

Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em Portugal, representando cerca de 40% dos óbitos. Constituem também uma importante causa de incapacidade. A sua relação causal com o tabagismo activo está bem documentada porém o papel do tabagismo passivo (TP) como factor de risco cardiovascular é incerto. O TP, também chamado de tabagismo em segunda mão, corresponde á inalação involuntária por um não fumador de fumo do tabaco. É responsável por uma elevada taxa de mortalidade sendo declarada a 3ª causa de morte evitável pela Organização Mundial de Saúde.

Nos últimos anos, tem-se verificado uma consciencialização progressiva, a par de um aprofundamento do conhecimento científico sobre os seus efeitos vasculares. A luta contra o tabagismo levou a adopção de várias directivas europeias: foram instituídas medidas governamentais com objectivo a proteger os não fumadores da exposição através do aumento de imposto sobre o tabaco, aumento de consultas de cessação tabágica e proibição de consumo de tabaco em recintos públicos fechados. A European Network of Smoke-free Hospitals é a organização que assegura o respeito destas medidas nas diversas instituições de saúde na união europeia.

Com este trabalho, pretende-se uma revisão de vários estudos realizados neste âmbito, tentando estabelecer a causa relacional de algumas patologias do foro vascular com este tipo de exposição. Serão abordadas a hipertensão arterial, a doença cerebral vascular, a doença renal, a doença arterial periférica e a cardiopatia isquémica.

Fumo do tabaco

O fumo do tabaco é constituído em 85% pela corrente lateral resultante da combustão da ponta do cigarro e em 15% pela corrente principal que corresponde ao fumo inalado e depois exalado pelo fumador. Na sua fase gasosa, tem na sua constituição dióxido de carbono, monóxido de carbono, NO₂, amónia, cianida, hidrazina, formaldeído, acetona, acroleína, acetonitrilo, piridina, e 3-vinil-piridina. Já na fase de partículas, encontram-se substâncias como: nicotina, tolueno, fenol, catecol, naftaleno, benzo-antraceno, pireno, benzopireno, quinolina, anilina, toluidina. Todas estas substâncias têm a sua quota de responsabilidade nos efeitos do tabaco quer no bem conhecido potencial carcinogénio, quer nas alterações do aparelho circulatório. O ar poluído inalado pelos não fumadores contém três vezes mais nicotina e monóxido de carbono do que a corrente principal (^{14,22}).

Quantificação da Exposição Tabágica

Na literatura científica, é assumido que os efeitos do tabagismo passivo são dependentes do tempo de exposição mas também da concentração dos vários constituintes do fumo (³²). A medição do Monóxido de carbono (CO) do ar exalado dos fumadores corresponde ao método mais usado na sua abordagem em consulta de cessação tabágica. É rápido, não invasivo e permite de forma fiável averiguar os hábitos tabágicos (³⁷). Infelizmente, não é aplicável aos fumadores passivos (³⁷). A quantificação do nível de exposição torna-se então mais complexa e a avaliação dos

seus efeitos é dificultada. As armas das quais se dispõe agrupam questionários, medição de concentração de nicotina ambiental e determinação de marcadores biológicos.

O doseamento dos constituintes do fumo ou dos seus metabólitos nos fluidos corporais (saliva, urina, sangue...) permite bem que de uma forma invasiva por necessitar de colheitas reconhecer o status de fumador passivo. Os produtos doseáveis são a nicotina, a cotinina (metabolito da nicotina), o tiocianato, a carboxihemoglobina (HgbCO) e o CO. A nicotina metabolizada a nível hepático é retida pouco tempo no organismo ⁽⁴⁶⁾ pelo que o seu doseamento sérico apenas reflecte uma exposição muito recente. A cotinina que permanece mais tempo no organismo ⁽⁸⁾ permite a avaliação de exposição mais antiga. Terry e colaboradores apontam para uma semi-vida de 12 a 19 horas ⁽⁴⁰⁾. Os restantes marcadores menos comuns encontram-se elevados em crianças expostas a fumo de tabaco ⁽²⁴⁾ demonstrando a viabilidade do seu uso. Nesse sentido, Hedblad e colaboradores abordaram o conceito de HgbCO como marcador de risco cardiovascular: o estudo realizado em mais de 20 000 homens aponta para uma forte relação entre a alta percentagem de HgbCO e a ocorrência de evento cardíaco nos fumadores mas também nos não fumadores. Pelo que, face aos resultados obtidos, sugerem que o doseamento de HgbCO faça parte integrante da abordagem clínica dos indivíduos sujeitos ao tabagismo passivo ⁽²⁰⁾. No entanto, ressalva-se que num modelo experimental em ratos, de Mello e colaboradores (2005) evidenciou que a concentração de HgbCO apresentava níveis de correlação maiores com a intensidade da exposição que a determinação de cotinina, que diferentemente se correlacionava com a duração de exposição ⁽⁷⁾.

