

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Fernando Castello Eltz

**KRETEKS: uma revisão da literatura sobre os aspectos toxicológicos e o perfil
epidemiológico dos cigarros de cravo**

Porto Alegre

2021

Fernando Castello Eltz

KRETEKS: uma revisão da literatura sobre os aspectos toxicológicos e o perfil epidemiológico dos cigarros de cravo

Monografia apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a Renata Pereira Limberger

Coorientador: João Marcelo Astolfi Picanço

Porto Alegre

2021

Fernando Castello Eltz

KRETEKS: uma revisão da literatura sobre os aspectos toxicológicos e o perfil epidemiológico dos cigarros de cravo

Esta monografia foi analisada e julgada _____ para a obtenção do título de bacharel em farmácia e _____ em sua forma final pela orientadora e pela banca examinadora designada.

Prof.^a Dr.^a Renata Limberger (Orientadora)

Aprovado em: ____ / ____ / _____

Banca Examinadora

Doutora Adriana Nunes Wolffenbüttel - UFRGS _____

Mestra Juliana Caroline Butzge - UFRGS _____

AGRADECIMENTOS

Ao concluir este trabalho, quero agradecer...

... a Deus, autor da vida e sustentador de tudo o que existe e que, aos que creem e aos que não creem, traz sol e chuva igualmente e proporciona o fôlego necessário para a caminhada nessa terra;

... à minha família: meu pai César, minha mãe Inês e meus irmãos Leandro e Caroline, pelos longos anos de paciência sempre me incentivando e apontando a direção a seguir, sem nunca apresentarem ânimo dobre ou me conduzirem a desistência, me suportando e me educando todos os dias;

... à orientação e disposição infundáveis da Prof.^a Renata e do meu coorientador e mestrando João, por terem aceitado minha proposta de última hora e, apesar de todas as minhas inaptidões, terem permanecido comigo;

... aos meus segundos pais e mães que sempre me receberam bem em suas casas, ainda que eu chegasse de forma abrupta nos mais variados horários: Péricles e Daniela Castello, Éverton e Carmélia Tonin, John e Thays Gottfridsson e Leandro e Rute Saffi;

... aos meus amigos mais chegados que irmãos que, além de me aturarem constantemente, me afiam como ferro com o ferro e me lapidam tal qual pedra de valor. São coautores da obra de Deus na minha vida: Lucas e Heloísa Tonin, Daniel e Maíra Fialho, Raquel Zilz, Esdras Tonin, Pietro Rossetto e Janine Giacometti;

... aos meus colegas já farmacêuticos Leonardo Pezzi e Lionel Salém, e ainda aos que chegarão lá, pelo companheirismo nas alegrias do truco e nas angústias dos finais dos semestres;

... à toda equipe discente, técnica-administrativa e terceirizada da UFRGS, por sua qualidade e excelência, sem a qual não teria sido possível aprender o que aprendi e viver o que vivi;

... a todos os incontáveis *viventes* que participaram dessa jornada de seis anos e cruzaram meu caminho, ainda que por uma fração de tempo, fazendo a diferença no meu dia e na minha vida.

Os dias, na esperança de um só dia

Luís Vaz de Camões

RESUMO

Cigarros de cravo, popularmente chamados de *kreteks*, surgiram no sudeste asiático no final do século XIX. Consistindo inicialmente de uma mistura de tabaco e cravos (*Syzygium aromaticum* L.), é possível que tenham sido usados inicialmente a fim de aliviar os sintomas respiratórios de indivíduos asmáticos. Essa propriedade seria em função da ação analgésica e expectorante do eugenol oriundo do cravo. A partir dessa e de outras propriedades proporcionadas pela adição dos botões florais secos da *S. aromaticum*, como a anestesia local e o aroma agradável, o kretek é tido como um *cigarro de treino*, pois consegue atenuar os sabores e sensações desagradáveis causadas pela fumaça do cigarro. A falta de informações a respeito dos aspectos toxicológicos do kretek fazem com que seu uso tenha riscos potenciais desconhecidos. Apesar do consumo do tabaco não ser hoje o que já foi um dia, o uso de kreteks, assim como o dos demais produtos alternativos do tabaco, são um problema epidemiológico em diversos países, especialmente por apelarem para um público jovem. A presente revisão identificou limitações no desenvolvimento da literatura disponível especialmente relacionadas a conflitos de interesse, mas também com resultados contraditórios e relativamente antigos para um problema atual. Além disso, os autores indicam, de forma geral, que os produtos derivados do tabaco não devem ser considerados inócuos, mas potencialmente tóxicos, e particularmente o kretek, tão somente por haverem poucos estudos envolvendo-o e, dentre os que existem, levantarem mais perguntas do que proporem respostas sobre sua toxicidade.

Palavras-chave: Kretek. Eugenol. Óleo de cravo. Aspectos toxicológicos. Aspectos epidemiológicos.

LISTA DE SIGLAS

ATP – *Alternative tobacco products*

CAo – Capacidade antioxidante total

CF – Condensado da fumaça

CO – Monóxido de carbono

COHb – Carboxihemoglobina

Hb - Hemoglobina

HbO2 – Oxihemoglobina

HPA – Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos

MSS – *Mainstream cigarette smoke*

NT - Neurotransmissores

O₂ – Oxigênio

pO₂ – Pressão parcial de oxigênio

SHS – *Secondhand Smoke*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
2.1 OBJETIVO GERAL.....	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
3 METODOLOGIA.....	11
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4.1 COMPOSIÇÃO DOS KRETEKS	12
4.1.1 Nicotina	13
4.1.2 Alcatrão	15
4.1.3 Monóxido de carbono.....	17
4.1.4 Eugenol.....	18
4.1.5 Outros constituintes	21
4.1.6 Resíduos presentes na fumaça	23
4.2 EXPOSIÇÃO AMBIENTAL	24
4.3 PERFIL DO CONSUMIDOR	25
4.4 KRETEKS E CIGARROS CONVENCIONAIS.....	27
5 CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

A humanidade apresenta um longo histórico de uso recreativo de plantas. No final do século XV, durante as primícias do que ficou conhecido como o período das grandes navegações, o homem se depararia com aquilo que seria mais uma das peripécias desse relacionamento. Os primeiros marinheiros a desembarcarem nas terras do novo mundo, juntamente com o próprio Cristóvão Colombo, foram introduzidos pelos indígenas daquele novo território às folhas de tabaco secas. Originária dos Andes bolivianos, a planta que dá origem ao tabaco, *Nicotiana tabacum* L. (Solanaceae), teria circulado dentro da América pelas próprias migrações indígenas, chegando até as fronteiras marítimas do continente, onde, quarenta anos após o primeiro contato das tribos litorâneas com o homem europeu, atravessaria o oceano e seria introduzida à realeza portuguesa e, em meados de 1560, através de Jean Nicot, à alta sociedade francesa, iniciando, então, o hábito indígena de consumo do tabaco na Europa e, posteriormente, por suas colônias ao redor do mundo (HOFFMANN e HOFFMANN, 1997).

A prática que inicialmente era de mascar as folhas ou queimá-las em cachimbos, foi tornando-se mais sofisticada ao longo dos séculos. Gradualmente a ideia do cigarro popularizou-se, começando com o preenchimento de hastes ocas (como a de juncos) com tabaco e também o uso de cascas secas de vegetais (especialmente a do milho) como protótipos de *papelate*, até chegar em sua forma industrializada –como a conhecemos até hoje. É por volta de 1880 que surgem os registros dos primeiros cigarros adicionados de cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum* L.) na Indonésia, que se tornariam conhecidos como *kreteks*, uma referência onomatopeica ao som produzido pelos cravos ao queimarem (ROEMER et al., 2014a). Possivelmente o seu primeiro uso estaria associado aos alívios de dores no peito em indivíduos asmáticos bem como a atenuação de sintomas de inflamação na garganta (PIADÉ et al., 2014a). Contudo, como o tabaco foi introduzido pelos holandeses nas ilhas do sudeste asiático, a cultura do consumo recreativo, então europeia, prevaleceu sobre o uso *terapêutico*, dando início a um problema de saúde pública que persiste até hoje (ACHADI et al., 2005).

