

Evidências Científicas sobre Tabagismo para Subsídio ao Poder Judiciário

*Autoria: Associação Médica Brasileira
Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva
Aliança de Controle do Tabagismo*

Elaboração Final: 12 de março de 2013
Participantes: Mirra AP, Reichert J, Silva CAR, Martins SR,
Meirelles RHS, Issa JS, Hallal ALC, Silva VLC,
Cavalcante TM, Corrêa da Silva LC, Araujo AJ,
Sales MPU, Homsí CM, Vianna CGF, Mendes FL,
Carvalho AP, Andreis M, Fundação do Câncer

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Um grupo de trabalho, coordenado pela Associação Médica Brasileira, constituído por 12 médicos e 1 psicóloga, especialistas em tabagismo, e 4 consultores jurídicos, foi formado com a finalidade de revisar aspectos relacionados ao tabagismo e suas consequências para a saúde, a fim de subsidiar o Poder Judiciário nas questões inerentes à matéria. Essas afirmações são baseadas em evidências clínicas, que estão consolidadas do ponto de vista científico. Foram consultadas as bases virtuais de informação científica, como o Medline/PubMed e Biblioteca Cochrane, utilizando-se uma estratégia de busca específica para cada questão. Foram selecionados os artigos com maior força de evidência para responder à questão clínica formulada (etiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico). A graduação da evidência seguiu a tabela de força e grau de recomendação do Centro de Medicina Baseada em Evidência de Oxford, de 2002, acessível em www.CEBM.net.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas.

OBJETIVO:

Disponibilizar informações atualizadas sobre os vários aspectos relativos ao tabagismo, a fim de subsidiar o Poder Judiciário em suas decisões nesse campo da saúde pública.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O impacto do tabagismo na saúde humana, apesar de largamente difundido, ainda provoca dúvidas e controvérsias nas análises realizadas no meio jurídico, notadamente nos debates travados no âmbito do Poder Judiciário, em processos judiciais relacionados à matéria.

Não são fáceis, com efeito, o conhecimento e a interpretação, pelo profissional do direito, dos diversos aspectos médicos do tabagismo e sua repercussão sobre a saúde das pessoas. Por outro lado, os profissionais da área médica também têm dificuldades em compreender as questões jurídicas concernentes ao assunto.

Diante dessa situação, impõe-se aprimorar e ampliar o diálogo entre as áreas técnicas do Direito e da Saúde.

Com esse relevante objetivo, mostra-se pertinente subsidiar o Poder Judiciário com informações atualizadas sobre tabagismo, já consolidadas do ponto de vista científico e fundamentadas em evidências clínicas. Além disso, impõe-se descortinar as estratégias adotadas pela indústria do tabaco a fim de negar tais constatações científicas e clínicas.

1. QUEM SÃO OS FUMANTES?

Há alguns anos, não eram de conhecimento público os malefícios advindos do tabagismo. Atualmente, ao assumir características de pandemia tabágica, deve ser considerado como um problema de saúde pública. Não é apenas um problema individual, mas afeta toda a sociedade. Admite-se como irresponsabilidade e desumanidade não ficar atento às consequências do tabagismo.

A alta prevalência de fumantes e a elevada mortalidade decorrente das doenças atribuídas ao tabaco devem ser motivo de preocupação em todos os segmentos sociais.

A prevalência de fumantes no mundo é de 1,3 bilhão, considerando-se pessoas com idade igual ou superior a 15 anos, constituindo um terço da população global¹(D). Desses, 900 milhões (70%) estão em países em desenvolvimento e 250 milhões (19,2%) são mulheres. O consumo anual é de 7,3 trilhões de cigarros, correspondendo a 20 bilhões ao dia. Cerca de 75.000 toneladas de nicotina são consumidas ao ano, das quais 200 toneladas são diárias. No Brasil, a estimativa é de 20,1 milhões de fumantes. Segundo a pesquisa Vigitel, considerando-se pessoas com idade igual ou superior a 18 anos, 14,8% da população brasileira são fumantes, desses 18,1% são homens e 12%, mulheres²(D). O consumo é de 97 bilhões de cigarros ao ano, devendo-se não ignorar os procedentes de contrabando.

A mortalidade anual relacionada ao tabaco, no mundo, compreende 6 milhões de pessoas, sendo 23 óbitos por hora e 1 morte a cada 10 adultos, dos quais 70% ocorrem em países em desenvolvimento. No Brasil, 200 mil óbitos ao ano são relacionados ao tabagismo, sendo 3.000 de fumantes passivos. A previsão para o ano 2030 é de ocorrerem, no mundo, 8 milhões de óbitos, sendo 80% em países em desenvolvimento. Persistindo a tendência, no século XX, 100 milhões de mortes teriam ocorrido e, no século XXI, eventualmente, poderá chegar a 1 bilhão de óbitos¹(D).

A mortalidade entre os adultos é superior ao número de óbitos por AIDS, malária, tuberculose, alcoolismo, causas maternas, homicídios e suicídios combinados.

No Brasil, houve redução da proporção de fumantes entre 1989 e 2011, de 34,8%

para 14,8%, na população com idade igual ou superior a 18 anos, correspondendo a uma diminuição de 57,5%. As capitais brasileiras que apresentam maiores índices de fumantes são São Paulo (19%), Porto Alegre (17%), Cuiabá (16%) e Belo Horizonte (16%). Por outro lado, Maceió (8%), Salvador (8%), Aracajú (9%) e João Pessoa (9%) são as capitais brasileiras que apresentam menor número de indivíduos fumantes²(D).

A população com baixo nível de escolaridade geralmente fuma mais. Entre os indivíduos com 0 a 8 anos de escolaridade, 18,6% são fumantes, entre 9 e 11 anos, a proporção decresce para 11%, e entre aqueles com 12 ou mais anos, 10,2% são fumantes. Entre os escolares (9º ano do ensino fundamental), 24,2% já experimentaram cigarro²(D).

O início do consumo do tabaco, em média, ocorre aos 13 e 14 anos de idade, com maior frequência entre as meninas, e raramente após os 19 anos (70% tornam-se dependentes). O Banco Mundial estimou, em 1999, que 100.000 adolescentes/dia iniciam o fumar, sendo 80% deles em países em desenvolvimento³(D).

Com relação ao fumante passivo – pessoa que não fuma, mas ao conviver com o fumante inala a fumaça resultante da queima de derivados do tabaco – em domicílio, temos taxas iguais a 11,7% (sexo masculino = 9,8% e sexo feminino = 13,3%) e, no trabalho, 11,4% (sexo masculino = 16,7% e sexo feminino = 6,9%)²(D).

Pesquisa realizada pelo Instituto do Coração (INCOR) do Hospital das Clínicas

da Faculdade de Medicina da USP aponta que a proibição do fumo em ambientes fechados reduziu em 73% a concentração de monóxido de carbono (CO) nesses locais. Esse mesmo estudo constatou a redução da concentração de CO em 35,7% entre os trabalhadores fumantes e 57,1% em garçons, trabalhadores em bares, restaurantes e casas noturnas da capital paulista, que nunca fumaram⁴(D). Outra pesquisa realizada pela Aliança de Controle do Tabagismo (ACT) e Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health revelou redução de até 94% no teor de nicotina no ar, em locais fechados de bares da capital de São Paulo⁵(C).

Define-se como fumante (tabagista) toda pessoa que faz uso regular de pelo menos um dos produtos do tabaco fumado, independentemente do tempo em que fuma, e ex-fumante (ex-tabagista), o indivíduo que, no passado, fez uso de pelo menos um dos produtos do tabaco fumado e, no momento, não fuma⁶(D).

Todas as formas de consumo do tabaco, sejam ou não produtoras de fumaça, têm ação nociva à saúde, além de favorecer a instalação de dependência à nicotina. Existem várias formas de tabaco produtor de fumaça, como cigarro (papel, palha), cigarrilha, charuto, cachimbo, cigarro eletrônico, narguilé, bidis e kreteks (cravo). O tabaco não produtor de fumaça, usualmente consumido por via oral e nasal, pode ser em pó seco e moído (rapé), em pó úmido embalado em sache (snus), mascado ou sugado (fumo de rolo). Ao tabaco são adicionados aditivos, como aromatizantes e flavorizantes (açúcares, mel, melaço, menta, baunilha, chocolate, canela, hortelã, cravo, cereja, morango, entre outros), com a finalidade

de mascarar seu gosto amargo característico. Atualmente, observa-se crescente uso de cigarros de palha, de cravo, bidis e narguilé no mundo. Este último, preferido pelos adolescentes, possui em sua composição 2% a 4% de nicotina, e 50 a 200 baforadas equivalem a fumar 100 cigarros/dia^{7,8}(B).

No Brasil, a meta a ser alcançada, de acordo com o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT), pela implementação das medidas previstas na Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco (CQCT) e no Programa Nacional de Controle do Tabagismo (Ministério da Saúde), é uma queda média anual de 3,4% na prevalência de adultos fumantes, atingindo 10% de prevalência em 2022^{9,10}(D).

2. NO TABAGISMO, O QUE SE ENTENDE POR HÁBITO, VÍCIO E DEPENDÊNCIA?

Hábito significa “maneira usual de ser, fazer, sentir, individual ou coletivamente; costume, regra, modo”; “maneira permanente ou frequente, regular ou esperada de agir, sentir, comportar-se; mania”; “ação ou uso repetido que leva a um conhecimento ou prática”; “entregar-se à devassidão por hábito, sem refletir, maquinalmente”, hábito tem por sinônimo as palavras “costume e prática”¹¹(D).

Portanto, quando a palavra hábito é usada para o tabagismo, infere-se que fumar é uma questão de costume, uma mania, entregar-se à devassidão, sem reflexão, o que, à luz do conhecimento existente sobre o mecanismo de dependência à nicotina, é absolutamente inapropriado¹²(D).

O uso da palavra vício ao se referir ao tabagismo agrega um juízo de valor negativo, pois vício significa: “defeito grave que torna uma pessoa ou coisa inadequada para certos fins ou funções”; “conduta ou costume nocivo ou condenável”; “prática irresistível de mau hábito, em especial de consumo de bebida alcoólica ou de droga”¹³(D).

Do ponto de vista comportamental, raramente o tabagista se comporta de forma inadequada ou antissocial, ainda que esteja em síndrome de abstinência. O fumante não possui um defeito, mas sim uma doença, a dependência química de nicotina.

A dependência é caracterizada pelo uso e a necessidade, tanto física como psicológica, de uma substância psicoativa, apesar do conhecimento de seus efeitos prejudiciais à saúde^{14,15}(D).

Substâncias ou drogas psicoativas são aquelas que modificam o estado de consciência do usuário. Em função das ações causadas no sistema nervoso central (SNC), essas substâncias são classificadas em depressoras, estimulantes ou alucinógenas. A nicotina está classificada como estimulante do SNC¹⁶(D).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) utiliza os critérios apresentados no Quadro 1 para firmar o diagnóstico de dependência de substâncias psicoativas, entre elas a nicotina¹⁷(D).

A Associação Americana de Psiquiatria estabeleceu como critérios diagnósticos para a dependência às drogas (DSM-IV), a presença de três ou mais sintomas que ocorram, a qualquer momento, dentro de um período de 12 meses (Quadro 2)¹⁸(D).

Quadro 1

Critérios do CID – 10 para dependência de substâncias

Um diagnóstico definitivo de dependência deve usualmente ser feito somente se três ou mais dos seguintes requisitos tenham sido experimentados ou exibidos em algum momento ao ano anterior:

A – forte desejo ou senso de compulsão para consumir a substância (fissura ou *craving*);

B – dificuldade em controlar o comportamento de consumir a substância em termos de seu início, término e níveis de consumo (padrão de uso compulsivo);

C – estado de abstinência fisiológica quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, como evidenciado por: síndrome de abstinência para a substância ou o uso da mesma substância (ou de uma intimamente relacionada) com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência;

D – evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas;

E – abandono progressivo de prazeres e interesses alternativos em favor do uso da substância psicoativa, aumento da quantidade de tempo necessária para se recuperar de seus efeitos;

F – persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de consequências manifestamente nocivas. Deve-se fazer esforços claros para determinar se o usuário estava realmente consciente da natureza e extensão do dano (síndrome de dependência).

Quadro 2

Critérios diagnósticos do DSM-IV para a dependência às drogas (nicotina)

Critério	Descrição	Características
1	Consumo diário de nicotina:	Por semanas
2	Sintomas com súbita interrupção ou acentuada redução do consumo de nicotina por 24 horas ou mais:	Estado depressivo ou humor disfórico, insônia, irritabilidade, ansiedade, dificuldades para concentrar-se, inquietude, queda da frequência cardíaca, aumento do apetite e/ou do peso
3	Sintomas descritos no critério 2 que produzem mal-estar clinicamente significativo:	Com deterioração social, laboral ou em áreas importantes da atividade do indivíduo
4	Sintomas que não se originam de uma doença clínica:	Sintomas que não são explicados pela presença de outro transtorno mental

Há mais de três décadas, o Tobacco Institute, entidade criada por empresas de tabaco para contestar as evidências científicas que começavam a surgir sobre os malefícios do tabagismo, já manifestava a preocupação quanto ao reconhecimento público de que a nicotina é “viciante”. Na época, alertava que essa declaração anularia o argumento de defesa das empresas do tabaco de que a decisão de fumar é de “livre arbítrio”¹⁹(D).

A partir da instalação da dependência, definida por domínio, possessão, subordinação e sujeição, a capacidade de decidir de forma livre e autônoma, ou seja, com livre arbítrio, está comprometida. O fumante é uma pessoa que contraiu uma doença crônica, uma dependência química à nicotina, que o obriga a se expor a mais de 4.700 substâncias tóxicas, e que leva ao óbito metade de seus usuários^{11,14}(D).

3. COMO A DEPENDÊNCIA À NICOTINA SE CARACTERIZA?

A dependência da nicotina é um processo complexo que envolve a inter-relação entre farmacologia, fatores adquiridos (ou condicionadores), socioambientais e comportamentais²⁰(D).

A nicotina é uma substância química que tem como fonte principal a folha do tabaco. Assim, qualquer derivado do tabaco (cigarro, charuto, cachimbo, cigarrilhas, narguilé, rapé, tabaco mascado e outros) possui nicotina.

A absorção da nicotina presente na fumaça de charuto e cachimbo ocorre pela mucosa oral, já no cigarro, a absorção da nicotina ocorre nos alvéolos pulmonares. Esse fato explica a razão de fumantes de charuto e cachimbo não tragarem a fumaça, enquanto que os de cigarro precisam tragar para a nicotina ser absorvida nos pulmões²¹⁻²³(D).

Após ser absorvida, a nicotina chega ao cérebro entre 7 e 19 segundos e interage com receptores presentes na periferia dos neurônios. Esses receptores liberam uma série de substâncias químicas, especialmente dopamina, que leva a uma forte sensação de prazer e euforia, fazendo com que o indivíduo continue fumando²⁴⁻²⁶(B)²⁷(C)^{20-23,28-32}(D). Portanto, podemos afirmar que o fumante não fuma porque quer, e sim porque precisa repor nicotina.

Existem três aspectos principais que caracterizam a dependência a uma droga: compulsão, tolerância e síndrome de abstinência. Todos esses aspectos estão presentes na dependência à nicotina.

A compulsão se caracteriza pela necessidade imediata do fumante em repor a nicotina. Já a tolerância leva o indivíduo a fumar cada vez mais cigarros, para tentar manter os mesmos efeitos prazerosos que sentia anteriormente com doses menores. Para que se entenda o efeito da tolerância à nicotina, é importante saber que o número médio de cigarros fumados por adolescentes é de 9 a 10 por dia, passando para 18 a 20 por dia, na idade adulta³³(B)^{21,29,30,34-36}(D).

Quando se para de oferecer nicotina ao cérebro, esse reage, e o fumante passa a apresentar sintomas e sinais desagradáveis, tais como: irritabilidade, tontura, cefaleia, agressividade, tristeza, ansiedade, dificuldade de concentração, vertigens, distúrbios do sono e, principalmente, forte desejo de fumar, a chamada “fissura”. Esses sintomas caracterizam a síndrome de abstinência da droga nicotina e se iniciam algumas horas após a abstinência, tendo sua intensidade aumentada nos quatro primeiros dias. A “fissura”, em geral, não dura mais que cinco minutos e tende a permanecer por mais tempo que os demais sintomas. Porém, ela vai reduzindo gradativamente a sua intensidade e aumentando o intervalo entre um episódio e o outro^{37,38}(B)^{30,32,39-42}(D).

Devido a todos esses aspectos, o “Surgeon General” dos Estados Unidos classificou a nicotina como uma droga psicoativa estimulante, que causa dependência química em seus usuários, e a OMS incluiu o tabagismo dentro do grupo dos transtornos mentais e de comportamento

decorrentes do uso de substâncias psicoativas, na Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), realizada em 1997⁴³(D).

Porém, a indústria do tabaco já tinha conhecimento do poder de dependência causada pela nicotina há aproximadamente 50 anos. Um documento datado de 1963 afirma que “nicotina causa dependência, e o negócio da indústria do tabaco é vender nicotina, uma droga que causa dependência e é efetiva no alívio do estresse”. Outro documento de 1969 reporta que “a motivação principal para fumar é obter o efeito farmacológico (de prazer) da nicotina”⁴⁴(D).

SÍNTESE DE EVIDÊNCIA

Assim, pode-se afirmar que há concordância, por parte da comunidade científica mundial, de que a nicotina é uma droga psicoativa que causa dependência aos seus consumidores.

4. COMO O TABAGISMO É CONSIDERADO NO CONJUNTO DAS DOENÇAS CLASSIFICADAS NA CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)?

O tabagismo é uma doença multifatorial, em que o principal componente é a dependência da nicotina, que é química, pertencendo ao grupo das drogadições. Por isso, a classificação do tabagismo como doença foi agregada às doenças neurocomportamentais.

Portanto, a partir das evidências científicas, não são mais cabíveis as expressões de que “fuma quem quer” e que os fumantes, mesmo prejudicando a si mesmo e aos outros (fumantes passivos), possam manter, em quaisquer circunstâncias, seu “livre arbítrio” preservado, pois o fumante, como dependente químico que é, não tem domínio e

nem racionalidade quanto à sua dependência¹⁹(D). O indivíduo fumante continua fumando porque tem muita dificuldade de livrar-se da dependência à nicotina e, em muitas circunstâncias, não tem como vencer a verdadeira pressão interna que os receptores nicotínicos cerebrais exercem sobre o seu comportamento e a sua vontade⁴⁵(D).

O tabagismo consta da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) como um transtorno mental e comportamental decorrente do uso de substância psicoativa, especificamente como um transtorno mental e comportamental devido ao uso de fumo (F17)¹⁵(D).

A Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde é a última de uma série, que teve início em 1893, como a Classificação de Bertillon ou Lista Internacional de Causas de Morte. A classificação agrupa as afecções por capítulos, categorias e códigos (denominados CID), de forma a torná-las mais adequadas aos objetivos de estudos epidemiológicos gerais e para uso e avaliação da assistência à saúde^{15,44}(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

O fumante é um dependente químico, que teve seu funcionamento cerebral alterado pela presença de nicotina.

5. COMO ESTABELECE O NEXO CAUSAL ENTRE TABACO E AS DOENÇAS?

Para Menezes, “a teoria da multicausalidade ou multifatorialidade tem hoje seu papel definido na gênese das doenças, em substituição à teoria da unicausalidade, que vigorou por muitos anos”. Assim, a grande maioria das doenças se

origina de uma combinação de fatores de risco, os quais interagem entre si e têm um papel determinante na gênese das mesmas⁴⁶(D).

A determinação da causalidade passa por níveis hierárquicos distintos, sendo que alguns dos fatores causais estão mais próximos do que outros no desenvolvimento da doença⁴⁷(B).

Por outro lado, outra categoria de fatores – determinantes intermediários – pode sofrer tanto a influência dos determinantes distais quanto a de atuarem em fatores próximos à doença⁴⁸(B)⁴⁶(D).

Os determinantes proximais, por sua vez, também podem sofrer a influência dos fatores que estão em nível hierárquico superior – os determinantes distais e intermediários – ou agirem diretamente na determinação da doença. No exemplo da asma, o determinante proximal pode ser uma infecção prévia à crise asmática⁴⁹(B)⁴⁶(D).

O clássico trabalho Bradford-Hill nos legou nove critérios para estabelecer uma relação de causalidade (Quadro 3)^{46,50}(D).

Quadro 3

Critérios de causalidade de Bradford-Hill

Critérios para Estabelecer uma Relação de Causa ↔ Efeito

Força da associação	↔	Consistência
Especificidade	↔	Sequência temporal
Efeito dose-resposta	↔	Plausibilidade biológica
Coerência	↔	Evidências experimentais
Analogia		

- 1º Força da associação e magnitude: quanto mais elevada for a medida de efeito encontrada, maior é a plausibilidade de que a relação seja causal.

O estudo de Malcon et al. demonstrou que a força da associação entre o adolescente que fuma e a presença de tabagismo no grupo de amigos foi da magnitude de 17 vezes; ou seja, adolescentes com três ou mais amigos que fumavam apresentavam maior risco de se tornarem fumantes do que aqueles sem amigos fumantes⁵¹(B).

- 2º Consistência: a associação também é observada em estudos realizados em outras populações ou utilizando diferentes metodologias? É possível que, simplesmente por chance, tenha sido encontrada determinada associação causal?