Os questionários menos objectivos permitem caracterizar melhor o tipo de exposição em relação com o tempo, o espaço e o tipo de tabaco usado. O cruzamento dos marcadores biológicos e da monitorização pessoal são essenciais. O método mais

fidedigno para a caracterização do TP reside na combinação dos vários métodos existentes. ^(44,24)

Efeitos cardiovasculares do tabagismo passivo

Os mecanismos pelos quais o tabagismo ambiental leva ao aumento de risco cardiovascular são mal conhecidos. Os potenciais efeitos evocados pela literatura científica são vários (figura 1) ^(53,30,4). A disfunção endotelial, a aterosclerose e o aumento da espessura arterial são factores preditivos para DCV que parecem ser mais prevalentes em indivíduos expostos ao TP ^(53,4,51,52,11,17,2). Alguns autores defendem que á semelhança do que é observado nos fumadores activos, a nicotina é a grande responsável pelas modificações vasculares encontradas ^(53,17, 26). Esta, em exposição aguda, leva a um status de aumento de resistência vascular periférica e diminuição da elasticidade da Aorta ⁽¹⁷⁾. Promove um aumento da actividade simpática e lesa directamente o endotélio através da libertação de factores plaquetares, radicais livres e endotelina ⁽²⁶⁾. A exposição crónica ao fumo de tabaco associa-se a um processo acelerado de aterosclerose ^(51,52,11). A disfunção vascular e a aterosclerose observadas assentam na disfunção mitocondrial ⁽⁵¹⁾ e endotelial (compromisso da vasodilatação endotélio-dependente por diminuição de produção de óxido nítrico) ^(53,38,2), na redução de lipoproteína de elevada densidade sérica ^(4,52) mas também na resposta imunológica existente que leva a um status de inflamação permanente através da libertação de citocinas pró-inflamatórias. Estes efeitos biológicos têm sido documentados mesmo em baixos níveis de exposição ⁽¹¹⁾. O tabagismo secundário também foi associado à instabilidade da placa aterosclerótica podendo estar na origem de EAM ⁽⁵³⁾.

Para além disso, foi verificada insulinoresistência nos não fumadores expostos ao TP havendo maior probabilidade de virem a desenvolver Diabetes Mellitus, factor de risco major para DCV ⁽³⁰⁾. Nesse sentido, Weitzman e colaboradores (2005) evidenciaram uma forte associação entre o TP e a síndrome metabólica em adolescentes ⁽⁴⁸⁾. Mais recentemente, levantou-se a hipótese do tabagismo ambiental representar um factor de risco independente para a Síndrome metabólica ⁽⁵⁰⁾. Achado que exige estudos de grande escala com perfil longitudinal e avaliação objectiva da exposição afim de elucidar os mecanismos subjacentes e seus efeitos causais.



Figura nº 1: Potenciais mecanismos associando o TP às DCV.

Adaptado de Narkiewicz K. (2007) Second-hand smoke- a license to kill due to expire.

Doença Vascular

Estas alterações anatomo-patológicas associadas ao TP são semelhantes às encontradas no tabagismo activo o que leva a especular sobre a natureza da sua relação com as doenças cardiovasculares. Do ponto de vista puramente teórico existe um risco acrescido que estas se desenvolvam. Mas a evidência clínica corrobora esta hipótese? Os territórios vasculares estarão eles afectados da mesma forma? A literatura científica agrupa múltiplos estudos que tentam esclarecer esse ponto.

Hipertensão Arterial (HTA)

A HTA é uma das doenças com maior prevalência no mundo moderno. Nos estudos oriundos da população de Framingham, sequelas cardiovasculares ateroscleróticas, incluindo acidente vascular cerebral atero-trombótico, doença cardíaca coronária e doença arterial periférica, ocorreram com frequência global 2 a 3 vezes maior em hipertensos, quando comparados com normotensos da mesma idade ⁽⁴⁹⁾. O tabaco ambiental através do seu potencial hipertensor pode levar ao aparecimento de doenças vasculares.

A elevada concentração de nicotina no plasma leva à estimulação do sistema nervoso simpático ⁽¹⁶⁾ causando vasoconstricção nos não fumadores expostos ao fumo que justifica o aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial ^(16,35). Makris e colaboradores (2009), numa pequena amostra de 254 indivíduos normotensos evidenciaram uma relação dose dependente entre o TP e o aumento de tensão arterial (TA). Todavia existem indícios de influência do género na resposta á exposição. Num pequeno estudo que regroupou 33 indivíduos dos quais 12 controlos, Mahmud e Feely não observaram elevação nos valores de TA nas mulheres ⁽²⁸⁾.