O século seguinte foi marcado por uma série de eventos dramáticos na história da humanidade. *Ad interim*, o consumo do cigarro e dos *Alternative Tobacco Products* (ATP) sofreu um aumento sem precedentes a partir da primeira grande guerra. Durante os anos que seguiram, o mundo assistiu ao crescimento e desenvolvimento da cinematografia como o principal veículo propagador desse hábito. O consumo do tabaco cresceu gradualmente até os

anos 60, quando os primeiros grandes estudos correlacionando o seu uso com o desenvolvimento de doenças agressivas foram divulgados. A partir de um esforço conjunto contra o marketing e a difusão da informação quanto aos riscos à saúde, o consumo desses produtos diminuiu abruptamente, porém, ainda hoje é um problema de saúde pública mundial prevalente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- O objetivo desta monografia é a breve apresentação e síntese das informações tóxico-epidemiológicas disponíveis na literatura sobre os kreteks.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os aspectos físicos, químicos e biológicos dos principais constituintes dos kreteks assim como as informações sobre sua toxicidade.
- Apresentar os principais pontos levantados por diferentes autores sobre os problemas fisiopatológicos e sociais que o uso dos kreteks proporciona.
- Identificar o perfil do usuário de kretek, bem como os fatores que os levaram a iniciar o consumo.
- Comparar os kreteks com cigarros convencionais ressaltando suas diferenças.

3 METODOLOGIA

A monografia foi elaborada a partir de um banco de artigos sobre os kreteks construído após uma revisão da literatura disponível em quatro bases de dados diferentes: Scopus, ScienceDirect, PubMed e Portal Capes. Os cigarros de cravo são majoritariamente denominados de “kretek” ou “clove cigarettes” na literatura científica; portanto, a fim de não omitir nenhum resultado, o operador booleano OR foi inserido, de forma a abranger artigos que utilizassem qualquer um dos termos, tanto de forma conjunta como separadamente. Deste modo, a pesquisa em todas as bases de dados foi realizada utilizando o termo “kretek OR clove cigarette”.

Para a seleção dos artigos a serem inseridos na monografia, foram analisados os resumos e o título de cada um. Os critérios de inclusão foram artigos sobre o kretek ou sobre produtos do tabaco que englobassem dados sobre o kretek na análise final. No total, 268 artigos foram selecionados. Os critérios de exclusão observados foram referentes a artigos que não apresentassem protocolos experimentais, artigos sobre produtos do tabaco que não considerassem o kretek como uma categoria separada, artigos sobre jurisprudência e embargos econômicos, revisões bibliográficas que não fossem exclusivamente sobre o kretek e artigos em outro idioma além do português e do inglês. Observando todos os critérios, incluindo a exclusão de artigos repetidos em diferentes bases de dados, foi obtido um total de 32 artigos. O quadro 1 resume a quantidade de artigos admitidos para este trabalho.

Quadro 1 – Artigos presentes na monografia

BASES DE DADOS	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO		CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
	Total	Aceitos	Total	Aceitos
Scopus	742	87	87	24
ScienceDirect	793	37	37	10
PubMed	81	52	52	17
Portal CAPES	1073	92	92	23
Total	2689	268	268	74
Exclusão dos Artigos Repetidos:				32

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 COMPOSIÇÃO DOS KRETEKS

Os kreteks são, basicamente, cigarros adicionados de cravo e uma mistura umectante-flavorizante conhecida como *sauce* (molho, em inglês). A proporção dos seus constituintes é de aproximadamente 60:40:1 (m/m de tabaco/cravo/*sauce*), variando entre os fabricantes. O cravo, enquanto principal aditivo, recebe uma atenção especial, pois cerca de 20% de sua massa consiste de um extrato oleoso com alguns compostos voláteis com atividade biológica. Destes, o eugenol corresponde a maior parte, em torno de 85%, seguido de sua forma acetilada, o acetato de eugenol, constituindo entre 10 e 15% do óleo e também o beta-cariofileno e alfa-humuleno com concentrações em torno de 0,5 e 2% (POLZIN et al., 2007).

O terceiro ingrediente adicionado ao kretek, o *sauce*, tem como principal objetivo a umectação e a aromatização do cigarro. Era inicialmente adicionado após o processo de secagem ainda nas fazendas, sendo que sua composição era restrita a cada produtor. Hoje, as indústrias usam desse artifício para adicionar características próprias ao seu produto, diferenciando-o dos demais concorrentes. Contudo, esse segredo industrial que amplia o leque de diversidade dos kreteks potencialmente aumenta seus efeitos tóxicos, pois não se tem controle sobre esses aditivos (MALSON et al., 2003).

A fumaça do kretek se divide em duas partes: uma gasosa e outra particulada. Na fase gasosa estão presentes hidrocarbonetos de cadeias pequenas e seus variantes oxidados a aldeídos, cetonas e ácidos carboxílicos, além de compostos nitrogenados e inorgânicos, como o monóxido de carbono (CO). A fase particulada consiste de uma gama de produtos químicos com ampla atividade biológica, especialmente atividades carcinogênicas e mutagênicas, que genericamente são chamados de alcatrão. Inclusa nesse complexo particulado está também a nicotina, a molécula mais popularmente relacionada com os hábitos envolvendo o consumo de tabaco.

4.1.1 Nicotina

A nicotina, em termos químicos, é um alcaloide bicíclico constituído por um anel piridínico e outro pirrolidínico. Possuindo um centro assimétrico, apresenta isomeria óptica, existindo, porém, na natureza, somente na forma do enantiômero (S). A sua absorção pelo corpo através das membranas é dependente do pH. Devido sua amina terciária, possui características de uma base fraca, com um pKa de aproximadamente 8, o que faz com que, em pH fisiológico, cerca de 30% do seu equilíbrio esteja deslocado para a forma não-ionizada, permitindo seu fluxo através das membranas. Como o pH da fumaça do cigarro é ácido, sua absorção na cavidade oral não é muito favorecida, pois permanece majoritariamente ionizada, tendo que fluir com a corrente primária (MSS, do inglês *Mainstream Smoke*) inalada até os alvéolos para um ambiente mais alcalino; ocorrendo então o deslocamento do equilíbrio para a forma não-protonada, sendo absorvida rapidamente através da grande superfície de contato pulmonar, difundindo-se pela corrente sanguínea e chegando até ao cérebro em poucos segundos (OGA et al., 2014). Clark (1989) observou em um estudo de exposição à fumaça de kreteks e cigarros convencionais que as concentrações plasmáticas de nicotina eram maiores (cerca de 2 vezes) em indivíduos expostos à vapores de nicotina do que aqueles expostos ao particulado total da queima do kretek, sendo que os vapores e o particulado tinham concentrações equivalentes de nicotina. À época o pesquisador não se aprofundou nas explicações, mas é possível que se trate simplesmente de uma questão de deslocamento do equilíbrio químico em função das propriedades acídicas da fumaça original do kretek.

A metabolização da nicotina ocorre primariamente no fígado, onde sofre oxidação pelas enzimas do citocromo P-450, formando o seu principal metabólito, a cotinina, que é eliminada pelos rins. Tanto a molécula original quanto seus metabólitos são potencialmente perigosos para o corpo. A abertura da estrutura pirrolidínica através da reação da amina terciária presente no anel com compostos nitrogenados (como o monóxido de nitrogênio ou o ácido nítrico) presentes na própria fumaça do kretek ou no corpo do usuário, forma uma nitrosamina com um excelente grupo metila de saída, tornando-se, fatalmente, um possível agente alquilinizante do ácido desoxirribonucleico (ADN), caso o composto formado reaja com a amina primária estericamente disponível nas bases nitrogenadas dos nucleotídeos adenosina, guanosina e citidina (FABRE et al., 2001).

Farmacologicamente, a nicotina é o principal agente relacionado com os efeitos neurológicos imediatos do consumo do kretek, interferindo na fisiologia nervosa através de sua atuação sobre os receptores nicotínicos. Sua forma ativa é o cátion formado a partir da protonação da amina terciária do anel pirrolidínico, que torna a nicotina muito semelhante estruturalmente a acetilcolina, o agonista natural dos receptores nicotínicos e importante neurotransmissor (NT) envolvido em diversas funções no sistema nervoso central e periférico. Sob condições normais, a acetilcolina atua como o principal NT em suas vias neurológicas; contudo, com a presença da nicotina, ocorre uma interferência de caráter competitivo-agonista pelos receptores nicotínicos, que, em última instância, sofrerão dessensibilização em função da sua constante ativação, acarretando em uma série de efeitos sobre a homeostasia neurológica (NELSON e COX, 2014).