Se as associações encontradas foram consequência do acaso, os estudos realizados posteriormente não deverão detectar os mesmos resultados. Contudo, quando elas não ocorrem ao acaso, quase todos os estudos detectam determinado agente como um dos principais fatores associados à doença. Como exemplo clássico, a totalidade dos estudos detectou o fumo como o principal fator associado ao câncer de pulmão⁵²(B).

- 3º Especificidade: a exposição está especificamente associada a um tipo de doença, e não a vários tipos. A exposição à poeira contendo sílica cristalina livre e a formação de múltiplos nódulos fibrosos no pulmão são características da silicose pulmonar⁵³(B).
- 4º Temporalidade ou sequência cronológica: a causa precede o efeito? A

exposição ao fator de risco antecede o aparecimento da doença e é compatível com o respectivo período de incubação?

Nem sempre é fácil estabelecer a sequência cronológica nos estudos realizados quando o período de latência é longo entre a exposição e a doença^{52,54}(B).

A prevalência do tabagismo aumentou nos países desenvolvidos na primeira metade do século XX, todavia houve um lapso de várias décadas até que fosse possível detectar o aumento do número de mortes por câncer de pulmão^{54,55}(B)⁵⁶(C).

Nos EUA, o consumo médio diário de cigarros em adultos jovens aumentou de um, em 1910, para quatro, em 1930, e 10, em 1950, sendo que o aumento da mortalidade ocorreu após várias décadas⁵⁷(C).

Padrão similar vem ocorrendo na China, particularmente entre os homens, com um intervalo de tempo de 40 anos. O consumo médio diário de cigarros era um, em 1952, quatro, em 1972, atingindo 10, em 1992. As estimativas, portanto, são de que 100 milhões de homens chineses, hoje com idade entre 0 e 29 anos, morrerão pelo tabaco, o que implicará três milhões de mortes ao ano, quando esses homens atingirem idades mais avançadas⁵⁸(C).

- 5º Efeito dose-resposta: o aumento da exposição causa um aumento do efeito? Sendo positiva essa relação, há mais um indício do fator causal.

Como exemplo, o estudo de coorte prospectiva sobre mortalidade por câncer de pulmão e

fumo, entre médicos ingleses, teve um seguimento de 50 anos⁵⁴(B). As primeiras publicações dos autores já demonstravam o efeito dose-resposta do fumo na mortalidade por câncer de pulmão. Os resultados finais desse acompanhamento estão demonstrados na Tabela 1⁵⁴(B).

Tabela 1

Efeito dose-resposta, estudo sobre câncer de pulmão e tabaco⁵⁴(B)

Nº de cigarros fumados/dia	Aumento do risco de câncer de pulmão em fumantes em comparação a não-fumantes
1-14	↑ 7,5-8
15-24	↑ 14,9
≥25	↑ 25,4

- 6º Plausibilidade biológica: a associação é consistente com outros conhecimentos?

É preciso alguma coerência entre o conhecimento existente e os novos achados dos estudos científicos. A associação entre fumo passivo e câncer de pulmão é um dos exemplos da plausibilidade biológica⁵⁹(B).

Os agentes carcinogênicos do tabaco têm sido encontrados no sangue e na urina de indivíduos não-fumantes expostos ao fumo passivo. A associação entre o risco de câncer de pulmão em não-fumantes e o número de cigarros fumados e anos de exposição do fumante é diretamente proporcional (efeito dose-resposta)⁶⁰(D).

- 7º Coerência: os achados devem ser coerentes com tendências temporais, padrões geográficos, distribuição por sexo, estudos experimentais em animais, etc^{46,50}(D).

- 8º Evidências experimentais: alterações na exposição resultam em mudanças na incidência de doença.

Como exemplo, sabe-se que os alérgenos inalatórios (como a poeira) podem ser promotores, indutores ou desencadeantes da asma; portanto, o afastamento do paciente asmático desses alérgenos é capaz de alterar a hiperresponsividade das vias aéreas, a incidência da doença ou a precipitação da crise. A fumaça ambiental do tabaco se enquadra nessa definição, assim, a promoção de ambientes livres de tabaco está associada a evidência de redução das crises asmáticas⁶¹(B).

- 9º Analogia: o fato observado é análogo ao que se sabe sobre outra doença ou exposição?

Como exemplo, é bem reconhecido o fato de que a imunossupressão causa várias doenças; portanto, explica-se a forte associação entre AIDS e tuberculose, já que, em ambas, a imunidade está diminuída. O tratamento da infecção tuberculosa latente reduz o risco de tuberculose ativa em indivíduos soropositivos⁶²(A).

Os critérios de Bradford-Hill servem como um guia para determinar se existe uma determinada associação, contudo cabe destacar que raramente será possível comprovar todos os nove critérios para uma determinada associação^{46,50}(D). Entretanto, o relatório Consequências do Tabagismo para a Saúde, publicado em 2004, pelo “Surgeon General” (Departamento de Saúde dos EUA), concluiu que há evidência suficiente para inferir uma relação denexo causal entre tabagismo e os cânceres de pulmão, laringe, cavidade oral, faringe, esôfago, pâncreas, bexiga, rins, colo uterino e estômago, e leucemia mieloide aguda⁶³(C).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Os critérios de Bradford-Hill servem como um guia para determinar se existe uma determinada associação, contudo cabe destacar que raramente será possível comprovar todos os nove critérios para uma determinada associação. Entretanto, o relatório Consequências do Tabagismo para a Saúde, publicado em 2004, pelo “Surgeon General” (Departamento de Saúde dos EUA), concluiu que há evidência suficiente para inferir uma relação denexo causal entre tabagismo e os cânceres de pulmão, laringe, cavidade oral, faringe, esôfago, pâncreas, bexiga, rins, colo uterino e estômago, e leucemia mieloide aguda.

6. POR QUE OS DERIVADOS DO TABACO SÃO PREJUDICIAIS À SAÚDE?

O indivíduo consome tabaco para obter a nicotina, poderosa substância psicoativa que causa e mantém a dependência química, mas leva junto com ela uma enorme quantidade de substâncias nocivas à sua saúde, que varia de acordo com o tipo de derivado de tabaco e a forma de consumo²¹(D).

Todos os derivados do tabaco são nocivos à saúde, tanto na forma industrializada de cigarros, charutos, cachimbos e rapé, como na forma artesanal de narguilé, tabaco mascado ou fumo de corda com palha²¹(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Todos os derivados do tabaco são nocivos à saúde, tanto na forma industrializada de cigarros, charutos, cachimbos e rapé, como na forma artesanal de narguilé, tabaco mascado ou fumo de corda com palha.

7. QUAL É A COMPOSIÇÃO DA FUMAÇA DO TABACO?

O Quadro 4 apresenta as principais substâncias que compõem as fases particulada e gasosa da fumaça do tabaco⁶⁴(C).

A fumaça do tabaco é uma mistura de gases e partículas, totalizando mais de 4700 substâncias tóxicas, responsáveis por 55 doenças associadas ao consumo ativo do tabaco e outras doenças relacionadas à exposição passiva à fumaça ambiental do tabaco⁶⁴(C).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

A fumaça do tabaco é uma mistura de gases e partículas, totalizando mais de 4700 substâncias tóxicas, responsáveis por 55 doenças associadas ao consumo ativo do tabaco e outras doenças relacionadas à exposição passiva à fumaça ambiental do tabaco.

8. EXISTE NÍVEL SEGURO DE EXPOSIÇÃO AO FUMO DO TABACO?

Para sofrer de uma doença relacionada ao tabaco, tais como ataque cardíaco ou crise de asma induzida pelo fumo do tabaco, não é necessário que o indivíduo seja um fumante compulsivo, nem que tenha fumado por muito tempo.

Mesmo baixos níveis de exposição à fumaça do tabaco, como ocorre com o tabagismo passivo, causam aumento rápido e intenso da inflamação e disfunção na parede que reveste os vasos sanguíneos (endotélio), que são fatores que desencadeiam o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral.

Quadro 4

Composição das fases particulada e gasosa da fumaça do tabaco	
Fumaça do Cigarro	
Fase Particulada	Fase Gasosa
5%	95%
3.500 partículas	500 tipos de gases
Nicotina	Monóxido de carbono
Benzopireno	Benzeno
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (8 a 16 vezes maior na PTA)	Cianeto de hidrogênio
2-Naftilamina (BC)	Dióxido de carbono
Fenol	Óxidos de nitrogênio
Nitrosaminas (2-8 vezes maior na PTA)	Dióxido de enxofre
Metais pesados (Ni, Pb, Cr, etc.)	Amônia
Elementos radioativos (Polônio 210)	Formaldeído

PTA = poluição tabágica ambiental

Toda exposição ao fumo do tabaco, até mesmo o consumo de um cigarro ocasional ou exposição passiva à fumaça, é prejudicial à saúde^{58,63}(C).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Toda exposição ao fumo do tabaco, até mesmo o consumo de um cigarro ocasional ou exposição passiva à fumaça, é prejudicial à saúde.

9. COMO AS SUBSTÂNCIAS DA FUMAÇA DE TABACO AGEM NO CORPO?

A nicotina, responsável pela dependência química ao tabaco, é conduzida pela corrente sanguínea até o cérebro, enquanto as demais substâncias tóxicas do tabaco ou são eliminadas pela expiração, rins, pele e intestino, ou se acumulam nos tecidos e órgãos do corpo, inclusive no cérebro, como, por

exemplo, os metais pesados e alcaloides do alcatraz⁶⁵(B)⁶⁶(C)⁶⁷(D).

A nicotina é uma substância aditiva para os seres humanos porque uma porção da molécula da nicotina é similar à acetilcolina, um importante neurotransmissor⁶⁵(B).

O risco e a gravidade de muitas doenças causadas pela fumaça do tabaco estão diretamente relacionados com idade de início do tabagismo, duração e número de cigarros fumados diariamente. O simples fato de o indivíduo fumar já significa que tem uma doença, o tabagismo, e que está se expondo ao risco de contrair outras doenças evitáveis⁶⁸(D).

A exposição à fumaça do tabaco danifica a parede dos vasos sanguíneos (endotélio vascular) em todo o corpo e aumenta a probabilidade de formação de coágulos sanguíneos ou trombos. Esse dano pode causar ataques cardíacos,

derrame cerebral e, até mesmo, levar à morte súbita⁶⁹(B)⁶⁴(C).

As substâncias químicas do tabaco causam inflamação no delicado tecido que reveste os brônquios, levando a danos permanentes, ao reduzir a capacidade pulmonar para efetuar as trocas gasosas de modo eficiente, ocasionando a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que inclui enfisema pulmonar, bronquite crônica e doença obstrutiva das vias aéreas⁶⁸(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

A nicotina é a substância responsável pela dependência química ao tabaco. O risco e a gravidade das doenças causadas pela fumaça do tabaco se relacionam com idade de início do tabagismo, duração e número de cigarros fumados diariamente.

10. POR QUE O TABACO DIMINUI A RESISTÊNCIA DO CORPO?

O corpo humano produz leucócitos e linfócitos para se proteger desde agressões produzidas por substâncias tóxicas e agentes infecciosos, até de lesões causadas por doenças e pelo surgimento de células cancerosas, como as mais de 60 substâncias cancerígenas que estão presentes na fumaça do tabaco⁷⁰(D).

A contagem de células brancas se eleva se o indivíduo segue fumando, isso significa que o sistema imunológico de defesa está constantemente se esforçando para conter o processo inflamatório crônico e também na tentativa de reparar os danos celulares e no material genético causados pelo tabagismo,

que podem causar doenças em praticamente qualquer parte do organismo^{68,70}(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Os produtos químicos do fumo causam processo inflamatório crônico, comprometendo o sistema de defesa do organismo, levando ao surgimento de doenças como o câncer. O tabagismo pode causar doenças em vários órgãos e sistemas do corpo humano.

11. A FUMAÇA DE TABACO PODE PROVOCAR CÂNCER?

A fumaça do tabaco, por si só, é carcinogênica para os seres humanos. As substâncias químicas presentes na fumaça do tabaco causam, iniciam ou promovem o câncer. Elas afetam o código genético das células (DNA), o que leva ao desenvolvimento do câncer no pulmão, na laringe, na bexiga e em vários órgãos do corpo⁷¹(C).

A cada tragada, o fumante inala uma mistura tóxica com mais de sete mil substâncias, entre gases e partículas, incluindo 60 componentes, pelo menos, que causam câncer em vários órgãos e sistemas orgânicos, segundo estudos da respeitável Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC)⁷²(C).

As substâncias carcinogênicas presentes na fumaça do tabaco pertencem a diversas classes químicas, incluindo hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, n-nitrosaminas, nitrosaminas específicas derivadas da nicotina (NNK), aminas aromáticas, aldeídos, hidrocarbonetos orgânicos voláteis e metais pesados⁷³(B)⁷⁰(D).

Os indivíduos fumantes têm probabilidade 15 vezes maior de morrer por câncer de pulmão

do que os não-fumantes, ao longo da vida. O risco para desenvolver o câncer de pulmão é afetado pelo nível de consumo e pela duração do tabagismo⁷⁴(B)⁷⁵(D).

Os fumantes que começam a fumar em uma idade mais jovem apresentam maior risco de desenvolver câncer⁷⁶(D).

O tabagismo é responsável por 80% dos casos de câncer de pulmão. A incidência de câncer de pulmão ocasionado pelo tabagismo na população total é elevada, tanto entre os homens (87%), como entre as mulheres (84%)⁷⁷(D).

O tabagismo está associado a 38% das mortes por câncer em homens e a 23%, nas mulheres⁷⁸(D). O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer em homens e a segunda causa entre as mulheres⁷⁹(D).

Há variações internacionais nas taxas de incidência de câncer de pulmão e as tendências refletem, em grande parte, as diferenças na epidemia do tabaco. O tabagismo é o maior fator de risco para o câncer de pulmão, sendo responsável por 80% dos casos nos homens e, em 50%, nas mulheres, no mundo⁸⁰(B).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Há mais de 60 substâncias cancerígenas identificadas na fumaça do tabaco, que causam, iniciam ou promovem o câncer em vários órgãos, pois afetam o código genético das células (DNA). O câncer de pulmão, decorrente do fumo, é a primeira causa de mortes por câncer em homens e a segunda, entre as mulheres.

12. QUAIS SÃO OS TIPOS DE CÂNCERES PROVOCADOS PELO FUMO DO TABACO?

O tabagismo está associado ao câncer, com uma relação de causa e efeito no pulmão e vários órgãos e sistemas do organismo humano⁷⁴(B)^{68,70,75}(D).

Como já mencionado anteriormente, o relatório Consequências do Tabagismo para a Saúde, publicado em 2004, pelo “Surgeon General” (Departamento de Saúde dos EUA), concluiu que há evidência suficiente para inferir uma relação denexo causal entre tabagismo e os cânceres de pulmão, laringe, cavidade oral, faringe, esôfago, pâncreas, bexiga, rins, colo uterino, estômago e leucemia mieloide aguda⁶³(C).

Quadro 5

Cânceres causados pelo tabaco por órgão-alvo

Órgãos-alvo dos principais cânceres relacionados ao tabaco

Câncer da cavidade oral	Câncer de vesícula biliar	Câncer de útero	Câncer colorretal
Câncer de faringe	Câncer de bexiga	Leucemia mieloide aguda	
Câncer de laringe	Câncer de rim	Câncer de esôfago	
Câncer de brônquios e pulmão	Câncer do colo de útero	Câncer de estômago	

Estudos recentes têm documentado evidências de que o tabagismo pode aumentar o risco de câncer colorretal e de vesícula biliar^{81(B)}^{82(D)}.

O Quadro 5 apresenta os tipos de cânceres com associação causal bem estabelecida com o fumo de tabaco^{63(C)}^{88(D)}.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

O tabagismo está associado com o câncer, com uma relação de causa e efeito, atingindo os pulmões e vários órgãos e sistemas do organismo humano.

13. QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS DA ASSOCIAÇÃO DE CÂNCER E TABACO?

O tabaco contém mais de 60 substâncias classificadas como carcinogênicas, segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC)^{72(C)}^{83(D)}.

Os mecanismos pelos quais a exposição cumulativa a essas substâncias presentes na fumaça do tabaco gera o câncer estão bastante estudados e documentados^{63,71(C)}.

O risco de câncer aumenta rapidamente de acordo com idade mais precoce de início

do tabagismo, quantidade de cigarros e número de anos que a pessoa fuma. O risco também aumenta com a idade do fumante^{84(B)}.

O tabaco, além de ser fator de risco para o câncer, também é um importante fator dificultador para o tratamento e o controle das neoplasias em geral (Quadro 6)^{71(C)}.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

O risco de câncer aumenta de acordo com a idade mais precoce de início do tabagismo, quantidade de cigarros e número de anos que a pessoa fuma. O tabaco, além de ser fator de risco para o câncer, também é um importante fator que dificulta o tratamento e o controle das neoplasias em geral.

14. QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS DO CÂNCER ASSOCIADO AO TABAGISMO PASSIVO?

O risco de câncer de pulmão pela exposição ao tabagismo passivo é 20% a 30% maior para as pessoas que convivem com um fumante, quando comparados a indivíduos não expostos^{71(C)}.

Quadro 6

Mecanismos envolvidos com a associação do câncer e o tabaco

Doença / Condição clínica

Mecanismos

Câncer de pulmão

- Associação com a oncogênese
- Associação com a progressão tumoral
- Associação com metástases para outros sítios

Cânceres em outros sítios

- Associação com câncer em trato gastrointestinal, pâncreas, rins, bexiga e leucemia mieloide
- Associação com a oncogênese
- Associação com a progressão tumoral
- Associação com metástases para outros sítios

A exposição à poluição tabágica ambiental (PTA) está associada com o desenvolvimento de câncer de pulmão nas mulheres. A mortalidade nas esposas não-fumantes, cujos maridos são consumidores de 20 cigarros/dia, foi de 15,5 por 100 mil mulheres, quase o dobro da apurada entre esposas de não-fumantes, que foi de 8,7 por 100 mil mulheres⁶⁰(D).

Estudo multicêntrico observou que o uso de tabaco pelo marido estava associado a 30% de aumento de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão na esposa. O risco de câncer de pulmão eleva-se em proporção diretamente relacionada ao aumento da carga tabágica (índice maços-ano) da exposição à fumaça ambiental do tabaco pela esposa⁸⁵(B).

O aumento de risco das mulheres já expostas à PTA durante a vida adulta foi de 24% em domicílio, 39% no local de trabalho e de 50% nos contextos sociais. Quando foram considerados em conjunto os diversos ambientes onde havia exposição à PTA, a elevação do risco de câncer de pulmão estava diretamente relacionada ao aumento da duração da exposição⁸⁵(B).

No Brasil, morrem 72 pessoas acima de 35 anos, ao ano, com câncer de pulmão decorrente de exposição à fumaça do tabaco somente no ambiente domiciliar^{86,87}(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Os indivíduos expostos à fumaça ambiental do tabaco e que nunca fumaram apresentam um risco 20% a 30% maior de contraírem câncer de pulmão, quando comparados a indivíduos não expostos.

15. O QUE ACONTECE QUANDO O INDIVÍDUO TEM CÂNCER E FUMA?

O tabagismo diminui a capacidade do organismo em combater o câncer⁷¹(C).

Em todos os cânceres, mesmo naqueles que não estão associados diretamente com a exposição ou o consumo de tabaco, o tabagismo pode reduzir os benefícios da quimioterapia e outros tratamentos de câncer⁷¹(C).

A exposição à fumaça do tabaco pode favorecer o crescimento do tumor⁷¹(C).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar reduz a capacidade do organismo em combater o câncer, interferindo especialmente na cicatrização cirúrgica e na quimioterapia.

16. QUAL É O RISCO DE CÂNCER SE O INDIVÍDUO DEIXA DE FUMAR?

As pessoas que param de fumar, mesmo em idade avançada, reduzem o risco de desenvolver câncer de pulmão e outras doenças relacionadas ao tabaco⁵⁴(B).

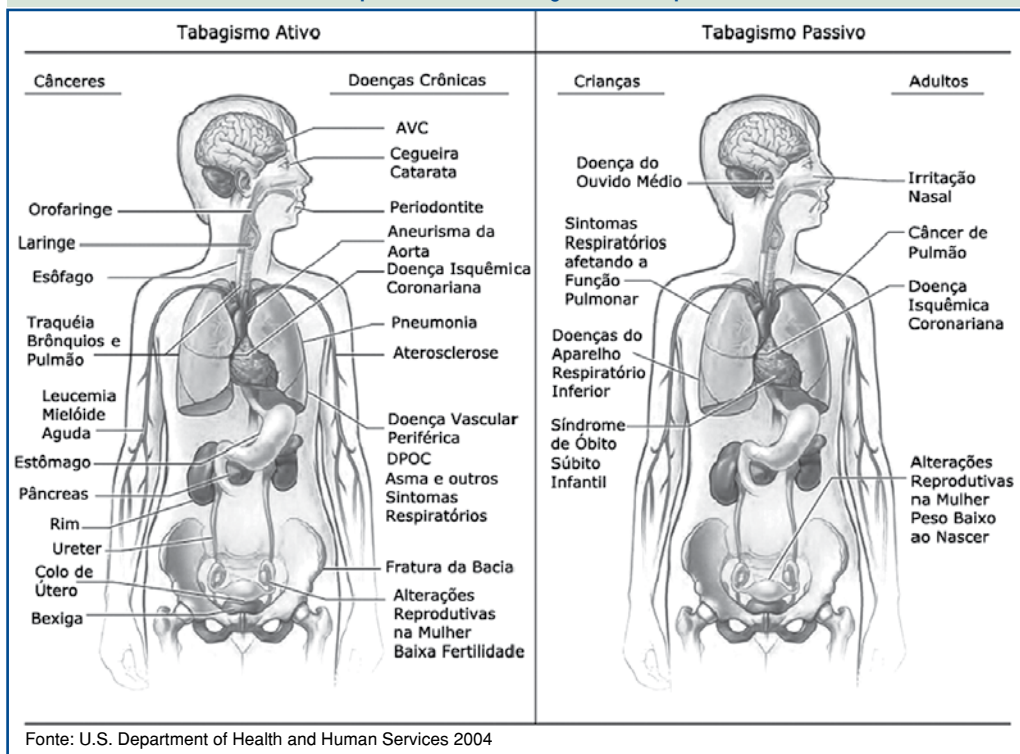
A cessação é a medida mais efetiva para prevenir o câncer de pulmão e outras doenças relacionadas ao tabaco. Quando a pessoa para de fumar, o risco de câncer diminui. Após 10 anos em abstinência, o risco de câncer é cerca de 1/3 a 1/2 daquele de um fumante⁵⁴(B)⁸⁸(C).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Quando a pessoa para de fumar, o risco de câncer diminui.