Acidente Vascular Cerebral (AVC)

O AVC constitui um verdadeiro flagelo, é a primeira causa de morte em Portugal e corresponde a uma importante causa de morbilidade e incapacidade permanente ⁽³⁶⁾. De índole vascular, parece correlacionar-se com o tabagismo activo ⁽¹²⁾. As alterações vasculares secundárias ao tabagismo passivo e mais precisamente o espessamento da parede carotídea ⁽²³⁾ sugerem através de evidência crescente, um maior

risco de aparecimento de AVC em não fumadores expostos ao fumo em relação aos não expostos (⁴⁵). De facto, a análise de alguns estudos realizados nesse âmbito (Figura nº4) tende à demonstração desta relação.

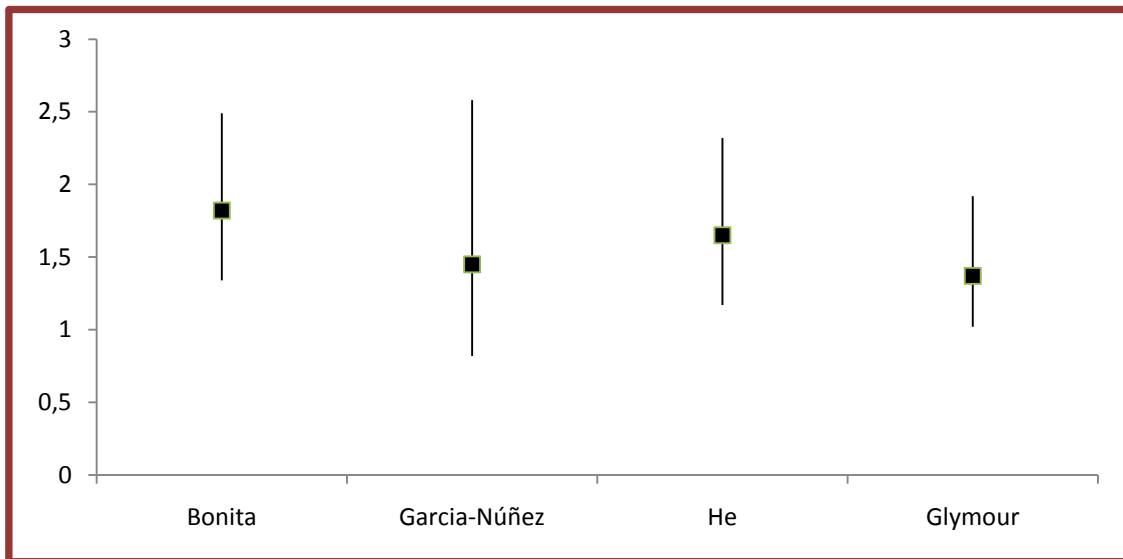


Figura nº4: Associação de TP e Risco de AVC*

OR para indivíduos não fumadores expostos ao fumo de tabaco com intervalo de confiança de 95%.

*: todo o tipo de AVC menos no caso de Garcia-Núñez e colaboradores que apenas estudaram a relação com o AVC isquémico.

No trabalho de Bonita e colaboradores (1999), a população estudada não é uniforme quanto aos factores de risco (FRC) cardiovasculares mas o potencial equívoco devido à elevada percentagem de diabéticos, hipertensos e antecedentes de doença cardíaca nos indivíduos que sofreram AVC foi devidamente suavizado pelo ajuste do OR (⁵).

A amostra estudada por Garcia-Núñez e colaboradores (2007) (⁹), engloba 151 casos comparados a 302 controlos. É homogénea na idade e no sexo mas o viés inerente às outras variáveis não foi explanado e fraqueja os resultados obtidos. De referir que apenas notificou os AVC isquémicos

O estudo de Qureshi e colaboradores (2005) envolveu 12 200 participantes e evidenciou um risco relativo de 5.7 (IC 95%: 1.4-24). Este assim como, Glymour e

colaboradores (2008) e He (2008) e colaboradores trabalharam com populações com características base-line sobreponíveis (quadro nº5) ^(33,13,19).