A nicotina atua também sobre o sistema de recompensa dopaminérgico no núcleo accumbens. Além de ativar o sistema, ela inibe a ação da monoamino oxidase, impedindo a degradação da dopamina e gerando um ciclo de retroalimentação estimulante da via. Esse efeito que a princípio seria ansiolítico pelo aumento da sensação de prazer provocado pelo aumento da concentração do NT, logo sofre o mesmo processo de dessensibilização que ocorre no sistema colinérgico acarretando em um efeito rebote *ansio gênico*, pois esse processo exigirá maiores e mais frequentes usos do kretek para manter uma frequência do estímulo recompensador. Esse efeito é devido à plasticidade intrínseca característica do sistema nervoso. A ativação crônica repetitiva e excessiva das vias neurológicas é balanceada por um processo de suas etapas: a dessensibilização dos receptores sensíveis à nicotina e a redução na sua expressão, através do processo conhecido como *down-regulation*. Esse mecanismo é o processo de *tolerância*, que fará com que um indivíduo aumente a frequência de uso dos kreteks para atingir o mesmo efeito sentido inicialmente (SILVERTHORN, 2017).

O período de abstinência *overnight* é suficiente para reduzir as concentrações de nicotina no corpo e sensibilizar novamente, ainda que de forma branda, os neuroreceptores. Com o despertar, há o aumento da atividade neurológica e a recente remodelação sobre as concentrações e sensibilidade dos receptores faz com que o usuário se sinta desconfortável; induzido a fumar para aliviar o desconforto e compensar essa mudança inconsciente, o primeiro kretek da manhã será o mais prazeroso, pois há maior sensibilidade nos receptores para a concentração de nicotina inalada, estimulando a repetição do processo, que acarretará numa dessensibilização ao longo do dia até o sono, fechando, assim, o ciclo do vício.

Ao observar que os kreteks são constituídos de uma proporção 60:40 de tabaco e cravos, respectivamente, é lógico pensar que eles dispensariam menores quantidades de nicotina do que cigarros comuns, que são integralmente constituídos de tabaco (considerando produtos com a mesma massa), visto que a fonte do alcaloide é justamente as folhas secas da *N. tabacum*. Malson et al. (2003) fizeram uma pesquisa com 10 fumantes adultos e, entre a população masculina (n=7), observaram as mesmas concentrações plasmáticas de nicotina quando eles utilizaram seus cigarros de consumo próprio e o kretek disponibilizado pelos pesquisadores. A equipe identificou que os kreteks levam mais tempo para serem consumidos: 15,1 (\pm 1,2) tragadas em relação a 9,4 (\pm 0,9) dos cigarros próprios dos participantes e 549,5 (\pm 57,6) segundos para consumir o kretek em relação a 314,3 (\pm 33,4) segundos para consumir o cigarro pessoal. Os pesquisadores correlacionaram os achados fisiológicos com as alterações no comportamento do consumo dos kreteks pelos fumantes. Segundo a equipe ainda, o kretek é produzido industrialmente de forma diferente, sendo utilizado um papel com menos perfurações para a perfusão de oxigênio e também é envelopado de forma mais consistente, podendo essas características estarem relacionadas com as alterações no tempo de queima do produto.

Goel et al. (2017) em uma pesquisa comparando as concentrações de nicotina em 10 marcas diferentes de cigarro, deram suporte à hipótese de Malson, visto que obtiveram resultados muito semelhantes. Apesar de uma metodologia diferente, utilizando um equipamento para simular o consumo dos cigarros e também a restrição de avaliar somente a MSS, os estudos utilizaram a mesma marca comercial de kretek. Os achados da equipe de Goel indicaram que o kretek avaliado leva em torno de 21 tragadas para ser consumido (os demais produtos levaram em média de 14,3 tragadas), e dispensa uma concentração de nicotina entre 1,7 e 3,5 vezes maior que as demais marcas comparadas (aproximadamente 2,5 mg), bem como possui uma fumaça com mais particulado, entre 1,8 e 4,4 vezes mais do que os outros cigarros. A equipe concluiu, por fim, com um alerta sobre a necessidades de mais estudos e uma regulamentação e padronização mais rígida sobre os ATP em geral, visto que são igualmente e, em alguns casos, até mais tóxicos que os produtos convencionais.

4.1.2 Alcatrão

Presente na fase particulada da fumaça do kretek, o alcatrão é, na verdade, uma mistura complexa de substâncias orgânicas e inorgânicas. Macroscopicamente, é um líquido preto,

espesso e com cheiro forte característico. Não sendo um composto de composição definida, sua constituição pode variar de centenas à milhares de espécies químicas diferentes, incluindo hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA), que possuem altíssima atividade carcinogênica, além de outros compostos nocivos orgânicos, como espécies nitrogenadas e derivados fenólicos, e inorgânicos, como o cádmio, chumbo e arsênio, e ainda isótopos radioativos, como o polônio 210 (INCA, 2021).

Durante a queima do kretek, parte do alcatrão é retido no filtro e o restante fica disperso no particulado que é inalado. Aos poucos, deposita-se no organismo do usuário, onde, ao longo do tempo, irá agredir os tecidos com os quais fica em contato, desde o epitélio bucal e das vias aéreas superiores, bem como a faringe, laringe, traqueia e esôfago, atingindo o delicado epitélio alveolar e também partes do sistema digestivo, como a cárdia e o fundo do estômago. É possível que ele seja o principal agente mutagênico do kretek, devido a diversidade dos seus constituintes bem como a agressividade relativa desses componentes.

A fumaça inalada durante o consumo dos kreteks causa constante irritação às mucosas devido à ação do calor e dos agentes químicos presentes nela. Simamora e Primasari (2012) realizaram um estudo comparativo entre 37 fumantes de kretek e 37 indivíduos não fumantes sobre a percepção de sabor. Os resultados deram suporte à hipótese de que essa irritação causa o espessamento de diferentes epitélios com os quais a fumaça entra em contato e que esse seria um mecanismo facilitador para o depósito tecidual de nicotina e alcatrão, particularmente na cavidade oral, interferindo na percepção de sabores através do dano causado por esses agentes às terminações nervosas dos nervos facial, trigêmeo e vago (e possivelmente uma interferência direta da nicotina como um agonista dos receptores nervosos). A dupla salientou ainda como esses depósitos aumentariam o tempo de exposição aos xenobióticos, podendo gerar maiores complicações a longo prazo, sendo esse um dos possíveis fatores que explicariam o aparecimento de doenças agressivas, como cânceres, na região. Com achados complementares aos do estudo de Simamora e Primasari, Tapilatu et al. (2008) verificaram diferenças no limiar de percepção de sabor entre 30 fumantes de kretek e 30 fumantes de cigarros convencionais. Por mais que a equipe não tenha apresentado outras conclusões referentes aos motivos desse achado, é possível que ele esteja relacionado com as consequências das diferentes propriedades do kretek, como o maior tempo de exposição à sua fumaça em comparação com cigarros convencionais, bem como seu constituinte diferencial, o cravo.

Aditama (2002) em um abrangente estudo, identificou que as concentrações de alcatrão, nicotina e CO podem variar muito entre kreteks e sugeriu que essas diferenças estariam

relacionadas com a origem do tabaco presente nos produtos. O pesquisador relatou que fatores como o manejo do cultivo da *N. tabacum*, os aditivos aplicados durante o processo de secagem e especialmente o público ao qual as folhas secas se destinam, estariam diretamente relacionados com as variações observadas. Esses achados são relevantes pois ampliam o questionamento qualitativo a respeito do alcatrão para uma perspectiva também quantitativa, visto que diferentes públicos estariam expostos a diferentes concentrações do complexo composto químico, interferindo nos desdobramentos toxicológicos e levando ao questionamento de que não seria apenas uma questão de utilizar ou não o kretek, mas de *qual* kretek se estaria fazendo uso. O autor ressaltou a importância sobre a intervenção legislativa e o maior controle sobre a indústria tabagista para minimizar as discrepâncias entre os produtos e obter uma padronização para melhor acompanhamento epidemiológico.

