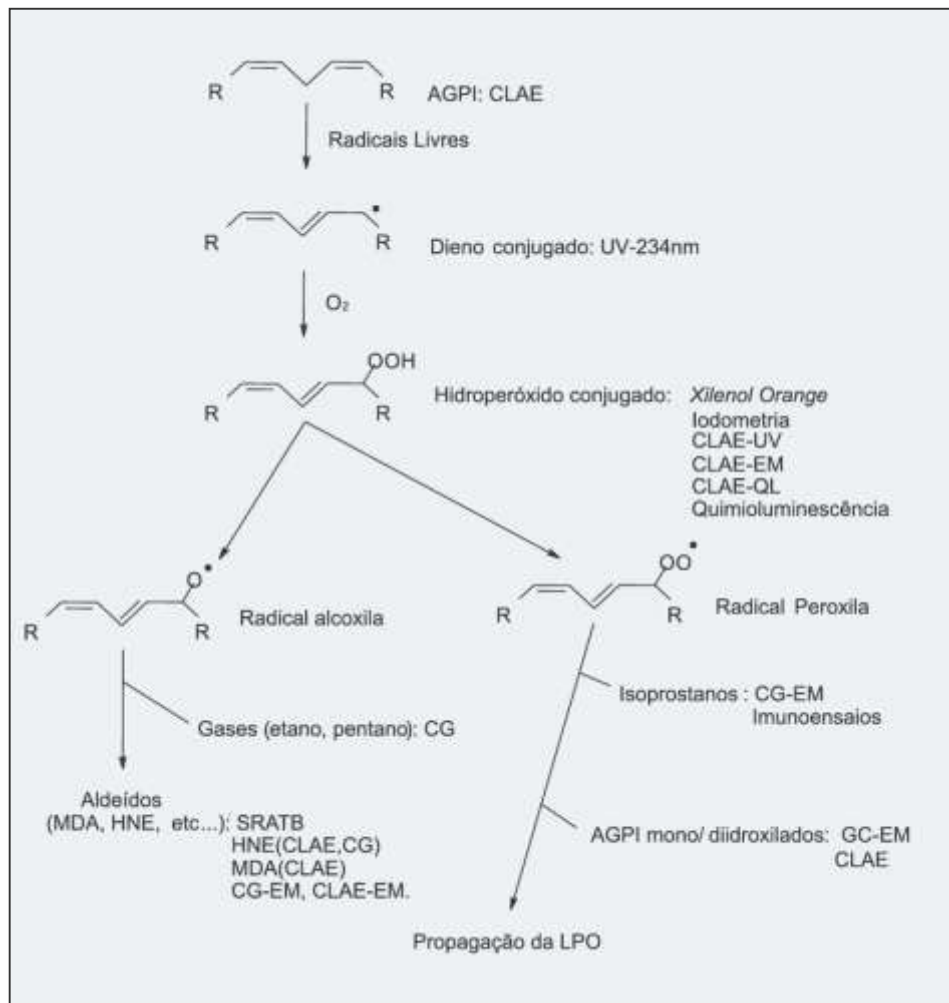
Assim, essas espécies formadas, por serem reativas, podem danificar estruturas celulares. Por conta disso, há o sistema de defesa antioxidante com a finalidade de controlar a formação de radicais livres e reparar seus danos causados nas células. Dois sistemas estão presentes, o enzimático e o não enzimático. No primeiro, enzimas como Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Glutathione Peroxidase (GPx) atuam controlando a quantidade de radicais livres formados nas reações (BARBOSA *et al.*, 2010).

Quando o radical OH^{\bullet} é formado, as enzimas CAT e GPx atuam diretamente no controle da quantidade de H_2O_2 , seu precursor. Esse radical é o maior causador de danos celulares, sendo o iniciador da peroxidação lipídica, alterando funções biológicas e conseqüentemente, levando a mutações (BARBOSA *et al.*, 2010).