Figura 1

Efeitos para a saúde do tabagismo ativo e passivo



17. FUMAR PODE CAUSAR OU AGRAVAR DOENÇAS SISTÊMICAS?

O tabaco tanto pode ser um fator de risco para a ocorrência de uma doença, como pode ser um fator dificultador para o tratamento, ou ainda agravante para o controle de uma doença que o indivíduo fumante já seja portador^{71(C)}^{68(D)}.

Fumar está associado à ocorrência de 55 doenças em diferentes órgãos e sistemas do corpo (Figura 1)^{63,71(C)}.

SÍNTESE DE EVIDÊNCIA

Fumar está associado à ocorrência de 55 doenças em diferentes órgãos e sistemas do corpo.

18. QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS ASSOCIADAS AO TABACO?

As substâncias tóxicas presentes na fumaça do tabaco produzem danos aos brônquios e aos alvéolos pulmonares. O tabaco é o principal fator para a DPOC, gerando tanto a inflamação crônica das

vias aéreas (bronquite tabágica) como a doença degenerativa dos alvéolos (enfisema pulmonar)⁷¹(C).

A asma brônquica pode ser induzida pela exposição à PTA, especialmente na infância⁸⁹(B). A exposição à PTA está associada a aumento da gravidade das crises de asma na infância, sendo considerado um fator de desenvolvimento da asma na criança⁹⁰(B).

Em revisão sistemática, maior probabilidade para a ocorrência de chiados foi observada no tabagismo materno pós-natal (1,70) e, para o desenvolvimento de asma foi observado no tabagismo materno pré-natal (1,85)⁹¹(B).

A exposição à PTA está associada com infecção e doença por tuberculose pulmonar (TB), sendo o tabagismo um fator de aumento do risco para a TB⁹²(B).

O tabagismo é o principal fator de risco para a histiocitose X. A incidência do tabagismo é muito elevada nos pacientes com histiocitose X. Fumar agrava a morbidade e aumenta o risco de morte. A cessação do tabagismo, com frequên-

cia, leva à estabilização da doença e, em alguns casos, resulta em sua regressão⁹³(B).

O tabagismo é o fator de risco mais associado com a fibrose pulmonar idiopática (FPI). A prevalência de fumantes na FPI varia de 43% a 83%⁹⁴(D). Fumar aumenta em mais de 2 vezes o risco para o desenvolvimento da FPI. O prognóstico das doenças intersticiais pulmonares é mais grave e reservado se o indivíduo é fumante, pois a fumaça do tabaco ajuda a manter o processo inflamatório⁹⁵(B).

O Quadro 7 apresenta um sumário dos mecanismos que envolvem a ação do tabaco em relação às principais doenças respiratórias.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar é a principal causa de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e câncer de pulmão. A exposição à fumaça do tabaco pode induzir e agravar a asma brônquica, principalmente na infância. Fumar é um fator de risco para a tuberculose pulmonar e o principal fator de risco para a histiocitose X.

Quadro 7

Mecanismos envolvidos com a associação das doenças respiratórias e o tabaco

Doença / Condição clínica	Mecanismos
DPOC	<ul style="list-style-type: none">• Associação com o desenvolvimento da doença• Associação com o declínio acentuado do VEF₁
Asma	<ul style="list-style-type: none">• Piora dos sintomas da doença• Redução da resposta ao tratamento• Aumento da gravidade e frequência das crises
Doenças intersticiais pulmonares	<ul style="list-style-type: none">• Associação com histiocitose X, fibrose pulmonar idiopática, bronquiolite e pneumonite descamativa• Manutenção do processo inflamatório do parênquima pulmonar
Tuberculose pulmonar	<ul style="list-style-type: none">• Associação com tuberculose infecção e tuberculose doença• Aumento da gravidade da doença

19. QUAL É A RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E O TABACO?

A DPOC é uma doença inflamatória com componentes pulmonares e sistêmicos, e é predominantemente observada em pacientes com história de tabagismo. A DPOC tem um enorme impacto na saúde global⁹⁶(D). Os sintomas principais são dispneia, tosse crônica e chiados, que progridem ao longo dos anos e podem levar a insuficiência cardiorrespiratória⁹⁷(D).

A DPOC, embora seja uma condição irreversível, é uma doença crônica tratável e modificável. Seu tratamento requer uso contínuo de drogas, fisioterapia e oxigenioterapia. Cirurgia e transplante de pulmão podem ser requeridos nos estágios mais avançados da doença⁹⁷(D).

Em 1984, o relatório do “Surgeon General”, do Departamento de Saúde dos EUA, concluiu que 80% a 90% da morbidade da DPOC são atribuíveis ao consumo de cigarros⁹⁸(C)⁹⁹(D).

O risco da DPOC em fumantes é dose-relacionada; há relação direta entre o tabagismo e o declínio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁)^{100,101}(B).

Estudo de revisão sistemática encontrou risco relativo de 2,89 para DPOC nos fumantes correntes, sendo 2,69 para bronquite crônica (BC) e 4,51 para enfisema pulmonar (EP). O risco relativo para DPOC encontrado nos ex-fumantes foi de 2,35, sendo 1,63 para BC e 3,52 para o EP¹⁰²(B).

A relação causal entre o tabagismo e a DPOC é forte e consistente, há evidências de dose resposta, com aumento do risco para o desenvolvimento da DPOC em razão direta com a quantidade de cigar-

ros fumados e a carga tabágica. O risco de DPOC se reduz com o tabagismo tardio e com o aumento da duração da abstinência (cessação)¹⁰²(B). O risco absoluto para desenvolver DPOC entre os fumantes correntes é de, pelo menos, 25%¹⁰³(B).

Em torno de 15% dos indivíduos que fumam um maço/dia e 25% daqueles que fumam mais de um maço/dia desenvolvem a DPOC; 85% dos diagnósticos da DPOC têm origem tabágica¹⁰⁴(D). O estudo PLATINO encontrou prevalência de 15,8% da DPOC no Brasil¹⁰⁵(B).

A idade de início do tabagismo, a carga tabágica total em anos e o estado atual de fumante são os fatores preditores da mortalidade por DPOC. Nem todos os fumantes desenvolvem significativo quadro clínico de DPOC, o que sugere que fatores genéticos possam modificar os riscos individuais¹⁰⁶(B). Cerca de metade das pessoas com DPOC terá uma expectativa de morrer dentro dos primeiros 10 anos após o diagnóstico⁶⁸(D).

A exposição ao fumo passivo também pode contribuir para o surgimento de sintomas respiratórios e para o desenvolvimento da DPOC, por aumentar a carga total de partículas e gases tóxicos inalados¹⁰⁷⁻¹⁰⁹(B).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

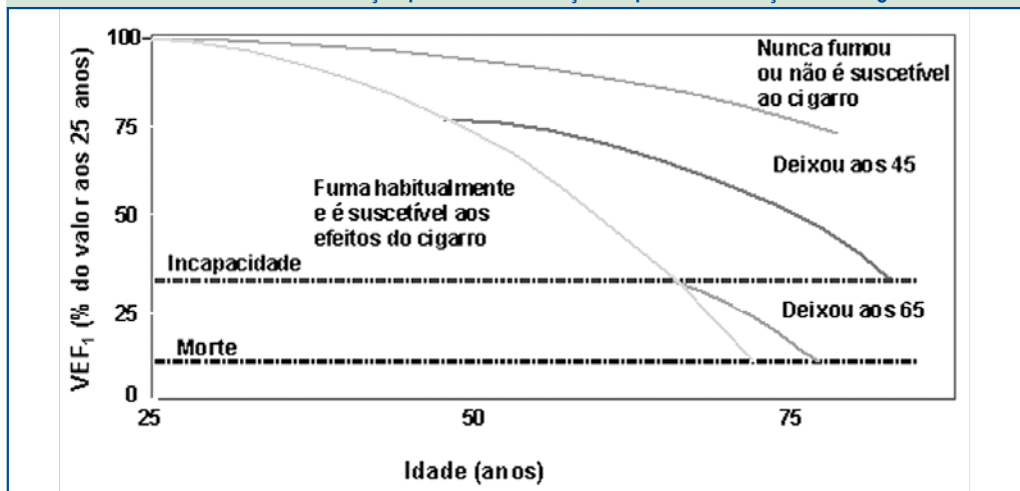
O risco de o fumante desenvolver DPOC está diretamente relacionado com a quantidade de cigarros fumados e a carga tabágica durante a vida.

20. PARAR DE FUMAR IMPEDE A PROGRESSÃO DA QUEDA DA FUNÇÃO PULMONAR?

A cessação do tabagismo é a primeira e mais importante intervenção médica nos fumantes

Figura 2

Velocidade de declínio da função pulmonar em relação à época da cessação do tabagismo



com obstrução das vias aéreas. Parar de fumar é benéfico para a função pulmonar dos fumantes, mesmo para aqueles que já têm o diagnóstico da DPOC, pois ela reduz a curva de declínio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). A cessação do tabagismo impacta na história natural da DPOC¹¹⁰(B)¹⁰⁴(D). A Figura 2 demonstra a redução da queda do VEF_1 com a cessação do tabagismo¹⁰⁴(D).

A cessação do tabagismo tem demonstrado que desacelera a progressão da DPOC e reduz a mortalidade¹¹¹(B). Parar de fumar está associado a significativa redução das exacerbações da DPOC¹¹²(B).

Há evidências de que, mesmo em fumantes com DPOC grave, a cessação do tabagismo reduz o ritmo acelerado de declínio da função

pulmonar e aumenta a sobrevida em comparação ao fumo continuado¹¹³(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Parar de fumar é benéfico para a função pulmonar dos fumantes. Há evidências de que, mesmo em fumantes com DPOC grave, a cessação do tabagismo reduz o ritmo acelerado de declínio da função pulmonar, melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevida.

21. FUMAR AGRAVA OUTRAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS?

O tabaco é um fator de agravamento para asma brônquica, tuberculose pulmonar e outras infecções respiratórias. Há evidência de melhor prognóstico de várias doenças res-

Quadro 8

Doenças respiratórias com melhor prognóstico após a cessação

Doenças respiratórias

Alveolite fibrosante criptogênica	Asbestose
Bronquiolite associada às doenças intersticiais	Silicose
Doenças intersticiais associadas às collagenoses	Histicitose X
Pneumonia intersticial descamativa	

piratórias após a cessação tabágica (Quadro 8)⁶³(C)⁶⁸(D).

As pneumoconioses, tais como a silicose e a asbestose, também têm seus cursos clínicos agravados na presença do tabaco⁶⁸(D).

O fumante exposto às fibras de asbesto (amianto) tem risco aumentado para desenvolver câncer de pulmão¹¹⁴(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

O tabagismo é um fator de piora para os portadores de asma brônquica, tuberculose pulmonar e outras infecções respiratórias. As pneumoconioses,

tais como a silicose e a asbestose, também têm seus cursos clínicos agravados na presença do tabaco.

22. QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS DE ASSOCIAÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E TABACO?

As doenças cardiovasculares (DCV) se referem às condições que afetam a estrutura e a função cardíaca (Quadro 9). A doença isquêmica coronariana é a mais comum DCV e a que leva a maior risco de eventos agudos e morte¹¹⁵(B).

A fumaça do tabaco contém diversas substâncias químicas que contribuem para o enrijecimento das artérias (aterosclerose), o que

Quadro 9

Mecanismos envolvidos na associação das doenças cardiocirculatórias e o tabagismo

Doença / Condição clínica	Mecanismos
Doenças cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none">• Associação com doença arterial coronariana• Associação com aterosclerose• Associação com aneurismas arteriais• Associação com doença arterial coronariana
Doenças vasculares periféricas	<ul style="list-style-type: none">• Vasculopatias periféricas• Tromboangiíte obliterante (Doença de Buerger)

dificulta o trabalho do coração, favorecendo os ataques cardíacos¹¹⁶(D).

A nicotina, o monóxido de carbono e os gases oxidantes presentes na fumaça do tabaco são os principais agentes envolvidos com a agressão às paredes dos vasos sanguíneos (endotélio vascular), gerando as DCV. Além destes, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e outros produtos da combustão do tabaco também contribuem para a lesão do endotélio vascular⁶⁷(D).

Os mecanismos de lesão vascular induzida pelo tabaco na aterosclerose são estado de hipercoagulabilidade, redução da oferta de oxigênio devido ao monóxido de carbono, vasoconstrição coronariana e efeitos hemodinâmicos da nicotina¹¹⁷(A).

Há evidências epidemiológicas consistentes que associam o tabagismo ao aumento da morbidade e da mortalidade cardiovascular, sendo um dos principais fatores de risco para doença isquêmica coronariana¹¹⁸(A)⁶⁴(C).

O tabaco está associado ao aumento do risco de morte súbita, infarto agudo do miocárdio, angina de peito, doença vascular periférica e acidente vascular encefálico^{115,118}(A)⁶⁴(C).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

O tabaco está associado ao aumento do risco de morte súbita, infarto agudo do miocárdio, angina de peito, doença vascular periférica e acidente vascular encefálico.

23. QUAL É A RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA ISQUÊMICA CORONARIANA E O TABACO?

O risco de doença isquêmica coronariana aumenta com ambos, o tempo que se fuma em anos e o número de cigarros fumados por dia^{119,120}(B).

Existe risco de doença isquêmica coronariana em todos os níveis de consumo de cigarro, mesmo para os fumantes que consomem menos de cinco cigarros ao dia^{117,118}(A).

A mortalidade por doença isquêmica coronariana aumenta em razão direta com o aumento do número de cigarros fumados por dia¹¹⁹(B).

A razão de chance para o infarto agudo do miocárdio é 3 vezes maior em fumantes quando comparados aos não-fumantes. O risco para ter um infarto agudo do miocárdio é aumentado em 9 vezes nos indivíduos que fumam mais de 40 cigarros/dia^{121,122}(B).

Os fumantes apresentam risco 4 vezes maior de ter morte súbita do que os não-fumantes¹²³(B).

A promoção de políticas de ambientes livres de tabaco, em um período de 18 meses após a implementação, levou a um declínio de 33% na incidência de infarto agudo do miocárdio e de 17% de redução na incidência de morte súbita quando comparado ao período anterior em que se podia fumar em ambientes fechados¹²⁴(B).

As doenças isquêmicas coronarianas estão incluídas no grupo das DCV, que são a principal causa de morte no Brasil e no mundo¹²⁵(C).

A exposição à fumaça ambiental do tabaco aumenta o risco de doenças isquêmicas coronarianas fatais e não-fatais em não-fumantes entre 25% e 30%¹²⁶(B)^{127,128}(D).

As doenças isquêmicas coronarianas foram responsáveis por 1.224 mortes atribuídas à exposição à fumaça ambiental do tabaco no ambiente domiciliar, em pessoas não-fumantes, acima de 35 anos, no Brasil^{86,87}(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar aumenta o risco de doença isquêmica coronariana, a causa mais frequente de DCV. Há risco de doença isquêmica coronariana mesmo para quem consome menos de 5 cigarros/dia.

24. QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS DA ASSOCIAÇÃO DE DOENÇAS VASCULARES PERIFÉRICAS E TABACO?

Fumar aumenta o risco de desenvolvimento de doenças vasculares periféricas. O fumo causa estreitamento das artérias periféricas, dificultando o fluxo sanguíneo, o que leva a aumento do risco dos fumantes desenvolverem doenças vasculares periféricas¹²⁹(D).

O tabagismo está relacionado ao início, manutenção, progressão e recorrência da tromboangiíte obliterante (doença de Buerger). Essa doença se manifesta, na maioria das vezes, em indivíduos que fumam grandes quantidades de cigarro durante longo tempo, embora já tenha sido descrita em fumantes de charuto, de maconha e de tabaco mascado¹³⁰(B)¹²⁹(D). Os pacientes com doença de Buerger que fumam há mais de 20 anos apresentam maior risco de sofrerem amputação dos membros¹³⁰(B).

O efeito da exposição à fumaça do tabaco no desenvolvimento de aneurismas de aorta abdominal pode persistir por longos períodos, a despeito da cessação do tabagismo¹³¹(B). O tabagismo é o mais importante preditor do

aneurisma de aorta na população geral, com risco atribuível acima de 47%¹³²(B).

O tabagismo é um dos principais fatores de risco para o tromboembolismo venoso (TEV), doença que engloba a trombose venosa profunda e a tromboembolia pulmonar. O risco de TEV é 1,5 vezes maior para os fumantes de mais de 20 cigarros/dia quando comparados aos não-fumantes. O risco de TEV é 24% maior nos homens quando comparado ao risco nas mulheres¹³³(B).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

O fumo aumenta o risco de desenvolvimento de doenças vasculares periféricas, de aneurisma de aorta abdominal e do tromboembolismo venoso, devido à agressão à parede dos vasos e ao estreitamento das artérias, o que dificulta a circulação do sangue. Fumar é causa da tromboangiíte obliterante (doença de Buerger), que leva à amputação dos membros.

25. PARAR DE FUMAR REDUZ O RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES?

Parar de fumar é a medida mais efetiva para evitar o desenvolvimento de doença cardíaca e de outras doenças relacionadas ao tabaco¹¹⁷(A)^{119,123,126}(B).

Oferecer o tratamento para a cessação do tabagismo é fundamental para prevenir as doenças cardiovasculares¹³⁴(A). O risco de um evento cardíaco agudo é reduzido pela metade após um ano de cessação do tabagismo e se iguala ao da população não-fumante após 15 anos sem fumar¹³⁴(A).

O paciente que deixa de fumar após cirurgia coronariana reduz o risco de hospitalização por doença

cardíaca. Em pacientes coronariopatas, a cessação do tabagismo está associada a redução de 36% no risco de mortalidade por todas as causas¹³⁵(D).

O único tratamento eficaz para evitar a progressão da tromboangite obliterante é parar de fumar¹²⁹(D). As taxas de abstinência contínua entre os pacientes com tromboangite obliterante são usualmente baixas, todavia a cessação do tabagismo melhora os sintomas e reduz o risco de amputação ao longo da vida¹³⁶(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

A cessação do tabagismo é componente chave para a prevenção, primária e secundária, das doenças cardiovasculares. O único tratamento eficaz para evitar a progressão da tromboangite obliterante é parar de fumar.

26. QUAIS SÃO AS DOENÇAS CEREBROVASCULARES ASSOCIADAS AO TABACO?

O acidente vascular encefálico é gerado por isquemia ou hemorragia (derrame) de um vaso sanguíneo no cérebro. Os sintomas se manifestam de forma súbita e podem levar a graves incapacidades¹³⁷(B).

O tabagismo é a principal causa de acidente vascular encefálico. Fumar está associado ao aumento do risco de morte súbita e acidente vascular encefálico^{137,138}(B).

O risco de acidente vascular encefálico é cerca de 2 a 4 vezes maior entre os fumantes do que entre os não-fumantes. Esse risco aumenta com a quantidade de cigarros fumados ao dia¹³⁷(B).

O acidente vascular encefálico está incluído no grupo das principais causas de morte no Brasil (doenças cardiocirculatórias)¹²⁵(C).

Os fumantes que sobreviveram a um episódio de acidente vascular encefálico e não param de fumar têm elevado risco de morte por subsequente acidente vascular encefálico. Esse risco é mais do que o dobro em relação aos que deixaram de fumar ou que nunca fumaram¹³⁹(B).

Há evidências de forte associação, consistente e dose-dependente, entre a exposição à fumaça ambiental do tabaco e o risco de acidente vascular encefálico. O risco é de 16% para exposição de até 5 cigarros/dia e de 56% para exposição superior a 40 cigarros/dia. Não existe limite seguro de exposição à fumaça do tabaco com relação ao risco de acidente vascular encefálico para o não-fumante¹⁴⁰(D).

No Brasil, estima-se que morram, por ano, 1.359 pessoas não-fumantes, acima de 35 anos de idade, por acidente vascular encefálico devido à exposição à fumaça ambiental do tabaco^{86,87}(D).

O risco médio encontrado do tabagismo como fator para o desenvolvimento da doença de Alzheimer nos estudos de coorte foi de 72%. Os dados disponíveis indicam que o tabagismo é um fator de risco significativo para a doença de Alzheimer¹⁴¹(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar é a principal causa de acidente vascular encefálico. O tabaco está associado ao aumento do risco de morte súbita e acidente vascular encefálico.