	Qureshi et al	Glymour et al	He et al	Bonita et al
Idade	X	X	X	X
Sexo	X	X	X	X
Étnia	X	X	X	
25<IMC<30	X	X	X	
IMC ≥ 30		X		
Perímetro abdominal			X	
Hábitos etílicos	X	X	X	
Dislipidemia n.e.	X			
Colesterol Total	X		X	
HDL			X	
LDL			X	
Triglicerídeos			X	
TAD	X		X	
TAS			X	
Hábitos de exercício físico			X	
Antecedentes de HTA		X	X	X
Antecedentes de DM	X	X	X	X
Antecedentes de PAD			X	
Antecedentes de DC		X	X	X
História familiar de DCV			X	
Figura nº 5: Factores de risco cerebrovasculares e características uniformizados* na amostra estudada				
*: ou OR ajustado				

A análise destes trabalhos conclui que o tabagismo passivo é um factor de risco cerebrovascular. No nosso entender, a sua relação encontra-se subestimada. Relembramos que os AVC isquémicos e os acidentes isquémicos transitórios (AIT) são hoje considerados como uma única e mesma entidade ⁽⁴¹⁾ pelo que o facto dos últimos não terem sido abrangidos em nenhum dos estudos referenciados pode adular a força da verdadeira associação do TP a esta patologia

Doença Renal (DR)

Na última década, o tabagismo activo tem vindo a ocupar uma posição de destaque na área da nefrologia pela sua relação com o aumento de risco de progressão de nefropatia em doentes diabéticos e não-diabéticos e com a elevação de creatininemia em indivíduos sem doença renal primária. Os mecanismos sugeridos com base em dados anatomo-patológicos assentam em alterações hemodinâmicas locais secundárias á nicotina ^(15,6,30).

O facto da nicotina também estar presente na corrente sanguínea dos não fumadores expostos leva a considerar o TP um motivo de preocupação. Até hoje, não existem estudos com objectivo primário a evidenciar a relação entre o TP e a DR. De facto, os poucos estudos efectuados focam essencialmente a exposição aguda através de estudos experimentais (em que os investigadores manipulam a natureza da exposição) e revelam resultados divergentes.

Halimi e colaboradores (1998), observaram uma vasoconstrição renal com diminuição de débito sanguíneo e conseqüente diminuição de taxa de filtração glomerular (TFG) em não fumadores após administração oral de 4 mg de nicotina ⁽¹⁶⁾.

Enquanto que Ritz (1998), apesar de igualmente observar uma redução na TFG, não evidenciou redução do fluxo sanguíneo renal (³⁵).

Só mais recente é que se efectuou um estudo observacional com objectivo a avaliar a relação entre os hábitos tabágicos e a DR. Este demonstrou um incremento da albuminúria em não fumadores expostos ao fumo do tabaco em consequência do stress oxidativo com danos endoteliais (⁴²) da vasculatura renal.

Os dados expostos apontam para um efeito nefasto do TP a nível renal mas são fruto da avaliação de pequenas amostras pelo que são insuficientes para tirar conclusões. O valor clínico do TP permanece uma incógnita na doença renal e carece de estudos de larga escala.

Doença arterial periférica (DAP)

A doença arterial periférica caracteriza-se pela diminuição do fluxo sanguíneo arterial, de instalação progressiva num determinado território anatómico conduzindo ao aparecimento de isquémia crónica. A sua etiologia é aterosclerótica na maioria dos casos e os principais factores de risco conhecidos incluem o tabagismo na sua forma activa.

Poucos estudos epidemiológicos tentaram relacionar o TP e a DAP. Nesse âmbito, Agarwal publicou os resultados do estudo conduzido pela National Health and nutrition Examination Surveys (NHANES) de 1999 a 2004 (¹) que não revelaram qualquer relação estatística com OR de 1,09 (IC:0,82-1,44) ao contrário de He (2008) que encontrou um OR de 1,87 (IC:1,3-2,68) (¹⁹).

O critério usado para DAP foi o mesmo nos dois estudos: um índice tornozelo-braço <0.9 que inespecífico pode trazer alguns falsos positivos nomeadamente em

pacientes diabéticos. Para averiguar o status de não fumador exposto ao TP, o NHANES usou um marcador biológico: uma cotinemia ≥ 0.05 ng/ml em não-fumadores, sem referência ao tipo de exposição ou ao momento da colheita enquanto que He se baseou em inquéritos seleccionando os indivíduos que tinham sido exposto 15 minutos por dia no mínimo uma vez por semana nos últimos 2 a 10 anos. A escolha destes critérios dão um significado diferente aos resultados obtidos e não contraditórios. De facto, a cotinina presente até 19-40h (^{7,40}) no plasma dá uma informação sobre a exposição nos últimos 2-3 dias enquanto que o inquérito usado no estudo de He é referente a uma exposição crónica de longa duração.