No processo de peroxidação lipídica, conforme esquematizado na figura 17, os radicais livres formados reagem com um ácido graxo insaturado, sendo que a este é introduzida uma molécula de oxigênio, formando hidroperóxidos lipídicos e aldeídos, como por exemplo, malondialdeído, 4-hidroxinonenal e isoprostanos. Esses compostos são marcadores de estresse oxidativo e estão relacionados com o início da aterosclerose. Os danos envolvem desde alterações de permeabilidade até

deformação no DNA e oxidação de LDL, afetando a matriz extracelular (LIMA; ABDALLA, 2001).

Figura 17 – Processo de peroxidação lipídica.



Fonte: (LIMA; ABDALLA, 2001).

Conforme já mencionado, a glutatona é um dos principais agentes antioxidantes, responsável por manter o funcionamento normal da célula. O papel da enzima GPx é controlar a quantidade de H_2O_2 presente, reduzindo-o a H_2O . Para que isso ocorra, a glutatona reduzida (GSH) precisa ser convertida em glutatona oxidada (GSSG). No entanto, esta possui ação oxidante, sendo então necessário que volte a sua forma reduzida. Tal processo é dependente da enzima glutatona redutase (GRd)

e assim, finalmente, há uma manutenção contra os radicais livres (BARBOSA *et al.*, 2010).

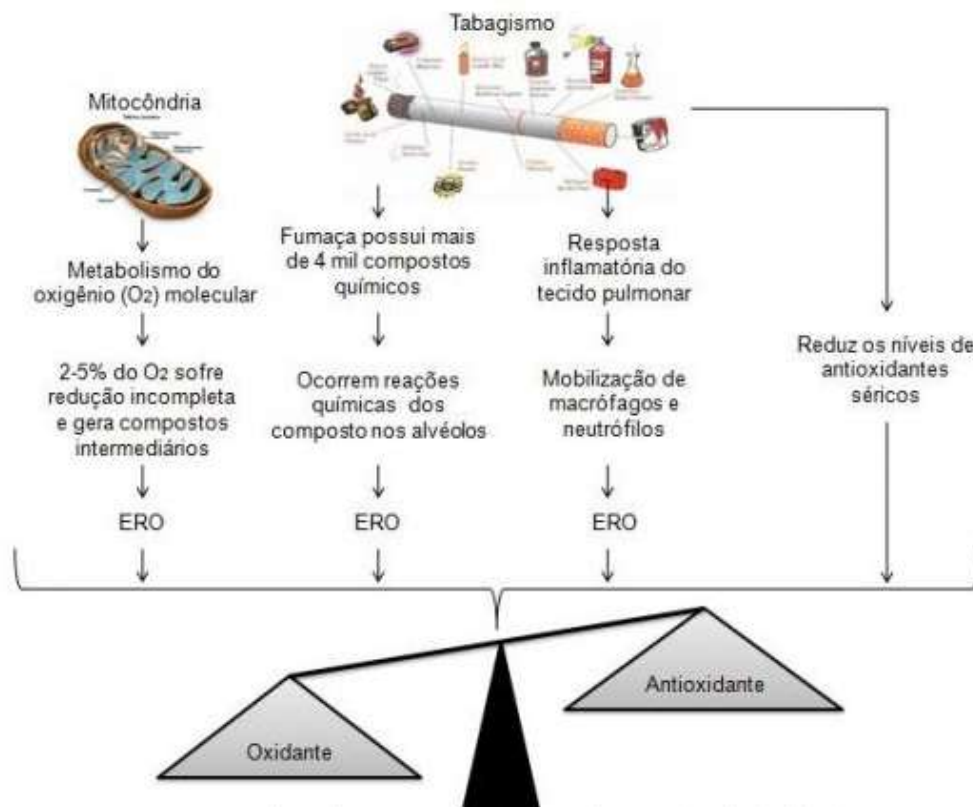
Estudos feitos em ratos comprovaram que a exposição à fumaça do cigarro estava relacionada com os níveis de GSSG aumentados (BARBOSA *et al.*, 2010).