27. PARAR DE FUMAR REDUZ O RISCO DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES?

A cessação do tabagismo resulta em considerável redução no risco de acidente vascular encefálico em todas as faixas etárias, etnia e sexo. O risco relativo de acidente vascular encefálico em fumantes comparado ao de não-fumantes foi 2,6 vezes maior, e quando comparado ao de ex-fumantes foi de 1,3 vezes maior¹⁴²(B).

O risco de acidente vascular encefálico, isquêmico ou hemorrágico, para os ex-fumantes se dissipa entre 2 e 4 anos após a cessação, independentemente da quantidade fumada, idade da iniciação ou presença de outros fatores de risco¹⁴²(B)^{88,143}(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Quando a pessoa deixa de fumar, o risco de acidente vascular encefálico diminui rapidamente.

28. QUAIS SÃO AS DOENÇAS DO APARELHO DIGESTIVO ASSOCIADAS AO TABACO?

O tabagismo é um fator de risco para o desenvolvimento de úlcera péptica, doença de Crohn e doenças hepáticas¹⁴⁴(B). O Quadro 10 sumariza as principais doenças do aparelho gastrointestinal associadas ao consumo do tabaco.

Fumar aumenta em até 4 vezes o risco de desenvolvimento de úlcera péptica. O fumo e o *H. pylori* são os principais fatores de risco para úlcera péptica¹⁴⁴(B).

O tabagismo ativo é um fator de risco para a doença de Crohn. Fumar duplica o risco de doença de Crohn entre os fumantes, quando comparados aos não-fumantes. O risco de doença de Crohn está também aumentado em 1,83 entre os ex-fumantes, quando comparados aos não-fumantes¹⁴⁵(D).

O tabagismo passivo é prejudicial para a evolução dos pacientes com doença de Crohn. A

Quadro 10

Mecanismos envolvidos na associação das doenças do aparelho digestivo e o tabagismo

Doença / Condição clínica	Mecanismos
Doenças hepáticas	<ul style="list-style-type: none">• Associação com cirrose biliar primária• Associação na evolução da fibrose hepática• Diminuição da resposta ao tratamento
Doença de Crohn	<ul style="list-style-type: none">• Aumenta a susceptibilidade e gravidade• Menor resposta ao tratamento• Recorrência após intervenção cirúrgica• Aumento do risco de mortalidade
Úlcera péptica	<ul style="list-style-type: none">• Desequilíbrio entre os fatores de proteção e de agressão• Associação no desenvolvimento, manutenção e recidiva da úlcera

exposição à fumaça ambiental do tabaco é um fator de risco para a doença de Crohn¹⁴⁶(B).

O tabagismo é um fator de risco independente para fibrose hepática na cirrose biliar primária. Cada maço/ano de aumento da intensidade do tabagismo se associa a 5% de aumento da progressão da fibrose hepática¹⁴⁷(B).

O tabagismo pode impactar a gravidade da doença hepática autoimune, podendo progredir a doença para fibrose¹⁴⁸(D).

Estudo de metanálise demonstrou que há efeito sinérgico entre tabagismo e infecção pelo HBV e, também, pelo HCV. Os portadores crônicos do HBV ou HCV devem ser orientados a cessarem o tabagismo¹⁴⁹(B).

O risco para o desenvolvimento de câncer de fígado está aumentado em 51% entre os fumantes e, em 12%, entre os ex-fumantes, quando comparado ao risco para os não-fumantes. Esse aumento do risco de câncer de fígado entre os fumantes é consistente com as observações de diversos estudos, nos extratos sociais e em diferentes regiões do mundo¹⁵⁰(B).

Os fumantes têm risco 45% maior para o desenvolvimento de câncer de vesícula biliar quando comparados aos não-fumantes. Esse risco adicional encontrado foi um fator independente do consumo de álcool e histórico de cálculos biliares⁸¹(B).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar é um importante fator de risco para o desenvolvimento de úlcera péptica, doença de Crohn e doenças hepáticas.

29. QUAIS SÃO AS DOENÇAS DOS ÓRGÃOS DOS SENTIDOS ASSOCIADAS AO TABACO?

Evidências científicas sugerem que o tabagismo aumenta em 3 vezes o risco de desenvolvimento de catarata nuclear incidente. Há também evidência de dose-resposta, relação temporal com a exposição e reversibilidade do efeito após a cessação do tabagismo. A associação preenche os critérios estabelecidos para a causalidade¹⁵¹(D).

Revisão sistemática demonstrou que há forte evidência de associação causal entre tabagismo e desenvolvimento de doença de Graves associada a proptose ocular, também conhecida como doença tireoide olho (TED). Os fumantes correntes são mais propensos a ter progressão da doença ou pior desfecho do tratamento. Aos pacientes fumantes com doença de Graves ou TED deve ser oferecido um apoio eficaz para cessação do tabagismo¹⁵²(D).

A exposição à fumaça ambiental do tabaco (FAT) está associada ao desenvolvimento de rinosinusite crônica em não-fumantes. Há forte e independente relação de dose-resposta entre a ocorrência de rinosinusite crônica e a exposição à FAT¹⁵³(B).

O tabagismo passivo está associado à elevação dos limiares tonais e ao aumento da prevalência da perda auditiva em baixas frequências. Isso está diretamente relacionado ao nível de exposição à FAT, e a maioria dos indivíduos afetados não tem conhecimento da perda de audição. A exposição à FAT dobra as chances de perda auditiva em adolescentes¹⁵⁴(B).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar aumenta o risco de catarata nuclear incidente, com evidências de dose-resposta.

A cessação do tabagismo leva à reversão do efeito. Fumar está relacionado com o desenvolvimento de doença de Graves associada à proptose ocular.

30. QUAIS SÃO AS DOENÇAS ENDÓCRINAS E DO METABOLISMO ASSOCIADAS AO TABACO?

O tabagismo é um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus, doença de Graves, hipertiroidismo e osteoporose⁶³(C). O Quadro 11 sumariza as principais doenças do aparelho gastrointestinal associadas ao consumo do tabaco.

O tabagismo ativo é um elevado fator de risco (1,44) para o desenvolvimento do diabetes tipo

2, com dose-resposta relacionada à quantidade de cigarros fumados¹⁵⁵(B).

O tabagismo aumenta o risco de incidência e mortalidade relacionada ao diabetes¹⁵⁶(B). Os diabéticos fumantes apresentam elevada probabilidade de morte em razão do alto risco para DCV causada pelo tabagismo¹⁵⁷(D).

O tabagismo está associado a maior incidência de hipertiroidismo. A cessação do tabagismo parece ter efeitos reversíveis sobre a função da tireoide¹⁵⁸(B). O tabaco é um fator de risco para a doença de Graves em mulheres¹⁵⁹(B).

Quadro 11

Mecanismos envolvidos na associação das doenças endócrinas e o tabagismo

Doença / Condição clínica	Mecanismos
Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none">• Aumenta o risco de desenvolvimento do diabetes mellitus• Aumenta o risco de complicações micro e macroangiopáticas
Doenças da tireoide	<ul style="list-style-type: none">• Capacidade de redução dos níveis de TSH• Fator de risco para doença de Graves
Osteoporose	<ul style="list-style-type: none">• Aumento da perda óssea em mulheres, principalmente na fase pós-menopausa• Ação tóxica do tabagismo na célula óssea: redução da absorção do cálcio, hipercortisolismo

Quadro 12

Mecanismos envolvidos na associação da AIDS e do tabagismo

Doença / Condição clínica	Mecanismos
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)	<ul style="list-style-type: none">• Aumenta o risco de eventos cardiovasculares fatais• Reduz as defesas respiratórias, aumenta o risco para infecções, DPOC e câncer de pulmão• Fumar durante a gravidez triplica o risco de transmissão para o feto• Aumenta as taxas de depressão (22%-45%) e de doença neurológica• Aumento de outras dependências químicas

A tireoidite de Hashimoto e a disfunção pós-parto da tireoide estão associadas ao tabagismo, segundo estudo de metanálise¹⁶⁰(B).

A cessação do tabagismo está associada a menor risco de doença de Graves. Fumar aumenta o risco de oftalmopatia, além dos riscos associados à própria doença de Graves. Parar de fumar leva a uma redução na morbidade da doença de Graves, especialmente entre as mulheres¹⁶⁰(B).

O tabagismo é um dos principais fatores causais da osteoporose nas mulheres¹⁶¹(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar é um fator de risco para diabetes mellitus, hipertireoidismo e osteoporose. O tabagismo é um fator de risco para o desenvolvimento de doença de Graves nas mulheres.

31. QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE AIDS E TABAGISMO?

O tabagismo tem maior prevalência na população soropositiva (HIV+) e representa pior prognóstico para o tratamento e a evolução da doença¹⁶²(B). O Quadro 12 sumariza os principais mecanismos relacionados ao tabagismo e à AIDS.

O tabagismo contribui para a morbidade e a mortalidade na população infectada pelo HIV. Os serviços de saúde devem integrar os programas de cessação do tabagismo aos cuidados de rotina aos pacientes soropositivos¹⁶²(B).

As taxas de prevalência do tabagismo na população HIV+ são 2 a 3 vezes mais elevadas do que na população geral¹⁶³(B).

As doenças relacionadas ao tabaco afetam de modo significativo as pessoas infectadas com HIV. O câncer de pulmão e outras neoplasias são importantes causas de morte entre as pessoas soropositivas^{162,164}(B).

As mulheres fumantes HIV+ apresentam pior resposta viral e imunológica, com maior risco de progressão da doença, chegando a 53% o aumento de risco de morte em cinco anos de acompanhamento. Fumar durante a gravidez triplica o risco de transmissão do HIV para o feto¹⁶²(B)¹⁶⁵(D).

Nos pacientes fumantes HIV+ medicados com a terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART), a mortalidade é 2 vezes maior que a observada em não-fumantes, mesmo quando são considerados outros fatores, como a contagem de CD4 e a carga viral¹⁶²(B).

Quadro 13

Doenças bucais associadas ao tabagismo

Doenças bucais

Ceratose do tabaco sem fumaça

Estomatite nicotínica

Fibrose submucosa oral

Câncer bucal

Periodontite crônica e agressiva

Gengivite ulcerativa necrosante

O risco atribuível de morte associada ao tabagismo foi de 61,5% entre os pacientes com HIV+ e 34,2% entre os controles (HIV+ não-fumantes). Os pacientes fumantes infectados com HIV perdem mais anos de vida ao tabagismo do que aqueles que são HIV+ e não fumam. O risco de mortalidade dos fumantes é triplicado e o risco atribuível de morte associado com o tabagismo é duplicado entre pacientes com HIV em comparação à população controle¹⁶⁶(B).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar representa um pior prognóstico para o tratamento e para a evolução da AIDS.

32. QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS DE DOENÇAS BUCAIS E TABAGISMO?

As principais doenças bucais associadas ao tabagismo incluem a ceratose do tabaco sem fumaça, a fibrose submucosa oral, a estomatite nicotínica e o câncer bucal. O ato de fumar também parece ser um dos mais significantes fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da periodontite crônica e agressiva, levando à perda dos dentes¹⁶⁷(D). O Quadro 13 apresenta as doenças bucais mais comumente relacionadas ao tabagismo.

Dentre os fatores extrínsecos, o fumo é o fator comportamental mais importante no desenvolvimento do câncer bucal. O fumante de cachimbos ou charutos tem risco ainda maior para o desenvolvimento do câncer bucal do que o de cigarros¹⁶⁸(D). Mesmo o tabagismo passivo aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de câncer⁵⁹(B).

As sequelas dos efeitos do tabagismo no periodonto e nos tecidos peri-implantares não podem ser revertidas. No entanto, o abandono do ato de fumar é benéfico para esses tecidos. Estudo sobre terapia periodontal demonstrou que os pacientes que nunca fumaram ou pararam de fumar responderam melhor ao tratamento periodontal do que aqueles que continuaram fumando¹⁶⁹(B).

Os fumantes têm risco aumentado de apresentarem periodontite crônica em 3 a 6 vezes, quando comparados aos não-fumantes. A prevalência de perda óssea grave, definida como ≥ 4 mm, é de 4,7 vezes maior entre fumantes ou ex-fumantes quando comparados a pessoas que nunca fumaram¹⁷⁰(B).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar aumenta em até 6 vezes o risco de periodontite, que leva à perda dos dentes.

Quadro 14

Distúrbios psiquiátricos mais comumente associados ao tabagismo

Distúrbios psiquiátricos

Transtornos de ansiedade

Transtornos depressivos

Esquizofrenia

Distúrbio bipolar

Alcoolismo

Uso abusivo de outras substâncias psicoativas

33. QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE TABAGISMO E COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS?

A dependência à nicotina é um fator de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais¹⁷¹(B).

A prevalência de fumantes na população psiquiátrica é 2 a 3 vezes maior do que na população geral. A prevalência de tabagismo é de 45% a 50% entre os portadores de depressão maior, 50% a 70% entre os bipolares e 70% a 90% entre os esquizofrênicos¹⁷²(B).

Os pacientes fumantes com distúrbios psiquiátricos, tais como esquizofrenia, transtornos de humor e de ansiedade, transtornos por uso de álcool e de outras drogas, também apresentam maior dificuldade para cessação do tabagismo¹⁷³(B)¹⁷⁴(D). O Quadro 14 apresenta os distúrbios psiquiátricos mais comumente relacionados ao tabagismo.

A prevalência de tabagismo é maior em pessoas com depressão do que na população em geral¹⁷⁵(B)¹⁷⁶(C). O risco de depressão é 4 vezes maior entre os fumantes quando comparados aos não-fumantes; o risco é maior quanto mais prolongado for o período de uso do tabaco e quanto maior for o número de cigarros fumados ao dia¹⁷⁷(B).

O distúrbio bipolar está associado a elevada prevalência de tabagismo em comparação à população em geral¹⁷⁸(B).

Estudo de metanálise sugere que a chance de um paciente com esquizofrenia ser fumante é 5,3 vezes maior do que a população em geral¹⁷⁹(B). Cerca de

35,5% dos esquizofrênicos fumam 20 cigarros ou mais ao dia, o que contribui para o aumento do risco de mortalidade nesse grupo de pacientes¹⁸⁰(B).

A dependência do álcool e da nicotina é geralmente relacionada. O consumo de álcool é maior entre os fumantes. A maioria dos alcoolistas fuma mais de 20 cigarros ao dia e, entre os não-alcoolistas, aqueles que fumam consomem mais álcool do que os não-fumantes¹⁸¹(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

A dependência à nicotina é um fator de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais. Os fumantes com quadros de esquizofrenia, transtornos de humor, ansiedade, uso abusivo de álcool e de outras drogas têm maior dificuldade para parar de fumar.

34. HÁ EVIDÊNCIAS DE QUE O TABACO PROVOQUE DANOS À SAÚDE DA MULHER?

As mulheres fumantes apresentam elevado risco de desenvolvimento de neoplasias, cardiopatia isquêmica, doenças respiratórias, menopausa precoce, osteoporose, fraturas de quadril e morte prematura¹⁶¹(D).

A osteoporose, menor densidade óssea, é prevalente em mulheres com idade superior a 50 anos e é responsável por inúmeras fraturas e mortes relacionadas. Em torno de 22% das mulheres sofrem de osteoporose e o tabagismo é um dos principais fatores causais¹⁶¹(D).

As mulheres que fumam após o período da menopausa têm menor densidade óssea e apresentam maior risco de fraturas de quadril, quando comparadas às não-fumantes. O excesso

de risco para osteoporose é 2,2 vezes maior nas mulheres que fumam acima de 20 cigarros/dia, quando comparadas às não-fumantes¹⁶¹(D).

O tabagismo se associa ao início precoce da menopausa, que pode se antecipar em até 2 anos nas mulheres fumantes^{182,183}(B). A chance de menopausa precoce é de 90% entre mulheres fumantes, de 70%, para ex-fumantes, e de 30% para as mulheres que nunca fumaram. Houve uma dose-resposta entre a quantidade de cigarros fumados ao dia e a menopausa em idade mais jovem¹⁸⁴(D).

O risco para tensão pré-menstrual (TPM) aumenta em até 2 vezes em mulheres fumantes, especialmente nas adolescentes e mulheres jovens. O risco de TPM está diretamente relacionado à carga tabágica¹⁸⁵(B).

O tabagismo acelera o processo de envelhecimento cutâneo; a vasoconstrição leva à isquemia crônica dos tecidos, gerando lesão das fibras elásticas e redução da síntese do colágeno¹⁸⁶(D).

Fumar está associado ao surgimento de numerosas condições dermatológicas, que vão desde a perda de cabelos, psoríase, hidradenite supurativa, câncer da cavidade oral e de células escamosas da derme, até o prematuro envelhecimento da pele. O tabaco exerce um impacto negativo na evolução das lesões cutâneas observadas no diabetes, lúpus e na AIDS¹⁸⁷(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar aumenta o risco das mulheres padecerem de cardiopatia isquêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer, meno-

pausa precoce, osteoporose, fraturas de quadril e morte prematura.

35. O TABACO AUMENTA O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO NAS MULHERES?

As fumantes que começam a fumar em uma idade mais precoce apresentam maior risco de desenvolvimento de câncer⁷⁶(D). A fração atribuível do câncer na população total para o tabagismo é elevada, tanto para os homens (87%) quanto para as mulheres (84%)⁷⁷(D).

O tabagismo é o maior fator de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão, sendo responsável por 80% dos casos nos homens e em 50% nas mulheres, no mundo⁸⁰(B).

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer entre os homens e a segunda causa entre as mulheres⁷⁹(D). O tabagismo está associado a 38% das mortes por câncer em homens e a 23% das mortes por câncer nas mulheres⁷⁸(D).

As mulheres fumantes têm risco 7 vezes maior de morrer por câncer quando comparadas às não-fumantes¹⁸⁸(B). A probabilidade para ter um câncer colorretal é 63% maior na mulher fumante e 23% na ex-fumante quando comparadas às não-fumantes¹⁸⁹(B).

As mulheres têm a mesma suscetibilidade e risco para contrair o câncer de pulmão que os homens, desde que haja exposição em tempo e grau equivalente ao do tabagismo masculino¹⁹⁰(B).

As mulheres nascidas em torno de 1940 formaram a primeira geração que fumou

uma substancial quantidade de cigarros durante a vida adulta. Os efeitos do tabagismo prolongado e de cessação continuada sobre a mortalidade somente puderam ser observados no início do século XXI. As conclusões de um estudo prospectivo, com 1,2 milhões de mulheres voluntárias do Reino Unido, demonstraram que:

- 2/3 das mortes das mulheres fumantes na faixa de 50-70 anos têm como causa o tabagismo;
- as mulheres fumantes perdem, pelo menos, 10 anos de suas expectativas de vida;
- embora haja risco do tabagismo até a idade de 40 anos, e mesmo quando as mulheres param de fumar, os riscos para a saúde com a manutenção do tabagismo são 10 vezes maiores;
- a cessação do tabagismo antes dos 40 anos de idade (e de preferência, muito antes dos 40 anos) previne mais de 90% do excesso de mortalidade causada pelo tabagismo contínuo;
- parar antes dos 30 anos evita mais de 97% das mortes provocadas pelo tabaco¹⁹¹(B).

Em 1987, o câncer de pulmão superou o câncer de mama para se tornar a principal causa de morte por câncer em mulheres nos EUA. Ao contrário do câncer de mama precoce e muitos outros tipos de câncer, o câncer de pulmão raramente é curável¹⁹²(D).

A exposição à PTA (tabagismo passivo) está associada ao desenvolvimento de câncer de pulmão nas mulheres, conforme atestam inúmeros estudos científicos⁶⁰(D).

O excesso de risco para câncer de pulmão na mulher que convive com um marido fumante é de 30%. O risco de câncer de pulmão aumenta em proporção diretamente relacionada ao aumento da carga tabágica (índice magos-ano) da exposição à fumaça ambiental do tabaco pela esposa⁸⁵(B).

O excesso de risco das mulheres já expostas à PTA durante a vida adulta foi de 24% ao nível do domicílio; 39% no local de trabalho e de 50% nos contextos sociais. Quando foram considerados em conjunto os diversos ambientes onde havia exposição à PTA, o aumento do risco de câncer de pulmão estava diretamente relacionado com o aumento da duração da exposição⁸⁵(B).

No Brasil, no ano de 2003, foram diagnosticados 43 casos de câncer de pulmão em mulheres na faixa etária acima de 35 anos, decorrentes de tabagismo passivo, apenas ao nível dos domicílios urbanos⁸⁵(B).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar aumenta o risco das mulheres desenvolverem câncer de pulmão, esôfago, laringe, boca, garganta, rins, bexiga, pâncreas, estômago e colo de útero. As mulheres têm a mesma suscetibilidade e risco para contrair o câncer de pulmão que os homens, desde que haja exposição em tempo e grau equivalente ao tabagismo masculino.

36. QUAIS SÃO OS BENEFÍCIOS DA CESSAÇÃO DO TABAGISMO NA SAÚDE DA MULHER?

Parar de fumar, independentemente da idade, reduz drasticamente o risco de desenvolver doenças relacionadas ao tabagismo nas mulheres, incluindo o câncer de pulmão e em outros órgãos⁵⁴(B).

Nos primeiros 5 anos de abstinência tabágica, há significativa redução do risco (13%) para todas as causas de mortalidade, até alcançar o nível de uma não-fumante, em torno de 20 anos após a cessação⁸⁵(B).

Há um rápido declínio no risco para doença isquêmica coronariana e acidente vascular encefálico nos primeiros 5 anos após cessação do tabagismo, quando comparado ao risco de mulheres que continuam fumando⁸⁵(B).