4.1.3 Monóxido de carbono

Enquadrado como o terceiro constituinte de maior relevância toxicológica, o monóxido de carbono (CO) é um gás resultante da combustão incompleta de compostos orgânicos muito perigoso. Sua alta toxicidade está relacionada com a sua rápida absorção alveolar e consequente difusão pela corrente sanguínea, interagindo mais avidamente com as moléculas de hemoglobina (Hb) presentes nas hemácias do que o oxigênio (O₂).

Numa situação homeostática, a Hb captaria O₂ nos alvéolos, onde a pressão parcial de oxigênio (pO₂) é maior, até a saturação dos seus sítios alostéricos heme, formando o complexo oxihemoglobina (HbO₂) e, posteriormente, liberaria o gás em locais no corpo onde a pO₂ é menor, como uma região com feixes musculares ativos, por exemplo. Com a captação de CO pela Hb nos alvéolos, no caso de um usuário de kretek, ocorre a formação de um complexo chamado carboxihemoglobina (COHb), que é muito mais estável do que o complexo HbO₂ utilizado pelo corpo. Devido a essa maior estabilidade, o equilíbrio que deslocaria o O₂ para os tecidos com menor pO₂ é alterado e as hemácias passam a não conseguir liberar as moléculas de oxigênio necessárias para os processos bioenergéticos de respiração celular, levando a uma série de sintomas como cansaço, tontura, inconsciência e, em casos mais graves, onde há mais de 30% de COHb circulante do total de Hb, a óbito por asfixia (OGA et al., 2014).

Os efeitos do CO são notavelmente prejudiciais no caso de gestantes, pois a hemoglobina fetal forma um complexo ainda mais estável de COHb e submete o bebê à hipóxia em níveis variados, o que pode retardar seu desenvolvimento e levar a diferentes complicações pré e pós-parto (ZAGO et al., 2013).

O CO é o produto da queima do kretek mais bem compreendido em termos toxicológicos. Por isso, os estudos que o citaram se limitam apenas a abordagens quantitativas sobre as variações nas suas concentrações entre as diferentes marcas do cigarro. Da mesma forma como foi observado com a nicotina e o alcatrão, usuários dos cigarros de cravo estão sujeitos a maiores exposições ao CO, devido a diferentes características dos kreteks, como sua composição, forma de consumo e manejo de produção.

4.1.4 Eugenol

O eugenol é o principal constituinte do óleo de cravo. Quimicamente, faz parte do grupo dos fenilpropenos, que são moléculas derivadas da fenilalanina amplamente difundidas no reino *plantae*. Na natureza, os fenilpropenos servem como monômeros de ligninas constituintes da parede celular das células vegetais e como metabólitos secundários, fornecendo pigmentação, aromas, foto-bloqueamento e proteção contra animais herbívoros por possuírem, alguns deles, sabores desagradáveis. Na síntese orgânica, fornecem uma estrutura base em rotas para obtenção de inseticidas, como o butóxido de piperonila, e de drogas ilícitas, como nos casos do safrol e do metileugenol, que são precursores anfetamínicos. O eugenol é muito utilizado em diferentes indústrias, e também popularmente, por ter propriedades muito variadas, como anti-inflamatórias, anestésicas, antibacterianas e antifúngicas, antioxidantes, expectorantes e existem pesquisas envolvendo seus derivados azólicos com atividade citotóxica como possíveis agentes antitumorais (GAZOLLA et al., 2018).

Um breve relato sobre o comportamento farmacocinético do eugenol em uma revisão feita por Nejad et al. (2017) indica que ele é rapidamente metabolizado após sua absorção e seus produtos são majoritariamente excretados na urina ainda nas primeiras 24 horas. Menos de 1% do eugenol é eliminado de forma intacta. Aproximadamente 90% dos metabólitos são conjugados fenólicos. Destes, cerca de 50% são produtos de conjugação com o ácido

glicurônico e sulfato. O restante dos metabólitos consiste em produtos de rotas metabólicas de epoxidação, oxidação e ainda outras reações de conjugação.

Clark (1986) conduziu um experimento para complementar as compreensões acerca da toxicidade aguda do eugenol administrando a substância pura durante 4 horas consecutivas na forma de aerossol em ratos. O pesquisador observou que houve apenas uma reação tóxica reversível nos animais, como alterações na frequência da ventilação, perda de peso e redução do consumo de água e comida. Todos os animais retornaram ao comportamento original dentro de 48 horas e os achados histológicos nos pulmões depois de 14 dias não indicaram mudanças perceptíveis.

É possível que efeitos sistêmicos longos não sejam observados com o uso do eugenol porque as formas como é popularmente utilizado – e também no caso dos kreteks, onde é inalado – não acarretam em concentrações plasmáticas suficientes para gerar alguma atividade biológica de maior escala. Complicações envolvendo o eugenol poderiam estar limitadas a indivíduos susceptíveis às suas ações conhecidas e não a algum mecanismo a ser desvendado, como no caso de alguma complicação no reflexo respiratório causada pelo efeito de anestesia local (GUIDOTTI, 1992).

LaVoie et al. (1986a) se propuseram a identificar a LD₅₀ de eugenol intratraqueal em ratos Fischer e determinaram-na como 11 mg/kg. A dose letal encontrada indica que essa via é 200x mais tóxica que a via oral, que é a mais comumente empregada no uso do eugenol. A equipe ressaltou a principal diferença do método empregado por eles e a situação de um usuário de kretek, que é a inalação do eugenol durante o consumo do cigarro e não a deposição intratraqueal propriamente, e sugeriu mais estudos que se aproximem melhor da condição real. Não obstante, em uma segunda etapa do estudo, a equipe utilizou dois kreteks comerciais com as concentrações de 9,1 e 16,8 mg de eugenol/unidade e concluiu que, apesar das concentrações iniciais serem próximas ou maiores do que a LD₅₀, a quantidade real de eugenol retida por um usuário desses kreteks, é de aproximadamente 57 e 103 µg.

De forma complementar, Polzin et al. (2007) avaliaram a quantidade de eugenol presente em 33 marcas de kreteks de 5 indústrias diferentes. A equipe observou um largo espectro de concentrações, variando de 2,5 a 38 mg/unidade e reafirmou a problemática da alta exposição ao eugenol por unidade de kretek que um usuário se submete. Contudo, por não se saber a quantidade real de eugenol depositado nos epitélios e absorvido pelos alvéolos, nem as concentrações para a manifestação de sintomas toxicológicos agudos e crônicos (bem como

quais seriam essas manifestações), a equipe também sugeriu estudos mais abrangentes e aprofundados a respeito da exposição à grandes quantidades de eugenol.

As pesquisas envolvendo os constituintes do kretek de forma individual podem apresentar um grande fator limitante, que é não levar em consideração a complexa suspensão em que eles se encontram. Ao observar os efeitos do óleo de cravo, pode-se sugerir que ao adicioná-lo ao cigarro, estaria havendo a adição de todas as propriedades benéficas que o mesmo oferece, como sua ação antimicrobiana, por exemplo. É possivelmente o caso observado por Gani et al. (2017) que, ao compararem a influência do condensado da fumaça de cigarros (CF) kretek e não-kretek, sobre o desenvolvimento de biofilmes e a morfologia de colônias de *Candida albicans* isoladas da saliva de um fumante, identificaram diferenças significativas entre os dois produtos. Ambos tiveram uma correlação com o aumento da virulência da cândida, com a aceleração da formação de biofilme e o estímulo à transição do estado de blastoconídeo à hifa. Entretanto, o CF de kretek mostrou um efeito significativamente menor no desenvolvimento desse processo. É possível que o principal agente diferenciador entre os cigarros estudados, o eugenol, esteja relacionado com os achados devido sua atividade antifúngica.

Contudo, essa situação de soma de benefícios nem sempre é verdadeira. Jumali et al. (2013) realizaram um estudo para determinar a ação antibacteriana do óleo de cravo contido em kreteks sobre cepas de *Streptococcus mutans* presentes na saliva de fumantes. A equipe observou que há uma inibição no crescimento da bactéria especialmente relacionada à ação do eugenol, que atua modificando a permeabilidade da membrana plasmática das bactérias. Todavia os pesquisadores salientaram que o ambiente da cavidade oral, ao consumir o kretek, se torna mais ácido, menos oxigenado e com maior concentração de dióxido de carbono, o que favorece o crescimento de bactérias anaeróbicas e capnofílicas, como é o caso da própria *S. mutans*, e, portanto, a longo prazo, os efeitos observados *in vitro* da ação do eugenol podem não ser verificados na microbiota oral.