A fumaça do cigarro apresenta elevadas quantidades de ferro, responsável por oxidar LDL colesterol. Como já abordado, a LDL oxidada é um componente presente no processo aterogênico (BARBOSA *et al.*, 2010).

Segundo já mencionado, a fumaça do cigarro é composta por muitas substâncias tóxicas, entre elas radicais livres, agentes redutores, aldeídos citotóxicos e carcinogênicos. Esses radicais livres contribuem para o processo de aterosclerose, já que estarão em quantidades elevadas, causando prejuízos celulares (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999).

Além do próprio organismo produzir naturalmente radicais livres, o tabagismo auxilia no aumento da produção desses compostos, além de diminuir os antioxidantes, comprometendo sua função de equilibrar os oxidantes, conforme já explicado e observado na figura 18 (PRETTO *et al.*, 2016).

Figura 18 – Equilíbrio oxidante-antioxidante.



Fonte: (PRETTO *et al.*, 2016).

Tal desequilíbrio é chamado de estresse oxidativo que se observa um aumento no consumo de oxigênio, *burst* oxidativo, e também de ERO, já que a NADPH oxidase catalisa a redução do oxigênio em ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e a mieloperoxidase (MPO) catalisa a oxidação do ânion cloreto em ácido hipocloroso (MARTINS, 2010).

A MPO é uma heme proteína liberada quando os leucócitos polimorfonucleares são degranulados no processo inflamatório. Ela é capaz de ativar metaloproteinase, que degrada MEC, como já citado. Uma vez a MEC degradada, a disponibilidade do NO presente no endotélio fica comprometida, interferindo consequentemente a sua função vasodilatadora e anti-inflamatória. Desse modo, está presente mais um fator contribuinte para o processo aterosclerótico e desenvolvimento de um IAM (VELLOSA *et al.*, 2013).

A MPO está presente nos grânulos azurófilos dos neutrófilos recrutados no processo inflamatório. Participa do processo de aterogênese, oxidando a lipoproteína LDL colesterol e podendo oxidar o ácido hipocloroso, formando 3-clorotirosina. Não

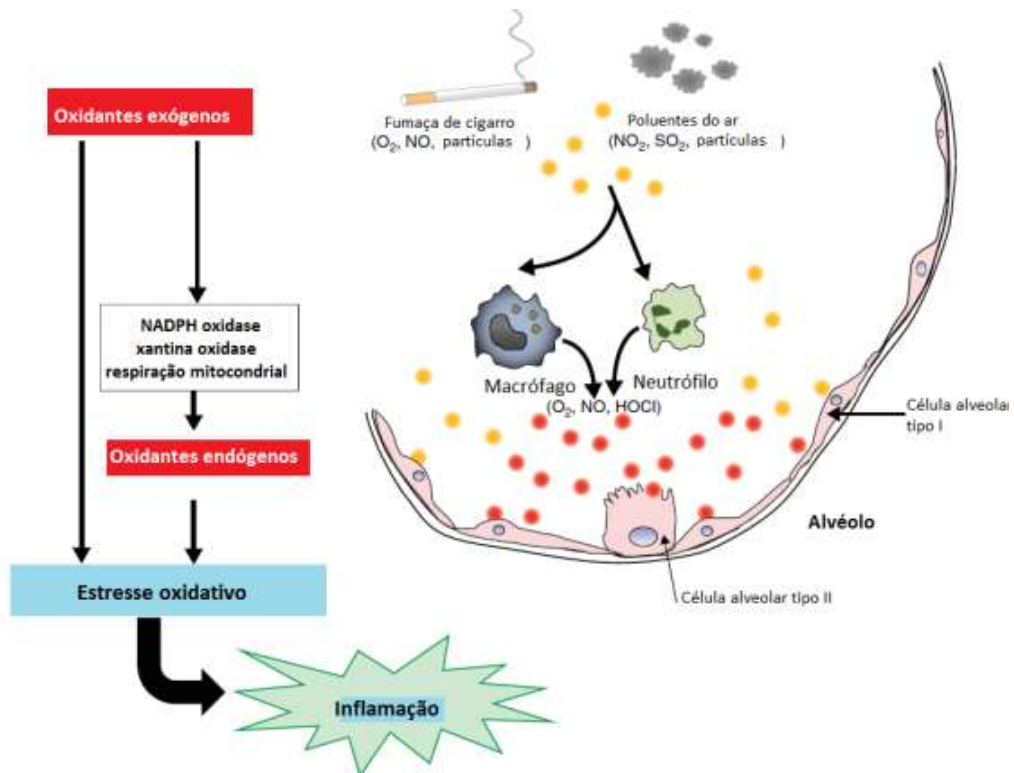
obstante, a MPO inativa a apolipoproteína A1 (ApoA-1), lipoproteína que compõe grande porção do conteúdo de HDL colesterol, solubilizando-a. A ApoA-1, quando oxidada pela MPO, possui menor capacidade de promover efluxo de colesterol em cultura de células. Assim, a MPO, além de contribuir para a aterogênese, dificulta a eliminação do excesso de colesterol das paredes das artérias (MARTINS, 2010).

