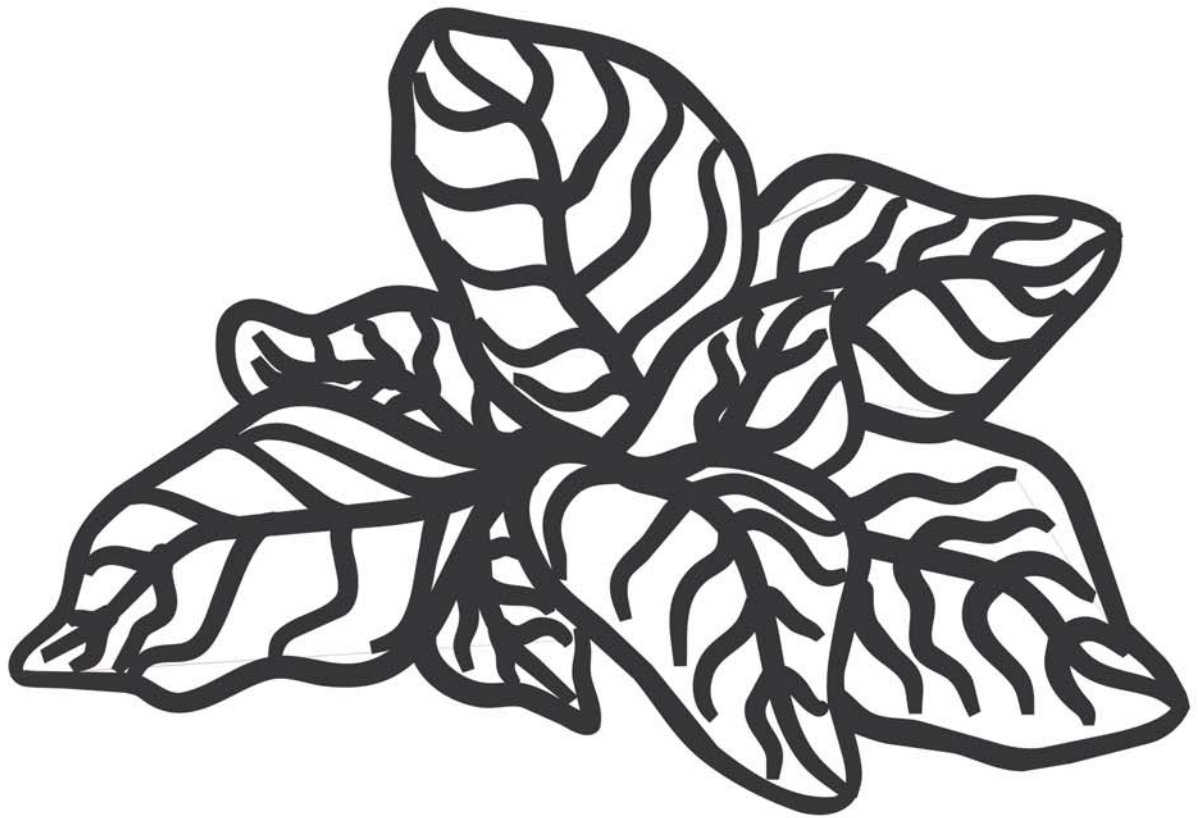




NICOTINA

DROGA UNIVERSAL

Dr. José Rosemberg



NICOTINA
DROGA UNIVERSAL

JOSÉ ROSEMBERG

Professor titular de Tuberculose e Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

Presidente do Comitê Coordenador do Controle do Tabagismo no Brasil

Presidente da Comissão de Tabagismo da Associação Médica Brasileira

Membro da Comissão de Tabagismo do Conselho Federal de Medicina e da Câmara Técnica de Tabagismo do Programa Nacional de Controle do Tabagismo (CONPREV) – Instituto Nacional de Câncer

Com a colaboração de:

ANA MARGARIDA ARRUDA ROSEMBERG

Ex-coordenadora do Programa de Prevenção do Tabagismo da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará e do Programa Saber Saúde da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo

MARCO ANTÔNIO DE MORAES

Mestre e doutorando em Saúde Pública

SUMÁRIO

AO LEITOR	9
INTRODUÇÃO	11
1 – ESBOÇO HISTÓRICO	13
2 – UNIVERSALIZAÇÃO DA NICOTINA	16
3 – NICOTINA, NATUREZA E ABSORÇÃO ORGÂNICA	19
3.1 – ESTRUTURA DA NICOTINA	19
3.2 – MARCADORES BIOLÓGICOS	19
3.3 – ABSORÇÃO ORGÂNICA DA NICOTINA	20
3.4 – LIBERAÇÃO DA NICOTINA	22
3.5 – TEORES DE NICOTINA DOS CIGARROS	23
3.6 – A ILUSÃO DOS CHAMADOS CIGARROS COM BAIXOS TEORES DE NICOTINA E ALCATRÃO	25
3.7 – SOBRE OS CIGARROS COM TOXIDEZ REDUZIDA (ADENDO)	28
4 – NICOTINA. TOXIDEZ. FARMACODINÂMICA	32
4.1 – NEUROFARMACOLOGIA DA NICOTINA	33
5 – NICOTINO-DEPENDÊNCIA	40
6 – GENÉTICA E DIVERSIDADE DE COMPORTAMENTO EM RELAÇÃO À NICOTINA E AO TABAGISMO	51
6.1 – GENES MAIS CONHECIDOS IMPLICADOS NO COMPORTAMENTO EM RELAÇÃO À NICOTINA	52
6.2 – OS INSENSÍVEIS À NICOTINA	54
6.3 – OS MAIORES CONSUMIDORES DE TABACO	55
6.4 – SENSIBILIDADE, TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA À NICOTINA	56
7 – NICOTINO-DEPENDÊNCIA. COMPORTAMENTO DA INDÚSTRIA TABAQUEIRA	59
7.1 – O CONHECIMENTO DA INDÚSTRIA TABAQUEIRA SOBRE A NICOTINO- DEPENDÊNCIA FOI ANTERIOR AO DA CIÊNCIA OFICIAL	59
7.2 – PESQUISAS DA INDÚSTRIA TABAQUEIRA SOBRE A NICOTINA. OS DOCUMENTOS SECRETOS	60
7.3 – DECLARAÇÕES INTERNAS, SOBRE A NICOTINA, DE DIRIGENTES E TÉCNICOS DA INDÚSTRIA TABAQUEIRA	63

8 – POSIÇÃO SOBRE A NICOTINO-DEPENDÊNCIA, DOS ÓRGÃOS DE SAÚDE PÚBLICA E MÉDICO-CIENTÍFICOS	67
9 – A HISTÓRIA DO TABACO HIPERNICOTINADO Y-1	68
10 – NICOTINA E SISTEMA CARDIOCIRCULATÓRIO	72
10.1 – ALTERAÇÕES NAS ARTÉRIAS. ANGIOGÊNESE	72
10.2 – ATEROSCLEROSE. ANGINA PECTORIS.	74
10.3 – TROMBOANGEITE OBLITERANTE. DOENÇA DE BUERGER	76
10.4 – IMPOTÊNCIA	76
11 – NICOTINA E CÂNCER	79
12 – NICOTINA E MAGREZA	83
13 – NICOTINA, ÚLCERA PÉPTICA E COLITE ULCEROSA	85
13.1 – ÚLCERA PÉPTICA	85
13.2 – COLITE ULCEROSA	86
14 – NICOTINA E AFTA BUCAL	87
15 – NICOTINA E ACNE	88
16 – NICOTINA E RUGAS	89
17 – NICOTINA E DESORDENS NEUROGÊNICAS	90
17.1 – NICOTINA E DOENÇA DE PARKINSON	90
17.2 – DOENÇA DE ALZHEIMER	93
18 – NICOTINA, ESTRESSE E DEPRESSÃO	94
19 – NICOTINA. COGNIÇÃO E MEMÓRIA	97
20 – NICOTINA E A MULHER	99
20.1 – RESPOSTAS ORGÂNICAS À NICOTINA	100
20.2 – NICOTINA E ALTERAÇÕES ESTROGÊNICAS	101
20.3 – MENOPAUSA PRECOCE	101
20.4 – OSTEOPOROSE	102
20.5 – DISMENORRÉIA	102
20.6 – NICOTINA E INFERTILIDADE	103

20.7 – NICOTINA NA MULHER GESTANTE	103
20.8 – NICOTINA E CÂNCER DA MAMA	106
21 – NICOTINA. POLUIÇÃO TABÁGICA AMBIENTAL	112
21.1 – ASPECTOS GERAIS. NICOTINA NOS FUMANTES PASSIVOS	112
21.2 – NICOTINA NA GESTANTE FUMANTE PASSIVA	114
21.3 – NICOTINA E MORBI-LETALIDADE CARDIOCIRCULATÓRIA NOS FUMANTES PASSIVOS	114
21.4 – NICOTINA, POLUIÇÃO TABÁGICA E CÂNCER DO PULMÃO	115
21.5 – NICOTINA E POLUIÇÃO TABÁGICA. INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS. CAPACIDADE FUNCIONAL PULMONAR	116
21.6 – POLUIÇÃO TABÁGICA AMBIENTAL. PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA MUNDIAL	117
21.7 – POLUIÇÃO TABÁGICA AMBIENTAL E INDÚSTRIA TABAQUEIRA	120
22 – CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A NICOTINA	125
23 – TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DA NICOTINA.	127
23.1 – PORQUE TRATAR OS TABAGISTAS	127
23.2 – MÉTODOS DE TRATAMENTO DA NICOTINO-DEPENDÊNCIA	128
23.2.1 – TÉCNICA DA ABORDAGEM INTENSIVA DO FUMANTE	129
23.2.2 – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO INTEGRADO NA ABORDAGEM COGNITIVO-COMPORTAMENTAL	132
23.3 – ABORDAGEM MÍNIMA (BREVE) DOS FUMANTES.	145
23.4 – AVALIAÇÃO GERAL DO TRATAMENTO PARA CESSAÇÃO DE FUMAR (TRATAMENTO DA NICOTINO-DEPENDÊNCIA)	149
23.5 – AÇÕES ANTITABÁGICAS PREVENTIVAS, VISANDO COMBATER O CONSUMO DO TABACO	152
24 – DIMENSÃO DA EPIDEMIA TABÁGICA E SUA MORBI-LETALIDADE.	160
24.1 – A EPIDEMIA DO TABAGISMO	160
24.2 – CONVENÇÃO QUADRO PARA O CONTROLE DO TABACO	164
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	175
REFERÊNCIAS. ADENDO DO CAPÍTULO 3.7	240

AO LEITOR

Pelo lançamento deste livro, edição atualizada e ampliada, Nicotina Droga Universal, agradeço muito penhorado ao Instituto Nacional de Câncer (INCA) e aos seus órgãos CONPREV e “Programa Nacional de Controle do Tabagismo e outros Fatores de Risco de Câncer” pelo seu alto patrocínio. Esta monografia fica muito valorizada ao ser integrada nas ações do “Programa Nacional de Controle do Tabagismo” devido ao destacado prestígio que desfruta com o seu trabalho na capacitação de unidades de saúde de milhares de municípios, treinamento de outros milhares de profissionais, redução da exposição à fumaça do tabaco, implantação de rede de serviços de abordagem de fumantes com o tratamento da nicotino-dependência, visando a cessação de fumar, mobilização e articulação legislativas e econômicas, favorecendo o controle do tabagismo e criando uma sociedade conscientizada dos malefícios de fumar.

O objetivo desta monografia é expor os conhecimentos sobre a nicotina como droga psico-ativa causadora de dependência químico-física, escravizando o fumante.

São ventilados dados sobre sua toxidez, estrutura química, neurofarmacologia, dependência orgânica e as diversidades genéticas de respostas dos fumantes. Mencionam-se as ações sobre os centros cerebrais, provocando verdadeira desordem mental de uso de substância psico-ativa. Discutem-se os efeitos lesivos sobre o sistema nervoso, cardio-circulatório e diversos aparelhos e órgãos, e sua ação bioquímica sobre as nitrosaminas, participando de processos cancerígenos. São abordadas as linhas gerais do tratamento da nicotino-dependência, inclusive nas situações de co-morbididades e informações sobre perspectivas de novos tratamentos e possibilidade de obtenção de vacinas para impedir o desejo de fumar.

O fumante não consome a nicotina pura, usando seu invólucro, que é o tabaco no qual está embutida. O tabaco por sua vez contém mais de 6000 substâncias tóxicas. Por isso abordam-se alguns aspectos da problemática do tabagismo, de sua epidemiologia e medidas para o seu controle.

Agradeço à Ana Margarida Arruda Rosenberg e ao Marco Antonio de Moraes a valiosa cooperação, respectivamente no capítulo “Nicotina e a mulher” e “Tratamento da nicotino-dependência”.

Complementando as informações sobre a nicotina são expostos procedimentos da indústria tabaqueira, para lançar dúvidas sobre sua ação como droga psico-ativa gerando dependência e sobre a nocividade da poluição tabágica ambiental, entretanto trabalhando para aumentar sua ação sobre os centros nervosos, produzindo tabaco com maiores teores de nicotina e sua mais fácil liberação, tornando mais intensa a dependência, para escravizar o fumante. Isso consta de cinco milhões de documentos chamados secretos com quarenta milhões de páginas, que se tornaram públicos nos últimos anos.

A intenção, ao elaborar este livro, foi de fornecer o maior número possível de informações e dados científicos ao nosso alcance, compulsando mais de 1130 artigos científicos, relatórios e documentos oficiais de órgãos de saúde. Entretanto, deficiências existem devido às nossas limitações as quais podem ter explicação nas palavras de Balzac proferidas no século 19: “É mais fácil sonhar um livro quanto é difícil escreve-lo”.

De qualquer forma, espera-se que esta monografia seja de utilidade aos que se ocupam com o tabagismo e sua epidemia que tantas e tão preciosas vidas vem ceifando no mundo e no Brasil.

JOSÉ ROSEMBERG

INTRODUÇÃO

1) “O cigarro é o mais perfeito dos prazeres. É requintado e deixa insatisfeito. Que mais se poderia desejar?”.

Oscar Wilde, 1891

“Com o tabaco ocorreu um dos maiores fenômenos de transculturação no mundo”.

Fernando Ortiz

2) Alguns pronunciamentos internos da indústria do tabaco, tornados públicos nos processos dos Estados Unidos, a partir de 1994:

“Mais que o negócio de vender cigarros, a indústria tabaqueira tem por objetivo a venda atrativa de nicotina”.

*Brown and Williamson, subsidiária norte-americana da
British American Tobacco, 1963*

“Estamos num negócio de vender nicotina, droga causadora de dependência”.

*Addison Yeman. Vice-Presidente da Brown and Williamson
(documento secreto nº 1802.05)*

“O cigarro não deveria ser considerado como um produto, mas sim como um invólucro. O produto é a nicotina. Considere o maço de cigarros como um recipiente para o fornecimento diário de nicotina”.

Phillip Morris, 1972

“Temos que nos conscientizar de que nossa organização é antes uma indústria de droga, que uma indústria de tabaco”.

*Rullin A Crellin – Chefe do Grupo de Pesquisas da
British American Tobacco. 11.04.1980*

“Enfrentamos dois fatos: o fumo do cigarro contém substância farmacologicamente ativa. A nicotina é um agente farmacológico potente. Todos os toxicólogos, fisiologistas, médicos e a maioria dos químicos, os sabem. Não é nenhum segredo”.

Phillip Morris, 1982

“Os fumantes mantêm o consumo de cigarros porque são fisicamente dependentes da nicotina”.

Lorillard LTC (sem data)

3) Declarações sobre a nicotina de instituições médico-científicas e órgãos internacionais de saúde pública:

“A dependência da nicotina é desordem mental de uso de substância psicoativa”.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 1980, 1987, 1994

“A dependência da nicotina é doença crônica com remissões continuadas”.

*Centers for Disease Control and Prevention.
US Department of Health and Human Services. USA, 2000*

“A síndrome da tabaco-dependência constitui doença, incluída na classificação internacional de doenças (ICD) sob a sigla F17.2”.

Organização Mundial de Saúde, 1992

“Na atualidade consomem-se diariamente 200 toneladas de nicotina, totalizando 73 mil toneladas por ano. Há no mundo mais de 1 bilhão e 200 milhões de fumantes consumidores de nicotina. Estima-se que 2 bilhões de pessoas não-fumantes inalam nicotina por viverem expostas à poluição tabágica ambiental. Mais da metade da humanidade inala nicotina diretamente quando são fumantes e indiretamente quando convivem com fumantes. Há no mundo em torno de 1 bilhão de pessoas dependentes da nicotina”.

*Organização Mundial da Saúde
Organização Panamericana de Saúde
U.S. Department of Health and Human Services
Convenção Quadro Internacional de Controle do Uso do Tabaco
1999, 2000, 2003*

1 – ESBOÇO HISTÓRICO

O berço no qual se disseminou a nicotina conduzida pelo tabaco foi a América. É de tempos imemoráveis o costume dos aborígenes americanos de fumar tabaco nas cerimônias religiosas. É um enigma que tantas culturas indígenas espalhadas neste continente, as quais dificilmente podiam contactar-se, vivenciassem ritual semelhante mágico-religioso, sagrado, no qual o sacerdote, cacique ou pajé e seus circunstantes entravam em transe aspirando o fumo do tabaco

Quando Colombo aportou nestas paragens, plantava-se tabaco em todo o continente. O primeiro contacto do mundo civilizado com a nicotina ocorreu no século XVI. Esta chegou à Europa por quatro caminhos: Espanha, Portugal, França e Inglaterra.

Uma das primeiras notícias foi levada à Espanha por Don Rodrigo de Jerez, capitão da tripulação das naves de Colombo, levando para a Corte planta e sementes de tabaco. A primeira referência impressa é de 1526 na História Natural de las Índias, de Don Gonzalo Fernandes. Para Portugal, a primeira leva de tabaco foi através de Luís de Góes, donatário no Brasil em 1542, sendo cultivado pela Farmácia Real em Lisboa⁽¹⁰¹²⁾. Para a França, o tabaco chegou por dois caminhos; remetido em 1560 por Damião Góes, ex-embaixador na Flandres, a Jean Nicot, por sua vez embaixador da França em Portugal. Este atribuiu à erva, então denominada “petum”, a cura de úlcera renitente que tinha na perna. Entusiasmado, enviou-a a rainha Catarina de Médicis, que informada de suas virtudes, usou-a em tizanas para melhorar sua enxaqueca crônica. O petum passou então a ser chamado “erva da rainha”, “erva mediceia” ou “catarinária”. Outro caminho para a França foi através de André Thevet, frade franciscano, que esteve no Brasil como capelão da expedição francesa chefiada por Cologny. Thevet, em 1555, cultivou o petum no jardim do seu mosteiro em Paris^(255, 840, 1012). Em 1565, o tabaco chegou a Inglaterra por meio de Sir Hawkins, trazendo-o das plantações da colônia Virgínia e cultivando-o em Londres.

Navegadores e viajantes informaram sobre o tabaco, destes destacaram-se Hans Staden, em 1557, e Jean Lery, em 1592, cujos relatos foram ilustrados com gravuras de pajés e oficiais índios fumando em rituais religiosos⁽¹⁰¹²⁾.

O tabaco espalhou-se pela Europa como rastilho de pólvora. Cinquenta anos após sua chegada, praticamente se fumava cachimbo em todo o continente: nobres, plebeus, soldados e marinheiros. Para os ricos, criaram-se as “Tabagies”, onde homens e mulheres se reuniam em tertúlias, fumando longos cachimbos. Rapidamente o tabaco integrou-se a todas as populações do mundo civilizado^(137, 211, 1012).

Na Prússia, o tabagismo difundiu-se impulsionado por Frederico Guilherme, que no início do século XVIII, em sua corte, fundou o “Tabak Collegium”, no qual, diariamente, ministros, generais, políticos e literatos discutiam, propunham e assinavam decretos, sentados em torno de imensa mesa chupando cachimbos com hastes de meio metro ou mais⁽²¹¹⁾. A partir do século XVII, na Europa, praticamente todos os generais, soldados e populares fumavam. Um exemplo disso é o enorme navio “Vasa”, orgulho da frota escandinava, que afundou em 1628. Em 1961, ele foi içado, com sua estrutura e

utensílios intactos. Entre estes, recuperaram-se centenas de cachimbos de argila, testemunhando como, já no início do século XVII, o tabagismo estava tão disseminado. Tapeçarias dos séculos XVII e XVIII, flamencas, francesas e de outros países, mostram personagens com cachimbos. Pintores célebres de toda Europa, desses referidos séculos, reproduziram em suas telas, personagens fumando ou aspirando rapé. Tudo isso atestando como o tabagismo rapidamente se difundiu, constituindo um dos maiores fenômenos de transculturação no mundo ^(137, 211, 1012).

O nome “nicotina” deriva de Nicot. Entre os cientistas dedicados à botânica, estabeleceu-se longa polêmica sobre a prioridade do tabagismo, havendo partidários de Nicot e de Thevet ⁽¹⁰¹²⁾. Na sua obra “L’histoire des plantes”, Jacques Delachamps, médico e agrônomo, denominou a planta “erva de Nicot”. Em 1584, o dicionário francês-latim de Etienne e Thiery incluiu o verbete “nicotiana” ⁽²¹¹⁾. Os partidários de Thevet contestaram essa nomenclatura, propondo a denominação thevetiana. A controvérsia arrastou-se por cerca de dois séculos, sendo definitivamente encerrada a favor de Nicot, em 1737, com a primeira classificação científica de Linneu, registrando *Nicotiana tabacum* e as variedades *Nicotiana rústica*, *Nicotiana glutinosa* e *Nicotiana penicilata* ^(70, 255). Existem ainda outras variedades, especialmente as identificadas no Peru. As consagradas são a *Nicotiana tabacum*, mais difundida por ser suave e de aroma delicado, e a *Nicotiana rústica*, mais forte e de paladar menos agradável, usada em algumas regiões e por mais tempo, na Rússia ^(137, 1012).

Em 1809, Vauquelin identificou no extrato do tabaco um princípio básico nitrogenado, denominando-o de “nicotianina”. Em 1828, Posselt e Reimann, da Universidade de Heidelberg, isolaram o referido princípio denominando-o “nikotin”. Porém, na França, o vocábulo “nicotina” já era conhecido desde 1818, conforme informa o dicionário Robert. A fórmula química bruta da nicotina, $\text{CH}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$, foi determinada em 1840. A nicotina foi sintetizada primeira vez em 1890 ^(70, 113, 137, 211, 255, 826, 827, 840, 1012).

Encerrando, ficamos imaginando que se Thevet tivesse ganhado a batalha pela prioridade do fumo, então chamado “petun”, esta monografia estaria discorrendo sobre a “tevetina”.



JEAN NICOT

- Em 1560, através Damião de Góes, embaixador do Brasil na Flandes, Nicot recebeu a planta do tabaco, remetendo-a à França.
- Em 1737, Lineu, na primeira classificação científica das plantas, denominou o tabaco *Nicotiana tabacum*, em homenagem a Nicot.
- Em 1818, Posselt e Reimann deram o nome “nikotin” ao princípio ativo descoberto no tabaco.
- Em 1818, os dicionários na França registraram o verbete “nicotine”.

2 – UNIVERSALIZAÇÃO DA NICOTINA

Logo que chegou à Europa, o tabaco alterou imediata e dramaticamente o contexto da política econômica dos governos, tornando-se a maior fonte de renda dos cofres públicos.

A Espanha, no começo do século XVII, mantinha grande parcela do comércio do tabaco na Europa e tentou estabelecer monopólio no continente, no que foi obstada pela Inglaterra e Holanda, que por anos dominaram as importações e exportações. Estas asseguraram o transporte de tabaco pelos seus navios cobrando pesadas taxas que os demais países eram obrigados a pagar. Empresas tornaram-se verdadeiras potências como a Companhia das Índias e a Virgínia Company da Inglaterra.

Vários países defenderam-se com seus monopólios, como a França, que, em 1629, criou a chamada “Ferme Generale”, garantindo para o Estado um controle férreo, passando a ser o único importador, fabricante e vendedor de tabaco. A Ferme Generale adquiriu poderes ilimitados, prendendo e até executando os contrabandistas de tabaco. Destes, entrou para a história Louis Mandrin que, por volta de 1740, organizou uma poderosa rede de contrabando de tabaco, formando um verdadeiro exército, combatendo as tropas legais e dominando larga região da França. Até tabaco contrabandeado do Brasil entrou nesta rede. Ao final de 15 anos, Mandrin foi preso e supliciado em praça pública até a morte. A Revolução Francesa, através da Assembléia Nacional Constituinte, em 1791, extinguiu a Ferme Generale e seus dirigentes foram guilhotinados, entre eles o cientista Lavoisier, inventor de uma máquina de reduzir tabaco a pó ^(255, 1012).

O tabaco chegou à Itália em 1561 por meio do Cardeal Prospero Santa Croce, que levou sementes fornecidas por Nicot. Foi cultivado no Vaticano, sendo chamado “erva santa” ou “divina”. O cachimbo e o rapé introduziram-se nas igrejas. A catedral de São Pedro obscurecia-se durante os ofícios. Clérigos aspiravam tabaco nos altares e, na Catedral de Sevilha, houve padres que cachimbavam durante a missa. O Papa Urbano VIII tomou uma decisão drástica, editando bula com interdição aos fumantes, condenando-os à excomunhão. Na discussão teológica que se estabeleceu, jesuítas levantaram a objeção de que fumar só seria pecado se o ato tivesse a intenção de desafiar a ordem divina ^(255, 1012).

Portugal criou monopólio do tabaco em 1674, instituindo a Mesa de Inspeção de Tabaco com legislação punindo o contrabando, a qual vigorou inclusive no Brasil até depois da independência. No Brasil colônia, o tabaco serviu de moeda forte no escambo de escravos do Congo, de Guiné e de Angola.

Chegando o tabaco ao mundo civilizado, a maneira comum de consumi-lo foi o cachimbo. Este dominou por quase três séculos. Prosperaram as fábricas de cachimbos que se expandiram por quase toda Europa e América do Norte. Praticamente todos os materiais caros e baratos foram aproveitados. Houve cachimbos caríssimos, sendo os mais célebres de propriedade de reis e nobres ricos, esculpidos em marfim, alguns deles expostos em museus.

A partir do século XVIII, espalhou-se a mania de aspirar rapé, que reinou por uns 200 anos. Os nobres usavam tabaqueiras até de ouro cravejadas de diamantes. Prosperou a indústria da ourivesaria miniaturizada, executada por artistas notórios. Havia os que usavam uma tabaqueira por dia, possuindo centenas de tipos diferentes. No casamento de Maria Antonieta com Delfim, que depois foi Louis XVI, constou verba de 38.205 libras para a aquisição de tabaqueiras. Meternich, possuidor de 600 tabaqueiras, dizia que o diplomata que não soubesse usá-la com distinção, perderia a partida nos acordos políticos. Napoleão, que restabeleceu a liberdade do plantio, fabrico e comércio do tabaco, presenteava todos os novos embaixadores com uma tabaqueira custando de 5 mil a 15 mil francos, conforme a importância do país ⁽¹⁰¹²⁾. Não conseguimos saber qual o custo da tabaqueira do embaixador brasileiro.

O povo, sem posses, usava o rapé deposto no dorso do polegar da mão, que flexionado forma uma fosseta triangular. Nos livros de anatomia é chamada de “tabaqueira anatômica” ⁽⁸⁴⁰⁾.

O charuto teve seu reinado no século XIX. Sua popularidade entre os abastados simbolizava elevado status econômico-social. Nos Estados Unidos, havia a figura do “uncle san” de cartola e com um enorme charuto na boca ⁽²⁵⁵⁾.

O cigarro surgiu em meados do século XIX. Na Espanha, porém, muito antes já se fumava tabaco enrolado em papel, denominado “papelete”. Existe uma tapeçaria, desenhada por Goya em 1747, figurando jovens com cigarros entre os dedos. Parece que o termo “cigarillos” em espanhol deriva de cigarral, nome dado a hortas e plantações invadidas por cigarras. O nome generalizou-se: cigarette em francês, inglês e algumas outras línguas; zigarette em alemão; sigaretta em italiano e cigarro em português. Em várias línguas, cigarro ou cigar referem-se a charuto. Paris foi invadida pelo cigarro em 1860. Nos Estados Unidos, houve verdadeira explosão do cigarro na década de 1880, quando se inventou uma máquina que produzia duzentas unidades por minuto. Logo, surgiram máquinas produzindo centenas de milhões por dia. O cigarro teve sua expansão por ser mais econômico, mais cômodo de carregar e usar do que o charuto ou o cachimbo. A primeira grande expansão mundial foi após a Primeira Guerra Mundial, de 1914 a 1918. Entretanto, sua difusão foi praticamente no sexo masculino. A difusão entre as mulheres cresce após a Segunda Guerra Mundial, de 1939 a 1945 ⁽²⁵⁵⁾.

A nicotina transportada pelo tabaco envolucrado no cigarro, generalizou-se pelo mundo, através de inusitada transculturação. Não cabendo aqui explicitar um quadro pormenorizado dessa aculturação, expomos apenas alguns exemplos do que já ventilamos em outra publicação ⁽⁸⁴⁰⁾. O tabaco foi e tem sido incensado em todos os ramos da manifestação cultural, sendo inclusive tema filosófico. Assim, por exemplo, já em 1650, foi grande o sucesso do “Balé do Tabaco” na corte de Savoia. Moliere, na peça Don Juan (1665), logo no primeiro ato, apresenta um ditirambo sobre o tabaco. Na música erudita, Bach escreve a cantata “Die tabakpfeifer” (1720). A ópera “Carmen de Bizet” e a “Segredo de Susana”, de Wolf-Ferrari, contêm temas sobre tabaco. A música popular de todos os países fala de tabaco, inclusive a brasileira, na qual temos quase uma centena delas ⁽¹⁶⁷⁾. Trataram do tabaco, poetas como Baudelaire, Fernando Pessoa e, entre nós, Augusto dos Anjos. Na literatura de ficção, são centenas de autores, destacando-se Tchekov, Thomas Mann, Ítalo Suevo, Dom

Franke e Graciliano Ramos; que abordaram o tabaco como tema central ou correlato. Flaubert tem o tabaco no seu dicionário de idéias. Dos livros policiais, os detetives vivem com o cachimbo na boca: Sherlock Holmes, de Conan Doyle, e Maigret, de Simenon. Freud tem extensa peroração sobre o tabagismo. Kant, em “Anthropologie”, menciona o tabaco como o meio de excitação das percepções e Sartre, em “L’être et le néant”, faz longa peroração sobre o cigarro como símbolo da apropriação destrutiva. Sobe a um milhar o número de filmes que abordam o tabaco. Tobacco Road, de John Ford, tem a ação central voltada ao tabaco. Chaplin (Carlitos) conotou o charuto com a prepotência dos patrões, dos policiais e dos poderosos. Casablanca, de Michael Curtiz, tem toda a ação integrada com o fumo de cigarro na trama incerta e nebulosa e desenrolar da história. A pintura focaliza o tabaco desde as tapeçarias de Flandres, no século XVII, com os quadros de Tarnier plasmando a vida popular, as telas de George Latour, Goya, Le Nain, Van Dyk, Delacroix, Courbet e até os impressionistas, cubistas e abstratos, Renoir, Cézanne, Manet, Degás, Seurat, Monet, Van Gogh, Gris, Leger, Braque, Picasso e tantos outros ⁽⁸⁴⁰⁾.

Quanto à escultura, citam-se as 16 colunas monumentais em estilo misto corinto-jônico da rotunda do Capitólio de Washington, esculpidas com flores e folhas de tabaco ornando os capitéis. No Brasil, o único exemplo existente de heráldica oficial que inclui o tabaco são das Armas da República, copiadas das Armas do Império. A estrela central repousa sobre uma coroa formada com um ramo de café frutificado, “a dextra”, e outro fumo florido, “a sinistra”.

A filatelia contém selos de correio, de mais de 40 países, com folhas e outros motivos do tabaco.

Em linhas gerais, traçamos o panorama da difusão da nicotina no mundo. Essa droga é a mola mestra da universalização do tabaco. Como o uso dos derivados do tabaco inicia-se, em 99% dos casos, na adolescência, aos 19 anos de idade, mais de 90% já estão dependentes da nicotina. Por isso, o tabagismo é considerado doença pediátrica provocada pela nicotina ^(951, 1001).

Consome-se, anualmente no mundo, a fabulosa quantidade de 73 mil toneladas de nicotina contida em 7 trilhões e 300 bilhões de cigarros fumados por cerca de 1 bilhão e 300 milhões de tabagistas, dos quais 80% – 1.040.000 – vivem nos países em desenvolvimento.^(719,957,1086-B). Pormenores sobre esses dados estão no capítulo 24.

3 – NICOTINA, NATUREZA E ABSORÇÃO ORGÂNICA

TEORES DE NICOTINA NOS CIGARROS

A ILUSÃO DOS CIGARROS DE BAIXOS TEORES

A nicotina é alcalóide vegetal e sua fonte principal é a planta do tabaco. É sintetizada nas raízes, subindo pelo caule até as folhas. Nas mais altas e nas áreas próximas ao talo, armazenam-se as maiores concentrações. Todavia, o conteúdo de nicotina varia com os tipos da planta. Pode-se, por engenharia genética, aumentar o teor de nicotina na planta e sobre isso se falará mais adiante.

3.1 – ESTRUTURA DA NICOTINA

A nicotina é uma amina terciária composta de anéis de piridina e pirolidina (quadro 1). Existem formas racêmicas estereoisômeras de estrutura tridimensional. No tabaco, duas estão permanentemente presentes: l-nicotina e d-nicotina. A primeira é 100 vezes mais ativa farmacologicamente, constituindo 90% do total. No ato de fumar, atingindo a brasa do cigarro em torno de 800°C, surgem formas racêmicas ^(690, 923, 999). Estereoisômeros da nicotina variam com as plantas do tabaco. Na *Nicotiana tabacum* encontram-se os mais importantes farmacologicamente, como a anabasina, anabatina, nornicotina, miosina, N-metilanabasina nicotirina, nornicotirina ^(690, 808, 883, 999). Nornicotina e anabasina possuem atividade semelhante à da nicotina ^(808, 883). O tipo do tabaco, o modo e a frequência das tragadas influem a quantificação desses alcalóides ^(188, 378, 808, 1093). Os mais importantes metabolitos, quantitativa e qualitativamente, são a cotinina e o óxido-N-nicotina ^(76, 86, 837). Suas estruturas estão registradas no quadro 1.

3.2 – MARCADORES BIOLÓGICOS

São utilizados vários biomarcadores que atestam a absorção de substâncias contidas no tabaco pelos fumantes regulares e fumantes passivos. Dos mais usados, destacam-se a nicotina e a cotinina, seu principal metabolito. Também são utilizados o tiocianato na saliva, a carboxihemoglobina no sangue e o monóxido de carbono no ar expirado, estes porém comportam técnicas menos práticas ^(29, 69, 78, 85, 226, 234, 280, 358, 398, 808, 999). Nicotina e cotinina podem ser pesquisadas na urina, no sangue e na saliva, sendo o primeiro material orgânico de mais fácil utilização na rotina. A nicotina é mais limitada porque sua meia vida é de duas horas, já a da cotinina prolonga-se por 36 a 40 horas, e às vezes até mais ^(29, 76, 86, 280). A presença da cotinina ou nicotina nos materiais orgânicos não diferencia se é de fumante regular ou fumante

passivo^(222, 228, 234, 237). Nos dois casos, seus níveis de concentração em qualquer material são lineares com as quantidades de tabaco consumidas pelos tabagistas e com o grau de exposição à poluição tabágica ambiental pelos fumantes passivos^(29, 76, 86, 226, 228, 280). Por isso, esta é mais usada como marcador para estudar comportamentos de fumantes, pois pode ser detectada na urina, na saliva e no sangue muitas horas depois de cessado de fumar. Na maioria dos casos, na urina colhida dois dias depois de se ter fumado o último cigarro, ainda pode-se recuperar até 90% da cotinina. Esta é farmacologicamente inativa e ao final é metabolizada, gerando trans-3-hidroxicotinina (34%) e glucoranide de nicotina (13%), ambas também sem atividade farmacológica^(86, 280, 695, 837, 844).

Pelo exposto, compreende-se porque a cotinina é preferida aos outros marcadores, que são mais fugazes e complicados operacionalmente, como o tiocianato na saliva, a carboxihemoglobina no sangue e o monóxido de carbono no ar expirado^(76, 320, 350, 609, 628, 664, 683, 745, 825, 837, 870, 1057).

Na prática, a presença de nicotina e/ou cotinina em material orgânico pode ser considerada prova específica de fumante regular, fumante passivo e pessoa em tratamento com o método da reposição da nicotina para a cessação de fumar. Entretanto, é bom lembrar que vegetais alimentícios da família das solanáceas elaboram nicotina em quantidades mínimas. Traços de nicotina existem na batata, na berinjela, na couve-flor, no pimentão verde, na polpa do tomate e no chá preto^(226, 227, 242, 905). Aventa-se a possibilidade de contaminação de vegetais por inseticidas que contém nicotina⁽⁹⁰⁵⁾. É interessante registrar que foram encontrados traços de nicotina, tetrahydrocannabinol (maconha) e cocaína em vísceras de múmias datadas de 950 a.C. e outras de 1070 a 395 a.C. Os achados foram nos cabelos, nos ossos, nos dentes e nos tecidos moles^(649, 694, 739). Para a maconha, aventa-se seu consumo em rituais religiosos. Nicotina foi encontrada no estômago sugerindo ingestão de vegetais. Em alguns casos, além da nicotina constatou-se cotinina, comprovando que foi metabolizada no organismo^(694, 739). Recentemente descobriu-se no continente africano uma planta que sintetiza a nicotina, denominada *Nicotiana africana*⁽⁶⁴⁹⁾. De qualquer maneira, não há explicação segura da origem da nicotina e das outras drogas nas múmias egípcias. Em múmias do Peru, datadas de 1500 a 200 a.C., encontrou-se nicotina, sugerindo ser originária do tabaco, pois os índios americanos fumavam em rituais religiosos⁽⁷³⁸⁾.

Todos esses achados referem-se a traços de nanogramas de nicotina e, certamente, não invalidam as pesquisas da nicotina e cotinina como biomarcadores vinculados ao tabaco.

3.3 – ABSORÇÃO ORGÂNICA DA NICOTINA

Nos tabagistas regulares, as concentrações de nicotina no sangue arterial chegam a ser 10 vezes mais elevadas que no sangue venoso e são ainda maiores nos fumantes de charutos^(427, 1021).

Análises em série, das concentrações de nicotina no sangue de tabagistas, revelam sua rápida elevação após a tragada, atingindo o pico máximo, cerca de 10ng/ml, ao cabo de 5 a 10 minutos^(837, 1021) (quadro 2).

Estudos de absorção da nicotina, marcada com carbono 14, revelam diferenças na sua absorção nos organismos. Os não tragadores acusaram 22% a 42% de nicotina retida na cavidade oral, enquanto nos tragadores, ela foi absorvida entre 70% a 90% da dose tragada. Os que expiravam imediatamente a nicotina retida na boca, a absorção foi de 40% a 50%. O consumo diário de nicotina, apesar das variações, é em geral em torno de 10mg a 61mg. O mais importante, entretanto, é sua concentração no sangue ^(917, 918, 1023).

As concentrações de nicotina caminham paralelamente à da carboxihemoglobina, porque, com a tragada, inala-se monóxido de carbono, também de acordo com o teor de nicotina contido no cigarro (quadro 2). Em média, inala-se 1.0mg de nicotina, sendo a escala entre 0.37mg a 1.56mg ^(31, 76, 82, 280, 999).

Como dito atrás, a meia vida da nicotina é cerca de duas horas. Somando-se os valores das meia-vidas subseqüentes, pode-se prever que a nicotina se acumula, num fumante regular, a níveis significantes sanguíneos por pelo menos 6 a 8 horas depois de cessado de fumar. No ato de fumar, há picos na concentração sanguínea, os quais mesmo decrescendo depois, mantêm-se elevados por horas. Níveis plasmáticos de nicotina podem subir até 20 ng/ml durante o dia, caindo para em torno de 10ng/ml durante a noite ⁽⁵⁵⁾. Portanto, quem fuma até o momento de dormir, é evidente que na circulação persistirão concentrações significantes de nicotina por toda à noite. Dessa forma, a nicotina não intoxica o organismo de modo intermitente, como pode parecer pelo modo de consumir o tabaco em tragadas sucessivas, com certo espaço de tempo entre elas. Ao contrário, o tabagista se expõe a uma intoxicação permanente, pois as doses múltiplas de nicotina que inala, embora degradadas, em parte, acumulam-se de tal maneira, que a intoxicação é contínua durante as 24 horas do dia. Assim permanece constante por toda a vida do tabagista. Nenhuma outra droga age dessa forma.

A nicotina, pela queima do tabaco, liberta-se em gotículas de 0.3 a 0.5 micras, sendo inalada e transportada aos bronquíolos terminais e alvéolos pulmonares. Passando para a circulação sanguínea, distribui-se por quase todo o organismo. Após a tragada, chega rapidamente ao cérebro atravessando facilmente a barreira hematoencefálica e as membranas celulares de todos os órgãos ⁽⁹³¹⁾. O pH do fumo é importante para a absorção da nicotina: quanto mais ácida, mais ionizada se torna, e mais dificilmente atravessa as membranas. A imensa maioria do fumo de cigarros tem pH baixo, porque o tabaco para a confecção destes é curado em fornos com temperaturas específicas, ficando o pH em torno de 6.0. De acordo com o número de tragadas, a acidez aumenta descendo a 5.5. A esse nível, a nicotina está quase totalmente ionizada e não é absorvida pelas membranas celulares. Por isso, a nicotina dos fumantes de cigarros não é absorvida pela mucosa bucal, indo direto aos bronquíolos terminais e alvéolos. Aí ela se dissolve nos líquidos fisiológicos alcalinos com pH em torno de 7.4; atravessa as membranas celulares, passando aos vasos sanguíneos. É muito ampla a difusão na circulação da nicotina e de outros elementos do fumo, porque a superfície dos alvéolos, se desdobrados, representa uma área de cerca de 70 m² em cada pulmão.

Ao contrário, o tabaco destinado aos cachimbos e charutos é curado ao ar livre sob o sol, em condições naturais, tornando-se alcalino, com pH 7.0 ou mais, sendo então facilmente absorvido pela mucosa bucal. Isso faz com que os usuários de charutos ou cachimbos não tenham a necessidade de tragar, ou tragam pouco, diversamente dos consumidores de cigarros.

A nicotina sofre várias metabolizações, a maior parte no fígado e, em grau bem menor, nos pulmões. Finalmente é excretada pelos rins por filtração glomerular e secreção tubular – essa excreção depende do pH. Quando a urina se acidifica, a secreção tubular diminui. Quando ela é alcalina, a nicotina não se ioniza, aumentando a absorção tubular, sendo portanto menos excretada, mantendo por maior tempo concentrações mais altas na circulação. A associação do fumo com a ingestão de álcool aumenta a eliminação da nicotina porque aquele acidifica a urina. É por isso que os nicotino-dependentes, quando tomam álcool, têm necessidade de encurtar o intervalo entre os cigarros fumados, pois os níveis sanguíneos daquele alcalóide caem mais rapidamente havendo necessidade de recompô-los; fumando mais ^(29, 69, 76, 165, 234, 375, 742, 748, 909). Os tabagistas são, por isso, obrigados a manter as concentrações de nicotina no sangue, exigidas pela dependência física ^(86, 852, 975, 999). Conseqüentemente quanto mais alcalina é a nicotina, maior tempo permanece no organismo e com níveis mais altos.

O tabaco de mascar, o rapé e a goma-nicotina de mascar (polacrilex), para tratamento de cessação de fumar, têm pH alcalino, sendo a nicotina absorvida através dos tecidos e caindo diretamente na circulação. Nos fumantes, parte da nicotina é excretada pela saliva, que deglutida, chega ao estômago onde o meio é ácido, não sendo portanto absorvida, só o sendo no intestino delgado, onde o meio é alcalino. Esse mecanismo mantém níveis de concentração da nicotina na circulação por certo tempo, após deixar de fumar ^(31, 142, 358, 868, 869, 971).

3.4 – LIBERAÇÃO DA NICOTINA

A nicotina encontra-se no tabaco sob diversos aspectos: uma fração situa-se na fase particulada e outra na fase gasosa. Nesta última, é absorvida mais facilmente pelo organismo. Por anos, a indústria tabaqueira pesquisou a transposição da nicotina da fase particulada para a gasosa ^(21, 52, 829). Existe uma nicotina livre no tabaco e outra ligada (presa) a sais diversos. A primeira é mais rapidamente absorvida e causa maior impacto nos centros nervosos cerebrais ⁽⁴²⁶⁾. A nicotina presa está geralmente na fase particulada. Parte da nicotina livre está nesta fase, mas a maior quantidade encontra-se na fase gasosa. A última é mais ativa. São rapidamente absorvidas e intensificam o grau de dependência ^(21, 52, 829).

Dos 600 aditivos que a indústria emprega no tabaco, para torná-lo mais palatável, vários têm a função de liberar mais nicotina. Entre estes, o mais importante é a amônia ⁽⁵³⁴⁾. Esta é alcalina e eleva o pH da nicotina. Quanto mais alto o pH, de 11 para cima, maior a liberação da nicotina, maiores são sua difusão orgânica e penetração pelas membranas celulares nos tecidos ^(426, 534, 917, 918). Com o pH elevado, a nicotina é mais

retida no organismo porque é mais facilmente reabsorvida pelos túbulos renais, diminuindo sua eliminação, e, com isso, elevando sua concentração sanguínea ^(22, 52, 532, 594, 688). Com esse processo, eleva-se a nicotino-dependência, como se disse, tornando o tabagista escravo do cigarro.

Em decorrência do processo mencionado, a inclusão da amônia no tabaco é prática corrente. A indústria tabaqueira afirma, falsamente, que sua inclusão é apenas para melhorar o sabor do fumo e torná-lo mais palatável ^(52, 594). Usa-se a amônia pura ou em forma de fosfato de diamônia (DAP) ou hidróxido de amônia e ainda uréia. A amônia é incorporada ao tabaco reconstituído. A quantidade deste chega a 25% do total do tabaco contido no cigarro ⁽⁵³⁴⁾. O tabaco reconstituído é fabricado por vários métodos, sendo o mais comum o seguinte: folhas, caules, resíduos e outros detritos são misturados e tratados com solvente líquido para formar uma pasta sobre chapa de metal. O líquido é extraído por compressão. Quase todos os cigarros têm tabaco reconstituído em proporções diversas contendo amônia ^(534, 1017).

Em suma, a amônia constitui o melhor aditivo por liberar mais nicotina, provocando maior impacto cerebral e produzindo o efeito denominado “booster” ⁽⁵³⁴⁾. Assim, há maior liberação de dopamina, produzindo maior estado prazeroso e euforia no tabagista que, em consequência, consome mais cigarros ^(42, 402). O notável êxito comercial da Phillip Morris foi de, há mais de 30 anos, incorporar amônia no tabaco dos cigarros Marlboro, cujo consumo universalizou-se, saltando essa companhia para o primeiro lugar, deixando a British American Tobacco em segundo. A tecnologia da amônia foi adotada por toda a indústria tabaqueira e foi, há tempos, denunciada pela Food and Drugs Administration dos Estados Unidos ⁽⁹⁵⁵⁾. Análise de cinco marcas de cigarros brasileiros – Derby, King Size Filter, Hollywood Extra, Dallas, Marlboro – revelou níveis de amônia, indo de 13.15 a 14.96 microgramas na corrente principal ⁽²¹⁷⁾.

A absorção da nicotina pelo organismo é em média 1.0 mg por cigarro, variando de 0,34 mg a 1.56 mg ⁽⁷⁶⁾. Além dos fatores mencionados acima, influi na absorção a maneira de fumar, a força e a profundidade das tragadas.

Estudos realizados com nicotina, marcada com carbono 14, mostraram que fumantes que não tragam absorvem de 22% a 42% da nicotina mantida na cavidade bucal, enquanto os que tragam, inalam e absorvem de 70% a 90% da quantidade total de nicotina. Verificou-se também que quando se expira rapidamente após a tragada, a absorção da nicotina é de 40% a 50% do total. O consumo diário de tabagistas regulares é de 10mg a 61mg de nicotina ^(57, 234, 748, 917).

3.5 – TEORES DE NICOTINA DOS CIGARROS

Na década dos anos 1950, as marcas de cigarros nos Estados Unidos continham 3mg a 4mg de nicotina. Dados de 1982 revelam que os teores de nicotina nos cigarros daquele país baixaram para 1.3mg e até 0.9mg. Inquérito realizado pela Organização Mundial de Saúde, em 1984, de 50 marcas de cigarros dos países em desenvolvimento, mostrou que todas elas continham teores superiores aos dos cigarros norte-americanos e de outros

países desenvolvidos ⁽¹⁰⁶⁵⁾. Atualmente, a maioria dos cigarros estrangeiros contém entre 1.0mg a 2.0mg de nicotina ⁽⁹⁸⁶⁾. No Brasil, segundo dados de 1982, da Souza Cruz, 17 marcas de cigarros continham de 1mg a 1.8mg ⁽⁹²⁹⁾. Informação do ano 2000, do INCA, acusa os teores mais altos na marca Derby – 1.4mg – e os mais baixos nos cigarros Free – 0.93mg ⁽²¹⁷⁾. Atualmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabelece como limites máximos, nos cigarros mencionados, 1mg de nicotina, 10mg de alcatrão e 10mg de monóxido de carbono ⁽¹⁷²⁾.

Os charutos contêm, em média, 70% mais massa de tabaco, variando seu peso de 21g até 29g, enquanto cigarros pesam em torno de 1g. Dessa forma, a concentração de nicotina pode passar de 100mg ⁽⁴²⁷⁾. Como se disse atrás, a nicotina dos charutos é alcalina, é facilmente liberada, atravessa as membranas celulares – razão porque é absorvida na mucosa bucal – passando diretamente para a circulação sanguínea ^(24,688, 986). Devido a maior intoxicação pela nicotina provocada pelo charuto e sua associação com maiores quantidades de monóxido de carbono, seus usuários têm maior risco de contrair doenças cardiocirculatórias. Está demonstrado que eles têm maior incidência de infarto do miocárdio ^(54, 294, 427, 688, 931).

Os teores reais desse alcalóide são extremamente variáveis. O tabaco não é um produto químico cujo componentes têm dose fixa. A quantidade de nicotina depende da variedade da planta, posição das folhas colhidas, época da colheita, modo de curar o tabaco, técnica de preparo e métodos de dosagem. Hoje, há planta de tabaco, que por engenharia genética, produz muito maior quantidade de nicotina, denominada Y-1. Sua história e suas qualidades farmacológicas são ventiladas no capítulo 9.

As máquinas para a dosagem dos elementos contidos no cigarro são padronizadas em equipamentos denominados ISO ⁽⁷¹⁸⁾, nos quais cada “tragada” da fumaça do cigarro equivale a 35 centímetros cúbicos, obtidos no tempo de dois segundos, repetindo-se a sucção a cada 60 segundos até que se atinja determinado comprimento da “guimba”. Os resíduos de nicotina e de alcatrão que ficam na máquina são então medidos ^(69, 79, 83, 553, 557, 718, 776, 947). Entretanto, o valor das dosagens da máquina é muito relativo, por vários motivos. Elas não distinguem a nicotina presa, da livre. A calibração da força de sucção equivalente às “tragadas” pode ser alterada pelo manipulador em relação à força com que a fumaça é aspirada, ao tempo e duração das “tragadas” e seu número por cigarro. Quanto menor a interferência desses fatores, menor será o teor dos elementos dosados. Nos Estados Unidos, os fabricantes de cigarros, no período de 1969 a 1974, diminuíram o número e o volume das “tragadas” nas máquinas ^(84, 553, 557). A Federal Trade Commission dos Estados Unidos teve que estabelecer parâmetros oficiais a serem obedecidos nas dosagens das substâncias dos cigarros ⁽⁸³⁾, com base em estudos de laboratórios credenciados ^(80, 358, 432, 553, 557, 776, 866, 1066). Todavia, mesmo com esse controle pelas máquinas de dosagens, os resultados na prática são nulos, porque os fumantes ajustam seu modo de fumar, conseguindo a chamada “compensação” para manter as concentrações de nicotina no sangue e no cérebro que sua dependência orgânica exige. Isso se verifica quando se fumam os chamados cigarros de baixos teores ^(553, 557, 866, 1023). Comprovou-se que não há correspondência entre os níveis de nicotina e alcatrão medidos pelas máquinas e a inalação e absorção pelos tabagistas, porque estes adaptam seu modo de fumar, bloqueando

com os dedos os orifícios da base do filtro, aprofundando, prolongando e aumentando o número das tragadas, deixando tocos (guimbas) menores e/ou usando outros artifícios para absorverem as quantidades de nicotina exigidas pela sua dependência orgânica ^(432, 481, 497, 498, 553, 558, 562, 753).

3.6 – A ILUSÃO DOS CHAMADOS CIGARROS COM BAIXOS TEORES DE NICOTINA E ALCATRÃO

Nos usuários de cigarros de altos, médios e baixos teores, com e sem filtro, não se detectam diferenças das concentrações de nicotina, cotinina e carboxihemoglobina e de outros marcadores como tiocianato e monóxido de carbono ^(80, 83, 131, 241, 359, 432, 538, 539, 553, 557, 562, 862, 863, 866, 947, 1024, 1033).

Comparação efetuada entre o modo de fumar cigarros com teores diversos de alcatrão, conferida pelo “puff analyser”, constatou o mesmo volume de fumaça inalada decorrente do maior número de tragadas com os cigarros com menos nicotina ⁽⁵³⁸⁾. Estudo de grande amostra populacional, na qual se usavam cigarros de diferentes teores, constatou não haver correspondência destes com o volume de monóxido de carbono e a concentração de tiocianato no sangue, e sim com o número de cigarros consumidos por dia, que foi tanto maior quanto menor os teores; inferiu-se ser enganosa a idéia dos cigarros de baixos teores serem menos nocivos ⁽⁶²⁸⁾. Essa compensação realizada pelos tabagistas ao fumarem cigarros de teores baixos, impulsionados pelas exigências da nicotina dependência, é também verificada em relação aos filtros ^(497, 561, 562). A constatação veio em uma pesquisa, na qual apurou-se que 86% dos fumantes de cigarros com filtro tragam, contra 36% dos que não usam filtro, e foi confirmada com dosagem de carboxihemoglobina no sangue, cujas concentrações foram muito mais elevadas nos primeiros ⁽²⁵¹⁾. Outros estudos verificaram que as concentrações de cotinina no sangue eram semelhantes nos usuários de cigarros com e sem filtro ^(131, 863).

Os dados relatados confirmam a asserção de que os teores dos cigarros dependem de como se fuma e, portanto, os cigarros de baixos teores são também de alto poder morbígeno, inclusive cancerígeno.

Análises mais aprofundadas sobre as repercussões epidemiológicas do consumo dos cigarros de baixos teores estão alterando os conceitos sobre suas vantagens. Nos Estados Unidos, no Reino Unido e na Finlândia, o consumo desses cigarros, de 1943 a 1983, revelou que a pequena tendência da queda de mortalidade tabágica foi logo alterada pelo aumento do consumo de cigarros ocorrido paralelamente ⁽⁷⁶¹⁾. Com a diminuição do alcatrão nos cigarros, na Inglaterra houve maior consumo per capita nas mulheres, razão por que, nestas, as taxas de mortalidade por câncer de pulmão não decresceram ⁽⁷⁶¹⁾ e até subiram. Dois estudos epidemiológicos, sendo um deles na Escócia, com seguimento de 10 anos ^(319, 732, 1050), concluíram que esses cigarros não reduzem a incidência dessa neoplasia e nem do infarto do miocárdio.

Registrou-se que os fumantes de cigarros de baixos teores, pelo maior consumo e tragadas mais profundas, aspiram maiores quantidades de elementos tóxicos, além da nicotina e do alcatrão ⁽⁷⁴⁵⁾. Por isso, nesses tabagistas não há redução dos processos mórbidos tabaco-relacionados ⁽⁸⁴⁾. Em adolescentes e adultos que fumam cigarros de baixos teores, verifica-se a mesma incidência de sintomas respiratórios, de bronquite crônica e de enfisema que nos consumidores de cigarros “fortes” ^(350, 529, 740, 759, 824, 1054). Os consumidores dos cigarros “fracos”, além de tragar com maior intensidade, tapando os orifícios do filtro, estabelecem forte pressão negativa, porque suas paredes são impermeáveis, inalando assim maior quantidade de nicotina, monóxido de carbono e todos os demais componentes do tabaco. Em consequência, esses cigarros são tanto ou até mais prejudiciais que os “fortes”, e há farta documentação comprovante disso ⁽³⁵⁹⁾. Estudo de 1.540 indivíduos, de 18 a 44 anos de idade, na qual havia consumidores de três tipos de cigarros (baixos, médios e altos teores de nicotina e alcatrão), revelou ao cabo de 6 meses, que além de não haver praticamente diferenças nas concentrações de nicotina e cotinina no sangue e na urina, tiveram as mesmas manifestações sintomáticas respiratórias e mesmos padrões de provas funcionais pulmonares ⁽¹⁰⁵⁷⁾. Adolescentes, fumantes destes cigarros, com frequência têm sintomas respiratórios e nos adultos a morbidade pulmonar elevada ^(529, 572, 745, 824, 1058). Também há registro de elevação significativa, em adultos, de mortalidade por processos pulmonares, inclusive devido a câncer broncogênico ^(529, 689, 745).