Assim, lança-se luz sobre as possíveis limitações e contradições envolvendo as pesquisas sobre os constituintes do kretek caso sejam avaliados exclusivamente sob perspectivas individuais e não for considerado o todo que compõe o cigarro de cravo, sendo necessário critérios mais rigorosos e que considerem também as diferenças *in vitro* e *in vivo*.

4.1.5 Outros constituintes

Os kreteks podem possuir ainda uma gama de outros constituintes. Isto por causa da adição do *sauce* e a sua relação com os segredos industriais envolvidos na sua composição que diferenciam um kretek de outro. Apesar de se saber que são principalmente agentes flavorizantes, surge o questionamento sobre quais seriam esses agentes, bem como suas interações com o corpo na concentração em que são adicionados.

De modo geral, os compostos voláteis normalmente utilizados como flavorizantes dividem-se em três grupos: compostos alifáticos, fenilpropenos e terpenoides, que são derivados isoprênicos.

Os compostos alifáticos são particularmente difíceis de serem identificados enquanto aditivos nos kreteks pois são, em sua maioria, hidrocarbonetos e seus produtos de oxidação, e muitas das moléculas formadas a partir da combustão do cigarro de cravo possuem as mesmas estruturas químicas. São aplicados nos produtos principalmente exercendo a função de solventes, diluentes, corretores de pH e como fixadores.

Os fenilpropenos possuem estruturas mais robustas e que facilitam sua diferenciação e detecção, como é o caso do já estudado eugenol, e também da cumarina, do anetol, do estragol e da mistiricina, identificadas em marcas comuns de kreteks por Stanfill et al. (2006).

Os terpenoides apresentam-se especialmente como sesquiterpenos nos kreteks, como o alfa-humuleno e o beta-cariofileno, oriundos do óleo de cravo, mas há também monoterpenos, como o mentol, a pulegona e a cânfora, possivelmente aditivos do *sauce*, identificadas por Lisko et al. (2014). Eles são conhecidos principalmente por suas propriedades de aromatização, anti-inflamatórias (sesquiterpenos) e expectoração (mentol).

A principal limitação das metodologias empregadas nas pesquisas de Stanfill e Lisko é que ambos analisaram as amostras sem queimá-las, como seria em uma situação real, ainda que seja possível que durante a queima esses compostos voláteis sejam simplesmente arrastados pela fumaça, sem sofrerem decomposição pelo calor ou oxidação. Apesar disso, os autores identificaram a presença de diferentes compostos e em quantidades relevantes nos produtos, ainda que muito inferiores as concentrações comumente encontradas de eugenol. Em função disso, é possível que, apesar das atividades biológicas individuais de cada composto

identificado, as concentrações absorvidas pelos usuários através da inalação da fumaça não sejam suficientes para desencadear atividades biológicas relevantes.

Complementando essa hipótese, Roemer et al. (2014c) analisaram a MSS de três kreteks experimentais adicionados de diferentes misturas de 350 ingredientes comumente empregados pelas indústrias tabagistas. A fumaça dos cigarros foi caracterizada pela pesquisa e determinação da concentração de 55 moléculas e seu CF avaliado *in vitro* para determinação da citotoxicidade em células BALB/c3T3 e para mutagenicidade em *Salmonella typhimurium* e células de camundongo L5178Y. O estudo indicou diferenças estatisticamente relevantes nas concentrações dos componentes da fumaça (variando conforme a mistura empregada no kretek) e não mostrou diferenças na citotoxicidade e mutagenicidade dos CF dos kreteks experimentais quando comparados com um kretek controle. Segundo a equipe, esses resultados seriam sugestivos de que não há efeitos biológicos agudos detectáveis associados aos aditivos presentes no *sauce* dos kreteks quando adicionados em concentrações baixas. Schramke et al. (2014) conduziram um experimento *in vivo* com esses kreteks experimentais e cigarros controle em um teste de exposição à sua fumaça por 90 dias e em um ensaio de micronúcleo de 4 dias. Os achados histológicos seriam indicativos de que a adição desses ingredientes aos cigarros não altera significativamente a atividade toxicológica normal observada pela presença dos demais constituintes do kretek.

É possível que os aditivos dos kreteks não tenham uma interferência biológica expressiva. Contudo, há poucos estudos sobre a exposição a esses xenobióticos presentes na fumaça, e eles apresentam limitações, principalmente por descartarem, por fins metodológicos, situações reais em que estão submetidos os usuários de kretek e também por não levarem em conta as exposições crônicas de anos (e não *dias*), os efeitos de depósito e possivelmente de alterações no metabolismo basal do corpo, em função da constante presença dessas moléculas em indivíduos com hábitos de fumo frequente. Portanto, até que se tenha um perfil toxicológico mais amplo e completo, bem como os possíveis danos à saúde que o kretek (com toda a sua complexa composição) pode causar, o seu uso deveria ser desencorajado.

4.1.6 Resíduos presentes na fumaça

Apesar de não se saber a exata composição química da fumaça originada na combustão dos kreteks, sabe-se que é de suma importância seu estudo quanto aos prejuízos que proporciona à saúde humana. Radicais livres são mais um componente dessa complexa mistura resultante do consumo do cigarro de cravo. Flicker e Green (2001) realizaram um estudo para analisar a concentração desses radicais na fumaça de diferentes produtos do tabaco utilizando um modelo de aprisionamento de radicais via reação com uma sonda de nitróxido (3AP) e posterior detecção por fluorescência com naftalenodicarboxialdeído. A equipe simulou o consumo dos cigarros e os volumes das tragadas com um equipamento e, a partir das análises feitas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, os pesquisadores identificaram a presença de diversos radicais centrados em carbono e radicais oxigenados, como espécies de peróxidos que possivelmente alimentam as vias de formação dos demais radicais. Além disso, a equipe identificou na parte gasosa da fumaça monóxido de nitrogênio, isopreno e metanol, que possuem seus próprios mecanismos toxicológicos não abordados na pesquisa. Contudo, em termos quantitativos, observou-se que os kreteks produzem uma quantidade de radicais estatisticamente semelhante aos demais cigarros convencionais (66 ± 9 nmol e 54 ± 2 nmol, respectivamente).

Complementando qualitativamente os achados da dupla, Kamissoko et al. (2019), através de uma metodologia parecida, utilizando, porém, um Espectrômetro de Massas, identificaram maiores concentrações de espécies oxigenadas em kreteks do que em cigarros convencionais. A equipe sugeriu que isso poderia ser devido à alta relação oxigênio/carbono das moléculas de celulose, hemicelulose e lignina disponíveis nos cravos, que, ao serem decompostas por pirólise ou combustão, liberariam mais gases oxigenados, alimentando positivamente as vias de reações oxidativas, resultando nas maiores quantidades de espécies oxigenadas observadas.

Procurando determinar a capacidade antioxidante (CAo) da saliva de indivíduos fumantes, Indrastiti et al. (2019) analisaram esse material biológico de 51 usuários de diferentes tipos de cigarro com faixa etária entre 20 e 55 anos. Os achados da equipe indicaram tendências a menor CAo em usuários de kretek, com mais de 10 anos de uso e com frequência de 1-5 kreteks/dia.

É possível inferir, a partir da junção dos achados da equipe com a pesquisa de Flicker e Green (2001) que os usuários de kreteks estariam mais vulneráveis aos efeitos dos radicais livres, pois o principal mecanismo do corpo contra esses agentes é justamente a utilização de moléculas antioxidantes. Se tratando especialmente da saliva, é possível que maiores danos sejam causados focalmente na cavidade oral. Contudo, estudos para avaliar essa correlação são necessários e, visto que o grupo de risco são usuários crônicos, é provável que se leve muito tempo para serem concluídos, sendo, mais uma vez, o desencorajamento da utilização de kreteks uma boa intervenção preventiva, até que se compreenda melhor esses riscos.