O extrato de alcatrão do cigarro gera radicais livres no organismo, como O_2^{\cdot} e H_2O_2 , o que danifica o DNA. A fumaça de cigarro possui elevadas concentrações de NO^{\cdot} e NO_2 que podem reagir com hidrocarbonetos insaturados, que são ácidos graxos de membrana, como o isopreno. Os nitratos, por sua vez, fazem parte da composição do cigarro por facilitarem sua queima e além do mais, são fonte para formação de óxido de nitrogênio (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999).

Alguns componentes do tabaco como o óxido de nitrogênio e o ácido cianídrico agravam as doenças coronarianas. O NO^{\cdot} pode causar danos diretos, promovendo a peroxidação de lipídeos e bases de DNA oxidantes. Os aldeídos, por sua vez, podem causar esgotamento de GSH, modificando os grupos $-SH$ e $-NH_2$. Eles induzem o estresse oxidativo e são agentes inflamatórios. As quinonas e hidroquinonas, também presentes na fumaça do cigarro, podem se difundir em membranas celulares no pulmão, sofrer redução e formar semiquinonas, O_2^{\cdot} e H_2O_2 , este convertido em OH^{\cdot} (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999) (PRETTO et al., 2016).

A fumaça do cigarro irrita macrófagos pulmonares e os induz a produzir compostos como O_2^{\cdot} , H_2O_2 e NO^{\cdot} , como já mencionados, recrutando neutrófilos (Figura 19). Em um pulmão saudável, há aproximadamente 70 fagócitos por alvéolo. Em fumantes, o número de macrófagos aumenta até quatro vezes e o de neutrófilos, dez vezes. Apesar desse recrutamento de células fagocíticas, a fumaça do cigarro pode interferir em sua função, elevando o risco de infecções no trato respiratório (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999).

Figura 19 – Produção de radicais livres a partir da fumaça do cigarro, levando ao estresse oxidativo, recrutamento de macrófagos e neutrófilos e conseqüentemente, ocasionando inflamação.



Fonte: (RODRIGUES, 2013).

Uma vez ocorrido um IAM, é possível ser diagnosticado através de exames laboratoriais ou a partir de um Eletrocardiograma (ECG). Contudo, apenas metade dos pacientes que sofrem um infarto possuem alteração no ECG, o que torna esse método pouco específico para diagnóstico. Assim, levando-se em consideração que o miocárdio, quando necrosado, libera macromoléculas na circulação sanguínea, estas podem ser dosadas em exames laboratoriais. O tempo de permanência de cada uma no sangue varia de acordo com seu peso molecular, fluxo sanguíneo e velocidade de eliminação. Ou seja, além de auxiliarem no diagnóstico mais preciso, elas avaliam a proporção causada (SILVA, 2013).