Confronto de fumantes de cigarros de baixos teores de nicotina com demais tabagistas revelou que o consumo dos cigarros de baixos teores provoca a mesma incidência de casos de elevação da tensão arterial, isquemia das coronárias e de infarto do coração ^(52, 529, 732, 950), podendo a incidência deste último ser até maior, como verificado no estudo prospectivo de Framingham, nos Estados Unidos ⁽¹⁶⁶⁾. A vaso-constricção das coronárias nesses fumantes foi confirmada pela arteriografia ⁽⁶⁷³⁾. Extenso estudo nos Estados Unidos constatou que, nos consumidores dos cigarros light e ultra-light, o câncer do pulmão elevou-se 17 vezes nos homens e 10 vezes nas mulheres em confronto com não-fumantes no período de 1959 a 1991 ^(518, 745). Em suma, os cigarros de baixos teores têm a mesma toxidez que os demais ^(75, 357).

Finalmente, os cigarros de baixos teores desencadeiam graus de dependência nicotínica semelhantes aos demais cigarros ⁽⁵⁹⁴⁾. Ao nosso ver, há um fato epidemiológico, demonstrativo da incapacidade dos cigarros de baixos teores diminuírem a incidência do câncer broncogênico e de seu alto poder cancerígeno. Com a expansão acelerada do tabagismo nas mulheres a partir da Segunda Guerra Mundial, seguiu-se à elevação aguda, dramática, da mortalidade por esse tipo de câncer, tanto que em diversos países já está sobrepujando o câncer da mama, assim como também elevação do infarto do miocárdio. Ora, praticamente desde então, todas as mulheres iniciaram-se no tabagismo fumando cigarros de baixos teores e estes são os únicos que elas vêm consumindo até hoje.

Deve ser esclarecido que não há cigarros cujo tabaco contenha menos nicotina. Análise da quantidade de nicotina no tabaco de 15 marcas de cigarros norte-americanos constatou que a média era de 1.5% do alcalóide por peso de tabaco, tanto nos cigarros light como nos fortes ⁽⁷⁹⁾. Na realidade, a proporção de nicotina no tabaco de todas as

marcas é a mesma. Os cigarros de baixos teores contêm menos nicotina porque têm menos tabaco e possuem dispositivos que facilitam a remoção da nicotina e do alcatrão por filtração e difusão no ar. Já se viu que na prática isso nada ajuda; esses cigarros são igualmente nocivos quanto os cigarros ditos fortes e seus usuários sofrem os mesmos riscos à sua saúde.

Não obstante esses conhecimentos, a indústria fumageira promove intensa propaganda dos cigarros de baixos teores, incutindo a crença de que não são nocivos, visando conquistar novos fumantes, especialmente os jovens e o sexo feminino, fazendo com que se continue fumando com a ilusão de que esses cigarros são inócuos.

Para que os cigarros de baixos teores sejam mais consumidos, a indústria tabaqueira adiciona aditivos para proporcionar melhor e maior sabor. Esses são naturais e sintéticos, passando de mais de 600 ⁽⁵³⁸⁾. Muitos fornecem odor e sabor de frutas, licores e outras substâncias agradáveis, como por exemplo, etil-3-metilvalerato (maçã), fenilalcool (rosas), acetilpirazina (nozes) e anetol (anis). Para atrair os adolescentes, são muitos os aditivos, como os empregados no Brasil, que proporcionam gosto de suco de frutas ⁽⁸⁶⁵⁾. Vários desses aditivos são hepatotóxicos ou cancerígenos quando queimados, como: cumarina, glicerol, dodecam-5-ólido, nonam-4-ólido ⁽⁸⁵⁵⁾. Um grande número dos aditivos ainda não tiveram sua toxidez examinada ⁽⁸⁵⁵⁾.

Os cigarros de baixos teores, “light”, começaram a ser lançados no comércio por volta dos anos de 1960, ante a intensificação das campanhas sobre os malefícios do tabagismo, em decorrência principalmente de dois relatórios de enorme repercussão: a monografia “Smoking and Health do Royal College of Physicians”, da Inglaterra, e o relatório “Luther Terry, General Surgeon”, do Departamento de Saúde dos Estados Unidos, que reuniram dados de cerca de 30 mil estudos científicos provando ser o tabagismo a maior causa isolada de doença e morte. Ambos os relatórios tiveram impacto mundial. Em consequência, a voga dos cigarros “fracos” cresceu e seu consumo universalizou-se nos anos de 1970.

As multinacionais do tabaco vêm mantendo propaganda enganosa de que os cigarros “fracos” são inócuos, enquanto paralelamente financiam pesquisas para obtenção de cigarros que aumentem a dependência químico-física, criando por técnicas de engenharia genética, planta de tabaco hipernicotinizada. Isso tudo veio à luz pela descoberta dos documentos secretos da indústria tabaqueira, os quais são amplamente comentados no capítulo 7.

Considerando os comprovados perigos à saúde das populações dos cigarros de baixos teores, tanto ou mais que os demais cigarros, a Framework Convention on Tobacco Control – FCTC (Convenção Quadro Internacional do Controle do Uso do Tabaco) patrocinada pela Organização Mundial de Saúde, com a participação de 192 países (o Brasil inclusive) e mais de 200 ONGs, aprovou, entre outras, a seguinte medida: “proibição do emprego das expressões de cigarros light, ultra-light, mild, low-tar (cigarros fracos, leves, ultra leves, de baixos teores), bem como todos os demais termos que induzem a crer que esses cigarros não são nocivos” ⁽²⁰⁶⁾.

O Brasil já adotou oficialmente essa proibição pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária com as resoluções nºs 39 e 104, de 2000 e 2001.

As multinacionais tabaqueiras estão tentando obstaculizar as medidas que vão sendo aprovadas na FCTC. Por exemplo, quanto à proibição dos termos referentes aos cigarros de baixos teores, a indústria tabaqueira no Canadá está questionando a medida alegando que implica em rescisão institucional por ferir acordos comerciais internacionais.

Ao finalizar este capítulo, esclarece-se que no estado atual dos nossos conhecimentos não há maneira de fumar que não seja nociva. É imprescindível esclarecer o público que o ideal é nunca começar a fumar, e que, se fumante, abandonar o tabaco o mais cedo possível.

Isso ficou mais uma vez patenteado com o estudo da Universidade de Copenhagem, recentemente publicado, incluindo 19.732 homens e mulheres examinados cada 10 ou 15 anos, tabagistas consumindo quantidades diversas de cigarros diariamente, fossem eles fumantes pesados ou moderados, com os mais variados tipos de tabaco, cigarros fortes, suaves ou leves, tragando ou não tragando e outras formas de fumar e outros fatores diferentes. Os coeficientes de mortalidade foram os mesmos para todos os tipos de fumantes. A mortalidade só foi um tanto menor nos que deixaram de fumar ⁽³⁴³⁾. Assim fica confirmado: “o único cigarro que não faz mal é aquele que nunca se fuma”. Não há futuro com os chamados cigarros de baixos teores ^(6, 75, 357).

3.7 – SOBRE OS CIGARROS COM TOXIDEZ REDUZIDA (ADENDO)

Afinal a indústria de cigarros, premida pelas circunstâncias, lança no mercado “pseudo-cigarros”, considerados por ela como menos tóxicos, rotulados, nos Estados Unidos, “Potencial Reduced Exposure Products” (PREPs) ^(1102, 1105). São produtos que “removem” substâncias cancerígenas do tabaco, notadamente nitrosaminas, as quais possuem alto potencial cancerígeno ⁽¹¹⁰⁰⁾. Além de menos tóxicos, esses cigarros diminuiriam a vontade de fumar e poderiam ser úteis nos tratamentos para cessação de fumar ⁽¹⁰⁹⁸⁾. Veja capítulo 23.4.

Destacam-se três produtos:

“Eclipse”, da RJ Reynolds. Possui um mecanismo que transporta glicerina em sistema de conta-gotas dentro de um cilindro revestido de lâmina de alumínio, no qual há carvão em pó como combustível, isolado por fibras de vidro ^(1102, 1107).

“Accord”, da Phillip Morris. Contém dispositivo que emite leve luz que tosta mas não queima o tabaco ⁽¹¹⁰⁹⁾. Contém tabaco reconstituído “com menos tóxicos”.

Ambos os produtos reduzem a quantidade de fumaça que o fumante consegue aspirar. Através do carvão combustível, o tabaco reconstituído vaporiza-se. A glicerina também se vaporiza e facilita o transporte do tabaco. A nicotina, em menor concentração, é transportada através desse dispositivo, também vaporizada.

“Quest”, da Vector, sucessora da Ligget. É confeccionado com tabaco modificado por engenharia genética, com quantidade mínima de nicotina ⁽¹¹¹¹⁾.

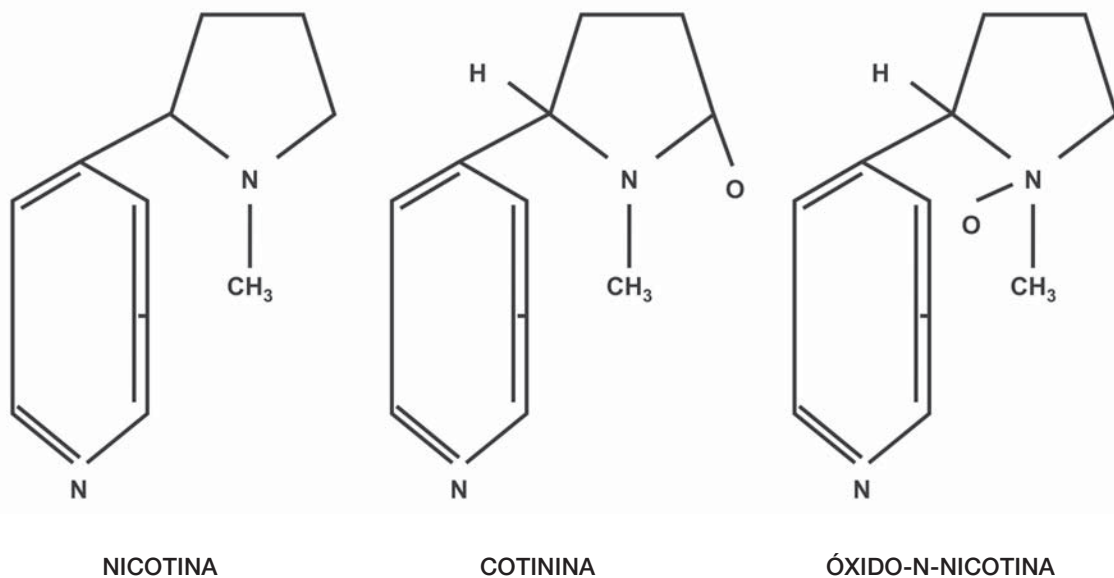
Esses produtos objetivam reduzir a pirólise ou queima do tabaco, reduzindo seus elementos tóxicos. Haveria mudança substancial na liberação dos elementos tóxicos, inclusive os cancerígenos. Esse processo deve ser considerado como muito complexo. Estudos com estes produtos, entretanto, revelam que não são reduzidos todos os tóxicos do tabaco ⁽¹¹⁰⁸⁾. Por exemplo, já se constatou que o Eclipse eleva a exposição ao monóxido de carbono em comparação com os cigarros usuais ⁽¹⁰⁹⁹⁾. Verificaram-se casos em que fibras de vidro chegam até aos alvéolos pulmonares ⁽¹¹⁰⁴⁾, havendo sérias restrições ao uso do produto ⁽¹¹⁰⁵⁾. Também se constatou que, com frequência, a redução de tóxicos não atinge a nicotina ⁽¹⁰⁹⁶⁾. A redução das substâncias tóxicas é parcial. Assinalou-se aumento da acroleína e do monóxido de carbono ⁽¹¹⁰⁵⁾. Argumenta-se também que esses produtos não são eficazes, pois os fumantes, como fazem com os chamados cigarros de baixos teores, tragam de forma diferente, fazendo a compensação necessária para satisfazer o grau de sua nicotino-dependência ⁽¹¹⁰³⁾. Assim, apurou-se que esses pseudo-cigarros elevam significativamente o monóxido de carbono e a concentração de nicotina no sangue ⁽¹⁰⁹⁷⁾.

Outro inconveniente sério: demonstrou-se que o dispositivo cilíndrico do PREPs pode ser facilmente removido e recarregado com crack, cocaína ou heroína, sendo a troca realizada em 1 a 2 minutos ^(1105, 1106).

Por todos esses motivos, consideram-se duvidosas as vantagens propaladas dos PREPs, sendo enganosa a promoção que se faz desses pseudo-cigarros ^(1105, 1110). Estudos aprofundados são aconselháveis para avaliar as reais vantagens do PREPs e os problemas ético-comerciais neles implicados ⁽¹¹⁰⁷⁾.

QUADRO 1

Nicotina e dois principais metabolitos



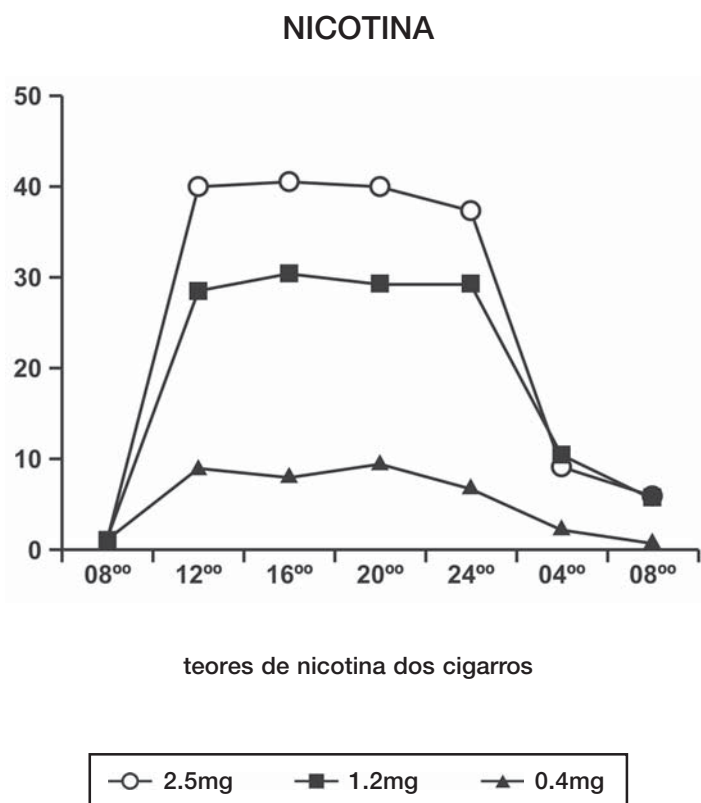
PRINCIPAIS ESTEREOISOMEROS DA NICOTINA

NORNICOTINA	}	Atividade qualitativa, farmacologicamente semelhante à nicotina
ANABASINA		
ANABATINA		

REFERÊNCIAS 12, 13, 19

QUADRO 2

Concentrações de nicotina e de carboxihemoglobina no sangue de acordo com a quantidade inalada (ng/ml)



REFERÊNCIAS 12, 13, 19

4 – NICOTINA. TOXIDEZ. FARMACODINÂMICA

A nicotina é uma droga de alta toxicidade. Há mais de um século que vem sendo usada como inseticida contra pragas da agricultura ⁽⁷⁰⁹⁾. Nos agricultores que manejam a planta do tabaco, os efeitos nocivos da nicotina são agravadas pelos agrotóxicos empregados no cultivo ⁽⁹⁹⁹⁾. De longa data citam-se intoxicações crônicas nos que manejam folhas de tabaco, causando lesões nos olhos, na pele e no aparelho respiratório. Os mais antigos registros são de Bernardino Ramazzini em 1770, que descreve operários triturando folhas de tabaco em moendas, sofrendo de dores de cabeça, náuseas e vômitos ⁽⁸⁰³⁾. Aqui no Brasil, há muitos anos citaram-se maior incidência de aborto e aumento da mortalidade em operárias da indústria do tabaco na Bahia ⁽⁴⁵⁾ e intoxicações nos cultivadores de tabaco no Rio Grande do Sul ⁽²¹⁷⁾. Esses efeitos tóxicos decorrentes da nicotina nos colhedores de folhas de tabaco são registrados em todos os lugares onde se cultivam tabaco ⁽¹⁰⁷⁹⁾. Em 1990, a UNICEF, analisando dados mundiais, concluiu que é enorme o contingente de crianças que trabalham na colheita do tabaco e são acometidas da chamada “doença do tabaco verde”, pela absorção cutânea da nicotina, exteriorizando-se por náuseas, vômitos, dores de cabeça, cólicas abdominais, dificuldade de respirar, alterações o ritmo cardíaco e fraqueza orgânica geral. Seu número, no ano 2000, foi estimado em 6 milhões, com 32 mil óbitos anuais ^(151, 314, 368, 701). Há citações dessas crianças, que tendo fumado apenas um cigarro, tiveram sintomas cardio-respiratórios graves ^(12, 151, 368, 625, 701). Intoxicações crônicas, nicotínicas, em animais de laboratório têm efeito mortal ^(958, 1053). Nos tabagistas, por ação da nicotina, surgem diversos malefícios, alguns atingindo especificamente as mulheres.

São conseqüências diretas da nicotina: hipertensão, aterosclerose, espessamentos da parede das artérias e sua obliteração, provocando, conforme as regiões, gangrena das extremidades (doença de Reynaud), impotência, doenças coronárias, angina do peito, infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (capítulos 10 e 21).

Indiretamente, a nicotina participa de processos oncogênicos, produzindo pela nitrosação, nos procedimentos da cura do tabaco, nitrosaminas, que são substâncias de elevado potencial cancerígeno, específicas do tabaco. Essas nitrosaminas podem também ser sintetizadas no próprio organismo do tabagista (capítulo 11). Por outro lado, há evidência que certos metabolitos da nicotina têm diretamente ação cancerígena (capítulo 11). Na mulher, a nicotina diminui significativamente os estrógenos, provocando apressamento da menopausa e aumento do risco de osteoporose (capítulo 20). A nicotina diminui a fertilidade da mulher, pela ação tóxica sobre os oocistos. Quando a mulher fuma durante a gestação, a nicotina diminui a eficiência dos reflexos respiratórios do feto, aumentando o risco da síndrome da morte súbita infantil. Há registros de acidentes cardio-respiratórios de lactentes em casos cuja mãe fuma durante a lactação; a nicotina é veiculada pelo leite (capítulo 20).

Certos fumantes têm distúrbios do sono com aumento da rotação dos olhos. Isso se verificou nas pessoas que receberam tratamento agudo da nicotina

administrada por via transdérmica (patch). Esses efeitos da nicotina parecem estar associados com a hipersensibilização do sistema colinérgico, que pode ocorrer nos fumantes pela ação da nicotina ⁽⁸⁷⁵⁾.

Ao encerrar as informações sobre a toxicidade da nicotina, ressalta-se que esta tem uma peculiaridade não encontrada em nenhuma outra droga. Não se introduz nicotina pura no organismo. Ela está num invólucro que é o tabaco, contido no cigarro. Portanto, a nicotina é administrada ao organismo com milhares de substâncias tóxicas que existem no tabaco. Neste já foram isoladas cerca de 6.700, das quais 4.720 bem identificadas quimicamente ^(243, 375). O tabagista ao inalar a fumaça, com a nicotina da qual está dependente, inala juntamente, em média, 2.500 substâncias lesivas ao organismo.

Dessa forma, a nicotina, além de ser diretamente causadora de vários malefícios à saúde, escraviza o fumante ao tabaco pela dependência física que provoca e carrega, para o seu organismo, milhares de componentes tóxicos, os quais elevam o risco de morbi-letalidade para mais de 50 doenças, sendo 10 com grande frequência ^(238, 1081). Em consequência, a vida do tabagista é encurtada. A nicotina, sendo a responsável pela dependência físico-química, torna-se a maior propulsora da pandemia do tabagismo, por sua vez, agente causal de mortalidade prematura. A Organização Mundial de Saúde considera o tabagismo a maior causa isolada, evitável, de doença e de morte ⁽¹⁰⁸⁰⁾.

A dimensão mundial dessa mortalidade tabágica e seus diversos ângulos estão abordados no capítulo 24.

4.1 – NEUROFARMACOLOGIA DA NICOTINA

Fumar é a única forma de administrar uma droga como a nicotina, que atravessando os pulmões invade o sistema arterial sem passar pela circulação venosa ⁽⁷⁶⁾. Após a tragada, atinge o cérebro entre 7 e 19 segundos, geralmente. Os tabagistas que fumam 20 cigarros (1 maço) por dia, tragando em média 10 vezes por cigarro, realizam 200 impactos de nicotina no cérebro, totalizando 73 mil por ano. Os consumidores de apenas 1 cigarro diariamente, pensam que isso nada representa para a saúde, porém recebem 3.650 impactos de nicotina nos centros nervosos em um ano. Com nenhuma outra droga ocorre ação nociva tão massificante. A nicotina aspirada, atravessando a rede alvéolo-capilar, pode atingir no cérebro, níveis mais elevados, mais rapidamente do que quando injetada na veia. Comprova-se a dispersão de nicotina por radiotraçadores de emissão de positrons, sobre o cérebro e periferia do sistema nervoso ⁽⁹⁹⁹⁾. No cérebro propaga-se a todas as áreas, centros, até o córtex ⁽⁸³⁷⁾. A nicotina age sobre o sistema mesolímbico-dopaminico. São atingidos inclusive os neurônios dopaminérgicos do nigroestriado, centros como tálamo, hipotálamo, hipocampo, nucleoacumbens, córtex e tronco cerebral (veja quadro 3). O núcleo acumbens não tem estrutura uniforme. O núcleo central é envolvido por uma camada celular morfológicamente diferente, com repostas distintas à nicotina. Há consenso de que a nicotina exerce seus impactos sobre o cérebro interagindo com a gama de receptores

colinérgicos expressados nas membranas de muitos neurônios ⁽¹⁰⁶⁰⁾. Os receptores nicotínicos foram demonstrados no cérebro de humanos e animais mamíferos, nas ligações neurológicas, por meio de hibridização “in situ” e técnicas imunohistoquímicas ^(833, 1044). A grande heterogeneidade dos receptores cerebrais nicotínicos foi identificada por meio da biologia molecular ⁽²³²⁾. Os receptores nicotínicos acetilcolínicos – nAChRs – constituem larga família e estão distribuídos no cérebro, nas regiões periféricas e centrais, ligando canais de estruturas e propriedades diversas ^(226-A, 532-A). A nicotina interage com todo o sistema nAChRs, que também tem interligações com diversos sistemas de elaboração de neurotransmissores, principalmente como dopaminérgico e os de elaboração de neuropeptídeos e serotonina ^(532-A). A nicotina também atua sobre o sistema simpático e parassimpático, sistemas endócrinos e neuroendócrinos e gânglios autonômicos, adrenal (medula e córtex), e liga-se a receptores pré-sinápticos, neurônios periféricos e sinapses neurovasculares. Os diversos centros, receptores específicos da nicotina, liberam hormônios psicoativos, neurotransmissores e neuroreguladores com atividades farmacológicas várias: dopamina, acetilcolina, epinefrina, norepinefrina, serotonina, beta-endorfina, vasopressina, hormônios adrenocorticotrópicos (ACTH) ^(187, 784, 785, 999). Os mais importantes são de intensa ação farmacodinâmica e, inclusive, os mais estudados são a dopamina e acetilcolina. No quadro 4, estão alinhados os principais neurotransmissores e hormônios psicoativos liberados pela nicotina ⁽⁸³⁷⁾.

A ação da nicotina sobre o sistema mesolímbico, os neurônios dopaminérgicos do nigroestriado e o núcleo acumbens desencadeia uma das mais intensas respostas neurogênicas ^(365, 807). Estudos em ratos evidenciam que o sistema mesolímbico dopaminérgico é o centro do mecanismo da resposta à nicotina ^(187, 213, 365, 807, 983, 999).

Nos referidos centros há grande liberação de dopamina que produz estado euforizante e prazeroso, constituindo um dos principais componentes do processo da dependência ^(768, 983). As respostas dopaminérgicas são de intensidades variáveis porque existem diversas subunidades de neurônios mesolímbicos estando já caracterizados – α^3 , α^4 , α^5 , β^2 ^(365, 807). Para a resposta dopaminérgica, também é muito relevante a ação nicotínica sobre os receptores de acetilcolina ^(104, 190, 461, 1061). Estes têm subunidades de neurônios receptores colinérgicos, entre eles α^2 , α^9 , β^2 , β^4 , os quais localizam-se em áreas distintas cerebrais, inclusive no núcleo acumbens e no hipocampo, com sensibilidade variável a agonistas nicotínicos, resultando ações farmacológicas diferentes ^(76, 190, 461, 637).

Quando uma dessas subunidades se insensibilizam após a recepção de uma dose de nicotina, outras entram no seu reconhecimento mantendo a continuidade do processo. Para este, propôs-se a denominação de sistemas de recompensas ⁽⁹⁹⁾. O mecanismo de liberação da dopamina é complexo. Há evidência que, além do núcleo acumbens, interferem no processo o putamen, o nigro-estriado e a área ventral tegmentar, todos com receptores nicotínicos ^(189, 365, 807). O sistema acetilcolina, colinérgico, nAChRs, possui também relevante participação na síndrome de abstinência da nicotina e no processamento da nicotino-dependência ^(26, 532-A, 643, 992, 1061). A dopamina também tem subunidades, D^1 , D^2 , D^3 , D^4 , D^5 . Todas produzem estado prazeroso no fumante. ^(27-A).

Genes com grande polimorfismo estão envolvidos nos deceptores e no transporte de neuro-transmissores. Às subunidades da dopamina correspondem os genes DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 e DRD5. ^(27-A). O gene DRD2 produz grande compulsão de fumar como mencionado no capítulo 6.1. A dopamina tem ainda mais um gene transportador, SLC6A3.

Os genes SHT e SLC6A4 são, respectivamente, receptores e transportadores de serotonina. O gene tirosina hidroxilase (TH) é importante por estar envolvido na síntese de vários neurotransmissores ^(27-A).

A metil-feniltetrahidropiridina (MFTP) metaboliza e decompõe a dopamina e reduz sua atividade. A integridade da MFTP é mantida pela enzima monoamino-oxidase B (MAO), que por sua vez tem sua concentração diminuída nos fumantes, por efeito da nicotina. Em síntese, a nicotina é responsável pela liberação de dopamina, agindo por duas vias: de um lado, ativa os centros dopaminérgicos aumentando a quantidade de dopamina; por outro, diminui a concentração de MAO no cérebro decorrendo a decomposição da MFTP. Esta perde sua atividade. Em consequência, a dopamina permanece íntegra e sua liberação é maior. Marcando MAO com radiotraçadores, a tomografia com emissão de positrons revela a ausência da referida enzima no cérebro dos fumantes ^(155, 299, 491) (veja quadro 5). Gene com cinco polimorfismos é responsável pela produção e síntese de MAO que mantém a integridade de MFPT, variando em consequência a síntese e liberação de dopamina ^(27-A). Um dos tratamentos para cessar de fumar pesquisou o efeito da moclobemide, que tem a propriedade de restaurar a monoaminoxidase B, bloqueando assim a liberação da dopamina. Os resultados foram relativamente satisfatórios, impondo-se a ampliação dos estudos para apurar o real valor desse tipo de terapêutica (capítulo 23.2.2).

As citadas diferenças de unidades receptoras dopamínicas e colinérgicas estão implicadas nas variações dos efeitos da nicotina no ser humano e orientam os alvos da ação de agonistas nicotínicos utilizados nos tratamentos para deixar de fumar ^(55, 190, 643, 992, 1061). Uma das variações de importância é que a liberação colinérgica é suprimida com a ação de altas doses de nicotina ⁽⁹¹⁾.

Há evidência que a nicotina favorece sinapses de neurônios do hipocampo, com repercussões na cognição e na memória pela liberação colinérgica. A interferência nas sinapses pode estar associada, por outro lado, à diminuição da liberação colinérgica na doença de Alzheimer ⁽³⁷³⁾. Este aspecto é ventilado no capítulo 17.2.

Consequência significativa é o fato constatado nos animais e nos humanos, que pela ação receptiva da nicotina, operam-se modificações no cérebro dos tabagistas, como, por exemplo, o aumento do número e da densidade dos receptores nicotínicos em comparação com os não-fumantes, nas mesmas idades e do mesmo sexo ^(626, 885). Esse aumento de receptores nicotínicos evidenciou-se em animais tratados com nicotina e, no cérebro, em autópsias de tabagistas. O aumento da densidade dos receptores nicotínicos não tem correspondência paralela com a sensibilidade à nicotina. Após a ligação desta com aqueles se estabelece fase de insensibilidade. Entre os cigarros fumados, cai o nível de nicotina no cérebro. O restabelecimento da sensibilidade, com o tempo, passa a exigir doses mais elevadas de nicotina. Essa tolerância explica a taquifilaxia que ocorre no tabagismo ^(624, 1061). A taquifilaxia é a introdução de pequena

dose de tóxico que protege (imuniza) contra novas doses administradas repetidamente a intervalos curtos. É o que sucede com a nicotina e receptores nicotínicos cerebrais. Uma das hipóteses para a taquifilaxia no tabagismo é a dessensibilização dos receptores nicotínicos colinérgicos, envolvendo modificações resultantes do aumento de sua capacidade de ligar-se com agonistas, decrescendo a propriedade de transporte de íons ⁽¹⁰³⁴⁾. Estudos recentes sugerem que, não obstante o aumento da densidade dos receptores nicotínicos, eles se insensibilizam ou inativam, pela administração crônica de nicotina, sendo recrutados novos receptores para compensar a referida insensibilização. Estabelece-se nesse intervalo, fase de tolerância, que é dose-dependente, sendo esta variável nos indivíduos, influenciando fatores genéticos nessas diferenças ^(76, 187, 442, 461, 686, 1061).

Em suma, a repetição da exposição à nicotina sobre o cérebro produz uma neuroadaptação ^(56, 77).

Infer-se que o processo de fumar é muito complexo e a peculiaridade singular, é que o tabagista manipula as alterações e manifestações neurocerebrais, regulando o nível de doses de nicotina solicitado pelo organismo, variando a profundidade, o tempo e o número de tragadas. O tabagista manipula também o aporte da nicotina ao sistema nervoso em relação às diferenças, eventualmente, dos tipos de cigarros, fortes, fracos, com ou sem filtros e outras características imponderáveis ^(76, 190, 573, 868, 931, 975, 992, 999).

QUADRO 3

Nicotina Ações sobre os centros nervosos



QUADRO 4

Ação da nicotina
Hormônios psicoativos e neuropeptídeos libertados pela nicotina

Catecolaminas (particularmente, noradrenalina)

Arenalina

Epinefrina (neuro-transmissor)

Acetilcolina

Dopamina

Neuropeptídeos (importante, vasopressina)

Neuroquímicos

Corticoesteróides (ACTH)

Serotonina

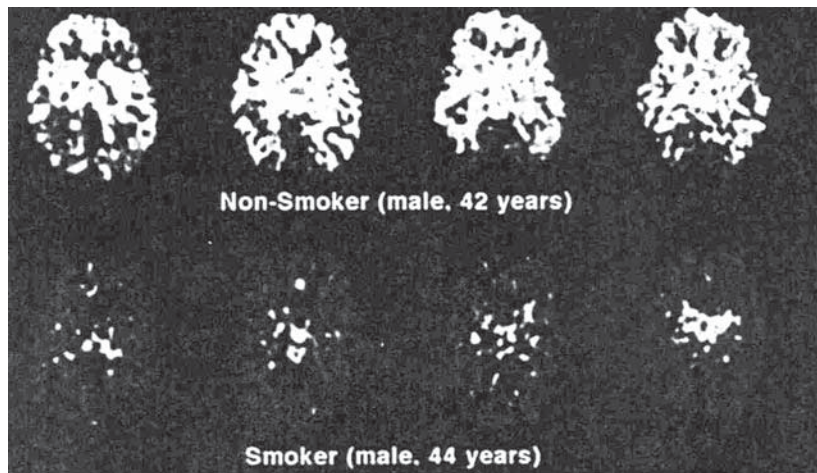
Prolactina

Beta-endorfina

Hormônios pituitários (anteriores e posteriores)

REFERÊNCIA: 19

QUADRO 5



TOMOGRAFIA COM EMISSORES DE POSITRONS.

Cérebros de não-fumantes (em cima)

Cérebros de fumantes (em baixo)

A monoaminoxidase B (MAO), marcada com radio-traçadores, está presente nos cérebros de não-fumantes e ausente nos fumantes, propiciando liberação de dopamina, produzindo euforia, estado prazeroso.

REFERÊNCIA 75.

5 – NICOTINO-DEPENDÊNCIA

Alguns técnicos parecem ter dificuldade de encarar como doença a dependência à nicotina conseqüente ao uso do tabaco. Quanto maior o consumo de tabaco, maior é a nicotino-dependência, porque esta provoca a compulsão de fumar ^(57, 542). A nicotino-dependência, ou seja, a dependência tabágica, é o melhor exemplo de doença crônica com remissões e recaídas periódicas ⁽⁹⁸⁷⁾. O mecanismo da dependência da nicotina é mais complexo do que se imaginava inicialmente. Atualmente é reconhecida como desordem mental. A Organização Mundial de Saúde, desde 1992, inclui o tabagismo na Classificação Internacional de Doenças – capítulo F 17.2, Síndrome da tabaco-dependência ⁽¹⁰⁶⁹⁾. A Associação Americana de Psiquiatria inclui a nicotino-dependência como desordem mental de uso de substância psicoativa ^(16, 17, 19, 257). Não restam dúvidas de que a nicotina contida no tabaco é a responsável pelo desencadeamento da dependência químico-física do tabagista. Se o tabaco não contivesse nicotina, o seu consumo não geraria dependência e fumar não passaria de um hábito que poderia ser abandonado facilmente. É a nicotina que torna o fumante escravo do tabaco. Entretanto, para o estabelecimento da dependência e seus graus de intensidade, existem fatores associados, características fisiológicas orgânicas, psicológicas, genéticas, comportamentais e outras menos ponderáveis. Esses aspectos serão ventilados a seguir.

Pelo exposto em itens anteriores, a dependência físico-química que se instala nos fumantes é decorrente da nicotina. Não há comprovação de que outras substâncias contidas no tabaco cooperem no desenvolvimento da dependência. Todavia, sugere-se que algumas possam ter algum efeito potencial no processo. Entre elas a 3-metilpiridil pirolidina, os derivados nicotínicos N-metilado e a N-metileno-cotinina, que produzem certas respostas dos receptores cerebrais. Verifica-se que cigarros com teores baixos de nicotina e de alcatrão fazem o tabagista fumar mais, elevando a concentração de componentes do tabaco no plasma sanguíneo ^(179, 637, 695, 946). Esses achados evidenciam a complexidade farmacológica do processo da dependência tabágica, sendo, porém, a nicotina o principal elemento responsável.

A nicotina tem características neurobiológicas: é uma droga psico-estimulante. O processo farmacológico da nicotino- dependência é semelhante ao da cocaína e ao da heroína. Estas drogas, como a nicotina e opiáceos em geral, liberam dopamina e aumentam a produção de norepinefrina. Aliás, as drogas psicoativas, como a nicotina especialmente, agem sobre centros mesolímbicos, dopaminérgicos colinérgicos e nucleus acumbens, provocando o aumento e a liberação de dopamina e outros hormônios psicoativos, levando à dependência pelas propriedades euforizantes e ansiolíticas. Isso é facilmente demonstrável administrando essas drogas endovenosamente. Outros estimulantes podem agir da mesma forma e o mecanismo é fundamental para a criação da dependência ^(213, 522, 830, 1056).

Qualquer que seja a forma de consumir o tabaco, inclusive a de mascar, cria dependência; porém, a mais intensa é fumando ⁽⁷⁶⁾. Adolescentes a partir dos 12 aos 13 anos, que fumam poucos cigarros por dia, aos 19 anos, cerca de 90% já

estão tabaco-dependentes. É por essa razão que a indústria fumageira joga o maior peso da propaganda visando os jovens, que, pela dependência, tornam-se permanentes consumidores de cigarros. Em poucas semanas, o tabagista pode se tornar dependente. Tem-se procurando fixar o limiar mínimo de nicotina na saliva ou no sangue para a geração da dependência. Foi proposto esse limiar, porém, com a ressalva de que a quantidade de cigarros fumados por dia possa estabelecer com segurança as dosagens ⁽⁸²⁾. Um estudo verificou que a média de concentração da nicotina no sangue dos tabagistas dependentes é de 300ng por mililitro. Um cigarro produz no sangue concentração em torno de 14ng/ml, chegando a 70ng/ml nos que fumam 5 cigarros por dia. Segundo esse estudo, seria razoável estimar os níveis de 50 a 70ng/ml como os mínimos para gerar dependência. Esses níveis correspondem à inalação diária de 4mg a 6mg de nicotina ⁽⁸⁰⁾. Por outro lado, outra proposta baseada na prática epidemiológica considera como nicotino-dependentes os que fumaram pelo menos 100 cigarros durante a vida e, principalmente, no mês anterior à entrevista ^(76, 80, 359, 908). De qualquer modo, é difícil estabelecer um parâmetro, pois há muitas variações individuais decorrentes de diversos fatores, inclusive genéticos. Estes últimos também estão correlacionados com a intensidade da dependência e com o tempo para a sua instalação ^(67, 80, 85, 752, 976, 999).

Além dos fatores genéticos, pouco se sabe da interferência de outras causas reforçadoras dos efeitos farmacológicos da nicotina, intensificando ou diminuindo a dependência. Entre os fatores que concorrem para intensificar a dependência, está a ação direta da nicotina sobre as células pulmonares, com repetidos impactos, de acordo com o número e frequência das tragadas. Sabe-se que esse mecanismo coopera com a intensificação da dependência. No capítulo 4, mencionou-se que a concentração da monoamino-oxidase (MAO) é diminuída nos fumantes e em consequência do mecanismo que citamos, há grande liberação de dopamina pelos centros dopaminérgicos, proporcionando o estado de euforia. Entretanto, a diminuição de MAO nos fumantes tem variações orgânicas, havendo os que agem menos nessa diminuição de MAO, ocasionando estados mais próximos à disforia. Por outro lado, como foi citado, existe um gene responsável pela síntese de MAO que, entretanto, é muito variável devido ao notável polimorfismo do referido gene. Essas diferenças desenvolvem graus diferentes de dependência ^(57A). Outro aspecto é a constatação que a ação crônica, continuada da nicotina, seleciona locus cerebrais que dão respostas diferentes. A plasticidade dessas respostas ocasiona graus diferentes de dependência ^(57A). Em muitos casos ocorre dessensibilização dos centros dopaminérgicos, que necessitam de doses mais elevadas de nicotina para darem respostas do mesmo nível que davam antes. Isso se traduz na prática, intensificando a dependência.

Recentemente verificou-se, mais aprofundadamente, a importância da idade em que se começa a fumar no desenvolvimento mais intenso da dependência da nicotina ⁽¹²⁷⁾. Os que se iniciam no tabagismo em torno dos 14 anos de idade, cerca de 90% estão dependentes aos 19 anos. Tem-se comprovado que os que começam a fumar entre 14 e 16 anos, desenvolvem muito maior dependência da nicotina, em comparação com aqueles que fumaram o primeiro cigarro depois dos 20 anos de idade ^(127, 185, 503, 879, 951, 969).

Nos adolescentes, a nicotina provoca ação imediata sobre a função colinérgica, com alterações persistentes, refletindo-se na dependência, aprendizado e memória ⁽⁸⁷⁹⁾. O adolescente é mais vulnerável para a disfunção colinérgica quando submetido à ação da nicotina ⁽⁹⁶⁸⁾. A nicotina no adolescente produz rápida alteração no sistema noradrenérgico e dopaminérgico dos centros nervosos cerebrais ⁽⁵⁰³⁾. A vulnerabilidade dos adolescentes à nicotina deriva da circunstância de que o cérebro ainda não está completamente desenvolvido. Experimentalmente constatou-se que a instilação de nicotina em ratos jovens exerce extensa ação sobre os receptores acetilcolínicos, o que não ocorre nos ratos adultos. Além disso, verifica-se que em ratos mais jovens, a nicotina provoca maiores prejuízos funcionais no sistema de recompensa que em ratos adultos ^(968, 970).

Estudos em humanos indicam que o cérebro de adolescentes é particularmente vulnerável à nicotina e que a dependência é mais intensa, razão porque a interrupção de sua administração, por deixar de fumar, apresenta maiores perturbações da função neurológica, com maior frequência de depressão ^(61, 127, 503, 969, 1006). Estudo de mais de 30 mil homens e cerca de 19 mil mulheres, ambos adolescentes, demonstrou que os iniciados no tabagismo desenvolveram intensa dependência, traduzida pelo aumento de consumo de cigarros quando na idade adulta. Dos que começaram a fumar antes de 14 anos, 19,6%, quando adultos, consumiam 41 ou mais cigarros por dia, comparados com 10,3%, que começaram a fumar aos 20 ou mais anos de idade. O consumo foi um pouco inferior no sexo feminino ⁽⁹⁵¹⁾. Outro estudo demonstrou que adolescentes fumantes têm duas vezes mais dificuldade de deixar de fumar que os tornados tabagistas depois de 20 anos ^(61, 1006).

Em suma, é farta a documentação evidenciando que a dependência da nicotina processa-se mais rapidamente e é mais forte nos que ingressam no tabagismo em torno dos 14 anos, sendo mais difícil de superá-la, obrigando a consumir maior quantidade de cigarros continuamente, com sérias conseqüências à saúde.

Como ventilado no capítulo 4, a nicotina pode dessensibilizar os receptores nicotínicos, gerando fase de tolerância. A sensibilidade inicial quase sempre se expressa por sintomas desagradáveis ao se fumar pela primeira vez. Podem surgir tonturas, náuseas, vômitos, dor de cabeça e dísforia, e nos casos de hipersensibilidade, suores frios, palidez e diarreia ^(56, 76, 999). Estabelecida à tolerância, o tabagista suporta doses de nicotina que são progressivamente maiores para obter o mesmo nível euforizante e prazeroso ^(56, 992, 999). Implantada a dependência, faltando o aporte de nicotina aos centros nervosos, surge dísforia e um quadro clínico de sintomas desagradáveis denominado “síndrome da abstinência”. Como mencionado atrás o sistema acetil-nicotínico, colinérgico nAhRs e a diminuição de neurotransmissores, principalmente da dopamina, concorrem para o desenvolvimento do quadro sintomático da síndrome de abstinência da nicotina ^(27-A, 532-A). No tabagista que cessa de fumar, esse quadro caracteriza-se por forte desejo de fumar, ansiedade, inquietação, irritabilidade, distúrbios do sono, dificuldade de concentração, além de outros sintomas.

Os distúrbios do sono, que ocorrem pela falta da nicotina, quando se suspende o consumo de tabaco, têm relação com a nicotino-dependência. Ratos tratados com nicotina por longo tempo, ao se suspender a administração, ficam altamente

agitados com grandes distúrbios do sono. Nos fumantes, conforme o grau de dependência da nicotina, deixando de fumar, surgem comumente apnéia obstrutiva sufocante durante o sono. Esse distúrbio costuma ser tanto mais frequente quanto mais intensa for a dependência. Um estudo verificou que dos sofrendores de apnéia sufocante durante o sono, 35% eram tabagistas, sendo 18% não-tabagistas. Esse estudo também constatou que a odds ratio desse distúrbio nos fumantes foi igual a 2.5; nos tabagistas foi 2,8 vezes mais frequente que nos ex-fumantes ^(195, 528, 821). Há evidência que a morte súbita infantil, que é mais frequente quando a mãe fumou durante a gestação, seja causada por ocorrência de apnéia sufocante durante o sono, associada à falta de nicotina que a criança recebeu durante os meses da vida intra-uterina ⁽⁵²⁸⁾.

Depois de estabelecer a nicotino-dependência como desordem mental ⁽¹⁶⁾, a Associação Americana de Psiquiatria organizou um quadro de sintomas desagradáveis que surgem quando se suspende uma droga que produz dependência, no qual está incluída a síndrome de abstinência do tabagismo ⁽¹⁸⁾ (quadro 6). A síndrome de abstinência varia com o grau da intensidade da dependência. Como contra-prova de que é a nicotina a responsável pelos distúrbios que surgem ao cessar de fumar, está o fato de que bastam algumas tragadas de fumo ou a administração de nicotina por qualquer via, para que os sintomas desagradáveis desapareçam, voltando a euforia ^(56, 76, 77, 561, 924, 999).

Há comprovações de que a liberação de dopamina e demais neurotransmissores psicoativos pelos centros nervosos, como o sistema mesolímbico dopaminérgico, os receptores colinérgicos, o nucleus accumbens, o hipotálamo e o hipocampo, exerce efeitos ansiolíticos, eufóricos, de realce e melhora da memória, vigília, cognição da performance, execução de tarefas e ação antidepressiva e neuroestimulante ^(125, 317, 430, 933, 992, 999). Nos estressados, deprimidos, portadores de desordem afetiva, a ação neuroestimulante da nicotina mediada pela ativação dos receptores cerebrais e produção de neurotransmissores psicoativos é alta, o consumo de cigarros é compulsivo, desenvolvendo-se intensa dependência, e nos que conseguem parar de fumar, o índice de recaída é grande ^(125, 334, 344, 472, 784).

Como foi exposto, a diminuição da dopamina produz estado de disforia que faz parte da síndrome de abstinência. Nos últimos tempos, vêm se constatando que entre os neurotransmissores liberados por ação da nicotina sobre os centros receptores cerebrais figura elemento confundido com a serotonina, que é a 5-hidroxitriptamina (5-HT). Pela ação continuada crônica da nicotina, ocorre resposta inversa, decrescendo sua produção no nigro-estriado e no nucleus accumbens; paralelamente estabelece-se o estado de disforia. Essa redução de 5-HT verifica-se em ratos submetidos à administração repetida da nicotina, sendo no hipocampo diminuída sua concentração e biosíntese. Exames “pós mortem” confirmam a redução da concentração 5-HT no hipocampo do cérebro de tabagistas inveterados, e ela ocorre, não obstante, nos casos em que persiste a sensibilidade à nicotina nos receptores nicotínicos e o aumento da densidade destes. Embora não se saibam se 5-HT contribui para a sensação prazerosa dos tabagistas, é certo que sua diminuição ou ausência coincide com os estados de disforia no contexto da síndrome de abstinência ^(89, 90, 230, 366).

Certamente ainda não foram identificados todos os elementos e mecanismos implicados na dependência nicotínica. Não há dúvidas que sua base fundamental é de origem orgânica. Todavia, estudos sugerem que os sintomas desagradáveis, além da falta da nicotina, podem ter origem psicológica. Isso foi constatado deixando tabagistas privados de cigarros. Foram-lhes administrados cigarros desnicotinizados ou de alface. Certo número teve a síndrome de abstinência abrandada e alguns não apresentaram sintomas durante 12 horas ^(145-A). De qualquer forma, é fato incontestável de que ela existe. É alta a percentagem de fumantes que desejam abandonar o tabaco e não o conseguem. A Organização Mundial de Saúde, alinhando-se com órgãos internacionais de psiquiatria, como já citado no início deste item, incluiu, desde 1992, o tabagismo na classificação Internacional de Doenças, registrando no inciso F 17.2: “nicotina é substância psicoativa cujo uso (tabaco) pode causar distúrbio mental do comportamento” ⁽¹⁰⁶⁹⁾. Esse comportamento foi bem descrito na definição de dependência como sendo “um padrão de comportamento no qual o uso de dada droga psicoativa assume prioridade aguda em relação a outros comportamentos que, anteriormente, tinham valor significativo elevado” ^(251, 257).

A droga-dependência caracteriza-se como um processo associado à exposição continuada de substância psicoativa, no qual a neuroadaptação conduz ao aumento do seu consumo para produção do mesmo efeito. Se esse ciclo é cortado pela cessação do consumo da droga ou por efeito da substância antagonista, estabelece-se um desequilíbrio exteriorizado pela denominada “síndrome de abstinência”, com seus sintomas desagradáveis adversos característicos. A readministração da droga produz alívio imediato e sensação de bem estar pelo desaparecimento dos sintomas adversos ^(251, 257, 1069). A nicotina, e portanto o uso do tabaco, enquadra-se inteiramente nesse contexto ⁽⁹⁹⁹⁾. Em decorrência, a nicotino-dependência foi muito bem definida nas conclusões do relatório do Surgeon General, do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos ^(430, 999):

- *A nicotina é droga que causa dependência, é psicoativa; é reforçadora da motivação de fumar; com a repetição do uso desenvolve-se tolerância, exigindo doses progressivamente maiores para desencadear o mesmo efeito.*
- *A nicotina liga-se a receptores específicos do sistema nervoso; no cérebro interage com todos os centros alterando o metabolismo energético cerebral; as interações incluem ativação elétrica, relaxação muscular e efeitos sobre o sistema cardiovascular e endócrino.*
- *O processo farmacológico determinante da dependência é similar aos desenvolvidos em outras drogas, como cocaína e heroína.*
- *A supressão do uso da nicotina acompanha-se de coorte de sintomas desagradáveis, quase sempre insuportáveis, que desaparecem prontamente com nova dose de nicotina.*

O diagnóstico de nicotino-dependência deve ser rotina na abordagem do fumante, estabelecendo-se tratamento adequado ⁽²⁷¹⁾. Não há uniformidade nos níveis de intensidade da dependência e nem procedimento de avaliá-los com precisão. Por sua vez, a Associação Americana de Psiquiatria, no diagnóstico de desordem mental, em relação ao tabagismo, fixou as características de dependência: a) após uso persistente do tabaco, sua supressão causa náusea, tontura ou outros sintomas

desagradáveis que surgem ao experimentar o tabaco pela primeira vez; b) a redução ou supressão da nicotina é seguida de disforia, depressão, insônia, irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração e irrequietação; c) o uso contínuo do tabaco se mantém, apesar do desejo de abandoná-lo e de saber que causa problemas físicos e psicológicos ⁽¹⁸⁾ (quadro 6).

O grau nicotino-dependência é geralmente avaliado pelo número de cigarros fumados por dia. Verificado não haver uniformidade dos níveis da intensidade da dependência com esse simples critério, devido a diversidades genéticas (capítulo 6) e ao comportamento do consumo de tabaco, estabeleceram-se diversos critérios para essa avaliação. São testes que apuram dados referentes à forma de consumo de cigarros. Podem fornecer informação que expressa com certa aproximação, válida na prática, a intensidade da nicotino-dependência. Um dos mais difundidos é o questionário de Fagerstrom de Nicotino-Dependência ⁽²⁶⁹⁾. Inicialmente, o questionário continha oito perguntas. A experiência prática o reduziu a seis itens, com vários subitens, atribuindo-se a eles pontuação que vai de zero a dez ⁽⁴¹⁶⁾ (quadro 7). Os dados que revelam alto grau de dependência são: a) quando se fuma o primeiro cigarro dentro de 5 minutos após acordar de manhã; b) nos casos em que o sono é perturbado por sintomas desagradáveis, durante a noite, os quais desaparecem ao se fumar um cigarro. Quanto mais elevada à pontuação, mais intensa é a dependência, o tratamento exige maior atuação e mais freqüentes são as recaídas, voltando-se a fumar ^(264, 270, 271, 780). A prática vem demonstrando que os fumantes, com pontuação de zero a três, constituem cerca de 50% do total de tabagistas. Nestes, a dependência é baixa, e para que deixem de fumar, geralmente, basta uma abordagem mínima e as recaídas são poucas. Cerca de 45% dos fumantes têm dependência maior, necessitando tratamentos, às vezes com suporte psicológicos, e as recaídas são freqüentes. O restante, 5%, tem nicotino-dependência incoercível, geralmente associado a alcoolismo, estresse e psicopatias e o tratamento oferece poucos resultados favoráveis ^(264, 685, 780) (quadro 8).

Entre nós, o questionário Fagerstrom é usado praticamente em todos os centros de atendimento aos fumantes ^(3, 209, 314, 874). A conduta de abordagem do tabagista para cessação de fumar, tratando sua nicotino-dependência, toda a sua problemática, métodos e resultados são expostos no capítulo 23.

A Convenção Quadro para o Controle do Tabaco, aprovada em Genebra, recomenda aos países signatários o desenvolvimento de programas efetivos com uma rede de serviços especializados para o tratamento da dependência da nicotina, que é considerada doença crônica. É um verdadeiro desafio, pois estima-se que existem no mundo em torno de 1 bilhão de pessoas nicotino-dependentes, das quais 24 milhões a 25 milhões no Brasil.

QUADRO 6

Síndrome da abstinência

SUPRESSÃO DA NICOTINA

Forte desejo de fumar	Suores
Inquietação	Sede
Ansiedade	Dor de cabeça
Irritabilidade	Constipação intestinal
Agressividade	Tonturas
Tristeza	Vertigens
Distúrbios do sono	
Dificuldade de concentração	
Dificuldade de decisão	
Distúrbios de conduta psicomotora	

MINORA OU DESAPARECE COM:

- 2 a 3 tragadas de fumo
 - Reposição da nicotina administrada por via:
 - o Endovenosa
 - o Intramuscular
 - o Nasal (aerosol)
 - o Transdérmica (adesivo com nicotina)
 - o Mucosa bucal (goma nicotina)
-

REFERÊNCIA 267

QUADRO 7

Avaliação do grau de dependência à nicotina Teste de Fagerström

1. Quanto tempo após acordar você fuma o seu primeiro cigarro? _____ ()

Dentro de 5 minutos = 3

Entre 6-30 minutos = 2

Entre 31-60 minutos = 1

Após 60 minutos = 0

2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos, como igrejas, bibliotecas, cinemas, ônibus, etc.? _____ ()

Sim = 1

Não = 2

3. Qual cigarro do dia traz mais satisfação? _____ ()

O primeiro da manhã = 1

Outros = 0

4. Quantos cigarros você fuma por dia? _____ ()

Menos de 10 = 0

De 11 a 20 = 1

De 21 a 30 = 2

Mais de 31 = 3

5. Você fuma mais freqüentemente pela manhã? _____ ()

Sim = 1

Não = 0

6. Você fuma, mesmo doente, quando precisa ficar de cama a maior parte do tempo?
_____ ()

Sim = 1

Não = 0

Conclusão sobre o grau de dependência:

0 – 2 pontos = muito baixo

3 – 4 pontos = baixo

5 pontos = médio

6 – 7 pontos = elevado

8 – 10 pontos = muito elevado

Uma soma acima de 6 pontos indica que, provavelmente, o paciente sentirá desconforto (síndrome de abstinência) ao deixar de fumar.

QUADRO 8

Graus de nicotino-dependência e sua percentagem de frequência, segundo a pontuação do Teste de Fagerström

- 0-1 –** Cerca de 20% - fraca nicotino-dependência e leves sintomas da Síndrome de Abstinência (SA). Esses fumantes raramente precisam de ajuda para abandonar o tabaco.
- 2-3 –** Cerca de 30% - certo grau de nicotino-dependência. Podem ocorrer sintomas mais acentuados da SA. Com alguma frequência há abandono espontâneo do tabaco. O tratamento é de ajuda.
- 4-5 –** Cerca de 30% - a nicotino-dependência é acima da média. Fracos sintomas de SA. Com frequência, o tratamento obtém resultados positivos.
- 6-7 –** Cerca de 15% - a nicotino-dependência é intensa, assim como também a SA. Os danos à saúde são elevados. O tratamento deve ser mais enérgico e mais prolongado que o geralmente recomendado. É indicado suporte psicológico, particularmente quando há estresse e alto consumo de álcool.
- 8-10 –** Cerca de 5% - a nicotino-dependência é incoersível e é grave o quadro da SA. É essencial a ajuda psicológica e o tratamento farmacológico com vários medicamentos associados. Os resultados são negativos na maioria desses fumantes. É comum a associação de morbidade, ansiedade, depressão e alto consumo de álcool.

Nos fumantes com pontuação até três, os quais somam cerca de metade dos tabagistas, o aconselhamento mínimo é geralmente suficiente para abandonar o tabaco.

Referências: 112, 114, 118, 778

QUADRO 8-A

Tabagismo. Genética
Gene CYP2A6. Locus, Cromossomo 19.
Grande polimorfismo do gene provoca variações
no comportamento em relação ao tabaco

Gene e alelos homozigóticos:

- metabolização de 80% da nicotina;
 - grande consumo de tabaco;
 - intensa dependência.
-

Expressões heterozigóticas:

- metabolização de 5% a 50% da nicotina;
 - menor consumo de tabaco;
 - fraca dependência.
-

Alelos do gene CYP2A6, mais estudados:

CYP2A7	CYP2A6-1A	CYP2A6-4	CYP2E1
CYP2A13	CYP2A6-1B	CYP2A6-13	CYP2C9
CYP2A6-1	CYP2A6-2F	CYP4B1	160H
CYP2A6-2	CYP1A1	CYP2A7	CC17
CYP2A6-3	CYP1A2	CYP2D6	CC19

QUADRO 8-B

Tabagismo. Variações genéticas.
Polimorfismo dos genes implicados nos comportamentos
orgânicos do consumo de tabaco

Gene CYP2A6

- Codifica enzima do sistema citocromo 450 do fígado;
- Metaboliza 80% da nicotina;
- Gera intensa dependência;
- Ativa pre-cancerígenos (metil-nitrosamino 1 (3-piridil) 1 – butanona)

Gene CYP2A6 tem mais de 20 alelos

- Homozigótico – grande consumo de tabaco;
- Heterozigótico – baixo consumo de tabaco.