4.2 EXPOSIÇÃO AMBIENTAL

A toxicidade da fumaça dos kreteks torna-se ainda mais relevante quando se pensa na exposição passiva que indivíduos não-fumantes sofrem e também na problemática de saúde pública em países onde o fumo é bem visto ou culturalmente aceito.

A *Secondhand Smoke* (SHS) é a combinação da fumaça exalada pelos fumantes e aquela produzida pelos kreteks nos períodos entre as tragadas e é diretamente lançada ao ambiente. Não existe nenhuma quantidade segura de exposição à SHS conhecida e a medida tomada em diversos países é a restrição do consumo do tabaco em certas áreas, como, por exemplo, locais fechados ou com pouca circulação de ar (a fim de reduzir a exposição passiva de indivíduos não-fumantes) e ambientes hospitalares (para proteger aqueles possivelmente susceptíveis a complicações provocadas pela fumaça).

Byron et al. (2013) mediram os níveis de SHS em escolas, hospitais, restaurantes, zonas de entretenimento e escritórios governamentais de duas diferentes cidades da Indonésia: Jakarta e Palembang. Apesar das limitações do estudo quanto a quantidade de lugares visitados, a sujeição às intempéries do clima e às demais fontes de poluição urbana, o estudo mostrou que há SHS mesmo em áreas onde o fumo é proibido, como os hospitais e escolas, e que os locais onde há maior concentração do particulado são as zonas destinadas ao entretenimento, sendo que, segundo a equipe, se uma pessoa permanecer 40 minutos nestes locais, ela seria exposta à quantidade máxima recomendada pela Organização Mundial da Saúde em um dia. Ainda que haja SHS em ambientes onde o fumo é proibido, as concentrações do particulado se mostraram bem reduzidas, indicando a eficiência das políticas de restrição do consumo tabaco.

Tendo em vista o crescimento dos centros urbanos modernos e o surgimento de diferentes zonas de conurbação, o monitoramento da qualidade do ar é um artifício muito importante para identificar os riscos epidemiológicos que diferentes populações estão submetidas, pois, normalmente, as doenças originadas nessas regiões são crônicas e silenciosas, consequentes de anos de repetitivas exposições. Mangunegoro e Sutoyo (1996) realizaram um estudo também na Indonésia para avaliar e prospectar as consequências do crescimento acelerado que a nação teve. Eles identificaram que houve um aumento significativo na poluição do ar ao longo dos anos e com isso o aumento de doenças pulmonares. Investigando o achado, a dupla determinou a correlação da prematuridade e severidade das doenças com a prática do fumo, especialmente do kretek, que é o cigarro de escolha no país (>80%), baseando-se em estudos epidemiológicos com trabalhadores fumantes e não-fumantes de diferentes setores da indústria. Apesar de não ser tão poluente quanto os veículos automotores ou a própria indústria, por ser um problema epidemiológico no país, o consumo dos kreteks é um fator de risco populacional, pois seu uso é muito prevalente pelos indonésios e é o principal poluidor *indoor* nas residências dos usuários.

Compreendendo melhor a constituição do kretek e a sua atividade toxicológica, observa-se o potencial risco a que um usuário se submete. Contemplando o escalonamento desse risco através de dados epidemiológicos, deve-se acender um sinal de alerta sobre as consequências coletivas que o consumo desse e dos demais ATP geram. Os riscos apresentados pelos autores devem servir como aviso para países em desenvolvimento, especialmente os que possuem grande densidade populacional, e também aqueles que percebem uma ascensão do consumo de produtos do tabaco pela sua população, pois, a longo prazo, os seus efeitos tóxicos sujeitam não apenas o indivíduo que consome esse produto, mas também aqueles que o cercam, edificando uma esfera social silenciosamente doente.

4.3 PERFIL DO CONSUMIDOR

O pico de consumo de produtos do tabaco em diversos países passou. Contudo, em muitos outros, especialmente naqueles em desenvolvimento, está em pleno crescimento. Portanto, é imperativo compreender os hábitos que levam uma pessoa a começar ou parar de consumir o kretek, a fim de estabelecer programas eficazes de intervenção, tendo em vista todos os malefícios trazidos pelo hábito.

Em uma análise sobre o comportamento de indivíduos em seu primeiro contato com o kretek, Guidotti (1989) observou que adultos nem sempre tem uma boa primeira experiência, relatando principalmente o desprazer gerado pelo sabor e aroma do produto. O contrário foi observado em adolescentes, que geralmente relacionam essas características como o motivo do uso, bem como a atenuação da aspereza das sensações do consumo do tabaco.

Kendel et al. (2007) relataram a limitação da compreensão sobre como uma pessoa se torna um usuário de algum ATP, visto que a maioria dos estudos são feitos em população adulta, sabendo-se, no entanto, que as práticas viciantes, especialmente relacionadas ao consumo de drogas, iniciam, majoritariamente, nas fases de adolescente e jovem-adulto. Em seu trabalho, após uma série de entrevistas ao longo de dois anos com 353 adolescentes estudantes de uma escola pública em Chicago e seus pais, a equipe encontrou resultados que suportam a hipótese de que a qualidade da primeira experiência com um ATP afeta a subseqüente decisão que o usuário toma de seguir ou não com a prática do fumo.

Lee et al. (2019) reafirmaram essa ideia após uma análise do *Population Assessment of Tobacco and Health Study*. Usando as respostas de 1838 adolescentes norte-americanos ao questionário do estudo, a equipe correlacionou a sensação de prazer com o uso de ATPs. Para os fins da pesquisa, a sensação de prazer foi definida como um efeito fisiológico desencadeado no sistema de recompensa dopaminérgico cerebral ou como uma consequência sociológica baseada na maior aceitação do usuário dentro da sua esfera relacional. Os desdobramentos dos achados sugeridos pelo estudo são muito pertinentes. Primeiro, em termos fisiológicos, a equipe propôs que os indivíduos que experimentaram o primeiro tipo de sensação de prazer poderiam ter uma predisposição genética à maior sensibilidade à nicotina, especialmente relacionado com variações no gene do receptor dopaminérgico D2, como um fator natural de susceptibilidade. Segundo, a potencialização de habilidades sociais e a popularidade relacionadas ao fumo verificadas nos jovens seria um fator de reafirmação das vantagens em seguir com o novo hábito após o primeiro contato com um ATP.

Investigando os fatores de iniciação e cessação do hábito de fumar, Ghani et al. (2012), analisaram as respostas de 11.697 adultos malaios a um questionário com questões sobre características sociodemográficas, comportamentos de risco e detalhes sobre o hábito de fumar (como o tipo de cigarro, tempo e frequência). A equipe identificou que gênero, etnia e histórico de consumo de álcool são fatores determinantes para iniciar o consumo de produtos do tabaco e o tipo de cigarro utilizado é um dos principais fatores para que um indivíduo pare de fumar. Foi verificado que usuários de kretek são particularmente menos propensos a abandonarem o

hábito e a equipe sugeriu que isso deve ser em função das maiores concentrações de nicotina dispensada pelo cigarro de cravo que, a longo prazo, acarretariam em efeitos de dependência mais expoentes do que os demais cigarros.

Sumarizando os achados desses estudos, observa-se que, no ocidente, os kreteks são cigarros que apelam para um público jovem atraído por um infortúnio da natureza ou por um desejo de aceitação. Visto que o tempo de uso dos kreteks é potencialmente relacionado com a adesão vitalícia do seu consumo, torna-se, uma vez mais, importante enfatizar os perigos relacionados com a precoce iniciação à qual os seus consumidores alvo são conduzidos. Sob outra perspectiva, os kreteks são um objeto cultural em alguns países do oriente e importantes movimentadores da economia, sendo a sua indústria o suporte financeiro do qual milhares de famílias são dependentes, ainda que seja cercada de contradições e geradora de desconfiança entre ciência e governos. Não obstante, mesmo diante desse complexo cenário, é preciso mirar nos jovens e ofertá-los um futuro preferível às complicações graves envolvendo os “aparentemente inofensivos” kreteks e demais ATPs.

4.4 KRETEKS E CIGARROS CONVENCIONAIS

No final da década de 80, Clark (1989, 1990) conduziu dois experimentos para desvendar os efeitos histopatológicos da exposição ao kretek de forma aguda (1 dia) e crônica (14 dias) em ratos Sprague-Dawley, comparando em ambos os estudos os resultados com os de cigarros comuns.