O excesso de risco para mortalidade cardiovascular nas mulheres é reduzido drasticamente com a cessação do tabagismo em um período de 1 a 2 anos, alcançando o mesmo risco das mulheres não-fumantes⁸⁵(B).

Para doenças respiratórias, tais como a DPOC, há redução em 18% no risco de morte 5-10 anos após a cessação⁸⁵(B).

A oferta de tratamento do tabagismo para as mulheres com câncer é uma medida custo-efetiva, que traz benefícios imediatos e em longo prazo, tais como melhor resposta terapêutica, redução das complicações e aumento do tempo de sobrevivência¹⁹³(D). Além disso, há redução do risco para desenvolvimento de um segundo tumor primário¹⁹⁴(D).

As pacientes com câncer que param de fumar têm redução de 21% na mortalidade por câncer de pulmão entre 1 a 4 anos após a cessação e de 40% dentro de 5 a 9 anos após a cessação, e o excesso de risco desaparece após 25 anos⁸⁵(B).

A mortalidade total se reduz em 13% em 5 anos e em 33% em 10 anos, devido aos benefícios adicionais da redução do risco de morte por DCV e por outras doenças relacionadas ao tabagismo no paciente com câncer⁸⁵(B).

A medida de maior eficácia para reduzir o risco de osteoporose e de fraturas na mulher é a cessação do tabagismo, principalmente antes dos 40 anos de idade¹⁸²(B)¹⁹⁵(D).

O risco de infertilidade nas mulheres fumantes em idade reprodutiva é de 60% quando comparadas às não-fumantes¹⁹⁶(A). Parar de fumar reduz o risco de infertilidade¹⁹⁷(B).

Quadro 15

Complicações na gravidez em consequência do tabagismo

Complicações relacionadas com o fumo durante a gestação

Baixo peso ao nascimento	Redução do crescimento fetal	Descolamento prematuro da placenta
Abortamento espontâneo	Placenta prévia	Parto prematuro
Gravidez ectópica	Gravidez de risco	Natimortalidade

Quadro 16

Razão de chance para doenças na gestação em mulheres fumantes

Doença	Aumento do risco
Asma	4,0 x
Acidente vascular encefálico	1,7 x
Crises de bronquite	15,2 x
Embolia pulmonar	2,5 x
Gravidez ectópica	5,4 x
Infarto do miocárdio	4,6 x
Pneumonia ou influenza	2,9 x
Trombose venosa	1,3 x
Úlcera gastroduodenal	3,7 x

As gestantes fumantes que param de fumar no início da gravidez reduzem o risco do parto prematuro e dos bebês nascerem com baixo peso¹⁹⁸(A).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

As mulheres que param de fumar reduzem de forma significativa o risco de desenvolverem doenças relacionadas ao tabagismo, incluindo o câncer de pulmão e em outros órgãos.

37. A FUMAÇA DE TABACO PODE CAUSAR PROBLEMAS PARA A REPRODUÇÃO E A GESTAÇÃO?

As funções reprodutivas são alvos das substâncias tóxicas da fumaça do tabaco em todos os seus estágios. As substâncias químicas interferem com o funcionamento das trompas de Falópio, aumentam o risco de gestações problemáticas, tais como gravidez ectópica, abortos

espontâneos e nascimento de bebês com baixo peso ao nascer¹⁹⁹(D). O Quadro 15 sumariza as principais doenças associadas ao consumo do tabaco durante a gestação.

O tabagismo tem grande impacto negativo para a saúde materna. O aconselhamento sobre os riscos de fumar na gravidez devem considerar não somente os riscos fetais, mas também os riscos para a saúde da gestante²⁰⁰(D).

Quando comparadas às gestantes não-fumantes, há significativo aumento da razão de chance para as gestantes fumantes, conforme demonstrado no Quadro 16²⁰⁰(D).

O fumo tem impacto negativo sobre a fertilidade feminina. As mulheres fumantes demoram mais para engravidar do que aquelas que não fumam. O tabagismo do marido e o tabagismo passivo e ativo pelas mulheres estão associados com o retardo da concepção²⁰¹(C).

O risco de infertilidade nas mulheres fumantes em idade reprodutiva, quando comparadas às não-fumantes, é de 60%¹⁹⁶(B).

Fumar afeta o processo de nidacão. Esse efeito é mais acentuado nas grandes fumantes. As chances de concepção caem entre 10% e 40% por ciclo, nas mulheres fumantes, sendo mais suscetíveis aquelas que fumam maior número de cigarros²⁰²(B).

As mulheres que fumam entre 5 a 9 cigarros/dia têm probabilidade 2 vezes maior do que as não-fumantes que a concepção demore mais de um ano para acontecer²⁰³(B).

Outros efeitos relacionados ao sistema reprodutivo causados pelo fumo incluem níveis

mais reduzidos de estrogênio, que causam menopausa precoce e infertilidade. O tabagismo aumenta em 80% a chance de menopausa precoce²⁰¹(C).

Os riscos de abortos espontâneos estão aumentados tanto nas gestantes não-fumantes expostas à PTA (1,67) quanto nas gestantes fumantes ativas (2,11) quando comparados aos riscos das gestantes não-fumantes e não expostas à fumaça ambiental do tabaco²⁰⁴(B).

A gravidez ectópica é a mais comum causa de mortalidade materna no primeiro trimestre da gravidez. O tabagismo é considerado o maior fator de risco para gravidez ectópica. A razão de chance para desenvolver gravidez tubária é 5 vezes maior nas mulheres fumantes quando comparadas às não-fumantes²⁰⁰(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

As substâncias tóxicas do fumo interferem com o funcionamento das trompas de Falópio, aumentam o risco de gravidez ectópica, abortos espontâneos e o nascimento de bebês com baixo peso ao nascer.

38. COMO OS BEBÊS SÃO AFETADOS PELA FUMAÇA DO TABACO?

A fumaça do tabaco é extremamente prejudicial ao desenvolvimento do feto, em função de suas inúmeras substâncias químicas que atravessam a placenta, dentre elas a nicotina e o monóxido de carbono²⁰⁵(D).

A nicotina se concentra no sangue fetal, no fluido amniótico e no leite materno. Isso leva a aumento da pressão sanguínea materna

e da frequência cardíaca, com o concomitante aumento do batimento cardíaco fetal, devido à liberação de catecolaminas provocada pela nicotina²⁰⁶(D).

Os efeitos da nicotina já são observados a partir do primeiro trimestre da gestação, com aumento da taxa de abortos espontâneos entre as fumantes e, no trimestre final, estão associados a aumento das taxas de partos prematuros e redução do peso ao nascimento²⁰⁶(D).

Estudo de revisão sistemática encontrou risco para partos prematuros 27% maior quando a gestante era fumante²⁰⁷(B).

As gestantes fumantes apresentam grande risco de abortos espontâneos, partos prematuros e bebês com defeitos congênitos. Durante o parto, elas são mais propensas a apresentarem complicações²⁰⁸(B).

As chances de um bebê morrer ao nascer ou logo após o parto (mortalidade perinatal) são aumentadas se a mãe fumou durante a gestação²⁰⁸(B).

A exposição pré-natal do bebê à PTA aumenta as taxas de sobrepeso nas crianças, com uma razão de chance de 50% quando comparadas às crianças de mães não-fumantes durante a gravidez, na faixa etária entre 3 e 33 anos de vida²⁰⁹(B).

A exposição de gestantes à PTA reduz o peso ao nascimento em 33 gramas ou mais, e aumenta o risco de baixo peso ao nascimento (peso < 2.500g) em 22%²¹⁰(B).

Há associação positiva entre o tabagismo materno e o risco de doenças cardiovasculares

congênitas (DCC). As gestantes fumantes têm maior probabilidade de ter um bebê com 12 de 17 subtipos de DCC quando comparadas às não-fumantes. O maior risco foi observado para os defeitos septais (44%). Há evidência de forte dose-resposta com os defeitos dos septos atriais e atrioventriculares²¹¹(B).

Uma extensa revisão sistemática sobre o tabagismo materno e defeitos congênitos ao nascimento encontrou aumento do risco de 9% para DCC, 18% para defeitos músculo esqueléticos, 18% para anomalias digitais (extra ou infranumerário), 33% para craniosinostose, 19% para anormalidades faciais, 25% para anormalidades nos olhos, 28% de fendas orofaciais, 27% para defeitos no aparelho gastrointestinal, 50% para gastroquise, 20% para atresia anal e 40% para hérnia²¹²(B).

O tabagismo materno durante a gravidez aumenta o risco de doenças infecciosas, de internações e de mortalidade, tanto para os bebês com baixo peso ao nascimento e pré-termos como para os bebês nascidos a termo, com peso normal para idade gestacional²¹³(B).

O tabagismo na gravidez está associado a baixo rendimento regular, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade e idade mais precoce da iniciação do tabagismo nos filhos²¹⁴(B).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar na gravidez representa sérios riscos à saúde da gestante e do feto, em função das várias substâncias tóxicas que atravessam a placenta, como a nicotina e o monóxido de carbono.

39. QUAIS SÃO OS EFEITOS DA FUMAÇA DO TABACO NOS RECÉM-NASCIDOS E CRIANÇAS?

A fumaça tabágica ambiental (ou poluição tabágica ambiental - PTA) é o maior poluente dos ambientes domiciliares e um significativo fator de risco para a saúde das crianças, incluindo síndrome de morte súbita infantil (SIDS), doenças do trato respiratório superior e inferior, e episódios de asma como principais efeitos adversos²¹⁵(D).

A exposição à PTA é responsável por 24% a 32% dos casos de SIDS e pode aumentar o número de episódios de crises asmáticas, em uma proporção variável de 7% a 11% nas crianças menores, quando comparadas aos filhos de pais não-fumantes²¹⁵(D).

A SIDS é a morte inesperada de um bebê com menos de um ano de idade, que permanece sem explicação mesmo após cuidadosa investigação das circunstâncias, da história familiar e avaliação pediátrica, incluindo necropsia completa²¹⁶(D).

O tabagismo pós-natal foi identificado como um importante fator de risco ambiental para a SIDS. Quando comparado ao risco de SIDS em bebês de pais não-fumantes, a razão de chance é 2,5 vezes maior quando um dos pais fuma; 5,8 vezes maior se ambos são fumantes; 2,7 vezes quando a mãe é a única fumante e 2,4 vezes quando o pai é o único fumante em casa²¹⁶(D).

O tabagismo passivo no ambiente domiciliar exerce forte influência sobre o risco de infecções respiratórias nas crianças. A chance de desenvolver infecções é 22% maior quando apenas o pai é fumante; 62% quando o pai e a mãe são fumantes e, de 54% quando há algum familiar

fumante em casa. O maior efeito observado foi para a bronquiolite, onde o risco de exposição à fumaça ambiental de tabaco aumenta 2,5 vezes quando há algum fumante em casa²¹⁷(B).

Os bebês filhos de pais fumantes têm maior probabilidade de apresentar asma e outras infecções respiratórias do que aqueles filhos de pais não-fumantes. O risco de infecções respiratórias nas crianças é particularmente mais forte em relação ao tabagismo materno pós-natal²¹⁷(B).

As estratégias para prevenir a exposição dos lactentes ao fumo passivo são de grande relevância em saúde pública, e elas são prioritárias para a saúde e o bem-estar das crianças²¹⁷(B).

Há associação significativa entre a exposição fetal ao tabagismo passivo materno no terceiro trimestre da gestação. Os bebês apresentam risco aumentado de desenvolverem crise de chiados, rinite alérgica e eczema quando comparados àqueles de mães que não foram fumantes passivas²¹⁸(B).

Os efeitos da exposição das crianças ao tabagismo dos pais, em longo prazo, podem levar a dificuldades na aprendizagem, principalmente para leitura, cálculo e tarefas relacionadas; retardo no crescimento e alterações no comportamento²¹⁹(B).

As crianças expostas à fumaça do tabaco são mais propensas à tosse noturna, provavelmente devido ao efeito em longo prazo da respiração em ambiente com poluição tabágica²²⁰(B).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Os bebês e as crianças pequenas expostas ao fumo passivo têm risco aumentado para Síndrome da morte súbita infantil (SIDS), otites

de repetição, bronquiolite e asma. A exposição em longo prazo ao fumo dos pais pode levar as crianças a apresentar dificuldades no desempenho escolar, retardo no crescimento e distúrbios comportamentais.

40. QUAIS SÃO OS EFEITOS DO TABACO SOBRE A FUNÇÃO SEXUAL MASCULINA?

A função sexual requer a coordenação de diversas funções do corpo. Isso inclui o sistema nervoso central (estímulo mental), que coordena a liberação dos hormônios, e o sistema vascular, que bombeia o sangue para o músculo que mantém a ereção. O tabagismo pode afetar a ambos os sistemas, causando assim a impotência²²¹(B).

O bloqueio arterial é um dos mecanismos das doenças relacionadas ao tabaco, o que significa que o fumo inibe o fluxo sanguíneo. Os derrames cerebrais e ataques cardíacos são resultantes desse grave bloqueio. A impotência é outro resultado do bloqueio arterial. O tabagismo está associado à queda anormal da pressão arterial no pênis²²²(B).

O tabagismo é um fator de risco independente para a impotência sexual. Após considerar outros fatores de risco, as pesquisas têm demonstrado que os fumantes têm duas vezes mais chance de sofrer impotência do que os não-fumantes²²³(C).

A cessação do tabagismo permite ao paciente recuperar total ou parcialmente a ereção. Homens com histórico de perda da ereção antes do orgasmo têm conseguido reverter completamente essa situação após a cessação do tabagismo²²²(B).

A exposição à fumaça ambiental de tabaco é um fator significativo para tornar o indivíduo impotente²²¹(B).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Fumar causa impotência sexual. O risco de disfunção erétil é duas vezes maior entre os fumantes quando comparados aos não-fumantes.

41. ALÉM DOS AGRAVANTES DOS DANOS À SAÚDE, QUE OUTROS RISCOS O TABAGISMO PROVOCA?

Em 1995, um grupo formado por representantes de 22 organizações internacionais reuniu-se para discutir as implicações das tendências mundiais de consumo e produção do tabaco, especialmente nos países em desenvolvimento. A conclusão do grupo foi que o tabaco constitui-se no maior desafio não só para a saúde, mas também para o desenvolvimento social e econômico e para a sustentabilidade ambiental²²⁴(D).

O dano ao meio ambiente inicia-se na plantação do fumo. No cultivo do tabaco, são utilizados agrotóxicos em todos os estágios da produção, além de fertilizantes e desbrotantes em grandes quantidades para a sua proteção. Essas substâncias, além de causarem danos à saúde do fumicultor e de sua família, poluem o solo, os rios, contaminando todo sistema ecológico e levando à contaminação e à morte de animais^{225,226}(D).

Outro problema da plantação do tabaco é a depleção e erosão do solo, sendo mais intensa na cultura do tabaco do que em outras culturas, levando à necessidade de uso de grandes quantidades de fertilizantes químicos^{225,226}(D).

Para que haja produção do cigarro, a lenha é usada na secagem (cura) da folha do tabaco. No Brasil, a obtenção da lenha ocorre por meio da queima de árvores, sendo que, para cada 300 cigarros produzidos, uma árvore é queimada^{225,227}(D). Estudo realizado em 1993 demonstrou que 12% do desmatamento no mundo têm como causa a cultura do tabaco²²⁸(D).

As pontas de cigarros acesas lançadas no chão causam 25% de todos os incêndios em todo o mundo, sejam urbanos ou em bosques e florestas. O filtro do cigarro contém acetato de celulose, que não é biodegradável. Embora os raios ultravioletas do sol possam eventualmente quebrar o filtro em pequenos pedaços sob condições ambientais ideais, a fonte do material nunca desaparece, sendo essencialmente diluído em água ou no solo²²⁹(D). As guimbas de cigarros jogadas ao chão nos centros urbanos são levadas pelos canos de esgoto para os rios, lagoas e oceanos, intoxicando peixes e aves marinhas, que podem ingeri-las²²⁹(D).

Além dos danos ao meio ambiente, o tabagismo leva a um grande impacto econômico negativo. O Banco Mundial estima que o consumo de produtos derivados do tabaco, especialmente cigarros, resulta em uma perda bruta de US\$ 200 bilhões por ano, sendo a metade em países em desenvolvimento. Essa perda é calculada a partir da proporção dos custos totais do tabagismo em relação ao Produto Interno Bruto (PIB), que varia entre 0,7% a 2% do PIB²³⁰(D).

No Brasil, dados de 2005 demonstram que os custos ao Sistema Único de Saúde (SUS), referentes à hospitalização das principais doenças tabaco-relacionadas (câncer, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias) foram

da ordem de R\$ 338.692.516,02. Os casos de câncer atribuíveis ao tabagismo responderam por quase 30% dos custos hospitalares totais do SUS no tratamento dessa doença²³¹(D).

Um estudo de 2008 revelou que os custos ao SUS com o tratamento de doenças tabaco-relacionadas, por um período de um ano, variaram de R\$ 1.848,32 por pessoa até R\$ 8.074,00 por pessoa. Esses custos podem chegar ao dobro no sistema suplementar de saúde, pois os procedimentos pagos pelo SUS apresentam um valor abaixo do que é pago pelas operadoras dos planos de saúde²³²(D).

Em estudo divulgado em 2012, intitulado Carga das Doenças Tabaco Relacionadas para o Brasil, analisando dados de 2008 referentes a 15 dessas doenças, verificou-se que o custo total atribuível ao tabagismo para o sistema de saúde no Brasil, para ambos os sexos, foi de R\$ 20.685.377.897,00, ou seja, quase R\$ 21 bilhões (30% do orçamento do Ministério da Saúde), equivalendo a 3,5 vezes do que é arrecadado com impostos incidentes nos produtos do tabaco.

Em muitos países, incluindo o Brasil, o cigarro é muito mais acessível economicamente do que alguns alimentos, sendo que o custo de um quilo de pão chega ser quase três vezes maior do que o custo de um maço de cigarros²³³(B). Como a população de baixa renda fuma mais, muitas vezes essas pessoas deixam de se alimentar para poderem manter sua dependência da nicotina²³⁴(D).

O fumante brasileiro destina de 4,8% a 7% de sua renda à compra de cigarros, sendo que um gasto de 2% a 4% já pode ser considerado elevado²³⁴(D). Por tudo isso, o tabagismo con-

tribui para o empobrecimento dos fumantes e de suas famílias. Portanto, segundo relatório da Organização das Nações Unidas, tabaco e pobreza formam um ciclo vicioso do qual é difícil escapar²³⁵(D).

Outro dado econômico importante, que demonstra o prejuízo financeiro que o tabagismo causa, diz respeito à implantação de ambientes 100% livres da fumaça ambiental do tabaco em empresas. Estudos independentes e bem planejados demonstram que as leis para controle do tabagismo em ambientes fechados não causam impactos econômicos negativos nas indústrias do turismo ou hotelaria. Os benefícios para os empregadores incluem aumento na produtividade dos funcionários, redução de doenças relacionadas com o tabagismo ativo e passivo, redução de acidentes de trabalho e do risco de incêndios. Se todos os locais de trabalho dos Estados Unidos se tornassem livres do fumo, seriam economizados mais de US\$ 60 milhões com despesas médicas, no primeiro ano, e US\$ 280 milhões (estimados) em um período de sete anos^{1,234}(D).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Além dos riscos e danos à saúde, o tabagismo compromete o desenvolvimento social e econômico, e afeta a sustentabilidade ambiental. A carga das doenças tabaco-relacionadas tem um grande impacto no sistema de saúde.

42. QUAIS SÃO AS RAZÕES PARA A INICIAÇÃO DO FUMAR?

A iniciação ao tabagismo ocorre principalmente durante a adolescência. No Brasil, cerca de 80% dos fumantes começaram a fumar antes dos 19 anos, sendo que aproximadamente

20% começaram a fumar antes dos 15 anos de idade⁶(D). Quanto mais precoce a idade de início, maior é a chance de o indivíduo tornar-se dependente da nicotina²³⁵(C).

A iniciação precoce ao uso regular dos produtos do tabaco está associada significativamente à dependência. A idade de início também está associada estatisticamente ao uso frequente e diário de tabaco e ao consumo de maior número de cigarros por dia²³⁶(B)²³⁵(C).

Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar, realizada com estudantes do 9º ano do ensino fundamental de escolas públicas e privadas nos Municípios das Capitais e no Distrito Federal, não foi observada diferença significativa entre o percentual de escolares que experimentaram cigarro segundo o sexo²³⁷(D).

Entre os principais fatores que aumentam o risco dos adolescentes tornarem-se fumantes destaca-se a exposição à propaganda do tabaco²³⁸⁻²⁴¹(B)²⁴²(D), o tabagismo dos pais^{243,244}(B)²⁴⁵(D), ter amigos fumantes^{246,247}(B) e a exposição à fumaça ambiental do tabaco^{239,248}(D).

A publicidade dos produtos do tabaco influencia a iniciação ao tabagismo. Quanto maior for o número de itens promocionais relacionados aos produtos do tabaco a que um adolescente esteja exposto, maior será a probabilidade desse jovem experimentar cigarros, bem como de tornar-se fumante, caracterizando uma relação causal entre campanhas promocionais e tabagismo²³⁸(B).

Segundo dados coletados entre 1999 e 2008 nos estados membros da Organização Mundial da Saúde para o Inquérito de Tabagismo

em Escolares (Vigescola), também conhecido por seu nome no idioma inglês Global Youth Tobacco Survey (GYTS), um em cada sete estudantes com idade entre 13 e 15 anos possui algum objeto com o logotipo de uma marca de cigarros e um em cada dez estudantes recebeu oferta gratuita de cigarros de representantes da indústria do tabaco²⁴²(D).