Os resultados de He apontam para uma potencial associação entre o tabagismo passivo crónico e a DAP na mulher. O estudo efectuado pela NHANES apresenta resultados de difícil avaliação. A DAP como já foi referido, é uma doença de instalação progressiva e não nos podemos esquecer que o princípio epidemiológico da exposição temporal ao factor de risco a anteceder a doença é um importante critério de definição de causalidade pelo que uso da cotinemia como único critério de tabagismo passivo, surge como factor confundente na leitura crítica dos dados.

É no entanto interessante reparar que os não fumadores expostos que vieram a desenvolver DAP apresentavam concentração média de cotinina mais elevada do que o grupo que não desenvolveu DAP no estudo da NHANES. De referir também, que a amostra estudada por He foi de menor tamanho e incluiu apenas mulheres.

Estas duas análises exploratórias não permitem relacionar de forma categórica o desenvolvimento de DAP e o tabagismo passivo.

Cardiopatia isquémica

A primeira vez que se suspeitou duma potencial relação entre o TP e a doença coronária foi em 1986 (^{43,31}), desde então foram realizados vários estudos. Todos eles têm vindo a demonstrar um risco relativo elevado de enfarte agudo do miocárdio (EAM) no contexto de tabagismo ambiental. A meta-análise efectuada por He em 1999 (¹⁸) regrupa vários destes estudos. Mais recentemente, efectuou-se o estudo INTERHEART em 52 países que reforça esta associação com um OR de 1.28 (IC: 1.12-1.47) (³⁹). Estima-se que o risco de EAM associado arronde 25 a 30% (^{18,25}). Seria responsável por 2148 mortes por ano por CI na Alemanha, 5500 no Reino Unido e de 35 000 a 62 000 nos Estados Unidos. (²¹).

Os mecanismos fisiopatológicos propostos assentam em efeitos agudos (stress oxidativo, disfunção endotelial, inflamação e agregação plaquetar) e crónicos (aterosclerose, redução das HDL e rigidez arterial) (¹⁰)

Depois da implementação da interdição de fumar em locais públicos, os investigadores interessaram-se pelos resultados práticos destas medidas. Comparam a incidência de EAM antes e depois da aplicação da lei sem tabaco. Meyers e colaboradores apresentam uma meta-análise de 11 estudos realizados nos Estados Unidos, Canada e Europa (Figura nº4) que demonstra que o benefício das medidas proibitivas é rápido. Associa-lhes um decréscimo de 17% na incidência de EAM (²⁹). Estes dados são concordantes com inúmeros estudos (^{47,34}). Estas reduções estonteantes foram superiores às esperadas e despertaram dúvidas de alguns investigadores, nomeadamente de Gasparrini e colaboradores que não verificaram tal vantagem (¹⁰). Terão os efeitos do TP sido subestimados? Á leitura dos resultados obtidos, convém não esquecer a existência de um factor de confundimento existente em todos os estudos: a

melhoria no controlo de outros factores de risco. É evidente que nos últimos anos á lei anti-tabaco também se juntaram medidas de sensibilização de massas (incentivo a alterações de estilo de vida e a prevenção) e o uso de novas armas terapêuticas no controlo da HTA, da dislipidemia e da diabetes mellitus. Por outro lado, relembra-se que os estudos foram realizados pouco tempo depois da instituição de zonas “smoke-free” pelo que só os efeitos a curto prazo é que foram anulados. O benefício da abolição dos efeitos ditos crónicos ainda não foram devidamente avaliados podendo sugerir um benefício ainda maior a longo prazo.