Dentre as macromoléculas que são liberadas em tecidos cardíacos quando há lesões, tem-se a Creatinocinase (CK), CK fração CK-MB, Aspartato Aminotransferase

(AST) e Lactato Desidrogenase (LDH), todas consideradas enzimáticas. Já as não enzimáticas são as Troponinas e a Mioglobina (SILVA, 2013).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visto que o tabagismo realmente pode elevar os riscos de infarto mediante às alterações nos sistemas apresentados, às substâncias tóxicas presentes na fumaça

do cigarro que contribuem para o processo aterosclerótico e inflamatório, ao comprometimento funcional de importantes substâncias produzidas pelo organismo como os vasodilatadores óxido nítrico e prostaciclina, à formação de radicais livres que em excesso levam ao estresse oxidativo e lipoperoxidação, à vasoconstrição e conseqüentemente isquemia proporcionada pela nicotina e também, diante de sinais da doença como dores no peito, tonturas, vômitos, fadiga e cansaço, é de fundamental importância que a população melhore seus hábitos de vida e alimentares, a fim de evitar o surgimento de um infarto, sempre atentando ao histórico familiar e aos sintomas mencionados. Em casos de o paciente suspeitar de IAM, deve fazer acompanhamento médico, realizar exames laboratoriais que avaliam no sangue a concentração de enzimas cardíacas já que são liberadas na lise dos cardiomiócitos necrosados, eletrocardiograma, e principalmente, em casos de tabagistas, deve haver um acompanhamento com outros profissionais da saúde de modo que haja um auxílio na cessação do tabagismo, levando-se em consideração que transtornos psiquiátricos como ansiedade e depressão podem estar presentes. Além disso, é imprescindível investir em políticas de controle do tabagismo, tais como proibir o consumo de cigarro em locais públicos, abolir quaisquer propagandas relacionadas ao tabagismo, realizar campanhas de motivação e palestras ao consumidor de forma que ele pare de fumar gradativamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALBANI, A. P. S.; MONTOVANI, J. C. Métodos para abandono do tabagismo e tratamento da dependência da nicotina. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 71, n. 6, Jun. 2005. Disponível em <

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992005000600021>. Acesso em: 23 maio 2017.

BARBOSA, K. B. F. *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 23, n. 4, jul./ago. 2010. Disponível em < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732010000400013>. Acesso em: 7 junho 2017.

BURTON, G. J; JAUNIAUX, E. Oxidative Stress. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, United Kingdom, v. 25, n. 3, p. 288-299, Jun. 2011. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101336/>>. Acesso em: 21 junho 2017.

COLOMBO, R. C. R.; AGUILLAR, O. M. Estilo de vida e fatores de risco de pacientes com primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio. **Rev Latino-am Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 5, n. 2, p. 69-82, Abr. 1997. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v5n2/v5n2a09>>. Acesso em: 24 junho 2017.

DUGDALE, David C. **ADAM (American Accreditation HealthCare Commission)**. Acesso em <<http://default.adam.com/content.aspx?productId=125&pid=71&gid=100160>>. Acesso em: 17 maio 2017.

ESPORCATTE, R. *et al.* Aterosclerose, inflamação e infecção. **Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v. 17, n.1, p. 19-25, jan./fev./mar. 2004. Disponível em <http://www.rbconline.org.br/wp-content/uploads/a2004_v17_n01_art021.pdf>. Acesso em: 24 julho 2017.

FERREIRA, A. M. **Tabagismo**. 2002. 39 f. Monografia (Licenciado em Ciências Biológicas) – Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2002.

FRANKEN, R. A. *et al.* Nicotina. Ações e Interações. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 66, n. 1, p. 371-373, Mar. 1996. Disponível em <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/1996/6606/66060009.pdf>>. Acesso em: 31 maio 2017.