As evidências científicas indicam que a proibição completa da publicidade, promoção e patrocínio de produtos de tabaco é eficiente para reduzir o consumo dos produtos do tabaco, entretanto as proibições parciais, sejam elas de conteúdo, veículo ou horário, produzem pequeno ou nenhum efeito sobre o tabagismo²⁴⁰(B)²³⁹(D).

É também importante proibir a exibição de cigarros e embalagens nos pontos de venda, tal medida visa combater a estratégia da indústria do tabaco que utiliza as embalagens como veículo de propaganda do produto, bem como expõe seus produtos ao lado de doces, balas e chocolates, atraindo crianças e jovens²⁴¹(B)²³⁹(D).

Pais fumantes é outro importante fator de risco para iniciação ao tabagismo. Com o objetivo de avaliar a influência dos pais no risco de iniciação ao uso diário de tabaco por seus filhos, foi realizado um estudo prospectivo, no qual 808 crianças entre 10 e 11 anos foram acompanhadas até completarem 21 anos. Os autores observaram que o tabagismo dos pais contribuiu para o início do uso diário de tabaco por parte dos filhos adolescentes; tal aumento de risco foi verificado mesmo quando a família possuía normas contra o uso de tabaco por parte dos adolescentes²⁴⁵(D).

Pais fumantes de crianças e adolescentes, além de influenciarem seus filhos no uso dos produtos

tabaco, na maioria das vezes, expõem seus filhos à fumaça ambiental do cigarro^{243,244}(B).

A restrição ao tabagismo no domicílio, além de evitar a exposição passiva à fumaça do cigarro, está associada a menores taxas de tabagismo na adolescência. Residências livres de fumo estão associadas significativamente com menor prevalência de tabagismo entre adolescentes^{243,244}(B).

Possuir amigos fumantes também aumenta o risco do adolescente tornar-se fumante. Segundo a literatura, esses adolescentes têm maior probabilidade de tornarem-se fumantes quando comparados àqueles cujos melhores amigos são não-fumantes²⁴⁶(B).

Com base em estudo cujo objetivo foi estimar a prevalência e conhecer os fatores associados ao tabagismo entre escolares nas capitais da Região Sul do Brasil, os autores concluíram que ter amigos fumantes e estar exposto à fumaça ambiental, fora de casa, foram fatores significativamente associados ao tabagismo na adolescência²⁴⁷(B).

43. O QUE CONSIDERA COMO TABAGISMO PASSIVO?

Tabagismo passivo é a inalação por não-fumantes da fumaça da queima de derivados do tabaco (cigarro, cigarro de palha, cigarro de cravo, charuto, cachimbo, narguilé, etc), também denominado exposição involuntária ao fumo ou poluição tabágica ambiental (PTA). O termo tabagismo passivo foi usado pela primeira vez na literatura por F. Lickint, na Alemanha, em 1939, ao abordar o tema sobre o hábito de fumar.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a PTA é o principal fator poluente de ambientes fechados e o tabagismo passivo é a terceira maior causa de morte evitável no mundo, precedido pelo tabagismo ativo e alcoolismo²⁴⁸(D).

A fumaça do tabaco é uma complexa mistura de substâncias tóxicas para o organismo (acima de 4.700), produto da queima incompleta em condições de alto nível de temperatura e baixa oferta de oxigênio, o que faz liberar os componentes na forma ativa, que podem favorecer a gênese de 55 doenças relacionadas ao tabagismo, atingindo os aparelhos respiratório, cardiovascular, digestivo e gênito-urinário. A fumaça do tabaco está ainda relacionada a neoplasias malignas, riscos para a gravidez e para o feto, entre outras afecções, como envelhecimento da pele, psoríase, artrite reumatoide, doença periodontal, cárie dental, estomatites, leucoplasias, língua pilosa, pigmentação melânica, halitose e queda das defesas imunitárias²⁴⁹(D).

A fumaça aspirada após a tragada pelo fumante é denominada corrente primária e corresponde a 25% do total presente no ambiente. O restante provém da queima espontânea do cigarro nos cinzeiros entre as tragadas, a qual apresenta 3 vezes maior concentração de nicotina e monóxido de carbono e 69 vezes maior concentração de substâncias cancerígenas²⁵⁰(D). A corrente secundária é a mistura da fumaça derivada da queima do tabaco com a fumaça exalada pelo fumante²⁵¹(B).

Estudos recentes estabeleceram a existência de uma corrente terciária de fumaça do tabaco, que é formada pela deposição dessa fumaça nos ambientes fechados. Ela é

composta pela nicotina, que ao reagir com o ácido nitroso dá origem a substâncias tóxicas e cancerígenas, como o fenol, o aldeído, o naftaleno, os cresóis e as nitrosaminas (NNK, NNN, NNA). Essas micropartículas depositam-se na mobília, no interior dos veículos, na pele e nas roupas. Nos tecidos de algodão, foram encontradas as maiores concentrações de NNA (3550 ngm²), na pele (> 280), mobília (256), poeira do carro (68) e poeira de casa (15)²⁵¹ (B).

O grau de exposição à PTA depende do local onde o tabagista passivo se encontre (tamanho e ventilação) e tempo de exposição (Quadro 17).

O impacto da exposição à PTA pode ser medido por meio da medida do monóxido de carbono do ar expirado pelo indivíduo (monoximetria), de biomarcadores no sangue (dosagem de cotinina no plasma, urina ou saliva) ou dosagem de carboxihemoglobina no sangue²⁵² (D).

A partir do final dos anos 1960 foram publicados estudos pioneiros sobre tema

“tabagismo passivo”, destacando-se, principalmente, os de Trichopoulos et al. e Hirayama, que analisam maior risco de câncer de pulmão em não-fumantes expostos à fumaça do tabaco quando comparados aos não-fumantes²⁵³ (B)²⁵⁴ (D).

Evidências científicas indicam que não há níveis seguros para a exposição ambiental à fumaça do cigarro, sendo que a implementação de ambientes 100% livres de fumo é a única maneira eficaz de proteger a população dos efeitos prejudiciais da exposição passiva à fumaça do cigarro. Sabe-se que a ventilação e áreas reservadas para fumantes, equipadas ou não com sistema de ventilação independente, não reduzem a exposição a níveis seguros e não são recomendadas. Portanto, a Organização Mundial da Saúde incentiva os países a sancionarem, implementarem e fiscalizarem leis que exijam que todos os locais de trabalho e ambientes públicos fechados sejam 100% livres de fumo, promovendo, assim, proteção universal^{239,255} (D).

Quadro 17

Exemplos de cigarros “fumados involuntariamente”¹³³ (B)

Local	Permanência	Nº cigarros (equivalente)
Bar (consumo livre)	2h	4
Restaurante em área para não-fumante	2h	1 e meio
Escritório (consumo livre)	8h	6
Convívio com alguém fumando 1 maço/dia	24h	3
Carro com janelas fechadas e alguém fumando	1h	3

Fonte: James H. Price, PhD, MPH, Universidade de Toledo.

TABAGISMO PASSIVO NAS CRIANÇAS

As crianças são mais vulneráveis no ambiente domiciliar quando na presença de pais fumantes, o que é agravado pela condição de não terem poder de decisão. Quando acontece na vida intrauterina é muito grave e se constitui no maior exemplo típico de tabagismo passivo. Estima-se que metade das crianças do mundo encontra-se exposta à PTA, dessas, 9 a 12 milhões com menos de cinco anos de idade são atingidas em seus domicílios²⁴⁹(D). O risco de filhos de pais fumantes tornarem-se fumantes é elevado, pela imitação do modelo de comportamento ou pelas facilidades de acesso ao tabaco²⁵⁰(D).

Existe um forte consenso internacional de que a exposição à PTA causa elevado risco de doenças respiratórias em crianças, como infecções de repetição, exacerbação de processos alérgicos e maior taxa de internações²⁵⁰(D). As manifestações comuns são tosse, chiados, expectorações, otites, bronquite, bronquiolites e pneumonia. Nas crianças expostas durante a vida intrauterina, são mais frequentes o baixo peso ao nascer e o déficit no aprendizado²⁴⁹(D). Além das manifestações neurológicas, observam-se, também, com maior frequência, tremores, hipertonicidade, inquietude e hiperatividade, déficit de atenção, dificuldade de leitura, de cálculo, da linguagem falada e desenvolvimento das habilidades manuais²⁵⁴(D).

TABAGISMO PASSIVO EM ADULTOS

As principais doenças ou manifestações clínicas relacionadas com o tabagismo passivo ocorrem em adultos expostos no ambiente domiciliar ou de trabalho. O fumo passivo está relacionado a diversas doenças respiratórias e sistêmicas²⁵⁴(D).

- Asma: As manifestações clínicas são 40% a 60% mais frequentes e exacerbadas, com aumento da gravidade das crises, necessitando maior procura por serviços de urgências e até internações, comprometendo a qualidade de vida²⁵⁴(D).
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): relacionado com o desenvolvimento e agravamento das manifestações clínicas, da mesma forma como acontece no fumante ativo, gerando bronquite crônica obstrutiva, enfisema pulmonar ou associação de ambos²⁵⁴(D).
- Doença cardiovascular (DCV): risco aumentado de 20% a 50% no fumante passivo. A agressão oxidante causa danos ao endotélio (revestimento interno dos vasos sanguíneos), com perda da elasticidade arterial e menor resposta aos estímulos endógenos. As causas principais são a elevação da lipoproteína de baixa densidade e dos radicais livres circulantes, os quais contribuem para a disfunção endotelial, que é a manifestação primária da aterosclerose (endurecimento das artérias e deposição de placas de gordura com ou sem calcificações). Com as artérias remodeladas por placas ateromatosas e na presença de altos níveis de fibrinogênio, ativação plaquetária e concentração de monóxido de carbono (um dos principais componentes da fumaça do tabaco), haverá redução da oferta tecidual do oxigênio, favorecendo manifestações isquêmicas (redução da irrigação sanguínea). Os fenômenos obstrutivos trombóticos podem ocasionar

acidente vascular cerebral (AVC), angina de peito e/ou infarto agudo do miocárdio e tromboangite obliterante (TAO, doença de Buerger). Recentes estudos têm observado que exposições breves de 30 minutos já seriam suficientes para afetar as células endoteliais das artérias coronárias de não-fumantes. Mais grave se estes já apresentarem alguma cardiopatia²⁵⁴(D).

- Tuberculose: risco aumentado do desenvolvimento da doença em recentes observações²⁵⁴(D).
- Neoplasias: exposição involuntária à PTA expõe o indivíduo ao risco em dobro de adquirir algum tipo de neoplasia em qualquer localização, sobretudo de pulmão (carcinoma broncogênico), câncer de mama e colo de útero. São 69 substâncias cancerígenas (IARC) liberadas no ar ambiente enquanto se fuma. A nicotina, alcaloide responsável pela dependência ao fumo, quando se decompõe na queima, se torna fonte de inúmeras nitrosaminas (NNK2), com elevada oncogenicidade, encontrando-se em altas concentrações na corrente secundária²¹(D).
- Câncer de mama: em 20 países, pesquisas demonstraram uma relação de óbitos por câncer da mama e consumo de tabaco. Na maioria desses países, a prevalência de mulheres tabagistas era muito baixa, percebendo-se então a estreita relação com o tabagismo no sexo masculino. As mulheres que adoeceram foram tabagistas passivas, em média, durante 20 anos. Essa mesma correlação de câncer do pulmão e

de mama são encontradas em 80% das populações dos cinco continentes²¹(D).

- Câncer de pulmão: o risco elevado de câncer de pulmão em fumantes passivos está bem estabelecido por meio de muitos estudos, a partir do pioneiro trabalho do Instituto de Pesquisas do Centro Nacional de Câncer do Japão, publicado em 1984²⁵³(B). A análise estatística de 100 mil mulheres não-fumantes com maridos tabagistas evidenciou que a incidência de câncer de pulmão nelas foi o dobro quando comparadas às mulheres não-fumantes que conviviam com maridos não-tabagistas²⁵³(B).

44. INDÚSTRIA DO TABACO: QUAL É O SEU PAPEL NA EPIDEMIA DO TABAGISMO? E COMO ESSE PAPEL TEM SIDO CONSIDERADO NAS POLÍTICAS NACIONAIS DE CONTROLE DO TABACO?

Segundo a Organização Mundial de Saúde, os produtos de tabaco são os únicos produtos legais que não trazem nenhum benefício para seus consumidores e matam cerca de 50% deles quando consumidos conforme orientações dos fabricantes¹(D).

Análises feitas demonstram que, só no século XX, a epidemia de tabagismo matou cerca de 100 milhões de pessoas, e caso as atuais tendências de consumo sejam mantidas, no século XXI poderá matar cerca de 1 bilhão¹(D). Mesmo assim, esse consumo continua a se expandir no mundo, em decorrência de agressivas estratégias globais de marketing promovidas por grandes transnacionais de fumo, as quais envolvem propaganda, promoção dos produtos, patrocínios, baixos preços dos produtos e facilitação de acesso

aos mesmos. Essa expansão é potencializada pela falta de informação sobre os riscos à saúde de seus produtos, aceitação social destes, políticas públicas inconsistentes para regular o mercado de fumo e proteger a população, sobretudo os grupos mais vulneráveis, das práticas desleais da indústria do tabaco. Por ser essa a realidade da maioria dos países em desenvolvimento, essas companhias investem cada vez mais na expansão desses mercados. O resultado é que hoje 80% do consumo de tabaco acontecem nesses países, segundo dados do Banco Mundial^{256,257} (D).

Milhões de documentos internos das principais corporações transnacionais de tabaco, abertos ao público nos EUA e no Reino Unido devido a processos judiciais, expuseram as mais diversas manobras e estratégias para promover a iniciação de crianças e adolescentes no tabagismo, manipular informações relevantes para a saúde pública e, sobretudo, para influenciar governantes, políticos e reguladores e impedir a adoção de medidas eficientes para redução do consumo de produtos de tabaco^{22,258-260} (D). Isso trouxe o reconhecimento por instituições de saúde pública e de desenvolvimento de que a indústria do tabaco é o vetor da epidemia de tabagismo e das mortes resultantes¹ (D).

Para enfrentar a epidemia global do tabagismo e seus determinantes, em maio de 1999, durante a 52ª Assembleia Mundial da Saúde, 191 países unanimemente propuseram a adoção do primeiro tratado internacional de saúde pública – a Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco (CQCT), que prevê um conjunto de medidas intersetoriais para deter a expansão global do consumo de tabaco e de suas consequências deletérias.

No preâmbulo da Convenção-Quadro, as Partes manifestam a grande preocupação com “... o aumento do consumo e da produção mundial de cigarros e outros produtos de tabaco, particularmente nos países em desenvolvimento, assim como o ônus que se impõe às famílias, aos pobres e aos sistemas nacionais de saúde”.

E reconhecem: “a necessidade de manter a vigilância ante qualquer tentativa da indústria do tabaco de minar ou desvirtuar as atividades de controle do tabaco, bem como a necessidade de manterem-se informadas sobre atividades da indústria do tabaco que afetam negativamente as atividades de controle do tabaco”.

Já no capítulo das obrigações gerais, o artigo 5.3 da Convenção-Quadro determina que: “Ao estabelecer e implementar suas políticas de saúde pública relativas ao controle do tabaco, as Partes agirão para proteger essas políticas dos interesses comerciais ou outros interesses garantidos para a indústria do tabaco, em conformidade com a legislação nacional”.

A 3ª Conferência dos Estados Partes da Convenção-Quadro adotou diretrizes para orientar os países na implementação do artigo 5.3.18, cujos quatro princípios norteadores são:

- *Princípio 1: “Existe um conflito fundamental e irreconciliável entre os interesses da indústria do tabaco e os interesses da política de saúde pública”. Esse princípio considera a afirmação de que “a indústria do tabaco produz e promove um produto que é cientificamente comprovado como causador de dependência química, que causa doença e morte, e que dá origem a uma variedade de problemas sociais, incluindo o agravamento da pobreza.” E, por esse*

motivo, “as Partes deveriam proteger a formulação e a implementação das políticas públicas de saúde de controle do tabaco da indústria do tabaco, na maior extensão possível”.

- *Princípio 2: “As Partes deveriam ser responsáveis e transparentes ao lidar com a indústria do tabaco ou com quem trabalha para promover os seus interesses”. Nesse sentido, torna-se fundamental “garantir que qualquer interação com a indústria do tabaco, sobre questões relacionadas ao controle do tabaco ou à saúde pública, seja responsável e transparente”.*
- *Princípio 3: “As partes deveriam exigir que a indústria do tabaco e aqueles que trabalham para promover os seus interesses operem e atuem de maneira responsável e transparente”.*
- *Princípio 4: “Devido à natureza letal de seus produtos, não deveriam ser concedidos incentivos especiais ou adicionais para as companhias de tabaco se estabelecerem ou realizarem seus negócios”, portanto “qualquer tratamento preferencial dado à indústria do tabaco estaria em conflito com a política de controle do tabaco”.*

Um dos marcos que levou a inclusão do artigo 5.3 na Convenção-Quadro foi a Resolução 18/2001 da 54ª Assembleia Mundial de Saúde (AMS): Transparência para o Controle do Tabaco²⁶¹(D). Por meio dessa Resolução, os países manifestaram preocupações com os achados da Organização Mundial de Saúde, que mostravam como a indústria do tabaco tem operado com intenções expressas de subverter o papel dos governos e da própria Organização Mundial de

Saúde na implementação de políticas de saúde para conter a epidemia do tabagismo.

Também foi esse entendimento que levou o governo federal norte-americano a promover, em 1999, uma ação contra 11 companhias de tabaco, buscando indenização por despesas médicas e devido a práticas de violação da legislação, crime organizado, extorsão e corrupção. A sentença, proferida em 2006 pela Juíza Gladys Kessler, reconheceu que a indústria está por trás da epidemia tabagista e atua em conjunto e coordenadamente para enganar a opinião pública, governo, comunidade de saúde e consumidores²⁶²(D).

Ainda nessa linha de entendimento, a própria CQCT incluiu a responsabilização civil no âmbito de seu artigo 19, no qual “... as Partes considerarão a adoção de medidas legislativas ou a promoção de suas leis vigentes, para tratar da responsabilidade penal e civil, inclusive, conforme proceda, da compensação”²⁶³(D).

Uma situação que não é nova. Nos Estados Unidos, desde 1988, o Estado da Califórnia majorou a taxação de cigarros em US\$ 0,25 centavos/maço e determinou que o uso dos recursos advindos dessa arrecadação fossem aplicados no programa de controle do tabagismo, que foi iniciado em 1989, com um orçamento anual de US\$ 100 milhões. O Estado de Massachusetts, em 1992, aumentou a taxação de cigarros em US\$ 0,40 centavos/maço, para iniciar o programa de controle do tabagismo.

Em 1998, 46 estados americanos processaram as companhias de tabaco devido aos custos com doenças tabaco-relacionadas que tiveram que arcar. O acordo final foi de que as empresas ressarciriam

os estados num total de 206 bilhões de dólares a serem pagos em 25 anos, via uma arrecadação de cerca de 50 centavos de dólar por maço²⁶⁴(D).

Em 2005, a Suprema Corte do Canadá aprovou por unanimidade a constitucionalidade da iniciativa da província de British Columbia buscar recuperar os custos com saúde atribuídos ao tabagismo. Por isso, o governo de British Columbia está processando os principais fabricantes de cigarros vendidos no Canadá e British Columbia, Imperial Tobacco Canada Limited; Rothmans, Benson & Hedges Inc.; e Japan Tobacco International (JTI)- MacDonald Corp. Na sua argumentação, o governo de British Columbia defende que as companhias de tabaco:

- Já conheciam há muitos anos os riscos do tabagismo;
- Falharam em alertar os consumidores sobre esses riscos;
- Proclamaram os cigarros "light" como mais seguros, quando sabiam que não eram;
- Direcionaram suas atividades de propaganda e marketing para atingir crianças;
- Conspiraram para suprimir pesquisas sobre os riscos do tabagismo e conspiraram para neutralizar e negar as advertências públicas sobre os riscos do tabagismo;
- E são, portanto, responsáveis pelos custos com a assistência à saúde decorrentes do tabagismo^{264,265}(D).

Atualmente, no Canadá, seis províncias estão processando as principais empresas de tabaco que operam no mercado daquele país, para recuperar os gastos dos serviços de saúde com o tratamento de doenças tabaco-relacionadas.

No Brasil, ainda não existe ação nesse sentido, mas é importante considerar que os Ministros Cezar Peluso, Carlos Brito e Gilmar Mendes, do Supremo Tribunal Federal, no julgamento de uma ação cautelar ajuizada contra a União por uma companhia de tabaco, visando à atribuição de efeito suspensivo da cassação de seu registro especial pela Receita Federal, manifestaram a compreensão de que a fabricação e comercialização de cigarros é, de fato, atividade econômica apenas tolerada pelo poder público por ser repleta de peculiaridades, em razão dos notórios efeitos maléficos à saúde resultantes de seu consumo²⁶⁵(D).

Para o Ministro Cezar Peluso, “o Estado tem o poder/dever de intervir em atividades que se apresentam como danosas ou gravosas à saúde pública, sendo certo que apenas essa circunstância já exigiria sua atuação regulando a matéria em questão, pelo que não há absolutamente, que se invocar o fundamento da livre iniciativa para se afastar regras delimitadoras do funcionamento da apelada. Imperativo ressaltar que a própria tributação elevada na atividade econômica desenvolvida, apesar de propiciar considerável arrecadação, tem por objetivo tentar desestimular o contribuinte de fato, em prol de sua própria saúde”.

