



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

JOÃO SAMUEL FONSECA NEVES

FUMO DE TABACO AMBIENTAL
- IMPLICAÇÕES NA SAÚDE HUMANA -
ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
MESTRE ANTÓNIO JORGE CORREIA DE GOUVEIA FERREIRA**

[SETEMBRO/2013]

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

FUMO DE TABACO AMBIENTAL
– IMPLICAÇÕES NA SAÚDE HUMANA –

- João Samuel Fonseca Neves
- Mestrado Integrado em Medicina – 6.º Ano
- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- Morada: Av. António Monteiro, Bloco 2, 3.º Esquerdo – Apartado 104; 3520-036
Nelas
- Email: joao.samuel.neves@gmail.com

SETEMBRO/2013

“An hour a day in a room with a smoker is nearly a hundred times more likely to cause lung cancer in a non-smoker than twenty years spent in a building containing asbestos”

Sir Richard Doll (1985)

ÍNDICE:

1. RESUMO	5
PALAVRAS-CHAVE	5
2. ABSTRACT	6
KEYWORDS	6
3. INTRODUÇÃO	7
4. MÉTODOS	9
5. RESULTADOS	10
5.1 Definição	10
5.2 Fisiopatologia	13
5.3 Epidemiologia	19
5.4 Patologias em Crianças e Adolescentes	22
5.4.1 Patologias Respiratórias	22
5.4.2 Patologias Não-Respiratórias	28
5.5 Patologias em Adultos	31
5.5.1 Patologias Respiratórias	31
5.5.2 Patologias Não-Respiratórias	34
6. DISCUSSÃO	38
7. CONCLUSÕES	42
8. AGRADECIMENTOS	43
9. BIBLIOGRAFIA	44

1. RESUMO

O fumo de tabaco ambiental (FTA), resultante do consumo tabágico, tem sido alvo de um interesse crescente dentro da comunidade científica pelo potencial lesivo que lhe é atribuído. Com o objetivo de definir as patologias associadas à exposição ao FTA e os seus principais grupos de risco, efetuou-se uma pesquisa no *site* PubMed utilizando os termos “*Environmental tobacco smoke*” e “*Second hand smoke*” da qual resultou a seleção de 75 artigos relevantes sobre o tema.

As crianças são os elementos mais vulneráveis à agressão pelos constituintes do FTA, fruto não só da sua imaturidade e características fisiológicas como pela dependência para com os progenitores, que representam o seu principal foco de exposição. O FTA demonstrou estar associado ao aumento da incidência de asma infantil, dificultando, também, o seu controlo. O aumento na incidência de infeções respiratórias, Síndrome da Morte Súbita do Lactente, redução do peso à nascença e malformações congénitas são-lhe, igualmente, atribuíveis.

A exposição habitacional e laboral dos adultos ao FTA é responsável por um aumento da incidência de Carcinoma do Pulmão entre os não-fumadores, bem como pelo desenvolvimento de patologia asmática que, nestes indivíduos, apresenta uma evolução mais imprevisível e uma clínica habitualmente mais gravosa. Igualmente preocupantes são os resultados que apontam para uma forte associação entre o FTA e a Doença Cardíaca Isquémica, com estudos a demonstrarem, também, o papel ativo do FTA no aparecimento de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e no Carcinoma do Colo do Útero.

Permanecem, no entanto, as dúvidas quanto aos verdadeiros limites da agressão fetal pelo FTA, o seu papel nas alterações da função respiratória das crianças e a controversa associação com o aparecimento de Carcinoma da Mama em mulheres não-fumadoras.

PALAVRAS-CHAVE - “Tabaco”; Fumo de Tabaco Ambiental”; “Fumo Passivo”.

2. ABSTRACT

Environmental tobacco smoke (ETS), as a result of smoking, has been the target of a growing interest within the scientific community by the harmful potential assigned to it. With the aim of defining the pathologies associated to exposure to ETS and its main risk groups, was conducted a search in PubMed site using the topics "*Environmental tobacco smoke*" and "*Second hand smoke*" which resulted in the selection of 75 relevant articles on the topic.

Children are the most vulnerable to aggression by constituents of ETS, as result not only of their immaturity and physiological characteristics as well as the dependency of their progenitors, which represent its main focus of exposure. The ETS has shown to be associated with the increased incidence of childhood asthma and the difficulty of having it under control. The increase in the incidence of respiratory infections, sudden infant death syndrome, low birth weight and congenital malformations are also attributable to it.

Household and employment exposure of adults to ETS is responsible for an increased incidence of lung cancer among non-smokers, as well as by the development of asthmatic pathology which in these individuals present a more unpredictable evolution and symptoms usually more burdensome. Also of concern are the results that point to a strong association between the ETS and Ischemic Heart Disease, with studies demonstrating the active role of ETS in the appearance of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cervical Carcinoma.

However, doubts remain to the true limits of fetal aggression by the ETS, its role in the changes of respiratory function of children and the controversial association with the appearance of Breast Carcinoma in non-smoking women.

KEYWORDS – “Tobacco”; Environmental tobacco smoke”; “Second hand smoke”;

3. INTRODUÇÃO

O fumo de tabaco ambiental (FTA), classificado como carcinogénio humano desde 1993,¹ é anualmente responsável por 79.000 mortes na União Europeia² (UE) e por mais de 100.000 mortes nos Estados Unidos da América (EUA).³ Não existe um nível de exposição considerado seguro⁴ e, embora o fumo passivo corresponda a uma exposição 100 vezes inferior à dos fumadores ativos, as consequências para os não-fumadores poderão ser praticamente semelhantes.⁵

Apesar de serem da autoria de Alton Ochsner, no princípio do século XX, os primeiros estudos sobre os malefícios do tabaco,⁶ foi apenas em 1964, após a publicação de um extenso artigo de revisão de Luther L. Terry,⁷ no qual o *Surgeon General* conseguiu demonstrar a relação entre o consumo de tabaco e a incidência de carcinoma do pulmão, que os seus efeitos despertaram o interesse da comunidade científica. Com ele começaram, também, as preocupações da sociedade, na altura quase exclusivamente voltadas para os fumadores ativos. As primeiras referências aos efeitos nocivos da exposição de não-fumadores ao FTA surgiram em 1981, quando um estudo japonês⁸ revelou o aumento da incidência de carcinoma do pulmão nas esposas de homens fumadores. Foi o ponto de partida para inúmeros estudos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, que tiveram como principais objetivos estreitar e compreender os efeitos da exposição passiva ao FTA, e fomentar a implementação, por vezes difícil e laboriosa, de medidas preventivas que protejam os direitos dos indivíduos não-fumadores. Mais de trinta anos volvidos, apenas a proibição total do consumo de tabaco em edifícios fechados se revelou verdadeiramente eficaz na proteção dos direitos dos não-fumadores. Utilizar potentes e sofisticados sistemas de ventilação, arejar as divisões ou separar os não-fumadores dos fumadores ativos não evitam a exposição ao FTA.⁴

A 29 de Março de 2004 a Irlanda deu um primeiro e decisivo passo para todos os cidadãos europeus.⁵ A proibição de fumar em recintos fechados, incluindo bares e resturan-

tes, foi bem recebida tanto pelos não-fumadores como por indivíduos fumadores. Seguiram-se Noruega, Itália, Malta, Suécia e Escócia.⁵ Em Portugal a mesma medida foi aprovada em Agosto de 2007 e entrou em vigor a partir do primeiro dia de 2008⁹.

Entre os vários grupos de risco, as crianças são os elementos mais vulneráveis no contato com o FTA. São altamente dependentes dos seus cuidadores (o seu principal foco de exposição),¹⁰ apresentam alguma imaturidade metabólica, em especial nos primeiros meses de vida, que condiciona a eliminação dos tóxicos absorvidos,¹¹ e têm taxas de ventilação relativas superiores às dos adultos.¹² São, por isso, um alvo preferencial dos estudos sobre o FTA e o principal grupo de intervenção preventiva contra os efeitos nocivos do fumo do tabaco.

O presente artigo de revisão tem como propósito reunir e resumir a informação publicada sobre o tema nos últimos 8 anos, para assim obter uma visão global e atualizada sobre os efeitos nocivos do FTA, definindo também os principais grupos de risco e as patologias que mais frequentemente lhe estão associadas. Espera-se, também, que sirva de base para futuras intervenções sociais com o intuito de proteger os direitos dos indivíduos não-fumadores, promovendo a melhoria da qualidade do ar respirado.

4. MÉTODOS

Procedeu-se a uma pesquisa na PubMed utilizando os termos “*Environmental tobacco smoke*” e “*Second hand smoke*”, do qual resultaram um total de 230 artigos publicados entre Janeiro de 2006 e Julho de 2013. Após leitura do *Abstract*, foram selecionados 54 artigos devido à sua relevância, a partir dos quais se elaborou o presente artigo de revisão. Posteriormente foram incluídos 21 artigos citados nos vários textos e que se consideraram relevantes no âmbito da investigação.

Uma vez que existem diferenças entre as consequências da exposição ao FTA em adultos e crianças, considerou-se pertinente a formação de dois grupos distintos, intitulados “*Crianças e Adolescentes*” (para os indivíduos até 18 anos de idade) e “*Adultos*” (englobando os indivíduos com 18 ou mais anos), de forma a permitir uma organização mais clara dos resultados obtidos.

Procedeu-se de seguida a uma análise das patologias mais frequentes entre os indivíduos expostos ao FTA. Existindo um maior predomínio de patologias do foro respiratório, estas constituem um grupo autónomo designado “*Patologias Respiratórias*”. Problemas relativos a outros sistemas orgânicos foram agrupados nas “*Patologias Não-Respiratórias*”.

Não faz parte dos objetivos deste artigo avaliar as consequências do consumo tabágico em grávidas. Embora alguns artigos, por conveniência ou escassez de dados, considerem as grávidas fumadoras como o foco de “*Exposição Pré-Natal ao FTA*”, o autor considerou que a sua inclusão seria um potencial foco de viés para os resultados publicados e teve, assim, o especial cuidado de apenas incluir informação que discriminasse claramente o papel do FTA em grávidas não-fumadoras.

5. RESULTADOS

5.1 Definição.

O FTA resulta da combinação do Fluxo Lateral (*sidestream smoke* (SS)) com o Fluxo Principal (*mainstream smoke* (MS)).¹³

O SS é o componente maioritário, representando cerca de 85% do seu conteúdo, e resulta da queima do próprio cigarro a temperaturas mais baixas.¹⁴ Esta característica permite-lhe reter grande parte dos carcinogénios presentes no cigarro, tornando-o tão agressivo para o não-fumador como o fumo inalado pelo fumador ativo. O MS, consequência do fumo exalado pelos fumadores ativos, completa os restantes 15%.¹⁴ Ao ser previamente inalado pelo fumador e resultando de uma combustão a temperaturas mais elevadas, esta fração encontra-se livre de uma grande quantidade de matéria particulada e de alguns dos seus principais constituintes gasosos, como a Nicotina ou o Monóxido de Carbono (MC).¹³ Apesar de um menor potencial carcinogénico, o MS não deixa de ser um elemento irritante para as vias respiratórias dos não-fumadores, provocando queixas frequentes de hiposmia, irritabilidade, lacrimejo, prurido conjuntival, rinorreia e tosse,^{15,16} que se refletem negativamente na qualidade de vida e no rendimento do trabalho.

Até ao momento já foram identificados mais de 4000 substâncias na constituição do cigarro e do fumo tabaco. Destes, 60 foram considerados partículas cancerígenas ou promotores tumorais.³ Alguns fazem parte do SS e encontram-se discriminados na **Tabela 1**.