Um só alelo heterozigótico é suficiente para baixar a metabolização da nicotina e o consumo de tabaco.

6 – GENÉTICA E DIVERSIDADE DE COMPORTAMENTO EM RELAÇÃO À NICOTINA E AO TABAGISMO

Os dados genéticos em relação ao tabagismo comportam dois aspectos distintos. Um é relacionado com a iniciação de fumar e outro com a reação do organismo ante à nicotina.

Como abordado em vários capítulos a imensa maioria dos fumantes inicia-se no tabagismo na adolescência. Estudos demonstram que nos adolescentes o início do tabagismo decorre mais de fatores sócio-ambientais, sobretudo porque o tabaco é um produto lícito como o álcool. Fatores genéticos são submergidos pela influência ambiental. Estudos realizados em adolescentes demonstram isso (611-A). Mulheres, principalmente jovens, também ingressam no tabagismo, mais por influência ambiental (251-A). Entretanto, existem genes, como o 160H e TPH, que apressam a compulsão de fumar. Seus possuidores em média começam a fumar de 3 a 5 anos antes do que os que não têm esse gene no genoma (365-A, 589-A).

Nos adultos, geralmente os fatores genéticos pesam mais para se iniciar a fumar, como se infere pelas pesquisas em gêmeos mono e heterozigóticos. Foram examinados 4.775 pares de gêmeos quando tinham entre 40 e 50 anos de idade. Em relação ao tabagismo, apurou-se que a concordância dos dois membros serem fumantes foi de odd ratio 1.38 quando eram gêmeos monozigóticos em comparação com os pares de gêmeos dizigóticos ⁽¹⁶⁰⁾. Outro estudo verificou que gêmeos monozigóticos, mesmo vivendo separados, têm 84% de concordância de ambos serem fumantes, sendo que, nos gêmeos heterozigóticos, a concordância de ambos serem fumantes caiu a 24%, isto é, igual à encontrada em irmãos comuns ^(160, 471, 589).

O outro aspecto é o do comportamento do organismo quanto à sua capacidade de metabolizar a nicotina. Esta tem base genética, é muito variável, devido ao grande polimorfismo dos genes implicados no processo. Essas diversidades genéticas independem das bases genéticas que influem na iniciação de fumar.

Há extensa gama no comportamento das pessoas em relação ao tabagismo. São muitas as variações individuais quanto à sensibilidade ou tolerância à nicotina, a capacidade orgânica de sua metabolização, o grau de intensidade da nicotino-dependência, a maior e menor dificuldade de abandonar o tabaco, os riscos diversos de reincidência nos que deixam de fumar e outras peculiaridades. A base dessas variações é genética, cujas pesquisas aprofundaram-se nos últimos tempos.

6.1 – GENES MAIS CONHECIDOS IMPLICADOS NO COMPORTAMENTO EM RELAÇÃO À NICOTINA

A metabolização da nicotina é feita no fígado pelo sistema citocromo P-450 e em pequena proporção no pulmão; 20% a 30% do total elimina-se pelo rim ⁽⁶⁸⁴⁾. Contra a expectativa, os fumantes regulares não metabolizam a nicotina mais rápida ou demoradamente em comparação com os que fumam pela primeira vez. As diferenças do tempo de metabolização da nicotina são reguladas geneticamente ⁽⁸¹⁾.

Um dos maiores responsáveis pela diversidade do comportamento em relação à nicotina é o gene CYP2A6. Este gene tem seu locus no cromossomo 19 e possui elevado polimorfismo. Tem muitos alelos, sendo uns vinte os mais estudados. Quadro 8-A. Nos casos de gene normal CYP2A6, homozigótico, a metabolização da nicotina é em torno de 80%; há grande consumo de tabaco; gera-se intensa nicotino-dependência; cancerígenos são ativados. Basta um só alelo heterozigótico ou nulo para diminuir a metabolização da nicotina e baixar o consumo de tabaco. Quadro 8-B. Nos casos do gene CYP2A6 ser defeituoso ou heterozigótico, ou possuir um ou mais alelos heterozigóticos ou nulos, a metabolização da nicotina cai a 50%, e pode descer até só 5%. Por outro lado há no fígado, diferenças nos microsossomos em quantidades variáveis, alterando a ação do sistema P450, com grande variedade da capacidade de metabolizar a nicotina ⁽⁶⁵⁰⁾.

Em síntese: com o gene CYP2A6 e seus alelos, todos normais e homozigóticos, a metabolização da nicotina é quase total, havendo grande consumo de tabaco, baixos níveis de nicotina no sangue, altas concentrações do seu metabólito a cotinina, intenso grau de nicotino-resistência, com recaídas freqüentes após o tratamento. O quadro é inverso com CYP2A6 defeituoso, heterozigótico ou com alelos heterozigóticos ou nulos: baixo consumo de tabaco, baixa ou nenhuma metabolização da nicotina, alta concentração desta no sangue, baixos níveis de cotinina no plasma, fraca nicotino-dependência. Quadros 8-A, 8-B. ^(27-A, 67, 156, 172, 291, 415, 415-A, 527, 636, 650, 751, 808-A, 828, 829, 976-A, 976-B, 1087-A, 1087-B).

Essas enzimas e genes podem agir isoladamente, associadas ou faltar completamente. Com isso, estabelece-se extensa gama de atividades metabolizadoras da nicotina. Há, portanto, grande variedade de comportamentos individuais nessa metabolização. Estudos em curso podem indicar outros genes e enzimas implicados nesse polimorfismo ^(84, 211, 636).

Para as diferenças do comportamento orgânico em relação à nicotina, além do gene CYP2A6, parece haver outros fatores intervenientes. Outro gene do mesmo sistema é o CYP2D6, que, porém, parece ter menor atuação sobre a metabolização da nicotina. Há, contudo, controvérsias sobre a atuação desse gene ^(291, 636). Todavia, vários aspectos estão confirmados. Assim, há evidência de que ele exerce maior efeito sobre o sexo feminino, provocando, neste, maior dificuldade de abandonar o tabaco ^(264, 650). Esse gene tem pronunciado polimorfismo de expressão ^(523, 587). Este se expressa também pela sua diferente freqüência em etnias raciais; e seu

estudo não está esgotado. Os portadores de CYP2D6 metabolizam menos nicotina e têm menos compulsão de fumar ^(183, 636). O fato de menor metabolização de nicotina proporciona mais efeitos diversos provenientes do consumo de tabaco ⁽¹⁸³⁾. O gene CYP2D6 também tem notável polimorfismo. Está presente entre 5% a 10% nos povos ocidentais e em 1% nas populações orientais ^(523, 605, 636, 1009, 1031).

O gene CYP2A6 também tem grandes diferenças de frequência conforme as etnias. Apenas 1% da população norte-americana possui esse gene em situação heterozigótica e, portanto, com menos compulsão de fumar. Verifica-se que 20% dos não-fumantes têm CYP2A6 heterozigótico, quando fumam, consomem menos cigarros que os tabagistas em geral ⁽⁹⁷⁶⁾.

O ideal seria poder intervir nas enzimas que codificam CYP2A6 e todos os demais fenótipos atrás mencionados. Nessa linha, parece ser útil a droga methoxsalen (Nicogen) que inibe a enzima codificadora de CYP2A6. Estudos estão em curso e possivelmente se abrirá o caminho para contornar grande gama da nicotino-dependência, diminuindo a compulsão de fumar ^(782, 784). Esse assunto é ventilado no capítulo 23.2.2.

Normalmente, não há correspondência entre o teor das doses de nicotina administradas a fumantes e não-fumantes quanto ao grau de capacidade de sua metabolização. Esta independe daquelas e as diferenças individuais estão vinculadas à constituição genética ⁽⁵⁸⁰⁾.

Como foi dito, nos portadores de alelos nulos de CYP2A6, há menor compulsão de fumar e, quando fumam, consomem poucos cigarros. Além da baixa metabolização da nicotina, desenvolve-se menos nicotino-dependência. Basta um só alelo heterozigótico nulo para reduzir a dependência ^(160, 172, 899, 976).

O genótipo CYP2A6 pode influenciar no metabolismo da nicotina proveniente de outras fontes que não o tabaco, como nos casos de tratamento de reposição da nicotina (patch ou goma de mascar nicotinada) e nos tratamentos com nicotina nas doenças de Parkinson, Alzheimer e síndrome de Tourette.

Há diferenças étnicas raciais na expressão do gene CYP2A6, como verificado nos negros norte-americanos ^(305, 751). Estes metabolizam mais nicotina pelo sistema citocromo 450, porém, a metabolização da cotinina é muito mais lenta. Assim nos negros, há concentrações mais elevadas desse metabolito, independentemente da quantidade de cigarros fumados ou de sua exposição à poluição tabágica ambiental. A maior capacidade de metabolização nicotínica induz ao maior consumo de cigarros e pode explicar porque os negros norte-americanos têm maior dificuldade de abandonar o tabaco e porque neles é maior a incidência de câncer de pulmão ^(156, 751, 899). Ao contrário, constatou que, nos chineses norte-americanos, para uma mesma quantidade de tabaco fumado, a metabolização da nicotina foi 35% mais lenta que nos brancos latinos. Aqueles consomem menos cigarros que estes últimos e, em decorrência, é mais baixa a incidência de câncer de pulmão ^(87, 979). Estudos congêneres deverão ser realizados para confrontar esses achados com os negros e chineses de outras regiões.

Paralelamente, ressalta-se a vantagem do genótipo com alelo nulo de CYP2A6, porque diminui o consumo de tabaco e decresce as doenças tabaco-relacionadas. Ao contrário,

o genótipo CYP2A6 normal tem a propriedade de ativar as nitrosaminas do tabaco, que são de alto potencial cancerígeno ^(67, 156, 172, 650, 899). Isso é abordado no Capítulo 11.

As diversidades genéticas acima apontadas e as mencionadas a seguir estão abrindo vasto campo novo de pesquisas, ressaltando largo leque de diferenças orgânicas nas respostas à nicotina e, em consequência, quanto ao comportamento individual em relação ao consumo do tabaco e ao desenvolvimento da nicotino-dependência. Já se viu no capítulo 4.1 que também concorrem para diferentes comportamentos orgânicos frente à nicotina e portanto também em relação ao consumo de tabaco, o polimorfismo de genes responsáveis pela síntese e ação de neurotransmissores implicados no mecanismo da dependência e no desenvolvimento da síndrome de abstinência.

À medida que as pesquisas ampliam-se, novos genes implicados com o tabaco vão sendo identificados. Já se conhecem alguns que, quando sua expressão é alterada, agem diferentemente sobre os receptores e/ou transmissores da dopamina, influenciando nas respostas à nicotina e ao desenvolvimento da dependência. Indivíduos com variantes do gene SLC6A3-9 têm menor tendência a fumar e menor reincidência quando cessam de fumar ^(588, 589). Ao contrário, os possuidores do gene DRD2, receptor da nicotina com alelos A1 e B1, têm maior compulsão a fumar, a consumir álcool e todos os tipos de drogas ^(200, 703, 704, 935).

Indivíduos com a mencionada característica genética liberam mais dopamina, fazendo a nicotina agir com mais intensidade sobre o núcleo acumbens e a área ventral tegmental do cérebro. Nos portadores dos alelos A1 e B1 do gene DRD2, a nicotina consegue elevar os níveis da dopamina no cérebro nos casos em que os outros centros não estejam liberando esse hormônio em quantidades suficientes ^(200, 703, 704). Com a maior compulsão de consumo de tabaco nos portadores do gene DRD2, indaga-se se este teria associação direta com o risco de câncer do pulmão ^(703, 935).

Recentemente, demonstrou-se que a nicotina pode alterar a expressão de genes vinculados ao seu metabolismo ⁽³⁰⁵⁾. A expressão de genes é mais afetada no conceito quando a mãe fuma durante a gravidez e na adolescência. A alteração da expressão de genes tem mais chances de ocorrer nos adolescentes que fumam, com evidência de injúrias celulares e da função sináptica nos centros nervosos cerebrais, desenvolvendo dependência mais intensa. Essa alteração tem consequências a longo termo, envolvendo funções nervosas e o processo da dependência com repercussões na performance do comportamento ^(821, 879).

6.2 – OS INSENSÍVEIS À NICOTINA

As diversidades genéticas acima apontadas estão abrindo vasto campo novo do tabagismo, ressaltando a existência de substanciais diferenças orgânicas nas respostas à nicotina e, em consequência, quanto ao comportamento em relação ao consumo do tabaco.

Há indivíduos que são insensíveis à ação da nicotina, não sentindo maior prazer em usá-la, e fumam apenas por estímulos sociais. Consomem em torno de cinco cigarros

por dia, durante décadas, sem se tornarem nicotino-dependentes, o que se comprova por não sofrerem nenhum dos efeitos adversos da síndrome de abstinência quando abandonam o tabaco ⁽¹⁰⁴⁰⁾.

Na literatura inglesa, esses indivíduos, que se comportam como insensíveis ao tabaco, são denominados *chippers*. Podem fumar durante 20 anos, totalizando o consumo de uns 40 mil cigarros, sem se tornarem nicotino-dependentes ⁽⁹⁰⁶⁾. Deixam de fumar quando querem, sem sentir qualquer sintoma desagradável, sem compulsão para voltar a fumar e quando o fazem, é por decisão ocasional, talvez para melhor se enquadrarem no ambiente social.

Esse comportamento estranho para com o tabagismo é evidentemente genético. Essas pessoas não metabolizam a nicotina e essa característica é familiar, podendo ser transmitida por gerações ^(121, 342, 903, 906, 1040, 1041).

6.3 – OS MAIORES CONSUMIDORES DE TABACO

Além das situações genéticas com os portadores do gene D2R2, com alelos A1 e B1, que têm compulsão de fumar, existem fatores extrínsecos que os levam a consumir tabaco e em maior quantidade, como são os casos de estresse, depressão, várias desordens nervosas e doenças mentais, como esquizofrenia.

A prevalência de tabagistas entre os estressados e deprimidos é alta. Em geral, a depressão torna mais difícil abandonar o tabaco e, nos que deixam de fumar, é maior a frequência de recaídas ^(20, 20A, 183). Os indivíduos com desordens nervosas, como ansiedade, têm associação estreita com o tabagismo ^(124, 148). Doentes mentais, em geral, fumam muito e a nicotino-dependência é mais intensa ⁽¹²⁴⁾. Nos esquizofrênicos, a prevalência tabágica atinge até 90% ou mais ^(148, 334, 344, 685). Recentemente, constatou-se que, na esquizofrenia, o mesolímbico só libera dopamina, com altas doses de nicotina, enquanto com baixas doses, há bloqueio dessa liberação. Isso leva esses pacientes a fumar muito ⁽⁵⁷⁷⁾. Pormenores sobre o assunto no capítulo 23.2.2.

Cerca de 70% dos alcoólicos são fumantes pesados ^(312, 820). A associação de qualquer tipo de desordem mental com tabagismo ocorre praticamente em 100% dos casos, surgindo depressão com frequência ⁽³²¹⁾.

Nos que começam a fumar em torno dos 14 anos de idade, o processo da dependência da nicotina desenvolve-se rapidamente e com elevada intensidade. Isso faz com que os adolescentes fumantes tornem-se na idade adulta grandes consumidores de cigarros, fumando com frequência 40 ou mais cigarros por dia ^(127, 503, 879, 970). Neles há maior frequência de depressão.

No capítulo 18, o estresse e a depressão, com relação ao tabagismo, são abordados com pormenores.

6.4 – SENSIBILIDADE, TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA À NICOTINA

Mais de um quarto dos que experimentaram o tabaco tornaram-se fumantes, dependendo de suas reações à nicotina ^(601, 641, 781). Como já expressado atrás, bases genéticas explicam diferenças individuais no comportamento tabágico. Com os estudos mais recentes, é geralmente aceito que os possuidores de elevada sensibilidade inata à nicotina sofram sintomas adversos ao experimentar fumar pela primeira vez (salivação, náuseas, vômitos, tontura, dor de cabeça, mau estar geral). Insistindo em fumar, desenvolve-se tolerância à nicotina. Esta é metabolizada lentamente. Acabam por tornar-se fumantes regulares, não só por condições genéticas, como também devido à influência ambiental-social. Esses tipos de tabagistas desenvolvem nicotino-dependência em cerca de 80% dos casos. Ao contrário, os que têm menor sensibilidade à nicotina, tornam-se mais facilmente fumantes regulares, mais por influência genética que ambiental. Se fumam muito (fumantes pesados), adquirem alto grau de nicotino-dependência, têm grandes dificuldades de abandonar o tabaco e sofrem severos sintomas no quadro da síndrome de abstinência. Estes voltam a fumar mais rapidamente e em maior proporção.

Ser fumante ou abstêmio é o resultado da sensibilidade inicial à nicotina, mas o grau de dependência é determinado pela exposição à nicotina, coadjuvada pela influência ambiente-social ⁽⁷⁸²⁾.

Complementando o exposto, é de interesse lembrar que no rato identificaram-se no cérebro duas classes de receptores nicotínicos, uma com alta afinidade para a nicotina e outra, baixa. Animais com maior número de receptores com maior afinidade respondem com grande sensibilidade, mesmo a baixas doses de nicotina ⁽⁶²⁷⁾. Tendo em vista o já citado aumento de receptores nicotínicos cerebrais verificados em autópsias de indivíduos que foram fumantes pesados ⁽⁹²⁾, pode-se transportar os achados em animais, para explicar que indivíduos com proeminência de respostas dos receptores com alta afinidade sejam mais sensíveis à nicotina. Com a continuidade da exposição à nicotina, reduzem-se a magnitude das respostas de sensibilidade inclusive as subjetivas. Essa redução progressiva de sensibilidade estabelece o estado denominado “tolerância crônica”. Nos sensíveis à nicotina, quando fumam pela primeira vez, a concentração no plasma sanguíneo, a frequência cardíaca e as pressões sistólica e diastólica elevam-se de 25 a 80 vezes a mais, em comparação com os que já vêm fumando regularmente ^(752, 753, 754, 782, 783, 788, 1040). As pesquisas sobre o comportamento individual, objetivando apurar a sensibilidade orgânica à nicotina, realizam-se com técnicas monitorizadas, empregando doses determinadas, sendo a via preferencial de administração em aerossol, nasal ⁽⁷⁸³⁾.

Nos fumantes em estado de tolerância crônica, a sensibilidade à nicotina pode se restabelecer em torno de 24 horas depois de cessado de fumar, atingindo o seu acme com 7 dias de abstinência ⁽⁵⁸³⁾. As medidas de tolerância tabágica em função da nicotino-dependência, entre outros testes, vêm recebendo o apoio do teste de Fagerstrom, mesmo em alguns casos cujos índices não estejam de acordo com a realidade da dependência do fumante ⁽⁶⁰¹⁾.

Os fumantes “destinados” a se tornarem tabagistas pesados são muito mais sensíveis à nicotina no início de fumar e adquirem maior tolerância crônica. Os dados fornecidos pela pesquisa sugerem que as diferenças individuais genéticas de sensibilidade à nicotina exercem acentuado papel na determinação prévia da tolerância e da dependência. Todavia, nesse contexto não devem ser subestimadas as influências ambientais, sociais e educacionais ^(781, 782).

A variabilidade individual do comportamento em relação ao tabagismo é um tanto diversa entre os sexos. Nas pesquisas citadas, são menos precisos e menos marcantes ^(752, 782). Os homens elevam muito o consumo de tabaco quando estressados ou deprimidos. Nas mesmas situações, as mulheres fumam menos que os homens e parece que necessitam de doses maiores de nicotina para manter o mesmo nível de resposta dos centros nervosos ^(752, 772, 782, 783). As mulheres respondem com resultados inferiores aos homens nos testes de reposição da nicotina ^(489, 541) e as recaídas são mais rápidas e mais freqüentes.

Calcados em cinco estudos abrangentes sobre as variedades individuais de comportamento em relação ao tabaco em função da sensibilidade à nicotina, ao desenvolvimento da tolerância crônica e à nicotino-dependência ^(160, 554, 782, 783, 831, 861), são a seguir, de forma sintética, expostos os três tipos mais comuns de tabagistas (quadro 9):

A – Indivíduos com alta sensibilidade à nicotina. Ao fumar pela primeira vez, têm fortes sintomas desagradáveis. Com a continuidade, fumando, desaparecem as respostas adversas e se estabelece tolerância crônica. O consumo de tabaco é grande. Implanta-se forte nicotino-dependência. Com a suspensão do fumar, surge a síndrome de abstinência com intensidade elevada, sendo os sintomas adversos agudos e dificilmente suportáveis. Este tipo de fumante tem alta compulsão por fumar. São fumantes pesados.

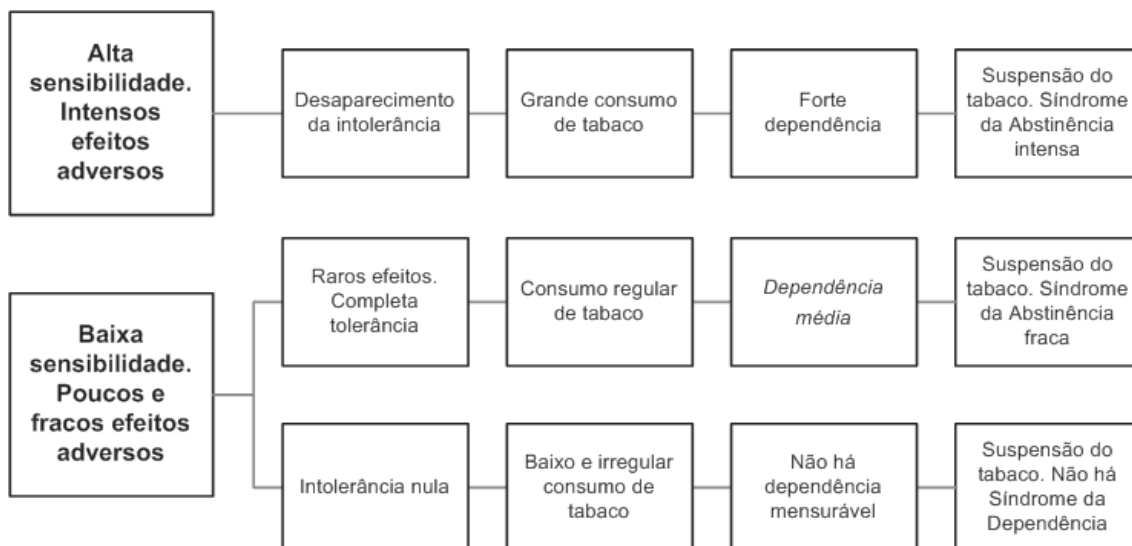
B – Baixa sensibilidade à nicotina. Ao iniciar a fumar, os sintomas de intolerância são fracos. Com o continuar de fumar, estabelece-se completa tolerância. São fumantes moderados. Estabelecimento de dependência em grau médio. Com a suspensão de fumar, a síndrome de abstinência é discreta, com sintomas adversos, mais suportáveis. Existe risco de reincidência, porém, não muito elevada.

C – Sensibilidade discreta ou nula, sem sintomas desagradáveis ao se iniciar a fumar. A intolerância é nula. Consumo muito baixo de tabaco. A continuação do fumar decorre mais da interferência de fatores ambientais-sociais. A nicotino-dependência pode não ser mensurável. A cessação de fumar não desencadeia a crise de abstinência. A nicotina é pouquíssimo ou nada metabolizada. São praticamente insensíveis à nicotina.

Evidente que esses três tipos de resposta à nicotina, condicionando o comportamento no uso do tabaco, não constituem compartimentos estanques. Há pessoas que têm algumas das peculiaridades existentes nos outros tipos. Porém, a maioria pode, de modo geral, ser enquadrada em um dos tipos mencionados. Esse modo proteiforme de resposta à nicotina, como foi ventilado, depende de condições genéticas, com grande polimorfismo. Há, portanto, necessidade de aprofundar essa problemática para se obter maiores conhecimentos nas abordagens dos tabagistas para abandonarem o tabaco, tornando os métodos mais adequados para cada caso ^(76, 554, 752, 753, 781, 831, 999).

QUADRO 9

Diferenças individuais genéticas da sensibilidade à nicotina



REFERÊNCIAS: 78, 121, 206, 209, 210

7 – NICOTINO-DEPENDÊNCIA. COMPORTAMENTO DA INDÚSTRIA TABAQUEIRA

Desde os idos de 1950, a indústria tabaqueira vem desenvolvendo pesquisas que lhe fornece a certeza de que a nicotina é geradora de dependência físico-química, assim como, estudos para sua maior liberação e absorção pelo organismo e, inclusive, estudos genéticos objetivando desenvolver planta de tabaco hipernicotinado. A indústria tabaqueira, ciente das propriedades psico-ativas da nicotina geradora da dependência, sempre negou a existência dessas qualidades farmacológicas. É edificante o episódio ocorrido no início de 1980, quando a Phillip Morris obrigou seu cientista Vitor de Noble a retirar o artigo que havia entregado para publicação no *Journal of Psychopharmacology*, no qual relatava suas investigações comprovadoras de que ratos, recebendo nicotina, desenvolviam dependência físico-química ⁽¹⁸⁵⁾. Isso tudo veio a lume com os documentos secretos que se tornaram públicos. Entretanto, a indústria tabaqueira, continuamente, pronunciou-se, com ênfase, negando essas propriedades da nicotina.

7.1 – O CONHECIMENTO DA INDÚSTRIA TABAQUEIRA SOBRE A NICOTINO- DEPENDÊNCIA FOI ANTERIOR AO DA CIÊNCIA OFICIAL

Não obstante a exaustiva documentação acumulada de que a nicotina é droga geradora de dependência químico-física e da existência de fatores genéticos que ditam a reação orgânica com vasto polimorfismo, conforme ventilado nos capítulos 5 e 6, é de interesse ressaltar o fato histórico de que a ciência oficial demorou muito para se convencer dessa certeza, enquanto a indústria tabaqueira já tinha esse conhecimento de longa data. É também fato histórico edificante, como as multinacionais do tabaco esconderam por tanto tempo a certeza que tinham da nicotina ser droga psicoativa, promovendo vasta propaganda enganosa, afirmando que ela não causa dependência, enquanto, secretamente, trabalhou para a obtenção de cigarros com teores mais altos de nicotina, para tornar os fumantes mais escravizados ao seu consumo.

É impressionante que, em 1979, o relatório oficial do Departamento de Educação, Saúde e Assistência Social dos Estados Unidos, abordando a temática da nicotina, não se pronunciou sobre a sua característica de gerar dependência ⁽⁹⁹⁶⁾.

Mais inexplicável é que ainda em 1964, o Comitê Consultivo do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, com o endosso do Surgeon General, tenha declarado que “a nicotina causa apenas hábito, não sendo droga que desenvolve dependência” ⁽⁹⁹⁵⁾. Entretanto, a indústria tabaqueira que, vinha desde 1950

promovendo pesquisas sofisticadas sobre a farmacodinâmica da nicotina, havia chegado à conclusão de que ela era droga geradora de dependência orgânica. Assim em março de 1963, um ano antes do acima citado relatório do órgão oficial da saúde pública dos Estados Unidos, negando que a nicotina causa dependência, a Brown and Williamson, na reunião de seus dirigentes, face às pesquisas de seus técnicos, concluiu pela propriedade da nicotina causar dependência ⁽⁹¹⁸⁾. A companhia tabaqueira Brown and Williamson, sediada nos Estados Unidos, é subsidiária da British American Tobacco (BAT), assim como a Souza Cruz do Brasil. Nessa reunião, o vice-presidente, Addison Yeaman, afirmou: “além do mais, a nicotina causa dependência. Nós estamos, portanto, num negócio de vender nicotina, que é uma droga que causa dependência, eficaz para anular os mecanismos do estresse” ⁽¹⁵²⁾. Aliás, desde a década dos anos de 1950, a indústria tabaqueira já tinha a convicção da ação psico-ativa da nicotina, conforme se depreende do pronunciamento de H.R. Hammer, diretor de pesquisa da British American Tobacco, como consta da ata da reunião de 14 de outubro de 1955: “Pode-se remover toda a nicotina do tabaco, mas a experiência mostra que esses cigarros e charutos ficam emasculados e ninguém tem satisfação de fumá-los” ^(152, 324). Em 1962, em outra reunião da British American Tobacco, o executivo Charles Ellis afirmou: “fumar é consequência da dependência... Nicotina é droga de excelente qualidade” ⁽¹⁵²⁾.

7.2 – PESQUISAS DA INDÚSTRIA TABAQUEIRA SOBRE A NICOTINA. OS DOCUMENTOS SECRETOS

Enquanto a indústria do cigarro vinha efetuando procedimentos de enriquecimento do tabaco com maiores teores de nicotina, paralelamente, através dos meios de comunicação, continuou negando que essa droga pudesse causar dependência, lançando dúvidas sobre a validade das investigações dos órgãos médico-científicos, comprovadoras de que essa droga é psico-ativa.

Afinal, esse espesso véu foi levantado, sendo a indústria tabaqueira desmascarada a partir de 12 de maio de 1994, data em que Stanton A. Glantz, professor da Divisão de Cardiologia da Universidade da Califórnia, São Francisco, Estados Unidos, ativo militante contra o tabagismo, recebeu de missivista ocultado sob o pseudônimo Mr. Butts, aproximadamente, quatro mil páginas de memorandos, relatórios, cartas e cópias de atas, correspondendo a um período de 30 anos de atividade da British American Tobacco e de sua subsidiária nos Estados Unidos, a Brown and Williamson Tobacco Corporation ⁽⁴⁹²⁾. Ulteriormente, Meryll Williams, ex-técnico da Brown and Williamson (BW), forneceu ao prof. Glantz grande número de documentos referentes às atividades dessa companhia de cigarros. Os documentos foram repassados ao Sub-Comitê de Saúde e Ambiente do Congresso Norte-americano. Além de sua publicação em periódicos científicos, que são listados nas referências desta exposição, foram

publicados numa série de artigos do New York Times ⁽⁴⁴¹⁾. Após vários recursos dos fabricantes de cigarros alegando interferência na sua privacidade, a Corte Superior do Estado da Califórnia reconheceu sua legitimidade, decidindo que esses documentos deveriam ser do domínio público ^(441, 492).

Em agosto de 1998, o promotor geral do Estado de Minnesota, Estados Unidos, e a Blue Cross Shield, desse estado, instauraram processo contra a indústria tabaqueira, representada no caso pela Phillip Morris Inc. Em 8 de maio de 1998, as companhias de tabaco prepuseram um acordo com o Estado de Minnesota. Nas cláusulas do acordo constou a obrigatoriedade da indústria tabaqueira dar acesso ao público aos seus documentos internos constantes de atas, memoriais, cartas, relatórios, planos de administração e toda a correspondência referente às suas atividades técnicas, científicas e comerciais. Em inúmeros desses documentos constam pronunciamentos de técnicos, cientistas, consultores, assessores e advogados. Toda essa documentação é de sete empresas fabricantes de cigarros e duas organizações a estas filiadas em atividade nos Estados Unidos: Phillip Morris Incorporated, RJ Reynolds Tobacco Company, British American Tobacco, Brown and Williamson, Lorillard Tobacco Company, American Tobacco Company, Liggett Group, Tobacco Institute e o Center for Tobacco Research. Nessa ocasião, tomou-se conhecimento dos documentos que o ex-técnico da BW tinha entregado ao professor Glantz. Ao todo são cinco milhões de documentos com 40 milhões de páginas. Esses documentos têm uma numeração especial e podem ser consultados através a internet. Estão à disposição no arquivo oficial de Minnesota e em Guilford Surrey, nos arredores de Londres. Muitos artigos foram publicados sobre os referidos documentos, sendo os mais importantes das seguintes referências: 32, 41, 64, 80, 133, 152, 186, 322, 324, 325, 367, 377, 404, 441, 444, 482, 492, 499, 517, 534, 538, 614, 715, 829, 918, 923, 955, 957, 981, 1017, 1070, 1087. Para facilidade de compulsar todos os documentos secretos da indústria tabaqueira, a Organização Mundial de Saúde publicou um Manual Prático com indicações de como encontrá-los e identificá-los e ler os seus conteúdos ⁽¹⁰⁷⁶⁾.

O que veio à tona com os documentos analisados é suficiente para avaliar como as multinacionais tabaqueiras vêm há anos trabalhando contra a saúde pública mundial, acumulando lucros astronômicos. Novas e edificantes comprovações dessa atividade criminosa serão conhecidas à medida que os demais documentos forem estudados. A seguir, sintetizamos as principais pesquisas, os relatórios de técnicos, suas conclusões e os pronunciamentos internos de altos diretores e executores da indústria de cigarros, ocorridos durante 22 anos, de 1962 a 1984, constantes dos citados documentos.

Os estudos sobre a nicotina, realizados pela indústria tabaqueira, derivam de projetos e reuniões científicas, dos quais os mais significativos são os denominados Hippo I, Hippo II, Ariel, Pesquisas de Betelle e 18 reuniões técnicas. Os documentos referentes a esse gigantesco trabalho revelam em suma: a) as pesquisas conduzidas sobre a nicotina foram mais avançadas que as das comunidades médico-científicas; b) de longa data, essas indústrias clara e comprovadamente tinham conhecimentos de que a nicotina é droga que causa dependência físico-química, agindo de forma deletéria sobre os centros nervosos cerebrais; e c) as pesquisas foram conduzidas com o objetivo de melhor esclarecer a neuro-farmacologia da nicotina, a natureza desta, suas formas de presença no tabaco, sua mais fácil liberação e maior ação sobre o cérebro, a elevação do seu teor no tabaco e a intensificação da dependência.

O elenco e a variedade das investigações em animais e em humanos são difíceis de resumir, porém, os itens mais marcantes são:

- Estudos neuro-endocrínicos da ação da nicotina sobre os vários centros cerebrais;
- Regulação da função da glândula pituitária;
- Liberação mais rápida da nicotina e seu maior impacto sobre o cérebro;
- Controle da nicotina sobre o estresse e efeito tranqüilizante;
- Liberação de hormônios psico-ativos pela ação da nicotina sobre os centros nervosos cerebrais;
- Transposição da nicotina presa em nicotina livre objetivando sua maior ação;
- Transposição da nicotina da fase particulada para a fase gasosa, mais ativa;
- Fenômeno de tolerância dos centros nervosos nicotínicos;
- Graus da dependência à nicotina e sua elevação;
- Métodos de engenharia genética para obtenção de tabaco com maiores teores de nicotina; e
- Aumento dos teores de nicotina no tabaco através do tabaco reconstituído.

Essas e outras linhas de pesquisa conduziram a vários conhecimentos, sendo os essenciais:

- A ação neuro-farmacológica da nicotina é de proeminente importância para as pessoas fumarem;
- Substâncias, como a amônia elevando o pH do tabaco, liberam mais nicotina;
- Exploração de métodos de enriquecimento de nicotina no tabaco: o tabaco reconstituído e engenharia genética;
- Eletroencefalografia como o meio de medição dos graus da intensidade da nicotino-dependência;
- Ajustamento dos tabagistas nas maneiras de fumar, para obter níveis mais adequados de nicotina no sangue, proporcionando maior “satisfação”;
- Elevação do índice de absorção orgânica da nicotina, em geral na média de 11% para 40%;
- Conseguir tabacos que farmacologicamente desencadeiam maior sensação prazerosa no fumante;
- Cigarros que liberam menos de 0,7mg de nicotina não são vantajosos comercialmente;
- É urgente a confecção de cigarros com maior nível de liberação de nicotina; e
- Para os futuros produtos, é imprescindível a maior liberação de nicotina. Por isso, além dos procedimentos pesquisados, impõe-se a cooperação da engenharia genética para obtenção de tabaco mais rico de nicotina.

As informações acima resumidas estão em muitas das 32 publicações cuja referência numérica bibliográfica elencamos no final. Muitas foram condensadas na revista JAMA ⁽⁹¹⁸⁾.

7.3 – DECLARAÇÕES INTERNAS, SOBRE A NICOTINA, DE DIRIGENTES E TÉCNICOS DA INDÚSTRIA TABAQUEIRA

A seguir, são citados alguns dos pronunciamentos de diretores executivos, efetuados nas reuniões da indústria do cigarro, extraídos dos referidos documentos secretos:

“Estamos num negócio de vender nicotina, droga causadora de dependência”.

Addison Yeaman. Vice-Presidente da Brown and Williamson (BW), subsidiária norte-americana da British American Tobacco (BAT). Documento nº 1802.05

“Penso que agora poderemos regular com precisão os níveis de nicotina para termos fumantes mais consumidores de cigarros”.

R.B. Griffith, executivo da Brown and Williamson, 18 de setembro de 1963

“Mais que o negócio de vender cigarros, a indústria tabaqueira tem por objetivo a venda atrativa da nicotina”.

Brown and Williamson, 1963

“As subsidiárias do Canadá foram encorajadas a investigar o processamento de tabaco reconstituído com altos teores de nicotina. Os consumidores necessitam ser mais estimulados a fumar”.

Documento 1170.01, página 9.

“Ante as provas colhidas com as pesquisas efetuadas, conclui-se que o mais importante do tabaco é a nicotina e, portanto, estamos numa indústria de nicotina, antes que de tabaco”.

Sir Charles Ellis, cientista-chefe do grupo de pesquisas da Brown and Williamson. Junho de 1967, Documento 1201.01, página 10

“Investigações sobre a interligação da nicotina com possíveis mediadores cerebrais com atividade adenocorticotrópica poderiam nos dar a chave para explicar o fenômeno da tolerância e da dependência que provocam os sintomas da cessação de fumar”.

Documentos 1212.03, página 4

“Os fumantes mantêm o consumo de cigarros porque são fisicamente dependentes da nicotina”.

Lorillard LTC, sem data

“Poderia ser útil considerar a indústria tabaqueira, a grosso modo, como administradora de nicotina (no sentido clínico)”.

British American Tobacco, 1967

“Os cigarros convencionais transferem aos fumantes doses de nicotina com baixa eficiência. Portanto, deve-se conseguir tabaco com maior eficiência”.

Documentos 1174.01 e 1670.01, 1969

“Como primeira premissa, temos que a principal motivação para fumar é obter o efeito farmacológico da nicotina”.

Phillip Morris, 1969

“Seria mais adequado observar que o cigarro é o veículo da fumaça, e esta é o veículo da nicotina, e que a nicotina é o agente que proporciona uma resposta corporal prazerosa”.

Phillip Morris, 1969

“Na conferência sobre as pesquisas, concluiu-se que não sendo possível usar nicotina pura, seria recomendável investigar a obtenção de tabaco com altos níveis de nicotina”.

Novembro 1970. Documento 11170.01, página 4

“Em certo sentido, a indústria tabaqueira pode considerar-se como segmento especializado, altamente estilizado, para administrar nicotina, potente fármaco, com variados efeitos fisiológicos”.

R.J. Reynolds, 1972

“O cigarro não deveria ser concebido como um produto, mas sim como um invólucro. O produto é a nicotina... Considere-se o maço de cigarros como um recipiente para proporcionar o fornecimento diário de nicotina... Considere-se o cigarro como um dispositivo que fornece doses de nicotina. Considere-se a tragada de fumar como o veículo da nicotina. O fumo é, indiscutivelmente, o melhor veículo da nicotina e o cigarro o melhor veículo para o fornecimento da fumaça”.

Phillip Morris, 1972

“A longo prazo, é um perigo a tendência de cigarros cada vez com menos nicotina, porque os fumantes abandonarão o hábito”.

S.J. Green, Cientista da British American Tobacco. 29 de março de 1976

“A indústria fumageira reconhece que, se admitir publicamente que a nicotina gera dependência, invalidará o argumento usado que a decisão de fumar ou de abandonar o tabaco é uma decisão livre das pessoas”.

Tobacco Institute, 1980

“Temos de nos conscientizar que nossa organização é antes uma indústria de droga que uma indústria de tabaco”.

Robin A. Crellin, Chefe do grupo de pesquisas da British American Tobacco. 11 de abril de 1980

“A British American Tobacco deveria aprender a se ver mais como uma companhia de droga farmacológica do que como uma indústria de tabaco”.

Memorando da BAT, 1980

“Acreditamos que tolerância e dependência estão intimamente correlacionadas e será útil estudar, especialmente, os órgãos receptores do sistema nervoso central”.

Documento 1213.01, página 27

“A ação crônica da nicotina tende a restaurar a função normal do sistema endócrino... Para isso, é necessário manter o desejo de fumar. Como para a morfina, a demanda orgânica do nível, aumenta progressivamente as doses. É um desejo inconsciente que explica a dependência do indivíduo à nicotina”.

Documento 1200.01, páginas 1-2

“As pessoas fumam por motivos diferentes. Porém, a razão principal é administração da nicotina ao seu organismo. A nicotina é um alcalóide derivado da planta do tabaco. É substância fisiologicamente ativa. Outras substâncias orgânicas similares são cocaína, morfina e atropina”.

Phillip Morris. Sem data

“Enfrentemos os fatos: o fumo do cigarro contém substância farmacologicamente ativa. A nicotina é um agente farmacológico potente. Todos os toxicólogos, fisiologistas, médicos e a maioria dos químicos, o sabem. Não é nenhum segredo”.

Phillip Morris, 1982

“Os cigarros devem conter concentrações quantitativas de nicotina que causem ‘satisfação’ aos fumantes”.

British American Tobacco. Sem data

Uma análise considerou muito bem que a palavra “satisfação” é um eufemismo que esconde a verdadeira intenção farmacológica, que é o desencadeamento da dependência. A intenção é de manter níveis adequados de nicotina no organismo para garantir o desenvolvimento da dependência ⁽¹⁵²⁾.

A amostragem destes documentos é mais que suficiente para comprovar como a indústria tabaqueira tem, há anos, a convicção de que a nicotina é droga essencial causadora da dependência e, portanto, é ela que mantém o consumo de cigarros. Isso internamente, porém, externamente, a indústria continua negando o fato, usando vários subterfúgios. Defendendo-se perante os processos contra ela movidos, os dirigentes tabaqueiros, para “provar” que a nicotina não causa dependência, invocaram o fato de que 40 milhões de fumantes norte-americanos deixaram de fumar nos últimos 40 anos. Alegaram, ainda, que tabagismo não é nocivo. Para a ação cancerígena, usaram a expressão “biologicamente ativo” e, para a dependência, o termo “satisfação” ^(367, 404). Com o correr dos dias, ante a evidência irretorquível da propriedade geradora de dependência da nicotina, passaram a abordar o assunto tangencialmente, advogando que o uso do tabaco é apenas uma atitude incrustada nas atividades diuturnas das pessoas. Isso está explícito na declaração difundida pela Tobacco Marketing Association, em 1998, que afirma: “a definição de dependência é ampla e variada. As pessoas ficam dependentes da Internet; outras são dependentes de fazer compras, sexo e do café; deve-se adotar o conceito de que o tabaco não cria dependência, apenas um hábito” ^(152, 324).

O exposto neste capítulo expressa sobejamente a posição enganadora da indústria do cigarro para efeito externo, embora ela saiba que comercializa um produto tóxico, contendo droga psicoativa, a nicotina, que pela dependência que provoca, escraviza seu consumidor com graves conseqüências à sua saúde, à sua vida.

8 – POSIÇÃO SOBRE A NICOTINO-DEPENDÊNCIA, DOS ÓRGÃOS DE SAÚDE PÚBLICA E MÉDICO-CIENTÍFICOS

Afinal, as instituições médico-científicas e órgãos internacionais de saúde, ante as provas científicas irrecusáveis, fizeram declarações incisivas de que a nicotina é droga psico-ativa responsável pela dependência químico-física. A Associação Americana de Psiquiatria, nos seus manuais publicados de 1980 a 1994, declarou a nicotino-dependência como “desordem mental de uso de substância psico-ativa” ^(16, 17, 18). A Organização Mundial de Saúde, em 1992, na Classificação Internacional de Doenças, incluiu a síndrome da tabaco-dependência no item F.17.2 ⁽¹⁰⁶⁹⁾. Em 1999, a diretora geral desse órgão internacional de saúde, Dra. Gro Brudtland, declarou: “O cigarro não deveria ser visto como um produto, mas como um pacote. O produto é a nicotina. Pense no cigarro como um distribuidor de uma dose de nicotina. Pense na tragada como o veículo da nicotina” ⁽³⁸²⁾. Também fizeram declarações oficiais sobre a nicotina como droga psico-ativa causadora de dependência, instituições científicas de renome internacional, entre elas: Associação Americana de Psicologia, 1988 ⁽¹⁹⁾; Sociedade Real do Canadá, 1988 ⁽⁸⁵⁷⁾; Associação Médica Americana, 1993 ⁽¹¹⁵⁾; e o Conselho Britânico de Pesquisas Médicas, 1994 ⁽⁶⁴²⁾.

Traçamos a longa trajetória da aquisição da verdade científica de que a nicotina é droga psico-ativa que induz dependência quase sempre superior a da cocaína e da heroína. Essa verdade foi postergada por anos pelo enorme poder econômico da indústria tabaqueira, usufruindo todos os canais de comunicação para propagar argumentos falsos, desacreditando os dados das instituições científicas, enquanto internamente ela os conhecia de longa data.

9 – A HISTÓRIA DO TABACO

HIPERNICOTINADO Y-1

FUMO LOUCO

Como exposto, por anos, a indústria tabaqueira orientou procedimentos objetivando elevar o teor da nicotina no tabaco. Uma das linhas mais promissoras foi a construção, por técnicas de engenharia genética, de planta de tabaco com capacidade de sintetizar maiores quantidades de nicotina, sem aumentar as de alcatrão. Pela tecnologia comum, quando se alteram os teores de alcatrão da planta, para mais ou para menos, paralelamente, os teores de nicotina acompanham essas modificações. Outro inconveniente dessa vinculação está em que para obter planta com teores altos de nicotina, a elevação simultânea do alcatrão torna o tabaco menos palatável e, portanto, menos aceitável pelos fumantes. Geneticistas norte-americanos e canadenses, há tempos, trabalham para conseguir variedade da planta com baixo nível de alcatrão, porém, rica em nicotina. São métodos custosos e difíceis.

James Chaplin, da Universidade Carolina do Sul, consumado biotécnico, afirmou ser impossível dissociar o alcatrão da nicotina, sendo, portanto, desejável desenvolver planta do tabaco com mais nicotina, sem elevar o alcatrão ^(180, 534).

A British American Tobacco, através sua subsidiária norte-americana, a Brown and Williamson – BW (a Souza Cruz é também sua subsidiária), patrocinou pesquisas com tecnologia de engenharia genética para obter planta de tabaco transgênico, capaz de sintetizar muito mais nicotina que a variedade comum, *Nicotiana tabacum*, sem elevar o teor de alcatrão. Consumiram-se 17 anos de pesquisas e mais de dezenas de milhões de dólares. No início de 1980, a BW cultivou plantas de tabaco na sua fazenda na Carolina do Norte. Em 1983, a BW contactou-se com a DNA Plant Technology para cooperar com as pesquisas. Afinal, conseguiu-se criar uma variedade de planta de tabaco geneticamente transformada, contendo até 6% de nicotina, portanto duas a três vezes mais que as variedades comuns da *Nicotiana tabacum*, que é de 2,5% a 3%. Toda a história desse tabaco, que recebeu a sigla Y-1, desde sua obtenção até sua comercialização, encontra-se registrada em muitas publicações das quais as mais esclarecedoras constam nas seguintes referências: 237, 534, 535, 536 537, 592, 593, 679, 955, 960.

No contato da BW com a DNA Plant, esta recebeu sementes para cultivo da planta de tabaco geneticamente modificada. Para a obtenção desta, empregaram-se sementes de diversas variedades da *Nicotiana tabacum*, inclusive a *Nicotiana rústica*, da América Central e do Sul, com cruzamentos e recruzamentos de pólenes de tecidos vegetais e combinações híbridas. Nos processos de cruzamentos adicionou-se um sal de nicotina na massa do tabaco reconstituído. Manipularam-se seqüências nucleotídeas do DNA, identificadoras das especificidades das bases de inserção, clivando fragmentos de restrição do polimorfismo do comprimento (RFLP – Restriction Fragment Length Polymorphism). Com essas seqüências específicas de diversas variedades cruzadas de plantas de tabaco,

criou-se outro gameta masculino estéril, que não produz sementes e não pode ser cultivado por outros. Para que se possa cultivar o tabaco Y-1 é preciso, pois, ter as sementes e o pólen. O relatório base dos procedimentos técnicos genéticos, elaborado pela BAT, recebeu a sigla DR-437R.

A vantagem do tabaco Y-1 é de sintetizar maior quantidade de nicotina sem alterar os teores de alcatrão. A planta Y-1 elabora 50% a 70% mais nicotina livre em relação à nicotina presa, por menor quantidade em acre cultivado.

Importante é que é possível no tabaco Y-1 converter quimicamente maior quantidade de nicotina presa em nicotina livre. Desse modo, obtêm-se um impacto maior e mais rápido sobre os centros nervosos cerebrais. Foram elaborados dois projetos denominados NATO e FELT, para realizar experiências em humanos e animais com o tabaco Y-1 ^(491, 592, 593). As principais conclusões são: a nicotina Y-1 atravessa instantaneamente a mucosa bucal, a faringe e os capilares alveolares, entrando na circulação e atingindo rapidamente os centros cerebrais nicotínicos. As ondas cerebrais foram estudadas em eletrodos implantados no cérebro. O comportamento cardíaco também foi averiguado. Verificou-se que, com Y-1, o nível de nicotina que causa plena satisfação de fumar; é três vezes menor que com outros tabacos. Essas respostas imediatas foram consideradas muito satisfatórias. O tabaco Y-1, por tudo isso, é mais nocivo à saúde e, mais ainda, porque tem maior poder mutagênico que as variedades comuns de tabaco. Portanto, o uso de tabaco Y-1, além de mais escravizar o tabagista pela dependência mais intensa que desencadeia e além de elevar o risco de todas as doenças tabaco-relacionadas, aumenta o risco de câncer de todos os tipos ⁽⁵⁹³⁾. O tabaco Y-1 é mais palatável favorecendo seu maior consumo. Com as pesquisas genéticas, foi obtida outra variedade transgênica denominada Y-2, que, entretanto, revelou-se menos eficaz, tendo sido abandonada. Entre 1983 e 1987, promoveram-se estudos transferindo genes do Y-1 para o tabaco de variedade Burley, objetivando aumentar ainda mais a síntese da nicotina. Essa linha de pesquisa foi abandonada por ser inoperante.

As culturas iniciais do tabaco Y-1 foram em Stantonburg NC. Em 1983, a Brown and Williamson, através da coligada Souza Cruz Oversea, enviou sementes e pólen do Y-1 para Brasil, Canadá, Honduras, Chile, Venezuela, Nigéria, Paquistão e Zimbawe. O Brasil tornou-se o maior produtor. A cultura desse tabaco nos Estados Unidos era interdita. A remessa para o Brasil, devido a restrições legais, foi clandestina. Assim, o tabaco Y-1 foi plantado e cultivado na região de Santa Cruz, pertencente ao município Venâncio Aires, com a participação de 18 agricultores. Estimou-se que a extensão do plantio foi de cerca de 40 mil acres. Esse tabaco foi batizado como “fumo louco” pelos agricultores ⁽⁵⁹²⁾. Em 1990, já haviam-se colhido 40 toneladas. Entre 1990 e 1994, a Souza Cruz Oversea remeteu à Brown and Williamson, nos Estados Unidos, centenas de toneladas do tabaco Y-1, sendo 225 toneladas em 21 de setembro de 1992, conforme registros na Comissão de Saúde do Congresso desse país. Nesse mesmo ano, a BW solicitou ao governo brasileiro a patente do tabaco Y-1, informando tratar-se de “variedade de fumo geneticamente estável”. Há várias versões: uma é de que a patente foi negada em observância a leis vigentes de bio-segurança que estabelece os teores maiores de nicotina no tabaco; outra é de que a BW apresentou pedido de

desistência da patente, dado que esta lhe foi negada quatro vezes nos Estados Unidos. Entretanto, nos depoimentos no Congresso Norte-americano informou-se que o tabaco Y-1 tinha sido patenteado no Brasil. O certo, porém, é que essa patente não foi aqui concedida. Sobre toda a história do Y-1, foi solicitada a instituição de CPI em nossa Câmara de Deputados, a qual, não obstante insistentes solicitações, não teve andamento ⁽⁶⁷⁹⁾.

Em 1994, o New York Times noticiou que documentos confidenciais das companhias tabaqueiras mostravam que elas já tinham conhecimento, há tempos, das propriedades da nicotina desenvolver dependência física, química e psicológica e vinham trabalhando intensamente para enriquecer o tabaco com essa droga ⁽⁴⁴¹⁾.

Em 21 de junho de 1994, a Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, tomou conhecimento que a BW estava comercializando cigarros com tabaco Y-1 e denunciou o fato aos órgãos competentes do Congresso Nacional, com extenso relatório descrevendo a natureza e ação altamente maléfica do tabaco Y-1 ⁽⁵³⁷⁾. Na ação governamental contra a BW, esta declarou que 13 marcas de cigarros estavam sendo confeccionadas com tabaco Y-1: Lucky Strike, Prime, Summit, Raleigh King Size, Raleigh 100s, Pall Mall King Size, Reliaigh XLP, Privat Stok, Richland Lights, Viceroy King Size, Viceroy Lights Size, Reliaigh Lights e Richland King Size ⁽⁵³⁷⁾.

Não obstante as restrições legais e ações governamentais, o tabaco Y-1 está sendo disseminado; e, por meio de relatório interno confidencial da BAT, têm-se informação de sua situação atual. Nesse relatório, a British American Tobacco (BAT) informa que “face aos resultados satisfatórios conseguidos com o tabaco Y-1, ressalta-se que: não podemos abandonar a nicotina porque é por meio dela que o fumante fuma”. É informado que subsidiárias de 21 países têm o tabaco Y-1. Alguns apenas estão plantando o Y-1, outros estão experimentando e/ou comercializando. O Brasil continua o maior produtor. Esse documento foi redigido com 19 cópias com o carimbo e advertência: “confidencial e secreto, não pode ser mostrado a pessoas não credenciadas”. A BAT promoveu reuniões com suas subsidiárias da Alemanha, da Áustria, do Brasil, do Canadá, do Chile, de Honduras, da Nigéria, do Paquistão, da Venezuela e do Zimbawe ^(593, 955).

Na reunião de 8 de março de 1994, os técnicos Boyse e Bevan, ponderando sobre o tabaco Y-1, afirmaram: “conseguimos um cigarro que produz maior dependência”. Após 37 dias, em 14 de abril de 1994, os 12 maiores executivos de companhias tabaqueiras, na audiência do Congresso Norte-americano, foram perguntados se acreditavam que nicotina causa dependência. Thomas E. Sandefur, chefe executivo da Brown and Williamson, respondeu: “Eu acredito que a nicotina não causa dependência” (I believe that nicotine is not addictive). Os outros executivos juraram da mesma forma, com o braço erguido. O executivo Sandefur, na audiência de 27 de junho do mesmo ano, perguntado se manipulavam os níveis de nicotina dos cigarros que fabricavam, respondeu firmemente: “no Sir” ^(152, 593).

Em 1996, em outra audiência do Congresso Norte-americano, Martin Broughton, chefe executivo da British American Tobacco, afirmou: “nós não ocultamos antes,

nem ocultamos agora, nem nunca ocultaremos... Nós não temos nenhuma pesquisa interna que prove que fumar gera dependência” ⁽⁵³⁸⁾.

Pelo exposto, nos inteiramos do contraste do que a indústria do tabaco fala e age publicamente e do que pensa e age internamente. Negando peremptoriamente que a nicotina é droga bio-ativa geradora de dependência física, vem trabalhando há anos para aumentar o máximo possível sua concentração no tabaco, garantindo o consumo mundial de produto, que usado como recomenda sua propaganda, é altamente lesivo à saúde, levando à morte prematura, reduzindo significativamente a esperança de vida.

10 – NICOTINA E SISTEMA CARDIOCIRCULATÓRIO

O principal agente do tabaco condutor dos distúrbios cardiovasculares é a nicotina.

Análises em série das concentrações de nicotina no sangue revelam sua elevação rápida após cada tragada, podendo o pico máximo atingir a 10ng/ml ao cabo de 5 a 10 minutos. Há intenso efeito colinérgico no sistema nervoso central, assim como produção de adrenalina, catecolaminas, vasopressina e outros hormônios; desencadeia-se aceleração da frequência cardíaca e vaso-constricção elevando-se a pressão arterial. Por outro lado, o monóxido de carbono, que possui cerca de 250 vezes maior afinidade pelo oxigênio que a hemoglobina, formando carboxihemoglobina, diminui a oxigenação do miocárdio e dos tecidos em geral. Aumentando a frequência cardíaca, o miocárdio trabalha mais e necessita consumir mais oxigênio. Este lhe é negado devido a vaso-constricção e pela elevação da carboxihemoglobina no sangue. Assim, o coração entra rapidamente em sofrimento.