GONZÁLEZ, J. M.; CORTÉS, V. L.; BADIMON, L. Biología Celular y Molecular de Las Lesiones Ateroscleróticas. **Revista Española de Cardiologia**, Barcelona, v. 54, n. 2, p. 218-231, fev. 2001. Disponível em <<http://www.revespcardiol.org/es/biologia-celular-molecular-las-lesiones/articulo/13501/>>. Acesso em: 28 setembro 2017.

GOTTLIEB, Maria G.V.; BONARDI, Gislaine; MORIGUCHI, Emílio H. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. **Scientia Medica**, Porto Alegre (PUCRS), v. 15, n. 3, p. 203-207, jul./set. 2005. Disponível em <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/1568/1171>>. Acesso em: 18 abril 2017.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free Radicals in Biology and Medicine**. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1999. 936 p.

HUDAK, C.M; GALLO, B.M. **Cuidados intensivos de Enfermagem: uma abordagem holística**. 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. cap. 15, p. 301- 318.

JARDIM, J. R.; OLIVEIRA, J. C. A. **PneumoAtual**. Disponível em <<http://www2.unifesp.br/dmed/pneumo/Download/Tabagismo.pdf>> Acesso em: 15 nov. 2016.

JATENE, A. *et al.* **Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**. Disponível em <http://www.socesp.org.br/prevencao/fatores-de-risco/#.WcGU3_mGPIU> Acesso em: 13 nov. 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A.I K; ASTER, J. C. **Robbins Patologia Básica**. 9. Ed. São Paulo: Elsevier, 2013. 910 p.

KUSTERS, D. *et al.* Percepção de Riscos e Benefícios do Cigarro Eletrônico Versus o Tradicional. **Revista FATEC Sebrae**, São Paulo, v.2, n.3, p. 3 – 21, 2015. Disponível em <http://www.revista.fatecsebrae.edu.br/index.php/em_debate/article/view/34/35%20cigarro/2015> Acesso em: 15 nov. 2016.

LIMA, É. S.; ABDALLA, D. S. P. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 37, n. 3, set./dez. 2001. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/255635936_Peroxidacao_lipidica_mecanismos_e_avaliacao_em_amostras_biologicas> . Acesso em: 29 maio 2017.

MARQUES, A. A. A. **Efeitos do Tabagismo na Função Cardiorrespiratória**. 2014. 29 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Fisioterapia) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2014.

MARQUES, A. C. P. R. *et al.* Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 23, n. 4, dez. 2001.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v23n4/7168.pdf>> Acesso em: 05 Julho 2017.

MARTINS, A. B. **Concentração e atividade sérica da mieloperoxidase em indivíduos Tabagistas**. 2010. 79 f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara-SP, 2010.

Medicina Explicada. Disponível em: < <http://medicinaexplicada.blogspot.com.br/>>. Acesso em: 07 Junho 2017.

MUNIZ, M. F. **Enfarte do Miocárdio**. Rio de Janeiro: Gráfica Muniz S.A., 1963. 485 p.

PAIVA, M. S. *et al.* Proteína C-Reativa como prognóstico pós-intervenção coronária percutânea. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, Rio Grande do Norte, v. 14, n. 1, mar. 2006. Disponível em: < http://oldarchive.rbc.org.br/detalhe_artigo.asp?id=97>. Acesso em: 6. Nov. 2017.

PEREIRA, L. H. L. **Grupo Antitabaco**. Disponível em: <<https://grupoantitabaco.com.br/destaques/saiba-por-que-o-cigarro-aumenta-o-risco-de-infarto/>>. Acesso em: 13. Nov. 2016.

PESARO, A. E. P.; SERRANO, C. V.; NICOLAU, J. C. Infarto Agudo do Miocárdio – Síndrome Coronariana Aguda com Supradesnível do Segmento ST. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 126-132, fev. 2004. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v50n2/20786>>. Acesso em: 15 Abril 2017.

PIARDI, L. *et al.* **Ciclo Celular**. Disponível em <<http://www.ciclocelular.com.br/tag/componentes/>>. Acesso em: 05 Abril 2016.