O seu reduzido diâmetro (0.01–1.0 μm)¹¹ permite que estas partículas alcancem os alvéolos mais distais, provocando uma agressão global em todo o aparelho respiratório. Enquanto as partículas mais reativas e os gases mais solúveis, como o formaldeído, são absorvidos no trato respiratório superior, substâncias menos solúveis e gases mais inertes, como o MC, são absorvidos nos alvéolos mais distais.⁴

TABELA 1 – Constituintes do Fluxo Lateral

Fluxo Lateral			
Substância	Toxicidade	Quantidade presente no SS (por cigarro)	Relação SS/MS
Fase Gasosa			
Cianeto de Hidrogénio	Tóxico	14 – 110 g	0.06 – 0.4
Monóxido de Carbono	Tóxico	26.8 – 61 mg	2.5 – 14.9
Sulfeto de Carbonil	Tóxico	2 – 3 mg	0.03 – 0.13
Óxidos Nitrogenados	Tóxico	500 – 2000µg	3.7 – 12.8
Formaldeído	Carcinogénico	1500 µg	50
Benzeno	Carcinogénico	400 – 500 µg	8 – 10
3-Vinilpiridina	Potencial Carcinogénico	300 – 450 µg	24 – 34
N-Nitrosodimetilamina	Carcinogénico	200 – 1040 ng	20 – 130
N-Nitrosopirrolidina	Carcinogénico	30 – 390 ng	6 – 120
Hidrazina	Carcinogénico	90 ng	3
Fase Particulada			
Nicotina	Tóxico	2.1 – 46 mg	1.3 – 21
Alcatrão	Carcinogénico	14 – 30 mg	1.1 – 15.7
Catecolaminas	Co-Carcinogénico	58 – 290 mg	0.67 – 12.8
Fenol	Promotor Tumoral	70 – 250 µg	1.3 – 3.0
Quinolina	Carcinogénico	15 – 20 µg	8 – 11
Ortotoluidina	Carcinogénico	3 µg	18.7
Níquel	Carcinogénico	0.2 – 2.5 µg	13 – 30
N-nitrosornicotina	Carcinogénico	0.15 – 1.7 µg	0.5 – 5.0
NNK	Carcinogénico	0.2 – 1.4 µg	1.0 – 22
Cádmio	Carcinogénico	0.72 µg	7.2
Benzo(a)antraceno	Carcinogénico	40 – 200 ng	2 – 4
Benzo(a)pireno	Carcinogénico	40 – 70 ng	2.5 – 20
2-Naftilamina	Carcinogénico	70 ng	39
N-Nitrosodietanolamina	Carcinogénico	43 ng	1.2
Polónio-210	Carcinogénico	0.5 – 1.6 pCi	1.06 – 3.7

Adaptado: Reardon JZ, 2007¹⁷

É de realçar a coluna acerca da relação entre a presença destes compostos no SS e no MS. Às concentrações semelhantes da maioria dos tóxicos, opõe-se importantes diferenças

nos carcinogénios. Elementos como a *N-Nitrosodimetilamina* e a *N-Nitrosopirrolidina*, carcinogénios especialmente potentes na agressão do epitélio pulmonar, esofágico e oral,¹⁵ são dois exemplos paradigmáticos das diferenças entre o SS e o MS. O mecanismo de lesão é variável, podendo ocorrer por agressão direta das estruturas orgânicas, por mecanismos imunológicos ou por mutagénese.¹⁵

A avaliação da exposição ao FTA, nem sempre fácil de objetivar, é um dos entraves à obtenção de conclusões melhor fundamentadas sobre a importância do FTA no aparecimento de algumas patologias. É influenciada por inúmeras condicionantes como o número de cigarros fumados/dia no local de trabalho, as características da urbanização (ventilação, materiais de construção), a qualidade do ar ambiente, o nível educacional de fumadores e não-fumadores, a consciência social para os efeitos do FTA ou a correta implementação das políticas antitabaco. Todos estes fatores devem, sempre, ser corretamente definidos nos estudos que se propõem a avaliar as consequências da exposição ao FTA. A Organização Mundial de Saúde¹² (OMS) chega mesmo a afirmar que devido à elevada prevalência de fumadores numa sociedade com uma dinâmica tão cosmopolita, uma separação entre indivíduos “*expostos*” e “*não-expostos*” é de tal modo complexa e exigente, que a grande maioria dos estudos acaba por, voluntaria ou involuntariamente, fazer uma simples divisão entre indivíduos “*mais expostos*” e “*menos expostos*”. São condicionantes que não devem, no entanto, desvalorizar o papel da exposição passiva ao fumo do tabaco no aparecimento de doenças potencialmente fatais.

Os questionários individuais são o método mais utilizado para determinar a exposição ao FTA e o modelo de eleição em estudos epidemiológicos que abrangem um grande número de participantes. Embora sejam um modelo prático, bastante económico e com a capacidade de avaliar a exposição a longo prazo, apresentam resultados subjetivos, dependentes da qualidade das questões e da sinceridade, memória e autoconsciência dos participantes, sendo por isso um foco de potencial viés dos resultados posteriormente publicados.¹²

A pesquisa no organismo de elementos (ou seus metabolitos) que constituem o fumo do tabaco apresenta-se como um método que, embora com maior precisão, se torna muito mais laborioso, dispendioso (muitas vezes impraticável em estudos que envolvam vários milhares de pessoas) e sem a capacidade de avaliar a exposição por um período superior a alguns meses. Dentro deste grupo (onde se incluem, por exemplo, a carboxiemoglobina, a hidroxiprolina ou os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs)),¹² destacam-se a cotinina e a nicotina, os dois marcadores mais importantes de exposição ao FTA.

A cotinina, um substrato da nicotina presente no soro, na urina e na saliva, é atualmente considerado o seu melhor biomarcador. Devido à curta semivida, permite uma avaliação precisa do nível de exposição dos últimos 3 dias.¹⁷ Os não-fumadores expostos ao FTA apresentam, habitualmente, 1% do valor da cotinina urinária encontrada nos fumadores ativos.¹² Medições dos níveis de nicotina, feitas em cabelo, embora menos sensíveis, são úteis na avaliação de uma exposição crónica ao FTA.¹⁸ Os investigadores poderão ainda optar por pesquisar os constituintes do FTA diretamente no ar interior dos edifícios ou por fazer uma monitorização personalizada à exposição de um indivíduo ao longo do dia, mecanismos menos eficazes e frequentemente relegados para segundo plano.¹²

5.2 Fisiopatologia

Importa conhecer o mecanismo de ação do fumo do tabaco no organismo humano, para assim entender o desenvolvimento dos sintomas e doenças que surgem, em alguns casos, após uma curta exposição ao FTA. Andreas D. Flouris e Yiannis Koutedakis¹⁹ reuniram em 2011 um conjunto de artigos, que permitiram compreender a agressão do fumo do tabaco em função do tempo de exposição. Cinco minutos em contato com o FTA, provocam um aumento na adesão de leucócitos às células endoteliais do sistema respiratório. Se esta exposição se prolongar, ao fim de quinze minutos, observa-se uma diminuição nos níveis de óxido nítrico

(NO) exalado – consequência provável da inibição, por mecanismos de *feedback* negativo, na atividade da enzima *nitrato sintetase*, aos quais se poderá associar o aumento da degradação ou do consumo de NO – que vai reagir com o anião superóxido, originando o *Peroxinitrito*, uma substância altamente lesiva para as vias respiratórias.¹⁵ Bastará esperar uma hora para observarmos as primeiras alterações nos valores da espirometria, com reduções marcadas no *fluxo expiratório forçado no primeiro segundo* (FEV₁) (-10,8%) e no *Índice de Tiffeneau* (FEV₁/Capacidade vital forçada (CVF)) (-11,8%), que poderão ser agravadas quando à exposição se associa o exercício físico, especialmente nos indivíduos sem o hábito da sua prática.¹⁹ Semelhantes variações ocorrem nos valores do *fluxo expiratório forçado médio* (FEF_{25-75%}), o que permite inferir que o contato com o FTA provoca nas vias aéreas uma resposta de caráter obstrutivo semelhante à que ocorre em doentes com bronquite asmática ou fibrose quística.¹⁵

São igualmente observáveis, ao cabo de uma hora de exposição, variações nas concentrações de Interleucina (IL)-1 β , IL-4, IL-5 e IL-6, bem como no Fator de Necrose Tumoral e no Interferon- γ , alterações essas que se podem associar ao aparecimento de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e asma. Duas horas de exposição ao FTA provocam o aparecimento de irritação e congestão nasais e de rinite alérgica. Estas podem ser acompanhadas por um aumento na contagem total de leucócitos e por alterações oxidativas, ao fim de 3 e 5 horas de exposição, respetivamente.¹⁹

Ao fim de 1 mês de exposição diária ao FTA aparecem os primeiros sinais de remodelação vascular e ativação plaquetar, com as alterações enfisematosas a surgirem ao cabo de 3 meses.¹⁹ O **Diagrama 1** oferece um resumo dos efeitos da exposição de curta-duração ao FTA e as consequências que advêm dessa interação. A lesão irritativa das vias aéreas, previamente explicada, poderá ser acompanhada de uma estimulação direta para a produção de fatores de crescimento e pró-colagénio, decisivos na remodelação da via aérea, que poderá resultar em fibrose, hiperplasia muscular e metaplasia da mucosa.¹⁹

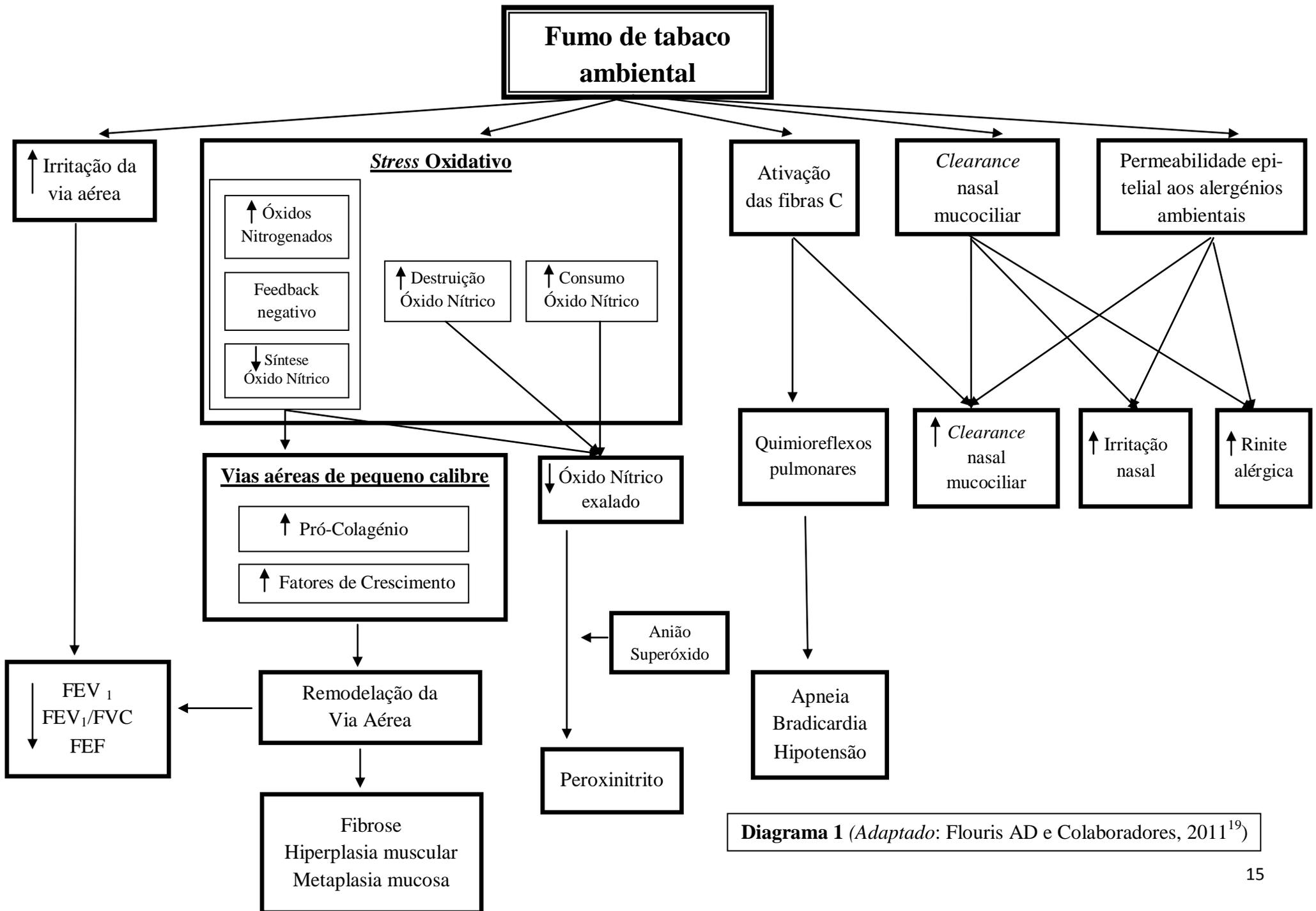


Diagrama 1 (Adaptado: Flouris AD e Colaboradores, 2011¹⁹)

O **Diagrama 2** reúne os efeitos do FTA no sistema cardiovascular tendo por base as mais recentes conclusões laboratoriais.