10.1 – ALTERAÇÕES NAS ARTÉRIAS. ANGIOGÊNESE

A constricção vasal provoca queda da temperatura, que, por exemplo, pode ser medida nas mãos com termograma especial, acusando diminuição de 2 a 3 graus nos dedos. A pressão arterial, medida entre as tragadas e após estas, mostra ascensão intermitente, elevando-se de acordo com os níveis de nicotina existentes no cigarro. Os charutos, de muito maior peso em tabaco, podem ter de 1g a 20 g de nicotina e produzem maiores quantidades de monóxido de carbono, de maneira que os fenômenos acima citados são de muito maior intensidade ^(22, 36, 54, 88, 387, 461, 999).

Por efeito da nicotina, desenvolvem-se lesões no endotélio das artérias. Pela ultrasonografia, demonstra-se que o endotélio lesado estreita a luz das artérias provocando angustiamiento, com sérias conseqüências para a hemodinâmica ⁽⁹⁴⁾. Em poucos minutos, após fumar um cigarro, a velocidade sanguínea chega a decrescer até 7% e a resistência vascular coronariana aumenta até 21%, mesmo sem repercussão na pressão arterial. A nicotina é o maior fator de risco, através do tabaco, de processo vaso-espático comprovado pela Doppler fluxometria. Em pacientes com angina pectoris, o tabaco acentua muito mais o estreitamento das coronárias, demonstrável pela angiocoronariografia ⁽⁴⁸⁰⁾. Nos fumantes regulares, o tabagismo causa aumento da pressão sanguínea, que geralmente está elevada entre 6% e 16% ⁽⁴⁷⁵⁾. Registram-se distúrbios significantes da função diastólica ventricular esquerda nos fumantes, independente de seu fator de risco de esclerose coronariana ^(76, 774). Em certos fumantes, ao final de um dia, tendo fumado 20 cigarros, a pressão diastólica eleva-se 17% e a frequência cardíaca 34% ⁽⁷⁶⁾.

A nicotina provoca a diminuição da prostaciclina (PGI-2), que é o maior inibidor da aglomeração das plaquetas; estas têm a dispersão diminuída, facilitando a formação de trombos. Simultaneamente, diminui a prostaglandina e eleva-se trombohexane A2, concorrendo tudo isso para a maior aderência das plaquetas, inibindo sua dispersão⁽¹⁰³⁹⁾. Nos últimos tempos, demonstrou-se o importante papel do óxido nítrico na desagregação e dispersão das plaquetas. A nicotina diminui sua produção, facilitando o efeito contrário com formação de trombos. Com todos esses fatores desfavoráveis, aumenta a viscosidade do sangue. Para o desenvolvimento da aterosclerose, concorre a diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL), o que é prejudicial por serem ricas de apolipoproteínas AI e AII, protetoras da aterosclerose. Ao mesmo tempo, há aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL – colesterol), importante fator de aterosclerose (quadro 10)^(22, 36, 37, 46, 54, 56, 76, 88, 116, 143, 190, 296, 313, 333, 387, 461, 837, 982, 999).

A nicotina, por meio do receptor cerebral de acetilcolina, expressa a estimulação da linhagem de células endoteliais; estimulando, inclusive, a angiogênese^(193, 618). Simultaneamente, a nicotina sensibiliza e mobiliza os leucócitos e linfócitos T, agindo desse modo na estimulação dos monócitos, os quais também participam do processo de angiogênese^(647, 928).

Pesquisas *in vitro* mostram que a nicotina estimula a síntese do DNA das células endoteliais, estimulando sua proliferação. A nicotina, portanto, parece regular o crescimento das células endoteliais vasculares; entretanto, o mecanismo dessa atuação não está esclarecido. Essa ação obtém-se com doses inferiores às verificadas no sangue dos fumantes. A resposta à nicotina é assim, bi-modal: em doses pequenas, favorece a proliferação das células endoteliais vasculares, e nas doses usadas pelos tabagistas, ela é tóxica e importante fator, ao lado da angiogênese, de danos como disfunção vascular e da aterosclerose^(50, 1013).

Pela sua propriedade angiogênica, a nicotina facilita o crescimento de placas de ateromas, porque recebendo mais sangue, estas se multiplicam mais. Este processo recebe também o influxo das lipo-proteínas de baixa densidade, que são aumentadas, e da diminuição das prostaciclina; ambos esses fatores desencadeados pela nicotina^(790, 1026).

Em suma, as placas de ateroma progridem pela ação da nicotina que provoca neovascularização, somada a vários outros fatores que desenvolvem aterosclerose^(296, 789).

Como mencionado no capítulo 11, a propriedade de angiogênese da nicotina contribui também para a progressão dos processos cancerígenos, pela maior vascularização, propiciando a mais rápida multiplicação das células cancerosas⁽⁶⁴⁷⁾.

A nicotina, estimulando a proliferação das células endoteliais⁽⁶⁴⁷⁾, estimula também receptores acetilcolínicos, que se tornam mediadores de sinapses. Há liberação do fator de crescimento fibroblástico (bFGE) agindo sobre as células dos músculos lisos, facilitando a fibrose da parede vascular^(618, 1013). A ação proliferativa das células endoteliais, produzida pela nicotina, realiza-se pela mudança da expressão de gene identificado no DNA⁽¹⁰⁹⁵⁾. A estimulação que a nicotina exerce na neoformação de arteríolas aumenta a circulação, agindo sobre os processos inflamatórios, e paradoxalmente, por outro lado, com a produção de catecolaminas, provoca isquemia, que participa do processo de esclerose^(436, 789).

10.2 – ATEROSCLEROSE. ANGINA PECTORIS. INFARTO DO MIOCÁRDIO. AVC

Clássicos estudos anatomopatológicos de pessoas entre 45 e 75 anos de idade, falecidos por causas não cardíacas, constataram aterosclerose das coronárias e arteriolas intramiocárdicas 4.4 vezes mais nos que haviam fumado 20 ou mais cigarros diariamente em comparação com os que jamais fumaram. A fibrose avançada da íntima das coronárias foi encontrada em 22,2% dos primeiros e, apenas, em 0,8% dos segundos ^(46, 50).

As células endoteliais das coronárias revelam respostas importantes à nicotina. Há alteração do conjunto de genes codificadores de moléculas envolvidas na aterogênese. As alterações instalam-se no RNA mensageiro elevando a síntese do óxido nítrico, que, como se disse, exerce papel na desagregação das plaquetas. Participa do processo a enzima angiotensina-1, que também propicia o fator de crescimento fibroblástico, antes mencionado. Esses dados indicam que a nicotina altera a expressão de genes das células emboteliais que regulam a gênese dos trombócitos. Isso tudo concorre para o melhor conhecimento da aterosclerose coronariana ^(76, 778, 1095). Verifica-se que há como que um equilíbrio de fatores favoráveis e desfavoráveis no processamento de ateromas, plaquetas, trombos e desenvolvimento da aterosclerose, que é quebrado pela nicotina para o lado desfavorável.

Em suma, a nicotina desencadeia quadro de alterações patológicas no sistema cardiocirculatório que conduz infarto do miocárdio. O Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos ⁽⁹⁸²⁾ registrou pesquisas de 12 países com duração de 10 ou mais anos, constatando-se que o tabagismo é responsável, em média, por 33% das mortes por cardiopatias. Outro documento norte-americano ⁽⁶⁶⁵⁾ afirma que o tabaco resulta em cerca de 100 mil óbitos anuais por doença coronariana. Quatro clássicos estudos prospectivos de homens de 25 estados dos Estados Unidos, veteranos canadenses e médicos ingleses, totalizando mais de 300 mil, consignaram maior mortalidade por doença do coração nos fumantes que nos não-fumantes de, respectivamente, 38,6%, 51,7%, 44,2% e 32,9% ⁽¹⁰⁷²⁾. Outros estudos abarcando milhares de indivíduos chegaram a constatações semelhantes, destacando-se os Pooling Project, Albani, Framingan e o Multiple Risk Factor Intervention Trial, nos Estados Unidos, e o inquérito prospectivo nos médicos ingleses ^(240, 525, 526, 787, 930, 1059). Há vários fatores que cooperam com a ação nociva da nicotina, entre eles a pressão arterial e o colesterol no sangue, ambos elevados, para o aumento do risco de infarto do miocárdio ⁽¹⁰⁷⁵⁾. Em todas as pesquisas, a incidência do infarto do miocárdio é mais elevada nos homens que nas mulheres, embora ele ocorra em proporções significantes nestas últimas. Um fato é constante em ambos os sexos: a incidência das doenças coronarianas está associada ao número dos cigarros fumados e ao tempo que se fuma, sendo maior nos que se iniciam no tabaco na adolescência. Sempre que a nicotina é pesquisada, é encontrada em maior concentração sanguínea, tanto mais alta quanto mais severo o distúrbio cardiocirculatório.

A estreita vinculação da nicotina com o infarto do miocárdio se expressa pelos estudos que compararam infartados que continuaram fumando com os que abandonaram o tabaco. Nos primeiros, a incidência de novo infarto foi em torno de 80% maior que nos segundos. Nos que deixam definitivamente de fumar, o risco de morrer por infarto cai 30% ao cabo de 1 ano, sendo metade aos 5 anos. Ao cabo de 10 anos, o risco de mortalidade por infarto se iguala com os que jamais fumaram ^(954, 983).

A nicotina pode lesar toda a rede arterial, inclusive a periférica. Ateroma e placas de aterosclerose são freqüentes nos tabagistas em consequência das lesões do endotélio arterial. Pesquisas sobre injúrias no endotélio arterial foram realizadas em jovens adultos – tabagistas regulares e não fumantes – por meio de ultra-sonografia medindo o diâmetro da artéria braquial durante hiperemia reativa, provocada pela dilatação vasal, após administração sub-lingual de nitroglicerina. Nos fumantes houve nítida diminuição na dilatação, ao contrário dos abstêmios, nos quais a dilatação é normal ⁽⁹⁴⁾. Recentemente, com a ultra-sonografia, constatou-se espessamento da íntima das artérias carótidas e femoral em fumantes de meia idade, indicando aterosclerose ⁽¹⁷⁴⁾. Essas investigações indicam como a aterosclerose pode se instalar nos fumantes quando começam a fumar muito jovens.

A isquemia das artérias dos vasos cardíacos geralmente desencadeia sintomas dolorosos, caracterizando a angina do peito (angina pectoris). Há farta evidência de que as crises dolorosas de angina pectoris nos tabagistas é devida à nicotina pela sua ação vaso-constritora. Esse quadro pode ainda ser agravado pelo monóxido de carbono, que aumenta a hipoxia do músculo cardíaco ^(33, 34, 36, 307, 774).

Lesando as artérias cerebrais, a nicotina, nos tabagistas, concorre com um quarto dos acidentes vasculares cerebrais (AVC), inclusive derrames subaracnóides ^(240, 333, 443, 564, 982, 986, 994).

O prejuízo à circulação nos tabagistas provoca uma série de inconvenientes decorrentes da má nutrição dos tecidos, inclusive musculares. Há maior dificuldade na cicatrização pós-operatória, o que explica o maior risco que os fumantes têm de complicações da hérnia inguinal ⁽⁷⁰⁷⁾.

Por meio de lesões do endotélio associadas a outros processos da parede das artérias, a nicotina concorre para o desenvolvimento de aneurisma. Dois estudos prospectivos, com mais de 600 mil pessoas, constataram que os tabagistas tiveram incidência de aneurisma aórtico abdominal 4 a 6 vezes mais que não-fumantes ^(402, 539). No estudo prospectivo de 40 anos dos médicos ingleses, o aneurisma da aorta ocorreu 6 vezes mais nos fumantes ⁽²⁴⁰⁾. Um clássico estudo anatomopatológico de 1.400 autópsias revelou a prevalência de aneurisma abdominal 8 vezes maior nos tabagistas ⁽⁴⁷⁾. A grande revisão da literatura confirma o aneurisma da aorta abdominal como doença tabaco-associada ⁽⁵⁶⁴⁾.

10.3 – TROMBOANGEITE OBLITERANTE. DOENÇA DE BUERGER

A nicotina lesa o endotélio de toda a rede vascular arterial, produzindo vaso-constricção, espessamento das paredes das artérias e angustiamiento da luz, podendo levar à obstrução, que é a tromboangeite obliterante. Por isso, nos fumantes é constante a isquemia arterial. Essa isquemia, provocada pela nicotina, é de natureza crônica, obstaculizando a circulação nas artérias ^(38, 50, 1022). Quando a tromboangeite obliterante instala-se no ramo inferior da artéria ilíaca externa, que é a artéria femural, surge no membro inferior, dificuldade na deambulação, estabelecendo-se a síndrome de Leriche. Com o progredir do processo, a perna não recebe mais sangue e há evolução para a gangrena. Essa patologia constitui a doença de Buerger, que é a tromboangeite obliterante. Afeta principalmente as pernas e está fortemente associada à nicotina. Com frequência, produz dores nas movimentações caracterizando o quadro denominado claudicação intermitente. A obliteração total das artérias leva à gangrena, obrigando a amputação. Na atualidade, é ponto pacífico considerar o tabagismo como um dos principais agentes de isquemia vascular obstrutiva periférica, que é a doença Buerger ^(38, 48, 400, 856, 1022). Invoca-se estado de hipersensibilidade à nicotina, propiciando, além das injúrias ao endotélio das artérias, maior agregação das plaquetas, formando trombos maiores ⁽⁵⁶⁴⁾. Há registros de pessoas com tão alta sensibilidade à nicotina, que na condição de fumante passivo, desenvolvem a doença de Buerger. Isso tem se verificado em mulheres não-fumantes convivendo com marido consumidor de 20 cigarros diários ^(227, 564, 991).

A nicotina existente na atmosfera ambiental onde se fuma também exerce efeitos deletérios sobre o sistema cardiocirculatório. Está comprovado que os fumantes passivos sofrem risco significativo de morbi-letalidade por infarto do miocárdio. Este assunto é tratado no capítulo 21 – Nicotina. Poluição Tabágica Ambiental.

10.4 – IMPOTÊNCIA

Várias são as causas da impotência no homem. É consenso geral que a nicotina é agente direto causal desse mal. Este surge nos fumantes, quando o processo de angustiamiento da luz da artéria ocorre a partir da artéria ilíaca primitiva, instalando-se na artéria pudenda interna e/ou artéria dorsal do pênis e artérias cavernosas. O afluxo do sangue ao pênis diminui, dificultando ou impedindo a ereção. Basta que a luz dos ramos da artéria cavernosa diminua 25% para se instalar a impotência ^(114, 1015, 1016). Ratos e cães, sob o efeito de dois cigarros, acusaram diminuição da circulação sanguínea arterial no pênis ^(520, 1016). O veículo do tabaco no desencadeamento da impotência é a nicotina. Injeções desta, em animais, ou de catecolaminas liberados por ela, desencadearam aterosclerose nas artérias do pênis ^(28, 520). Animais tratados com nicotina revelaram diminuição de resposta de reflexos eréteis à excitação elétrica ⁽⁸⁵¹⁾. Pela angiografia, demonstrou-se em tabagistas, diminuição do fluxo sanguíneo na artéria pudenda ⁽³⁷⁴⁾.

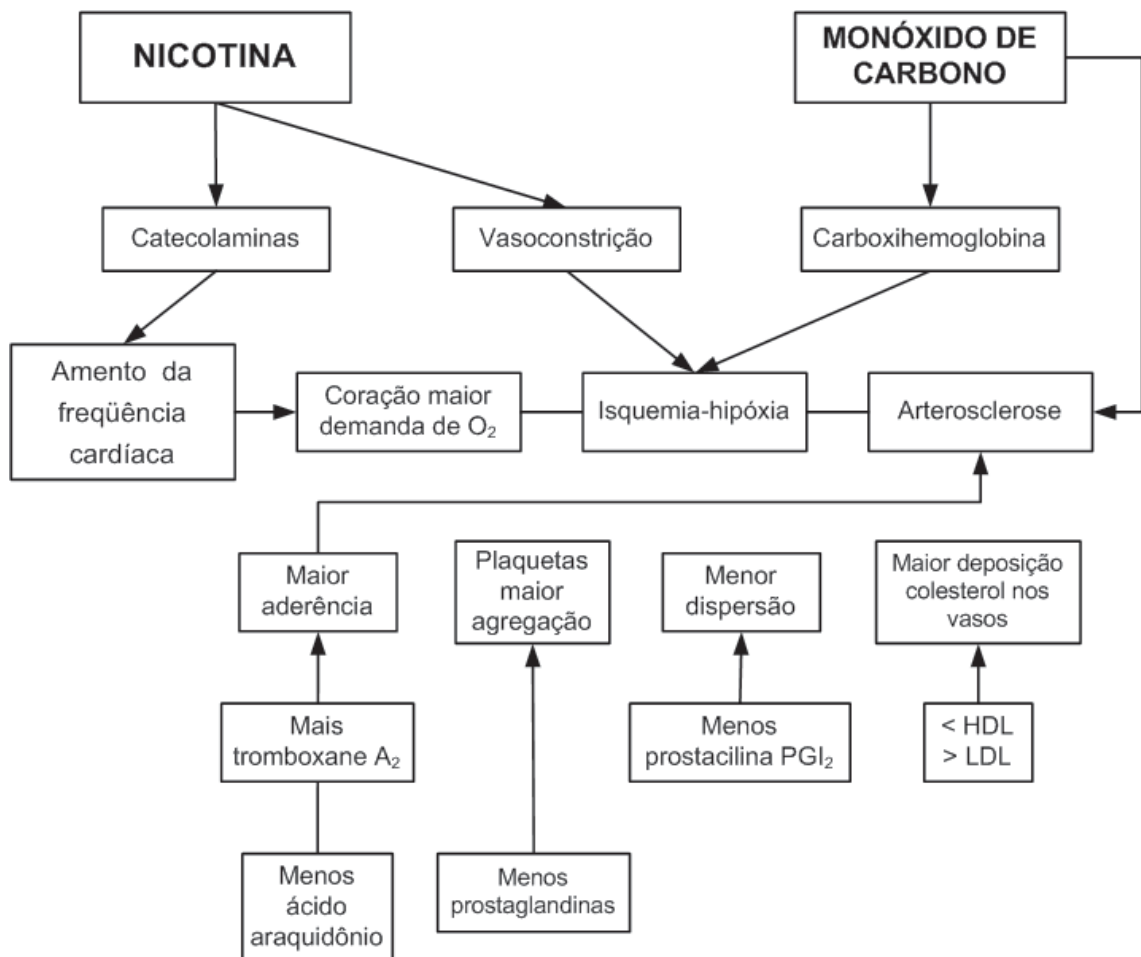
Um estudo de clínica especializada constatou que, nos homens que jamais fumaram, a prevalência de impotentes foi de 2,2%, subindo a 37% nos tabagistas ^(506, 623). Vários estudos estatísticos constataram que dos impotentes, a prevalência de fumantes variou de 51,4% a 62% ⁽³⁷⁴⁾. Outro estudo encontrou a prevalência de 70% de fumantes nos impotentes, enquanto a prevalência tabágica na população das áreas onde viviam era de 32% ^(318, 623).

Uma das mais extensas análises epidemiológicas e fisiopatológicas da impotência e disfunção erétil publicados nos últimos 30 anos, em homens entre 40 e 70 anos de idade, conclui que o tabagismo é o maior agente entre 14 causas arroladas ^(506, 648).

Atualmente, é ponto pacífico considerar a nicotina, através do tabaco, como agente diretamente vinculado à impotência no homem.

QUADRO 10

Fisiopatologia do cigarro no infarto do coração



11 – NICOTINA E CÂNCER

O tabaco contém cerca de 70 substâncias cancerígenas. A grande maioria pertence a três grupos: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas e nitrosoninas. Estas últimas estão estritamente relacionadas com a nicotina. Todo esse complexo componente oncogênico não cabe aqui ser abordado e já foi largamente exposto em publicações anteriores ⁽⁸⁴²⁾.

A nicotina não é substância diretamente oncogênica. Entretanto, participa da carcinogênese por atuar como intermediária de macromoléculas pela sua nitrosonação, produzindo nitrosaminas específicas do tabaco. Por outro lado, na sua metabolização no fígado, pode se formar subproduto, que participa da síntese de substâncias cancerígenas. Mais recentemente, constatou-se a propriedade de angiogênese da nicotina, que favorece a proliferação das células cancerosas (quadro 11).

As nitrosaminas derivadas da nicotina formam-se durante o procedimento da cura do tabaco. São, portanto, encontradas na fumaça do tabaco. São quatro as principais nitrosaminas específicas do tabaco ^(76, 419, 420, 422, 447, 448, 449, 450, 452).

- NNK2 – 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona;
- NNN – N'-nitrosornicotina;
- NAB – N'-nitrosoanabasina; e
- NAT – N'-nitrosoanabatina.

As nitrosaminas encontradas em maior quantidade são NNK2, NNN e NAT ^(420, 421, 447, 452). A nitrosamina NNK2 possui, entre todas, o maior potencial cancerígeno, demonstrado no hamster dourado, no qual produz câncer no pulmão; nos fetos dos animais prenhes, atravessando a placenta e no esôfago, no pâncreas, no fígado e na pele, no rato ^(71, 159, 422). Todas as nitrosaminas podem eventualmente ser detectadas na saliva e urina de fumantes ⁽⁴²²⁾.

Além de participar dos elementos constantes no tabaco, desenvolvendo câncer nos que fumam, NNK2 e NNN encontram-se em maior proporção relativa na fumaça que se evolva da ponta do cigarro, poluindo a atmosfera ambiental. NNK2 e NNN encontram-se na chamada corrente secundária, em concentração, respectivamente, 50 vezes e 5 a 10 vezes mais elevados que na corrente principal, que são diretamente inalados pelos tabagistas ^(71, 159). Dessa forma, essas nitrosaminas constituem importantes agentes cancerígenos para os fumantes passivos ⁽⁹⁹³⁾.

Além da nitrosonação se operar durante a cura do tabaco e no ato de fumar, há evidência de sua formação endógena no organismo. Verificou-se em ratos tratados com nicotina e em tabagistas que a nitrosonação se processa pela ação de enzimas e, inclusive, pela hidroxilação do sistema citocromo P-450 do fígado ^(68, 418, 420, 447). A nicotina é metabolizada por 2'-hidroxilação nos microssomos do fígado pelo sistema citocromo P450-2A6, resultando como metabolitos ceto-ácido e hidroxí-ácido eliminados pela urina de tabagistas e dos que são tratados com métodos de reposição da nicotina ⁽⁴¹⁸⁾. O produto de 2'-hidroxilação é 4-metileno 1 (3 piridil) 1-butanona que pode ser convertido em potente cancerígeno específico que é o

NNK2, já citado. A 2'hidroxilação da nicotina esclarece a formação endógena dessa nitrosamina ⁽⁴¹⁸⁾. Há várias confirmações da nitroação da nicotina no organismo humano, sendo as nitrosaminas encontradas na urina ^(159, 490). Assim, pela hidroxilação da nicotina, no sistema citocromo P-450, podem se formar precursores de cancerígenos no pulmão ⁽⁴¹⁸⁾.

Registra-se também que nitrosaminas se formam pela nitroação da cotinina, principal metabolito da nicotina, existente normalmente em todos os tabagistas ^(68, 420, 421). Esses dados levantam a necessidade de investigações mais aprofundadas, sobretudo em pessoas tratadas com métodos de reposição da nicotina (adesivos com nicotina, goma-nicotina e outros produtos).

Constata-se que do metabolismo da nicotina, forma-se elemento que recebeu a rubrica SKF525-A, o qual possui a bio-atividade de efetuar ligações covalentes com nucleotídeos do DNA, chamados “adducts”, em língua inglesa.

O fumo ativa os macrófagos, que liberam a enzima aril-hidroxilase-hidrocarboneto, que decompõe nitrosaminas, aminas aromáticas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos em metabolitos chamados epóxidos. Estes produzem adducts no DNA com alto potencial mutagênico e cancerígeno ^(11, 464, 620, 771, 836, 842, 1036).

Como mencionado no capítulo 10, sabe-se que a nicotina tem propriedade angiogenética ^(193, 388, 448, 449, 450, 618, 647, 928, 1013). Essa característica da nicotina favorece o desenvolvimento do câncer ⁽⁴²³⁾. Para um câncer proliferar ele necessita da amplificação da rede de vasos para nutrir as células cancerosas. Há relação constante entre o volume do tumor, o número de células e a rede vascular. É provável que células cancerosas produzam um fator cancerígeno que sustente o maior aporte de sangue. Isso, por exemplo, é bem constatado no melanoma. A natureza desse fator não é conhecida. Parece tratar-se de proteínas que têm propriedades mutagênicas para as células endoteliais. Por sua vez, a nicotina propicia a proliferação das células endoteliais vasculares. Em síntese, a nicotina, pelas propriedades de angiogênese, aumenta a arteriolização do tecido canceroso e propicia a multiplicação mais rápida das células neoplásicas e sua disseminação ^(389, 423).

A linha de pesquisa que se multiplica recentemente comprova que o gene CYP2A6 implica diretamente no comportamento orgânico de reação à nicotina, demonstra sua relação com o mecanismo da metabolização dessa droga psico-ativa. Esse assunto foi ventilado no capítulo 4.1.

Devido ao grande polimorfismo desse gene pelo número de alelos, a metabolização da nicotina tem extensa gama de variedade e, portanto, também de consumo de tabaco. Decorre enorme diversidade de tipos de tabagistas, desde os imoderados até fumantes esporádicos. Essa diversidade está linearmente associada ao risco de câncer, principalmente de câncer do pulmão. Os que têm o gene e seu alelo homozigóticos, consumindo muito tabaco, sofrem maior risco de contrair câncer do pulmão. Ao contrário, nos casos de deleção de CYP2A6, ou de expressão heterozigótica, fumam muito menos e diminui significativamente o risco de câncer ^(680-A). O gene CYP2A6 tem a propriedade de ativar as nitrosaminas do tabaco, que são de alto potencial cancerígeno ^(67, 156, 172, 650, 899). Esse gene metaboliza diversos pré-cancerígenos entre o maior

oncogênico: 4(dimetil nitrosamina), 1-3 piridil butanona, que é formado pela nitroação desencadeada pela nicotina ⁽²²⁵⁾.

Há maior proporção de deleção de CYP2A6 entre os portadores de câncer do pulmão em comparação com as pessoas sadias. ^(664-A). Com a deleção do referido gene, diminui substancialmente a susceptibilidade para o câncer do pulmão ^(664-A).

O alelo CYP1A1 tem mais expressão nos casos de câncer do pescoço, do esôfago e bexiga. O alelo CYP2D6 diminui o risco de câncer do pulmão. O alelo CYP2CP está presente nos adutos de pacientes com câncer da laringe. Nas mulheres que possuem o alelo CYP1A1, quando integrado na produção de estrógeno, aumenta o risco de câncer da mama.

Em síntese, todos os dados acima confirmam a vinculação do gene CYP2A6 e de seus alelos, com a capacidade de metabolização da nicotina e com o risco de desenvolver câncer nos tabagistas, e esses conhecimentos estão sendo aproveitados nos estudos de epidemiologia molecular de câncer ^(167, 68-A, 156, 172, 225, 650, 684-A, 899, 976-A).

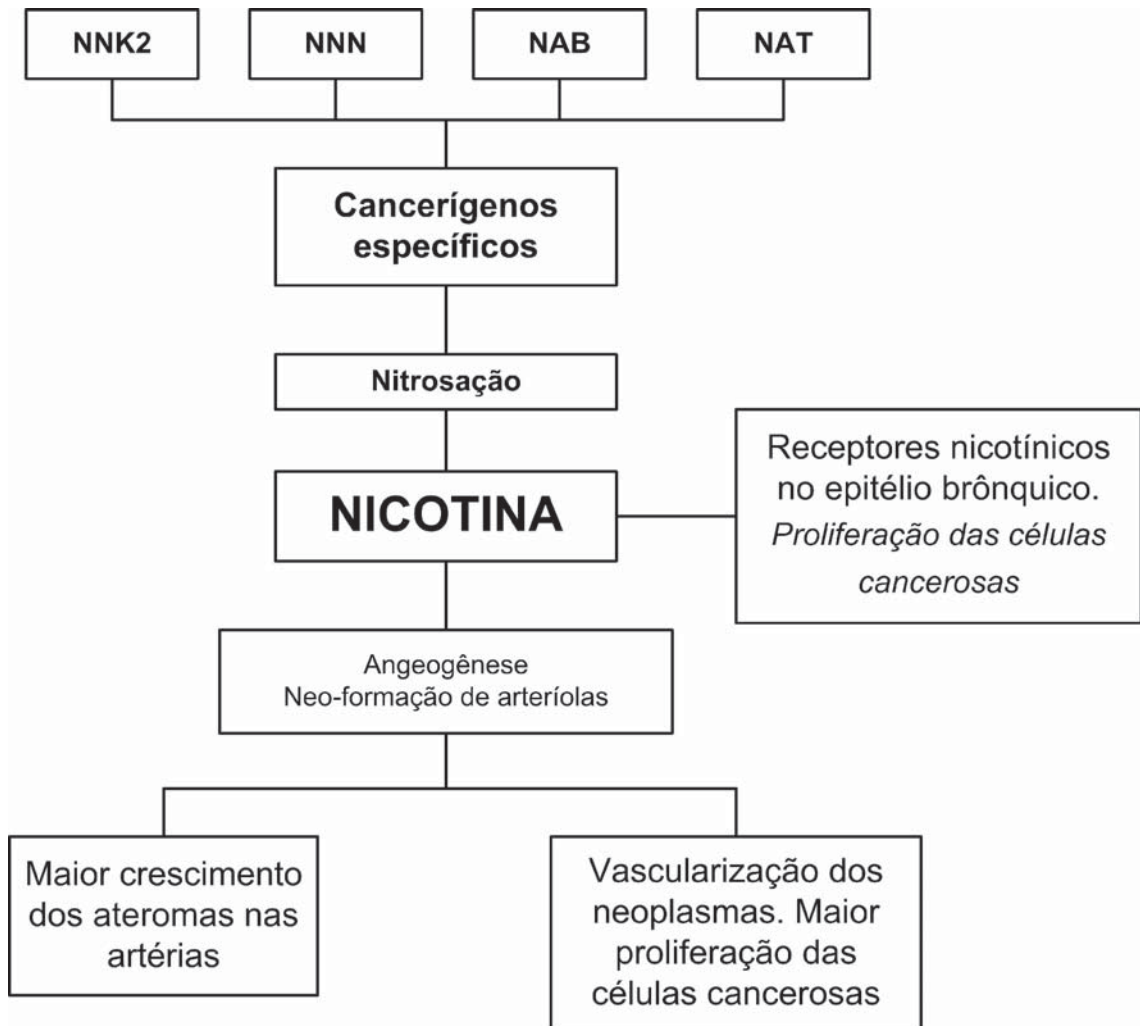
Com relação ao câncer do pulmão, surgiram recentemente novos interessantes conhecimentos. Descobriu-se que os pulmões do feto expressam altos níveis de receptores nicotínicos. O tecido normal dos pulmões na vida extra-uterina contém receptores nicotínicos, que se encontram nas células epiteliais brônquicas. Nos fumantes, uma forma pela qual o tabaco desencadeia o câncer do pulmão seria a interação da nicotina com os receptores de nicotina sobre as células epiteliais e as células a caminho de se tornarem cancerosas ^(897, 925, 977). (quadro 11).

Finalmente, a nicotina é responsável pela dependência física e psíquica, obrigando o tabagista a fumar cada vez mais e, com isso, introduzindo no organismo dezenas de substâncias cancerígenas, além das nitrosaminas. Sendo a propulsora da epidemia tabágica, a nicotina é o maior agente responsável pela expansão de todos os tipos de câncer, entre estes, o mais difundido, o câncer de pulmão ^(836, 842).

Nos tabagistas, portanto, o risco de contrair qualquer tipo de câncer aumenta em torno de 30%. A vinculação mais estreita do tabaco é com o câncer do pulmão. O tabagismo é responsável por 90% da mortalidade total do câncer do pulmão ^(1066, 1078).

QUADRO 11

Nicotina e Carcinogênese



12 – NICOTINA E MAGREZA

É fato extensamente conhecido que os tabagistas que abandonaram o tabaco têm tendência a aumentar seu peso corporal. Realmente, a nicotina aumenta o dispêndio de energia com maior consumo de calorias e influi no metabolismo lipídico. Pessoas permanecendo em câmara metabólica por 24 horas, fumando 24 cigarros, tiveram maior eliminação de norepinefrina na urina e gastaram cerca de 10% mais energia, em confronto com as pessoas que não fumaram. Indivíduos recebendo nicotina ou placebo, os primeiros mesmo com atividade física leve, consomem mais calorias que os segundos. Experimentalmente, o mesmo se verifica em animais; os que recebem nicotina desenvolvem menos peso que os controles. Cessada a administração do alcalóide, o peso é recuperado para se igualar ao dos animais de controle. Estudos recentes sugerem a existência de lipase protéica cuja atividade diminui quando se para de fumar. A regulação do peso, evidente, depende do perfil endocrínico, e este permite prever o ganho de peso do fumante que abandona o tabaco pela sua “história corporal”. Os que deixam de fumar e se submetem ao tratamento pela reposição da nicotina não engordam enquanto este persiste ^(204, 293, 395, 454, 497, 545, 674, 746). Comumente, a maior diferença média de peso inferior nos fumantes é de um a dois quilos ⁽⁹¹¹⁾. Convém aqui, pelo interesse que o assunto desperta e por dificultar de certo modo aos tabagistas a deixar de fumar, abrir um parêntese para esclarecê-los que não há acerto na conduta de continuar fumando para não engordar.

Os inquéritos em larga escala sobre o peso dos fumantes e dos abstêmios apresentam resultados contraditórios e não são de molde a aconselhar a fumar.

Nos Estados Unidos, entre as pesquisas realizadas, destaca-se uma, com mais de 12 mil pessoas, constatando que os fumantes têm, em geral, talhe mais fino. Nesse inquérito e no III National Health and Nutrition Examination Survey verificou-se que os tabagistas tinham em média 4,4kg (homens) e 5kg (mulheres) menos que os abstêmios; porém, com 10 anos de tabagismo, a diferença era de apenas 2kg nos dois sexos ⁽²⁹³⁾. Outro importante inquérito na Itália, abordando 78 mil pessoas, constatou maior proporção de fumantes com peso inferior ao dos não-fumantes, mas, de outro lado, verificou que a quantidade de cigarros fumados e a obesidade nos dois sexos não foi linear, pois, com frequência, encontrou fumantes inveterados com peso superior ao dos tabagistas mais moderados. Sabe-se que é grande o número de gordos e obesos que são tabagistas moderados, com peso superior aos do que consomem apenas alguns cigarros por dia. Parando de fumar, o maior peso eventualmente adquirido, geralmente diminui em alguns meses. Na imensa maioria, a diferença de peso entre tabagistas e abstêmios não passa de 1kg a 2,5kg ⁽⁷²⁸⁾.

No estudo em andamento no SPA Médico de Sorocaba, encontramos apreciável número de pacientes com grande massa corporal e mesmo com obesidade, que são fumantes de um ou mais maços de cigarros diários há muitos anos ⁽⁸⁴⁹⁾.

Outras pesquisas revelam que embora os fumantes tenham em geral uns quilos menos que os não-fumantes, eles têm má distribuição de gordura sobretudo na região pélvica, prejudicando a conformação corporal, especialmente nas mulheres ^(136, 911).

A diminuição do peso nos tabagistas não oferece vantagens. Extenso estudo de Framingan provou que, nos fumantes, o menor peso não impede a elevação da pressão arterial e do colesterol no sangue, que ficam acima daqueles que deixaram de fumar, independente da evolução do peso destes ⁽³⁵⁶⁾. O emagrecimento perseguido pelos fumantes, não lhes garante vida mais longa. O contrário é constatado, como por exemplo, no estudo efetuado pelo Second National Health and Nutritional Examination Survey, nos Estados Unidos, e o realizado em 24 cidades da Inglaterra, da Escócia e do País de Gales, totalizando mais de 50 mil pessoas de ambos os sexos. A mortalidade nos tabagistas magros foi superior a dos não-fumantes magros ou gordos, porque os primeiros foram vitimados pelas doenças tabaco-relacionadas ⁽⁴⁾. No estudo inglês, a maior mortalidade dos fumantes, mesmo magros em relação aos gordos não-fumantes, foi principalmente devida ao câncer de pulmão, à doença pulmonar obstrutiva crônica e à outras doenças respiratórias. A taxa de mortalidade nos fumantes foi mais elevada em comparação aos não fumantes, tanto nos magros como nos gordos. Os tabagistas tiveram ainda maior mortalidade que os que deixaram de fumar, qualquer que fosse seu peso corporal ^(395, 1030).

Outros estudos na Inglaterra e nos Estados Unidos confirmaram que a mortalidade comparada de magros fumantes e magros não-fumantes tem taxas mais elevadas significantes nos primeiros ^(913, 1029).

Conclui-se que os benefícios de deixar de fumar são de longe maiores que os problemas ligados ao aumento de peso que possa ocorrer nos que abandonam o tabaco. Portanto, buscar manter o peso ou emagrecer por meio do fumo é procedimento errôneo e altamente nocivo.

13 – NICOTINA, ÚLCERA PÉPTICA E COLITE ULCEROSA

São dois efeitos paradoxais da nicotina provocando e agravando a úlcera péptica e, contrariamente, beneficiando a colite ulcerosa.

13.1 – ÚLCERA PÉPTICA

Estudos prospectivos e retrospectivos convergem seus dados de maior incidência e mortalidade por úlceras pépticas (estômago e duodeno) nos tabagistas em cotejo com os não-fumantes. Nas populações dos continentes europeu e americano, onde há mais estudos a respeito, estima-se que a incidência da úlcera péptica seja de 10%, sendo que, em 1980, nos Estados Unidos, cerca de 2,5 milhões tinham diagnóstico desse mal ^(76, 203). Vários estudos acusam nos portadores de úlcera péptica até 80% de fumantes ^(524, 1010).

As investigações indicam que a nicotina é a maior responsável no desenvolvimento da úlcera péptica, entre os elementos constituintes do tabaco ^(76, 974). Estudos recentes mostram que a administração da nicotina por via transdérmica aumenta o refluxo gastro-esofágico ^(76, 802, 810). Este refluxo baixa o pH no esôfago e no estômago, portanto elevando a acidez. A nicotina exerce efeito prejudicial sobre o muco protetor do epitélio gástrico alterando o bicarbonato ⁽⁴¹⁷⁾. Ainda mais, há evidência de que a nicotina diminui a secreção do bicarbonato, provocando acidez do muco protetor da parede estomacal ⁽³¹⁰⁾. A propriedade da nicotina de diminuir a prostaglandina ocorre também na mucosa gástrica, fato que, associado à carência de bicarbonato, aumenta mais ainda a acidez ⁽²⁵⁶⁾. Nos fumantes é comum a esofagite e refluxo da bile para o estômago, concorrendo para o desenvolvimento da úlcera ^(76, 810).

Inquéritos abrangendo em conjunto cerca de 80 mil pessoas de ambos os sexos, com 30 a 59 anos de idade, constataram que nos fumantes a incidência da úlcera gástrica foi 2,1 vezes maior ^(203, 308). O estudo dos médicos ingleses, com 40 anos de seguimento, constata que a mortalidade por úlcera péptica nos tabagistas foi 45% maior que nos que jamais tinham fumado ⁽²⁴⁰⁾.

Em relação à úlcera duodenal, confirma-se a mesma associação com o tabaco ⁽⁵⁵¹⁾. Há associação entre a freqüência da úlcera péptica com o número de cigarros fumados por dia e o tempo que se fuma ^(73, 76, 117, 308, 667, 884).

Por outro lado, a nicotina retarda e até impede a cura da úlcera péptica tratada com cimetidina ou ranitidina. Os curados que continuam fumando sofrem recidivas com mais freqüência ^(76, 117, 272, 417). Um amplo estudo mostrou que dos portadores de úlcera péptica tratados com cimetidina, as recidivas foram o dobro nos que continuaram fumando em comparação com os que deixaram de fumar. Ainda mais, os fumantes tratados com cimetidina tiveram 59% mais recaídas que os não-fumantes tratados com placebo ⁽⁹²⁷⁾.

13.2 – COLITE ULCEROSA

Paradoxalmente, há forte evidência de que a nicotina é responsável ou tem significativa participação na regressão do processo da colite ulcerosa, o que é corroborado pela sua remissão nos pacientes tabagistas submetidos ao tratamento da reposição da nicotina para deixar de fumar. Contudo, esse tratamento nem sempre é seguro, pois em muitos estudos a recaída não foi evitada. Há igual percentagem de recidivas nos que se tratam com goma-nicotina ou por via transdérmica (patch-nicotina) em comparação com os que receberam placebo ^(118, 406, 575, 941, 962).

O mecanismo pelo qual a nicotina atua favoravelmente na colite ulcerosa não está totalmente esclarecido, parecendo ser pela sua propriedade farmacológica vasoconstritiva que em certas circunstâncias facilita a ação antiinflamatória; isso é observado na microcirculação do colo ^(94, 789, 928, 962).

A colite ulcerosa parece ter associação inversa com tabagismo. Alguns inquéritos, entre eles o Boston Surveillance Program, registraram frequência muito baixa dessa doença nos fumantes ^(508, 575, 809, 941, 965). Todavia, o assunto não é ponto pacífico: há registros contraditórios e outros que assinalam pequenas diferenças, não significantes, entre a incidência da colite ulcerosa em tabagistas e não-fumantes ^(149, 575, 959).

14 – NICOTINA E AFTA BUCAL

Há várias pesquisas referindo menor frequência das aftas ulcerosas da mucosa oral nos tabagistas ^(51, 364, 904, 1092). Esse efeito favorável é atribuído às propriedades farmacológicas antiinflamatórias da nicotina ^(94, 789, 928).

Associação inversa relativa de afta bucal e tabagismo foi demonstrada ^(104, 876), assim como também há evidências de casos de piora das aftas nos que deixam de fumar e remissão nos que recomeçam a fumar ^(104, 876). Foi também verificado certo efeito favorável nos mascadores de tabaco ⁽³⁶⁴⁾.

Contudo, deve-se deixar claro que esses possíveis benefícios restringem-se a uma minoria com condições orgânicas favorecedoras ao desenvolvimento de aftas. Isso, portanto, não autoriza a aconselhar a fumar para combater essa manifestação sem gravidade. É preciso considerar que os fumantes têm risco significativo de câncer de boca, da laringe e, quando mascadores de tabaco, têm risco de estomatite, leucoplasia e câncer ⁽¹⁸⁴⁾.

15 – NICOTINA E ACNE

Um estudo na Inglaterra considerou que as taxas de acne nos tabagistas foram um tanto inferiores aos dos não-fumantes ⁽⁶⁵⁹⁾. Supõe-se que os efeitos da nicotina vasoconstritores e inibidores da síntese da prostaclínica endotelial podem influir favoravelmente nesses processos inflamatórios ^(268, 355, 658, 659).

16 – NICOTINA E RUGAS

Os efeitos da nicotina provocando vasoconstrição, diminuindo o fluxo sanguíneo na derme, produz deteriorização do colágeno, tornando a pele mais seca e dura, “quebradiça”⁽³⁰⁰⁾. A isso soma-se a diminuição da prostaciclina, favorecendo o processo da deteriorização do colágeno na base da derme. Isso diferencia as rugas dos tabagistas, das rugas naturais e fisiológicas⁽³⁰⁰⁾. Esse enrugamento é mais visível nas mulheres, por terem pele mais fina, e é mais comum na raça branca⁽³⁰⁰⁾.

No hospital St. Thomas de Londres, acompanharam-se 50 pares de gêmeas monozigóticas, sendo uma fumante e outra não. As primeiras, geralmente a partir dos 40 anos, tinham a face mais enrugada, com semblante envelhecido, enquanto as segundas mantinham a pele quase lisa. Na Universidade de Utah, Estados Unidos, analisaram-se grande número de mulheres de 35 a 59 anos. Ficou patente que fumar é fator de rugas prematuras, correlacionado com o número de cigarros consumidos, independente de outros fatores, inclusive exposição ao sol⁽⁵²¹⁾.

Extensa revisão bibliográfica ressaltou o papel da nicotina na formação de rugas e que, portanto, o tabagismo torna-se um potente agente do processamento precoce de face fanada^(300, 657).

17 – NICOTINA E DESORDENS NEUROGÊNCIAS

Nestes últimos anos, com o emprego da nicotina no tratamento para deixar de fumar, incrementaram-se os estudos sobre suas propriedades neurofarmacológicas, sua interferência no comportamento e desempenho psíquico e suas possíveis propriedades terapêuticas na doença de Parkinson e de Alzheimer. Esses discutíveis efeitos favoráveis foram imediatamente manipulados pela indústria tabaqueira para justificar o consumo do tabaco, o que é totalmente errôneo como se verá nos capítulos seguintes.

A relação da nicotina com a problemática da memória, cognição e entidades psicopatológicas é extremamente complexa. Concorre, para isso, o fato de que qualquer que seja a via de administração da nicotina, esta atinge rapidamente o cérebro, onde se distribui e se fixa especificamente, inclusive nas suas estruturas periféricas. Fixa-se no mesolímbico, no tálamo, no hipotálamo, no hipocampo, no córtex e no tronco cerebral; atua também sobre os sistemas simpáticos e parassimpáticos, endócrinos e neuroendócrinos e gânglios autonômicos adrenal (medula e córtex). A nicotina exerce seus efeitos no cérebro, interagindo com a chamada família de neurônios receptores nicotínicos colinérgicos expressos na membrana de muitos deles. A variedade desses neurônios está sendo mais bem esclarecida com as técnicas de biologia molecular. A nicotina ativa a secreção da acetilcolina. Os receptores cerebrais são específicos, respondendo com diversas atividades neuroquímicas, sendo, além da citada acetilcolina, muito importante, o aumento da função dopaminérgica mesolímbica (capítulos 4 e 5). Estudos comportamentais indicam que os receptores acetilcolínicos, colinérgicos (estudados no capítulo 4.1) participam do complexo de funções, como memória, cognição e que dados clínicos sugerem seu envolvimento na patologia de certas desordens neuropsiquiátricas (Alzheimer, Parkinson, Síndrome de Tourette, esquizofrenia e depressão)^(654-A).

Injeções de nicotina em animais sensibilizam os neurônios dopaminérgicos do nigroestriado e atuam sobre os receptores colinérgicos. Há também elevação da secreção cerebral de adrenalina, noradrenalina e serotonina. A produção de acetilcolina favorece o aprendizado, aumentando a rapidez da informação. A liberação de dopamina no homem é a responsável pela sensação euforizante, prazerosa, com acentuada participação no processo da nicotino-dependência. Todos esses ângulos foram ventilados nos capítulos 4 e 5.

17.1 – NICOTINA E DOENÇA DE PARKINSON

Há 70 anos já se demonstrou que a nicotina, administrada por via parenteral, minora o quadro sintomático motor de doentes com Parkinson ⁽⁶⁶⁶⁾. Depois, se verificou que esse alcalóide, aplicado à pacientes com vários tipos de tremor, só melhora os parkinsonianos ⁽⁶²⁹⁾. Ulteriormente, estudos epidemiológicos ressaltaram associação negativa entre tabagismo e doença de Parkinson ^(369, 461, 872). No clássico estudo já citado sobre tabagismo e os médicos ingleses ⁽²⁴⁰⁾, com 24 doenças que incidiram mais nos tabagistas, a doença de Parkinson foi a única com associação negativa ao tabaco. Note-se que o aparente

efeito favorável do tabaco não foi absoluto, apenas negativo: as taxas médias de mortalidade nos fumantes foram 16 por 100 mil e nos não-fumantes, 20 por 100 mil. Extenso estudo em mais de oito mil homens seguidos por 26 anos, do Honolulu Heart Program, registrou risco relativo de Parkinson nos fumantes de 0,39 e nos abstêmios de 0,44 ⁽³⁶⁹⁾.

Já se conhecem alguns ângulos do mecanismo pelo qual o tabaco dificulta o desenvolvimento do Parkinson. Nesse há deficiência da liberação de dopamina ^(212, 369, 704, 935). Ora, a nicotina liga-se aos neurônios dopaminérgicos do nigroestriado, aumentando a neurotransmissão com maior produção de dopamina, com decorrente repercussão na estimulação motora, favorecendo melhor desempenho motor. No capítulo 4.1 essa propriedade da nicotina foi abordada com pormenores ^(55, 86, 99, 627, 999).

No cérebro do rato, a nicotina protege os neurônios dopamínicos contra a degeneração induzida por lesões experimentais ^(254, 461, 494, 590, 672, 735, 999, 1002). Sugere-se, em consequência, que a nicotina melhora o tremor, a rigidez e a bradicinésia na doença de Parkinson, por elevar as concentrações de dopamina na circulação. Em modelos animais, a nicotina protege contra o parkinsonismo símile experimental ^(163, 704, 900, 935, 1002). Nos fumantes, há redução substancial e inativação da enzima monoaminoxidase B (MAO) no cérebro, nas plaquetas e em outros tecidos, demonstrado isso no primeiro, pela tomografia de emissão de positrons, usando-se deprenil como rádio marcador ⁽²⁹⁹⁾ (veja capítulo 4.1 e quadro 5).

Elementos do fumo do tabaco podem facilitar a biotransformação de componentes endógenos e exógenos neurotóxicos, entre eles, o mais atuante, a metil-fenil-tetrahidropiridina (MFTP), que produz redução da função dopamínica de neurônios do nigroestriado, com decorrente distúrbio da atividade locomotora; como verificado experimentalmente em animais. A redução de MAO constatada nos tabagistas, acima referida, facilita a biotransformação de MFTP de maneira que esta perde seu efeito redutor da dopamina ^(95, 163, 299, 338, 461, 900, 901, 1002). Assim, a nicotina decrescendo e inativando MAO e, em consequência, facilitando a biotransformação da MFTP, restabelece a liberação de dopamina, minorando o distúrbio locomotor da doença de Parkinson. A contra prova desse mecanismo se obteve tratando ratos com MFTP, sendo os distúrbios locomotores neutralizados com a associação de nicotina ^(163, 254). Todavia, como mencionado no capítulo 4.1, a síntese de MAO é variável porque depende de gene com grande polimorfismo, influenciando na quantidade que é liberada ^(27-A).

No homem, o efeito benéfico da nicotina no parkinsonismo observa-se com o emprego do adesivo com nicotina e da goma-nicotina. Os sintomas locomotores melhoram durante o tratamento, recrudescem com a suspensão e tornam a melhorar com o retorno do tratamento. Os melhores resultados obtêm-se nos casos iniciais ^(266, 487, 629). Outros estudos, entretanto, não acusam tais benefícios, descrevendo remissões sintomáticas passageiras ou nenhum efeito ⁽¹⁹²⁾.

Os efeitos da nicotina são notados somente no parkinsonismo. Por exemplo, na síndrome de Tourette (desordem extrapiramidal de movimentos involuntários com ticos múltiplos), ela é inativa. Nos portadores dessa síndrome, tratados com goma-nicotina, os resultados são nulos, só havendo certa melhora com associação de haloperidol ⁽⁸⁷⁷⁾.

Quanto a discinesia (perturbações da coordenação dos movimentos voluntários), que surge nos tratamentos com bloqueadores da dopamina, seria de esperar benefícios com a nicotina. Ao contrário, fumantes sofrem duas a três vezes mais discinesia que

os não-fumantes. Como foi visto, a exposição crônica à nicotina inverte a produção de dopamina e os tabagistas são mais atingidos por discinesia tardia, inclusive doença de Parkinson ^(103, 544, 698, 1088).

É preciso deixar claro que a ação favorável da nicotina na doença de Parkinson é exercida com doses diárias superiores às que em geral recebem os tabagistas, e por tempo relativamente curto. A administração crônica, como é efetuada no fumante, como já se viu, provoca efeito adverso, reduzindo a liberação de dopamina, diminuindo ou anulando os resultados favoráveis e, inclusive, agravando a discinesia tardia ⁽⁵⁴⁴⁾. Experimentalmente, a exposição crônica de animais à nicotina anula a proteção contra a neurotoxicidade da MFTP e, no homem, a diminuição de efeitos sobre o Parkinson é constatada clinicamente ^(744, 1002).

Aliás, os estudos epidemiológicos mostram que a associação negativa entre tabagismo e doença de Parkinson é apenas relativa, porque apreciável contingente de fumantes sofrem desse mal. A epidemiologia mostra que nos tabagistas a doença de Parkinson se reduz nos fumantes entre 20% a 70%. O risco não é negativo, apenas mais baixo, em torno de 0,5, indicando que naqueles é metade dos não-fumantes ⁽⁶⁵⁾. Acresce que esses estudos estão eivados de fatores de confusão ⁽⁶⁵⁾. Ressalta-se que o parkinsonismo não facilita a manipulação de cigarros, o que foi bem ilustrado no estudo dos médicos ingleses ⁽²⁴⁰⁾, fazendo com que poucos doentes fumem, dando a falsa impressão que a doença é comum entre não-fumantes. Além disso, esses estudos são contraditórios. Em alguns se englobam pacientes de mal de Parkinson com parkinsonismo secundário. As taxas de mortalidade são falhas, porque o Parkinson, por si próprio, não é doença fatal, não figurando nos atestados de óbito. Com frequência, o mal é omitido nos fumantes, figurando a causa imediata (cardíaca, pulmonar, etc). Os estudos, na maioria, são retrospectivos, avaliando-se apenas o certificado de óbito. Outro fator importante de confusão é que os tabagistas têm menor expectativa de vida, morrem mais cedo e menor número deles chegam a idades mais avançadas quando aumenta a prevalência do Parkinson. A análise longitudinal aponta que, em geral, a propalada associação negativa resulta do fato que nas idades do Parkinson há menos fumantes ⁽⁸²²⁾.

Contudo, é de interesse aprofundar as investigações sobre os efeitos terapêuticos da nicotina na doença de Parkinson. Esquemas de administração em confronto ou em associação com outros medicamentos devem ser estudados. É também útil investigar os efeitos do tabaco mascado, nesse campo. Se ficar provado benefício significativo, o cientificamente correto será incorporar a nicotina, como medicamento, no arsenal terapêutico do Parkinson, mas jamais se justificará seu uso através do tabaco com suas cerca de sete mil substâncias tóxicas e com a administração anárquica e maciça da nicotina, como sucede com os fumantes.

Aliás, os autores são unânimes em que não existem motivos científicos para aconselhar a fumar, porque a margem de vantagem em relação ao Parkinson é muito pequena, e até discutível, no cotejo com a alta gravidade à saúde decorrente do tabagismo. As elevadas incidências da doença de Parkinson são dos 70 anos para cima, quando oscilam entre 0,5% a 1,5%. Ora, o risco de morrer em consequência de dezenas de doenças devidas ao tabaco na faixa etária dos 34 a 69 anos de idade é altíssimo, totalizando em torno de um terço da mortalidade geral ^(65, 238, 762, 822). Portanto, o risco de fumar não compensa.

17.2 – DOENÇA DE ALZHEIMER

Os possíveis efeitos benéficos do tabagismo sobre a doença de Alzheimer, noticiados em alguns artigos, não são claros e contrastam com outros trabalhos que acusam o tabaco de ser fator de risco desse distúrbio mental ⁽⁶⁹⁸⁾. Há investigações registrando risco duas vezes maior de Alzheimer nos tabagistas em relação aos não-fumantes ^(135, 219, 245, 306, 383, 902).

A doença de Alzheimer constitui processo demencial progressivo neurodegenerativo com intensa deterioração da função cognitiva. Estão implicados nessa patologia a redução dos centros de ligação com os receptores da nicotina, colinérgicos cerebrais, corticais e dos núcleos subcorticais, decorrendo decréscimo da liberação de acetilcolina ^(910, 1046, 1047). Por sua vez, a nicotina atua sobre o sistema colinérgico, como já referido no capítulo 6.1, sendo de efeito neuroprotetor, por intensificar a produção de acetilcolina no animal e no homem ^(203, 219, 245, 371, 383, 461, 603, 757, 872, 896, 999, 1060, 1061). Sugere-se, pois, que a nicotina isolada ou veiculada pelo tabaco pode compensar a perda dos receptores colinérgicos, retardando a progressão da doença ^(130, 245). Todavia, as pesquisas com nicotina administrada em pacientes com Alzheimer, em várias doses por via subcutânea, endovenosa ou por meio de patch-nicotina, fornecem resultados contraditórios e pouco encorajantes; de um lado, agravamento da ansiedade e efeitos depressivos, e de outro, resultados discretos ou nulos quanto à atenção visual, informação e aprendizado da memória ^(511, 697, 734, 873, 1051). As pesquisas sobre o assunto precisam ser aprofundadas com os cuidados exigidos para o manejo da nicotina, por ser droga tóxica.

Os estudos epidemiológicos, praticamente todos de casos-controle, são insuficientes e a revisão da bibliografia, realizada em 1992 ⁽⁸⁵⁷⁾, também forneceu resultados conflitantes. Dois registraram maior frequência de casos com Alzheimer entre os fumantes ^(519, 902); dois, com resultados duvidosos ^(306, 370); três mostraram alguma evidência de associação inversa entre tabagismo e a doença ^(25, 277, 383) e três, com associação significativa ^(136, 372, 433). O maior óbice, como fator de confusão nessas pesquisas, é que todas basearam-se numa mistura da incidência e da prevalência dos casos ⁽¹³⁰⁾.