No estudo de exposição aguda, o pesquisador expôs os ratos por 1 hora à fumaça dos cigarros (dois tempos de 30 minutos intervalados por uma exposição ao ar normal por 15 minutos). Os ratos foram separados em dois grupos para análise histológica em 24h e 14 dias. Os kreteks mostraram equivalente toxicidade em comparação aos cigarros comuns e os danos histológicos foram basicamente o de exposição aguda à fumaça, sem alterações perceptíveis.

No estudo de exposição crônica, o autor seguiu uma metodologia muito parecida, porém, separando os ratos em mais grupos e redistribuindo a exposição para 2, 4 e 6x 15min de exposição diária. Apesar de serem detectadas alterações como efeitos sobre o ganho de peso corporal, coágulos difusos, aumento de concentração de COHb e alterações na série leucocitária, o pesquisador concluiu que não houve diferença nos achados histológicos entre a

população que inalou a fumaça de kretek e a que inalou a fumaça do cigarro comum. À época, esse estudo sofreu duras críticas por LaVoie et al. (1986b) e Guidotti (1989), especialmente pela limitação do modelo empregado, com uma amostragem muito pequena para a quantidade de variantes de concentrações e tempo de exposição, tendo pouca correlação com uma situação real de um usuário de kretek, bem como a problemática gerada por sua conclusão de que “o kretek não é mais tóxico do que um cigarro comum”.

Piadé et al. (2014b) conduziram um experimento de exposição à fumaça de kretek por 90 dias em ratos Sprague-Dawley, muito parecido com o método usado por Clark, porém, com o tempo de exposição diário de 6 horas. Os achados desse estudo deram suporte à teoria lançada por Clark de que os kreteks seriam menos tóxicos do que os cigarros convencionais e, inclusive, atenuariam alguns dos efeitos inflamatórios pulmonares e danos histopatológicos encontrados normalmente em indivíduos fumantes. Num estudo para explicar o motivo do efeito observado, Roemer et al. (2014b) repetiram o estudo de Piadé, mas dessa vez utilizando cigarros normais adicionados de cravos (A), cravos que tiveram seu óleo extraído com etanol (B) e cravos que tiveram seu óleo extraído adicionados novamente de eugenol puro (C). A equipe observou que no primeiro caso, A, os efeitos inflamatórios nos pulmões foram reduzidos. No segundo caso, os danos histopatológicos foram também mais brandos, porém menores em relação ao primeiro grupo. No terceiro caso a equipe observou que os efeitos sobre a fisiologia pulmonar foram semelhantes àquela do grupo A. Paralelamente, a equipe conduziu um experimento adicionando diferentes concentrações de eugenol (0%, 2,5%, 5% e 10%) à cigarros convencionais e, em um estudo de exposição de 35 dias à fumaça desse cigarro adulterado, observaram a correlação da redução dos efeitos inflamatórios pulmonares com o aumento da concentração do eugenol. Com isso, a equipe sugeriu o efeito do cravo, e especialmente do eugenol, sobre a atenuação dos danos da fumaça, e concluíram que a alteração na toxicidade observada pode ser devida a combinação de três fatores: as propriedades farmacológicas intrínsecas do eugenol; o efeito diluente do eugenol sobre os constituintes da fumaça; e alterações no processo de combustão dos cigarros com cravo acarretando na redução de espécies irritantes do epitélio pulmonar. Os achados da equipe indicariam que as propriedades anti-inflamatórias do eugenol não sofrem alteração mesmo considerando o meio complexo da fumaça do kretek.

Widodo et al. (2007) conduziram um experimento seguindo a mesma amostragem dos estudos anteriores (n=20 ratos Sprague-Dawley), porém, comparando os efeitos dos kreteks com grupos sem exposição à fumaça dos cigarros. Após 6 semanas de exposição com uma rotina simulando o consumo de 8-10 kreteks por dia, a equipe identificou efeitos

histopatológicos como hiperplasia e hipertrofia do epitélio do trato respiratório superior e inferior, aumento na contagem da série branca, aumento no número de macrófagos alveolares bem como de pneumócitos tipo II e diminuição do pneumócito tipo I. Esses resultados são condizentes com achados inflamatórios geralmente ocasionados pelo fumo e o espessamento do epitélio como uma resposta do corpo aos agentes agressores contidos na fumaça, a fim de minimizar o contato destes com os demais tecidos. A equipe relata que desenvolveu a pesquisa em vista da epidemia cultural de consumo de kreteks na Indonésia e a carência de estudos toxicológicos relacionados ao produto. Em um tom de alarde, contrário às ênfases de Clark, Piadé e Roemer, a equipe salientou as consequências do uso do kretek, especialmente de forma crônica. Esse ponto é particularmente importante, pois retoma os questionamentos feitos por Guidotti (1989) em relação aos efeitos de depósito de particulado nos pulmões dos usuários, que notavelmente é relacionado com o desenvolvimento de doenças silenciosas e mesmo agressivas após longos períodos de tempo. A limitação comum de todos esses estudos é o tempo de exposição, visto a dificuldade de se simular um longo período em um ambiente controlado.

Os achados dessas pesquisas mostram, antes de tudo, como a opinião do autor em relação ao objeto pesquisado pode interferir no seu desfecho. Passível de ser comparado com os cigarros comuns em função da sua origem histórica, o kretek mostra-se, na verdade, como um produto que possui suas próprias características toxicológicas, talvez não sendo os estudos comparativos os mais precisos para o descreverem, pois vêm carregados de sugestões que podem interferir em suas conclusões, atenuando ou exacerbando suas consequências, gerando mais dúvidas, ao invés de respostas.

5 CONCLUSÃO

Tomando por base o referencial literário revisado, observa-se que, desde os anos 80, os kreteks levantam questões dentro da comunidade científica sobre a sua toxicidade, principalmente devido à presença do eugenol na sua composição. O alarido da especulação parece ter passado e hoje se compreende muito melhor as propriedades toxicológicas desse questionado composto, bem como as consequências relacionadas ao consumo do tabaco em geral.

A geração à qual o kretek é atraente não assistiu à epidemia tabagista, nem seu ápice, no século passado, mas contempla o seu desfecho, com pais e avós, se não seus, de conhecidos, desenvolvendo doenças associadas ao fumo. Esses jovens não podem ser conduzidos ao mesmo erro, seja por um infortúnio cultural, oportunismo industrial e muito menos, por ignorância científica.

Para tanto, os registros literários devem evoluir. Modelos representativos e amostragens consistentes são necessárias para lançar o alicerce das pesquisas que edificarão o perfil toxicológico dos cigarros de cravo com base na imparcialidade e na verdade. Com o pouco que se sabe hoje, é palpável o fato de que os kreteks não devem ser considerados somente como um subproduto do cigarro, mas sim, uma droga legalizada com características próprias, pois a mistura que o dá origem não aparenta ser um atenuante dos efeitos nocivos crônicos do tabaco e muito menos uma forma de usufruir dos efeitos benéficos do óleo de cravo.

O objetivo dessa monografia foi a revisão da literatura disponível sobre os aspectos tóxico-epidemiológicos dos kreteks. A partir dela, é possível sintetizar o assunto em alguns tópicos:

- Os kreteks são no mínimo igualmente - e em alguns casos mais - tóxicos que os cigarros comuns;
- Os efeitos característicos do óleo de cravo parecem ser atenuados no kretek, porém, sua atividade é relativamente perceptível;
- As conclusões acerca dos componentes do *sauce* adicionado aos kreteks indicam que não devem haver maiores complicações toxicológicas devido a sua presença;

- A maioria dos estudos revisados possuem limitações metodológicas importantes, como a desconformidade com situações reais;

- Ainda não há uma compreensão majoritária a respeito de toda a gama de danos que podem ser causados pelo consumo do kretek. Assim, os pesquisadores sugerem cautela as opiniões de que este é inócuo.