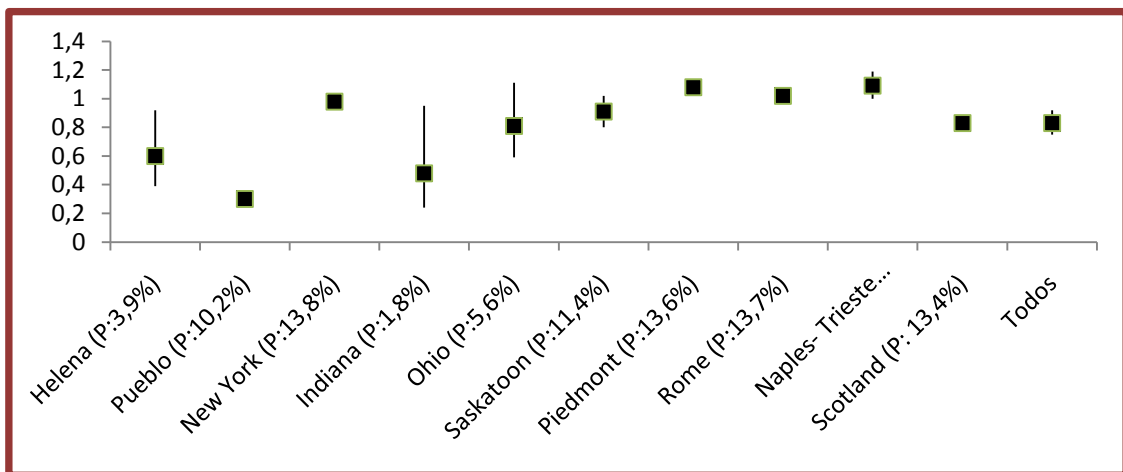


Figura n°4: Efeitos das medidas “smoke-free” na incidência do EAM

Ratio das incidências de EAM(Melhoria de incidência corresponde a ratio <1)

P: factor de ponderação ou peso

Adaptado de Cardiovascular Effect of Bans on smoking in public places: A sistematic review and meta-analysis. (Meyers e colaboradores:2009)

Conclusão

As limitações na abordagem comparativa dos ensaios referenciados residiram na falta de homogeneidade na qualificação e na quantificação do TP. De facto, as suas múltiplas formas relacionadas com o tipo de tabaco (cigarro, cachimbo, charuto), com o tipo de exposição (social, laboral, familiar...), o grau ou intensidade (números de horas de exposição, quantidade de fumo inalado) e mesmo as diferenças na definição de

população exposta (inquéritos não uniformizados, diferentes marcadores biológicos) condicionam substancialmente os resultados.

O tabagismo passivo seguramente aumenta o risco de doença vascular e é um importante problema de saúde pública. Face ao exposto, é indeniável que o tabagismo ambiental corresponde a um factor de risco independente para a CI e o AVC, entidades amplamente investigadas. Relativamente aos outros territórios vasculares, é difícil à luz dos estudos existentes que são poucos e de pequena escala afirmar a sua relação causal.

No entanto, os notórios efeitos lesivos da nicotina nos não fumadores nomeadamente a nível renal, a elevação de tensão arterial sob exposição aguda e a relação da DAP com cotinínemias elevadas denunciam a nocividade do TP. É por isso imperativo conduzir novos estudos com amostras de grandes dimensões.

A legislação anti-tabaco entrou em vigor em Portugal no ano de 2007. A nova lei foi bem aceite pela população e recebeu uma larga cobertura mediática. Nos Estados Unidos estima-se que a regulamentação do tabaco seja responsável por uma redução de exposição na ordem dos 25 a 40% ⁽²⁷⁾. Estes dados, são a nosso ver também resultantes de medidas económicas e da própria evolução epidemiológica da disseminação do tabaco. De facto, os países desenvolvidos encontram-se nos estádios 3 ou 4 da curva epidemiológica em que a prevalência e as doenças associadas começam a diminuir ⁽³⁶⁾.

Infelizmente, o médico não dispõe de grandes armas para combater o TP. Recomendar a evicção do fumo de tabaco é utópico: dificilmente aplicável se a exposição for dentro de casa ou no ambiente laboral (bares) pelo que apenas resta o incentivo a cessação tabágica dos fumadores através da informação e educação, o controlo mais apertado dos outros factores de risco cardiovasculares e sobretudo o diagnóstico precoce. O conceito de risco cardiovascular global assenta no risco de desenvolvimento de doença aterosclerótica e ocorrência de complicações

cardiovasculares. É avaliado através de várias escalas que consideram diversos factores de risco dos quais o tabagismo passivo não faz parte. O objectivo desta avaliação é identificar grupos de indivíduos que devem ser aconselhados e tratados com o intuito de prevenir a doença cardiovascular, bem como estabelecer o nível de agressividade da terapêutica a instituir. Espera-se que este trabalho possa contribuir dalguma forma para que o TP venha a fazer parte integrante desta avaliação com objectivo a melhorar a nossa prestação de cuidados.