O endotélio vascular é responsável por um conjunto de funções vitais ao normal funcionamento do aparelho cardiovascular. Embora o mecanismo lesivo não se encontre totalmente esclarecido, os investigadores indicam que a diminuição dos níveis de NO, previamente explanada, seja o principal responsável pela disfunção endotelial encontrada em fumadores ativos e passivos. A diminuição da capacidade de dilatação e relaxamento vasculares – de que é exemplo a vasoconstrição coronária por conversão do efeito vasodilatador da acetilcolina – é um dos primeiros sinais de disfunção endotelial.^{15,20}

O défice de NO promove, igualmente, a adesão de leucócitos às células endoteliais e a migração de monócitos para o interior da parede vascular. A inflamação vascular daqui resultante perpetua a disfunção endotelial e promove o aparecimento de focos de aterosclerose.^{15,20}

A doença aterosclerótica é também uma consequência do *stress* oxidativo induzido pelo FTA. Enquanto os fumadores crónicos têm mecanismos adaptativos que os protegem da agressão oxidante, os não-fumadores sofrem uma oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) facilitando a sua captação por macrófagos, num processo que culmina com a formação de *foam cells*, um dos principais constituintes das placas de aterosclerose. Os HAPs presentes no FTA contribuem para a disfunção cardiovascular, promovendo não só a remodelação e proliferação vasculares como também a progressão das placas ateroscleróticas.^{15,20}

O aumento da atividade plaquetar tem um papel crucial na incidência da doença cardíaca isquémica (DCI) em indivíduos expostos ao FTA. Os dados indicam que esta resultará de um aumento da produção de tromboxano (por catecolaminas libertadas devido ao estímulo direto da nicotina), ao qual se associam a degradação da acetilhidrolase (um importante fator de ativação plaquetar) e a diminuição da sensibilidade plaquetar aos efeitos vasodilatadores das prostaglandinas.^{15,20}

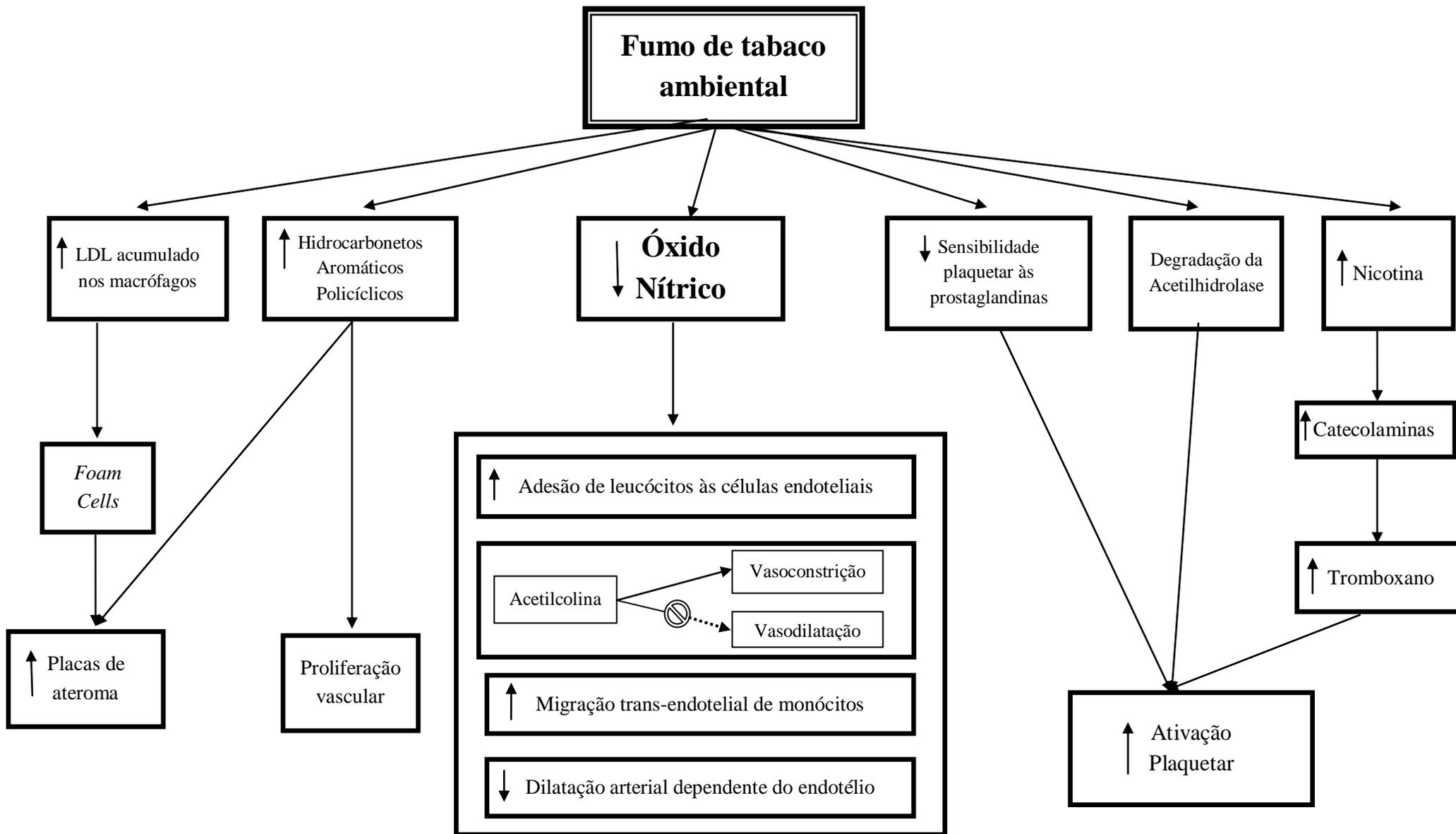


Diagrama 2 (Adaptado: Flouris AD e Colaboradores, 2010¹⁵)

O sistema imunitário é fortemente afetado pelo contato com os compostos do FTA. Um artigo publicado em 2006²¹ reuniu as principais evidências publicadas até à data, permitindo um novo suporte para as associações entre a exposição ao FTA e o aumento da incidência de infecções e patologias respiratórias. Essas mesmas conclusões encontram-se resumidas na **Tabela 2**.

TABELA 2 – Efeitos da exposição à nicotina no Sistema Imunitário

<u>Local/Tipo de célula</u>	<u>Mecanismo de ação</u>	<u>Efeito produzido</u>
Macrófago/Monócito	Inibição da produção de anião superóxido, do H ₂ O ₂ e de radicais de O ₂	Supressão/Inibição da inflamação aguda e da fagocitose
Neutrófilo	Inibição da produção de anião superóxido, do H ₂ O ₂ e de radicais de O ₂	Supressão/Inibição da inflamação aguda e da fagocitose
Células T	Inibição das células Th1 e estimulação das células Th2	Aumento da produção de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, resultando numa reação inflamatória crônica
Células B	Supressão/Inibição da função das células B pela inibição das células Th1	Diminuição da produção de Imunoglobulinas (principalmente IgA e IgG)
Células Natural Killer	Supressão/inibição das células Natural Killer	Diminuição/Supressão da atividade citotóxica
Epitélio respiratório	Cobertura do epitélio respiratório pelos componentes do fumo do tabaco, aumentando a adesão de potenciais patógenos.	Aumento do efeito patogénico das bactérias na mucosa respiratória
Aparelho mucociliar	Possível disrupção ou agressão tóxica do revestimento epitelial do trato respiratório	Inibição/Supressão da <i>clearance</i> mucociliar das vias aéreas pulmonares

Adaptado: Kum-Nji P e Colaboradores, 2006²¹

Do contato com a nicotina, principal elemento do FTA, resultará a diminuição da capacidade fagocitária dos neutrófilos e dos macrófagos/monócitos, através da inibição do anião superóxido (peróxido) e da produção de radicais de oxigénio.²¹

O contato com o FTA será igualmente responsável pela supressão da atividade das células T helper (Th) 1 em detrimento da estimulação das células Th2, responsáveis pela pro-

dução de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, caracteristicamente elevadas em indivíduos com doenças atópicas como a asma, a rinite alérgica ou o eczema. A esta alteração associa-se o estímulo para a produção de eosinófilos.²¹

A atividade das células B sofre também alterações, com a produção de imunoglobulinas (Ig) G₁ a ser substituída por IgE. A supressão imposta às células Th1 é responsável por uma diminuição na produção de IgA e IgG₂. A atividade citotóxica do sistema imunitário é igualmente condicionada pela inibição das células *natural-killer*.²¹

Para além do potencial tóxico do FTA, a cobertura do epitélio respiratório pelos seus componentes provocará um aumento da adesão de bactérias patogénicas à mucosa respiratória facilitando o aparecimento de infeções respiratórias. Esta agressão é potenciada pela diminuição da *clearance* mucociliar que diminui a eficácia da remoção dos patogéneos.²¹

5.3 Epidemiologia

Estima-se que anualmente sejam produzidos quase 6×10^{15} cigarros²² que são consumidos pelos mais de mil milhões de fumadores ativos.¹⁵

Pereira AM e Colaboradores²³ publicaram em Maio de 2013 os dados mais recentes sobre a epidemiologia do consumo tabágico em Portugal, tendo por base uma amostra de 6003 portugueses entrevistados por questionário telefónico. Segundo os autores, 19% (Intervalo de Confiança (IC) 95%: 18.0-20.0%) da população portuguesa será fumadora ativa (indivíduo com ≥ 15 anos que fumou durante o mês anterior ao da entrevista) e 17.2% (IC 95%: 16.2-18.2%) serão ex-fumadores (indivíduo com ≥ 15 anos que fumou, pelo menos, um cigarro por dia durante um período de um ano). Os dados do estudo apontam para uma prevalência superior nos homens (26.5% versus 12.2% em mulheres, $p < 0,001$), que tem vindo progressivamente a diminuir, em contraste com o aumento registado no género feminino ao longo dos últimos 15 anos. Dados igualmente interessantes, publicados pelo estudo, referem que a gran-

de maioria dos portugueses começa a fumar regularmente a partir dos 17 anos de idade e que a percentagem de indivíduos fumadores atinge o seu valor mais elevado na faixa etária dos 35-44 anos (30.2%).