Recentemente, investigou-se a hipótese da diferença de sobrevivência entre fumantes e não-fumantes relacionada com a frequência do alelo $\epsilon 4$ do gene codificador da apolipoproteína E, para explicar a associação inversa, às vezes, encontrada entre história de tabagismo e início precoce da doença de Alzheimer. A conclusão foi que essa aparente relação inversa não pode ser explicada por aumento da mortalidade de tabagistas do genótipo apolipoproteína ⁽²⁴⁴⁾.

Além dos dados controversos acima citados, precisa-se ter em conta, como sucede com a doença de Parkinson, que o mal de Alzheimer aumenta exponencialmente com o avançar da idade. A estimativa é de 0,5% aos 65 anos, 8% aos 75 e 10% aos 80 anos ⁽¹³⁰⁾. Nesses grupos etários são poucos os fumantes, porque eles têm mortalidade precoce. Com relativamente poucos tabagistas e muitos com doença de Alzheimer nas idades avançadas, surge à impressão de associação inversa entre os dois. Na realidade, por outro lado, é apreciável o número de fumantes idosos com mal de Alzheimer. Entre estes, pela sua notoriedade, é ilustrativo o caso da célebre atriz Rita Hayworth, tabagista inveterada, desde a mocidade, vítima pela doença.

Se, como se viu, para a doença de Parkinson não há fundamento científico para aconselhar a fumar, muito menos razão subsiste para fumar como preventivo da doença de Alzheimer.

18 – NICOTINA, ESTRESSE E DEPRESSÃO

Além das condições genéticas, como a dos portadores do gene D2R2 com alelos A1 e A2, que têm maior compulsão de fumar, existem fatores outros que levam a consumir tabaco e em maior quantidade que nos fumantes regulares, como são os casos de estresse, depressão e portadores de psicopatias como a esquizofrenia. No capítulo 6.3, deu-se uma informação genérica sobre o assunto, que aqui é abordado com pormenores.

Nos animais de experimentação, a nicotina exerce complexos efeitos no seu comportamento, na estimulação motora e em outras manifestações, e agitação ao se suspender sua administração.

Estudos em humanos revelam que a nicotina nos adolescentes gera alto grau de dependência e que, na idade adulta, obriga o maior consumo de cigarros, havendo com maior frequência estado de depressão ^(127, 503). Mais pormenores no capítulo 5. Constata-se que os portadores de desordens nervosas são, em geral, grandes consumidores de tabaco.

Há consenso de que pessoas com depressão ou com estresse consomem mais cigarros, chegando a três ou mais vezes que na população geral ^(20, 1027). Nas coortes de estressados, com depressão ou com afetividade diminuída, conforme estudos em mais de cinco mil pessoas, efetuados pelo Epidemiological Catch Área dos Estados Unidos, constatou-se que nos indivíduos com história de depressão, 76% são fumantes inveterados, contra 42% sem essa desordem ⁽³³²⁾.

Nos inquéritos do National Health and Nutrition Emination Survey, do Epidemiologic Studies Depression e do National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule, todos dos Estados Unidos ^(20A, 58, 183, 1094), ficou plenamente demonstrado que:

- Nos nicotino-dependentes, quando se suprime o tabaco, pode incidir dentro da síndrome de abstinência, dificuldade de concentração e sintomas de estresse que são reversíveis com a retomada do fumo;
- Nos estressados que deixam de fumar, se conseguem vencer a fase da síndrome de abstinência, há melhora temperamental e desaparece o estresse. Isso indica que alguns tabagistas tiram pouca vantagem com o cigarro para vencer o estresse, pois podem consegui-lo sem aquele ⁽⁷³⁶⁾;
- Pessoas com estresse crônico quase sempre tornam-se tabagistas;
- A prevalência de estressados entre os fumantes é mais elevada que nos que nunca fumaram ^(20A, 59, 436, 532);
- Nas pessoas predispostas, a supressão do tabaco pode precipitar ou acentuar a depressão ⁽¹⁰⁹³⁾;
- A depressão torna muito mais difícil abandonar o tabaco;
- Nos pacientes com depressão ou estresse, a prevalência tabágica é superior a da população geral;

- O seguimento de 8 a 10 anos de grandes contingentes de tabagistas, adultos e adultos jovens, com estresse, consignou alta prevalência de consumidores de mais de 20 cigarros/dia;
- Jovens com depressão encaram o tabagismo como remédio e refúgio. Isso contribui para a manutenção de elevada prevalência de fumantes nos deprimidos adultos; e
- O contingente de fumantes com depressão é maior nas mulheres que nos homens (extensos estudos paralelos confirmam esse dado ^(304, 1027)).

As pessoas com depressão fumam mais, desenvolvem nicotino-dependência mais profunda e têm maior risco de reincidência depois de tratados para deixarem de fumar ^(161, 183, 222, 225, 336, 736, 924). Nos fumantes de mais de 20 cigarros por dia, é comum encontrarem-se sintomas de depressão, inclusive nos mais jovens, de 21 a 30 anos de idade ^(124, 126). Jovens com depressão recorrem ao tabaco e desenvolvem intensa dependência à nicotina ⁽¹²⁴⁾. Indivíduos com desordens nervosas, como ansiedade, têm estreita associação com tabagismo e a nicotino-dependência é sempre alta ^(685, 819).

Doentes mentais geralmente fumam muito. Nos esquizofrênicos é alta a prevalência de fumantes pesados, atingindo 60% a 90% ou até mais ^(164, 334, 344, 633, 685, 708). Essa prevalência é alta nos dois sexos, porém, um estudo a encontrou mais elevada nos homens (92%) que nas mulheres (82%) ⁽¹⁶⁴⁾. Os esquizofrênicos têm muito maior dificuldade de abandonar o tabaco; neles, são altíssimos os índices de recaídas ^(223, 332, 470, 471, 600, 708, 906).

Recentemente, constatou-se que, na esquizofrenia, a nicotina só consegue a liberação da dopamina quando age em altas doses sobre o mesolímbio e centros dopamínicos, fazendo com que os portadores dessa doença fumem mais. Veja capítulo 23.2.3 – Tratamento da dependência da nicotina de casos especiais e de co-morbidades.

Constata-se alta prevalência de fumantes em todos os grupos com desarranjo mental; por exemplo, praticamente todos que sofrem de agorafobia são fumantes pesados ⁽⁴⁷¹⁾.

De modo geral, todos os alcoólicos, os estressados, os deprimidos e os portadores de psicopatias são tabagistas ^(312, 428, 429, 820).

Toda essa coorte, além de fumar mais, desenvolve nicotino-dependência mais intensa e, por isso, tem mais dificuldade de abandonar o fumo, mesmo quando submetidos a tratamentos mais prolongados. Se conseguem deixar de fumar, recaem rapidamente ^(183, 222, 225, 331, 332, 336, 924, 1027). Um estudo mostrou que num período de 10 anos, dos tabagistas com depressão, só 10% deixaram de fumar, contra 25% do geral de tabagistas regulares ^(122, 1094). O inquérito do National Health and Nutrition Examination Survey, já citado, mostrou que nos centros de tratamento, após 9 anos de seguimento, só 9,9% dos tabagistas com depressão conseguiram abandonar o fumo, contra 22% dos que não sofriam desse mal ⁽¹⁰⁹⁴⁾.

As pessoas com depressão têm alívio fumando porque, nelas, a nicotina age como ansiolítica, minorando os sintomas, que voltam a se intensificar parando de fumar. Entretanto, tem havido dificuldade de diagnosticar se, com o cessar de fumar, volta o

estado depressivo, ou se a situação angustiosa faz parte dos sintomas adversos da síndrome de abstinência, dado que, nesses indivíduos com depressão, a nicotino-dependência costuma ser mais intensa e grave ⁽²²²⁾.

Há referências de que nicotina pode atenuar ou negatizar certos centros cerebrais, provocando depressão. Nesses casos, concorreria a elevada atividade adrenérgica da nicotina ⁽⁹⁴⁸⁾. Estudo crítico conclui que as informações são limitadas para aceitar que a nicotina provoca depressão ⁽⁶⁹⁹⁾. Entretanto, existem observações de casos, pouco freqüentes, de estressados que se sentem melhor abandonando o tabaco ⁽⁷³⁶⁾.

Todavia, é consenso geral de que a nicotina, nos indivíduos com desarranjos nervosos, age como ansiolítica, favorecendo o processo psicamental ⁽⁶⁰⁰⁾. Isso porque a nicotina tem apreciável ação de liberação da dopamina, produzindo estados de euforia e prazerosos. O mecanismo dopaminérgico é complexo e está descrito pormenorizadamente no capítulo 4.1, que trata da neurofarmacologia da nicotina. Com o concurso da intervenção de centros cerebrais, há convergência para maior produção de dopamina nos portadores de depressão ou psicopatias, proporcionando-lhes alívio ^(281, 549). Aliás, parece que é por esse mecanismo que agem os ansiolíticos e antidepressivos, tricíclicos, clozapina, anfetamina e drogas antipsicóticas em geral ^(937, 1035).

Em síntese, a associação da nicotina através o tabaco ocorre em praticamente 100% dos indivíduos com desordem mental, desenvolvendo rapidamente nicotino-dependência, invencível na imensa maioria dos casos. O estudo da nicotina nesse campo é boa oportunidade para aumentar os conhecimentos sobre o funcionamento do cérebro normal e da sua psicopatologia ⁽³²¹⁾.

Há quem prediz que na futura sociedade, quando não mais se fumar, o tabagismo ficará confinado aos anômalos mentais e psicopatas ^(752, 781).

19 – NICOTINA. COGNIÇÃO E MEMÓRIA

O sistema colinérgico exerce substancial papel na cognição, e a ruptura da neurotransmissão colinérgica no cérebro por efeito farmacológico ou por causa neurodegenerativa provoca marcada piora da função cognitiva ⁽²¹⁹⁾. Há evidência que a nicotina, seja como droga isolada ou através do tabaco, exerce aumento do desempenho cognitivo, particularmente, com respeito ao processamento da informação ^(580, 1032).

A nicotina possui poderoso efeito psicoativo. Com a injeção subcutânea de solução salina contendo apenas 0,8mg de nicotina, verifica-se o desencadeamento rápido de resposta, afetando diretamente o processo de cognição e atenção. Isso ocorre em humanos não-fumantes ⁽⁸¹⁾.

Injeções de nicotina em macacos jovens melhoram a memória para a execução de várias tarefas ⁽⁵⁵⁸⁾; assim como, em animais roedores, ela favorece a performance nos testes de memorização ⁽⁵⁸⁾. No complexo mecanismo pelo qual a nicotina atua sobre o desempenho cognitivo, o sistema de receptores colinérgicos tem importante papel. Recentemente, experiência com neurônios do hipocampo do cérebro de ratos em cultura de tecidos, sobre os quais se aplicou nicotina, verificou-se resposta intersináptica, sugerindo que essa droga aumenta a liberação da neurotransmissão nesses neurônios. Os autores dessa pesquisa sugerem que esse processo reforça a idéia de que o hipocampo seja um centro de aprendizado da memória e levantam a hipótese de que a nicotina no tabaco poderia influenciar por esse mecanismo a cognição e memória nos fumantes ⁽³⁷³⁾.

O valor do modelo animal para análise das propriedades farmacológicas da nicotina, relacionados com a função cognitiva, é o de aprofundar o conhecimento do seu mecanismo em doenças neuropatológicas como Parkinson e Alzheimer. Entretanto, sua transposição para investigações no homem tem sido desapontadora sob diversos ângulos ⁽⁵¹¹⁾. O cérebro deste é muito mais complexo que o do rato. No homem, o desempenho cognitivo e a memória envolvem inter-relações de muito maior número de estruturas cerebrais. Por outro lado, é extremamente diverso o modo como se analisa a farmacodinâmica da nicotina nas experiências com animais e no homem. É muito diferente o efeito da nicotina em animais de experimentação, porque é administrada controladamente por tempo limitado, do que sua ação prolongada crônica com repetição centenas de vezes diariamente e por muitos anos. Os receptores nicotínicos diminuem suas respostas ou dessensibilizam-se e os efeitos cognitivos, eventualmente vantajosos decorrentes de uma ou algumas doses de nicotina, desaparecem com a ação crônica por decênios no fumante. Nas próprias pesquisas em ratos, macacos e outros animais, o teor das doses de nicotina ou sua repetição continuada dessensibiliza os receptores nicotínicos, eleva-se a sua tolerância e as respostas variam amplamente, enfraquecem ^(101, 626, 896). Altas doses de nicotina suprimem a liberação de acetilcolina ⁽³⁰⁾; a repetição crônica deprime a sua produção ^(675, 705). Devido a isso, recomenda-se que nas investigações experimentais usem-se doses adequadas, mantendo intervalos de tempo suficiente entre cada administração da droga ⁽⁹¹⁾.

É, portanto, totalmente diversa a ação farmacológica da nicotina administrada em dosagens adequadas e em condições controladas de experimentação, do que a maneira

incontrolada repetidamente usada pelo fumante centenas de vezes por dia e por anos a fio. Os graves efeitos deletérios da nicotina pela forma que é usada nos fumantes, sufocam totalmente em qualidade e quantidade, de forma dramática, as escassas propriedades farmacológicas favoráveis que ela possa conter. Ao contrário do que sucede com a liberação e produção de dopamina por ação da nicotina produzindo estímulos experimentalmente manipulados, seu uso crônico incontrolado pelo tabagista altera o “turnover” daquela, com repercussão negativa para o desempenho cognitivo ^(91, 785). Recentemente, estudo sobre o assunto comprovou que o consumo crônico de tabaco provoca prejuízos significantes na performance cognitiva. Idosos com 60 ou mais anos, tabagistas por longos anos, revelaram anormalidades na função cognitiva em 11,95% a mais – odd ratio 2.33 – em comparação com os que jamais fumaram. Prejuízos semelhantes verificaram-se com o consumo de álcool ⁽⁵⁶⁰⁾.

Prejuízos na função cognitiva provocados pelo tabaco também se constata em jovens. Estudantes tabagistas, confrontados com não-fumantes, gastam muito mais horas na revisão de dados antes dos exames do que estes últimos, e a demora está vinculada à quantidade de cigarros fumados ⁽¹⁰⁵¹⁾. Há boas revisões sobre o assunto na literatura ⁽⁹³³⁾, mostrando que algumas conclusões em contrário resultam de fatores de confusão. O erro mais comum é comparar fumantes com outros que se abstiveram de fumar durante muitas horas. É evidente que nestes últimos surgem prejuízos no desempenho mental pela abstinência tabágica, porque são nicotino-dependentes. Uma dose de nicotina, satisfazendo a dependência, restabelece a sensação euforizante e o bem estar influi no desempenho cognitivo. Isso é bem destacado nos adolescentes. Nestes, porque o cérebro está em desenvolvimento, os centros nervosos são mais sensíveis à nicotina. Esta exerce rápida alteração nos sistemas adrenérgicos e dopaminérgicos e outras alterações nervosas, comentadas nos capítulos 5 e 6. Há, em decorrência, repercussões maiores na cognição e comportamento ^(785, 879, 970).

Isso, aliás, sucede com os usuários de qualquer droga que causa dependência. Pesquisas, com boa metodologia, dividiram pessoas em três grupos, formados pelos os que nunca fumaram, os fumantes regulares e os tabagistas que se abstiveram de fumar durante muitas horas antes dos testes. Todos foram submetidos a determinadas tarefas. Os fumantes que continuaram fumando tiveram desempenho igual aos que nunca fumaram, nos exercícios simples, como datilografar uma carta, porém, mostraram-se inferiores ao manipular um computador ou proceder manobras simuladas em automóvel, cometendo maior número de erros, provocando colisões. Para os fumantes, entrou outro fator agravante que é carboxihemoglobina (combinação do monóxido de carbono com a hemoglobina) que diminui a oxigenação do cérebro. Quanto mais complexas as tarefas, mais ficou ressaltada a inferioridade dos tabagistas em comparação com os que nunca fumaram. Os tabagistas que se abstiveram de fumar durante horas mostraram desempenho inferior aos dos que continuaram fumando, porque lhes faltou a nicotina que seus organismos necessitavam, premidos pela dependência químico-física ⁽⁹³³⁾.

Pelo exposto, infere-se que interpretar as respostas farmacológicas obtidas no laboratório por experiências controladas como sendo benéficas aos tabagistas, incentivando-os a continuar fumando, é ignorância científica ou interesse de iludir com informação enganosa como procede a indústria tabaqueira.

20 – NICOTINA E A MULHER

O sexo feminino entrou em contato com a nicotina, historicamente, muito tempo depois de o sexo masculino. A importância epidemiológica do tabagismo na mulher acentuou-se a partir da Segunda Guerra Mundial, em 1945. Até então, a mulher fumava pouco e a maior prevalência tabágica ocorria nos grandes centros urbanos. Entretanto, na atualidade, o número de mulheres fumantes em comparação com o homem é ainda relativamente pequeno. Os percentuais de homens e mulheres fumantes são, respectivamente: países desenvolvidos, 42% e 24%; países em desenvolvimento, 47% e 7%; no global no mundo, 48% e 12% ^(1079, 1083). Na Ásia e diversos países da África, a prevalência de mulheres fumantes regulares está abaixo de 10%; na França e Alemanha, entre 30% a 39%, Suécia e Noruega, acima de 50% e nos Estados Unidos e Canadá, 20% e 29% ⁽⁶¹⁶⁾. O total de mulheres fumantes no mundo é de 250 milhões ^(246, 616, 894).

A prevalência de mulheres fumantes está crescendo em todos os países, notadamente na juventude. Levantamento efetuado pela Organização Mundial de Saúde, em mais de 1 milhão de adolescente de 150 países, apurou que a aproximação entre rapazes e meninas com 13 a 15 anos de idade está ocorrendo em todo o mundo. Na Europa, em média, são atualmente fumantes 29% das adolescentes e 34% dos rapazes. Nesse inquérito apurou-se que, em 23 países, a prevalência de fumantes aos 15 a 16 anos de idade aumentou significativamente entre 1995 a 1999 ^(1086A).

Na América Latina, a relação homens e mulheres fumantes em sete países, de 1980 a 1995, está se estreitando, aproximando-se estas daqueles, cuja média respectivamente de 2,74 caiu a 1,67 ⁽⁹⁹⁸⁾. No Brasil, conforme levantamento do IBGE em 1989, havia 30.642.562 tabagistas, dos quais 12.404.136 eram mulheres (40,4%) ⁽⁴⁷⁹⁾. Inquérito em jovens de 10 a 18 anos das então escolas de 1º e 2º graus de 10 capitais brasileiras, em 1989, registrou que, em 7 destas, a prevalência de fumantes era mais elevada nas moças que rapazes ⁽¹⁵⁸⁾. No município do Rio de Janeiro, no ano 2000, apurou-se que 20% das mulheres e 23% dos homens são fumantes ⁽¹⁷²⁾.

A partir de 1970, o tabagismo na mulher adquiriu conotação epidemiológica, facultando melhor conhecimento dos malefícios de que está sendo vítima, à medida que ela vai se iniciando cada vez mais jovem no consumo de cigarros.

Nos últimos tempos, mais de meio milhão de mulheres morrem anualmente em consequência do tabaco ⁽¹⁰⁸³⁾. Várias doenças tabaco-relacionadas vêm crescendo nas mulheres, tais como doenças cardiocirculatórias, bronquite crônica, enfisema e câncer do pulmão. Este, nos últimos anos, aumentou proporcionalmente mais no sexo feminino que no masculino. Como consequência dessa elevação acelerada do câncer do pulmão nas mulheres, a incidência dessa neoplasia – que nos homens em 1950 em relação às mulheres era na proporção de 12 para 1 – foi caindo de 6 para 1, em 1968, e 4 para 1, em 1974 ^(989, 990). Em 1991, a relação de novos casos e da mortalidade por esse câncer nos dois sexos caiu, respectivamente, de 1,85 e 1,84 para 1,20 ⁽¹⁴⁾.

Constatou-se que, no geral, o tabagismo causa na mulher os mesmos distúrbios à saúde que opera no homem. Isso foi verificado por muitas pesquisas, destacando-se

as efetuadas nas médicas inglesas e nas mulheres norte-americanas ^(239, 989). Está bem constatado que a mulher, para uma mesma quantidade de tabaco consumida pelo homem, sofre igual morbi-mortalidade por cerca de 50 doenças. Esse dado tem sido expressado na frase: “mulher que fuma como homem, morre como homem” ⁽⁶¹³⁾. Porém, a mulher ainda soma, em consequência do tabagismo, males que lhe são específicos, como a precocidade da menopausa, a osteoporose, o câncer do colo do útero e da mama e outros distúrbios. O risco de infertilidade aumenta e, se ela fuma durante a gravidez, provoca vários malefícios ao conceito.

20.1 – RESPOSTAS ORGÂNICAS À NICOTINA

Da mesma forma que o homem, a mulher fumante expõe-se aos mesmos efeitos nocivos da nicotina, acrescentando os peculiares ao sexo feminino. A nicotina, além de ser eliminada pela urina, elimina-se também pelo fluído da glândula mamária e no muco cervical (colo do útero). Nas gestações, quando a mulher fuma, a nicotina é encontrada no líquido amniótico, cordão umbilical, assim como no sangue do feto ^(435, 437, 606, 613, 767, 852, 880, 1004).

Há evidência que o metabolismo da nicotina na mulher é diverso do homem; as medidas de nicotina excretada pela urina, após injeção intravenosa de determinada dose, diferem na mulher em comparação com o homem; neste é menor e a da cotinina, o principal metabolismo da nicotina, é maior. Isso sugere menor metabolização na mulher ⁽³⁶⁰⁾. Essas diferenças na metabolização da nicotina, explicam porque na mulher as provas de medição da sensibilidade à nicotina são menos precisas e menos marcantes ^(752, 782). Os homens consomem mais nicotina nas situações de estresse ou depressão. Nessas mesmas condições, as mulheres consomem comparativamente menos tabaco e necessitam doses maiores de nicotina para manter o mesmo nível de resposta dos centros nervosos ^(752, 782, 783). Elas costumam responder com resultados inferiores ao tratamento da reposição da nicotina ^(489, 541, 881) e as recaídas, voltando a fumar, são mais rápidas e mais freqüentes ⁽⁹⁴⁹⁾. A síndrome de abstinência é mais forte nas mulheres. Dos 18 principais sintomas arrolados na referida síndrome, 15 ocorrem em maior proporção e mais intensamente nas mulheres ^(386, 758, 907, 966). Para a maior dificuldade do abandono do tabaco nas mulheres e maior freqüência de recaídas após o tratamento, tem-se considerado, além das diferenças na metabolização da nicotina, o aumento de peso, que representa uma barreira para a cessação de fumar. Invocam-se os efeitos dos dois fatores somados ^(43, 105, 881).

Demonstrou-se que mulheres e homens tabagistas, deixando de fumar por 24 horas, ao receberem por via nasal 5 a 10 microgramas de nicotina, têm respostas diferentes. As primeiras não distinguem se a inalação foi com nicotina ou placebo. Os homens, recebendo nicotina, perdem o desejo de fumar, o que não sucede com placebo ⁽⁷⁵²⁾.

No capítulo 6.1, mencionou-se que o gene CYP2A6 metaboliza nicotina mais rapidamente e seus portadores têm maior compulsão de consumir tabaco. Citou-se, também, que os portadores do gene CYP2D6 metabolizam menos nicotina. Isso sugere

que na mulher este último gene predomina sobre aquele, explicando porque ela metaboliza menos nicotina ^(264, 650).

Em síntese, as repostas orgânicas à nicotina ainda não estão bem esclarecidas e investigações, nessa linha, precisam ser aprofundadas. O certo, porém, é que as mulheres têm bases genéticas diferentes às dos homens em relação às respostas dos centros nervosos à nicotina ^(385, 1025).

Contudo, em geral, a nicotina provoca nas mulheres as mesmas respostas orgânicas que as dos homens. Por exemplo, a nicotina na mulher eleva as concentrações, no sangue, das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), aumentando o colesterol. Além das conseqüências prejudiciais para o sistema cardiovascular, essa condição se agrava quando ela associa ao tabaco o anovulatório oral. Este também eleva LDL. Assim, somam-se dois efeitos deletérios aumentando significativamente o risco de derrames subaracnóideos e de infarto do miocárdio ⁽¹³⁹⁾.

20.2 – NICOTINA E ALTERAÇÕES ESTROGÊNICAS

A nicotina nas mulheres fumantes altera a balança hormonal, expressada notadamente na deficiência estrogênica. Na urina das mulheres fumantes, em confronto com as não-fumantes, as concentrações dos três mais importantes estrógenos diminuem em cerca de 30% durante a fase do ciclo menstrual. Há evidência de aumento de metabolismo estrogênico no fígado. Alguns efeitos hormonais do tabaco, como a liberação aguda de catecolaminas e corticosteróides, parecem ligados a estimulações da medula adrenal com subsequente secreção de hormônio adrenocorticotrópico. Nas mulheres fumantes, há concentrações séricas mais baixas de estrógenos, cuja recuperação é obstada enquanto elas continuam fumando. Ou níveis estrogênicos no sangue são tanto menores quanto maior o número de cigarros fumados. Nas mulheres, consumindo 15 cigarros por dia, registrou-se elevação de 2-hidroxição-estradiol, refletindo a interferência da nicotina no metabolismo do estradiol. A nicotina, portanto, parece alterar o metabolismo do estradiol, aumentando catecoes estrógenos inativos. Nas mulheres tabagistas, o tratamento hormonal diminui em eficácia. Finalmente, estudos epidemiológicos confirmam que mulheres fumantes tornam-se estrógenas deficientes ^(66, 98, 505, 619, 639, 653, 654, 1020).

20.3 – MENOPAUSA PRECOCE

O consumo de nicotina pela mulher, causando desequilíbrio da função estrogênica, provoca o apressamento da menopausa, expressando seu envelhecimento precoce.

O estudo patrocinado pelo Boston Collaborative Drug Surveillance Program reuniu informações de hospitais de Boston, Estados Unidos, e de outros centros do Canadá,

da Escócia, da Alemanha, da Itália e da Nova Zelândia, referentes a 55 mil mulheres, entre 44 e 53 anos de idade. Consignou que 19% tiveram a menopausa entre os 44 e 45 anos de idade, enquanto nas consumidoras de 10 e 20 cigarros por dia, o percentual subiu, respectivamente, a 34% e 49% ⁽⁵⁰⁷⁾. Estudo semelhante na Inglaterra constatou que entre as abstinências e fumantes de 46 e 47 anos, as mulheres com menopausa eram, respectivamente, 11% e 27%. Vários outros estudos epidemiológicos chegaram às mesmas conclusões. Ampla revisão bibliográfica sintetizou que, em média, o apressamento da menopausa nas mulheres tabagistas é de 0,8 a 1,7 anos e que é tanto mais precoce quanto maior o número de cigarros consumidos diariamente e quanto mais cedo se começa a fumar ^(53, 98, 664).

20.4 – OSTEOPOROSE

O efeito antiestrogênico da nicotina concorre para explicar a relação de incidência de osteoporose com tabagismo. A incidência de fraturas pós-menopausa cresce nas mulheres fumantes; são mais freqüentes as fraturas da ossatura da bacia ⁽⁵⁴⁰⁾. O maior risco de osteoporose é na fase pós-menopausa, na mulher tabagista. Esse risco diminui em um quarto se a mulher deixa de fumar antes da menopausa ⁽²⁶⁰⁾. Há evidência que, nas fumantes, a densidade óssea é prejudicada, independente das condições de obesidade ^(260, 914).

O tabagismo na mulher está associado à redução da densidade mineral óssea pós-menopausa, devido à alteração do metabolismo do cálcio por alterações hormonais ⁽²⁵³⁾. Observação de mulheres gêmeas homozigóticas, uma tabagista e a outra não, consignou menor densidade óssea na primeira ⁽⁴⁵⁸⁾. Nas tabagistas, a densidade óssea menor de 5% a 10% é suficiente para aumentar o risco de fratura. A osteoporose dobra com 25 anos de tabagismo. O maior risco é após a menopausa. O largo estudo de Framingham, sobre cardiopatias em mulheres na menopausa, registrou nas fumantes risco maior relativo de 1,22 de osteoporose. Nas fumantes regulares, o emprego de estrógenos não protege contra fraturas ^(253, 458, 914). Nas gêmeas, a osteoporose só se estabeleceu na irmã tabagista, nos casos estudados ⁽⁴⁵⁸⁾.

20.5 – DISMENORRÉIA

Nas mulheres fumantes, a dismenorréia é mais frequente e mais grave em relação direta com o maior tempo de tabagismo, o número de cigarros fumados por dia e quanto mais jovem se começa a fumar. Entre os mecanismos aventados, além das alterações hormonais acima citadas, ressalta-se a interferência da nicotina na elaboração da prostaglandina (capítulo 11). Há evidência de ação vasoconstritora da nicotina sobre a vascularização do útero e o fato daquela provocar neste, contraturas musculares ^(182, 733, 920, 944).

20.6 – NICOTINA E INFERTILIDADE

Os fatos ventilados no capítulo anterior têm interligação com os efeitos da nicotina e da cotinina sobre os folículos ovarianos. Meticuloso estudo ⁽⁸⁵⁴⁾ examinando a relação entre concentrações de nicotina e cotinina no fluido folicular ovariano e a capacidade do oócito ser fertilizado *in vitro*, consignou que, nos casos em que aquelas substâncias estavam presentes, há maior proporção com infertilidade nos últimos 4 anos. As idades das mulheres iam de 22 a 40 anos. A fertilidade foi conseguida em 75% dos casos, com ausência da nicotina e cotinina, e 57%, quando uma destas estava presente. O tabagismo das mulheres, desencadeando concentrações da nicotina e cotinina no fluido folicular na fase pré-ovulatória, está nitidamente associado a maior risco de infertilidade pelos efeitos tóxicos sobre o oócito. Nessas mulheres tabagistas, há maior proporção de antecipação da menopausa ⁽⁶⁵⁴⁾. Por meio de técnicas de reprodução assistida, verifica-se que o tabagismo na mulher exerce efeito adverso na ovulação; há alterações nos parâmetros hormonais do fluido folicular. O efeito danoso reflete-se sobre o número dos folículos funcionais e dos oócitos, comprovando-se que o tabaco concorre para a infertilidade ⁽¹¹⁰³⁾. Estudo epidemiológico de mais de 2.400 mulheres casadas, não usando práticas anticoncepcionais, fumantes de 20 cigarros/dia desde antes dos 18 anos de idade, mostrou que elas tiveram retardamento significativo da primeira concepção em comparação com as não-fumantes. A infertilidade foi tanto mais prolongada quanto mais cedo as observadas se iniciaram no tabagismo ⁽⁵⁷⁶⁾. Outro estudo epidemiológico, de quatro mil casais de 10 regiões da Europa, constatou que a infertilidade de mulheres fumantes teve a odd ratio 1,7, em confronto com a das não tabagistas ⁽¹¹⁵⁾.

20.7 – NICOTINA NA MULHER GESTANTE

Mulher que fuma durante a gravidez sofre riscos graves na sua evolução, com conseqüências nocivas ao conceito. É abundante a bibliografia a respeito, havendo várias atualizações abrangentes ^(23, 702, 839, 840, 989, 1010).

Ainda não se conhecem todas as substâncias do tabaco que lesam a placenta, atuam sobre o equilíbrio hormonal da grávida e prejudicam o desenvolvimento do feto. Das substâncias tóxicas do tabaco, trataremos aqui da nicotina. Foi demonstrado no capítulo 11 que a nicotina causa vaso-constricção. Gestantes que fumam dois cigarros, em 10 minutos, acusam aumento de até 60% de epinefrina e norepinefrina no plasma sanguíneo e elevação do nível de vasopressina. Essas e outras catecolaminas, atravessam a placenta, concentram-se no líquido amniótico e no sangue fetal. Pela vaso-constricção que provocam, reduzem o fluxo sanguíneo na placenta, o qual pode diminuir em até 22%. A nicotina e a cotinina têm sido detectadas no líquido amniótico, respectivamente, nas concentrações de 31ng/ml e 129ng/ml. A dosagem da nicotina no sangue do cordão umbilical mostra concentrações tanto mais elevadas quanto menor é o intervalo entre a gestante fumar um cigarro e o momento do parto. O aporte

de oxigênio às células da placenta e ao feto, diminuído pela vaso-constricção, é agravado pela intervenção de outro fator que é a carboxihemoglobina, resultante da combinação do monóxido de carbono produzido pela queima do cigarro, e a hemoglobina do sangue. As concentrações de carboxihemoglobina no sangue de gestantes podem atingir a 7% e 9%, quando nas abstermias não chega a 1%. Com a diminuição do fluxo sanguíneo e do oxigênio, constata-se, pelo termograma, queda da temperatura. Todo esse processo provoca menor desenvolvimento estrutural, lesões nas vilosidades da placenta e o aumento compensativo desta em relação ao feto. Isso, associado ao aumento das contrações musculares do útero, eleva o risco do descolamento precoce da placenta (*abruptio placentae*) (44, 109, 585, 606, 682, 800, 1004, 1052).

Em animais, a administração de nicotina prolonga a gestação pelo retardamento da implantação do óvulo e há maior frequência de sua nidação na trompa. Em mulheres gestantes que fumam, isso é também constatado e há risco de prenhez tubária devido às perturbações dos movimentos ciliares causados pela nicotina (129). Os distúrbios crônicos de diminuição do fluxo sanguíneo, a hipoxia e a queda de temperatura aumentam a incidência de aborto, conforme amplamente documentado (1, 109, 547, 940, 1089).

A nicotina age nocivamente sobre o feto por várias maneiras: produzindo vaso-constricção, menor aporte de oxigênio, aumento da contralibilidade uterina, ação sobre os centros respiratórios nervosos e alterações na histoarquitetura pulmonar.

O menor suprimento de sangue e de oxigênio, este último agravado pela elevação da carboxihemoglobina, dificultam o crescimento do feto. É maior a incidência de prematuridade, entendida como neonatos abaixo de 2.500 gramas ou pequenos para a idade gestacional. Reuniram-se mais de 60 largos estudos, totalizando mais de 500 mil gestantes, todos concordantes com a maior frequência de nascituros com peso inferior ao normal, indo de 50 a 450 gramas abaixo do peso esperado (2, 145, 351, 652, 805).

Pesquisas genéticas moleculares revelam que a diminuição do peso corporal dos neonatos de mulheres que fumam durante a gestação, não é somente devida ao menor aporte de oxigênio, mas está também associada a condições genéticas reforçadoras da ação da nicotina. Registra-se que, coopera para esse distúrbio, nas gestantes fumantes, o seu genótipo, no qual estão envolvidos dois genes com grande polimorfismo: CYP1A1 e GSTT1 (1018, 1028). O primeiro possui três manifestações: homozigótico AA, variante heterozigótica Aa e variante homozigótica aa. Nas gestantes fumantes, há diferenças consideráveis entre os grupos genéticos AA, sendo menor entre Aa e aa. Quando há associação das variantes Aa e aa do gene CYP1A1 e ausência (deleção) do gene GSTT1, ocorre a maior redução do peso do neonato, que atinge a 642 gramas, ao contrário da associação de AA de CYP1A1 e presença do gene GSTT1, que é de 252 gramas. Outras investigações ressaltam a significância das características genéticas da mulher que fuma durante a gestação (352, 425, 646, 1028).

De qualquer modo, a nicotina, por si só, obstaculiza o desenvolvimento do feto, pelo menor aporte de sangue e de oxigênio, com a cooperação do monóxido de carbono. Portanto, quando a gestante fuma, o feto vive em estado de hipoxia permanente. Seu desenvolvimento orgânico é afetado (5, 197, 655, 675).

A nicotina age nocivamente sobre o feto por várias maneiras, produzindo vaso-constricção, diminui o aporte de oxigênio ao cérebro, fato agravado pela maior contrabilidade do útero; há sofrimento dos centros nervosos respiratórios e alterações na histoarquitetura pulmonar. A estrutura bronquíolo-aveolar é alterada e sub-desenvolvida, o que logo se verifica pelas deficiências dos parâmetros da capacidade ventilatória no nascituro.

Demonstra-se, pelo exame de ultra-som, a ação maléfica da nicotina sobre os centros nervosos respiratórios; após a gestante fumar um cigarro ou mascar goma com nicotina, os movimentos torácicos do feto diminuem ou cessam em cerca de 15 minutos, e só retomam o ritmo depois de uma hora ⁽⁶²²⁾.

A ação nociva sobre o coração do feto exterioriza-se pelo aumento da frequência cardíaca alguns minutos após a gestante fumar um cigarro. O coração é obrigado a trabalhar mais, com menos oxigênio, entrando em sofrimento ⁽⁹²⁶⁾.

Recentemente, descobriu-se que os pulmões dos fetos expressam altos níveis de receptores de nicotina e, pela ação desta, é alterado o desenvolvimento do pulmão. Essa condição possibilita maior risco de câncer do pulmão durante a vida (veja capítulo 11) ^(144, 693, 843, 897, 912, 925).

Os distúrbios apontados concorrem para o aumento da natimortalidade. Aliás, só a diminuição de peso do neonato contribui para esse risco. Nos Estados Unidos, nos neonatos de peso inferior ao normal, a natimortalidade chega a 65% ⁽³⁹²⁾. Múltiplos inquéritos epidemiológicos e estudos prospectivos confirmam o aumento significativo da natimortalidade nos casos em que a mãe fumou durante a gestação ^(651, 652, 717, 860).

Há reiterada evidência que a nicotina inalada pela gestante, além dos distúrbios citados, ao atuar sobre centros cerebrais, diminui os reflexos respiratórios dos neonatos, podendo provocar parada respiratória durante o sono; com falta de oxigênio pode surgir pausa respiratória sufocante (apnéia), ocorrendo a chamada síndrome da morte súbita infantil ^(528, 715, 821). (veja capítulo 4). Verifica-se que esta ocorre com maior frequência quando a mãe fumou durante a gravidez. Como, porém, nesse caso é comum a mãe continuar fumando depois do parto, discute-se se a morte súbita poderia ser ocasionada pela poluição tabágica ambiental. Há evidência que os dois mecanismos são responsáveis pela síndrome. Extenso inquérito do Ontário Perinatal Mortality Study encontrou inter-relação significativa da morte súbita infantil nas crianças cujas mães fumaram durante a gravidez. Essa síndrome ocorreu em 60% dos casos ⁽⁷¹⁷⁾. Estudo comparativo de famílias com mães que fumaram durante a gestação e/ou depois do parto revelou ocorrência de morte súbita infantil 61% a mais em comparação com as famílias com mães abstemias ⁽⁹³⁾. Na Suécia, uma pesquisa encontrou a evidência de 30/100 mil da síndrome da morte súbita infantil, quando a mãe era tabagista, contra 19/100 mil, quando ela jamais havia fumado ⁽⁵⁶⁵⁾. O Kaiser Foundation Health Plan efetuou estudo prospectivo englobando mais de 19 mil neonatos, constatando forte associação da síndrome da morte súbita infantil com o tabagismo materno. Nos casos de mães fumantes durante a gestação, a incidência foi de 70,6% contra 35,3% quando as mães nunca fumaram ⁽⁵⁹¹⁾. Outros estudos, inclusive o Colaborative Perinatal Project, chegaram a constatações semelhantes ^(93, 565, 860, 939).

Está comprovado que, fumando durante a gravidez, há auto-risco de ocorrer no conceito defeitos congênitos, tais como lábio leporino, fenda palatina, permanência do buraco de botal, sindactilia e outros. Todavia, não há certeza se a nicotina participa desses processos. Contudo, sabe-se que ela é responsável pelo estrabismo, por desenvolvimento anormal do nervo motor ocular externo ⁽³⁹⁶⁾.

A referida ação da nicotina, falta de oxigênio e vaso-constricção, ocorre no feto, provocando a mencionada obstaculização da função dos centros nervosos, com reflexo no desenvolvimento mental da criança. Não obstante algumas dúvidas levantadas sobre essa vinculação ⁽²⁴⁸⁾, estudos de diversos centros do desenvolvimento da infância, notadamente do British National Child Development Study (Londres), consignaram em crianças de 10 e 11 anos atrasos equivalentes há 1 ano ou mais na habilidade geral, compreensão da leitura e matemática. Os graus desses atrasos mentais estão associados à quantidade de cigarros fumados por dia pela mãe durante a gestação. Outros estudos consignaram prejuízos no desenvolvimento intelectual e distúrbios neurológicos em crianças de 6 a 12 anos quando suas mães fumaram no período da gravidez ^(144, 247, 248, 249, 710, 1037). Estudando crianças, cujas mães fumaram durante a gestação, a Escola de Medicina de Harvard estabeleceu um quadro designado pela sigla TDAH, que corresponde ao transtorno e defeito da atenção associada a hiperatividade anormal ⁽¹⁰³⁸⁾.

A nicotina também é eliminada pelo leite materno. Quando a mãe fuma em torno de 7 cigarros em duas horas, os níveis de nicotina no leite chegam até 0,6mg por litro ^(278, 409). As concentrações de nicotina e cotinina na urina do bebê são menores quando se fuma no ambiente familiar do que quando a lactante é tabagista, embora ela se abstenha a fumar durante as mamadas e perto do filho ⁽¹⁰⁶³⁾. A nicotina no leite materno intoxica o lactente. Acidentes se descrevem de vômitos, diarreia e taquicardia nos casos em que a mãe fuma 20 cigarros por dia ⁽¹⁰⁶³⁾. Caso grave registrou-se com mãe fumando 40 cigarros/dia; após a mamada, o bebê teve intoxicação nicotínica grave, aguda, com apnéia, cianose e hipotonia generalizada ⁽⁷⁵⁵⁾.

20.8 – NICOTINA E CÂNCER DA MAMA

Devido a ação antiestrogênica da nicotina, as primeiras pesquisas não mostraram que o tabaco é agente significativo do câncer de mama. Vigorou em consequência, por certo tempo, o conceito de que o tabagismo não possui vínculo com essa neoplasia ou que até protege contra ela. Uma revisão dos principais estudos mostra que alguns reconheceram certa associação, porém fraca, do tabagismo com o câncer da mama ^(140, 129, 731, 832, 882), outros não encontraram qualquer vínculo ^(132, 262, 283, 604, 853, 1007) e há até os que acharam que o tabaco protege contra esse mal ^(706, 1011).

Pesquisas ulteriores constataram, afinal, que o efeito favorável da nicotina, diminuindo os estrógenos e, assim, dificultando o desenvolvimento do câncer da mama, é suplantado pelo elevado potencial das dezenas de substâncias oncogênicas do tabaco, as quais absorvidas por longo tempo, anulam aquele efeito favorável e elevam a

incidência desse câncer nas mulheres tabagistas. Na atualidade, sabe-se, portanto, que a incidência do câncer da mama aumenta significativamente nas mulheres que fumam durante muitos anos.

Pela complexidade do assunto, impõe-se análise mais circunstanciada abordando seus diversos ângulos.

A nicotina provoca decréscimo dos principais estrógenos, baixando até 30% na fase lútea do ciclo menstrual; isso é devido ao efeito da nicotina de aumentar o metabolismo estrogênico no fígado. Por isso, nas mulheres fumantes, há diminuição das concentrações séricas de estrogênicos, cujos níveis são tanto mais baixos quanto maior o número de cigarros fumados. Nas mulheres tabagistas, eleva-se no plasma 2-hidroxição-estradiol, refletindo a interferência da nicotina no metabolismo dos estrogênicos (capítulo 20.2) ^(66, 220, 505, 630, 660, 1020). Um dos caminhos pelos quais a nicotina diminui os níveis de estradiol circulante é induzindo o gene CYP1A2 ⁽⁶³⁸⁾, o qual, como mencionado no capítulo 6.1, é implicado no consumo do tabaco.

O câncer da mama é “alimentado” pelos estrógenos. Baixando seu nível por efeito da nicotina, o risco baixa e chega a ser reduzido em até 20% segundo alguns registros ^(638, 639).

Lembremos, contudo, que a nicotina está embutida no tabaco e que neste existem, em geral, 60 a 70 substâncias com poder cancerígeno. Estão bem identificados 15 hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), dos quais os mais conhecidos são o benzopireno e o benzoantraceno, e 34 aminas aromáticas (AR) e nitrosaminas (NTA), sendo destas últimas, quatro específicas do tabaco, das quais a de maior potencial cancerígeno é a metil-nitrosamina piridil butanona (NNK2) mencionadas no capítulo 10. Existem ainda outros oncogênicos como Cádmio, Níquel, Arsênico e Polônio 210 radioativo ^(451, 453, 741, 842, 1055).

Por ação de enzimas orgânicas, os HAP e as AR e NTA decompõe-se nos chamados epóxidos, que são metabolitos com maior potencial cancerígeno. O fumo ativa os macrófagos que liberam a enzima aril-hidroxilase-hidrocarboneto, que é uma das que cooperam na formação dos referidos epóxidos. Indivíduos com determinada característica genética podem produzi-la em maior quantidade, aumentando o risco do desenvolvimento de câncer. Os epóxidos têm maior capacidade de realizar ligações covalentes com o ácido desoxirribonucléico, denominadas “adducts” em língua inglesa. Os “adutos” se fazem com as bases purínicas e piremínicas do DNA. As alterações deste pelos adutos são precursores do processo oncogênico porque modificam a expressão, a estrutura e o número dos oncogenes e protooncogenes ^(11, 464, 620, 771, 836, 1036).

Nas mulheres tabagistas, os adutos, além de se instalarem em vários órgãos, são encontrados no tecido da mama ⁽⁷⁴⁹⁾.

A nicotina, a cotinina e as substâncias mutagênicas eliminam-se pelo muco-fluído da mama e aí estão em maior proporção que no plasma sanguíneo ^(767, 769).

Mulheres tabagistas, assim como homens, absorvem durante anos esse complexo de substâncias oncogênicas, elevando o risco de desenvolver câncer do pulmão e todos os outros tipos de câncer, mais o câncer da mama e do colo do útero.

O risco de desenvolver câncer da mama depende do tempo mais longo de tabagismo, porém, sofre interferência de fatores genéticos. Mulheres fumantes de fenótipo CYP1A2 metabolizam mais rapidamente no fígado os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas e nitrosaminas, inclusive as específicas, através o sistema citocromo P450, e sofrem risco mais elevado de contrair câncer da mama. Ao contrário, as de fenótipo com alelo heterozigótico de CYP1A2 têm menor risco de desenvolver esse câncer ^(7, 11). O alelo CYP1A1 homozigótico do gene CYP2A6, quando integrado na produção de estrógeno, aumenta o risco de câncer da mama ^(66-A). Outro aspecto genético é a capacidade de acetilar a N-acetiltransferase 1 e 2. As acetiladoras lentas, quando fumam, são mais suscetíveis de sofrer câncer da mama que as acetiladoras rápidas ^(9, 10, 669, 1014). Em geral, metade das mulheres são acetiladoras lentas ⁽¹⁰⁾. Na Europa, a prevalência de acetiladoras lentas é ainda maior ⁽¹⁰¹⁴⁾. Há outra importante interferência genética: mulheres com mutações nos genes BRCA1 e BRCA 2, que têm risco muito elevado de desenvolver câncer de mama. Mulheres com essas mutações têm muito maior predisposição para o câncer da mama quando são tabagistas. Mutações desses dois genes ocorrem com muita freqüência nas judias askenases ^(250, 943, 961).

Verificou-se que mulheres que trabalham à noite, permanecendo em recintos iluminados, têm risco aumentado de câncer da mama. A razão é que a luz impede a elaboração de melatonina pela glândula pineal. Este hormônio, como a nicotina, baixa os níveis dos estrógenos no organismo, dificultando o desenvolvimento do câncer da mama, e só é produzido no escuro. Vários estudos constataram esse risco e um deles estudou o assunto em cerca de 80 mil enfermeiras, que trabalham à noite. A incidência de câncer da mama foi significativamente muito maior em comparação com mulheres que não trabalham à noite ⁽¹⁴⁷⁾.

Constata-se que as mulheres tabagistas, submetidas à mastectomia por câncer, têm muito mais complicações pós-operatórias na reconstrução da mama, das quais as mais freqüentes são a necrose do retalho músculo cutâneo e a demora da cicatrização. A necrose do retalho músculo cutâneo, em um estudo, ocorreu em 7,7% das mulheres fumantes, 2,6% nas ex-fumantes e 2,6% nas que nunca fumaram. No total, complicações várias ocorreram em 39,4% das tabagistas, 25,9% nas ex-tabagistas e 20% nas abstemias. A decisão tomada foi de só operar as mulheres fumantes que deixam de fumar pelo menos um mês antes da cirurgia ⁽⁷²⁷⁾.

Os dados fisiopatológicos focalizam que o tabaco, em relação ao câncer da mama, tem duas facetas: uma da associação inversa da nicotina com essa neoplasia e outra da vinculação positiva pelo potencial cancerígeno de dezenas de substâncias, especialmente as dos grupos dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas e nitrosaminas.

O risco de câncer da mama depende do grau e tempo de tabagismo ativo ou passivo e de fatores constitucionais. Isso explica as diferenças de resultados das investigações mencionadas no início. Da análise bibliográfica ^(607, 706, 730, 1011), resulta um dado paradoxal: os estudos de mulheres fumantes passivas são concordantes quanto ao seu maior risco de câncer da mama e os estudos de mulheres tabagistas regulares são de resultados discrepantes. Esta aparente contradição, decorre de falha metodológica,

por comparar as mulheres fumantes ativas com não-fumantes, englobando nestas últimas as fumantes passivas e as não expostas à poluição tabágica ambiental. Como as fumantes passivas têm risco significativo de câncer da mama, incluindo-as entre as não-fumantes, reduz-se o excesso de risco de câncer da mama nas fumantes que é diminuído e pode até desaparecer.

Há consenso que mulheres vivendo expostas à poluição tabágica ambiental (fumantes passivas) sofrem risco significativo de câncer da mama. Portanto, englobá-las com as demais mulheres não fumantes gera sério erro estatístico, que falseia os resultados quanto ao real risco de câncer da mama nas mulheres fumantes ^(460, 463, 669, 729, 921, 1036).

Nessa linha, na Universidade de Ciências da Saúde de Portland, Oregon, efetuou exaustiva análise dos documentos epidemiológicos sobre câncer da mama ⁽⁴⁶⁰⁾. Constatou-se que em 51 países com alta mortalidade por câncer do pulmão nos homens, há também elevada mortalidade nas mulheres por câncer de mama, havendo a mesma concordância onde são baixas as referidas taxas dessas duas neoplasias. Em 23 países, com coeficientes confiáveis do obituário nos anos de 1954, 1964 e 1974, há relação constante entre câncer da mama nas mulheres e do pulmão nos homens. Em 20 países, com dados seguros sobre consumo de cigarros em 1950, há clara relação com os óbitos por câncer da mama em 1957; como em muitos desses países só pequena fração das mulheres fuma, deduziu-se que o risco desse tumor esteve estreitamente ligado com o tabagismo masculino, tendo havido nas cancerosas, em média, 20 anos de exposição à poluição tabágica. Essa mesma correlação, entre esses dois cânceres, nos dois sexos, é encontrada em 80 populações dos cinco continentes. Concluiu-se pela imprescindível necessidade de se apurar, nos casos de câncer de mama, as condições pregressas de fumantes passivas.

Estudo da Divisão de Epidemiologia Clínica da Universidade Cantonal de Genebra apurou risco relativo de 3,1 de câncer da mama nas mulheres não-fumantes convivendo com maridos tabagistas, durante 25 a 50 anos, em comparação com as que tinham marido abstêmio. A exposição diária de uma a duas horas à poluição tabágica ambiental, no domicílio ou locais de lazer, revelou o risco relativo 2,3 de câncer da mama ⁽⁶⁶⁹⁾. Nessa pesquisa, avaliaram-se outros fatores, como dieta relativa a 70 alimentos e consumo de álcool, constatando-se como único responsável a condição de fumante passiva ⁽⁶⁷⁰⁾. A Escola de Saúde Pública da Universidade de Boston constatou que mulheres fumantes passivas, em confronto com as que nunca conviveram em ambientes com fumantes, tiveram maior incidência de câncer da mama, sendo a média geral de odds ratio 2,0. Dividiram-se as fumantes passivas em três grupos: as que iniciaram a exposição à poluição tabágica ambiental antes dos 12 anos de idade, entre os 12 e 20 e depois de 21 anos: o risco relativo de câncer da mama foi, respectivamente, 4,5, 2,5 e em torno de 1,0. Portanto, no último grupo, a poluição tabágica não teve efeito significativo. Nos três grupos, a incidência do câncer foi a partir dos 40 anos de idade ⁽⁵⁷⁴⁾.

Quanto à incidência do câncer da mama em mulheres tabagistas, efetuaram-se, nos últimos tempos, pesquisas com metodologia mais adequada e rigorosa que

confirmaram a associação de mulheres tabagistas com essa neoplasia. Dos fatores mais importantes que tornam o tabaco mais atuante para o desencadeamento do processo cancerígeno da mama, destacam-se sobretudo dois: a) idade mais jovem no início do tabagismo, fase em que o tecido da glândula mamária não está completamente desenvolvido e tem grande susceptibilidade aos mutagênicos do tabaco; e b) tempo prolongado de tabagismo. Quando a mulher começa a fumar a partir dos 20 anos, já está completada a histoarquitetura mamária, e o efeito antiestrogênico da nicotina se impõe, dificultando ou anulando o potencial oncogênico do fumo, porém, a ação da nicotina acaba sendo superada com a absorção prolongada das substâncias cancerígenas do tabaco; portanto, quanto mais tempo a mulher fuma, maior o risco de câncer da mama. Finalmente, é essencial e imprescindível na metodologia da pesquisa, que na avaliação dos resultados, ao comparar as mulheres fumantes com as não-fumantes, sejam eliminadas deste último grupo de controle todas as tabagistas passivas ^(574, 669). Com os requisitos mencionados, aumenta progressivamente a evidência da associação do tabagismo com o câncer da mama.

No Canadá, estudo de caso-controle de mais de mais de 1.800 mulheres evidenciou que essa relação depende do tempo que se fuma e de quanto mais cedo se começa a fumar. Verificou-se que o risco de contrair o câncer de mama aumenta muito quando a mulher inicia-se no tabagismo na adolescência ou quando, nessa idade, se expõe à poluição tabágica ambiental. Os dois fatores simultâneos agravam o risco. Nesses casos, a incidência do câncer inicia-se em geral a partir dos 40 anos ⁽⁷²⁹⁾.

O 2º Estudo de Prevenção de Câncer, realizado pela American Cancer Society, que abarcou 500 mil homens e 500 mil mulheres de 50 estados norte-americanos, foi de resultado categórico: a mortalidade por câncer de mama nas tabagistas, em cotejo com as abstêmias, acusou 1.26 a mais. Houve associação do risco com o número de cigarros fumados por dia e o tempo de tabagismo ⁽¹⁵⁰⁾.

Estudo efetuado no Hospital Distrital de Hjørring na Dinamarca reuniu mais de 3.200 mulheres; a prevalência dessa neoplasia nas mulheres que fumaram durante um a 30 anos foi de 3% a 6% e nas que fumaram a mais de 30 anos foi de 15%. A incidência ocorreu mais cedo nas fumantes, em torno dos 59 anos, que nas abstêmias, aos 67 anos ⁽⁷⁴⁾.

No estudo acima referido, de Genebra, sobre fumantes passivas, também se analisaram as fumantes ativas regulares, porém, somente as que se iniciaram no tabagismo na adolescência e do grupo controle de não-fumantes, retiraram-se as fumantes passivas. Assim, constatou-se que nas consumidoras de 1 a 9, 10 a 19 e 20 e mais cigarros por dia, o risco relativo de câncer da mama foi, respectivamente, de 2.2, 2.7 e 4.6. Este estudo constatou que mulheres que fumam mais de 30 anos têm os riscos mais elevados de câncer da mama e que a idade média do seu surgimento é 10 anos mais jovem que nas não-fumantes ⁽⁶⁶⁹⁾.

Dos estudos mais metódicos sobre a associação do tabagismo e câncer da mama, destaca-se um dos mais recentes da Universidade de Boston ⁽⁵⁷⁴⁾, do qual já citamos as investigações sobre fumantes passivas e sobre a fase do desenvolvimento do tecido da glândula mamária e sua susceptibilidade aos agentes cancerígenos do tabaco. O estudo global mostrou risco relativo de câncer da mama pouco acima nas fumantes regulares

em confronto com as não-fumantes. Porém, quando se analisou o tabagismo com mais particularidades, o risco relativo foi mais elevado e variou de acordo com diversas circunstâncias. Nas tabagistas, que iniciaram a fumar antes dos 12 anos de idade, a odd-ratio foi de 7.5, isto é, muito elevado. Nas que começaram a fumar antes da primeira gravidez, foi de 5.6 e, depois desta, caiu para 2.1. A diferença é notável. Em média, nas que começaram a fumar no início da puberdade, o surgimento do câncer da mama ocorreu 10 anos antes que nas abstinências. O presente estudo mostrou a grande variação do risco relativo da associação tabagismo e câncer da mama. Mostrou, também, que a relativa diferença dos resultados dos estudos realizados é devida ao fato de não terem se aprofundado na complexa problemática que implica a associação tabagismo e câncer da mama. Conforme certas circunstâncias, o risco relativo pode ser alto e, em outras, relativamente baixo. Porém, de qualquer forma, fica demonstrado que o tabagismo é fator significativo de risco do câncer da mama.