PRETTO, C. R. *et al.* O Tabagismo e o Estresse Oxidativo na Fisiopatologia da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. In: JORNADA DE PESQUISA, 21., 2016, Rio Grande do Sul.

PUREZA, D. Y. *et al.* Efeitos cardiovasculares da abstinência do fumo no repouso e durante o exercício submáximo em mulheres jovens fumantes. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v. 13, n. 5, set./out. 2007.

RANG, H. P. *et al.* **Rang&Dale Farmacologia**. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 760 p.

RODRIGUES, K. K. D. C. **Estudo dos efeitos oxidantes sobre a resposta inflamatória pulmonar em camundongos expostos à fumaça do cigarro**. 2013. 87 f. Pós Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto, 2013.

ROSEMBERG, J. **Tabagismo: Sério Problema de Saúde Pública**. 1ª Ed. São Paulo: ALMED - EDUSP, 1981. 370 p.

SANTOS, T. M. M.; GODOY, I.; GODOY, I. Psychological distress related to smoking cessation in patients with acute myocardial infarction. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Botucatu, v. 42, n. 1, Jan/Fev. 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805389/>> . Acesso em: 9 Maio 2017.

SCHMIDT, M. M. *et al.* Prevalência, Etiologia e Características dos Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio Tipo 2. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, Porto Alegre, v. 23, n. 2, p. 119-123, abr. 2015. Disponível em < <http://www.rbc.org.br/pt/prevalencia-etilogia-e-caracteristicasdos/articulo/S0104184315000429/>>. Acesso em: 13 Novembro 2016.

SILVA, J. M. Importância da Dosagem dos Biomarcadores Cardíacos no Diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio. In: CONGRESSO NACIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 13., 2013, Campinas. **Anais do Conic-Semesp**. Campinas: 2013.

SILVA, Maria Alice Melo Rosa Tavares. Efeitos do Tabagismo sobre o Sistema Cardiovascular: Hemodinâmica e Propriedades Elásticas Arteriais. 2005. 102 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

SMELTZER, S.C; BARE, B.G; Brunner e Suddarth. **Tratado de enfermagem medico cirurgica**. 10. Ed. Vol. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005 cap. 26, p. 759-771.

SPOSITO, A. C.; ALVARENGA, B. F. **Precepta: Portal de Medicina**. Disponível em: < <http://www.precepta.com.br/artigos/fisiopatologia-da-aterosclerose-2/>> Acesso em: 13 nov. 2016.

SPOSITO, A. C.; ALVARENGA, B. F. **Precepta: Portal de Medicina**. Disponível em: <<http://www.precepta.com.br/revisao/diagnostico-e-tratamento-da-aterosclerose/>> Acesso em: 13 Novembro 2016.

VACCHINO, M. N. *et al.* Determinación de cotinina y exposición a tabaco. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**, La Plata, v. 40, n. 2, abr./jun. 2006. Disponível em: < http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572006000200004>. Acesso em: 05 Junho 2017.

VELLOSA, J. C. R. *et al.* Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Ponta Grossa, v. 34, n. 3, p. 305-312, jan. 2013. Disponível em < http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2645/1449>. Acesso em: 13 Junho 2017.

VENTURA, A. L. M. *et al.* Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. **Revista de Psiquiatria Clínica**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 2, p. 66-72, Mai. 2009. Disponível em < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832010000200007>. Acesso em: 13 maio 2017.

VILELA, A. L. M. **Anatomia e Fisiologia Humanas**. Disponível em <<http://www.afh.bio.br/nervoso/nervoso3.asp>>. Acesso em: 18 maio 2017.

ZAITUNE, M. P. A. *et al.* Fatores associados ao tabagismo em idosos: *Inquérito de Saúde no Estado de São Paulo (ISA-SP)*. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 3, p. 583-595, Mar. 2012. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/csp/v28n3/18.pdf>>. Acesso em: 1 junho 2017.