Aproximadamente metade das crianças, em todo o mundo, são diariamente expostas ao FTA.²⁴ Os dados são ainda mais preocupantes, se tivermos em consideração que essa exposição ocorre maioritariamente no local de residência e que o fumo materno é o principal foco de contato.²⁵ A agressão pelo FTA começa desde bem cedo, com estimativas a apontarem para cinquenta milhões de grávidas não fumadoras expostas aos malefícios do FTA.¹⁵

Os valores sobre a exposição dos adultos são muito variáveis e dependem de inúmeras condicionantes, como já foi referido. Estima-se que 30 a 80% dos adultos contactem diariamente com o FTA,²⁶ sendo o local de trabalho o principal foco de exposição.¹⁷ Esta estimativa junta-se a dados publicados por vários estudos epidemiológicos, que afirmam que entre os adultos não-fumadores, mais de 126 milhões de Norte-Americanos e mais de 130 milhões de Chineses respiram diariamente ar poluído pelo FTA.¹⁵ Empregados de bares, discotecas e clubes noturnos são os mais afetados^{16,27} – quatro horas de exposição ao FTA de uma discoteca serão equivalentes a viver durante um mês com um fumador.²

Em Portugal os registos são ainda escassos. O estudo de Pereira AM e Colaboradores²³ propôs-se a avaliar o nível de exposição ao FTA habitacional em Portugal. Os investigadores concluíram que 26.6% (IC 95%: 25.5-27.7) dos participantes contactavam regularmente com o FTA habitacional, exposição essa que se revelou especialmente elevada em crianças e adultos jovens (< 25 anos) – 39.0% versus 21.1% nos indivíduos com \geq 25 anos ($p < 0.001$). Associaram-se igualmente a um risco superior de exposição ao FTA, viver num agregado familiar constituído por 4 ou mais pessoas (OR 2.31; IC 95%: 1.81-2.96), ser fumador ativo (OR 7.29; IC 95%: 5.74-9.26) e ter doença asmática (OR 2.06; IC 95%: 1.45-2.94).

As tentativas governamentais de banir o consumo de tabaco de locais públicos têm sido frutíferas mas, no reverso da medalha, têm dado lugar ao crescimento dos índices de exposição habitacional,¹⁷ onde apenas políticas educacionais e comportamentais poderão ter impacto na sua redução.

Apesar da divulgação sobre os malefícios do tabaco e das políticas governamentais, os dados sobre as consequências do FTA, tanto em crianças como em adultos, continuam a ser verdadeiramente alarmantes. As mais recentes estimativas, afirmam que anualmente o FTA é responsável por 79 mil mortes na UE, 7 mil por exposição ocupacional e 72 mil por exposição habitacional.² Nos EUA, para além de ser responsável por 100 mil mortes anuais, a exposição ao FTA condiciona ainda o aparecimento de 3 mil novos casos de cancro do pulmão, 150 a 300 mil novos casos de bronquite e pneumonia em crianças até aos 18 meses de vida, afeta entre 200 mil a 1 milhão de crianças asmáticas³ e é responsável por mais de 50 mil mortes por DCI⁵ – esta última, a principal causa de morte em todo o mundo.¹²

A correta implementação e divulgação de leis antitabaco demonstraram ter múltiplos benefícios, tanto sociais como económicos. Para além de garantirem a proteção e o respeito pelos direitos dos não-fumadores, um espaço de trabalho sem o FTA melhora os índices de produtividade e diminui os custos dos problemas de saúde que lhe estão associados (seguros de saúde, internamentos hospitalares, baixas médicas, reformas antecipadas). A sua implementação foi bem recebida pelos Europeus, com 86% dos indivíduos a favor da proibição de fumar no local de trabalho e 84% a favor da total proibição em espaços fechados.²

Alguns dados são ainda mais otimistas, considerando que a introdução destas medidas na sociedade poderá ter importantes repercussões nos hábitos de alguns fumadores. Em Itália registou-se uma redução de 9% da compra de tabaco pouco tempo depois da implementação da lei Anti-Tabaco.⁵

5.4 Patologias em Crianças e Adolescentes

5.4.1 Patologias Respiratórias

Alterações da função pulmonar

Moshammer e Colaboradores²⁸ reuniram um conjunto de artigos sobre o efeito da exposição ao FTA na função pulmonar das crianças norte-americanas e europeias entre os 6 e os 12 anos. Excluídos os resultados relativos à exposição pré-natal (que considerou apenas grávidas fumadoras e onde as alterações foram estatisticamente significativas), os resultados da exposição pós-natal (durante os primeiros dois anos de vida), em filhos de grávidas não fumadoras, foram inconclusivos com variações pouco significativas nos parâmetros da espirometria (CVF -0.3% (IC 95%: -0.7; 0.2); FEV₁ -0.3% (IC 95%: -0.9; 0.3); *Pico de Fluxo Expiratório* (PFE) -0.7% (IC 95%: -1.6; 0.1); FEF_{25-75%} -0.5% (IC 95%: -1.9; 0.8)). Conclusões semelhantes foram publicadas por outros estudos^{29,30}. Os estudos laboratoriais em ratos concluíram que a exposição pós-natal poderá ter influência na maturação pulmonar, especialmente quando esta ocorre durante o primeiro mês de vida, mas que a mesma não parece ser suficientemente gravosa a ponto de afetar a função pulmonar.¹³

No entanto, este capítulo está longe de se encontrar fechado. Mannino e Colaboradores publicaram em 2001³¹ os resultados de uma investigação a mais de 5000 crianças, entre os 4 e os 16 anos, onde relacionaram os níveis de cotinina sérica com alterações respiratórias. Demonstraram que à elevação dos valores de cotinina se associava uma diminuição da função pulmonar com redução dos parâmetros FEV₁ em -1.8% (IC 95%: -3.2% - -0.4%) e do FEF_{25-75%} em -5.9% (IC 95%: -8.1% - -3.4%). A elevação na cotinina sérica também se associou à presença de sibilância, com um *odds ratio* (OR) de 1.80 (IC 95%: 1.1-2.8) e a 6 ou mais dias de absentismo escolar (OR 2.0; IC 95%: 1.4-2.8). No final, foram perentórios a afirmar que, independentemente da exposição pré-natal, a função pulmonar das crianças, em especial as mais jovens, é determinantemente influenciada pela exposição ao FTA.

Asma Brônquica

Dados de 2005, estimam que 8% dos novos casos de asma, em crianças entre os 4 e os 6 anos, deverão ser da exclusiva responsabilidade do FTA habitacional.¹⁸ A educação para os perigos da exposição ao FTA é urgente. A juntar aos dados que apontam para que 40 a 60% das crianças asmáticas sejam regularmente expostas ao fumo do tabaco dentro da sua habitação,³² 60% dos pais de crianças asmáticas afirmam desconhecer que o fumo do tabaco tenha qualquer efeito na morbidade respiratória dos seus filhos.¹⁰

O relatório de 2006 publicado pelo *United States Surgeon General (USSG)*²⁵ sobre as consequências da exposição ao FTA concluiu que o OR das crianças expostas ao FTA parental desenvolverem asma é de 1.23 (IC 95%: 1.14-1.33).

Crianças entre os 9 e os 14 anos de idade, expostas ao FTA proveniente do consumo tabágico materno, apresentam um OR de 2.23 (IC 95%: 1.06-4.69) para o desenvolvimento de asma induzida pelo esforço.³⁰ Outro estudo¹² demonstrou que a incidência de asma aumenta com a duração da exposição passiva ao FTA, sugerindo a existência de uma relação dose-efeito no desenvolvimento da patologia asmática. Após cinco anos de exposição pós-natal, o risco relativo (RR) foi de 1.22 (IC 95%: 1.16-1.34), que aumentou para 1.42 (IC 95%: 1.28-1.70) após dez anos de exposição.¹² A *California Environmental Protection Agency (Cal-EPA)* reforçou estes dados e concluiu que essa associação é causal.³³

Vork KL e Colaboradores³⁴ publicaram igualmente resultados favoráveis sobre o papel do FTA na incidência (RR 1.21; IC 95%: 1.08-1.36) e prevalência (RR 1.25; IC 95%: 1.21-1.30) da patologia asmática em crianças e afirmaram que a exposição pré-natal não é decisiva para o aparecimento de asma nos primeiros anos de vida. Para justificar a elevada incidência de asma observada nas crianças entre os 6 e os 18 anos de idade (RR 1.33; IC 95%: 1.14-1.56), os autores argumentaram que o tempo de exposição ao FTA poderá ser o fator mais

importante no desenvolvimento e perpetuação da doença, em detrimento da eventual fragilidade orgânica das crianças nos primeiros anos de vida.

Têm sido diversas as teorias propostas para justificar o aparecimento de asma em crianças expostas ao FTA. As principais hipóteses explicativas encontram-se resumidas na **Tabela 3**. No caso das agressões do FTA ao sistema imunitário e consequente estímulo para a resposta alérgica nas vias aéreas, considera-se que o mesmo já foi devidamente explanado no segmento relativo à Fisiopatologia do FTA.

TABELA 3 – O papel do FTA no desenvolvimento de asma infantil.

Exposição ao FTA e o desenvolvimento de Asma Infantil
Predisposição genética (défice da <i>Glutatioão S Transferase</i>)
Hiper-reactividade brônquica
Desenvolvimento pulmonar condicionado <i>in útero</i>
Respostas imunes condicionadas pelo FTA
Aumento da inflamação alérgica.

Adaptado: Thomson NC, 2007¹⁸

A *Glutatioão S-transferase* (GST) é uma enzima responsável pela eliminação dos metabolitos reativos presentes no FTA e das espécies reativas de oxigénio. É o antioxidante de eleição na proteção das vias aéreas. Indivíduos que apresentem uma mutação que origine o défice da sua produção estão, por isso, mais suscetíveis às agressões do FTA.¹¹ Isto mesmo foi confirmado por Keabesch e Colaboradores³⁷, quando publicaram os resultados de uma investigação em 3054 crianças alemãs sobre a importância da deficiência no gene GSTM1, responsável pela produção da enzima GST. Quando comparadas com crianças que tinham um normal funcionamento desta enzima, as crianças com mutações do GSTM1 apresentaram uma

maior prevalência de asma brônquica (OR 5.5; IC 95% 1.6-18.6), sibilância (OR 4.7; IC 95%: 1.8-12.6) e dispneia (OR 8.9; IC 95%: 2.1-38.4).