Do exposto, deduz-se que o tabagismo ativo e passivo são fatores significantes de risco de câncer da mama. Infere-se, também, que apesar do efeito antiestrogênico da nicotina, o tabaco tem poder oncogênico superior às taxas apuradas nos estudos iniciais. Considerando que entre os controles de mulheres não fumantes havia proporção apreciável desconhecida de fumantes passivas, portanto, sujeitas a elevado risco desse câncer, houve diminuição das diferenças das taxas dessa neoplasia, falseando os resultados. Por isso, nas pesquisas futuras, as fumantes passivas deverão ser retiradas dos controles não-fumantes. Também nos novos estudos, é imprescindível considerar as idades mais jovens do início do tabagismo e a duração deste, que deve ser de 30 anos, no mínimo. Com esses critérios, se poderá extrair o real fator de risco que o tabaco representa para o câncer da mama. Em suma, não restam dúvidas que o tabagismo na mulher é ponderável fator de risco de câncer da mama. A American Cancer Society recomenda às mulheres tabagistas submeterem-se periodicamente à mamografia, devendo ser consideradas grupo de alto risco ^(150, 463).

Repetindo, a condição favorável em relação à depressão estrogênica, decorrente da nicotina, é anulada pelo alto potencial oncogênico do tabaco. Logo, mulheres influenciadas pela propaganda enganosa da indústria tabaqueira devem abandonar a ilusão de que fumando têm menor risco de serem vitimadas pelo câncer da mama, porque a realidade científica prova o contrário irrefutavelmente.

21 – NICOTINA. POLUIÇÃO TABÁGICA AMBIENTAL

Nos recintos onde se fuma, a atmosfera polui-se com a nicotina e as demais substâncias tóxicas do tabaco. A fumaça expelida pelo tabagista após a tragada contém, em média, um sétimo das substâncias voláteis e particuladas do total inalado. Assim, a “corrente principal” participa da poluição tabágica ambiental. Porém, a colaboração mais importante para a poluição é o fumo que se evola da ponta do cigarro, que permanece acesa; é a chamada “corrente secundária”, contendo, praticamente, todas as substâncias do tabaco e, muitas, em maiores proporções que a corrente principal.

A corrente secundária é produzida durante 96% do tempo total do consumo de um cigarro. Esta contém, em comparação com a corrente principal, três vezes mais nicotina, três a oito vezes mais monóxido de carbono, 47 vezes mais amônia, quatro vezes mais benzopireno e 52 vezes mais dimetil nitrosamina piridil butanona, estes dois últimos, potentes cancerígenos ⁽¹⁴¹⁾.

Os elementos contidos na corrente secundária são particulados de menor diâmetro, penetrando mais facilmente nas vias respiratórias, facilitando sua chegada aos alvéolos. A nicotina está em maior proporção na fase gasosa, na qual é maior sua concentração na forma livre, causando, assim, maior e mais rápido impacto nos centros nervosos cerebrais.

A capacidade poluidora tabágica varia com o número e tempo de consumo de cigarros, charutos, cachimbos, as condições de aeração dos recintos, dimensões destes e o tempo que se permanece fumando ^(680, 683, 806, 1000).

21.1 – ASPECTOS GERAIS.

NICOTINA NOS FUMANTES PASSIVOS

Entre os biomarcadores para identificar e medir o grau da poluição tabágica e de exposição a esta, os principais são a nicotina e seu metabolito, a cotinina. Técnicas rigorosas para essa análise são a cromatografia líquida atmosférica e a espectrometria de massa ⁽⁹⁶⁾. Como mencionado no capítulo 3, a meia vida da nicotina é em torno de duas horas e a da cotinina chega a cerca de 40 horas, razão porque sua dosagem é praticamente mais vantajosa. Essas duas substâncias são dosadas na atmosfera ambiente e nas pessoas, através do sangue, da urina e da saliva ⁽¹⁰⁰⁰⁾. É comum encontrar-se nicotina nos cabelos dos fumantes passivos ⁽³⁹⁸⁾.

Alguns exemplos de níveis médios de nicotina e cotinina em miligramas por metro cúbico de ar (mg/m³) são: nos lobbies de hotéis, 11.2; escritórios, 21.1; locais de trabalho em geral, 20.4; aviões, 4.7; residências, 15; restaurantes, 70; e táxis, 40. Esses níveis são encontrados após quatro horas de exposição aos fumantes. Níveis muito mais elevados encontram-se em restaurantes e bares à noite e em boates e danceterias ^(229, 398, 403, 581, 582, 680, 1000).

Nos que se expõem à poluição tabágica ambiental, detecta-se nicotina e cotinina na urina ou no sangue em torno de 7ng/ml, tendo-se registrado até 90ng/ml em situações de alta poluição tabágica^(411, 465, 501, 866). Após uma manhã em recintos onde se fuma, os fumantes passivos podem ter concentrações de nicotina no sangue equivalentes aos fumantes de três a cinco cigarros^(131, 270). Estudo de fumantes passivos em Londres mostrou que mulheres não-fumantes, com maridos fumando 30 ou mais cigarros/dia, acusaram no plasma sanguíneo 1.99ng/ml de cotinina⁽⁵⁰⁰⁾. A correlação das taxas de concentração da cotinina na urina e o tempo de exposição à poluição tabágica é linear, tendo sido constatado nos expostos de uma hora e meia por semana e, no outro extremo, com 80 horas por semana, taxas crescentes, respectivamente, indo de 3ng/ml a 28ng/ml⁽⁶³⁴⁾ (quadro 12). Nas aeromoças não-fumantes, trabalhando nos aviões com assentos reservados à tabagistas, após oito horas de vôo, detectou-se nicotina no sangue e na urina, em concentrações iguais aos que fumam um a dois cigarros⁽¹⁰⁷¹⁾. A cotinina é o melhor e mais prático biomarcador para avaliar o grau de exposição à poluição tabágica ambiental, embora alguns alimentos vegetais contenham traços dessa substância, aliás, sem significação clínica, conforme é mencionado no capítulo 3.2.

Os poluentes do tabaco dispersam-se homogeneamente na atmosfera ambiente de tal forma que os não-fumantes, posicionados próximos ou distantes dos tabagistas, acabam inalando a mesma quantidade de nicotina e de monóxido de carbono, apresentando as mesmas taxas de nicotina e do carboxihemoglobina no sangue^(500, 512, 713). Nos aviões, essa homogeneização é mais rápida, porque há muitas renovações do ar por hora, sendo que 40% do ar retirado é reinjetado, devido ao alto custo da renovação completa. Nos aviões, a nicotina e outras substâncias do fumo do tabaco chegam mais fácil e rapidamente até aos alvéolos pulmonares, devido a mais baixa pressão atmosférica que na terra, ao ar mais seco e ionizado, rico em ozona, causando distúrbios. Nos passageiros, são agudos e transitórios (lacrimejamento, coriza, garganta irritada, tosse, dificuldade respiratória), e na tripulação, pela ação continuada da poluição tabágica os efeitos, são mais adversos, sobretudo para o sistema cardiocirculatório, devido a absorção continuada de nicotina e monóxido de carbono^(295, 509, 634, 804, 997). Data de 1983 a deliberação da Organização Mundial de Saúde, da Air Traffic Association (IATA) e da International Civil Aviation Organization (ICAO), propondo a proibição total de fumar nos aviões. Esse objetivo foi alcançado com contínuas recomendações: na atualidade praticamente todas as companhias aéreas proíbem fumar nos aviões⁽¹⁰⁷¹⁾.

A separação de fumantes dos não-fumantes, em qualquer recinto, só tem efeito psicológico, porque cientificamente nada vale, mesmo com os sistemas de renovação do ar⁽⁷¹³⁾. Todas as tentativas de livrar a atmosfera ambiental da poluição nicotínica, nos prédios onde haja recintos com fumantes, são infrutíferas. Pouco adiantam as renovações mecânicas da ventilação, processos de filtração e químicos. A única saída para se manter o ambiente isento da poluição tabágica é o “nível zero”, isto é, abolição completa do consumo de tabaco^(199, 683, 806, 1049). Por isso, há tendência de abolir os chamados fumódromos localizados em sala reservada para se fumar. O ar poluído pelos componentes do tabaco passa pelos corredores para as outras dependências. O certo é localizar os fumódromos fora do prédio, em lugar relativamente distante.

21.2 – NICOTINA NA GESTANTE

FUMANTE PASSIVA

Mulheres gestantes não fumantes, expostas à poluição tabágica ambiental nos domicílios e/ou locais de trabalho, têm nicotina e cotinina no sangue, no líquido amniótico e no cordão umbilical ⁽²²⁾. O feto recebe nicotina e seu metabolito, configurando o fumante passivo de segunda linha. Vários países têm leis obrigando os empregadores a manter recintos sem fumantes para trabalhadoras gestantes.

21.3 – NICOTINA E MORBI-LETALIDADE

CARDIOCIRCULATÓRIA

NOS FUMANTES PASSIVOS

Os fumantes passivos, como citado no início deste capítulo, conforme a idade, sofrem riscos significantes de contrair diversas doenças. Nos adultos, a poluição tabágica ambiental é fator primeiro A de câncer do pulmão ⁽¹⁰⁰⁰⁾. Em relação ao tema que nos ocupa, a nicotina é agente de maior risco de doenças cardiocirculatórias, como ventilado no capítulo 11. Pela ecocardiografia Doppler, identificam-se, em jovens adultos fumantes-passivos, lesões do endotélio das coronárias e diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo ⁽⁷²⁶⁾. Esse angustiamiento da luz arterial, provocado pelas lesões do endotélio em fumantes passivos, em consequência da ação da nicotina, pode também ser verificado pela ultra-sonografia da artéria do braço, comprovando-se a diminuição do fluxo sanguíneo ⁽¹⁷⁴⁾. Nos fumantes passivos, registra-se acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) nas paredes das artérias, decorrente da ação da nicotina ^(820, 828, 999). Em resumo, a nicotina na poluição tabágica ambiental, associada ao monóxido de carbono, reduz o fluxo sanguíneo, diminuindo o aporte de oxigênio ao coração, provoca aumento e agregação das plaquetas e lesa o endotélio, criando ateromas nas paredes das artérias e reunindo elementos que aumentam o risco de morbi-letalidade por infarto do coração ^(327, 327A). Os fumantes passivos têm maior risco que os não expostos à poluição tabágica, diminuindo em até 22% o tempo de exercício para desencadear sintomas dolorosos externos ⁽³⁵⁾.

É farta a literatura dos efeitos da nicotina difundida no ar ambiente e sua ação sobre fumantes passivos, desencadeando o infarto do coração. Uma metanálise de 19 estudos importantes, evidenciadores do risco de infarto do coração nos fumantes passivos, apurou risco relativo de 1.30 na idade dos 65 anos. O mesmo risco relativo foi de 1.78 para as idades mais jovens. No total, conclui-se que indivíduos que nunca fumaram e convivem com tabagistas têm risco aumentado de 30% de morrer de infarto do coração ^(578, 608). Análise de nove estudos epidemiológicos, nos Estados Unidos, registrou um total de aproximadamente 35 mil a 40 mil óbitos anuais por infarto do miocárdio, atribuídos a fumantes passivos ⁽⁹³⁸⁾.

Considerando que dos cônjuges é mais comum que o marido seja o tabagista, resulta que, geralmente, nos casais há maior número de mulheres fumantes passivas. Um estudo de 20 anos na Geórgia, Estados Unidos, apurou nas mulheres fumantes passivas o risco relativo de 1.59 de mortalidade por doença cardiovascular ⁽⁵³¹⁾. Outro estudo, da Divisão de Medicina Preventiva da Escola de Medicina de Harvard, Estados Unidos, abrangendo 32.046 mulheres de 35 a 61 anos de idade, que jamais fumaram, com maridos tabagistas, registrou risco relativo de 1.91 de doença coronariana ⁽⁵³¹⁾. Estudo de caso controle de mulheres chinesas que nunca fumaram, mas viviam com maridos tabagistas ou trabalhavam em locais com fumantes, consignou odds ratio de doença cardiovascular coronariana, respectivamente, 2.12 e 2.45 ⁽⁵⁶⁶⁾.

Na Escócia, em duas comunidades, estudou-se por 10 anos a população exposta à poluição tabágica ambiental; a mortalidade por infarto do miocárdio foi de 128/100 mil, sendo de 101 as taxas dos não expostos à referida poluição ⁽⁴⁵⁵⁾. Nos Estados Unidos, a Associação Americana do Coração estima que os fumantes passivos concorrem com 53 mil óbitos por ano devidos ao infarto do coração ⁽⁹⁵³⁾. Meta análise de 18 estudos epidemiológicos de vários países apurou que a mortalidade por infarto do coração nos expostos à poluição tabágica ambiental foi de 17% a 32% a mais que nos não expostos ⁽⁴¹⁴⁾. O risco é tanto na exposição nos locais de trabalho, como nos domicílios, variando de acordo com o grau e o tempo de exposição.

21.4 – NICOTINA, POLUIÇÃO TABÁGICA E CÂNCER DO PULMÃO

A exposição à poluição tabágica ambiental constitui sério problema de saúde pública. Os fumantes passivos, além dos riscos apontados à sua saúde, sofrem outros decorrentes das substâncias tóxicas do tabaco, carregadas pela nicotina. Entre elas destacam-se dezenas de cancerígenos. Para estes, a nicotina concorre diretamente por ser fonte de nitrosaminas, das quais a NNK2, potente oncogênico, existe em altas concentrações na corrente secundária (capítulo 11) ⁽²³⁶⁾.

Está bem estabelecido o risco significativo de câncer do pulmão nos fumantes passivos. Um dos estudos pioneiros é do Instituto de Pesquisas do Centro Nacional de Câncer do Japão, com mais de 100 mil mulheres, que mostrou nas mulheres não-fumantes com maridos tabagistas incidência do câncer em dobro a mais que nas esposas de não-tabagistas ⁽⁴⁴²⁾. Inquérito da American Cancer Society, em mais de um milhão de homens e mulheres, apurou nos fumantes passivos a incidência de 2.11 a mais que nos não expostos à poluição tabágica ⁽⁶⁹¹⁾. A Universidade de Yale, Estados Unidos, investigando 10 milhões de pessoas, assinalou o dobro da incidência do câncer do pulmão nos que foram expostos à poluição tabágica durante a infância e adolescência, em confronto com os que não estiverem expostos ⁽⁴⁹³⁾. A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos considera a poluição tabágica ambiental fator A de câncer do pulmão. Estima que o risco dessa neoplasia é 35% maior nos fumantes passivos que nos não-expostos,

e que, devido à poluição tabágica ambiental, ocorrem três mil óbitos por câncer do pulmão, anualmente ⁽¹⁰⁰⁰⁾. A International Agency for Research on Cancer (IARC), vinculada à Organização Mundial de Saúde, executou estudo durante 10 anos, em 12 centros de sete países da Europa, e apurou que mulheres jamais fumantes, expostas à poluição tabágica ambiental no domicílio ou local de trabalho, acusaram mortalidade por câncer do pulmão, respectivamente, 16% e 17% a mais, que as não expostas ⁽¹¹⁰⁾. Muitas outras pesquisas nessa linha acusam resultados convergentes ^(39, 814, 815, 972, 977, 991, 1000). No capítulo 20.8 abordou-se o risco significativo de câncer da mama nas mulheres fumantes passivas. Nestas, há também risco comprovado de maior incidência do câncer do colo do útero ^(138, 919).

21.5 – NICOTINA E POLUIÇÃO TABÁGICA.

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS.

CAPACIDADE FUNCIONAL PULMONAR

Crianças que convivem com familiares tabagistas, especialmente os genitores, são fumantes passivas que sofrem diversos danos. O problema agrava-se quando a mãe é tabagista, pela sua mais estreita convivência com a criança. Esta, inalando nicotina, pode sofrer injúrias nos centros nervosos respiratórios, propiciando episódios de apnéia, que podem ser sufocantes quando está dormindo. Este evento explica a chamada “síndrome da morte súbita infantil” ^(93, 595). Pelo mesmo motivo, essa pode ocorrer quando a mãe fumou durante a gestação (capítulo 20). A inalação de nicotina é frequente pelas crianças que convivem com fumantes. Esse aspecto está exposto no capítulo 21.6.

Crianças fumantes passivas sofrem risco de infecções respiratórias baixas: bronquiolite, bronquite catarral, pneumonia, broncopneumonia. São freqüentes intensificações de acessos de asma. Das infecções respiratórias altas, destacam-se amigdalite, sinusite e otite média. Esses episódios respiratórios explicam o maior número de hospitalizações de crianças fumantes passivas, em comparação com os que vivem em ambientes sem fumantes. Nas crianças expostas à poluição tabágica ambiental ocorrem prejuízos da função pulmonar com freqüência significativa superior, em confronto com as não expostas ^(198, 405, 408, 462).

Estudo realizado na Faculdade de Ciências Médicas da PUC de São Paulo, abrangendo mais de 20 mil crianças de áreas rurais de Sorocaba e de bairros periféricos do município de São Paulo, registradas em ambulatórios hospitalares, apurou a seguinte incidência de infecções respiratórias baixas: crianças de zero a um ano de idade, 18% nas que em seus domicílios não se fumava; com um fumante na casa, 28%; com dois fumantes, 41%; com mais fumantes, 50%; quando o pai era tabagista, 20%; com a mãe tabagista, 37%; ambos tabagistas, 49%. Nas crianças com um a cinco anos de idade também houve essa relação progressiva, porém, em menor proporção, porque elas passam menor tempo em seus domicílios ^(838, 841, 850).

Adultos, fumantes passivos durante 15 a 20 anos, têm risco maior de efeitos restritivos das pequenas vias aéreas, prejudicando a função pulmonar, a qual, mesmo em condições subclínicas, é detectada pelas provas funcionais respiratórias ^(465, 588). Das análises mais abrangentes da literatura comprovando o referido efeito deletério da poluição tabágica ambiental sobre as vias aéreas respiratórias, destacam-se as publicadas pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos ⁽⁹⁹¹⁾ e pela Agência de Proteção Ambiental ⁽¹⁰⁰⁰⁾, ambos dos Estados Unidos. Estudo da Universidade de San Diego, Estados Unidos, observou mais de 2 mil adultos que jamais fumaram e sem fumantes nos seus domicílios, mas que trabalharam por cerca de 20 anos em locais com tabagistas. Foram avaliados o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e o fluxo expiratório forçado (FEF25-75%). Os valores encontrados, cotejados com os de tabagistas, revelaram redução significativa em relação aos valores previstos. A redução encontrada foi igual a dos fumantes de até 10 cigarros por dia ⁽¹⁰⁴³⁾. Amplo inquérito de cerca de oito mil mulheres de sete cidades da França, com tipo semelhante de poluição atmosférica, revelou que as não fumantes casadas com tabagistas, em média, há 15 anos, tinham valores funcionais respiratórios reduzidos significativamente, em comparação com os das mulheres não expostas à poluição tabágica em seus domicílios. As diferenças funcionais registradas não tiveram qualquer relação com as condições econômico-sociais ⁽⁵³⁰⁾.

21.6 – POLUIÇÃO TABÁGICA AMBIENTAL.

PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA MUNDIAL

Em suma, a poluição tabágica ambiental é nociva à saúde. É problema de ampla dimensão. Grande parcela de não-fumantes da população mundial, estimada em dois bilhões (capítulo 2), um terço da humanidade, inala nicotina em casa, nos recintos de trabalho, de lazer, em restaurantes e tantos outros locais. Nos Estados Unidos, efetuaram-se pesquisas de 1988 a 1991, abarcando 16.918 pessoas de 4 anos até a idade adulta, orientada pelo “Third National Health and Nutrition Examination Survey” NHANES III ⁽²²⁰⁾. Constatou-se que 43% das crianças até 11 anos e 37% dos adultos viviam expostos à poluição tabágica ambiental e acusavam nicotina-cotina no sangue. Ainda mais, detectou-se cotinina em 87,9% da população geral. A média da concentração no soro sanguíneo nos indivíduos de 18 a 30 anos foi de 2ng/ml. A presença de nicotina, em média, foi 45,9%, nos homens, e 32,9%, nas mulheres. Outro estudo nesse país, intitulado “CARDIA”, encontrou níveis mais altos de cotinina nos negros, tanto crianças como adultos ^(743, 1019). No capítulo 6, mencionou-se que a raça negra metaboliza a cotinina mais lentamente. Esse fato foi também caracterizado nos caucasianos ⁽⁸⁷⁾. O estudo NHANES III indica que na população norte-americana de 4 anos para cima, 91,7% tem cotinina em quantidade detectável no soro ⁽²²⁰⁾. Na Escócia, o “Scottish Health Study”, em 4.135 pessoas de 40 a 59 anos, encontrou concentração média de cotinina no soro de 0.5ng/ml, sendo a mais elevada 1.9ng/ml ⁽⁹⁷³⁾.

Estima-se, no mundo, em torno de 700 milhões de crianças vivendo em ambientes poluídos pelo tabaco ⁽⁷¹⁹⁾. Nos Estados Unidos, 53% a 76% das crianças convivem, pelo menos, com um fumante em casa ^(13, 692). Dados apurados em 2001 registraram os seguintes percentuais de crianças fumantes passivas: Havana, 69%; Buenos Aires, 68%; Montevideu, 65%; Santiago, 61%; Polônia, 67%; Federação Russa, 55%; China, 53%; e México, 45,5% ⁽⁶¹⁶⁾.

Entre nós, inquérito efetuado pelo Programa Nacional de Controle do Tabagismo, em 1989, abrangendo 72 mil crianças e adolescentes, de sete a 17 anos de idade, de 21 estados, apurou que metade, 49,5%, tinha, em média, 1.7 fumantes em seu domicílio ⁽²¹⁵⁾. Extrapolando esse dado para a população geral, estima-se que há, no Brasil, cerca de 20 milhões de crianças com até 15 anos convivendo com a poluição tabágica ambiental.

Crianças convivendo com seus genitores e/ou outros familiares tabagistas, têm nicotina e cotinina no seu sangue e urina. Quando se fuma em um domicílio, por horas à noite, em lactentes dormindo em quarto distante, com coletor de urina, encontra-se nicotina nesta. Nicotina é detectada no cabelo de crianças em casa em que há tabagistas ou quando a mãe que as amamenta é fumante ^(261, 376, 398, 606, 711, 832).

Essas crianças, com genitores fumantes, são expostas por anos à poluição ambiental, inalam nicotina continuamente, podem com facilidade tornarem-se nicotino-dependentes e, portanto, com maior compulsão se iniciarem no tabagismo na adolescência. É possível que os centros nervosos cerebrais nicotínicos dessas crianças adquiram maior afinidade a essa droga. Pesquisas nessa linha efetuam-se em vários centros ⁽¹³⁾. Invoca-se a possibilidade de estabelecimento de circuito cerebral específico que seria preparado para a nicotina. Sobre esse assunto, desenvolve-se, entre nós, uma pesquisa a fim de esclarecer esse complexo problema ⁽³⁰⁹⁾. O problema das crianças fumantes passivos é amplo, pois, conforme citado, estima-se que existem no mundo 700 milhões convivendo com a poluição tabágica ambiental ⁽⁷¹⁹⁾.

Do exposto, infere-se que a exposição à nicotina e demais tóxicos do tabaco, nos conviventes com tabagistas, constitui grave problema de saúde pública mundial conduzido pela epidemia tabágica. A Organização Mundial de Saúde considera que a poluição nicotínica representa 80% de todas as fontes poluidoras ^(411, 607, 1067) e que as pessoas passam, em geral, mais de 80% de seu tempo respirando ar poluído pela nicotina através a fumaça do tabaco ^(816, 1049).

Na vida urbana não há como fugir da poluição tabágica. A análise dos mais diversos locais e recintos mostra que a maior fonte de particulados dos poluentes provêm da combustão do tabaco. O fato da nicotina e cotinina estarem presentes na urina da imensa maioria dos não-fumantes nas cidades, reflete quanto esses poluentes são comuns na vida cotidiana ^(411, 791).

É impressionante que a poluição atmosférica pela nicotina ocorra inclusive ao ar livre. Guardas em praças de grandes cidades, além da poluição do monóxido de carbono oriundo dos automóveis, têm com frequência nicotina na urina, mesmo sem fumar, como verificado em Londres e Nova York. Em Moscou, no início dos anos 80, proibiu-se fumar na Praça Vermelha, porque diariamente ali se aglomeram

dezenas de milhares de pessoas aguardando a vez de visitar Lenine embalsamado. Devido à configuração da praça, o ar circula com dificuldade. Medições constataram nicotina no ar, proveniente do enorme número de fumantes postados nas filas de espera durante horas.

Levantamento feito pela Organização Mundial de Saúde em 196 países constata que 118 (60%) têm leis abolindo e/ou restringindo fumar em locais públicos oficiais e/ou privados ^(1086A).

Desde as primeiras reuniões da Convenção Quadro de Controle do Tabaco, patrocinada pela Organização Mundial de Saúde, com a adesão de 192 países e cerca de 200 ONGs, tratou-se da proteção contra a poluição tabágica. O artigo 4º dispõe: “Todos deverão estar informados das conseqüências sanitárias e da capacidade de causar dependência e do perigo imposto pelo consumo do tabaco e pela exposição à fumaça gerada pelo tabaco, e deverão ser criadas e implementadas medidas legislativas, executivas, administrativas e outras necessárias à proteção de todas as pessoas dos efeitos da exposição à fumaça do tabaco” ⁽²⁰⁷⁾. O artigo 8º dispõe: “as evidências científicas têm inequivocamente estabelecido que a exposição à fumaça do tabaco gera mortes, doenças, incapacidade e, portanto, impõe-se adoção de medidas efetivas de caráter legislativo, executivo e administrativo e outras medidas oferecendo adequada proteção à exposição da fumaça do tabaco em ambientes de trabalho, fechado, transportes públicos, locais públicos de trabalho e, quando apropriado, outras áreas públicas” ⁽²⁰⁷⁾.

No Brasil, a lei federal 9294, de 15 de julho de 1996, estabelece no Artigo 2º: “É proibido o uso de cigarros, cigarrilhas, charutos e cachimbos ou qualquer outro produto fumígeno, derivado ou não de tabaco, em recinto coletivo privado ou público, salvo em áreas destinadas exclusivamente a esse fim, devidamente isoladas e com arejamento conveniente”. O Decreto 2018, de 1º de outubro de 1996, da Presidência e a lei federal 10.167, de 27 de dezembro de 2000, têm artigos dispondo no mesmo sentido.

Pelo exposto, infere-se que a polêmica, há tempos alimentada, sobre os direitos dos fumantes, “perdeu o sentido”, face aos atuais conhecimentos científicos de que a poluição tabágica do ar ambiente é tóxica e mortal.

O fumante não tem o direito de poluir o ar prejudicando a saúde dos outros. Empresas que poluem o ar são punidas e até fechadas, pelos prejuízos que acusam à saúde da comunidade.

Face aos atuais conhecimentos, o fumante pode fumar quanto quer, mas não onde quer. Este tem o direito de dispor sua vida como entender, mas não tem o direito de poluir o ar dos recintos com a nicotina e os tóxicos da fumaça do tabaco, prejudicando a saúde dos que com ele convivem.

21.7 – POLUIÇÃO TABÁGICA AMBIENTAL E INDÚSTRIA TABAQUEIRA

Não obstante a farta comprovação dos malefícios provocados pela poluição tabágica ambiental da nicotina e todo o cortejo de substâncias tóxicas do tabaco, a indústria tabaqueira vem permanentemente contestando essa verdade científica, embora, internamente, ela conheça esses danos, conforme veio à tona pelos documentos secretos tornados públicos ^(231, 593, 594).

A indústria tabaqueira, prevendo que disseminação de leis de proteção à população proibindo fumar em locais públicos, provocará acentuada queda do consumo do tabaco, vem se empenhando em contra-atacar as medidas governamentais de combate ao tabagismo, criando no grande público a descrença de que a poluição tabágica ambiental seja maléfica à saúde.

Em 1977, sete das maiores companhias tabaqueiras mundiais, British American Tobacco (a Souza Cruz é subsidiária desta), Phillip Morris, R.J. Reynolds, Rothmans, UK Tobacco, Gallaher e Imperial, reuniram-se no Castelo Shockerwick House, na Inglaterra, e deliberaram instituir a “Operação Berkshire”. Nessa e em outras reuniões foram criadas a ICOSI (International Council on Smoking Issue) e a INFOTAB (International Tobacco Information Center), nas quais elaboram-se milhares de documentos contendo uma rede de estratégias diversificadas. Os objetivos principais da Operação Berkshire, notadamente através a INFOTAB, como mostram os documentos secretos que se tornaram públicos, é de uma estratégia organizada para minar as políticas e programas de controle do tabagismo, desacreditando os órgãos responsáveis pelas ações anti-tabágicas. Desenvolvem-se alianças com setores sociais, com jornalistas de prestígio na mídia, com líderes influentes nos Congressos Nacionais e com altos funcionários governamentais, com o objetivo de obstaculizar a promulgação de leis de proibição da propaganda de cigarros e de restrição de fumar em locais públicos. Paralelamente, são aliciados técnicos, cientistas e articulistas, com a função de questionar e criar dúvidas sobre a validade dos dados científicos demonstradores dos malefícios do tabaco ao fumante e dos perigos à saúde pública da poluição tabágica ambiental.

Como exemplo de cientistas envolvidos e vinculados com a indústria de tabaco para desacreditar os dados da sua nocividade, basta citar o de um professor da Universidade de Perugia na Itália, e da Universidade de Gotemburgo, na Alemanha ^(24, 233, 301, 485).

Em 1980, o escritório de advocacia e jurisprudência Covington and Burling, a serviço da indústria de cigarros, desenvolveu o “Projeto Whitecot” para agir na Europa e no continente sul-americano, ajudando a produzir artigos, estimulando controvérsias e questionando as observações e dados científicos sobre a nocividade à saúde da poluição tabágica ambiental ^(97, 301, 716). Nos últimos tempos, surgiram artigos pondo em dúvida e até negando os efeitos maléficos que sofrem os fumantes passivos, cujos autores são financiados pela indústria tabaqueira. Várias revistas científicas conceituadas recusaram publicá-los ⁽⁵⁴³⁾. Dos artigos que foram

publicados, efetuou-se análise de 106, concluindo que fumantes passivos não sofrem malefícios à sua saúde. Constatou-se que 84% eram de autores vinculados à indústria tabaqueira ^(62, 63, 202). Um desses técnicos, a serviço da referida indústria, admitiu receber pagamentos por trabalhos pondo em dúvida a ação nociva do tabagismo ⁽¹³⁴⁾. O Projeto Whitecot atuou intensamente de 1980 a 1990, quando tornou-se público, sofrendo então certa retração.

Outro exemplo edificante da interferência das companhias cigarreiras nas pesquisas sobre o risco da poluição tabágica ambiental, é a que sofreu a IARC (International Agency for Research on Câncer), da Organização Mundial de Saúde, efetuadas durante 10 anos em sete países europeus, concluindo cientificamente sobre o risco de câncer do pulmão a que se expõe os fumantes passivos, da qual demos informações no capítulo 21.4. No cômputo geral, em 10 anos de pesquisas, a IARC gastou quatro milhões de dólares. A Phillip Morris, para interferir nesse estudo, gastou dois milhões de dólares em um só ano ⁽¹⁷⁵⁾. Montaram-se várias estratégias para desacreditar esse estudo. Em 1993, a Phillip Morris tinha todas as informações do desenvolvimento da pesquisa através sua empresa SCR Associati, que tinha oferecido um técnico para cooperar com os trabalhos. Este, Giuseppe Lojacomio, tinha sido professor de economia da Universidade de Perugia. Por outro lado, durante a pesquisa, o Diretor Executivo da Center Indoor Air Research visitou os serviços da IARC, indicando um técnico para acompanhar os trabalhos e analisar os protocolos. Descobriu-se, afinal, que a aludida empresa havia sido fundada pela indústria tabaqueira ⁽⁷¹⁶⁾. Em 8 de março de 1998, antes da publicação oficial da IARC, o Sunday Telegraph de Londres publicou a primeira reportagem afirmando que “não ficou provado que a poluição tabágica ambiental causa câncer do pulmão” ⁽⁶¹¹⁾. Essa matéria foi largamente difundida, inclusive na Austrália e no Zimbábue ^(574, 1048). O técnico autor da reportagem pertence ao Center Indoor Air Research. Outro técnico a este vinculado, Lorraine Mooney, publicou no Wall Street Journal Europe, artigo afirmando que as pesquisas da IARC eram “triviais” e as provas de risco de câncer do pulmão nos fumantes passivos não eram estatisticamente significantes ⁽²³³⁾. Pior ainda, o conceituado órgão científico, Journal of the National Cancer Institute, publicando o documentado estudo da IARC, redigiu um editorial afirmando “a inescapável conclusão científica de que a poluição tabágica ambiental provoca um baixo nível carcinogênico no pulmão” ⁽¹⁰⁸⁾. Isso revela até onde penetra a interferência da indústria tabaqueira. Muitos outros dados poderiam ser aqui listados mostrando como essas multinacionais agiram para destruir a credibilidade de um estudo executado por um dos mais prestigiados centros científicos oncológicos, ramo da Organização Mundial de Saúde.

Por iniciativa do referido escritório Covington and Burley, “consultores” foram orientados para persistir a divulgar artigos, desacreditando os dados da nocividade da poluição tabágica, e insistiu em que a indústria tabaqueira deveria enfatizar constantemente a “falta de provas sólidas da mencionada nocividade” ⁽²³¹⁾. Das companhias cigarreiras, a Phillip Morris foi a mais atuante em aliciar a indústria hoteleira pelo seu elevado potencial, tornando-a relevante parceira na estratégia de impedir a promulgação de leis proibindo fumar em locais públicos. Criou-se o “Accommodation Program”, que foi ampliado pelo programa HORECA (HO = hotéis, RE = restaurantes, CA = cafés, bares). Esse programa, associado com as empresas de turismo, alcançou relativo êxito em muitos países europeus.

Como retaguarda, lutando contra as legislações proibindo fumar em locais públicos, criou-se o Grupo Europeu de Direitos dos Fumantes. Grupos semelhantes foram estimulados no continente americano e Austrália.

A indústria tabaqueira transnacional estende suas intervenções, além dos governos de países europeus, aos da África, da Ásia, da América do Sul e do Caribe. Atualmente, ela se imiscui também nas reuniões de deliberações da Convenção Quadro para o Controle do Tabaco, em Genebra ^(108, 202, 233, 322, 972, 988). Entre as estratégias que usa, incluem-se, como se viu, métodos para desacreditar as pesquisas comprobatórias de que o tabagismo e a poluição tabágica ambiental são nocivos à saúde. Paralelamente a essa situação na Europa, constitui-se vasto programa de descrédito e contra-ataque às provas científicas sobre os malefícios do tabaco, atingindo toda a América Latina, do qual a Organização Panamericana de Saúde forneceu recentemente dois extensos relatórios ^(102, 720). Estes contêm dados de milhares de documentos denunciando como na América Latina e no Caribe foram aliciados técnicos pela indústria tabaqueira, que tinham e têm acesso à funcionários governamentais, para obstaculizar a aprovação de medidas anti-tabágicas. A indústria do tabaco conseguiu que órgãos oficiais de saúde pública advogassem que o tabagismo é problema a ser postergado, porque na América Latina, outros problemas, como a mortalidade infantil, devem ser prioritários ⁽⁷²⁰⁾. É notório o caso de Paul Dietrich, participante da comissão sobre o Desenvolvimento da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), que ao mesmo tempo era consultor da British American Tobacco (BAT). Ele conseguiu persuadir a OPAS a tirar o tabagismo da lista de prioridades. Existe memorando com cópia da fatura de seus honorários mensais de consultor da BAT, de junho a setembro de 1992 ^(119, 120). Ulteriormente, para impedir a elaboração de legislações de proteção aos não-fumantes, o citado escritório “Convington and Burley”, com sede em Washington, criou vasto programa para desacreditar as provas dos perigos da poluição tabágica ambiental. Este aliciou cerca de 20 técnicos de sete países sul-americanos, inclusive do Brasil, para agirem como “consultores técnicos” junto a funcionários de órgãos governamentais e instituições médico-científicas. Esses consultores foram rigorosamente instruídos a evitar qualquer suspeita, não entrando em contato com a indústria tabaqueira. Todos os entendimentos deveriam ser efetuados com o escritório Convington and Burley ⁽¹²⁰⁾. Os trabalhos, artigos e entrevistas desses consultores, são publicados em revistas científicas e devem ser divulgados na imprensa ⁽³⁵³⁾. Mais de 40 jornalistas vincularam-se à indústria tabaqueira, escrevendo artigos, noticiando opiniões, defendendo posições críticas e contrárias aos dados científicos comprovadores de que a poluição tabágica ambiental é problema de saúde pública. Dois desses jornalistas são brasileiros ^(102, 720). Os “consultores” foram aliciados para atuar com os interesses da indústria tabaqueira, todos técnicos de atividades universitárias ou de instituições médico-científicas de oito países, como químicos, bioquímicos, oncologistas, cardiologistas, pneumólogos, epidemiologistas e estatísticos ⁽¹⁰⁵⁴⁾. Cinco são brasileiros, sendo três de centros universitários ^(102, 720). Há fundadas razões para crer que o número desses consultores é muito maior ⁽⁷²⁰⁾. Apesar dos cuidados para manter os “consultores” a coberto de qualquer suspeita de suas

ligações com a indústria tabaqueira, identificaram-se atuações envolvendo a Academia Nacional de Ciências e a Academia Nacional de Medicina da Argentina, a Faculdade de Medicina da Universidade Católica do Chile, a Gazeta Médica de Caracas, Venezuela, a Universidade Nacional da Costa Rica e ainda outras universidades ^(72, 720, 812, 859). No Brasil, periodicamente, os jornais e revistas publicam artigos de “consultores” questionando a validade dos dados sobre a nocividade da poluição tabágica ambiental; todos são orientados pela indústria tabaqueira ^(49, 231, 354, 720, 875). Em nosso país, houve interferência de consultores para impedir a proibição de fumar nos aviões comerciais, lançando dúvidas sobre os prejuízos à saúde dos passageiros ^(49, 720). O papel dessas interferências tem o mais edificante exemplo ocorrido na Argentina. Por ocasião do 8º Congresso Internacional de Tabaco e Saúde, em 1992, em Buenos Aires, o presidente Menem, em incisivo discurso, externou a posição do Governo de combater o tabagismo. Meses depois, quando o Congresso Nacional aprovou a lei de proibição de fumar em locais públicos, o presidente Menem recebeu do cardiologista Carlos Alvarez, consultor do projeto contra a poluição tabágica ambiental, exposição afirmando que as “restrições ao consumo de tabaco nos locais públicos e privados careciam de fundamentos científicos sólidos”. A lei foi vetada ⁽⁷²⁰⁾.

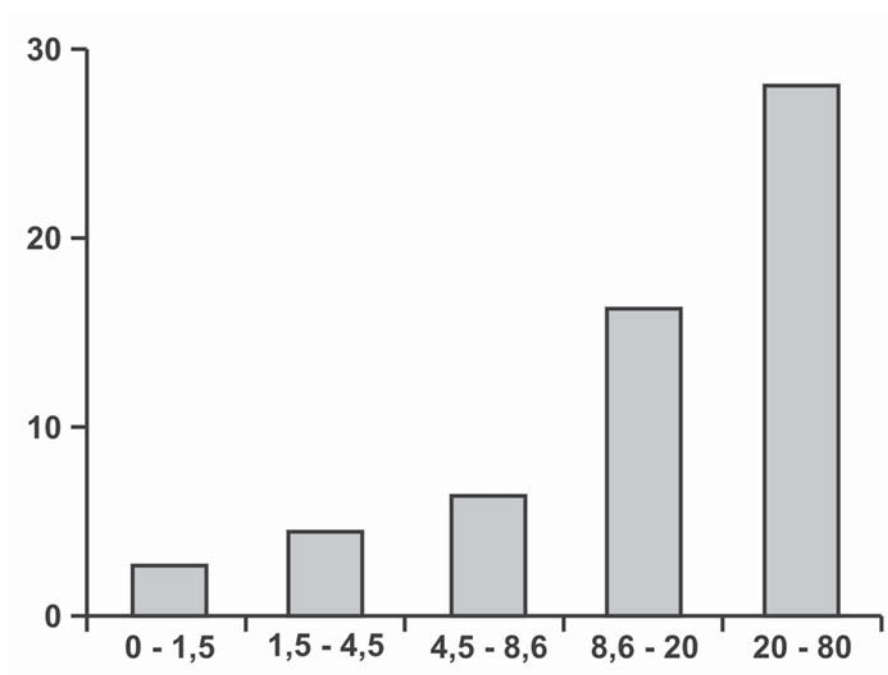
Toda essa teia tramada pela indústria tabaqueira é para salvaguardar enormes interesses econômicos. Banir o tabaco dos locais públicos não só protege os não-fumantes, como também diminui as oportunidades de fumar, reduzindo o consumo de cigarros. Por exemplo, proibir fumar nos locais de trabalho, reduz o consumo de cigarros e, ao mesmo tempo, faz cair a prevalência de fumantes, em certos casos, em até 30% ⁽²⁸²⁾. Cinco estudos sobre os efeitos da proibição de fumar nos locais de trabalho, registraram, em comparação com os locais sem proibição, queda de consumo de 0.16 a 0.73 cigarros, com redução absoluta da prevalência tabágica de 3.7% a 4.5% ^(178, 676, 1091). Nos Estados Unidos e na Inglaterra, com essa proibição nos referidos locais, o consumo per capita global da população adulta caiu, respectivamente, 4.5% e 7.6%. Para obter esses resultados com os impostos, estes deveriam ser aumentados em 47% nos Estados Unidos e 24% na Inglaterra ^(326, 874). A queda da prevalência tabágica, acima mencionada, representa, para a indústria tabaqueira, uma redução financeira de 1,7 bilhão de dólares nos Estados Unidos e 340 milhões de libras na Inglaterra, anualmente ⁽²⁸²⁾. Numa reunião interna da Phillip Morris, foi calculado que a diminuição do consumo diário de 3 a 5 cigarros representa um prejuízo de 1,6 bilhão de dólares anuais, e, portanto, a proibição de fumar em locais públicos provoca tremendo impacto financeiro ⁽⁷⁷⁰⁾.

Pode-se imaginar como essa questão agravará as finanças das multinacionais de cigarro, quando a recomendação de banir totalmente o consumo de tabaco nos locais públicos de todas as naturezas, aprovada e recomendada pela Convenção Quadro para o Controle do Tabaco, sancionada pela Assembléia Mundial de Saúde, for outorgada pelos 192 países signatários.

Essa medida terá enorme impacto na pandemia tabágica, diminuindo drasticamente o contingente populacional dependente da nicotina.

QUADRO 12

Exposição à poluição tabágica ambiental cotinina na urina ng/ml



Horas de exposição por semana

REFERÊNCIA: 373

22 – CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A NICOTINA

Com extensa bibliografia, o exposto até aqui visou abordar a complexa problemática da nicotina, droga tóxica, psico-ativa, causadora de dependência físico-química.

Embutida no seu invólucro o tabaco, que por sua vez contém aproximadamente sete mil substâncias nocivas, a nicotina é a mola propulsora de uma das maiores pandemias que assolam a humanidade. Se os atuais padrões de consumo do tabaco se mantiverem, o tabagismo será a maior causa de mortalidade no mundo nos meados deste século ⁽⁷¹⁹⁾.

Recentemente, adquiriram-se novos conhecimentos reveladores de que a nicotina exerce efeitos farmacológicos nos adolescentes, muito mais intensos, devido à maior sensibilidade dos centros nervosos, desenvolvendo dependência mais intensa, o que os torna, quando adultos, grandes consumidores de tabaco, com mais graves conseqüências à saúde (capítulo 5).

A nicotina, isoladamente, é agente de muitos malefícios à saúde, aos fumantes regulares e fumantes passivos, aos conceitos das gestantes e outros, descritos no correr deste trabalho. Todavia, com suas propriedades farmacológicas, possui uns poucos benefícios terapêuticos, embora discutíveis, os quais são exaltados pela indústria tabaqueira, incentivando o consumo do tabaco. Esses benefícios da nicotina, embasam-se, essencialmente, sobre algumas propriedades farmacológicas, referentes à sua ação antiestrogênica, diminuição de alguns processos inflamatórios e pelas suas qualidades psicofarmacológicas de agir sobre a memória, a cognição e os processos neurodegenerativos. Estes últimos têm tido maior repercussão na mídia, com a propaganda orquestrada pela indústria tabaqueira, induzindo o público a pensar que o tabagismo é benéfico.

A imensa maioria das pesquisas com nicotina são realizadas em animais e *in vitro*, sendo as investigações no homem em menor número. Nesses estudos, a nicotina é administrada de modo controlado em doses e por tempo adequados. Pode-se mesmo encarar a nicotina como droga com certas propriedades exploráveis, embora sua aplicação clínica no homem, na área psicofarmacológica, na qual tem sido mais experimentada, forneça resultados contraditórios, ou discretos, ou nulos, ou até adversos.

A transferência dos resultados experimentais para aproveitamento dos fumantes, induzindo-os a se manterem no tabagismo, constitui completa aberração científica. Nos tabagistas, a nicotina é administrada de forma massificante, incontrolada, diariamente e por dezenas de anos. Por esta forma, a resposta orgânica se exaure e sucumbe pela toxidez da nicotina. O processo de ação desta sobre neurônios receptores é similar farmacologicamente aos da cocaína e da heroína.

Como acentuado, nenhuma droga usada pelos humanos age de modo tão continuado e massificante, como a nicotina nos fumantes. Após a tragada, em segundos atinge o cérebro. Quem fuma um maço de cigarros recebe 200 impactos nos centros nervosos cerebrais, totalizando 73 mil por ano. Essa pletora de agressão ao cérebro e ao organismo todo só ocorre com a nicotina.

Nas pesquisas experimentais com nicotina, comprova-se que sua administração crônica termina por produzir efeito contrário, adverso, nos centros cerebrais dopaminérgicos e colinérgicos. Logo, no fumante que recebe a nicotina durante anos, seu efeito é completamente prejudicial; além da dependência física, destacam-se as ações deletérias nos sistemas nervoso e cardiocirculatório e sobre quase todos os órgãos, aparelhos e sistemas do organismo. Considere-se ainda que a nicotina veicula através do tabaco milhares de substâncias lesivas, com elevado risco de morbi-letalidade, que submerge algum eventual benefício que lhe é atribuído, sendo este, aliás, muito discutível. Isso porque os dados de experiências com a nicotina, controlados cientificamente, não são transferíveis aos tabagistas. Mesmo raras manifestações clínicas são suplantadas pela avalanche de efeitos prejudiciais do tabaco. Os autores, que consignaram relativa associação inversa do tabagismo com certas doenças, são unânicos em ressaltar que suas observações são questionáveis e não justificam o tabagismo, por este ser um dos mais graves problemas de saúde pública no mundo.

Contudo, pesquisas sobre possíveis propriedades terapêuticas da nicotina devem ser continuadas e aprofundadas, especialmente, no referente às doenças de Parkinson e Alzheimer, embora os resultados até agora não sejam encorajantes.

Aliás, não há sequer uma base científica para aconselhar a fumar. Os derivados do tabaco de qualquer natureza, com qualquer teor de nicotina, são mortais. Isso está inteiramente comprovado por dezenas de milhares de estudos científicos, fisiopatológicos, clínicos e epidemiológicos. O mais recente acaba de vir a lume e é da Universidade de Copenhague. Analisaram-se aproximadamente 20 mil homens e mulheres, de 1967 a 1988, reexaminados com intervalos de 5 a 10 anos. Ficou constatado que, qualquer que seja a quantidade de cigarros consumidos, quaisquer que sejam os tipos de tabaco e os teores de nicotina, quaisquer que sejam as maneiras de fumar, tragando ou não tragando, as taxas de mortalidade são as mesmas. Isso ficou plenamente comprovado nesse estudo, mostrando que a mortalidade só baixou nos que deixaram de fumar ⁽³⁴³⁾.

Lembremos que apenas um cigarro por dia já é nocivo, pois o fumante recebe por ano 3.650 impactos cerebrais de nicotina.

A seguir, abordaremos os métodos de cessação de fumar. É imprescindível que os fumantes sejam tratados e ajudados a abandonar o tabaco. Isso só se consegue vencendo sua dependência da nicotina. Esta é hoje considerada doença crônica, com recaídas freqüentes.

O tabagista que deixa de fumar, melhora a saúde e tem aumentada sua expectativa de vida.

23 – TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DA NICOTINA.

AÇÕES DE SAÚDE PÚBLICA PARA O SEU COMBATE

A abordagem dos tabagistas para abandonarem o tabaco implica, essencialmente, no tratamento da nicotino-dependência. Esta, em geral, instala-se ao cabo de uns três meses após fumar o primeiro cigarro. Cerca de 80% a 90% dos fumantes desenvolvem dependência físico-química ⁽¹⁸⁵⁾. No correr desta exposição, são focalizados os principais ângulos da morbi-letalidade da nicotina e das milhares de substâncias contidas no tabaco. Este é carregado pela nicotina, que é a droga que escraviza o fumante a consumir o produto permanentemente.

23.1 – PORQUE TRATAR OS TABAGISTAS

É extremamente difícil para os tabagistas abandonar o tabaco, devido à dependência da nicotina. Há inúmeros registros dos desejosos de cessar de fumar que fracassam nas tentativas, que quase sempre se repetem por várias vezes, e, por isso, continuam fumando ⁽¹⁴⁶⁾.

A intensidade da dependência da nicotina cresce com o tempo e o número de cigarros fumados. Todas as formas de usar o tabaco geram dependência: cigarros, charutos, cachimbos, fumo de mascar, rapé, etc ⁽⁵⁹⁹⁾. Os que começam a fumar muito jovens, em torno dos 14 anos, por peculiaridades orgânicas, desenvolvem altos graus de dependência da nicotina, escravizando-os ao consumo do tabaco e, quando adultos, consomem maiores quantidades de cigarro. Este assunto está focalizado no capítulo 5.

Atualmente, a nicotino-dependência é considerada como doença ^(185, 999). Instituições médico-científicas de psiquiatria a definem como “desordem mental de uso de substância psico-ativa” ^(16, 17, 18, 917). Desde 1992, a Organização Mundial de Saúde, na classificação de doenças, a tipificam como “síndrome da tabaco-dependência – CID 10.F17.2”⁽¹⁰⁶⁹⁾.

A nicotina classifica-se em primeiro lugar quando comparada com a cocaína, heroína, maconha, álcool e outras drogas, devido a sua maior toxidez e letalidade, capacidade de desenvolver dependência mais intensa e por ser a mais difundida, de fácil acesso aos adolescentes ^(986, 987, 992, 999). Por ano, iniciam-se no uso da nicotina (consumo de cigarros), no mundo, cerca de 35 milhões de jovens, sendo, destes, em torno de 30 milhões nos países em desenvolvimento ⁽⁷¹⁹⁾. Informes nacionais também registram o crescimento do número de jovens que se iniciam no tabagismo ^(235, 662, 1008).

Os fumantes precisam ser tratados, porque o consumo de tabaco, pelos altos riscos de morbi-letalidade, encurta a esperança de vida. De cada um mil jovens que fumam 20 ou mais cigarros por dia, 500 (metade) morrerão prematuramente,

entre os 34 e 69 anos de vida, e 250 falecerão nos anos seguintes, todos perdendo anos de esperança de vida ⁽⁷⁶³⁾. No grupo dos 34 a 69 anos, os óbitos pelo tabagismo representam um terço da mortalidade geral. Conforme os índices médios de expectativa de vida nos diversos países, os fumantes perdem de 20 a 25 anos. Isto significa que suas vidas são encurtadas. Quanto mais cedo se abandona o tabaco, maior é a esperança de vida. Mesmo tabagistas entrados em anos, acima dos 60, quando cessam de fumar, sobrevivem por mais alguns anos, em comparação com os que continuam fumando ^(238, 583, 763, 764, 782, 987, 1066, 1078, 1080). Estudo prospectivo, nos Estados Unidos, registrou que os fumantes de um a nove cigarros por dia têm a vida encurtada em média 4.6 anos e, no outro extremo, os consumidores de 40 ou mais cigarros por dia têm 8.3 anos perdidos ⁽⁴⁰¹⁾. No clássico estudo prospectivo de 34.439 médicos ingleses, constatou-se, ao final de 40 anos de seguimento, que dos que jamais fumaram, 82% chegaram vivos aos 70 anos; os que fumaram de um a 14 cigarros e 25 e mais cigarros por dia, apenas continuaram vivos na idade mencionada, respectivamente, 70% e 50% ⁽²⁴⁰⁾ (quadro 13).

Os dados, acima apontados, ressaltam a necessidade de adoção de estratégia de ajudar as vítimas da dramática epidemia do tabagismo, investindo no seu tratamento. Essa medida deve ser incorporada no elenco de ações de controle do tabagismo. Nos Estados Unidos, um estudo mostrou que se com um programa de abordagem de fumantes apenas 2,7% a 3,7% abandonassem o tabaco, o custo anual para salvar essas vidas seria em torno de 748 a 2.020 dólares, cifra muito inferior aos custos do tratamento da hipertensão, que é 10 vezes maior; do infarto do coração, 50 vezes mais; ou da hipercolesterinemia, 80 vezes maior; ou uma ponte safena, 400 vezes maior ^(285, 493).

Pelas razões expostas, é imprescindível incluir o tratamento dos tabagistas nos programas de controle do tabagismo, sobretudo nos países em desenvolvimento, que reúnem dois terços dos fumantes do mundo e onde é ponderável o número de adolescentes que, anualmente, começam a fumar, dos quais aos 19 anos de idade mais de 90% já estão nicotino-dependentes ^(999, 1079).

23.2 – MÉTODOS DE TRATAMENTO DA NICOTINO-DEPENDÊNCIA

Os métodos de cessação de fumar podem ser diretos e indiretos. Os primeiros são procedimentos clínicos de avaliação do grau de dependência da nicotina, psicoterapia, esclarecimentos, aconselhamento, aplicação de medicamentos e acompanhamento; os segundos, constituem ações anti-tabágicas integradas na atenção primária da rede de saúde pública, campanhas educativas atingindo, desde a infância, os diversos segmentos da população, proibição de fumar em locais públicos, elevação dos impostos sobre os preços dos cigarros e advertências nos invólucros dos produtos do tabaco ^(176, 286, 573, 937, 999).

Os métodos diretos são de custo “per capita” mais elevados e, embora obtenham maior número de resultados positivos na cessação de fumar, atingem menores contingentes de fumantes. Por outro lado, os métodos indiretos, com menores resultados individuais de tabagistas para abandonarem o tabaco, exercem maior impacto na epidemia tabágica por englobar a população como um todo (176).

23.2.1 – TÉCNICA DA ABORDAGEM INTENSIVA DO FUMANTE

O objetivo da abordagem intensiva para vencer a nicotino-dependência dos tabagistas é conseguir a mudança do seu comportamento que pode se exteriorizar em estágios dinâmicos ^(209, 484, 775, 792, 793, 794, 999).

A – Pré contemplação: o indivíduo não está intencionado a tomar decisões em relação à mudança de comportamento, frente a uma situação de risco.

Geralmente, nesse estágio, os dependentes de nicotina não consideram a possibilidade de deixar de fumar, nem se preocupam com essa questão. Eles vêm mais prós do que contras no ato de fumar e negam os malefícios do tabaco à saúde.

B – Contemplação: as pessoas têm consciência do risco que sofrem e possuem intenção de modificar seu comportamento, mas ainda não marcaram uma data para tais decisões. Estão na fase de avaliar os prós e os contras, encontrando-se, portanto, numa situação de ambivalência.

Nessa fase, geralmente, o fumante admite que o tabagismo é um problema e planeja seriamente deixar de fumar nos próximos 6 meses; encontra um pouco mais contras do que prós no ato de fumar, entretanto, em caso de dúvida, não para de fumar.

Esse estágio pode demorar apenas minutos ou se estender por anos.

C – Preparação para a ação: o fumante já procura soluções para o problema e dispõe-se a planejar a mudança de comportamento, passa a considerar seriamente a necessidade de parar de fumar e firma consigo o compromisso de fazê-lo, estabelecendo até certa data como marco de abandono do tabaco.

D – Ação: o tabagista toma as medidas necessárias para a decisão firme e final, que marcam a mudança do comportamento, deixando de fumar. O tempo para a tomada da decisão definitiva de abandono do tabaco varia consideravelmente e se alicerça, fundamentalmente, na vontade de fazê-lo.

E – Manutenção: exterioriza-se a decisão de não fumar e o comportamento para sua manutenção é extremamente variável. Muitos hábitos devem ser mudados, e a dificuldade de modificá-los está estreitamente ligada à dependência psicológica. Mudar atitudes de rotina como, por exemplo, evitar café, álcool e outras atividades por anos vinculadas ao ato de fumar. Não conseguindo essa mudança radical do comportamento, ocorre a recaída, com a volta a fases anteriores. Para vencer essa fase final, impõe-se a necessidade de vencer a

nicotino-dependência, que é de intensidades variáveis. A avaliação dessa situação indicará a necessidade ou não de ajuda medicamentosa.