E acrescenta que “dadas as características do mercado de cigarros, que encontra na tributação dirigida um dos fatores determinantes do preço do produto, parece-me de todo compatível com o ordenamento limitar a liberdade de iniciativa a bem de

outras finalidades jurídicas tão ou mais relevantes, como a defesa da livre concorrência e o exercício da vigilância estatal sobre setor particularmente crítico para a saúde pública”. Em outro comentário durante esse julgamento, o mesmo magistrado acrescentou: “No fundo, no fundo – isso não é uma observação jurídica, mas extrajurídica –, repugna-me, neste caso, tratar-se, na verdade, de uma briga para saber quem vende veneno mais barato”. E ainda complementou: “O Decreto-Lei nº 1.593/77 outorga exclusivamente aos detentores de registro especial na Secretaria da Receita Federal o direito de exercer atividade de fabricação de cigarros, cuja produção, como aduz o memorial da Fazenda, é meramente tolerada pelo poder público, que a respeito não tem alternativa política e normativa razoável. Sua função está em resguardar interesse específico da administração tributária no controle da produção de cigarros e que não é apenas de cunho fiscal-arrecadatório. Antes, a indústria do tabaco envolve, como é intuitivo, implicações importantes sobre outros atores e valores sociais, tais como os consumidores, os concorrentes e o livre mercado, cujos interesses são também tutelados, com não menor ênfase, pela ordem constitucional”.

No mesmo julgamento, o Ministro Carlos Brito reconheceu: “pelos efeitos nocivos à saúde dos consumidores do tabaco, (a atividade tabagista) é um tipo de atividade que muito dificilmente se concilia com o princípio constitucional da função social da propriedade. (...) há uma política pública de defesa da saúde expressa na própria Constituição Federal que parece, também, de difícil conciliação com esse tipo de indústria, de comércio e de consumo tabagista”.

Por seu turno, o Ministro Gilmar Mendes reconheceu que “no âmbito da atividade econômica de fabricação e comercialização de produtos do tabaco, os limites entre o proporcional e o

desproporcional sempre foram de difícil precisão. Os reconhecidos malefícios à saúde causados por produtos oriundos do tabaco sempre foram utilizados como razão justificadora da intervenção estatal mais rigorosa nesse segmento da economia”. E ainda: “em tema de produção e comercialização de produtos fumígenos, a atividade regulatória do Estado é realizada com uma maior carga normativo sancionatória, a qual, se levada para os outros âmbitos da atividade econômica, certamente não passaria no teste da proporcionalidade, especialmente por afrontar a liberdade de iniciativa, ou seja, por não conter em si uma justificação plausível para a elevada intensidade com que restringe a livre iniciativa, direito fundamental e fundamento da República Federativa do Brasil e da Ordem Econômica. No âmbito dessa atividade, os comprovados e graves danos à saúde pública causados pelo cigarro e outros derivados do tabaco, assim como a necessidade de um plus de proteção ao consumidor de produtos de tabaco, tendem a funcionar como uma espécie de justificativa geral para a intervenção mais rigorosa. A questão central, repito, está em saber até onde pode o Estado regulador avançar, nesse intuito de proteger a saúde pública, para restringir ainda mais a liberdade de iniciativa; ou, até mesmo seria o caso de se refletir se, em se tratando de produtos amplamente reconhecidos – tanto no âmbito científico como pelo senso comum – pelo seu elevado grau de nocividade à saúde, a permissão ou proibição da atividade econômica de sua fabricação e comercialização não estariam num âmbito de privativa discricionabilidade do Estado”.

Por tudo isso, em seu relatório sobre a epidemia de tabagismo no mundo, publicado em 2008, a Organização Mundial de Saúde reconhece a indústria do tabaco como “um vetor que dissemina doença e morte”¹(D).

E a Dra. Margaret Chan, Diretora-Geral da Organização Mundial de Saúde, em discurso de abertura no “Fórum Global: Enfrentamento dos Desafios das Doenças Não-Transmissíveis”, com presidentes e chefes de Estado, realizado na ONU, em setembro de 2011, reforçou esse entendimento ao afirmar: *“Hoje, muitas das ameaças à saúde que contribuem para doenças não-transmissíveis vêm de empresas que são grandes, ricas e poderosas, movidas por interesses comerciais, e muito menos amigável para a saúde. Esqueçam a colaboração com a indústria do tabaco. Nunca confiem nessa indústria em qualquer circunstância, sob qualquer acordo. Implementem a Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco. Assim, podemos evitar cerca de 5,5 milhões de mortes (por ano)...”*.

45. AS RECOMENDAÇÕES DA CONVENÇÃO-QUADRO PARA O CONTROLE DO TABACO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. POR QUE A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) PATROCINOU A NEGOCIAÇÃO DA CONVENÇÃO-QUADRO PARA O CONTROLE DO TABACO DA OMS?

Existe comprovação evidente de que a indústria de cigarros subverteu a atenção da comunidade de saúde pública e dos governos, por meio de técnicas de lobby, para evitar regulações que impactassem sobre o consumo, financiando estudos enviesados que favorecessem suas teses de que os cigarros não causavam danos e negando as evidências científicas vigentes, entre outras coisas retardando ações reais de saúde pública^{266,267}(D). Além disso, produtos de tabaco são legalmente fabricados, comercializados e utilizados em praticamente todo mundo e estão sujeitos aos mesmos direitos e as regras de todo o bem legal, o que dificultou mais ainda o encaminhamento mais rápido de medidas de controle²⁵⁸(D).

Novos estudos demonstraram o que a indústria do tabaco, há décadas, já sabia que a nicotina causa dependência, o que levava ao consumo regular de produtos do tabaco, levando ao aumento de doenças e mortes causadas pelo mesmo⁵⁴(B)^{258,267,268}(D). Os poucos países que estavam trabalhando no controle do tabagismo nesse período não conseguiram vencer sua dimensão transnacional, criada por multinacionais extremamente poderosas, que investiam fortemente no aumento de consumo por meio de estratégias de marketing agressivas e enganosas. A globalização ajudou nessa explosão do consumo por meio da publicidade transfronteiriça, do contrabando e do marketing sem regulação, ampliando a disponibilidade com que o produto era encontrado e difundido no mundo²⁶⁹(D).

Atenção adicional também foi necessária para criar mecanismos para que os governos se envolvessem por meio de cooperação científica e técnica e dispusessem dos meios para promover e tirar proveito da indispensável participação da sociedade civil nas estratégias de controle do tabaco^{258,270}(D).

Em maio de 1999, a 52ª Assembleia Mundial da Saúde abriu o caminho para as negociações multilaterais sobre a Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco da OMS e eventuais protocolos adicionais. Durante o mesmo ano, uma publicação do Banco Mundial, “Curbing the epidemic”³(D), foi lançada fornecendo a base de evidência econômica para o tratado. A conclusão do processo de negociação e a adoção unânime da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco da OMS ocorreu em maio de 2003²⁷¹(D).

O tratado entrou em vigor em fevereiro de 2005 e, até 3 de novembro de 2011, 174 países

se tornaram Estados-Parte. O Brasil esteve entre os primeiros países a assiná-lo, tendo sido o centésimo país a ratificá-lo em 3 de novembro de 2005, tornando-se legalmente vinculado ao tratado três meses depois. O texto oficial e integral do tratado em sua versão em português, bem como do decreto nº 5.658, de 2 de janeiro de 2006, que promulga a CQCT, é disponibilizado pelo Ministério das Relações Exteriores do Brasil^{272,273}(D).

Informações sobre a constituição das comissões brasileiras interministeriais que inicialmente negociaram e agora implementam o tratado, bem como de suas composições e atividades podem ser encontradas no Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco²⁷⁴(D).

As Convenções-Quadro se caracterizam por tratados que estabelecem uma estrutura guarda-chuva, contendo os pontos principais de abordagem do problema já acordados pelos países que o negociam, mas sem grandes detalhamentos de implementação, pontos que posteriormente são negociados em protocolos ou são alvos de recomendação aprovadas em Guias ou Diretrizes de Implementação²⁷⁵(D). No caso da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco, o texto do tratado em si já é mais detalhado, mas alguns protocolos estão previstos. Um protocolo recentemente adotado foi o do comércio ilícito. Quanto às guias ou diretrizes, várias já foram publicadas (para os artigos 5.3, 8, 9 e 10 parciais, 11, 12, 13 e 14), orientando seus Estados-Parte quanto à implementação de determinados artigos.

Como o primeiro tratado negociado sob os auspícios da OMS, a experiência com

a negociação da CQCT da OMS e seu processo de implementação têm servido como base para o desenvolvimento de outros regulamentos internacionais de saúde que também contam com uma abordagem multisetorial²⁷⁶(D).

O tratado é composto por onze Partes, incluindo 38 artigos que abordam todos os elementos acordados pelos Estados-Membros da OMS como um roteiro abrangente de controle do tabagismo²⁷⁷(D).

A parte VII fornece elementos-chave de um dos pontos mais importantes do direito internacional, a cooperação e a comunicação. Inclui medidas de cooperação que podem ser feitas de forma direta ou por meio de organismos internacionais competentes como parte da melhora da capacidade para cumprir as obrigações²⁷⁸(D).

É importante notar que a Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco inclui apenas as medidas básicas para confrontar a epidemia do tabaco. Estados-Parte do tratado são estimulados a avançarem além do estipulado pelo tratado, salvaguardando assim a saúde da população e reduzindo os custos tangíveis (custos de atendimento no SUS, por exemplo) e intangíveis (dor, sofrimento e morte precoce). A Organização Mundial de Saúde lançou no final dessa década um pacote de medidas mínimas emanadas do tratado, que representam um ponto de partida nas inúmeras intervenções que devem ser realizadas para a redução do consumo (MPOWER)²⁷⁹⁻²⁸³(D).

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic 2008. The MPOWER Package. Geneva: WHO; 2008.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel, Brasil 2011: doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
3. The World Bank. Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control. Washington: World Bank; 1999.
4. Issa JS, Abe TM, Pereira AC, Megid MC, Shimabukuro CE, Valentin LS, et al. The effect of Sao Paulo's smoke-free legislation on carbon monoxide concentration in hospitality venues and their workers. *Tob Control*. 2011;20(2):156-62.
5. Andreis M, Elf J, Johns P, Carvalho A, Yuan J, Apelberg B. Air quality in bars of São Paulo/Brasil antes e depois da lei de ambientes fechados livres de fumo. *Rev Bras Cancerol*. 2011;57(3):315-20.
6. Brasil, Ministério da Saúde, INCA, OPAS. Pesquisa especial de tabagismo – Petab – Relatório Brasil. Rio de Janeiro:Ministério da Saúde;2011.
7. Djordjevic MV, Stellman SD, Zang E. Doses of nicotine and lung carcinogen delivered to cigarette smokers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(2):106-11.
8. Shihadeh A, Azar S, Antonios C, Haddad A. Towards a topographical model of narghile water-pipe café smoking: a pilot study in a high socioeconomic status neighborhood of Beirut, Lebanon. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;79(1):75-82.
9. Shatey O, Eliksen M, Ross H, Macrey J. The tobacco atlas. 3ª ed. Atlanta: American Cancer Society; 2009.
10. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfretamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011
11. Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001.
12. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217-38.
13. Ferreira ABH. Mini Aurélio. O Dicionário de Língua Portuguesa. 6ª ed. Curitiba: Positivo;2004.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Implantando um programa de controle do tabagismo e outros fatores de risco em unidades de saúde. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2001.
15. Organização Mundial de Saúde (OMS). Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artmed; 1993.

16. Seibel SD. Dependência de drogas. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
17. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento. 1ª ed. São Paulo: CREMESP; 2002.
18. Associação Americana de Psiquiatria. DSM-IV: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1994.
19. United States of America vs. Phillip Morris, USA, Inc et al, 1,683 Page Final Opinion; Civil Action N° 99-2496, District of Columbia, 2006.
20. Reina SS, Damasceno AG, Orive JIG. Iniciación y mantenimiento del hábito tabáquico. El paciente que va a dejar de fumar. In: Ferrero MB, Mezquita MAH, Garcia MT, eds. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo. Barcelona: Euromédica; 2003.
21. Rosemberg J. Nicotina droga universal. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2004.
22. Slade J. Nicotine delivery devices. In: Orleans CT, Slade J, eds. Nicotine addiction: principles and management. New York: Oxford University Press; 1993.
23. Benowitz NL. Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med.* 1988;319(20):1318-30.
24. London ED, Connolly RJ, Szikszay M, Wamsley JK. Distribution of cerebral metabolic effects of nicotine in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1985;110:391-2.
25. Sherwood N. Effects of nicotine on human psychomotor performance. *Human Psychopharmacol.* 1993;8(3):155-84.
26. Pomerleau CS, Pomerleau OF. Euphoriant effects of nicotine in smokers. *Psychopharmacology.* 1992;108(4):460-5.
27. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to the addictive drugs. *Nature.* 1996;382(6588):255-7.
28. Kirchenchtein C, Chatkin JM. Dependência da nicotina. In: Diretrizes para cessação do tabagismo. *J Bras Pneumol.* 2006 ;30(suppl. 2):11-8.
29. Fagerström K. Uma breve apresentação da neurofarmacologia e fisiologia da dependência à nicotina. In: Gigliotti AP, Presman S, eds. Atualização no tratamento do tabagismo. Rio de Janeiro: ABP Saúde; 2006.
30. Henningfield JE, Cohen C, Pickworth WB. Psychopharmacology of nicotine. In: Orleans CT, Slade J, eds. Nicotine addiction. Principles and management. New York: Oxford University Press; 1993.
31. Henningfield JE, Keenan RM. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol.* 1993;61(5):743-50.
32. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996;36:597-613.

33. Perkins KA, Grobe JE, Epstein LH, Caggiula A, Stiller RL, Jacob RG. Chronic and acute tolerance to subjective effects of nicotine. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993;45(2):375-81.
34. Porchet HC, Benowitz NL, Sheiner LB, Copeland JR. Apparent tolerance to the acute effect of nicotine results in part from distribution kinetics. *J Clin Invest.* 1987;80(5):1466-71.
35. Benwell ME, Balfour DJ, Birrell CE. Desensitization of nicotine-induced mesolimbic dopamine responses during constant infusion with nicotine. *Br J Pharmacol.* 1995;114(2):454-60.
36. Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens [corrected]. *Nicotine Tob Res.* 2004;6(6):899-912.
37. Snyder FR, Davis FC, Henningfield JE. The tobacco withdrawal syndrome: performance decrements assessed on a computerized test battery. *Drug Alcohol Depend.* 1989;23(3):259-66.
38. Pomerleau OF, Fagerström KO, Marks JL, Tate JC, Pomerleau CS. Development and validation of a self-rating scale for positive and negative reinforcement smoking: The Michigan Nicotine Reinforcement Questionnaire. *Nicotine Tob Res.* 2003;5(5):711-8.
39. Brasil, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Divisão de Controle do Tabagismo e Outros Fatores de Risco de Câncer. *Deixando de fumar sem mistérios – manual do coordenador.* Rio de Janeiro: INCA; 2005.
40. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM IV.* 4ª ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
41. Balfour DJ, Fagerström KO. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther.* 1996;72(1):51-81.
42. Micro JA, Moreno, Brea MR, Roca Vinardell A, Rojas Corrales M, Ortega A. Neurobiologia de la adicción a nicotina. *Prev Tab.* 2000;2(2):101-5.
43. Organização Mundial de Saúde (OMS). *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde – Décima Revisão (CID 10).* Traduzido pela Faculdade de Saúde Pública de São Paulo – Centro Colaborador da OMS para Classificação de Doenças em Português. 4ª ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1997.
44. Campaign for tobacco-free kids (USA). *Action on smoking and health (UK) - Confie en nosotros. Somos la industria tabacalera.* Washington: ASH; 2001.
45. Corrêa Silva LC. *Tabagismo: doença que tem tratamento.* Porto Alegre: Artmed; 2012. p.25-32.
46. Menezes AMB. *Noções básicas de epidemiologia.* In: Silva LCC; Menezes AMB, org. *Epidemiologia das doenças respiratórias.* Vol. 1. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.

47. Gao J, Shan G, Sun B, Thompson PJ, Gao X. Association between polymorphism of tumour necrosis factor alpha-308 gene promoter and asthma: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61(6):466-71.
48. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, Heikkinen SA, Jaakkola JJ. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(11):e47526.
49. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):514-23.
50. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
51. Malcon M. Prevalência de tabagismo em adolescentes de Pelotas: um estudo de base populacional [Dissertação de Mestrado]. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; 2000.
52. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(1):155-64.
53. Calvert GM, Rice FL, Boiano JM, Sheehy JW, Sanderson WT. Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occup Environ Med*. 2003;60(2):122-9.
54. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000;321(7257):323-9.
55. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc*. 1950;143(4):329-36.
56. Doll R, Hill AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J*. 1952;2(4797):1271-86.
57. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses: United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(45):1226-8.
58. Liu BQ, Peto R, Chen ZM, Boreham J, Wu YP, Li JY, et al. Emerging tobacco hazards in China: 1. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. *BMJ*. 1998;317(7170):1411-22.
59. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol*. 2007;36(5):1048-59.
60. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6259):183-5.
61. Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, Lee S, Moser DK, Mannino D, et al. Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):537-41.

62. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20;(1):CD000171.
63. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking. A report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
64. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: cardiovascular disease. A report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. tPHSi 8450204. 1983.
65. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Olmstead RE, Farahi J, Scheibal D, et al. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(8):907-15.
66. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.
67. Rodgman A, Perfetti TA. The chemical components of tobacco and tobacco smoke. Florida: CRC Press; 2009.
68. Public Health Agency of Canada. Life and breath: respiratory disease in Canada, 2007. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2007.
69. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med.* 1997;336(18):1276-82.
70. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol.* 2002;3(8):461-9.
71. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses: United States, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(45):1226-8.
72. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: tobacco smoke and involuntary smoking. Vol. 83. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004.
73. Church TR, Anderson KE, Caporaso NE, Geisser MS, Le CT, Zhang Y, et al. A prospectively measured serum biomarker for a tobacco-specific carcinogen and lung cancer in smokers. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev.* 2009;18(1):260-6.
74. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer.* 2005;92(3):426-9.

75. Mackay J, Jemal A, Lee NC, Parkin DM. The cancer atlas. Atlanta: American Cancer Society; 2006. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1893.
76. Wiencke JK, Thurston SW, Kelsey KT, Varkonyi A, Wain JC, Mark EJ, et al. Edad temprana en el inicio del consumo de tabaco y el daño del ADN cancerígeno en el pulmón. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(7):614-9.
77. Parkin DM. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011;105(Suppl 2):S6-S13.
78. Shopland DR. Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking. *Environ Health Perspect*. 1995;103(Suppl 8):131-42.
79. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon: IARC; 2010. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>.
80. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362(9387):847-52.
81. Wenbin D, Zhuo C, Zhibing M, Chen Z, Ruifan Y, Jie J, et al. The effect of smoking on the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(3):373-9.
82. Mizoue T, Inoue M, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C; Research Group for the Development, Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan, et al. Tobacco smoking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(1):25-39.
83. International Agency for Research on Cancer – IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Tobacco smoking. Vol. 38. Lyon: IARC; 2002.
84. Flanders WD, Lally CA, Zhu BP, Henley SJ, Thun MJ. Lung cancer mortality in relations to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from Cancer Prevention Study II. *Cancer Res*. 2003;63(19):6556-62.
85. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *JAMA*. 1994;271(22):1752-9.
86. Figueiredo V, Costa AJ. Qual é o impacto do tabagismo passivo na mortalidade por câncer de pulmão e doenças cardiocirculatórias no Brasil? In: Araujo AJ, org. Manual de condutas e práticas em tabagismo - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. São Paulo: AC Farmacêutica; 2012. p.92-4.
87. Figueiredo V, Costa AJ. Mortalidade atribuível ao tabagismo passivo em aglomerados urbanos do Brasil, 2003. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer. INCA/CONPREV; 2008.

88. U.S. Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation. A report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health;1990.
89. Kim YK, Kim SH, Tak YJ, Jee YK, Lee BJ, Kim SH, et al. High prevalence of current asthma and active smoking effect among the elderly. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(12):1706-12.
90. Halterman JS, Borrelli B, Tremblay P, Conn KM, Fagnano M, Montes G, et al. Screening for environmental tobacco smoke exposure among inner-city children with asthma. *Pediatrics*. 2008;122(6):1277-83.
91. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44.
92. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):335-42.
93. Hance AJ, Basset F, Saumon G, Danel C, Valeyre D, Battesti JP, et al. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;465:643-56.
94. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt.1):646-64.
95. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):242-8.
96. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370(9589):765-73.
97. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532-55.
98. US Surgeon General. The health consequences of smoking. Chronic obstructive lung disease. A report of the Surgeon General. Rockville: US Department of Health and Human Services; Public Health Service; 1984. Disponível em: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/index.html> DHHS (PHS) 84-50205.
99. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest*. 2002;121(5 Suppl.):121S-6S.
100. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz

- MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115(2):195-205.
101. Lee PN, Fry JS. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking. *BMC Med.* 2010;8:84.
102. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulm Med.* 2011;14(6):11:36.
103. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax.* 2006;61(11):935-9.
104. Fletcher CM, Peto R, Tinker C, Speizer F. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University Press; 1976.
105. Menezes AM, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in Sao Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005;21(5):1565-73.
106. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet.* 1997;350(9078):630-3.
107. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health.* 2005;4(1):7.
108. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Lieblich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(5 Pt 1):1222-8.
109. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res.* 1994;65(2):161-71.
110. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA.* 1994;272(19):1497-505.
111. Pelkonen M, Notkola IL, Tukiainen H, Tervahauta M, Tuomilehto J, Nissinen A. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30 year follow up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Thorax.* 2001;56(9):703-7.
112. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM, Evans LE, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med.* 2009;24(4):457-63.
113. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J.* 2008;32(4):844-53.

114. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976. *Ann NY Acad Sci.* 1979;330:91-116.
115. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med.* 1996;335(24):1792-8.
116. Bhatnagar A. Environmental cardiology: studying mechanistic links between pollution and heart disease. *Circ Res.* 2006;99(7):692-705.
117. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2005;149(4):565-72.
118. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J.* 2003;24(10):946-55.
119. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, 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(9536):647-58.
120. Zhang QL, Baumert J, Ladwig KH, Wichmann HE, Meisinger C, Döring A. Association of daily tar and nicotine intake with incident myocardial infarction: results from the population-based MONICA/KORA Augsburg Cohort Study 1984-2002. *BMC Public Health.* 2011;11:273.
121. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
122. Avezum A, Piegas LS, Pereira JC. Risk factors associated with acute myocardial infarction in the São Paulo metropolitan region: a developed region in a developing country. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(3):206-13.
123. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, et al. Prospective study on sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation.* 2003;107(16):2096-101.
124. Hurt RD, Weston SA, Ebbert JO, McNallan SM, Croghan IT, Schroeder DR, et al. Myocardial infarction and sudden cardiac death in olmsted county, Minnesota, before and after smoke-free workplace laws. *Arch Intern Med.* 2012;172(21):1635-41.
125. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet.* 2011;377(9781):1949-61.
126. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, Curb JD, Guthrie GP, Isaacsohn JL, et al. Coronary heart disease risk factors in men and women aged 60 years and older: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Circulation.* 1996;94(1):26-34.

127. Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;46(1):31-8.
128. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med.* 1999;340(12):920-6.
129. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med.* 2000;343(12):864-9.
130. Fazeli B, Ravari H, Assadi R. Natural history definition and a suggested clinical approach to Buerger's disease: a case-control study with survival analysis. *Vascular.* 2012;20(4):198-202.
131. Jin J, Arif B, Garcia-Fernandez F, Ennis TL, Davis EC, Thompson RW, et al. Novel mechanism of aortic aneurysm development in mice associated with smoking and leukocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(12):2901-9.
132. Sode BF, Nordestgaard BG, Gronbaek M, Dahl M. Tobacco smoking and aortic aneurysm: Two population-based studies. *Int J Cardiol.* 2012.
133. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2010;121(17):1896-903.
134. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003041.
135. Kuller LH, Ockene JK, Meilahn E, Wentworth DN, Svendsen KH, Neaton JD. Cigarette smoking and mortality. MRFIT Research Group. 1991;20(5):638-54.
136. Jiménez-Ruiz CA, Dale LC, Astray Mochales J, Velázquez Buendía L, de Granda Orive I, Guirao García A. Smoking characteristics and cessation in patients with thromboangiitis obliterans. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2006;65(4):217-21.
137. Haheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Smoking habits and risk of fatal stroke: 18 years follow up of the Oslo study. *J Epidemiol Community Health.* 1996;50(6):621-4.
138. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham study. *JAMA.* 1972;221(7):661-6.
139. Myint PK, Welch AA, Bingham SA, Luben RN, Wareham NJ, Day NE, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med.* 2006;42(2):128-31.
140. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Public Health (Oxf).* 2011;33(4):496-502.
141. Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(2):465-80.

142. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993;269(2):232-6.
143. Hankey GJ. Smoking and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6(4):207-11.
144. Rosenstock S, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut*. 2003;52(2):186-93.
145. Callkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989;34(12):1841-54.
146. van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, van der Logt EM, Faber KN, et al. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1199-207.
147. Corpechot C, Gaouar F, Chrétien Y, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56(1):218-24.
148. Smyk DS, Rigopoulou EI, Muratori L, Burroughs AK, Bogdanos DP. Smoking as a risk factor for autoimmune liver disease: what we can learn from primary biliary cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2012;11(1):7-14.
149. Chuang SC, Lee YC, Hashibe M, Dai M, Zheng T, Boffetta P. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(5):1261-8.
150. Lee YC, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1497-511.
151. Kelly SP, Thornton J, Edwards R, Sahu A, Harrison R. Smoking and cataract: review of causal association. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(12):2395-404.
152. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2007;21(9):1135-45.
153. Tammemagi CM, Davis RM, Benninger MS, Holm AL, Krajbenta R. Secondhand smoke as a potential cause of chronic rhinosinusitis: a case-control study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(4):327-34.
154. Lalwani AK, Liu YH, Weitzman M. Secondhand smoke and sensorineural hearing loss in adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(7):655-62.
155. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(22):2654-64.
156. Jee SH, Foong AW, Hur NW, Samet JM. Smoking and risk for diabetes incidence and mortality in Korean men and women. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2567-72.

157. Tonstad S. Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;85(1):4-13.
158. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007;167(13):1428-32.
159. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1606-11.
160. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(2):153-61.
161. Brook JS, Balk EB, Zhang C. The smoking patterns of women in their forties: their relationship to later osteoporosis. *Psychol Rep.* 2012;110(2):351-62.
162. Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR, van den Berg-Wolf M, Labriola AM, Read TR; INSIGHT SMART Study Group. Smoking-related health risks among persons with HIV in the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy clinical trial. *Am J Public Health.* 2010;100(10):1896-903.
163. Feldman JG, Minkoff H, Schneider MF, Gange SJ, Cohen M, Watts DH, et al. Association of cigarette smoking with HIV prognosis among women in the HAART era: a report from the women's interagency HIV study. *Am J Public Health.* 2006;96(6):1060-5.
164. Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, et al; Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales EN19 Mortalité Study Group; Mortavic Study Group. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):633-9.
165. Niaura R, Shadel WG, Morrow K, Tashima K, Flanigan T, Abrams DB. Human immunodeficiency virus infection, AIDS, and smoking cessation: the time is now. *Clin Infect Dis.* 2000;31(3):808-12.
166. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013;56(5):727-34.
167. Barbosa EP, Ferreira V. Qual é a fisiopatogenia das lesões bucais relacionadas com o tabaco? In: Araujo AJ, org. *Manual de condutas e práticas em tabagismo - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* São Paulo: AC Farmacêutica; 2012. p.58-62.
168. Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrri A, Kouvaris J, Kelekis N, et al. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head Neck Oncol.* 2011;3:2.
169. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical therapy. *J Am Dent Assoc.* 1997;128(5):599-607.
170. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G,

- Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994;65(3):260-7.
171. Pedersen W, von Soest T. Smoking, nicotine dependence and mental health among young adults: a 13-year population-based longitudinal study. *Addiction.* 2009;104(1):129-37.
172. Morris CD, Giese AA, Turnbull JJ, Dickinson M, Johnson-Nagel N. Predictors of tobacco use among persons with mental illnesses in a statewide population. *Psychiatr Serv.* 2006;57(7):1035-8.
173. Weinberger AH, Desai RA, McKee SA. Nicotine withdrawal in U.S. smokers with current mood, anxiety, alcohol use, and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2009;108(1-2):7-12.
174. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res.* 2008;10(12):1691-715.
175. Martini S, Wagner FA, Anthony JC. The association of tobacco smoking and depression in adolescence: evidence from the United States. *Subst Use Misuse.* 2002;37(14):1853-67.
176. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Steiner F, Tipp JE, et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA.* 1990;264(12):1546-9.
177. Klungsoyr O, Nygard JF, Serensen T, Sandanger I. Cigarette smoking and incidence of first depressive episode: an 11-year, population-based follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2006;163(5):421-32.
178. Diaz FJ, James D, Botts S, Maw L, Susce MT, de Leon J. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disord.* 2009;11(2):154-65.
179. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res.* 2005;76(2-3):135-57.
180. Salokangas RK, Honkonen T, Stengard E, Koivisto AM, Hietala J. Cigarette smoking in long-term schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2006;21(4):219-23.
181. Dani JA, Harris RA. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nat Neurosci.* 2005;8(11):1465-70.
182. Hayatbakhsh MR, Clavarino A, Williams GM, Sina M, Najman JM. Cigarette smoking and age of menopause: a large prospective study. *Maturitas.* 2012;72(4):346-52.
183. Saraç F, Öztekin K, Çelebi G. Early menopause association with employment, smoking, divorced marital status and low leptin levels. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(4):273-8.
184. Midgett AS, Baron JA. Cigarette smoking and the risk of natural menopause. *Epidemiology.* 1990;1(6):474-80.

185. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Johnson SR, Manson JE. Cigarette smoking and the development of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol.* 2008;168(8):938-45.
186. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J Dermatol Sci.* 2007;48(3):169-75.
187. Freiman A, Bird G, Metelitsa AI, Barankin B, Lauzon GJ. Cutaneous effects of smoking. *J Cutan Med Surg.* 2004;8(6):415-23.
188. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA.* 2008;299(17):2037-47.
189. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer.* 2000;82(1):227-33.
190. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):826-34.
191. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V; Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet.* 2013;381(9861):133-41.
192. Ries LA, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. Bethesda: National Cancer Institute; 2006.
193. Slatore CG, Au DH, Hollingworth W. Cost-effectiveness of a smoking cessation program implemented at the time of surgery for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(4):499-504.
194. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, Linnoila RI, Phelps R, Phares JC, et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med.* 1993;119(5):383-90.
195. Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Holbrook T. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health.* 1993;83(9):1265-70.
196. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1532-9.
197. Lintsen AM, Pasker-de Jong PC, de Boer EJ, Burger CW, Jansen CA, Braat DD, et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVE. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1867-75.
198. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD001055.
199. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update.* 2011;17(1):76-95.

200. Roelands J, Jamison MG, Lysterly AD, James AH. Consequences of smoking during pregnancy on maternal health. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(6):867-72.
201. Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril*. 2000;74(4):725-33.
202. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol*. 1997;146(1):32-41.
203. Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. The European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol*. 1996;143(6):578-87.
204. George L, Granath F, Johansson AL, Annerén G, Cnattingius S. Environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology*. 2006;17(5):500-5.
205. Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2009;28(2):152-60.
206. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol*. 1996;20(2):115-26.
207. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(2):465-72.
208. McElroy JA, Bloom T, Moore K, Geden B, Everett K, Bullock LF. Perinatal mortality and adverse pregnancy outcomes in a low-income rural population of women who smoke. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(4):223-9.
209. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2):201-10.
210. 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(5):F351-61.
211. Lee LJ, Lupo PJ. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(2):398-407.
212. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):589-604.
213. Metzger MJ, Halperin AC, Manhart LE, Hawes SE. Association of maternal smoking during pregnancy with infant hospitalization and mortality due to infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(1):e1-7.
214. Agrawal A, Scherrer JF, Grant JD, Sartor CE, Pergadia ML, Duncan AE, et al. The effects of maternal smoking during pregnancy on offspring outcomes. *Prev Med*. 2010;50(1-2):13-8.

215. Boldo E, Medina S, Oberg M, Puklová V, Mekel O, Patja K, et al. Health impact assessment of environmental tobacco smoke in European children: sudden infant death syndrome and asthma episodes. *Public Health Rep.* 2010;125(3):478-87.
216. Liebrechts-Akkerman G, Lao O, Liu F, van Sleuwen BE, Engelberts AC, L'hoir MP, et al. Postnatal parental smoking: an important risk factor for SIDS. *Eur J Pediatr.* 2011;170(10):1281-91.
217. 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. *Respir Res.* 2011;12:5.
218. Lee SL, Lam TH, Leung TH, Wong WH, Schooling M, Leung GM, et al. Foetal exposure to maternal passive smoking is associated with childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema. *Scientific World Journal.* 2012;2012:542983.
219. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Maternal smoking and behavior problems of children. *Pediatrics.* 1992;90(3):342-9.
220. Corbo GM, Fuciarelli F, Foresi A, De Benedetto F. Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking. *BMJ.* 1989;299(6714):1491-4.
221. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med.* 2000;30(4):328-38.
222. Hirshkowitz M, Karacan I, Howell JW, Arcasoy MO, Williams RL. Nocturnal penile tumescence in cigarette smokers with erectile dysfunction. *Urology.* 1992;39(2):101-7.
223. Mannino DM, Klevens RM, Flanders WD. Cigarette smoking: an independent risk factor of impotence? *Am J Epidemiol.* 1994;140(11):1003-8.
224. Bellagio statement on tobacco and sustainable development. *CMAJ.* 1995;153(8):1109-10.
225. Brasil, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo e Prevenção Primária do Câncer. *Falando sobre tabagismo.* Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 1998.
226. Geist HJ. Global assessment of deforestation related to tobacco farming. *Tob Control.* 1999;8(1):18-28.
227. Chapman S., Selected documents: tobacco and deforestation in the developing world. *Tobacco Control* 1994;3:191-3.
228. Madeley J. The environmental impact of tobacco production in developing countries. *Proceedings of the 5th World Conference on Smoking and Health.* Winnipeg; 1993. p.287-90.
229. Novotny TE, Lum K, Smith E, Wang V, Barnes R. Cigarettes butts and the case for an environmental policy on hazardous cigarette waste. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6(5):1691-705.

230. Jha P, Novoiny TE, Feachen R. The role of governments in global tobacco control. In: Abedian I, Van der Merwe R, Wilkins N, Jha, P, eds. The economics of tobacco control: towards an optimal policy mix. Applied Fiscal Research Centre (AFReC). Cape Town: University of Cape Town; 1998.
231. Pinto MFT. Custos de doenças tabaco-relacionadas. Uma análise sob a perspectiva da economia e da epidemiologia [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde; 2007.
232. Araujo AJ. Custo-efetividade de intervenções de controle do tabaco no Brasil [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2008.
233. Guindon GE, Tobin S, Yach D. Trends and affordability of cigarette prices: ample room for tax increases and related health gains. *Tob Control*. 2002;11(1):35-43.
234. Silva JAG. A situação do tabagismo no Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Pesquisa Populacional, Divisão de Epidemiologia, Rio de Janeiro; 2011.
235. World Health Organization. Secretary General's Report to ECOSOC on the activities of the UN Ad Hoc Inter-Agency Task Force on tobacco Control. Geneva: OMS; 2006.
236. Global smoke free partnership. Ambiente de trabalho livre do fumo. Manual para tornar sua empresa mais segura e saudável. Tradução Smoke free in-box. For smoke free workplaces. São Paulo: ACT; 2008.
237. Everett SA, Warren CW, Sharp D, Kann L, Husten CG, Crossett L. Initiation for cigarette smoking and subsequent smoking behavior among U.S. high school students. *Prev Med*. 1999;29(5):327-33.
238. Lando HA, Thai DT, Murray DM, Robison LA, Jeffery RW, Sherwood NE, et al. Age of initiation, smoking patterns, and risk in a population of working adults. *Prev Med*. 1999;29(6 Pt 1):590-8.
239. Brasil, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Pesquisa Nacional de Saúde Escolar: 2009. Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão; 2009.
240. Sargent JD, Dalton M, Beach M. Exposure to cigarette promotions and smoking uptake in adolescents: evidence of a dose-response relation. *Tob Control*. 2000;9(2):163-8.
241. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER packaged. Geneva: WHO; 2008.
242. Brown A, Moodie C. The influence of tobacco marketing on adolescent smoking intentions via normative beliefs. *Health Educ Res*. 2009;24(4):721-33.
243. Hoek J, Gifford H, Pirikahu G, Thomson G, Edwards R. How do tobacco retail displays affect cessation attempts? Findings from a qualitative study. *Tob Control*. 2010;19(4):334-7.

244. Warren CW, Asma S, Lee S, Veronica L, Mackay J. Global Tobacco Surveillance System: the GTSS atlas. CDC Foundation, 2009.
245. Farkas AJ, Gilpin EA, Distefan JM, Pierce JP. The effects of household and workplace smoking restrictions on quitting behaviors. *Tob Control*. 1999;8(3):261-5.
246. Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, Bernert JT, Song S, Novianti N, et al. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tob Control*. 2004;13(1):29-37.
247. Hill KG, Hawkins JD, Catalano RF, Abbott RD, Guo J. Family influences on the risk of daily smoking initiation. *J Adolesc Health*. 2005;37(3):202-10.
248. Hallal ALC, Gotlieb SLD, Almeida LM, Casado L. Prevalência e fatores associados ao tabagismo em escolares da Região Sul do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(5):779-88.
249. World Health Organization. Protection from exposure to second-hand tobacco smoke. Policy recommendations. Geneva: WHO; 2007.
250. Brasil, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Ação global para o controle do tabaco. 1º Tratado Internacional de Saúde Pública. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2004. p.20-4.
251. Agência Nacional de Saúde Suplementar, Associação Médica Brasileira. Primeiras Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar – versão preliminar. Rio de Janeiro: ANS; 2009. p.257.
252. Araujo AJ. Tabagismo passivo. In: Viegas CAA, eds. Tabagismo, do diagnóstico à saúde pública. Assis – CFM e SBPT – São Paulo: Atheneu; 2007.
253. Steiman M, Gundel LA, Pankow JF, Jacob P 3rd, Singer BC, Destailats H. Formation of carcinogens indoors by surface-mediated reactions of nicotine with nitrous acid, leading to, potential thirdhand smoke hazards. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(15):6576-81.
254. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *Intl J Cancer*. 1981;27(1):1-4.
255. Fraga S, Ramos E, Barros H. Uso de tabaco por estudantes adolescentes portugueses e fatores associados. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(4):620-6.
256. Hirayama T. Cancer mortality in a non-smoking women with smoking husband based on a large-scale cohort study in Japan. *Prev Med*. 1984;13(6):680-90.
257. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU, et al. Diretrizes para a cessação do tabagismo - 2008. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):845-88.
258. The World Bank, Tobacco & Health in the Developing World. A background paper for the high level round table on tobacco control and development policy. Brussels: European Commission in collaboration with the World Health Organization and the World Bank; 2003.

259. Bialous SA, Shatenstein S. Profits over people: tobacco industry activities to market cigarettes and undermine Public Health in Latin America and the Caribbean. Washington: PAHO/WHO; 2002.
260. Yach D, Bettcher D. Globalization of tobacco industry influence and new global responses. *Tob Control*. 2000;9(2):206-16.
261. Brasil, Ministério da Saúde INCA. Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco. Proteção da Política. Artigo 5.3 Diretrizes. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2003.
262. WHA54.18. Fifth-Fourth World Health Assembly 2001 - Agenda item 13.5. Transparency in tobacco control process 22 May 2001.
263. Brasil, Ministério da Saúde/INCA. Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco. Convenção Quadro para Controle do Tabaco – tradução oficial. p.14.
264. Attorneys' fees and the Tobacco Settlement Wednesday, December 10, 1997 House of Representatives, Subcommittee on Courts and Intellectual Property, Committee on the Judiciary, Washington, 1997.
265. http://www.ashaust.org.au/lv3/Lv3resources_tobacco_litigation.htm
266. British Columbia. Ministry of Health. Summary of B.C.'S Statement of claim in legal action against tobacco companies.
267. STF - Diário da Justiça de 31/08/200727/06/2007 Tribunal Pleno Med. Caut. em Ação Autelar 1.657-6 Rio de Janeiro.
268. Zelter T, Kessler A, Martiny A, Randerá F. Tobacco company strategies to undermine tobacco control activities at the World Health Organization. Geneve: WHO; 2000.
269. University of California. Legacy Tobacco. Documents Library a Digital Library of Tobacco Documents. University of California, San Francisco. <http://legacy.library.ucsf.edu>
270. UK Parliament House of Commons. Select Committee Health. Second report: the tobacco industry and the health risks of smoking. Disponível em: <http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/PA/cm1/99900/cm-serlecv/cmhealth/27/2709.htm.#note65>.
271. World Health Organization. Confronting the tobacco epidemic in an era of trade liberalization. WHO/NMH/TFI/01.4. Geneve: WHO; 2001.
272. Costa e Silva VL, Nikogosian H. Convenio marco de la OMS para el control del tabaco: la globalización de la salud pública. *Prev Tab*. 2003;5(2):71-5.
273. World Health Organization. FCTC Secretaria. The History of the World Health Organization Framework Convention on Tobacco Control (WHO/FCTC). Geneve: WHO; 2009.
274. http://www.who.int/fctc/signatories_parties/en/index.html
275. http://www2.mre.gov.br/dai/m_5658_2006.htm

276. http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/
277. World Health Organization. Technical briefing series framework convention on tobacco control: the framework/ protocol approach. WHO/NCD/TFI/99.1, World Health Organization, 1999.
278. Bettcher D, DeLand K, Schlundt J, González-Martín F, Bishop J, Hammide S, et al. International public health instruments in section 4 Public health law and ethics. Oxford Textbook of Public Health; 2009.
279. World Health Organization. Framework convention on tobacco control. Geneve: WHO; 2003.
280. World Health Organization. Building blocks for tobacco control. A handbook. Geneve: WHO; 2004.
281. MPower 2009 flyer. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/mpower/flyer/en/index.html>
282. Asaria P, Chisholm D, Mathers C, Ezzati M, Beaglehole R. Chronic disease prevention: health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. Lancet. 2007;370(9604):2044-53.
283. World Health Organization. World Economic Forum: Frost burden to “best buys”: reducing the economic impact of non-communicable diseases in low and middle income countries, Geneve: WHO; 2011.