O papel do FTA na hiper-reatividade brônquica ainda não foi corretamente definido. As conclusões obtidas em investigações laboratoriais são complexas e por vezes contraditórias.¹⁸ Um dos modelos propostos passa pelo aumento da excitabilidade dos recetores das fibras C pulmonares fruto da exposição ao FTA. A estimulação local é responsável pela libertação de neuropeptídeos que contribuem para o processo inflamatório, produzindo, igualmente, um conjunto de mecanismos reflexos essenciais na proteção das vias aéreas, como o caso da broncoconstrição, o aumento das secreções na via aérea, a vasodilatação e o edema locais.³⁶

Os poucos estudos realizados sobre o papel do FTA na embriogénese pulmonar concluíram que a exposição às substâncias nocivas do FTA diminui a qualidade da oxigenação fetal, promove a instalação de um ambiente oxidativo *in útero*, altera o normal desenvolvimento das estruturas respiratórias e aumenta a suscetibilidade às agressões externas, especialmente durante os primeiros 5 anos de vida.³⁷ Esta teoria é fortemente corroborada pelos dados clínicos que demonstram a existência de uma maior predisposição para o desenvolvimento de asma e sibilância em crianças sujeitas à exposição *in útero*, comparativamente com as crianças expostas ao FTA apenas no pós-parto.³⁸

Num estudo sobre a relação entre os níveis de cotinina e a severidade da asma³⁹, os investigadores demonstraram que as crianças asmáticas, entre os 4 e os 16 anos, com níveis séricos de cotinina mais elevados, têm um risco superior (OR 2.7; IC 95%: 1.1-6.5) de apresentarem uma clínica mais severa e que, a esta exposição, se associa uma diminuição da função respiratória, representada por uma redução no parâmetro FEV₁ de 8.1% (IC 95%: -14.7 – -3.5). A exposição ao FTA habitacional de crianças asmáticas provoca um aumento em 63% do recurso aos serviços de emergência hospitalares.¹⁰ O efeito da exposição ao FTA na exa-

cerbação da sintomatologia asmática e frequência de queixas noturnas, com maior recurso aos cuidados de saúde, medicação de alívio e hospitalizações, é um dado corroborado por vários estudos consultados.^{17,18,32,40,41}

O estudo da OMS publicado em 2010¹² considerou existir um OR de tosse e sibilância crónicas, em crianças expostas ao FTA, de 1.35 (IC 95%: 1.27-1.43) e de 1.26 (IC 95%: 1.20-1.33), respetivamente. Em 2011, um estudo português¹⁰ avaliou os efeitos da exposição ao FTA parental em crianças da região de Lisboa entre os 5 e os 13 anos. Das 313 crianças avaliadas, 101 (representando 34% da amostra) estiveram expostas ao FTA em casa e 12% (36 crianças) foram regularmente expostas ao fumo do tabaco fora da sua habitação. Constant e Colaboradores¹⁰ concluíram que a incidência de tosse nos filhos de mães fumadoras era superior ao dobro da observada em filhos de mães não-fumadoras (OR ajustado 2.15; IC 95%: 1.15-4.03; p=0.017) e que a incidência de sibilância, nestas crianças, era também mais frequente em filhos de mães e pais fumadores comparativamente com os filhos de pais não fumadores (49% vs 28% p<0.001; 45% vs 28% p<0.004, respetivamente). Ainda neste estudo, os resultados sobre a influência do FTA nas infeções respiratórias foram considerados estatisticamente não significativos e não foram encontradas associações entre o FTA e a diminuição da função pulmonar. Os autores sugerem, ainda, que a ausência de associação entre a doença asmática e a exposição ao FTA, observada neste estudo, poderá ser um indício do subdiagnóstico da patologia entre a população portuguesa.

Infecções respiratórias

O fumo do tabaco representa, tanto em crianças como em adultos, um elemento perturbador da homeostasia antibacteriana que se constrói desde os primeiros anos de vida, e que é fundamental na proteção das membranas mucosas contra as agressões dos patogéneos ambientais. Da exposição resulta uma maior fragilidade imunológica e, conseqüentemente,

uma maior prevalência de organismos patogêneos na nasofaringe, tanto dos pais fumadores (principal veículo de transmissão), como das crianças expostas, que se tornam suscetíveis ao desenvolvimento de infecções respiratórias superiores.⁴²

As otites médias de repetição são uma das patologias mais prevalentes em filhos de pais fumadores.^{21,42} A sua elevada incidência poderá ser explicada não só pela agressão do FTA ao sistema imunitário, previamente referida, como também pela horizontalização da trompa auditiva, frequente em crianças, e que facilita a sua congestão e conseqüente bloqueio, favorecendo a colonização bacteriana do ouvido médio.²¹

Stratchan DP e Cook DG, em 1997, reportaram um OR de 1.57 (IC 95%: 1.42-1.74) de crianças expostas ao FTA parental desenvolverem infecções do trato respiratório inferior (ITRIs). Se a exposição fosse exclusivamente pelo fumo materno, este risco subia para os 1.72 (IC 95%: 1.55-1.91) enquanto a exposição ao fumo paterno se associou a um OR de 1.29 (IC 95%: 1.16-1.44).⁴³

Jones L. e Colaboradores⁴⁴ demonstraram que a exposição ao FTA habitacional se associa a OR de 1.54 (IC 95%: 1.40-1.69) de crianças com menos de 2 anos desenvolverem ITRIs. De entre as várias patologias discriminadas no estudo, a bronquiolite foi a que apresentou uma maior incidência, com um OR de 2.51 (IC 95%: 1.96-3.21). A incidência de bronquites foi igualmente favorável, embora menos importante (OR 1.58; IC 95%: 1.27-1.98), mas no caso da pneumonia, os resultados não foram significativos (OR 1.43; IC 95%: 0.93-2.21). O estudo avaliou ainda a influência da exposição materna e paterna, encontrando uma associação muito favorável. Nos casos em que a exposição ao FTA resultava do consumo tabágico de ambos os progenitores o OR foi de 1.62 (IC 95%: 1.38-1.89). Individualizando a exposição, o OR foi de 1.22 (IC 95%: 1.10-1.35) e de 1.58 (IC 95%: 1.45-1.73) para a exposição paterna e materna, respetivamente.

Li e Colaboradores⁴⁵ demonstraram que o efeito do FTA na incidência de ITRIs parece diminuir com a idade. No seu estudo, um OR de ITRI de 1.71 (IC 95%: 1.33-2.20) em crianças dos zero aos dois anos, baixou para 1.25 (IC 95%: 0.88-1.78) em crianças entre os três e os seis anos de idade.

DiFranza e Colaboradores⁴⁶ demonstraram uma forte associação entre a exposição de crianças ao FTA e o desenvolvimento de infecções respiratórias graves pelo *vírus sincicial respiratório* durante os primeiros 5 anos de vida.

5.4.2 Patologias Não-Respiratórias

Salmasi e Colaboradores⁴⁷ publicaram em Novembro de 2009 um artigo de revisão sobre a influência que a exposição de grávidas não-fumadoras ao FTA poderá ter na mortalidade perinatal, no peso e na idade gestacional ao nascimento e, ainda, na ocorrência de um parto prematuro. Apesar da escassez de artigos ter impossibilitado quaisquer conclusões sobre a influência na mortalidade perinatal, os investigadores concluíram que os fetos de grávidas expostas ao FTA apresentam uma redução de peso na ordem dos 60 gramas (g) (IC 95%: -80g – -39g) ao nascimento, sem alteração no tempo de gestação, e um risco aumentado de anomalias congénitas (OR: 1.17; IC 95%: 1.03-1.34). Embora com dados sugestivos, não foi tão conclusivo relativamente ao baixo peso à nascença (BPN) (peso < 2500g) (OR 1.16; IC 95%: 0.99-1.36) e à redução do perímetro cefálico (-0.11cm; IC 95%: -0.22cm – 0.01cm), mas rejeitou que à exposição se associasse um aumento de risco de partos prematuros, de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (inferior ao percentil 10), abortos espontâneos, cesarianas ou de reduções no Índice de Apgar ao fim do primeiro e do quinto minutos.

Os dados são coerentes com os resultados publicados por Leonardi-Bee e Colaboradores⁴⁸ onde estes concluíram que o FTA provoca uma redução no peso ao nascimento dos filhos de grávidas não-fumadoras (-33g (IC 95%: -16g – -51g) nos *estudos prospetivos* e -40g

(IC 95%: -26g – -54g) nos *estudos retrospectivos*), e um risco superior de BPN (1.32 (IC 95%: 1.07-1.63) nos *estudos prospectivos* e 1.22 (IC 95%: 1.08-1.37) nos *estudos retrospectivos*). Rejeitaram a associação do FTA com a prematuridade dos partos, mas sugeriram que a redução no peso à nascença das crianças poderá ter um impacto significativo no desenvolvimento de défices neuro-cognitivos e comportamentais durante a infância e a adolescência, algo que também foi afirmado por outro estudo.¹¹

O mesmo autor, em 2011,⁴⁹ concluiu que a exposição ao FTA provocava na gestação de grávidas não-fumadoras um risco significativo de nados-mortos (OR de 1.23; IC 95%: 1.09-1.38) e de malformações congénitas (OR: 1.13; IC 95%: 1.01-1.26), tendo considerado como estatisticamente insignificante o risco de aborto espontâneo (OR: 1.17; IC 95%: 0.88-1.54) e rejeitado a associação do FTA com o aumento da mortalidade perinatal ou neonatal. O estudo propôs-se, igualmente, investigar a influência da exposição passiva ao FTA com o desenvolvimento de malformações congénitas específicas (cardíacas, músculo-esqueléticas, geniturinárias, neurológicas) mas devido à escassez de estudos publicados não foi possível obter nenhuma conclusão relevante.

A presença de carboxiemoglobina no sangue materno e fetal associada a um aumento na resistência vascular placentar, do qual resulta uma diminuição no fluxo sanguíneo uterino, serão responsáveis pela hipoxia fetal crónica que condiciona o crescimento *in útero* do feto.⁵⁰ A placenta, ao contrário do que se pensou durante muitos anos, não serve de barreira protetora à passagem dos tóxicos presentes no FTA, podendo provocar uma lesão direta sobre os órgãos frágeis e imaturos dos fetos.¹¹

A síndrome da morte súbita do lactente (SMSL) designa a morte abrupta e inesperada durante os primeiros doze meses de vida, sem que exista um problema de saúde previamente diagnosticado e em que o resultado da autópsia é inconclusivo. É mais prevalente em rapazes e relativamente mais frequente entre o primeiro e o quarto mês de vida.¹² Após uma intensa e

bem-sucedida campanha de prevenção e sensibilização dos pais para a posição dos seus bebés durante o sono, iniciada na década de 90 do século passado, a persistência de casos de SMSL em algumas famílias permitiu a descoberta do papel do FTA no aparecimento desta patologia.²¹ A exposição pós-natal ao FTA apresentou um RR de 1.94 (IC 95%: 1.55-2.43).¹² Outro estudo referiu que 11% dos casos de SMSL poderão ser atribuídos à exposição pós-natal ao FTA.²¹ Não se encontrando, ainda, totalmente esclarecido o mecanismo que lhe está associado, considera-se que a exposição do lactente à nicotina terá um efeito decisivo. As autópsias em crianças que faleceram por SMSL revelaram a presença de órgãos de dimensões reduzidas e com sinais de atraso maturativo, reforçando o efeito teratogénico resultante da exposição ao FTA durante a gravidez.⁵¹ O contato com a nicotina poderá, igualmente, condicionar as respostas adaptativas do lactente, promovendo alterações do ritmo cardíaco e períodos de hipoxia que são potencialmente fatais.⁵²

A relação entre o FTA e as doenças bacterianas invasivas (DBI), em crianças a partir do primeiro mês de vida, foi avaliada num estudo publicado em dezembro de 2010.⁵³ Embora a associação com as doenças bacterianas invasivas por *Streptococcus pneumoniae* (OR 1.21; IC 95%: 0.69-2.14) e por *Haemophilus influenzae* do tipo B (OR 1.22; IC 95%: 0.93-1.62) não seja estatisticamente significativa, foi possível concluir que crianças expostas ao FTA têm um risco aumentado de desenvolverem doença bacteriana invasiva por *Neisseria meningitidis* (OR 2.02; IC 95%: 1.52-2.69). Pelo impacto que poderão ter na saúde pública, é igualmente preocupante o aumento da colonização da faringe de crianças expostas ao FTA por *Neisseria meningitidis* (OR 1.68; IC 95%: 1.19-2.36) e pelo *Streptococcus pneumoniae* (OR 1.66; IC 95%: 1.33-2.07).

O FTA em doentes com fibrose quística poderá acelerar a degradação da função pulmonar e facilitar o desenvolvimento de complicações respiratórias por alteração da *clearance* mucociliar.³² No mesmo estudo foi sugerido que crianças com anemia de células falciformes

estão sujeitas a um maior número de agudizações, possivelmente provocadas pela afinidade do MC aos locais de ligação do oxigênio com a hemoglobina, originando crises hipóxicas que obrigam ao seu internamento hospitalar.³³

Atualmente, não existe evidência de que a exposição ao FTA aumente o risco de carcinomas na infância ou na adolescência.⁴

5.5 Patologias em Adultos

5.5.1 Patologias Respiratórias

Cancro do Pulmão

O carcinoma do pulmão é a principal causa de morte por cancro em todo o mundo²² e o consumo ativo de tabaco o seu principal fator de risco.⁵⁴ No entanto, a associação com o FTA não é fácil de objetivar. São problemas comuns no decorrer das investigações o tempo de latência no seu desenvolvimento, com o diagnóstico a surgir após vários anos de exposição⁶, e as dificuldades técnicas na correta avaliação do grau de exposição.