A intensidade da intervenção junto ao fumante, para o abandono do tabaco, varia com o grau de nicotino-dependência e decisão para deixar de fumar ⁽⁵⁷³⁾. A escolha do método de abordagem do fumante depende de uma boa avaliação inicial, considerando-se fatores intrínsecos e extrínsecos; dos intrínsecos, destacam-se a motivação e decisão do paciente para deixar de fumar e o grau de nicotino-dependência; dos extrínsecos, pesam fatores econômico-sociais, situação familiar e relacionamentos sociais ^(153, 410).

A abordagem dos tabagistas para a cessação de fumar está sistematizada em vários países e, entre nós, estabeleceu-se atuação uniformizada a ser adotada na implementação do Programa Nacional de Controle do Tabagismo. A seguir, expomos de forma sucinta a metodologia aprovada no “Consenso” referente ao “I Encontro do Consenso Sobre Abordagem e Tratamento do Fumante”, promovido pelo Instituto Nacional de Câncer, INCA/MS ^(209, 210). Incluímos alguns dados recomendados pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenção e pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos, ambos dos Estados Unidos ^(176, 999). Evidente que a atual sistematização da abordagem do fumante sofrerá adaptações devido aos novos conhecimentos sobre as bases genéticas que ditam as diversidades dos tipos de fumantes e as variedades do desenvolvimento da dependência à nicotina. Entrementes, para a prática atual, convém atender a padronização recomendada da técnica de abordagem cognitivo comportamental, conhecida pela sigla PAAPA – Perguntar, Avaliar, Aconselhar, Preparar, Acompanhar. É também chamada Abordagem Básica ⁽²⁰⁹⁾.

Perguntar e Avaliar: são seis perguntas que, em geral, facultam avaliar o grau de dependência à nicotina e a motivação para deixar de fumar:

A – Você fuma? Há quanto tempo?

Segundo a OMS, se o tabagista fuma 5 cigarros por dia e começou há 15 dias, encontra-se em fase de experimentação.

B – Quantos cigarros fuma por dia?

Os consumidores de 20 cigarros/dia, geralmente, estão nicotino-dependentes e sujeitos a fortes sintomas ao cessar de fumar.

C – Quanto tempo após acordar fuma o primeiro cigarro?

Os que fumam nos primeiros 30 minutos após acordar, têm, em geral, forte dependência à nicotina.

D – O que acha de marcar uma data para abandonar o tabaco?

Permite avaliar se o fumante está decidido a abandonar o tabaco.

E – Já tentou parar?

Se a resposta for afirmativa, fazer a pergunta F.

F – O que aconteceu?

Permite identificar quais os fatores que facilitaram ou dificultaram na cessação de fumar. Esses dados são úteis nos trabalhos da próxima tentativa.

Aconselhar e Preparar: o aconselhamento para parar de fumar é de acordo com avaliação das respostas às perguntas antes realizadas. Os tabagistas, que não estiverem dispostos a parar nos próximos 30 dias, devem ser estimulados a pensar na decisão. De qualquer forma, é fundamental que o profissional seja compreensivo e externar sua interferência com apoio psicológico e afabilidade. O fumante precisa e deseja ajuda. Deve ser encarado como doente, vítima de doença crônica, com remissões e recaídas. Os tabagistas decididos a parar de fumar devem ser ajudados a tanto, marcando data, esclarecendo as dificuldades, os sintomas desagradáveis que surgirão com o abandono do tabaco e sendo aconselhado a afastar todos os hábitos que tenham, associados ao fumar, como tomar café, álcool e situações várias de estresse, além de evitar ambientes que estimulam o fumo, o que é difícil.

Acompanhar: o ideal é que todos os fumantes, em fase de cessação de fumar, sejam acompanhados com consultas de retorno. Os intervalos entre as consultas e o número destas serão de acordo com as necessidades de cada caso, a critério do profissional.

A Abordagem Específica/Intensiva foi desenvolvida para tabagistas com maiores dificuldades. Realiza-se serviço específico de atendimento, podendo ser individual ou em grupo. O número de sessões e seu tempo variam de acordo com cada situação. O inconveniente do atendimento em grupo é a diversidade, inclusive genética, de cada caso, a exigir intervenção adequada conforme a avaliação.

Os fumantes que abandonaram o tabaco e recaíram, devem, sem críticas, ser estimulados a tentar novamente e isso pode acontecer por diversas vezes. Orientações devem ser oferecidas de acordo com o tipo de barreira que se apresentou para impedir o abandono do tabaco. No quadro 14, estão listadas as principais, com as orientações a serem fornecidas ao fumante. Além do aconselhamento, é útil o fornecimento de livreto educativo, esclarecedor dos múltiplos malefícios do tabaco à saúde e dos meios para deixar de fumar. Para os casos renitentes, é imprescindível o tratamento medicamentoso, que deve ser estritamente orientado pelo profissional. A ajuda medicamentosa não interfere no processo da abordagem intensiva, que deve continuar pelo tempo julgado necessário.

Não existe método de medida direta do grau de nicotino-dependência, e, portanto, a abordagem do tabagista dependerá da avaliação de um conjunto de dados que a experiência indica, como orientadores para o diagnóstico do grau da dependência da nicotina; isso tem sido valorizado por todos que trabalham nesse campo ^(176, 285, 286, 316, 424, 483, 599, 775, 793).

Tem sido empregado nos centros e serviços especializados na abordagem de fumantes, o questionário de Fagerström, para avaliar genericamente a intensidade da dependência à nicotina; a situação do tabagista recebe pontuação de zero a 10 ^(269, 416) (veja capítulo 5 e quadro 7). Os com pontuação de cinco para cima já têm graus de nicotino-dependência que provocam sintomas de desconforto ao cessar de fumar. Estudos mais aprofundados do questionário de Fagerström revelaram que, até três pontos, há possibilidades de abandono espontâneo do tabaco. A partir de cinco pontos, a nicotino-dependência é significativa e tão mais intensa com a elevação da pontuação, sendo necessária ajuda medicamentosa para deixar de fumar. Somando oito a dez pontos, impõe-se ajuda psicológica ^(268, 269, 270, 686) (veja capítulo 5 e quadro 8).

Para a grande maioria de tabagistas com pontuação Fagerström até três, e mesmo quatro, a abordagem pode e deve ser dinamizada, com a chamada “abordagem mínima”

(breve) ou denominada de “aconselhamento mínimo”, que é realizado pelos profissionais da saúde, os quais devem ser conscientizados a se integrarem nesse programa de massa. Esse procedimento é ventilado mais adiante.

23.2.2 – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO INTEGRADO NA ABORDAGEM COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

Os tratamentos objetivando a cessação de fumar datam de mais de meio século. No início, empíricos, sem qualquer valor, foram evoluindo com bases científicas. Porém, das dezenas existentes, só uns poucos têm comprovação científica. Destes, destacam-se os nicotínicos, cujo tratamento é denominado “reposição da nicotina” (TRN), e os não nicotínicos, constantes de antidepressivos e poucos outros. Além desses, existem outros preconizados, mas sem evidência de valor científico.

Há evidência que o tratamento nicotínico, associado a antidepressivos, eleva sua eficiência.

O tratamento medicamentoso não prescinde de apoio comportamental contido no processo da abordagem do fumante. O tratamento medicamentoso, sobretudo nos casos de mais intensa dependência da nicotina, tem a vantagem de diminuir e até anular os sintomas desagradáveis da síndrome de abstinência ⁽⁴⁹⁶⁾.

Os medicamentos disponíveis na atualidade são nicotínicos e não nicotínicos. Os primeiros contém nicotina, constituindo a chamada Terapêutica da Reposição da Nicotina (TRN), existindo 6 formas: a transdérmica, pela aplicação de adesivos (patch); por via oral, com a goma-nicotina de mascar; por inalação; por aerossol; por tabletes e pastilhas. Só as duas primeiras estão disponíveis em nosso mercado. Mais recentemente, surgiram pseudo-cigarros, conhecidos pela sigla PREPs, que poderiam ser empregados no tratamento da reposição da nicotina.

Os medicamentos não nicotínicos são, de preferência, os antidepressivos. Entre estes, o de eleição é a bupropiona. Há dois medicamentos não nicotínicos, chamados de reserva, por serem menos eficientes.

Os critérios para inclusão do tratamento com medicamentos estão estabelecidos de acordo com a situação apresentada pelo fumante, que, na prática, sugere a intensidade da dependência a nicotina:

- Pessoas que fumam 20 ou mais cigarros por dia (fumantes pesados);
- Pessoas que fumam no mínimo 10 cigarros por dia e consomem o 1º cigarro até 30 minutos após acordar;
- Fumantes com escore do teste de Fagerström igual ou maior que 5, ou avaliação individual, a critério do profissional; e

- Fumantes que já tentaram parar de fumar anteriormente apenas com a abordagem cognitiva comportamental, mas não obtiveram êxito devido a sintomas da síndrome de abstinência.

Evidente, a decisão do emprego de medicamentos, por fim, dependerá de não haver contra-indicações médicas.

TRATAMENTOS DE REPOSIÇÃO DA NICOTINA (TRN)

São considerados de primeira linha e têm seis métodos:

A – Adesivo de nicotina (patch)

Em abril de 1996, a Food and Drug Administration, dos Estados Unidos, aprovou os adesivos com nicotina (patch). Este método granjeou muita voga e está sobrepassando a goma nicotina, pela facilidade de seu uso, por produzir concentrações elevadas uniformes de nicotina no plasma e por desencadear poucas reações colaterais indesejáveis. O sistema é de discos de adesivos de aplicação tópica, contendo nicotina, confeccionados de modo que esta seja absorvida pela derme, penetrando rapidamente na circulação. É, portanto, um método transdérmico. Atualmente, estão disponíveis discos contendo 21mg, 14mg e 7mg de nicotina. Sua aplicação obedece ao seguinte esquema:

- Pacientes com 5 a 7 pontos do teste de Fagerström e/ou fumantes de 10 a 20 cigarros por dia e que acendem o primeiro cigarro nos primeiros 30 minutos após acordar:
 - Semanas 1 a 4: adesivo de 21mg a cada 24 horas
 - Semanas 5 a 8: adesivo de 7mg a cada 24 horas
- Pacientes com 8 a 10 pontos e/ou consumidores de mais de 20 cigarros por dia:
 - Semanas 1 a 4: adesivo de 21mg a cada 24 horas
 - Semanas 5 a 8: adesivo de 14mg a cada 24 horas
 - Semanas 9 a 12: adesivo de 7mg a cada 24 horas

Em casos especiais, com elevada nicotino-dependência, pode-se considerar a conveniência de empregar dois adesivos de 21mg, simultaneamente, a cada 24 horas.

Os discos são trocados de 24 em 24 horas e aplicados em sistema de rodízio, nos braços, ombros e peito. A absorção da nicotina de cada disco é de 75% do total. Assim, sobra nicotina no disco no final de 24 horas, o que mantém uma absorção constante, garantindo um pico de concentração no sangue, permanentemente, como se infere no quadro 15 ⁽⁸³⁵⁾. As concentrações plasmáticas de nicotina atingem níveis altos chegando a 5,45ng/ml após 3 horas de aplicação do adesivo. Com 24 horas, a concentração média é de 104,06ng/ml ⁽⁸¹¹⁾. O importante, no método transdérmico, é que as concentrações de nicotina no sangue são controláveis.

Entre as reações adversas, ocorrem eritemas, que podem ser leves ou mais sérios com infiltrações na derme. Eritema é a reação mais frequente, ocorrendo entre 30% a 50% dos casos, o que pode ser controlado em parte, mudando constantemente os locais de aplicação dos adesivos. Surgem, com certa frequência, hipersalivação e náuseas, sendo menos comuns vômitos e diarreias. Observam-se arritmias e, às vezes, episódios de angina pectoris, mas, no geral, as reações cardiocirculatórias são leves.

As contra-indicações são: doenças dermatológicas que impeçam a aplicação do adesivo; período inferior de 15 dias em ocorrência de infarto do miocárdio; presença constante de episódios de angina pectoris; gestantes e lactantes.

Há concordância geral na eficiência do método transdérmico e de que ele exerce nítido efeito atenuante dos sintomas da síndrome de abstinência.

Diversas meta-análises concluem por índices significantes de sucessos para a cessação de fumar. Análise de seis estudos registra o índice médio de cessação de fumar de 13% ao final de um ano, contra 6% nos controles com placebo. Outra análise de 18 estudos apurou a média de odd ratio 2.07 de cessação de fumar, ao final de um ano de observação. Outra análise na mesma linha, de 26 estudos controlados, consignou média de odd ratio 3.0. Análise mais recente publicada no ano 2000, de 27 importantes estudos, registra 90% de persistência da cessação de fumar com mais de um ano de seguimento. Todos os estudos que associaram o método transdérmico com a goma nicotina ou com bupropiona, revelaram elevação significativa de sucessos (176, 267, 287, 288, 290, 361, 363, 428, 466, 469, 474, 513, 515, 678, 735, 779, 811, 831, 835, 864, 915, 916, 967, 1090).

B – Goma de mascar (chiclete) com nicotina

Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration aprovou, em setembro de 1995, a goma de mascar com nicotina, com a apresentação em tabletes com 2mg e 4mg.

No Brasil, conforme o “Consenso” atrás referido, a sua administração segue as indicações recomendadas:

- Pacientes consumidores de até 20 cigarros por dia e que fumam o primeiro cigarro nos 30 minutos após acordar: tabletes de 2mg.
 - Semanas 1 a 4: 1 tablete a cada 1 a 2 horas
 - Semanas 5 a 8: 1 tablete a cada 2 a 4 horas
 - Semanas 9 a 12: 1 tablete a cada 4 a 8 horas
- Pacientes consumidores de mais de 20 cigarros por dia: tabletes de 2mg e 4 mg.
 - Semanas 1 a 4: 1 tablete de 4mg a cada 1 a 2 horas
 - Semanas 5 a 8: 1 tablete de 2mg a cada 2 a 4 horas
 - Semanas 9 a 12: 1 tablete de 2mg a cada 4 a 8 horas

A goma de mascar, denominada “polacrilex”, é altamente alcalina, facilitando absorção da nicotina através da mucosa bucal. Os tabletes devem ser mastigados fortemente durante 20 a 30 minutos. Sentindo-se formigamento, repousa-se o chiclete entre a bochecha e a gengiva até seu desaparecimento, recomeçando a mastigar. Terminado o prazo, a goma é jogada fora. Deve-se mastigar no máximo 15 tabletes por dia. Com esse procedimento, pode-se obter até 90% da liberação da nicotina. Há casos em que o tratamento deve se estender até nove meses ou mais. Registram-se casos de dois ou mais anos. As concentrações de nicotina no sangue equivalem às obtidas com os adesivos, dependem, porém, da força e da maneira de mastigar, e de qualquer forma não são contínuas, havendo grandes oscilações e interrupções, porque a absorção se dá, em média, durante umas 15 horas por dia, caindo à noite por se deixar de mastigar. Não há maneira de

uniformizar as concentrações plasmáticas, porque a liberação da nicotina varia muito, conforme a força de mastigar. Esses são inconvenientes que não existem com os adesivos.

Os efeitos colaterais indesejáveis são: gosto desagradável incoercível, salivação, ferimento da gengiva, soluço, náuseas, vômitos, fadiga muscular com dor nas mandíbulas e amolecimento de dentes. Não se deve usar alimentos, nem tomar água nos 30 minutos antes de mastigar o chiclete, evitando, assim, acidez gástrica, que pode repercutir na nicotina, dificultando ou mesmo impedindo sua absorção pela mucosa bucal.

Contra-indicações: fumar durante o tratamento; úlcera péptica; infarto do miocárdio, aguardando-se de 15 dias a um mês após esse episódio para iniciar o TRN; angina pectoris e doenças coronarianas; crianças; adultos não-fumantes; gestantes e lactantes.

Existem, até o momento, mais de duas centenas de estudos e diversas meta-análises com a goma de nicotina. Todos constatarem resultados favoráveis, diminuindo a intensidade ou anulando os sintomas da síndrome de abstinência. Um grupo de 42 inquéritos constatou 42% de sucessos para deixar de fumar, ao cabo de 6 meses, contra 18% nos que receberam placebo. Meta-análise de 36 estudos controlados apurou, ao final de um ano, a média de 23,7% dos sucessos, enquanto nos controles com placebo, o rendimento foi de 15,1%. Outra análise reuniu 60 estudos com seguimento de três a 15 meses. É relativamente grande o número de casos que, pela dificuldade da mastigação, abandonaram o tratamento. Os índices dos que terminaram a TRN com a goma de nicotina e não recaíram ao cabo de 18 meses são extremamente variáveis, indo de 9% a 50%, com a média de 30%. Há evidência de que a associação da goma de nicotina com o adesivo nicotinado ou com a bupropiona eleva o número de sucessos na cessação de fumar ^(27, 177, 265, 395, 431, 434, 445, 446, 466, 495, 502, 504, 552, 567, 640, 797, 865, 952, 963).

C – Spray nasal de nicotina

Liberado nos Estados Unidos, ainda não está disponível no comércio brasileiro. O método consiste de um dispositivo semelhante ao spray nasal anti-histamínico. Cada bombada contém 0,5mg de nicotina. Recomenda-se uma a duas doses por hora, durante três meses. O spray nasal libera nicotina com maior rapidez do que a goma de nicotina e o patch. Os níveis mais altos de nicotina no sangue ocorrem dentro de 10 minutos.

Os estudos efetuados revelam que os sucessos de cessação de fumar são o dobro dos verificados com placebo, após um ano de observação. Alguns estudos sugerem que o spray nasal de nicotina oferece melhores resultados que os outros métodos de TRN. Duas importantes meta-análises, realizadas em 1999 ⁽⁹¹⁶⁾ e 2000 ⁽²⁸⁷⁾, consignaram, respectivamente, odd ratio de 2.27 e 30,5% ao final de um ano.

A associação do spray com o adesivo aumenta o número de sucesso. O uso do spray, isoladamente, parece ser superior ao do adesivo, também administrado isoladamente ^(107, 362, 602).

Quanto a capacidade do spray diminuir o desconforto da síndrome de abstinência, os resultados das várias pesquisas são contraditórios.

Cerca de 75%, e referências de até 100% dos usuários do spray com nicotina, acusam reações colaterais indesejáveis. Os sintomas mais frequentes são: irritação da garganta e do nariz, rinite, espirros, lacrimejamento e tosse. De modo geral, não é confortável o uso do spray. Não se assinalaram outras reações de susceptibilidade além das citadas.

As contra-indicações são as mesmas mencionadas nos outros tratamentos ^(106, 107, 176, 194, 298, 362, 389-A, 428, 886, 887, 889, 892, 893, 915, 945).

D – Inalador de nicotina

Em maio de 1997, a Food and Drug Administration liberou a venda do inalador de nicotina, que ainda não está disponível em nosso comércio. É um bastonete de plástico com um plugue que fornece nicotina suspensa em vapor. O nome inalador não é bem adequado, porque a nicotina liberada (4mg) não chega aos pulmões em quantidades significativas. Isso só ocorre nas inspirações profundas. Em consequência, a farmacocinética do inalador é semelhante a da goma de mascar e ao patch. O método é muito irritante, e para amenizar esse efeito indesejável, mentol é adicionado ao plugue. Deve-se usar o inalador assemelhando o mais possível à tragada do cigarro. Em média, cada tragada contém 13 microgramas de nicotina. A absorção é quase toda bucal, porque o produto é alcalinizado. Cada bastonete contém nicotina suficiente para 300 tragadas. Um dos primeiros estudos, de 1993, revelou, que ao cabo de um ano, os casos que se mantinham sem fumar atingiram a 17%, enquanto os controles com placebo só 5% ⁽⁹⁶⁴⁾. Outro estudo, de 1996, acusou sucessos de 19% com o inalador e 9% com placebo ⁽⁸⁰⁸⁾. Outro estudo, avaliado aos 6 e 12 meses, registrou com o inalador, casos sem fumar, respectivamente, de 35% e 28%, enquanto nos controles com placebo, foram de 19% e 18% ⁽⁸⁰⁸⁾. Meta-análise de oito estudos registrou odd ratio de 2.5 de sucessos ⁽³⁹³⁾. Em conjunto, esses resultados sugerem eficiência do método do inalador de nicotina ^(111, 888). Porém, estudo mais aprofundado sugere que esse método é eficiente no início em que ocorre a abstinência, sendo necessária a interferência de outros métodos para prevenir as recaídas, que, sem esse apoio, são muitas ⁽³³⁷⁾.

Há diminuição relativa dos sintomas da síndrome de abstinência mais nítida no início, para recrudescer depois.

Das reações indesejáveis, as mais comuns são irritação da garganta e tosse, que ocorrem entre 20% a 50% dos casos. Menos comuns são náuseas, gosto desagradável na boca, tonturas, distúrbios gastro-intestinais e azia. Cerca de 9% têm de abandonar o tratamento pelos efeitos desagradáveis.

As contra-indicações são as mesmas dos TRN em geral ^(176, 194, 393, 586, 808, 915, 916, 964). Observação sobre os medicamentos nicotínicos – dos quatro métodos de TRN, a goma de mascar de nicotina e o adesivo de nicotina reúnem o mais largo e aprofundado acervo científico ^(55, 176, 194, 285, 410, 424, 466, 559, 793, 893, 916). Os outros dois, spray nasal de nicotina e inalador de nicotina, ainda não comercializados aqui, têm muito menor bagagem científica, embora vários estudos tenham demonstrado

sua eficácia. Nos Estados Unidos, os dois primeiros são de livre venda e os dois últimos são com prescrição médica ⁽⁴⁶⁶⁾. Entre nós, esses medicamentos nicotínicos só devem ser adquiridos mediante receita médica, considerando que a população ainda não é bem informada sobre o assunto, e que a aplicação irregular, além poder ser nociva, poderá ser inoperante com prejuízo aos tabagistas, que, assim, não cessarão de fumar. Nossa opinião é de que qualquer medicação para cessação do tabagismo exige prévia avaliação clínica, observância de contra-indicações, necessidade de ajustes posológicos e associação com abordagem cognitivo-comportamental. Aliás, esse critério foi aprovado no consenso sobre abordagem e tratamento do fumante da CONPREV ⁽²⁰⁹⁾.

E – Nicotina sublingual. Microtab

São tabletes com 2mg de nicotina alcalina para facilidade de absorção pela mucosa bucal, recomendados para casos de fraca ou forte dependência. Colocados sob a língua não devem ser chupados evitando a salivação, pois esta prejudica a absorção. Efeitos colaterais indesejáveis e contra-indicações são os mesmos dos outros procedimentos ^(736A). Não são disponíveis no nosso comércio e não temos informações sobre sua eficácia.

F – Nicotina em pastilhas

As pastilhas contém 1mg, 2mg ou 4mg de nicotina alcalina, para facilitar a absorção oral. As duas primeiras dosagens são indicadas para fumantes de menos de 20 cigarros por dia. As de 4mg são para os que fumam o primeiro cigarro logo ao acordar, de manhã. Os efeitos colaterais indesejáveis e as contra-indicações deste produto são, em geral, iguais aos demais métodos e técnicas para o tratamento da nicotino-dependência ^(736A). Para esse produto, que também ainda não está disponível entre nós, não temos maiores informações sobre sua eficiência.

G – PREPs (Potential reduced exposure products)

São pseudo-cigarros, com dispositivos especiais, fornecendo tabaco com menos tóxicos e liberação de nicotina (veja capítulo 3.7). Estudos efetuados com um desses pseudo-cigarros, de nome “Eclipse”, poderia levar fumantes a abandonar o tabaco ^(1101, 1104, 1105). Há registro de uma comparação de tabagistas usando Eclipse e outros tratados com inalador de nicotina. O número de cigarros fumados por dia nos primeiros diminuiu 86% e nos segundos, 68%. Não houve diferenças quanto a eliminação de monóxido de carbono ⁽¹⁰⁹⁸⁾. Os produtos PREPs têm sérios inconvenientes pelos riscos que fornece, razão porque ainda está muito incerta a sua adoção prática ^(1105, 1106, 1097, 1099).

TRATAMENTOS COM MEDICAMENTOS NÃO-NICOTÍNICOS

Os medicamentos não-nicotínicos constituem longa lista, entre estes situa-se a Bupropiona, que pelo seu comprovado efeito para cessar de fumar, coloca-se em primeira linha. Seguem-se outros considerados de reserva e, entre estes, há vários empregados sem comprovação segura de sua eficiência.

Bupropiona - É medicamento antidepressivo atípico, com ação sobre os centros dopaminérgicos e noradrenérgicos do cérebro ⁽⁴⁰⁾. A observação ocasional de que pacientes com depressão tratados com bupropiona tiveram minorados os sintomas desagradáveis na cessação de fumar, estimulou pesquisas clínicas de tratamento de tabagistas ^(397, 477, 773). A constatação de que a bupropiona tem igual efeito para cessação de fumar, tanto nos que têm ou não história de depressão, sugere que esse medicamento atua por outro mecanismo além de anti-depressivo ^(413, 514).

O tratamento com a bupropiona inicia-se uma semana antes do paciente parar de fumar, com um comprimido de 150mg pela manhã durante três dias. Em seguida, um comprimido, na mesma dosagem, duas vezes ao dia, com intervalo de 8 horas. A dose máxima recomendada é de 300mg por dia. Um estudo comparou a ação de três doses, 100mg, 150mg e 300mg por dia, apurando que a eficiente foi a última; ao final de 12 meses, os tabagistas tratados com 300mg permaneceram sem fumar, sendo o dobro, comparados com os que receberam placebo ⁽⁴⁴⁷⁾. Larga investigação do tratamento com bupropiona, constatou aos 12 meses, sucesso de 36% ⁽⁵¹⁴⁾. Outros estudos concordam com esses sucessos, que oscilam entre 30% e 36% (um destes registrou êxito odd-ratio 2.1) ^(273, 287, 447, 514).

A associação da bupropiona com o adesivo de nicotina eleva o percentual de sucessos ^(447, 488, 514).

Em relação à depressão dos tabagistas, os registros são um tanto controversos. Assim, há informações que a existência ou não de história de depressão não altera os resultados do tratamento. Ao contrário, há registros de aumento da depressão, durante o tratamento, ou de sua elevação após cessação de fumar ^(112, 397, 412, 413, 742, 773).

Das reações adversas do tratamento com bupropiona, as mais comuns são boca seca, insônia e, com doses maiores, podem ocorrer convulsões, sobretudo nos que têm história desses episódios. Quanto às contra-indicações, são relativas: uso de carbamazepina, cimetidina, barbitúricos, antipsicóticos, antidepressivos, teofilina, corticoesteróides sistêmicos, diabetes melitus em uso de hipoglicemiante oral e hipertensão não controlada. Contra-indicações absolutas: antecedente convulsivo, epilepsia, convulsão febril na infância, anormalidades eletroencefalográficas, alcoolistas em fase de retirada do álcool, uso de benzodiazepínico ou outro sedativo, doença cérebro-vascular, tumor do sistema nervoso central, bulimia, anorexia nervosa e uso de inibidor de MAO há menos de 15 dias.

A associação com qualquer tratamento nicotínico pode elevar a pressão arterial ⁽⁴⁴⁷⁾. Aliás, esta deve ser monitorada como rotina nos tratamentos com bupropiona.

Nortriptilina – É medicamento tricíclico antidepressivo, de reserva, a ser empregado na inoperância do TRN e bupropiona, ou nas contra-indicações destes. O tratamento é iniciado entre duas a quatro semanas antes da suspensão do uso do tabaco, com doses progressivas, partindo de 25mg por dia até 75mg. O tempo de tratamento é variável. Os sintomas da abstinência do tabaco são, relativamente, diminuídos. Um estudo acusou 24% de sucessos, contra 12% nos que receberam placebo ⁽³⁹⁹⁾, e outro, aos 6 meses, acusou 14% de êxitos e 3% nos controles com placebo. Meta-análise de dois outros estudos acusou odd-ratio de 3.2 e 30% de sucessos ^(287, 796).

Os tricíclicos antidepressivos produzem várias reações adversas, entre eles, a nortriptilina, que pode provocar sedação e efeito anticolinérgico. São citadas como comuns: boca seca (64% a 74%), leve tontura (49%), tremor nas mãos (23%) e diminuição da visão (16%) ⁽⁷⁹⁶⁾.

É de se interesse ressaltar que, logo nos oito primeiros dias de tratamento, os sintomas da abstinência tabágica podem estar minorados ^(176, 287, 796).

Clonidina – É droga de reserva para o tratamento da nicotino-dependência. É agonista alfa-adrenérgico, diminuidora da atividade do sistema nervoso simpático. A clonidina foi indicada para tratamento de fumantes pela sua propriedade de reduzir os sintomas de dependentes de narcóticos e álcool. Administra-se por via oral e transdérmica. Por via oral, a dose inicial é de 0,05mg por dia, sendo depois ajustada até 0,15mg. A administração transdérmica é por meio de adesivos (patch) contendo 0,1mg e 0,2mg. A administração começa alguns dias antes de deixar de fumar.

A clonidina diminui a intensidade dos sintomas da abstinência de fumar ^(335, 390, 440, 724, 795).

As pesquisas sobre a eficiência da clonidina para combater a dependência da nicotina são, relativamente, contraditórias. Assim, por exemplo, em dois longos inquéritos, os sucessos alcançados com esse medicamento não foram significantes estatisticamente ^(440, 795). Ao contrário, meta-análise de nove estudos, comparando clonidina com placebo, mostrou sucesso de odd ratio igual a 2.36 ⁽²²¹⁾. Outro estudo registrou, nos casos tratados em comparação com os que receberam placebo, odd ratio, respectivamente, 4.2 e 1.7. Três estudos apuraram que a eficiência foi positiva nas mulheres e nula nos homens ^(330, 336, 440). Em alguns desses estudos verificou-se ação positiva nos tabagistas com alta dependência da nicotina ^(303, 330, 390, 440, 700). Contudo, revisão mais recente da bibliografia, consignou saldo positivo, com odd-ratio igual a 2.1, com a média de 25,6% de abstinência de fumar ⁽²⁸⁷⁾.

De qualquer forma, os melhores resultados foram alcançados com a associação da abordagem cognitivo-comportamental, em comparação com o emprego isolado da clonidina, respectivamente, com odd-ratio igual a 4.2 e 1.7 ^(176, 287).

Dos efeitos colaterais indesejáveis, os mais freqüentes são boca seca, fadiga e tonturas. No tratamento transdérmico registra-se irritação. Esses são dose-dependentes ⁽³⁶³⁾. O término do tratamento, a dosagem e a administração devem ser feitos lentamente, evitando elevação da tensão arterial.

Outros antidepressores – O acúmulo de evidência de que os tabagistas têm elevada prevalência de depressão, incentivou e incentiva pesquisas sobre drogas ansiolíticas e antidepressivas para combater a nicotino-dependência. As pesquisas com os benzodiazepínicos têm sido desencorajantes ^(128, 162). Verificou-se que a bupiriona é relativamente promissora, empregada na dose de 10mg três vezes ao dia ^(438, 439). Entretanto, há importante pesquisa que não apresentou resultados diversos ao do placebo ^(438, 439). Outros ansiolíticos estudados, como dopexina ^(438, 439) e fluoxetina ⁽⁷⁸⁶⁾, mostraram alguns resultados, porém, precários para continuar seu emprego ⁽⁴⁶⁷⁾. Entretanto, investigações prosseguem nessa linha, das quais ainda não há conclusões objetivas.

Outras drogas – São antigos os estudos com drogas que parecem ser depressoras da vontade de fumar, como a dextroanfetamina, que, em certos casos, desenvolve aversão ao fumar ⁽⁸⁴⁵⁾. A Naloxona induz a redução do número de tragadas ⁽⁸⁴⁵⁾. A Mecamilamina é um antagonista bloqueador dos receptores nicotínicos, parece reduzir a vontade de fumar e os resultados são melhores na associação com TRN ^(693, 834). A Lobelina foi uma das drogas usadas na dependência à nicotina; liga-se aos receptores nicotínicos e, agindo como agonista, substitui farmacologicamente a nicotina ^(584, 893). Pelos resultados precários e inconsistentes, deixou de ser usada. Apenas como curiosidade histórica, mencionamos o nitrato ou acetato de prata que por tempos foi recomendado aos tabagistas para bochechar, produzindo gosto desagradável, tornando intoleráveis as tragadas ⁽²⁵⁸⁾. Mais recentemente, surgiram dois estudos controlados com resultados não convincentes ^(478, 504).

Moclobemide. Medicamento restaurador de MAO – Este possui essa propriedade, combatendo indiretamente a depressão. Mencionou-se no capítulo 4 que a metilfenil-tetrahidropiridina – MFTP tem a propriedade de decompor a dopamina, que é o hormônio psicoativo que produz o estado prazeroso no tabagista. Sucede que essa atividade da MFTP é mantida pela monoaminoxidase – MAO, que é muito diminuída no fumante. Assim, com pouco MAO, a MFTP perde sua atividade de decompor a dopamina, impedindo o referido estado prazeroso. Com o uso de moclobemide, espera-se restaurar MAO nos fumantes, que sem dopamina, perdem o prazer de fumar. Um estudo controlado com moclobemide assinalou 20% de sucessos em relação aos tabagistas que receberam placebo, sendo esses resultados observados com apenas um mês de tratamento e, assim, mantidos no terceiro mês depois de cessada a administração ⁽⁴⁵⁾. Moclobemide foi administrado na dose de 200mg por dia, e o efeito colateral indesejável mais frequente é a insônia. Esperam-se novos ensaios com esse medicamento para avaliação mais segura de sua eficiência.

MÉTODOS NÃO MEDICAMENTOSOS

Em geral, os métodos não medicamentosos, tanto os mais antigos, como os atuais – alguns deles usados em clínicas especializadas no tratamento dos tabagistas – não têm valor científico e são inoperantes. Para melhor esclarecimento daremos, deles, notícia.

A – Acupuntura

A acupuntura praticada com agulha, ou grampo, associada aos raios laser ou não, não revela evidência científica de utilidade para a cessação de fumar. Uma das primeiras análises demonstraram que seu valor é igual ao placebo ⁽⁸⁹⁵⁾. Extensiva meta-análise da literatura, incluindo 21 artigos publicados em revistas conceituadas, concluiu que a acupuntura em todas as modalidades, empregada como tratamento para cessação de fumar, não oferece evidência científica de qualquer valor, sendo os resultados contestados devido a metodologia inadequada, eivada por múltiplos fatores de confusão – “bias” ⁽¹⁰⁴²⁾.

É edificante que a conferência sobre a acupuntura, sob os auspícios do Instituto Nacional de Bethesda, Estados Unidos, que abordou a acupuntura sob todos os ângulos, referindo-se a dezenas de doenças, não tenha feito referência de qualquer pesquisa para cessação de fumar ⁽⁶⁸⁷⁾ e nem o expositor do tema acupuntura e dependência a tenha feito ⁽⁵⁴⁸⁾. Nada

foi abordado referente à acupuntura e tabagismo. Um estudo conceituado que registrou certa capacidade da acupuntura na cessação de fumar, compara os resultados iguais aos da hipnose ⁽⁶¹²⁾. As pesquisas sobre efeitos da acupuntura sobre a síndrome de abstinência também revelam resultados nulos ^(191, 895, 999). A mais recente meta-análise sobre tratamento para deixar de fumar, que incluiu cinco importantes estudos sobre a acupuntura, apurou que a ação desta não é mais efetiva que placebo ⁽²⁸⁷⁾.

B – Hipnose

Este método para combater a nicotino-dependência e deixar de fumar esteve muito em voga há dezenas de anos. Pela sua complexidade e rendimento não significativo, foi abandonado como método de rotina. Os resultados publicados na época foram muito contraditórios, influenciando nisso, as diversidades das técnicas empregadas ^(457, 568, 801, 895). Alguns casos com melhores resultados eram de indivíduos com alta susceptibilidade ⁽⁶⁰⁾. Desde 1980, houve apenas dois estudos com melhor metodologia, com resultados inconclusivos ^(510, 932). Recente revisão mais completa sobre a hipnose para cessação de fumar concluiu, pela insuficiência de provas científicas, não recomendar este método no tratamento dos tabagistas ⁽¹⁹⁴⁾.

C – Procedimentos aversivos de fumar

Por certo tempo, experimentaram-se formas de fumar que provocam aversão: fumar rapidamente, com tragadas a cada cinco ou seis segundos, até ocorrer náuseas; fumar cigarros seguidamente, sem intervalos, até produzir saciedade ou intolerância; tragar fumaça quente rapidamente. Verificou-se que esses procedimentos podem conseguir o abandono imediato do tabaco, durando, porém, essa abstinência, pouco tempo. Esses métodos aversivos são desaconselháveis pela sua ineficiência e, sobretudo, pelos riscos aos portadores de cardiopatias, bronquíticos, enfisematoses e hipoxiados em geral. Pode ocorrer episódio agudo de elevação da frequência cardíaca, considerável hipoxemia, com altas concentrações de carboxihemoglobina no sangue, anormalidades no eletrocardiograma e até intoxicação aguda pela nicotina. Por todos esses motivos, os métodos aversivos foram abandonados ^(100, 176, 287, 329, 459, 569, 596, 999).

23.2.3 – TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DA NICOTINA DE CASOS ESPECIAIS E DE CO- MORBIDADES

Os tabagistas dependentes da nicotina, em situações especiais, dependentes de outras drogas e pacientes com co-morbidades necessitam de abordagem adequada à cada situação, exigindo, em certos casos, o concurso de técnicos treinados ⁽³⁷⁹⁾.

A – Adolescentes

Já foi mencionado que os iniciados no tabagismo na adolescência, mais de 90% já estão nicotino-dependentes aos 19 anos. Os que começam a fumar em torno dos 14

anos, desenvolvem dependência da nicotina muito mais intensa que os iniciados após os 20 anos de idade. Os fumantes adolescentes têm duas vezes maior dificuldade de abandonar o tabaco que os adultos. Os adolescentes são mais susceptíveis e vulneráveis às disfunções provocadas pela nicotina. A síndrome de abstinência é mais grave. O abandono do cigarro é mais difícil e as recaídas são muito mais rápidas e frequentes ^(61, 127, 503, 879, 891, 970). Por tudo isso, o TRN tem menos sucesso. A abordagem deve ser efetuada com tato e delicadeza, procurando esclarecer o aspecto ilusório da propaganda de cigarros, os malefícios que ocorrerão quando adultos e todos os demais prejuízos. Os jovens, geralmente, são refratários aos aconselhamentos, julgam-se eternos e acham que, com eles, não ocorrerão as conseqüências nefastas mencionadas. Todos os estudos apontam o precário rendimento da abordagem cognitivo-comportamental e do tratamento com medicamentos nos tabagistas jovens ^(176, 194, 782, 937, 985, 986). Dos múltiplos estudos, destaca-se a importância que se dispensa aos programas educativos na infância, medidas que desmistifiquem a ilusão de estilo de vida; o realce da afirmativa de independência de que fumar é o caminho para toda a sorte, afirmações e êxitos. Em todos os estudos há consenso de que a prevalência tabágica é inversa ao grau de educação. Há também acordo que é imprescindível uma política de elevação de preços dos cigarros, tornando-os menos acessíveis aos jovens; o que, aliás, é recomendado com ênfase pela Convenção Quadro para o Controle do Tabaco, da Organização Mundial de Saúde ^(176, 181, 194, 206, 315, 610, 756, 978, 986, 987, 988, 1068). Entre nós, o Programa Nacional de Controle do Tabagismo vem implantando extenso programa educativo anti-tabágico nas escolas, denominado “Sa-ber Saúde”, que será comentado mais adiante.

B – Gravidez

Na abordagem cognitivo-comportamental das gestantes, esclarecimentos meticolosos são necessários, conscientizando-as dos graves prejuízos que o uso do tabaco provoca ao curso da gravidez, ao desenvolvimento do feto e à futura criança, com os altos riscos de natimortalidade, defeitos congênitos e deficiências mentais. Havendo necessidade de tratamento medicamentoso, deve ser evitado o TRN, pelos perigos que exerce a nicotina sobre o feto ^(194, 287, 394, 407, 714, 718, 937, 986).

C – Alcoolismo e dependência de outras drogas

Setenta por cento, ou mais, dos alcoólicos são fumantes. O tratamento de tabagistas dependentes de álcool ou qualquer outra droga deve ser realizado adequadamente a cada situação. A abordagem cognitivo-comportamental deve ser intensa e com a orientação de técnicas especializadas no tratamento de droga-dependentes. Geralmente, os êxitos, quanto a cessação de fumar, são precários ^(176, 194, 287, 468, 476, 556).

D – Nicotino-dependência e co-morbidades

O tratamento desses tabagistas exige atenções especiais, variando conforme as situações ⁽²⁵⁷⁾.

Transtornos psiquiátricos: são frequentes em pacientes dependentes de substâncias psicoativas. Nos doentes mentais, a nicotino-dependência é mais intensa ⁽¹²⁴⁾. Nas desordens nervosas, praticamente 100% são fumantes. Nos esquizofrênicos, a média

de prevalência de tabagistas é de 90% ^(334, 344, 685). Também é significativa a frequência de fumantes nas pessoas com depressão. Esses aspectos foram ventilados nos capítulos 4, 5 e 6. Os tabagistas com depressão ou com outras desordens nervosas têm grande dificuldade de abandonar o tabaco e, quando conseguem, as recaídas são constantes. Os esquizofrênicos são, praticamente todos, tabagistas pesados, e todos os métodos de tratamento são inoperantes; os poucos casos que deixam de fumar, recaem rapidamente. Recentemente, na Universidade de Toronto, Canadá, constatou-se inesperado comportamento da esquizofrenia, perante a nicotina. Descobriu-se que a nicotina nos esquizofrênicos tem dupla ação sobre o mesolímbico: alta liberação de dopamina com doses altas e bloqueio dessa liberação com doses baixas. Isso leva os esquizofrênicos a fumar muito, para absorverem permanentemente muita nicotina, garantindo a contínua liberação de dopamina, mantendo estado de euforia e abolido a depressão ⁽⁵⁷⁷⁾.

A abordagem dos fumantes com processos psiquiátricos deve ser realizada por psiquiatras e, se necessário, em serviços especializados. A ajuda médica deve ser realizada sempre com o TRN associado a antidepressivos, destes, o melhor é a bupropiona. Nos casos de sucesso, é preciso acompanhamento constante com apoio cognitivo-comportamental, devido aos altos índices de recaída ^(171, 176, 194, 276, 287, 346, 347, 348, 818).

Doenças cardiovasculares: os tabagistas com doenças cardiovasculares, especialmente os portadores de coronariopatias, não devem ser submetidos ao TRN. Isso porque, como referido no capítulo 10, pelos mecanismos ali apontados, a nicotina agrava os processos que conduzem à aterosclerose, diminui o aporte de oxigênio ao miocárdio e aumenta a frequência cardíaca, elevando o sofrimento do coração. Por isso, recomenda-se que pacientes com coronariopatias, especialmente os sujeitos a crises anginosas, não sejam tratados com medicamentos com nicotina. Para esses tabagistas, deve-se empregar medicamentos não nicotínicos ^(194, 287, 813). Nos casos bem estabilizados de cardiopatias, alguns autores usam o TRN, com o cuidado de só iniciá-lo depois de 15 dias do episódio coronariano. Argumentam que é preferível tratar a dependência da nicotina para cessação de fumar, porque a continuação do uso do tabaco, estando a nicotina incluída, é muito pior para o cardiopata. Alegam que, com cuidados especiais e vigilância, o TRN é a melhor opção e não agrava a doença cardíaca ^(76, 516, 1064).

De qualquer forma, considerando a extrema maleabilidade do emprego da TRN nos tabagistas cardiopatas, estes devem ter assistência e orientação especializada ^(176, 813, 1083).

Bronquite crônica e enfisema pulmonar (DPOC): Os fumantes com doença pulmonar crônica obstrutiva constituem grupo de eleição para o tratamento de cessação de fumar. Este tem de ser mais aprofundado e demorado, porque, em geral, esses pacientes são dependentes da nicotina em alto grau. Deixar de fumar para esses pacientes é a melhor terapêutica contra a DPOC. Entretanto, não existe possibilidade de cura, mas há chance de melhoras sintomáticas, de melhor qualidade de vida e do aumento de esperança desta.

Com TRN associado a bupropiona, se consegue abandono do tabaco ou, em última análise, a redução substancial do consumo de cigarros, produzindo benefícios e diminuindo a dificuldade de respirar, o nível de monóxido de carbono expirado e a concentração da carboxihemoglobina no sangue. Melhoram os parâmetros da capacidade funcional pulmonar, expressada nos valores do volume expiratório forçado

no primeiro minuto – VEF1 – e do fluxo respiratório forçado – FEF – 25-75%. Com isso há uma relativa melhora sintomática e de qualidade de vida ^(263, 475, 747).

Pelo exposto, infere-se que o tratamento da nicotino-dependência dos tabagistas portadores de bronquite crônica e enfisema é o mais importante procedimento para proporcionar-lhes alívio e aumentar a esperança de vida.

E – Perspectivas de novos tratamentos e vacinas

Como mencionado no capítulo 6, os portadores do gene CYP2A6 metabolizam em pouco tempo de 60% a 80% da nicotina que inalam. Nos casos em que este gene sofre mutacionismo ou um seu alelo é heterozigótico ou de expressão nula, metabolizam muito menos nicotina, que permanece em maiores concentrações no sangue, diminuindo significativamente a compulsão de fumar.

Methoxsalen: de nome Nicogen, essa droga tem a propriedade de inibir a enzima que codifica CYP2A6. Nos tabagistas tratados com methoxsalen, diminui muito a metabolização da nicotina, elevando-se esta no sangue, e diminui também a compulsão de fumar, em decorrência da falta de CYP2A6. Com a administração transdérmica da nicotina, associada a 3mg, 10mg ou 30mg de methoxsalen, eleva-se, respectivamente, a nicotina no sangue, porque cai a sua metabolização. Registrou-se que com a administração oral de 4mg de nicotina obtêm-se o nível sanguíneo de 1,5ng/ml, ao passo que associando-se 10mg ou 30mg de methoxsalen, as concentrações da nicotina no sangue elevam-se até 7,5ng/ml. Experiência com fumantes, solicitando-se absterem-se de fumar durante 60 minutos, mostrou que aqueles que receberam methoxsalen e 4mg de nicotina, comparados com os que receberam placebo, durante os 90 minutos seguintes, consumiram 24% menos cigarros e o monóxido de carbono no ar expirado era menos 47%.

Estudos com methoxsalen continuam e devem ser aprofundados para apurar o seu real valor no tratamento da dependência da nicotina e, portanto, na cessação de fumar ^(589, 782, 898).

Assim sabe-se que methoxalem inibe o sistema citocromo 450 do fígado, diminuindo ou anulando a metabolização da nicotina. Em decorrência, diminui acentuadamente o consumo do tabaco. As concentrações de nicotina no sangue são altas porque ela não é decomposta por falta de metabolização. Há, pois, boas perspectivas de que com methoxalem se poderá ajudar os tabagistas a abandonarem o fumo. Há um inconveniente relativo que é a meia vida curta de methoxalem no plasma, havendo necessidade de administração de doses altas – 40 mg – repetidas continuamente a curto prazo ^(897-A, 898, 976-A, 976-B).

Outra substância, tranicil promina, revela-se com as mesmas propriedades que o methoxalem de inibir o sistema citocromo 450, impedindo a metabolização da nicotina. Estudos nessa linha prosseguem ^(898, 976-A, 976-B).

Vacina anti-tabaco – Nic-Vax: quanto a viabilidade de construir uma “vacina” para deixar de fumar, pesquisadores da Food and Drug Administration e da Faculdade de Medicina da Universidade de Houston – Clear Lake, com suporte financeiro do Nacional Institute on Drug Abuse, todos dos Estados Unidos, estão trabalhando para avaliar os efeitos da denominada “vacina Nic-Vax”, que se revela capaz de prevenir a dependência da nicotina em ratos. Essa

vacina não é uma terapia de reposição de nicotina; é, antes, uma forma de tornar o fumar insípido, prevenindo o desenvolvimento da dependência e fazendo com que se abandone o tabaco. Essa vacina estimula a produção de anticorpos que “capturam” a nicotina antes que chegue ao cérebro, evitando o impacto nos centros nervosos, diminuindo o desejo de fumar. O mecanismo de ação da Nic-Vax baseia-se no fato de que a nicotina tem baixo peso molecular. Ligando-a a uma proteína de peso molecular elevado, pode assim ser captada por anticorpos ainda na circulação sanguínea, antes que chegue ao cérebro. Desse modo, não há liberação de dopamina e outros hormônios psicoativos. Não surgindo o estado prazeroso, o fumar torna-se insípido. Ratos que receberam Nic-Vax têm menor concentração de nicotina no cérebro e não apresentam sinais de dependência quando esta é suspensa, ao contrário do que sucede nos animais de controle, que têm tremores e sinais de irritação quando a administração de nicotina é retirada. Pesquisas “in anima nobile” estão em curso, sendo que o primeiro estudo contou com 100 tabagistas. Os pesquisadores julgam que conclusões válidas poderão levar muito tempo, mas estimam que dados clínicos e experimentais conclusivos deverão estar completos até final de 2004, quando se terá uma idéia sobre o grau de proteção da Nic-Vax contra o tabagismo, tempo de duração, necessidade de revacinação e sua capacidade preventiva, impedindo jovens de fumar ⁽²⁷⁵⁾.

23.3 – ABORDAGEM MÍNIMA (BREVE)

DOS FUMANTES.

ACONSELHAMENTO MÍNIMO

Conforme ensina a prática da aplicação do questionário de Fagerström (capítulo 5, quadros 7 e 8), os fumantes com pontuação de zero a três e muitos com pontuação até quatro ou mesmo cinco, totalizando 30% a 40%, estão na faixa dos que conseguem abandonar o tabaco, desde que alertados e aconselhados por profissionais da saúde, se necessário com a ajuda de folhetos informativos. Essa abordagem rápida é denominada “aconselhamento mínimo”.

Conforme o consenso do Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer ⁽²⁰⁹⁾, a abordagem mínima expressa-se com a sigla PAAP (perguntar, avaliar, aconselhar, preparar) para alertar o fumante, sem, no entanto, acompanhá-lo nesse processo. Esse procedimento alerta os fumantes dos riscos à sua saúde e de seus familiares, sobretudo crianças. Não-fumantes devem ser esclarecidos e alertados dos riscos à sua saúde, se convivem com tabagistas.

Nos Estados Unidos se desenvolve um vasto programa de aconselhamento mínimo, empregando a estratégia dos cinco As: *Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange* ^(176, 721), que é, em linhas gerais, a adotada entre nós. O aconselhamento mínimo consiste em informação rápida e objetiva sobre os malefícios do tabagismo, ocupando, em geral, de três a cinco minutos. Pode ser realizado por todos os profissionais da saúde, com maior rendimento segundo o empenho e o prestígio junto à população geral. Essa forma de aconselhar os tabagistas pode, inclusive,

ser realizada por meio de manuais, opúsculos, folhetos e até por telefone e internet, como já realizado nos Estados Unidos ⁽⁵⁷¹⁾. O êxito anunciado do aconselhamento mínimo com duração de três minutos varia de 5% a 8% dos casos abordados de tabagistas que cessaram de fumar ^(196, 339, 341, 559, 709).

Há estudos demonstrando que os sucessos de cessação de fumar são mais numerosos com as abordagens básicas cognitivo-comportamental ⁽²⁸⁶⁾. Todavia, em números totais, a abordagem mínima, pela sua extraordinária dinamização, acaba por produzir maior impacto na epidemia tabágica ^(176, 721). O aconselhamento mínimo é realizado em qualquer local onde haja um profissional da saúde; é rápido e sumário. Já a abordagem básica é efetuada em serviços específicos e, pela natureza dos casos, exige longo tempo, com a intervenção de equipes de técnicos.

Nos Estados Unidos, 8% a 15% dos tabagistas abandonam o tabaco por decisão própria, elevando-se a 15% e até 20% quando alertados por manuais, folhetos informativos e impressos semelhantes ^(195-A, 235, 721, 942). Número menor, porém significativo, são os sucessos conseguidos através do aconselhamento telefônico nos Estados Unidos. Nesse país, efetuou-se estudo em 10 condados, de aconselhamento através da internet, dirigidos à tabagistas. Houve sucesso significativo e, em certo número, o controle de cessação de fumar efetuou-se pela pesquisa da cotinina na urina ^(340, 581, 723, 725, 890). O aconselhamento telefônico, associado ao envio de material impresso, foi de rendimento muito positivo ⁽⁴⁵⁶⁾. Também parece ser relativamente efetivo o envio de carta acompanhada de informação impressa. É ação mais personalizada, com melhor rendimento ⁽⁴⁵⁶⁾.

Uma pesquisa com folhetos esclarecedores anexados aos medicamentos vendidos nas farmácias parece ter conseguido sucessos significativos ⁽⁹⁸⁴⁾.

Cinco inquéritos realizados com 30 mil tabagistas revelaram resultados eficientes com o aconselhamento mínimo de três minutos, praticado por médicos, enfermeiros ou dentistas ^(311, 721). Há estudos sugerindo que o aconselhamento mínimo exercido por médico, associado antes ou depois ao aconselhamento de enfermeira, revela rendimento mais efetivo ^(456, 560). Esclarece-se que nos Estados Unidos praticamente não há enfermeiros do sexo masculino.

Ainda nos Estados Unidos, há investigações com a participação de dentistas. Destacou-se a importância dos dentistas no aconselhamento mínimo, porque há 150 mil em exercício, estimando-se que 39 milhões de tabagistas freqüentam seus consultórios. Um óbice é que 15% dos dentistas são fumantes, havendo esforços para baixar ou anular essa prevalência ^(311, 984).

Nesse país há vasto programa integrando as enfermeiras na rotina de aconselhamento mínimo de pacientes hospitalizados; esse programa inclui o aconselhamento específico aos pacientes com cardiopatias. O programa é de enorme abrangência, porque verificou-se que 25 milhões de pacientes são de curta permanência hospitalar e, dentre eles, 27% são fumantes. Passam pelos hospitais norte-americanos, anualmente, cinco milhões de tabagistas com internamento mais longo ^(311, 656, 722, 823, 980). Um óbice é que ainda há hospitais que não proibiram fumar em todas as suas dependências ⁽⁸²³⁾. Essa informação é de

1997 e é bem possível que, atualmente, todos os hospitais norte-americanos estejam livres de tabaco.

Em países como Estados Unidos e Finlândia, os programas de aconselhamento mínimo são de âmbito nacional, englobando todos os profissionais da saúde ^(235, 289, 721, 922).

Evidente que os médicos podem e devem ser os principais integrantes dos programas de aconselhamento mínimo para cessação de fumar. Dos vários estudos de abordagem mínima dos fumantes, destacamos dois. Em Londres, todos os médicos generalistas foram mobilizados para, durante quatro semanas, aconselhar seus clientes, por alguns minutos da consulta, a deixarem de fumar, com e sem a ajuda de folheto informativo. Neste último caso houve rendimento ligeiramente maior. Pelo número de sucessos obtidos no total dos casos com aconselhamento rápido, avaliados ao final de um ano, calculou-se que cada médico poderia esperar 25 êxitos. Se todos os clínicos da Inglaterra se engajassem nesse programa, o rendimento incidiria a meio milhão de pessoas que deixariam de fumar anualmente. Esse montante não seria obtido por 10 mil clínicas que se ocupassem do atendimento de fumantes ⁽⁸⁶⁷⁾. O Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos mobilizou 100 mil médicos para efetuarem o aconselhamento de seus pacientes durante três minutos da consulta, distribuindo aos profissionais um manual contendo a técnica, para tanto. Houve médicos que chegaram a obter 30% de êxitos. Estimou-se que se apenas metade dos médicos dos Estados Unidos fizessem uma breve intervenção em cada um dos pacientes e obtivessem apenas 10% de sucessos, a cessação de fumar nesse país aumentaria mais do dobro, significando 4,5 milhões de novos ex-fumantes ^(341, 621, 721).

A autoridade do médico sobre a comunidade é muito maior, quanto mais modestas são as suas condições sócio-econômicas. É contando com a extraordinária potencialidade dos médicos, que a Organização Mundial de Saúde, na sua análise do controle da epidemia tabágica nos países em desenvolvimento, considera que o alvo prioritário da ação antitabaco deve ser centrada nesses profissionais ⁽¹⁰⁷³⁾.

O óbice para a integração da classe médica no programa de controle do tabagismo é o fato de seu apreciável contingente de fumantes. É fundamental para o êxito do programa contar com a classe médica livre do tabagismo. O médico que fuma destrói toda a credibilidade da mensagem anti-tabágica. Levantamentos dos dados referentes aos anos de 1980 a 1997, em mais de 30 países, mostram os seguintes percentuais médios de médicos fumantes regulares: sete países do continente americano, Estados Unidos, 5%; Canadá, 15%; Venezuela, 21%; Argentina, 25%; Brasil, 25%; Chile, 48%; e México, 66%; nove países africanos, 25% a 54%; 25 países europeus, 7% (Inglaterra) a 44% (Grécia); 15 países asiáticos, 2% (Singapura) a 67% (China) ^(486, 615, 631). Levantamentos no Brasil, na década de 1990, acusaram a média de 25% de médicos fumantes, havendo centros com até 40% ^(154, 848). Inquérito efetuado em 1997 entre 4.085 médicos filiados à Associação Médica Brasileira revelou o índice de 34,3% de ex-fumantes ⁽⁶⁶³⁾. Análise preliminar de inquérito em 2003 da Comissão de Controle do Tabagismo do Conselho Federal de Medicina obteve resposta de 7.788 profissionais. A prevalência de tabagistas entre 1.967 médicos do Estado de São Paulo e 1.381 do Rio de Janeiro foi, respectivamente, 25,3% e 17,7%. O número de médicos ex-fumantes cresceu com a elevação da idade, chegando a mais de 30% a partir dos 60 anos ⁽²⁰⁵⁾.