REFERÊNCIAS

- ACHADI, A.; SOEROJO, W.; BARBER, S. The relevance and prospects of advancing tobacco control in Indonesia. **Health Policy**, Irlanda, vol. 72, p. 333-349, 2005.
- ADITAMA, T. Y. Smoking problem in Indonesia. **Med. J. Indones.**, vol. 11, p. 56-65, 2002.
- BYRON, M. J. *et al.* Secondhand tobacco smoke in public venues in three Indonesian cities. **Med. J. Indones.**, vol. 22, no. 4, p. 232-237, 2013.
- CLARK, G. C. Concerning the article “Toxicity studies on clove cigarette smoke and constituents of clove: determination of the LD50 of eugenol by intratracheal instillation in rats and hamsters” by LaVoie *et al.* (1986). **Archives of Toxicology**, vol. 59, p. 296-297, 1986.
- CLARK, G. C. Comparison of the inhalation toxicity of kretek (clove cigarette) smoke with that of American cigarette smoke. I. One day exposure. **Archives of Toxicology**, vol. 63, p. 1-6, 1989.
- CLARK, G. C. Comparison of the inhalation toxicity of kretek (clove cigarette) smoke with that of American cigarette smoke. II. Fourteen days exposure. **Archives of Toxicology**, vol. 64, p. 515-521, 1990.
- FABRE, M.; BOUCHON, G.; ABRY, S. Nicotine. **University of Bristol**, 2001. Disponível em: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/nicotine/Eindex.html>. Acesso em: abril, 2021.
- FLICKER, T. M.; GREEN, S. A. Comparison of gas-phase free-radical populations in tobacco smoke and model systems by HPLC. **Environmental Health Perspectives**, vol. 109, no. 8, p. 765-771, 2001.
- GANI, B. A.; BACHTIAR, E. W.; BACHTIAR, B. M.; The role of cigarette smoke condensate in enhanced *Candida albicans* virulence of salivary isolates based on time and temperature. **Journal of International Dental and Medical Research**, vol. 10, p. 769-777, 2017.
- GHANI, W. M. N. *et al.* Factors affecting commencement and cessation of smoking behaviour in Malaysian adults. **BMC Public Health**, vol. 12, no. 207, 2012.
- GAZOLLA, P. A. R. *et al.* Síntese e avaliação da atividade citotóxica de derivados do eugenol contendo núcleos 1,2,3-triazólicos. **Química nova**, 2018. Disponível em: http://quimicanova.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=6759. Acesso em: abril, 2021.
- GOEL, R. *et al.* A survey of nicotine yields in small cigar smoke: influence of cigar design and smoke regimens. **Nicotine & Tobacco Research**, vol. 0, no. 0, p. 1-8, 2017.

GUIDOTTI, T. L. Critique of available studies on the toxicology of kretek smoke and its constituents by routes of entry involving the respiratory tract. **Archives of Toxicology**, vol. 63, p. 7-12, 1989.

GUIDOTTI, T. L.; LAING, L. Clove cigarettes. **The Western Journal of Medicine**, vol. 56, no. 5, p. 537-538, mai. 1992.

HOFFMANN, D.; HOFFMANN, I. The changing cigarette, 1950-1995. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, Londres, vol. 50, no. 4, p. 307-364, 1997.

INCA. Quais são os componentes da fumaça do cigarro? **Instituto Nacional de Câncer**, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/quais-sao-os-componentes-fumaca-cigarro>. Acesso em: abril, 2021.

INDRASTITI, R. K.; RAHMAYANTI, F.; SOEGYANTO, A. I. Analysis of the total antioxidant capacity of saliva in smokers. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, vol. 19, 2019.

JUMALI, A. A. W.; SATARI, M. H.; DEWI, W. Antibacterial effect of clove (*Eugenia aromaticum*) oil extracted from clove cigarettes towards *Streptococcus mutans*. **Padjadjaran Journal of Dentistry**, vol. 25, no. 1, p. 21-25, 2013.

KAMISSOKO, A. *et al.* Study of the mainstream cigarette smoke aerosols by Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry coupled to laser/desorption and electrospray ionization – Additional insights on the heteroaromatic components. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, vol. 33, no. s1, p. 95-108, 2019.

KENDEL, D. B. *et al.* On development of nicotine dependence in adolescence. **Drug and Alcohol Dependence**, vol. 91, p. 26-39, 2007.

LAVOIE, E. J. *et al.* Toxicity studies on clove cigarette smoke and constituents of clove: determination of the LD50 of eugenol by intratracheal instillation in rats and hamsters. **Archives of Toxicology**, vol. 59, p. 78-81, 1986a.

LAVOIE, E. J. *et al.* Comments on the toxicity of constituents in clove cigarette smoke. **Archives of Toxicology**, vol. 59, p. 298-299, 1986b.

LEE, J. *et al.* Association of pleasant sensations at cigarette smoking initiation with subsequent tobacco product use among U.S. adolescents. **Addictive Behaviors**, vol. 89, p. 151-155, 2019.

LISKO, J. G.; STANFILL, S. B.; WATSON, C. H. Quantitation of ten flavor compounds in unburned tobacco products. **Analytical Methods**, vol. 6, p. 4698-4704, 2014.

MALSON, J. L. *et al.* Clove cigarette smoking: biochemical, physiological and subject effects. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, vol. 74, p. 739-745, 2003.

MANGUNNEGORO, H.; SUTOYO, D. K. Environmental and occupational lung diseases in Indonesia. **Respirology**, vol. 1, p. 85-93, 1996.

NEJAD, S. M.; ÖZGUNES, H.; BASARAN, N. Pharmacological and Toxicological Properties of Eugenol. **Turk. J. Pharm. Sci.**, vol. 14, no. 2, p. 201-206, ago. 2017.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. [Tradução: Ana Beatriz Gorini da Veiga *et al.*] 6^a ed. – Porto Alegre: Artmed, 2014.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de toxicologia**. 4^a ed. – São Paulo: Atheneu Editora, 2014.

POLZIN, G. M. *et al.* Determination of eugenol, anethole, and coumarin in the mainstream cigarette smoke of Indonesian clove cigarettes. **Food and Chemical Toxicology**, vol. 45, p. 1948-1953, 2007.

PIADÉ, J. J. *et al.* Toxicological assessment of kretek cigarettes. Part 2: Kretek and American-blended cigarettes, smoke chemistry and *in vitro* toxicity. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, vol. 70, p. s15-s25, 2014a.

PIADÉ, J. J. *et al.* Toxicological assessment of kretek cigarettes. Part 3: Kretek and American-blended cigarettes, inhalation toxicity. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, vol. 70, p. s26-s40, 2014b.

ROEMER, E.; DEMPSEY, R.; SCHORP, M. K. Toxicological assessment of kretek cigarettes. Part 1: background, assessment approach and summary findings. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, vol. 70, p. s2-s14, 2014a.

ROEMER, E. *et al.* Toxicological assessment of kretek cigarettes. Part 5: mechanistic investigations, inhalation toxicity. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, vol. 70, p. s54-s65, 2014b.

ROEMER, E. *et al.* Toxicological assessment of kretek cigarettes. Part 6: the impact of ingredients added to kretek cigarettes on smoke chemistry and *in vitro* toxicity. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, vol. 70, p. s66-s80, 2014c.

SCHRAMKE, H. *et al.* Toxicological assessment of kretek cigarettes. Part 7: the impact of ingredients added to kretek cigarettes on inhalation toxicity. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, vol. 70, p. s81-s89, 2014.

SILVERTHORN, D. U **Fisiologia humana**: uma abordagem integrada. [Tradução: Adriane Belló Klein *et al.*] 7^a ed. – Porto Alegre: Artmed, 2017.

SIMAMORA, M.; PRIMASARI, A. Change of taste sensitivity of clove cigarettes smokers in Medan. **Journal of Dentistry Indonesia**, vol. 19, no. 2, p. 27-31, 2012.

STANFILL, S. B. *et al.* Quantification of flavor-related compounds in the unburned contents of bidi and clove cigarettes. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 54, p. 8580-8588, 2006.

TAPILATU, R. R.; HAROEN, E. R.; WIHARDJA, R. Comparison on taste threshold between adult male white cigarette and clove cigarette smokers using Murphy clinical test method. **Padjadjaran Journal of Dentistry**, vol. 20, no. 1, p. 11-14, 2008.

WIDODO, E. *et al.* Effect of clove cigarette exposure on white rat: special emphasis on the histopathology of respiratory tract. **Med. J. Indones.**, vol. 16, no. 4, p. 212-218, out./dez. 2007.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. 1^a ed. – São Paulo: Atheneu Editora, 2013.