Referências

- 1) Agarwal S. (2009) The association of active and passive smoking with peripoheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004. *Angiology*. Vol 60, nº3, 335-345.
- 2) Arden pope III C, Burnett RT, Krewski D, Jerret M, Shi Y, Calle EE e Thun MJ. (2009) Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: Shape of the exposure-response relationship. *Circulation*, 120:941-948.
- 3) Argacha JF, Adamopoulos D, Gujic M, Fontaine D, Amyai N, Berkenboom G e Van de Borne P. (2008) Acute effects of passive on peripheral vascular function. *Hypertension* 51:1506-1511.
- 4) Barnoya J, Glantz SA. (2005) Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 111:2684-2698
- 5) Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT e Beaglehole R. (1999) Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tobacco Control* 8 :156-160
- 6) Cooper RG.(2006) Effects of tobacco smoking on renal function. *Indian J Med res* 124, 261-268
- 7) de Mello P, Okay T, de Carvalho Dores T, Botelho C. (2005) Avaliação de um sistema de exposição tabágica passiva em modelo experimental utilizando cotinina e carboxiemoglobina como marcadores de exposição. *Pulmão RJ* 14(3): 228-236.
- 8) Dhar, P. (2004). "Measuring tobacco smoke exposure: quantifying nicotine/cotinine concentration in biological samples by colorimetry, chromatography and immunoassay methods." *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 35(1): 155-168.
- 9) Garcia-Núñez C, Sáez J, Garcia-Núñez JM, Grau J, Moltó-Jordà JM e Matias-Guiu J (2007) El Fumador passivo como factor de riesgo cerebrovascular. *Ver. Neurol* 45 (10):577-581
- 10) Gasparrini A, Gorini G e Barchielli. (2009) On the relationship between smoking bans and incidence of acute myocardial infarctation. *Eur. J. Epidemiol* 24:597-602
- 11) Geerts CC, Bots ML, Grobbee DE e Uiterwaal CSPM. (2008) Parental smoking and vascular damage in young adult offspring: is early life exposure critical? The atherosclerosis risk in young adults study. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 28:2296-2302.
- 12) Gisbert-Calabuig JÁ. (1998) *Tabaco en la Medicina legal y toxicologia*. 5ª ed. Barcelona: Masson
- 13) Glymour MM, DeFries TB, Kawachi I e Avendano M. (2008) Spousal smoking and incidence of first stroke the health and retirement study. *Am J Prev Med.* 35 (3): 245-248.

- 14) Guerin MR, Jenkins RA, Tomkins BA. (1992) The chemistry of environmental tobacco smoke: composition and measurement. (Lewis Publishers) Chelsea, Michigan.
- 15) Halimi JM, Mimran A. (2000) Renal effects of smoking: potencial mechanisms and perspectives. *Nephrol Dial Transplant*. 15: 938-40 (P)
- 16) Halimi JM, Phillipon C., Mimran A., (1998) Constrasting renal effects of nicotine in smokers and non-smokers. *Nephrol Dial Transpalnt*. 13:940-4
- 17) Hausberg M., Somers VK.(2008) Environmental smoke exposure: a complex cardiovascular challenge. *Hypertension*. 51(6):1468-9.
- 18) He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. (1999) Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med*. 25;340 (12):920-6.
- 19) He Y, Lam TH, Jiang B, Wang J, Sai X, Fan L, Li X, Qin Y e Hu FB. (2008) Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and isquemic stroke in chinese women who never smoked. *Circulation* 118: 1535-1540.
- 20) Hedblab B., Engström G., Janzon E., Berglund G. and Janzon L. (2006) "COHB% as a marker of cardiovascular risk in never smoker: Results from a population-based cohort study" *Scandinavian Journal of Public Health*, 34:609-615.
- 21) Heidrich J, Wellman J, Heuschmann PU, Kraywinkel K e Keil U. (2007) Mortality and morbidity from coronary heart disease attributable to passive smoking. *European heart Journal* 28, 2498-2502.
- 22) Hoffman D, Hoffman I. (1997) The changing cigarette. 1950-1995. *Journal of toxicology and environmental health*. 50:307-64.
- 23) Howard G, Burke GL, Szhlo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, et al. (1994) Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. *Arch Intern Med*; 154: 1277-82.
- 24) Jesse P. Joad. (200) Smoking and pediatric respiratory Health. *Clinics in Chest Medicine*. 21(1):37-46
- 25) Law MR, Wald NJ. (2003) Environmental tobacco smoke ans ischemic heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 46,31-38.
- 26) Leone A e Balbarini A. (2008) Exposure to passive smoking: a test to predict endothelial dysfunction ans atherosclerosis lesions. *Angiology*, vol59, n°2: 220-223
- 27) Lightwood JM, Coxson PG, Bibbins-Domingo K, Williams LW e Goldman L. (2009) Coronary heart disease attributable to passive smoking: CHD policy Model. *Am J Prev Med*; 36(1).
- 28) Mahmud A, Feely J. (2004) Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adult- influence of gender. *Br J Clin Pharmacol*. 57(1): 37-43.
- 29) Meyers DG, Neuberger JS e He J. (2009) Cardiovascular effects of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of cardiology*, Vol 54, n°14, 1249-55.
- 30) Narkiewicz K. (2007) Second-hand smoke- a license to kill due to expire. *Nephrol Dial Transplant* 22: 1508-1511.
- 31) National Research Council and committee on passive smoking. (1986) *Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects*. Washington, DC: Nacional Academy Press.
- 32) Pestana E.(2006), *TABAGISMO, Do Diagnóstico ao tratamento*, p 42-44 e p 231
- 33) Qureshi AI, Fareed M, Suri K, Kirmani JF e Divani AA. (2005) Cigarette smoking among spouses. Another risk factor for stroke in Women. *Stroke*;36:E74-76.
- 34) Richiardi L, Vizzini L, Merletti F e Barone-Adesi F. (2009) Cardiovascular benefits of smoking regulations: The effect of decreased exposure to passive smoking. *Prev. Med*. 48 167-172.