O mecanismo de carcinogénese do FTA é igualmente complexo. Embora os estudos estejam muito longe de obter respostas conclusivas, pensa-se que o potencial lesivo dos elementos do fumo do tabaco atue por mecanismos epigenéticos e genotóxicos.¹⁴ Numa fase inicial, através de um mecanismo epigenético, os elementos do FTA têm a capacidade de silenciar genes importantes na regulação celular, sem alterar a normal sequência de codificação do ADN. O mecanismo genotóxico, que poderá ou não estar associado ao epigenético, defende que do contato entre o FTA e as células orgânicas, resulta a formação de aductos de ADN que têm a capacidade de originar mutações em genes que codificam proteínas reguladoras do ciclo celular. As agressões induzidas pelo FTA parecem ser responsáveis pela criação e perpetuação de erros celulares que poderão, em último caso, dar lugar à formação de células tumorais.

Os estudos epidemiológicos apresentaram dados mais claros e conseguiram definir quais os principais grupos em risco: trabalhadores expostos ao FTA no seu local de trabalho e cônjuges de indivíduos fumadores.

Um estudo de 2007⁵⁵ apresentou um RR de 1.24 (IC 95%: 1.18-1.29) de diagnóstico de carcinoma do pulmão nos indivíduos expostos ao FTA no seu local de trabalho. O mesmo estudo afirmou ainda que os indivíduos considerados altamente expostos (“*exposição mais intensa e/ou exposição cumulativa*”) apresentam o dobro do risco (RR 2.01; IC 95%: 1.33-2.60) de desenvolverem carcinoma do pulmão, comparativamente com indivíduos não expostos. A exposição regular ao FTA durante o tempo médio de vida laboral (45 anos) associou-se a um RR de 1.63 (IC 95%: 1.45-1.82).

Taylor e Colaboradores⁵⁴ avaliaram a influência, em esposas não-fumadoras, do fumo do tabaco libertado pelos maridos concluindo que estas apresentam um RR de 1.27 (IC 95%: 1.17-1.37) de desenvolverem carcinoma do pulmão. O artigo do USSG²⁵ reuniu 52 estudos sobre o efeito da exposição ao FTA em cônjuges de fumadores e indicou a existência de OR de 1.21 (IC 95%: 1.13-1.30) destes desenvolverem cancro do pulmão. O mesmo estudo concluiu que a exposição ao FTA ocupacional representa um RR de 1.22 (IC 95%: 1.13-1.33) de trabalhadores não-fumadores desenvolverem carcinoma do pulmão.

DPOC

Apesar dos casos de DPOC ocorrerem maioritariamente em fumadores ativos e ex-fumadores, esta patologia também se desenvolve em indivíduos que nunca fumaram. Conhecidos os efeitos no sistema respiratório e imunitário, anteriormente referidos, especula-se que a exposição crónica ao FTA promoverá um ambiente inflamatório do qual resulta uma via aérea mais estreita, deformada e com uma parede de maior diâmetro transversal, envolvida por um parênquima com alterações enfisematosas.¹⁷ Sobre o potencial indutor do FTA no desen-

volvimento de DPOC, ainda não existem estudos suficientes que permitam uma conclusão definitiva. No entanto, os dados disponíveis são bastante sugestivos.

Um estudo feito em 48 estados dos EUA, onde foram acompanhados 2 mil adultos entre os 55 e os 75 anos, relacionou a exposição ao FTA habitacional e laboral com o diagnóstico clínico de DPOC. A exposição habitacional associou-se a um OR de 1.55 (IC 95% 1.09-2.21) e a exposição laboral a um OR de 1.36 (IC 95% 1.02-1.84).⁵⁶ O mesmo autor demonstrou, num estudo publicado em 2006,⁵⁷ que a exposição ao FTA poderá ter graves e importantes repercussões na sintomatologia e evolução de doentes com DPOC.

Asma Brônquica

Existe uma relação causal entre o aparecimento de asma na idade adulta e a exposição ao FTA. Mark D. Eisner¹⁶ reuniu um conjunto alargado de artigos, com resultados unânimes sobre o efeito da exposição passiva ao fumo do tabaco no desenvolvimento da patologia asmática. Igualmente, a exposição ao FTA demonstrou estar associada ao aumento da incidência de sintomas como sibilância, tosse, expetoração e bronquite crónica.

Jaakkola e Colaboradores⁵⁸ publicaram em 2003 os resultados de uma investigação conduzida ao longo de quase três anos, durante a qual avaliaram a exposição ao FTA habitacional e ocupacional de 521 finlandeses recém-diagnosticados com asma. Após uma avaliação clínica e funcional, foi possível concluir que o contato com o FTA representou o aparecimento de um OR global de 1.97 (IC 95%: 1.19-3.25) destes indivíduos desenvolverem doença asmática. O mesmo estudo concluiu que a exposição ao FTA no local de trabalho e na própria habitação se associava a um OR de 2.16 (IC 95%: 1.26-3.72) e a um OR de 4.77 (IC 95%: 1.29-17.7), respetivamente.

Em 2006, um estudo de Gupta e Colaboradores⁵⁹ reuniu informação de 62.109 adultos não-fumadores expostos ao FTA, concluindo que apesar dos indivíduos expostos exclusiva-

mente na idade adulta não apresentarem um OR estatisticamente significativo (OR 1.13; IC 95%: 0.95-1.33), quando a esta se associava a exposição ao FTA durante a infância o OR era elevado e bastante significativo (OR 1.69; IC 95%: 1.38-2.07).

Estas conclusões são reforçadas por estudos que avaliaram o efeito benéfico da introdução de medidas antitabágicas nos sintomas respiratórios (tosse, dispneia e sibilância) de empregados de bares em São Francisco⁶⁰ e na Escócia⁶¹. Em ambos, a proibição do consumo tabágico dentro do estabelecimento (e conseqüente redução dos níveis de FTA) provocou a diminuição das queixas respiratórias e uma melhoria nos parâmetros de espirometria.

Relativamente ao efeito do FTA nas exacerbações clínicas da patologia asmática, a associação é favorável embora mais controversa. A OMS referiu que seriam necessárias mais evidências, embora apresente um conjunto de estudos em que a exposição ao FTA se associou a um aumento da reatividade brônquica, à utilização mais frequente de broncodilatadores e corticosteroides, a um maior recurso às unidades de saúde no tratamento e controlo destas agudizações e a uma diminuição da função pulmonar, com redução nos parâmetros da espirometria dos doentes asmáticos com níveis mais elevados de cotinina sérica.¹²

Outros estudos foram mais assertivos e afirmaram que existe uma forte associação entre a exposição ao FTA e um agravamento da clínica asmática, com maior recurso a broncodilatadores e corticosteroides. Nestes indivíduos, a exposição poderá inclusivamente alterar os parâmetros da espirometria, com diminuição do FEV₁ (-4.8%), do FVC (-1.7%) e FEF_{25%-75%} (-12.4%)¹⁶ e obrigar a um maior recurso às emergências (OR 3.4; IC 95%: 1.1-10.3) e aos internamentos hospitalares (OR 12.2; IC 95%: 1.5-102).¹⁸

5.5.2 Patologias Não-Respiratórias

A elevada incidência de DCI em fumadores ativos⁶² e as suas dramáticas consequências, foram o estímulo necessário para a descoberta do efeito deletério do FTA na função car-

díaca. À fisiopatologia do fumo do tabaco, previamente explanada, juntam-se dados epidemiológicos preocupantes.

O USSG²⁵ concluiu que o FTA é responsável por um OR de 1.27 (IC 95%: 1.19-1.36) de indivíduos não fumadores desenvolverem uma DCI potencialmente fatal. Oono e Colaboradores⁶³ reuniram 20 artigos sobre o tema, num total de 885.307 não-fumadores observados, e afirmaram que existe uma relação causal entre o FTA e a DCI, concluindo que o fumo do tabaco é responsável por um RR de 1.25 (IC 95%: 1.12-1.38) em indivíduos expostos.

Parece existir uma relação direta entre o nível de exposição e a incidência de DCI, uma vez que os dados de um estudo⁶⁴ demonstraram que a exposição ao FTA durante 1 a 7 horas semanais se associava a um OR de 1.24 (95% IC 1.17-1.32), que aumentava para 1.62 (95% IC 1.45-1.81) quando os não-fumadores eram expostos por um período superior a 21 horas semanais. Um estudo publicado em 2012 pela American Heart Association⁶⁵ demonstrou que após a implementação de medidas antitabaco, diminuíram as admissões (e mortes) hospitalares por eventos coronários ou por outras doenças cardiorrespiratórias.

O aparecimento de um conjunto vasto de tumores extra-respiratórios em indivíduos fumadores – cavidade oral, esófago, estômago, fígado, pâncreas, bexiga, pélvis renal, colo do útero e leucemia mieloide⁶⁶ – foram o ponto de partida para as investigações sobre os efeitos extra-respiratórios dos carcinogénios presentes no FTA.

Curiosamente, no que diz respeito à exposição passiva ao fumo do tabaco, o cancro extra-respiratório que maior interesse e controvérsia tem despertado dentro da comunidade científica é o carcinoma da mama, cuja incidência não está aumentada em fumadores ativos.⁶⁶

Segundo a Cal/EPA⁶⁷ existe uma associação significativa, causal e consistente (OR 1.68; IC 95%: 1.31-2.15) de carcinoma da mama em mulheres pré-menopáusicas expostas ao FTA. A explicação apresentada pelos investigadores, tendo por base resultados laboratoriais, indica que o tecido mamário é bastante suscetível ao efeito carcinogénico dos HAPs presentes

no FTA, que promovem a formação de aductos de ADN e de oncogenes. O período de maior suscetibilidade será entre a menarca e a primeira gravidez, altura em que o tecido mamário ainda não atingiu a completa maturação. Por outro lado, os autores justificam a ausência de risco em fumadoras ativas com um possível efeito anti-estrogénico dos elementos do fumo do tabaco, numa ação competitiva que inibe a atividade da hormona e reduz o seu impacto deletério no tecido mamário.

A USSG²⁵ afirma que a associação entre o FTA e carcinoma da mama é sugestiva, alegando, no entanto, que ainda não existem dados suficientes para inferir a existência de uma relação causal. Bonner e Colaboradores⁶⁸ concluíram que não existe evidência nesta associação após avaliar a relação do FTA habitacional com o diagnóstico histológico de carcinoma da mama em 1166 mulheres entre os 35 e os 79 anos. Tanto em mulheres pré-menopáusicas (OR 1.17; IC 95%: 0.54-2.56) como em mulheres pós-menopáusicas (OR 1.29; IC 95%: 0.82-2.01) o risco foi estatisticamente insignificante.

Lee e Hamling⁶⁹ também contrariam os dados publicados pela Cal/EPA, defendendo que não é plausível que uma elevada exposição aos carcinogénios do fumo do tabaco possa ser tão inofensiva para as fumadoras ativas e, ao mesmo tempo, tão deletéria para mulheres não-fumadoras expostas a concentrações consideravelmente inferiores destes carcinogénios. Os autores chegam mesmo a afirmar que, perante os dados da Cal/EPA⁶⁷ *“enquanto a exposição passiva aparenta ser carcinogénica, a exposição ativa terá de ser anti-carcinogénica”*.⁶⁹ Apesar de publicarem um RR (RR 1.54; IC 95%: 1.16-2.05) significativo de carcinoma da mama em mulheres pré-menopáusicas expostas ao FTA, os autores defendem que, também aqui, é difícil de compreender a ausência de um efeito correspondente em mulheres pós-menopáusicas, pelo que refutam a possível associação.

Ao contrário da mama, o carcinoma do colo do útero tem uma elevada prevalência entre fumadores ativos.⁷⁰ Tal como aconteceu em 1981 com o carcinoma do pulmão,⁸ recen-

temente foi colocada a hipótese da exposição ao FTA representar, igualmente, um potencial fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma do colo do útero. Até ao momento os resultados parecem favoráveis, com estudos que demonstram a presença de cotinina no muco cervical de mulheres não-fumadoras expostas ao FTA,¹⁷ a associação direta entre o nível de exposição ao FTA e a severidade das lesões cervicais⁷⁰ e um RR significativo (RR 1.27; 95% IC: 1.03-1.56) de carcinoma nas mulheres expostas.⁷¹

Sobre os carcinomas da bexiga e do pâncreas, muito prevalentes em fumadores,^{72,73} os poucos estudos disponíveis à data refutam a possibilidade da exposição ao FTA se associar a um aumento da incidência destas neoplasias. Van Hemelrijck e Colaboradores⁷² demonstraram que não existe associação entre o FTA e o carcinoma da bexiga, apresentando um RR de 0.99 (IC 95%: 0.86-1.14) nos indivíduos expostos, enquanto Zhou e Colaboradores⁷³ investigaram a relação entre o carcinoma do pâncreas e a exposição ao FTA durante a infância e a idade adulta concluindo que a associação era estatisticamente insignificante – RR de 1.12 (IC 95%: 0.89-1.43) e 1.23 (IC 95%: 0.86-1.77), respetivamente.

Carrillo e Colaboradores⁷⁴ avaliaram os efeitos na função tiroideia da exposição ao FTA. Segundo os autores do estudo, ao fim de 1 hora de exposição os níveis séricos de triiodotironina (T3) e da fração livre de tiroxina (fT4) aumentam, com um subsequente aumento do metabolismo orgânico. Ao fim deste período a concentração de hormona T3 diminui no soro, diminuindo a razão T3:fT4, uma alteração que é muito mais pronunciada em homens, uma vez que os estrogénios femininos parecem atenuar este efeito. A exposição crónica ao FTA, embora ainda esteja longe de ser compreendida, deverá ser responsável por uma diminuição ligeira dos valores séricos das hormonas tiroideias. Os constituintes do FTA poderão, ainda, agredir diretamente o tecido tiroideu, exacerbando processos inflamatórios locais e doenças auto-imunes da tiróide.

Os efeitos do FTA na visão representam, atualmente, uma área onde as muitas dúvidas não permitem conclusões definitivas. Enquanto um dos estudos² afirmou a existência do dobro do risco dos indivíduos expostos desenvolverem degenerescência macular com a idade, outro estudo⁷⁵, baseando-se num limitado conjunto de sete artigos sobre o papel do FTA em diversas alterações visuais (erros refratários nas crianças, cataratas, oftalmopatia de Graves e degeneração macular relacionada com a idade em adultos) considerou os dados inconclusivos e, embora não tenha rejeitado a associação, reclamou a necessidade de estudos futuros.

6. DISCUSSÃO

É legítimo afirmar que o FTA é um dos principais agressores ao bem-estar e à saúde do Homem no século XXI. Apesar das inúmeras campanhas de sensibilização sobre os malefícios do tabaco, o seu consumo continua a ser elevado na população, gerando um problema com consequências globais. Reduzir a prevalência do consumo de tabaco não é apenas sinónimo de prevenção entre os fumadores ativos, mas também de proteção social, com fortes repercussões em todos os segmentos etários.

A impotência de um não-fumador forçado a contactar com o FTA é um grave atentado aos direitos humanos. Dentro das suas naturais limitações, os políticos e a sociedade têm vindo a aceitar e a implementar medidas antitabágicas com o objetivo de reduzir o FTA e promover um ambiente limpo e saudável. No entanto, os elevados índices de exposição habitacional têm que ser, forçosamente, um alerta para médicos, políticos e progenitores. A exposição a que crianças e idosos são sujeitos dentro de uma habitação resulta de um ato de negligência parental e social que não pode ser ignorado. Uma divulgação personalizada, preferencialmente feita pelo médico família e pelos professores, à qual se deverá associar uma educação em larga escala, difundida pelos meios de comunicação e pelas redes sociais, tem forço-

samente de alterar mentalidades e implementar novas regras familiares, laborais e sociais que protejam os não fumadores de uma agressão contra a qual não podem combater.

Fruto da dependência familiar e da fragilidade orgânica característica dos primeiros anos de vida, as crianças são um grupo muito sensível à agressão do FTA.

A doença asmática é o paradigma das alterações nefastas que os elementos do fumo do tabaco podem induzir nos mais jovens. Os dados obtidos nos vários estudos analisados foram coerentes entre si e comprovaram que existe uma forte relação entre o FTA e o desenvolvimento de asma. A exposição é também responsável por um maior número de agudizações em crianças previamente diagnosticadas com asma, uma maior resistência à ação de corticoides inalados e uma percentagem superior de absentismo escolar.

Outro dos problemas é a elevada prevalência de infeções nestas crianças, nomeadamente otites médias de repetição e bronquiolites, que resultam das alterações induzidas no sistema imunitário, cuja maturação é fortemente condicionada. A tosse e a sibilância crónicas são sintomas frequentes nas crianças expostas ao FTA e devem ser um sinal de alerta para o médico de família. Por esclarecer fica o efeito do FTA na função pulmonar das crianças expostas. Os dados consultados não foram conclusivos e sugeriram que apenas a exposição fetal deverá ter impacto na alteração da capacidade pulmonar.

Entre as patologias não-respiratórias prevalentes em crianças, a agressão fetal assume o principal destaque. A capacidade de intervir na gestação de grávidas não-fumadoras demonstra o potencial lesivo dos elementos presentes no FTA que, sabe-se hoje, atravessam a barreira placentar condicionando a oxigenação e a nutrição fetais. A redução do peso à nascença e as malformações congénitas, associadas aos défices neurocognitivos e comportamentais que lhes estão inerentes, são conclusões dramáticas de uma agressão que é silenciosa e indolor. Embora os dados disponíveis refutem a associação do FTA com outros problemas fetais habitualmente associados a grávidas fumadoras (aborto espontâneo, parto prematuro ou

mortalidade perinatal) serão necessários mais estudos, rigorosos na escolha de grávidas não-fumadoras, para clarificar esta relação.

Apesar do mecanismo lesivo ainda não ser totalmente claro, os dados epidemiológicos demonstraram uma elevada prevalência de SMSL entre as crianças expostas ao fumo do tabaco durante os primeiros meses de vida. Ficou igualmente demonstrado que o FTA influencia a incidência de doenças bacterianas invasivas por *Neisseria meningitidis* e promove a colonização faríngea por *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* em crianças expostas. O FTA altera também a qualidade de vida de crianças com anemia de células falciformes (mais propensas a crises hipóxicas e a internamentos hospitalares) e pode acelerar a progressão da fibrose quística.

Nos adultos a situação é igualmente alarmante. Além dos cônjuges de fumadores e dos trabalhadores da restauração, também os idosos e os portadores de doenças cardiorrespiratórias crónicas (DPOC, asma, bronquite crónica, insuficiência cardíaca, doença coronária, entre outros) fazem parte dos grupos mais sensíveis à agressão do FTA.

Pela prevalência social e pela inevitabilidade das suas consequências fatais, o maior destaque vai obrigatoriamente para o carcinoma do pulmão e para a DCI – podemos hoje afirmar que existe uma relação causal, significativa e consistente entre a exposição ao FTA e a incidência destas patologias em não-fumadores.

No caso do carcinoma do pulmão, o papel do FTA resulta da elevada concentração de carcinogénios presentes no seu componente maioritário, o SS. Os resultados foram claros e não serão necessários novos estudos para afirmar com segurança que a exposição regular ao FTA aumenta o risco de um não-fumador desenvolver um tumor pulmonar. A clínica silenciosa e o seu elevado tempo de latência, que em alguns casos se prolonga por mais de 20 anos, associam-se à característica agressão indolor do FTA. Os resultados são dramáticos e a

melhor forma de evitar o seu aparecimento terá, obrigatoriamente, que passar pela prevenção da exposição e pela educação social para os perigos inerentes ao FTA.

A DCI, igualmente prevalente em fumadores ativos, é outra das consequências potencialmente fatais do FTA. Como ficou demonstrado, a lesão induzida pelo fumo do tabaco não se esgota na alteração da arquitetura vascular. Ao promover a formação de placas de aterosclerose, o FTA demonstra que é capaz de influenciar o aparecimento da DCI ainda antes de outros importantes fatores de risco, como a hipertensão ou a obesidade, se revelarem. O carácter sistémico da agressão imposta pelo FTA é hoje em dia um dado adquirido.

O efeito do FTA na patologia asmática do adulto só demonstrou uma associação estatisticamente significativa no desenvolvimento da doença. Menos evidente foi o seu papel nas agudizações sintomáticas e na evolução da patologia. No entanto, os dados são bastante sugestivos e a associação do FTA com as agudizações clínicas em crianças asmáticas são um elemento a favor de uma associação que, muito em breve, poderá ficar devidamente esclarecida. O efeito do FTA na DPOC é, também ele, muito sugestivo, embora a escassez de textos disponíveis tenha impedido a publicação de resultados mais objetivos.

As patologias não-respiratórias em adultos representam o principal ponto de interrogação nos resultados deste artigo. Enquanto o carcinoma do colo do útero, em concordância com o que acontece em fumadores ativos, apresenta uma associação muito sugestiva com a exposição ao FTA, o carcinoma da mama é alvo de acesas discussões entre a comunidade científica. Não existem conclusões satisfatórias e os resultados dos estudos consultados foram contraditórios, confusos e insuficientes. Não há como negar que a ausência de um risco aumentado de carcinoma da mama em mulheres fumadoras se apresenta como um fortíssimo argumento contra a associação que alguns estudos sugerem existir entre a exposição ao FTA e a incidência de carcinoma da mama em mulheres não-fumadoras. No entanto, o efeito anti-estrogénico observado em fumadoras e o facto de apenas existir associação significativa com

as mulheres pré-menopáusicas sugerem que a resposta para este verdadeiro mistério passe pelo estudo dos efeitos do fumo do tabaco na regulação hormonal feminina.

O futuro deverá trazer respostas mais concretas sobre o efeito da exposição passiva ao fumo do tabaco nas funções tireoideia e visual, duas associações sugestivas ainda em fase embrionária, devendo igualmente confirmar ou rejeitar os resultados dos escassos artigos sobre o efeito do FTA na incidência dos carcinomas do pâncreas e da bexiga que, contrariando o que acontece em fumadores ativos, não parecem estar relacionados com a exposição passiva ao fumo do tabaco.

7. CONCLUSÕES

O presente artigo de revisão permitiu concluir que crianças expostas ao FTA têm uma maior incidência de sintomas respiratórios como tosse e sibilância e uma maior prevalência de infecções respiratórias, em especial durante os primeiros anos de vida. A asma é a patologia infantil mais induzida pelo FTA, com um aumento da incidência de novos casos e a dificuldade no controlo de casos previamente diagnosticados a comprovarem a influência que os elementos presentes no fumo do tabaco têm sobre o sistema imunitário dos mais novos.

Os fetos de grávidas não-fumadoras expostas ao FTA têm um risco aumentado de apresentarem baixo peso à nascença e malformações congénitas aos quais se junta uma preocupante prevalência de síndrome da morte súbita do lactente. Associações que, atualmente, apenas se podem fazer com grávidas fumadoras, como o caso dos partos prematuros ou dos abortos espontâneos, necessitarão de estudos futuros para que possam ser devidamente clarificadas. A exposição passiva de crianças ao fumo do tabaco relaciona-se também com um aumento do risco de doenças bacterianas invasivas por *Neisseria meningitidis*, agudizações da

clínica de doentes com anemia de células falciformes e pior prognóstico em doentes com fibrose quística.