- 35) Ritz E, Benck U, Franck E, Keller C, Seyfarther M, Clorius J. (1998) Effects of smoking on renal hemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease. *J Am Soc Nephrol*, 9:1798-1804.
- 36) Sá MJ (2009) - AVC – Primeira causa de morte em Portugal – Revista da Faculdade de Ciências de Saúde. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa. ISSN 1646-1480. 6, 12-19.
- 37) Santos U. P., Gannam S., Abe J. M., Esteves P. B., Freitas M., Wakassa T.B., Issa J.S., Terra-Filho M., Stelmach R., Cukier A. (2001) Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco. *J. Pneumologia* vol.27 no.5 São Paulo.
- 38) Taddei S, Ghiadoni L, Virdis A et al (2003) Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies. *Curr Pharm Design* 9:2385-2402.
- 39) Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S. (2006) Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*, Vol 368:647-658
- 40) Terry, A. V., C. M. Hernandez, et al. (2005). "Cotinine, a neuroactive metabolite of nicotine: Potential for treating disorders of impaired cognition." *Cns Drug Reviews* 11(3): 229-252.
- 41) The European stroke organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. (2008) Recomendações para o tratamento do AVC isquémico e do Acidente Isquémico transitório 2008.
- 42) Tylicki L, Puttinger H, Rutkowski P, Rutkowski B e Horl WH. (2006) Smoking as a risk factor for renal injury in essential hypertension. *Nephron clin pract.*103(4): 121-128.
- 43) US Department of Health and Human Services (1986). Centers for disease control: The Health consequences of involuntary smoking. Areport of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office.
- 44) US Environmental Protection Agency and Office of Environmental Health Hazard Assessment. (1997) Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. California EPA.
- 45) USDHHS. (2006) The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon Genral. Atlanta GA: CDC, coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
- 46) Vartiainen, E., T. Seppala, et al. (2002). "Validation of self reported smoking by serum cotinine measurement in a community-based study." *Journal of Epidemiology and Community Health* 56(3): 167-170.
- 47) Villalbi JR, Castillo A, Cleries M, Saltó E, Sanchez E, Martinez R, tresserras R e Vela E. (2009) Acute Myocardial Infarction hospitalizaion statistics: apparent decline accompanying na inmcrease in smoke-free areas. *Rev Esp. Cardiol.* 62(7):812-15
- 48) Weitzman M, Cook S, Auinger P, Todd A, Florin BA, Daniels S, Nguyen M e Winickoff JP. (2005) Tobacco Smoke Exposure Is Associated With the Metabolic Syndrome in Adolescents. *Circulation*; 112:862-869.
- 49) Wilson PWF et al. (1991) Twelve-year incidence of coronary heart disease in middle-aged adults during the era of hypertensive therapy: The Framingham Offspring Study. *Am J Med* 90:11-16.
- 50) Xie B, Palmer PH, Pang Z, Sun P, Duan H e C. Anderson Johnson. (2010) Environmental tobacco use and indicators of metabolic syndrome in Chinese adults. *Nicotine & Tobacco Research.*12(3): 198-206
- 51) Yang Z, Harrison CM, Chuang G e Ballinger SW. (2007) The role of tobacco smoke induced mitochondrial damage in vascular dysfunction and atherosclerosis. *Mutat Res.* August 1; 621 (1-2):61-74.
- 52) Yuan H, Wong LS, Bhattacharya M, Ma C, Zafarani M, Yao M, Schneider M, Pitas R e Martins-Green M. (2007) The effects of second-hand smoke on biological processes important in atherogenesis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 7:1

- 53) Yugar-toledo JC e Heitor MJ. (2002) Implicações do tabagismo activo e do tabagismo passivo como mecanismos de instabilização da placa aterosclerótica. Ver. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo; (12):595-605