Nos adultos, o carcinoma do pulmão e a doença cardíaca isquémica são as consequências mais dramáticas da exposição repetida ao FTA. Igualmente, a patologia asmática e a DPOC poderão surgir e/ou agravar-se pela exposição passiva ao fumo do tabaco.

Os carcinomas da bexiga e do pâncreas não se encontram associados ao fumo passivo e estudos futuros deverão trazer respostas mais concretas sobre a influência do FTA no desenvolvimento dos carcinomas da mama e do colo do útero, na regulação da função tiroideia e no aparecimento de problemas visuais.

O FTA é uma consequência natural de uma sociedade que se construiu moderna, democrática, cosmopolita e globalizada. No entanto, a liberdade de cada um não deverá, nunca, colocar em causa o direito à saúde da restante população.

8. AGRADECIMENTOS

Um agradecimento sincero e especial ao Dr. António Jorge Correia de Gouveia Ferreira, Assistente Graduado de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), pela atenção, empenho, dedicação e disponibilidade. Foi, sem dúvida, um pilar essencial à concretização deste artigo, bem como o responsável, em tempos idos de aluno da cadeira de Pneumologia, no 5.º ano do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pelo interesse crescente da minha pessoa pela área da Pneumologia e da Saúde Pública.

Agradeço, também, aos meus pais, avós, Mariana, Rita, Celeste, Luís, amigos e colegas por, ainda que de forma indireta, terem contribuído para o sucesso deste projeto.

9. BIBLIOGRAFIA

1. US Department of Health and Human Services EpA. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Smoking and tobacco control monograph 4. NIH Pub 93-3605. Washington DC: DHHS, 1993
2. European Commission. Green paper, towards a Europe free from tobacco smoke: policy options at the EU level, COM. 27 final. 2007 [cited Set 1, 2013]. Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/Tobacco/Documents/gp_smoke_en.pdf
3. The Ohio State University Extension Website. Fact Sheets. Community Development Series. Environmental Tobacco Smoke. Ohio State: The University; 2008 [cited Set 2, 2013]. Available from: <http://ohioline.osu.edu/cd-fact/pdf/0197.pdf>
4. American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE). Environmental Tobacco Smoke: Position Document. June 25, 2013 [cited Sep 1, 2013]. Available from: https://www.ashrae.org/File%20Library/docLib/About%20Us/PositionDocuments/ASHRAE_PD_Environmental_Tobacco_Smoke_2013.pdf
5. Narkiewicz K. Second-hand smoke – a license to kill due to expire. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:1508–11.
6. Steliga MA, Dresler CM. Epidemiology of lung cancer: smoking, secondhand smoke and genetics. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011; 20:605-18.
7. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and health: report of the advisory committee to the Surgeon General of the Public Health Service. PHS publication number 1103. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. 1964; 149-61.
8. Hirayama T. Nonsmoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282:183-85.

9. Constant C, Sampaio I, Negreiro F, Aguiar P, Silva AM, Salgueiro M, et al. Exposição ao fumo do tabaco (EFT) e morbidade respiratória em crianças em idade escolar. *Rev Port Pneumologia*. 2011; 17(1):20-26.
10. Bakirtas A. Acute effects of passive smoking on asthma in childhood. *Inflammation and Allergy – Drug Targets*. 2009; 8:353-58
11. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr*. 2009; 168:897-905
12. Öberg M, Jaakkola MS, Prüss-Üstün A, Schweizer C, Woodward A. Second-hand smoke: Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO Environmental Burden of Disease Series No. 18).
13. Witschi H, Joad JP, Pinkerton KE. The toxicology of environmental tobacco smoke. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997; 37:29-52
14. Besaratinia A, Pfeifer GP. Second-hand smoke and human lung cancer. *Lancet Oncol*. 2008; 9(7):657-66
15. Flouris AD, Vardavas CI, Metsios GS, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010; 298:L3-L12
16. Eisner MD. Passive smoking and adult asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008; 28:521-37
17. Reardon JZ. Environmental tobacco smoke: respiratory and other health effects. *Clin Chest Med*. 2007; 28:559-73
18. Thomson NC. The role of environmental tobacco smoke in the origins and progression of asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2007; 7:303-09

19. Flouris AD, Koutedakis Y. Immediate and short-term consequences of secondhand smoke exposure on the respiratory system. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2011; 17:110-15.
20. Raupach T, Schäfer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *European Heart Journal*. 2006; 27:386-92
21. Kum-Nji P, Meloy L, Herrod HG. Environmental tobacco smoke exposure: prevalence and mechanisms of causation of infections in children. *Pediatrics*. 2006; 117:1745
22. De Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin N Am*. 2012; 50:863-76
23. Pereira AM, Morais-Almeida M, Sá e Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, Robalo Cordeiro C, et al. Prevalência da exposição ao fumo ambiental do tabaco em casa e do tabagismo na população portuguesa – o estudo INAsma. *Rev Port Pneumol*. 2013; 19(3):114-24
24. Beasley R, Creane J, Lai Ck, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105:S466-472
25. Report of the Surgeon General: The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2006 [cited Jul 21, 2013,]. Available from: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/secondhandsmoke/fullreport.pdf>
26. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health*. 2002; 28(Suppl2):30-40

27. Siegel M, Skeer M. Exposure to secondhand smoke and excess lung cancer mortality risk among workers in the "5 B's": bars, bowling alleys, billiard halls, betting establishments, and bingo parlours. *Tob Control*. 2003; 12:333-8.
28. Moshhammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U et al. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:1255-63
29. Henderson AJ. The effects of tobacco smoke exposure on respiratory health in school-aged children. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2008; 9:21-8
30. Carlsen KH, Carlsen KCL. Respiratory effects of tobacco smoking on infants and young children. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2008; 9:11-20
31. Mannino DM, Moorman JE, Kingsley B, Rose D, Repace J. Health effects related to environmental tobacco smoke exposure in children in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155:36-41.
32. Tyc VL, Hovell MF, Winickoff J. Reducing secondhand smoke exposure among children and adolescents: Emerging issues for intervening with medically at-risk youth. *Journal of Pediatric Psychology*. 2008; 33(2):145-55.
33. California Environmental Protection Agency: Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as Toxic Air Contaminant. Part B: Health Effects. Sacramento: California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment. 2006.
34. Vork KL, Broadwin RL, Blaisdell RJ. Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insights from a meta-regression. *Environmental Health Perspectives*. 2007; 10 (115):1394-1400

35. Kabesch M, Hoefler C, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E. Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax*. 2004; 59:569-73
36. Bergren DR. Environmental tobacco smoke exposure and airway hiperresponsiveness. *Inflammation and Allergy – Drug Targets*. 2009; 8:340-47.
37. Metsios GS, Flouris AD, Koutedakis Y. Passive smoking, asthma and allergy in children. *Inflammation and Allergy – Drug Targets*. 2009; 8:348-52.
38. Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, Lee YL. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Respiratory Research*. 2010; 11:11
39. Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest*. 2002; 122:409-15.
40. Neogi T, Neher JO, Safranek S. How does smoking in the home affect children with asthma?. *The Journal of Family Practice*. 2012; 61(5):292-93
41. Baena-Cagnani CE, Gómez RM, Baena-Cagnani R, Canonica GW. Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2009. 9:136-40.
42. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010; 74:447-50
43. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax*. 1997; 52:905-14.
44. Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other

lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*. 2011; 12:5

45. Li JS, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatric Pulmonology*. 1999; 27:5-13.

46. DiFranza JR, Masaquel A, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatrics*. 2012; 12:81

47. Salmasi G, Grady R, Jones J, McDonald SD. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2010; 89:423-41

48. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93:F351-F361

49. Leonardi-Bee J, Britton J, Venn A. Secondhand smoke and adverse fetal outcomes in nonsmoking pregnant women: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2011; 127:734-41

50. Herrmann M, King K, Weitzman M. Prenatal tobacco smoke and postnatal secondhand smoke exposure and child neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics*. 2008; 20:184-90

51. Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2009; 28:152-60

52. Rogers JM. Tobacco and pregnancy: Overview of exposures and effects. *Birth Defects Research (Part C)*. 2008;84:1-15

53. Lee C-C, Middaugh NA, Howie SRC, Ezzati M. Association of secondhand smoke exposure with pediatric invasive bacterial disease and bacterial carriage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2010; 7:e1000374
54. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *International Journal of Epidemiology*. 2007; 36:1048-59
55. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health*. 2007; 97:545-51
56. Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health*. 2005; 4:7
57. Eisner MD, Balmes J, Yelin EH, Katz PP, Hammond SK, Benowitz N et al. Directly measured secondhand smoke exposure and COPD health outcomes. *BMC Pulm Med*. 2006; 6:12
58. Jaakkola MS, Piipari R, Jaakkola N, Jaakkola JJK. Environmental tobacco smoke and adult-onset asthma: a population-based incident case-control study. *Am J Public Health*. 2003; 93:2055-60
59. Gupta D, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Jindal SK, et al. Household environmental tobacco smoke exposure, respiratory symptoms and asthma in non-smoker adults: a multicentric population study from India. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2006; 48(1):31-6.
60. Eisner MD, Smith Ak, Blanc PD. Bartenders' respiratory health after establishment of smoke-free bars and taverns. *JAMA*. 1998; 280(22):1909-14.

61. Menzies D, Nair A, Williamson PA, Schembri S, Al-Khairalla MZ, Barnes M, et al. Respiratory symptoms, pulmonary function and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA*. 2006; 296(14):1742-8.
62. Minicucci MF, Azevedo PS, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiovascular remodeling induced by passive smoking. *Inflammation and Allergy – Drug Targets*. 2009; 8:334-39.
63. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *Journal of Public Health*. 2011; 33:496-502.
64. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey M, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006; 368:647-58
65. Tan CE, Glantz SA. Association between smoke-free legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: a meta-analysis. *Circulation*. 2012; 126:2177-83
66. IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2004; 83:1-1438.
67. Miller MD, Marty MA, Broadwin R, Johnson KC, Salmon AG, Winder B et al. The association between exposure to environmental tobacco smoke and breast cancer: A review by the California Environmental Tobacco Agency. *Prevent Med*. 2007; 44:93-106
68. Bonner MR, Nie J, Han D, Vena JE, Rogerson P, Muti P, et al. Secondhand smoke exposure in early life and the risk of breast cancer among never smokers. *Cancer Causes Control*. 2005; 16:683-89.

69. Lee PN, Hamling J. Environmental tobacco smoke exposure and risk of breast cancer in nonsmoking women: a review with meta-analyses. *Inhalation Toxicology*. 2006; 18:1053-70.
70. Capps NP, Stewart A, Burns C. The interplay between secondhand cigarette smoke, genetics, and cervical cancer: a review of the literature. *Biological Research for Nursing*. 2009. 10;392-99
71. Lee PN. Environmental tobacco smoke and cancer of sites other than the lung in adult non-smokers. *Food Chem Toxicol*. 2002; 40:747-66
72. Van Hemelrijck MJJ, Michaud DS, Connolly GN, Kabir Z. Secondhand smoking, 4-aminobiphenyl, and bladder cancer: two meta-analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(4):1312-20
73. Zhou J, Wellenius GA, Michaud DS. Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer among non-smokers: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2012; 69:853-57.
74. Carrillo AE, Metsios GS, Flouris AD. Effects of secondhand smoke on thyroid function. *Inflammation and Allergy – Drug Targets*. 2009; 8:359-63
75. Lois N, Abdelkader E, Reglitz K, Garden C, Ayres JG. Environmental tobacco smoke exposure and eye disease. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92:1304-10.