É alta a prevalência de enfermeiros fumantes entre nós. Um levantamento no município de São Paulo, em 2001, constatou a seguinte prevalência de fumantes: enfermeiros mestres, 55%; doutores, 30,6%; e titulares, 2,8% ⁽⁶⁷¹⁾.

Com a conscientização dos profissionais da saúde, a prevalência tabágica nessa área já é baixa em muitos países, caminhando para o total abandono do tabaco. Com isso, haverá maior motivação para os profissionais da saúde se integrarem no programa de aconselhamento mínimo dos fumantes. Até poucos anos atrás, como constatado nos Estados Unidos, entre 1979 a 1990, só 50% dos fumantes tinham sido advertidos pelos seus médicos sobre a nocividade do tabagismo ⁽³⁰²⁾. Entre nós, inquéritos na década de 1980 revelaram que, em média, 80% dos tabagistas não receberam de seus médicos qualquer advertência sobre o fumar ⁽²¹⁴⁾. Evidentemente, essa lacuna vem sendo anulada a medida que os profissionais da saúde se conscientizam do grave problema de saúde pública que representa a epidemia tabágica. Progressivamente, aumenta a ventilação dos temas sobre tabagismo em nossas revistas médicas, nos congressos e nos livros médicos ^(171, 848).

Na atualidade, é fácil a integração da classe médica brasileira num programa de âmbito nacional de aconselhamento mínimo dos fumantes.

Objetivando a implantação desse programa, a Comissão de Tabagismo da Associação Médica Brasileira elaborou suas bases fundamentais ⁽⁸⁴⁷⁾. A promoção desse programa conta com a participação do Instituto Nacional de Câncer, responsável pelo Programa Nacional do Controle do Tabagismo, e do Conselho Federal de Medicina. Elaborou-se um questionário distribuído aos médicos, que está em avaliação na Comissão de Controle do tabagismo do CFM, para concretizar sua implantação e implementação ⁽²⁰⁵⁾.

Há em torno de 250 mil médicos na ativa. Solicita-se que empreguem apenas uns poucos minutos de uma consulta, para os quais receberão um manual com instruções técnicas para efetuar o aconselhamento mínimo aos seus pacientes. A estimativa é de que, se apenas 30% dos profissionais se integrarem do programa numa primeira etapa e se cada um conseguir que 10 tabagistas, por ano, deixem de fumar, teremos um total anual de cerca de 750 mil ex-fumantes.

Esse programa tem boas perspectivas de se ampliar dentro da classe médica, somando-se com a cooperação de outros profissionais da saúde. Os enfermeiros são em número de 104 mil, segundo levantamento de fevereiro de 2003, efetuado pelo Conselho Federal de Enfermagem. Deve ser encarada a possibilidade da integração, no programa, de 650 mil trabalhadores em enfermagem de nível médio e elementar, os quais têm íntimo contato com pacientes de hospitais e de serviços de saúde em geral. Grande contribuição para o aconselhamento mínimo, podem dar os dentistas, pelo seu contanto com vastos segmentos da população. Segundo registro no Conselho Federal de Odontologia, temos, em 2003, 173.637 dentistas em atividade. Todos os profissionais de saúde mencionados, se integrados no programa de aconselhamento mínimo, realizarão, sem nenhum custo orçamentário, extraordinária ação sobre os tabagistas, beneficiando um amplo contingente, com prolongamento de suas esperanças de vida e causando significativo impacto redutível na epidemia tabágica em nosso país.

23.4 – AVALIAÇÃO GERAL DO TRATAMENTO PARA CESSAÇÃO DE FUMAR (TRATAMENTO DA NICOTINO-DEPENDÊNCIA)

Em consonância com a prática médica de cura das doenças, propõe-se alteração da terminologia, substituindo a expressão “tratamento para cessação de fumar” por “tratamento da nicotino-dependência”. Isso porque só se consegue abandonar o tabaco vencendo a dependência da nicotina ^(176, 194, 287, 817).

É muito difícil uma avaliação segura dos métodos de abordagem cognitivo-comportamental dos tabagistas e da associação de tratamentos medicamentosos, ante a extrema variabilidade no diagnóstico quanto ao consumo do tabaco, às diversidades da intensidade da nicotino-dependência e da vinculação desta com as características genéticas dos fumantes. Influem, também, as variações decorrentes da metodologia usada: natureza e nível dos técnicos; ação individualizada ou em grupos; tempo do tratamento e de seguimento ulterior; falta de uniformidade no tempo da colheita dos dados referentes aos “sucessos”; falta, muitas vezes, de sua confirmação com bio-marcadores, como dosagem da cotinina na saliva, urina ou sangue, dosagem de monóxido de carbono no ar expirado e de outros bio-marcadores. Um levantamento de 546 estudos, até 1985, revelou que só 37 (6,8%) registraram esses cuidados ⁽⁹⁸⁸⁾.

Outro fator de confusão é a falta de uniformidade na avaliação da dependência química e psicológica e do comportamento do tabagista. Há considerável confusão em distinguir uma da outra, e a segunda é mais difícil de caracterizar e avaliar ^(302, 817, 984, 999). Outras interferências alteradoras dos resultados são a motivação de fumar, o grau de decisão para deixar de fumar e o tempo que se fumou. Por exemplo, os que se iniciaram no tabagismo na adolescência, desenvolvem intensa dependência, consomem mais cigarros e têm maior dificuldade de abandonar o tabaco ^(61, 127, 302, 503, 879, 987, 992, 999) (capítulos 5 e 6). Os resultados são também alterados conforme o número de mulheres, na amostragem considerada. Elas, seja por características genéticas ou pelo receio de engordar, têm maiores dificuldades de cessar de fumar e recaem em maior número ^(381, 948, 1045).

A maior e menor facilidade de abandono do tabaco vincula-se a condições genéticas. Como demonstrado no capítulo 6, os portadores do gene CYP2A6 metabolizam muito a nicotina e desenvolvem dependência mais intensa, ao contrário dos que têm o gene CYP2D6, metabolizadores baixos de nicotina, sendo a dependência de menor nível. Tem-se verificado que os primeiros têm maior dificuldade de deixar de fumar e, quando o fazem, recaem em maior proporção; ao contrário, os segundos têm mais sucessos com o tratamento e menor tendência a recair ^(127, 503).

Há associação entre a intensidade maior dos sintomas da síndrome de abstinência com o maior número de recaídas ^(20, 201, 302, 380, 469). Sugere-se que certos sintomas, como depressão, são bons indicadores de recaídas ^(20, 302).

Nos capítulos 4 e 5 citou-se que nos tabagistas há diminuição de MAO, produzindo maior liberação de dopamina e propiciando estado prazeroso. Há um contingente nos quais o tabaco, por questões orgânicas dos fumantes, não se efetiva a queda de MAO. Constatou-se que estes têm maior propensão a recaídas após o tratamento para cessação de fumar ^(57-A).

Pacientes com história de depressão e/ou deprimidos no ato da abordagem e todos os tabagistas com doenças psiquiátricas têm resultados precários com o tratamento e altos índices de recaídas ^(20, 121, 148), notadamente esquizofrênicos ⁽⁵⁷⁷⁾.

Nesses casos difíceis, quanto mais intensa a abordagem e mais prolongado o tratamento, maiores são as chances de sucesso ⁽⁵⁵⁹⁾.

Fator fundamental para o êxito do tratamento é a decisão do tabagista. Se este não quer abandonar o tabaco, nenhum tratamento é eficiente ⁽¹²¹⁾. Ao contrário, certo contingente de fumantes decididos a parar de fumar, conseguem atingir esse objetivo, o que se comprova com os que são tratados com placebo e abandonam o tabaco.

De todos os tratamentos medicamentosos citados no capítulo 23.2.2, há análises rigorosas destacando como mais eficientes os nicotínicos (reposição da nicotina) e, dos não nicotínicos, os antidepressivos, bupropiona e nortriptilina, e o agonista alfa adrenérgico, clonidina. A essa conclusão, chegou um extenso estudo recentemente publicado ^(2A). Uma das mais rigorosas meta-análises, realizada com 148 estudos cientificamente corretos, apurou odds-ratio significantes de abandono do tabaco, com médias percentuais indo de 17,7% a 30,5% (quadro 16) ⁽²⁸⁷⁾. Note-se nesse quadro que nos tabagistas tratados com placebo, o abandono do tabaco foi de 10% a 17,3%. Isso comprova que certo contingente decidido a abandonar o tabaco, consegue êxito, embora sem tratamento, pois recebem placebo. As variações registradas no quadro 16 revelam a elevada diversidade de características dos tabagistas.

No cômputo final, os melhores resultados estatísticos de sucessos, com a abordagem básica associada a qualquer tratamento medicamentoso, atingem, na média, 30% ou um pouco mais, ao cabo de um ano ^(176, 194, 287, 986). Ulteriormente, as recaídas atingem até 80% ^(176, 194, 287, 690). Além da nicotino-dependência, concorrem para esses fracassos, as pressões sociais, pois o ex-fumante convive com tabagistas, cuja poluição tabágica ambiental desperta e alimenta a nicotino-dependência. O ex-fumante continua respirando ar poluído pelos tóxicos do tabaco, além da nicotina, em seu domicílio, se tem familiares fumantes, e/ou nos locais de trabalho e de lazer.

Os serviços de abordagem básica intensiva de tabagistas necessitam de técnicos de várias naturezas, treinados para atender a grande variedade de pacientes, com capacidade de indicar o tratamento medicamentoso mais adequado, orientação e seguimento prolongado. São onerosos, e para exercerem impacto significativo no controle da epidemia tabágica, deve-se corrigir o atual “sistema de conta gotas”, dinamizando-os com sua integração na rede do Programa Nacional de Controle do Tabagismo. Há consenso que, não obstante seus custos, sua dinamização é necessária. Os gastos para tratamento dos fumantes são extremamente inferiores aos do tratamento das doenças tabaco-relacionadas. Muitos países industrializados desenvolvem ampla política de tratamento de tabagistas, sendo que a Inglaterra mantém uma rede desses serviços com capacidade de atender

todos os fumantes. No Brasil, órgãos oficiais adotaram a política de disseminação desses serviços. O atendimento aos fumantes vinha sendo feito em serviços universitários e algumas unidades de saúde, em número exíguo ante a dimensão do problema. O Ministério da Saúde, por portaria publicada em 2002, ampliou muito o atendimento dos tabagistas nas unidades de saúde pública e credenciou centros interessados e capacitados para esse trabalho, fornecendo os medicamentos, o que representa notável avanço ^(645, 661). Deve-se, porém, ter em mente que esse procedimento para atender a totalidade do problema é de enorme dimensão. Basta lembrar que, em média, 80% a 90% dos fumantes desenvolvem dependência da nicotina. Existem, no Brasil, em torno de 30 milhões de fumantes nicotino-dependentes, necessitando de tratamento, uns 24 milhões.

Para obviar esse problema, é necessário construir extensa rede de serviços de tratamento da dependência da nicotina. Sendo problema da mais alta relevância para a saúde pública, sua implantação compete dos órgãos oficiais de saúde. Aliás, isso é recomendado pela Convenção Quadro para o Controle do Tabaco, recentemente aprovada por 192, sendo o Brasil um dos signatários – capítulo 24.2. No estado atual dos conhecimentos, o procedimento medicamentoso mais eficiente é o chamado tratamento da reposição da nicotina, conforme exposto no capítulo 23.2.2. Os produtos com nicotina, empregados no referido tratamento do grande número de dependentes, representam enormes somas de faturamento, auferidas pelos laboratórios fabricantes, com perspectivas imediatas de sua crescente expansão. O custo do seu emprego nos programas de atendimento dos dependentes da nicotina atinge montantes elevadíssimos, o que implica na necessidade de produção de genéricos e, melhor ainda, na sua produção em laboratório oficiais.

É preciso ter em mente que, por mais dinâmicos que sejam os serviços de tratamento dos nicotino-dependentes, seu rendimento é diminuto, face ao enorme volume de tabagistas. A saída é reservar a abordagem básica, intensiva, para os casos de elevada nicotino-dependência, dando, para os demais, cobertura com o aconselhamento mínimo. Este permite sua rápida dinamização. O aconselhamento mínimo (abordagem mínima, breve) foi amplamente explicitado no capítulo 23.3. Esse procedimento pode dar cobertura a 30% ou até 40% dos tabagistas, com número significativo de sucessos. Todos os profissionais da saúde podem e devem integrar-se no programa, que não exige orçamentos, bastando empregar três a cinco minutos, esclarecendo as pessoas da nocividade do tabagismo. Viu-se no capítulo 23.3 que, dos profissionais da saúde em atividade, temos 250 mil médicos, 104 mil enfermeiros, 650 mil trabalhadores em enfermagem de nível médio e elementar e 173 mil dentistas, totalizando um milhão e 177 mil profissionais. A esse contingente, podem-se adicionar outros tipos de profissionais, como psicólogos e assistentes sociais, formando vasta rede de aconselhamento mínimo de tabagistas. Estimando que, numa primeira fase, só 50% do total dos profissionais se integrem nesse programa e que cada um deles consiga cinco sucessos por ano, de abandono do tabaco, teremos mais de 2,5 milhões de ex-fumantes. Em pouco tempo, haverá apreciável impacto, diminuindo substancialmente o número de pessoas nicotino-dependentes e, com isso, significativo declínio da epidemia tabágica.

Porém, não se controla a epidemia do tabagismo só com terapêutica. Medidas preventivas são essenciais para diminuir o contingente de pessoas que, continuamente, ingressam no consumo do tabaco.

A luta contra a nicotino-dependência tem, portanto, dois ângulos básicos. Um é socorrer as vítimas dessa dependência, libertando-as da nicotina e prolongando sua esperança de vida e com melhor qualidade. O outro é proteger a enorme massa da população para não ingressar no tabagismo, com medidas preventivas com base no binômio legislação e educação ⁽⁸⁷⁸⁾.

23.5 – AÇÕES ANTITABÁGICAS PREVENTIVAS, VISANDO COMBATER O CONSUMO DO TABACO

Os métodos indiretos de cessação de fumar, mencionados no capítulo 23.2, como campanhas educativas, atingindo diversos segmentos da população, de ação regional e de âmbito nacional, com a aplicação de medidas objetivando dificultar o consumo de cigarros e dos outros modos de fumar, têm conseguido resultados positivos diminuindo a prevalência tabágica ^(176, 235, 286, 292, 573, 597, 668, 987, 999).

Foram frutíferos os programas nacionais educativos de cessação de fumar através da mídia e da televisão nos Estados Unidos, na Holanda, na Finlândia e em Hong Kong ^(123, 555, 617, 677).

Programas de cessação de fumar em locais de trabalho foram e são promissores, como demonstrado por experiências no Canadá e nos Estados Unidos. A ação educativa nas empresas deve incluir preparo prévio da direção e condições de seguimento do processo educacional por tempo suficiente ^(259, 284, 328, 384). Com essas precauções e controles rigorosos dos casos, registram-se até 60% de abandono do tabaco entre os trabalhadores ^(287, 546, 550).

Citam-se muitos programas de comunidades acusando queda do consumo de tabaco na população atingida. O Stanford Five City Project abarcou cinco cidades norte-americanas com ação educativa intensiva através da imprensa, de revistas, do rádio, da televisão e de farta distribuição de literatura informativa sobre o tabagismo. O programa estendeu-se por cinco anos, durante os quais promoveram-se 500 eventos educativos. No final, consignou-se descenso de 13% da prevalência de fumantes adultos, em comparação com a população de cidade não incluída no projeto ^(274, 297).

Um programa sobre câncer, promovido pela American Cancer Society, também registrou queda na prevalência de tabagismo ⁽⁵⁷⁰⁾.

São numerosos os programas educativos contra doenças cardíacas em comunidades, influyendo, apreciavelmente, na diminuição de consumo de tabaco e da prevalência de tabagistas. Alguns desses programas foram promovidos por governos estaduais norte-americanos ^(157, 523, 598). Um dos mais importantes programas de controle das doenças cardiovasculares desenvolveu-se durante cinco anos na Karelia, Finlândia – North Karelia Project –, atingindo grande parte da população com ações educativas sobre os riscos relacionados à alimentação, ao tabaco e a outros agentes. Em seis meses, a prevalência de

tabagistas caiu 10%. No final do projeto, a prevalência de fumantes era inferior à consignada pelo programa nacional de controle do tabagismo ⁽⁷⁹⁹⁾.

Importante estudo anti-tabágico de comunidades é o COMMIT (Community Intervention Trial for Smoking Cessation), englobando 22 cidades; são 11 pares de cidades: 20 norte-americanas e duas canadenses, atuando o COMMIT em um dos pares, ficando o outro como controle. São cidades semelhantes geograficamente, demograficamente e em condições sócio-econômicas. Nas cidades em que o COMMIT agiu, houve intensa conscientização da população quanto aos perigos do tabagismo através da mobilização maciça na imprensa (revistas, rádios, televisão) e de conferências educativas nas escolas, em locais de trabalho e lazer, com a participação de instituições culturais, científicas e de prestação de serviços. No final de cinco anos, a prevalência de tabagistas era 30,6% inferior nas cidades trabalhadas, em comparação com as cidades pares, de controle. Verificou-se, entretanto, que entre os fumantes de 25 ou mais cigarros por dia não houve diferenças – 18% e 18,7%. Isso foi atribuído a intensidade elevada da nicotino-dependência nesses fumantes pesados, que não abandonaram o tabaco, não obstante a ação educativa do COMMIT ^(201, 956).

A experiência revela que quando governos oficializam programas de controle do tabagismo, apoiados em legislação adequada, verifica-se impactos sobre o consumo de tabaco. Programas de controle do tabagismo dos estados norte-americanos, como San Diego, Minnesota e Atlanta, conseguiram diminuir significativamente o número de fumantes ^(8, 598). Da mesma forma na Austrália, o Australian North Coast Program, atuando em pequenas comunidades entre 12 mil e 20 mil habitantes, conseguiu, na maioria delas, baixar em até 16% a prevalência de tabagistas ⁽⁶³⁵⁾. Ação anti-tabágica em pequenas comunidades de línguas francesa e alemã da Suíça chegou até 26% o número de tabagistas que deixaram de fumar ⁽³⁹¹⁾.

O programa de controle do tabagismo nos Estados Unidos, calcado em leis adequadas, conseguiu que, entre 1970 e 1985, 41 milhões deixassem de fumar. Estimou-se que na ausência do mencionado programa, o número de fumantes, que em 1985 era de 56 milhões, teria ascendido a 91 milhões, isto é, 62,5% a mais ^(782, 937, 986). Em Hong Kong, iniciou-se, em 1982, um programa nacional de combate ao tabagismo, e já dois anos depois, 95% da população estava informada dos malefícios de fumar; em quatro anos a prevalência de fumantes adultos diminuiu 16%, sendo 50% nos adolescentes, o que é importantíssimo ⁽⁶¹⁷⁾. Na Europa, temos o exemplo de Finlândia, Suécia, Noruega e Reino Unido que, aplicando programas educativos, amparados por legislação específica, conseguiram reduzir de 24% a 52% a prevalência tabágica nos dois sexos ^(632, 798).

O controle do tabagismo e a decorrente dependência da nicotina funda-se no binômio legislação-educação. Nenhuma legislação tem êxito sem apoio de programas educativos e, por sua vez, a legislação facilita notavelmente a penetração e divulgação da mensagem educativa.

Os programas nacionais, com maiores sucessos no controle do tabagismo, adotaram e adotam ações abrangentes de saúde e administrativas com apoio de eficiente legislação anti-tabágica. Vários deles, com especial atenção aos países em desenvolvimento ^(235, 241, 472, 737, 766, 936, 1005, 1062, 1074, 1082, 1086).

Esse binômio só será amplamente efetivo se for aplicado de forma global numa ação uniforme governamental, coordenada pelos países, no plano mundial. É o que pretende a Convenção Quadro para o Controle do Tabaco, sob os auspícios da Organização Mundial de Saúde, aprovada em 21 de maio de 2003 por 192 países membros, que estabelece os princípios básicos das ações governamentais através os programas nacionais de controle do tabagismo. Sobre essa Convenção expomos pormenores no capítulo 24, que é o final deste trabalho.

23.5.1 – PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DO TABAGISMO NO BRASIL

O Programa Nacional de Controle do Tabagismo do Brasil é implementado pela Divisão de Controle do Tabagismo e outros Fatores de Risco/CONPREV, do Instituto Nacional de Câncer – INCA, do Ministério da Saúde ⁽¹⁷²⁾. Pela sua estruturação, com sério trabalho técnico, e ação abrangendo todo o país, está atingindo a comunidade como um todo, com benéfico papel educativo, tornando-se modelo internacional. A Organização Mundial de Saúde designou o Instituto Nacional de Câncer (INCA) como Centro de Referência do Programa Tabaco ou Saúde para os países de língua portuguesa e para a América Latina.

O Programa Nacional de Controle do Tabagismo já publicou e divulgou muitas dezenas de manuais e folhetos informativos. Várias publicações científicas foram produzidas sobre os mais diversos ângulos do tabagismo, especialmente sobre a situação epidemiológica do tabagismo no país, a política e estratégia de seu controle e as normas para as ações preventivas e de tratamento ^(168, 169, 170, 171, 172, 173, 216, 218, 276, 345, 346, 347, 348, 349, 644, 712, 750, 777, 974).

O Programa Nacional de Controle do Tabagismo ⁽¹⁷²⁾ desenvolve suas ações em âmbito nacional, implementando-o com a parceria das secretarias de saúde estaduais e municipais e solicitando a cooperação de organismos não-governamentais (ONGs). Com esse processo, está sendo promovida sua municipalização, dando ao programa a possibilidade de sua penetração em todo o país.

Em síntese, o Programa Nacional de Controle do Tabagismo ⁽¹⁷²⁾ implementa as ações atingindo os municípios, como exposto a seguir:

- Ações pontuais comemorando especialmente os dias 31 de maio e 29 de agosto, respectivamente, Dia Mundial e Nacional de Combate ao Tabagismo, realização de seminários, congressos e eventos outros sobre os temas do tabagismo;
- Implantação de estrutura política e administrativa para o desenvolvimento de ações sistematizadas nas unidades de saúde, nas escolas e nos ambientes de trabalho;
- Implantação de sistema de informações e vigilância do tabagismo;
- Implementação de ações sistematizadas nas áreas legislativa e econômica;

- Criação de centros de tratamento da dependência da nicotina; e
- Preparo e treinamento de profissionais técnicos da área da saúde e de professores técnicos da área da educação para o trabalho específico nas escolas. Para este último, há o programa especial “Saber Saúde”.

A posição do Programa Nacional de Controle do Tabagismo, em abril de 2003 era seguinte ^(170, 644):

- Capacitação de profissionais para gerenciamento do Programa em 3.703 municípios, que, sobre o total de 5.507 (dados do IBGE), representa 67,2%;
- O total de profissionais para gerenciamento do Programa ascende a 18.591;
- 2.198 municípios realizaram a comemoração das datas pontuais (Dia Mundial sem Tabaco, 31 de maio, e Dia Nacional de Combate ao Fumo, 29 de agosto);
- Em dezembro de 2002, haviam 59% dos municípios capacitados para implementar o Programa;
- Atingidos pelo Programa: 2.864 Unidades de Saúde, 1.102 Ambientes de Trabalho, 12.668 escolas e 1.950.000 alunos;
- 418 Unidades de Saúde capacitadas para implantar ambulatório de abordagem intensiva de fumantes, 114 Unidades de Saúde atendendo o fumante;
- 1.182 profissionais de saúde capacitados para a abordagem intensiva; e
- 5.600 profissionais de saúde capacitados para a abordagem mínima.

Ainda não há avaliação abrangente do impacto desse programa na epidemia tabágica do país. Entretanto, já se constatou de que está havendo decréscimo do consumo de cigarros. A partir de 1989, ano em que o consumo de cigarros per capita foi de 1.772, entre os mais altos, verificou-se decréscimo nos anos ulteriores, sendo que, em 2001, foi de 1.194, constituindo descenso de 32% ⁽¹⁷²⁾. Quanto à prevalência de fumantes, há o inquérito da “Pesquisa Nacional sobre Saúde”, efetuado no município do Rio de Janeiro, que compara a prevalência do ano de 1998 com o de 2001. Constatou-se que, em 1989, a prevalência de tabagistas era de 38% nos homens e 24% nas mulheres, com a média de 30%. Em 2001, esses percentuais caíram, respectivamente, a 23%, 20% e 21%. A diferença percentual da queda da prevalência no período considerado foi de 15% nos homens, 4% nas mulheres e 8% na média do total ⁽¹⁷²⁾.

A perspectiva auspiciosa é de que o impacto do Programa Nacional sobre a epidemia tabágica será progressivamente aprofundado, com a maior difusão das ações anti-tabágicas. Com um Programa Nacional de Controle do Tabagismo, fundamentado em ações educativas e amparado por legislação adequada, há fundadas razões para crer que, em futuro não muito distante, a nicotino-dependência diminuirá significativamente entre nós. Essa verdadeira doença crônica, com remissões sucessivas, carrega consigo as dezenas de doenças decorrentes dos constituintes tóxicos do tabaco. Diminuindo a nicotino-dependência, juntamente, diminuirão as doenças tabaco-relacionadas, que, na atualidade, são responsáveis por 200 mil óbitos anuais que o ocorrem no Brasil.

QUADRO 13

34.439 médicos ingleses
40 anos de seguimento

Esperança de vida (mortalidade)
segundo quantidade de cigarros fumados diariamente

PERCENTAGEM DE VIVOS AOS 70 ANOS	
NUNCA FUMARAM	80%
FUMANTES (CIGARROS/DIA)	
01 – 14	70%
15 – 24	61%
25 +	50%

REFERÊNCIA: 150

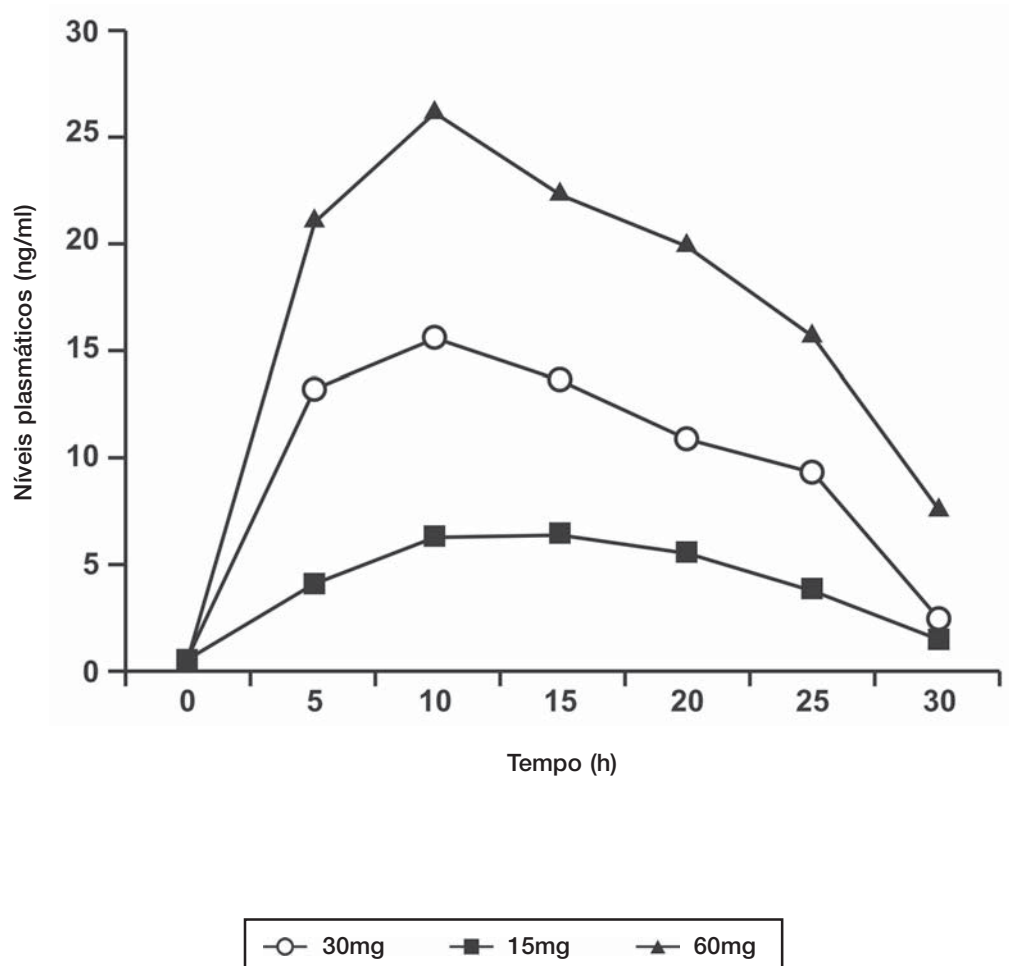
QUADRO 14

Principais barreiras que dificultam os fumantes
a abandonar o tabaco

BARREIRAS	CONDUTAS
Sintomas da síndrome de abstinência	Permanecer sem fumar. Os sintomas geralmente desaparecem de uma a três semanas. Abandonar hábitos vinculados ao fumar: café, alimentos, etc.
Fissura (desejo incontrolável de fumar)	Aparece com algumas horas sem fumar. Pode-se prolongar. Fazer exercícios, mudar hábitos. Há medicamentos que aliviam a fissura.
Medo de ganho de peso	Esse problema é mais freqüente com as mulheres. Dieta. O ganho de alguns quilos é perdido com o tempo. Havendo problema hormonal, ajuda de profissional especializado.
Medo de recaída	Intensificar e prolongar o apoio do profissional.
Falta de apoio em casa	Geralmente ocorre quando há familiar fumante. Esclarecer os familiares e solicitar ao tabagista que se abstenha de fumar no domicílio.
Co-morbidades psiquiátricas. Depressão	Apoio de profissional especializado. Ajuda medicamentosa se necessário.

QUADRO 15

Níveis de nicotina no sangue 24 horas após uma única aplicação de discos nicotínicos transdérmicos de 15mg, 30mg e 60mg



QUADRO 16

Tratamento da dependência da nicotina

Meta-análise de 148 estudos sobre os principais medicamentos

MEDICAMENTOS	ODDS-RATIO MEDIA	TAXAS % DE CESSAÇÃO DE FUMAR	
		MÍN - MÁX	MÉDIA
Goma Nicotina	1,5	20,6 – 26,7	23,7
Placebo	1,0		17,1
Adesivo Nicotina	1,9	16,0 – 19,5	17,7
Placebo	1,0		10,0
Nicotina Spray Nasal	2,7	21,8 – 39,2	30,5
Placebo	1,0		13,9
Nicotina Inalador	2,5	16,4 – 29,2	22,8
Placebo	1,0		10,5
Bupropiona	2,1	23,2 – 37,8	30,5
Placebo	1,0		17,3
Nortriptilina	3,2	18,1 – 41,6	30,1
Placebo	1,0		11,7
Clonidina	2,1	17,7 – 33,6	25,6
Placebo	1,0		13,9

24 – DIMENSÃO DA EPIDEMIA TABÁGICA E SUA MORBI-LETALIDADE.

POR UM MUNDO LIVRE DE NICOTINA

Pelo enorme consumo de tabaco no mundo, a nicotina é a droga que atinge a humanidade de forma massificante.

24.1 – A EPIDEMIA DO TABAGISMO

Estima-se que na atualidade, há no mundo 1 bilhão e 300 milhões de fumantes, dos quais 80% – mais de 1 bilhão – vivem nos países em desenvolvimento ^(208-A, 718, 720-A, 957, 1086-B). Os fumantes passivos são cerca de 2 bilhões dos quais 700 milhões são crianças. Resulta que metade da população terrestre está exposta, direta ou indiretamente, aos efeitos nocivos da nicotina e demais substâncias tóxicas do tabaco ⁽⁷¹⁹⁾. Se o atual padrão de consumo de tabaco persistir, no ano 2010, haverá um bilhão e 600 milhões de tabagistas ⁽¹⁷⁹⁾.

Com os dados de 1999, sabe-se que são fumados 20 bilhões de cigarros por dia no mundo, totalizando sete trilhões e 300 milhões por ano. Com isso, consome-se a fabulosa quantidade de 200 toneladas de nicotina por dia, perfazendo 73 mil toneladas anualmente ⁽⁹⁵⁷⁾.

Com os programas nacionais de controle do tabagismo e ações educacionais, a prevalência tabágica na população vem caindo nos países desenvolvidos. Porém, com o progresso da epidemia tabágica nos países em desenvolvimento, o consumo total de tabaco está aumentando no mundo.

A pandemia do tabagismo está se deslocando dos países industrializados para os países em desenvolvimento. De 1970 a 1998, a relação de tabagistas entre essas duas áreas geográficas, que era de 3.25, caiu para 1.75. O consumo “per capita” de cigarros decresceu 1,4% ao ano nos primeiros, enquanto subiu 1,7% nos segundos ⁽⁵⁹⁸⁾. A cada ano, o número de fumantes novos cresce muito mais nos países de economia baixa que nos de economia alta. Nos primeiros, diariamente surgem 64 mil a 84 mil fumantes novos, ao passo que, nos segundos, apenas 14 mil a 15 mil ⁽⁷¹⁹⁾. Há estudos estimando 100 mil fumantes novos por dia, totalizando mais 36 milhões por ano ⁽⁷¹⁹⁾. Avalia-se que o mundo ganha 50 milhões de fumantes novos anualmente ⁽⁹⁵⁷⁾. Existem, nos países industrializados, 400 milhões de tabagistas e, nos países em desenvolvimento, mais de 1 bilhão ^(719, 1084). Esse quadro da pandemia tabágica agrava muito mais a situação destes últimos, em termos de saúde pública, porque há 650 milhões de pessoas dependentes da nicotina, com grande contingente vitimado pelas doenças tabaco-relacionadas. Estas, constituem pesada sobrecarga, considerando

que nesses países, entre os quais o nosso está inserido, ainda não foram totalmente dominadas as doenças endêmicas transmissíveis e as carenciais, e as populações, em geral, são de precário nível econômico-social.

As pesquisas recentes ressaltam o fato de que a epidemia do tabagismo é consequência da pobreza e que ela por sua vez gera pobreza ^(807-A). Ante esse quadro a Organização Mundial de Saúde dedicou o tema “Tabaco e Pobreza, Um Círculo Vicioso”, ventilado no dia 31 de maio de 2004, dia Mundial Sem Tabaco.

São inúmeros os estudos demonstradores que o tabagismo se difunde mais nas regiões e segmentos da sociedade menos favorecidos economicamente. Isso se reflete bem, quando por exemplo se analisa o tabagismo e a escolaridade. Quanto menor a escolaridade, maior é a prevalência de fumantes. Como o tabaco aumenta o risco de adoecer por mais de 50 doenças, ele gera a pobreza ^(200-A, 208-A, 720-A).

De maneira geral pode-se considerar a epidemia do tabagismo como verdadeira pandemia propagada pela nicotina que é sua principal propagadora. Em todas as regiões geográficas, o tabagismo conduzido pela nicotina atinge, com prevalência diversa, homens e mulheres. Os homens são mais atingidos. Porém, nos últimos decênios, a prevalência de fumantes mulheres está progredindo e, em algumas regiões, aproximando-se, igualando-se e até ultrapassando os homens. A característica geral, dramática do tabagismo, é sua alta letalidade.

A prevalência tabágica, nos homens, calculada dos 15 anos de idade para cima, varia substancialmente com as áreas geográficas. Os mais altos índices encontram-se na Rússia e em toda a Ásia, 60% ou até mais. Nesse continente, a exceção é a Índia, com índices de 20% a 28%. Na maioria dos países europeus, no continente norte-americano e Austrália, os índices de fumantes são 30% a 39%. Na América Latina, o Brasil tem 33% dos homens fumantes ⁽⁴⁷⁹⁾ e os demais países entre 40% a 49%. No Caribe, incluindo o México, os índices são mais altos: 50% a 59% ⁽⁶¹⁶⁾.

No sexo feminino, a prevalência tabágica está registrada no capítulo 20.

Como as perdas de vidas são calculadas com maior segurança nos países desenvolvidos, sabe-se que, de 1930 a 1989, faleceram 61 milhões de pessoas por doenças tabaco-relacionadas. Destas, 39 milhões (63,9%) são da faixa de 35 a 69 anos de idade ^(763, 764). Infere-se que o tabagismo é um dos maiores agentes dilapidadores da vida humana na sua fase mais produtiva. No grupo etário dos 35 a 69 anos, concentra-se a maior taxa de mortalidade tabaco-relacionada, sendo esta um terço da mortalidade geral. A esperança de vida perdida é de 20 a 25 anos conforme a região geográfica ^(238, 763, 764, 1078). Para os que sobrevivem, a perda é em torno de oito anos de vida ^(764, 765).

No continente norte-americano, na Europa e na Ásia Norte, a mortalidade tabágica nos homens dos 35 anos de idade para cima, em relação à mortalidade geral total, é acima de 25%. Nas demais áreas geográficas, as taxas são menores. Nas mulheres, as taxas vão de 15% a 19% no continente norte-americano, sendo bem mais baixas nas demais áreas ⁽⁶¹⁶⁾ (quadro 17).

Hoje, o tabaco mata um em cada 10 adultos, podendo essa proporção chegar a um para cada seis no ano 2030 ⁽⁷¹⁹⁾. O tabagismo é responsável por 2,6% da mortalidade

geral mundial e com o corrente padrão de consumo de tabaco, essa taxa triplicará em 2020, ascendendo a 8,9% ^(1066, 1077, 1081).

No último decênio, ocorreram, anualmente, quatro milhões de mortes prematuras atribuídas ao tabagismo, sendo três milhões nos países desenvolvidos e um milhão nos em desenvolvimento ^(719, 764, 1066, 1077). Em 2000, a mortalidade tabágica mundial subiu a 4,9 milhões ⁽¹⁰⁸⁵⁾. Em 2002, essa mortalidade chegou a cinco milhões e, se os atuais padrões de consumo de tabaco não se reverterem, as projeções, para 2020, são de 10 milhões de óbitos, dos quais sete milhões serão nos países em desenvolvimento, para os quais está se deslocando a pandemia tabágica ^(281, 697). Segundo a Organização Panamericana de Saúde, atualmente, a mortalidade anual atribuída ao tabagismo, no Brasil é de 200 mil ^(763, 764).

“O tabaco é o único produto que, usado como recomenda a publicidade, é mortal” (OMS). Em geral, dos que fumam por 20 anos, morre um em cada quatro e, dos que fumam 40 anos, falece um em cada dois. Na faixa etária dos 35 a 69 anos de idade, o tabagismo contribui com um terço da mortalidade geral ^(480, 763, 764, 957, 1066, 1077, 1078, 1081). Dos que se iniciam no tabagismo desde a adolescência, cerca da metade falece entre os 35 e 69 anos de idade.

Maciça evidência, agora disponível, mostra que mais de 50 causas de morbidade e mortalidade são mais comuns nos fumantes, sendo que, para 25 delas, o tabagismo é fator de alto risco ^(238, 1081). Conforme os registros na literatura especializada, as doenças e distúrbios provocados pelo tabagismo, nos dois sexos, ascendem cerca de 60. Os riscos específicos nas mulheres fumantes são em torno de 20, incluindo aqueles que podem ocorrer durante a gravidez; cerca de outros 15 incidem no feto e no nascituro. Os fumantes passivos, quando crianças, podem sofrer cerca de 11 riscos e, quando adultos, são notadamente seis doenças, das quais duas específicas das mulheres. No quadro 18, listamos todos os distúrbios, sendo omitidos alguns, que ainda não têm confirmação segura.

Todos os riscos tabágicos de morbi-letalidade são doses dependentes. Há relação linear da mortalidade com o número de cigarros consumidos por dia e o tempo que se fuma. Um dos mais contundentes comprovantes disso é o clássico estudo de 34.439 médicos ingleses iniciado em 1951. No capítulo 23.1 e quadro 13, citamos a relação de sobrevivência dos médicos ingleses com o número de consumo diário de cigarros, durante 40 anos de observação. Essa mesma vinculação consignou-se com a mortalidade por infarto do coração, câncer do pulmão, bronquite crônica e enfisema. Nesse estudo também se registrou a diminuição de risco dessa mortalidade nos que deixaram de fumar ⁽²⁴⁰⁾. (quadros 19, 20, 21).

Projeções sobre a mortalidade na dinâmica da epidemia tabágica foram feitas, as quais nos dão uma idéia da sua dramaticidade. Citaremos a seguir algumas das principais.

Na América Latina, com as taxas correntes da mortalidade geral, 90% das crianças sobreviverão até os 35 a 69 anos de idade, dos quais um terço morrerão por doenças não transmissíveis. Estudos recentes indicam que os óbitos nos homens fumantes são mais numerosos do que se pensava, pois um quarto destes sucumbe pelo consumo

de cigarros. Existem, na América Latina, 200 milhões de indivíduos entre zero a 18 anos de idade. Com os atuais padrões, 20% (40 milhões) se tornarão tabagistas na adolescência ou quando jovens adultos. Destes, portanto, 10 milhões deverão ser vitimados pelo tabaco, entre 35 e 69 anos ⁽⁷⁶⁰⁾.

A propósito, é oportuno lembrar, porque diz respeito aos países dos quais o Brasil faz parte, o alerta da Organização Mundial de Saúde, há 20 anos, para a “necessidade de combater com toda a urgência o tabagismo nos países em desenvolvimento, a fim de poupar a humanidade de um desastre sem precedentes em tempo de paz” e espera que “medidas sejam aplicadas em tempo para possibilitar que o problema não assuma nesses países as proporções atingidas nas nações desenvolvidas” ⁽¹⁰⁷⁴⁾.

Em relação à situação global da pandemia do tabagismo no mundo, estima-se que existem dois bilhões e 300 milhões de crianças e adolescentes e que, nos padrões atuais, 800 milhões se tornarão fumantes. Os que em 1990 tinham de zero a 34 anos de idade, terão de 35 a 69 anos em 2025. Destes, 200 milhões a 250 milhões eventualmente serão vitimados pelo tabaco entre 2025 a 2049 ⁽⁷⁶³⁾.

Por outro enfoque estima-se haver no mundo em torno de 500 milhões de pessoas, das quais metade são crianças e adolescentes que morrerão por causa do tabaco.

Todos os dados levam à sinistra conclusão que o tabagismo é uma das mais importantes causas de mortalidade da história da humanidade ^(498, 719). Já temos, no Brasil, 200 mil mortes anuais por doenças tabaco-relacionadas ⁽¹⁷²⁾.

A Organização Mundial de Saúde considera o tabagismo o maior agente, isolado, evitável, de morbidade e mortalidade no mundo. Prevê-se, para meados deste século, que a pandemia tabágica, conduzida pela dependência da nicotina, será a maior causa de morte, vitimando mais que tuberculose, AIDS, acidentes de trânsito, homicídios, suicídios, drogas ilegais e alcoolismo, somados ⁽⁷¹⁹⁾.

O tabagismo está sendo encarado como doença pediátrica, porque, em torno de 98% dos casos, o início do consumo de tabaco ocorre entre os 12 e 18 anos de idade. O adolescente que fuma um cigarro tem alto risco de continuar fumando quando adulto. Isso porque mais de 90% dos jovens fumantes desenvolvem dependência da nicotina, que por motivos farmacológicos e orgânicos, torna-se muito mais intensa ^(895, 1068). Nos capítulos 5 e 6, mencionam-se as razões constitucionais que determinam mais intensa nicotino-dependência quando se fuma durante a adolescência e porque, nesses casos, o consumo de cigarros é muito maior na idade adulta ^(127, 503, 879). Estima-se que, em geral, 80% ou mais dos fumantes desenvolvem dependência em graus a exigir tratamento. A problemática da epidemia do tabagismo, suas maiores conseqüências nos países em desenvolvimento e as medidas para o seu controle constam em centenas de documentos muitos bem atualizados ^(737, 742, 766, 1005, 1062, 1082, 1086).

Deve haver, no total de tabagistas no mundo, de 960 milhões a um bilhão de pessoas dependentes da nicotina. No Brasil, estão em torno de 24 a 25 milhões (capítulo 23.5). Curar essa legião, toca as raias do impossível em termos de saúde pública. Urge intensificar e universalizar programas preventivos de controle do tabagismo em escala mundial.

24.2 – CONVENÇÃO QUADRO PARA O CONTROLE DO TABACO

Para conseguir esse desiderato, a 52ª Assembléia Mundial de Saúde, com a resolução WHA 52.18, estabeleceu um órgão de negociação aberto aos Estados Membros da Organização Mundial de Saúde para implementar uma coalizão mundial de controle do tabagismo. Essa coalizão recebeu o nome Framework Convention on Tobacco Control (FCTC). Seu título, em português, é Convenção Quadro para o Controle do Tabaco (CQCT) ⁽²⁰⁶⁾. A primeira reunião, com a participação de delegações dos 192 países membros da Organização Mundial de Saúde e mais de 200 ONGs, realizou-se em Genebra de 25 a 29 de outubro de 1999. Além das reuniões periódicas na sede da OMS, efetuaram-se encontros de grupos de países das várias regiões geográficas. A aprovação final ocorreu na 56ª Assembléia Mundial de Saúde em 21 de maio de 2003, tendo a aprovação unânime dos 192 países membros. O texto é fundamentado em dados gerais e recomendações constantes de 36 artigos ⁽²⁰⁸⁾:

- “É externada a preocupação da comunidade internacional sobre as devastadoras conseqüências globais para a saúde, a sociedade, a economia e o meio ambiente, geradas pelo consumo de tabaco e pela exposição à fumaça do tabaco”;
- “É acentuado que os cigarros possuem elevado grau de elaboração para criar e manter a dependência da nicotina e que muitos dos seus componentes são farmacologicamente ativos, tóxicos, mutagênicos e cancerígenos”;
- “É também acentuado que a dependência da nicotina é separadamente classificada como uma doença nas principais classificações internacionais de doenças”;
- “É reconhecido que a expansão da epidemia do tabagismo é um problema global, que demanda uma cooperação internacional, a mais ampla possível, e a importância da participação de todos os países a dar resposta internacional efetiva, adequada e coordenada”;
- “É recomendado promover medidas de controle do tabagismo baseados em considerações científicas, técnicas e econômicas relevantes, a serem continuamente reavaliadas à luz de novas descobertas nessas áreas”.

Das recomendações da CQCT, sobre as ações básicas para o controle da epidemia tabágica, destacamos as seguintes:

- Informações educativas. Informar a população das conseqüências à saúde, da capacidade de causar dependência da nicotina e do perigo mortal imposto pelo consumo do tabaco e pela exposição à fumaça do tabaco (Artigos 1 e 12). As medidas educativas por todos meios adequados devem atingir as crianças, juventude e demais segmentos da sociedade;
- Proibição da propaganda dos derivados do tabaco (Artigo 13). Essa proibição deve ser ampla. Deve ser banida toda a propaganda direta e indireta dos produtos do tabaco em todos os meios de comunicação. Deve-se ter em mente que só a proibição total da publicidade dos derivados do tabaco será eficiente para diminuir o seu consumo ^(681, 871). O Bureau Nacional de Pesquisas Econômicas dos Estados Unidos analisou leis de 102 países, concluindo que só têm sido eficientes os com proibição total dos derivados do tabaco ⁽⁹⁵⁷⁾;

- Proibição de fumar em locais públicos (Artigo 8). Essa medida visa proteger a saúde dos não-fumantes expostos à poluição tabágica ambiental – fumantes passivos – ante as evidências científicas provando, inequivocamente, que essa exposição é nociva e provoca doenças que levam à morte. A legislação deve, terminantemente, proibir fumar em locais públicos oficiais e privados, de trabalho, de educação, de saúde, de lazer, em qualquer recinto fechado e em todos os meios de transporte coletivos. Essa medida tem grande impacto imediato sobre o consumo de cigarros e redução absoluta da prevalência tabágica. Quando essa medida for aplicada pelos 192 países signatários da CQCT, haverá queda substancial do consumo de tabaco no mundo. Estudos sobre a proibição de fumar em locais de trabalho apuraram queda de 4,5% a 7,6% da prevalência tabágica, que será maior com a proibição estendida a outros locais. O prejuízo econômico da indústria tabaqueira será grande e, por isso, ela empenha-se por todos os meios a desacreditar os dados científicos sobre a nocividade da poluição tabágica e a impedir a aprovação dessas medidas ^(178, 282, 326) (capítulo 21);
- Tratamento dos fumantes (Artigo 14). Recomenda-se desenvolver programas efetivos para abandono do tabaco, incluindo o tratamento da dependência da nicotina, considerada como doença crônica. Importante a organização de rede de serviços de atendimento de tabagistas, treinando técnicos para atuarem nessa área. No capítulo 23, estendemos, com pormenores, a abordagem dos tabagistas com os métodos cognitivo-comportamentais e tratamentos medicamentosos. Os fumantes precisam ser tratados, porque sua qualidade de vida melhora e a expectativa desta é prolongada;
- Advertências e mensagens enganosas (Artigos 11 e 13). As advertências sobre a nocividade do tabaco serão variadas, nos invólucros dos produtos do tabaco, usadas em sistema rotativo e ilustradas com imagens adequadas. Dois países já as adotaram, Brasil e Canadá. Ficaram terminantemente proibidas as frases como “low tar”, “light”, “ultra light”, “mild”, “suave”, “fracos”, “ultra leves” e qualquer outro termo que induza a crer que esses cigarros não são nocivos. Não há cigarro ou qualquer outro produto do tabaco que não seja mortal (capítulo 3). Entre nós, a ANVISA já adotou essa proibição;
- Proibição da venda de derivados do tabaco aos menores de idade (Artigo 16). Essa medida diminui as oportunidades dos adolescentes se iniciarem no uso do tabaco. Entretanto, é de difícil fiscalização, e a legislação deve estipular punições rigorosas aos infratores dessa comercialização; e
- Elevação dos preços dos produtos do tabaco (Artigo 7). Segundo estudos do Banco Mundial, um aumento de 10% pode reduzir o consumo dos produtos do tabaco em cerca de 4% a 5%, nos países de renda elevada, e entre 8% a 10%, nos países de renda baixa ⁽⁹⁵⁷⁾. No Brasil, também demonstrou-se que a elevação dos preços diminuiu a venda de cigarros ⁽²¹⁷⁾. Entretanto, essa relação é muito variável, tendo maior impacto nos países de economia pobre. O mérito do aumento dos preços está no decréscimo do consumo de cigarros pelos adolescentes, o que é importante ^(168, 957, 1086).

A CQCT aprovou e recomenda ainda outras medidas de aplicação mais complexa do ponto de vista operacional:

- Combate ao contrabando de cigarros. No cômputo mundial, atinge a 40% do total das vendas. No Brasil, está em torno de 30%. A indústria tabaqueira

alega que a elevação dos preços dos cigarros favorece o contrabando. Estudos vários não confirmam isso. Os fabricantes de cigarros têm interesse de que o contrabando prospere; porque vendem o produto recebendo a parte que lhes compete. Os cigarros contrabandeados são mais baratos e, por isso, mais vendidos, beneficiando as rendas da indústria tabaqueira. Quem perde com os cigarros contrabandeados é o fisco, porque não pagam impostos;

- Diversificação da cultura do tabaco. Não é problema de fácil solução. O tabaco é cultivado em mais de 150 países, dos quais 80 em desenvolvimento. Segundos dados de 1997 ⁽⁷¹⁹⁾, dois terços da produção mundial está concentrada em 4 países; pela ordem, China, Estados Unidos, Índia e Brasil. A arrecadação em relação à renda total representa respectivamente, 0,68%, 0,55%, 0,44% e 2,55%. A diversificação da cultura não representará prejuízo significativo. Para o Brasil, será maior; assim como para a Tanzânia, 4,35%; República Dominicana, 5,26%; Macedônia, 5,44% e Kirzistikão, 6,96%. Há a situação mais séria como a do Zimbábue com 23,05% e de Malavi com 60,64% ⁽⁷¹⁹⁾. Há planos de ajuda econômica a esses países para auxiliar a diversificação da cultura.

O certo é que, enquanto o consumo do tabaco no mundo for grande, continuará o interesse econômico no seu plantio. A medida que os programas de controle do tabagismo forem diminuindo o consumo de cigarros e demais derivados do tabaco, a sua cultura se tornará menos lucrativa e menor será o interesse econômico do seu cultivo.

Entrementes, temos, no Brasil, uma ação educacional englobando agricultores de tabaco, que se desenvolve no Rio Grande do Sul por meio do Projeto Esperança/Co-esperança, sob a orientação de Dom Ivo Lorscheiter, bispo de Santa Maria, englobando mais quatro dioceses. Os agricultores são alertados dos prejuízos à sua saúde notadamente das crianças que estão sendo vitimadas pela chamada doença do tabaco verde (capítulo 4). O Projeto Esperança vai ao encontro às recomendações da Convenção Quadro.

- Intercâmbio de informações. O controle da epidemia do tabagismo tem de ser global. As ações de seu controle são uniformes, mas há variações conforme peculiaridades de cada país. A troca de informações técnicas propiciará a transferência e adoção de estratégias de controle, aproveitando a experiência e os resultados adquiridos de cada país. Deverá haver também uma conjugação na política de preços, para evitar que cigarros, eventualmente mais baratos, sejam importados de outros países. Da mesma forma, recomenda-se ação conjunta no combate ao contrabando, que está assumindo relevante papel no aumento do consumo de cigarros;
- Cooperação técnico-científica (Artigo 22). Os países signatários da Convenção oferecerão cooperação técnica, científica e financeira de organizações inter-governamentais, internacionais e regionais, visando facilitar a transferência e aquisição de tecnologia e conhecimento, relacionados ao controle de tabagismo.

O tratado da Convenção Quadro para o Controle do Tabaco está sendo aprovado pelos congressos dos países membros signatários. Em seguida, ratificado pelo governo, cada país depositará um instrumento de ratificação, tornando-se Estado Membro Oficial do Tratado. A Convenção Quadro entra em vigor com sua ratificação pelos governos

de 40 países. Noventa dias após, torna-se lei internacional. A CQCT é o primeiro tratado amparado por lei internacional na área da saúde pública. Representa, portanto, relevante importância histórica, para a qual o Brasil teve papel de destaque na sua elaboração.

Dessa forma, há fundadas esperanças que o século XXI se torne o marco de uma ação global da comunidade das nações no enfrentamento da pandemia do tabagismo.

Todavia, tenha-se em conta que os benefícios dessa ação global não virão a curto prazo. Os coeficientes de mortalidade do tabaco de cada ano refletem a situação da epidemia tabágica de 20 a 30 anos antes. Com os padrões atuais de consumo de cigarros no mundo, estima-se, para o ano 2050, a taxa de 520 milhões de óbitos provocados pelo consumo do tabaco. Técnicos em bioestatísticas de tabagismo calcularam que, se o número de fumantes adultos cair pela metade no ano 2020, a mortalidade tabágica em 2050 cairá para em torno de 340 milhões. Se o número de adolescentes fumantes cair pela metade nesse ano considerado, a mortalidade em 2050 descenderá apenas a 500 milhões ^(760, 763). No primeiro caso, haverá queda de 180 milhões de óbitos e, no segundo, apenas descenso de 20 milhões. Assim, a medida que o número de fumantes vai decrescendo, o reflexo na mortalidade leva de 20 a 30 anos e depende do segmento etário no qual se dá a queda da prevalência tabágica.

É importante, portanto, que as decisões da Convenção Quadro para o Controle do Tabaco sejam aplicadas o mais rapidamente possível, sendo imprescindível a associação de programas educativos atingindo todos os segmentos da sociedade. O binômio legislação-educação, mencionado no capítulo 23.5, é fundamental. As ações educativas ganham apoio popular na luta contra o tabagismo. Só com leis, os governos não chegam ao êxito, pois necessitam da participação da sociedade civil. Os programas de controle do tabagismo precisam ter o apoio e o consenso coletivo, e isso só é exequível através de programas educativos e de conscientização das populações.

Do elenco de medidas de controle do tabagismo, destacamos, em 1993, a importância de dar prioridade às ações eminentemente preventivas na América Latina, tendo em vista o aguçamento da invasão da epidemia tabágica. Essa estratégia foi aprovada e recomendada aos governos dos países do continente sul e Caribe pelo Comitê Latinoamericano Coordenador do Controle do Tabagismo ⁽⁸⁴⁶⁾.

Há consenso de que o êxito dos programas de controle do tabagismo depende da conscientização da população. É fundamental uma sociedade informada de que fumar é ato anti-social; faz mal a quem fuma e aos que com este convivem.

Só assim será possível alcançar um mundo livre da nicotina, da dependência que provoca e, em decorrência, dos tóxicos do tabaco que ela transporta para o organismo humano, ceifando tantas e tão preciosas vidas.

QUADRO 17

Óbitos por tabagismo em relação à mortalidade geral

População dos 35 anos de idade para cima
Dados do ano 2000

REGIÕES GEOGRÁFICAS	HOMENS	MULHERES
Estados Unidos e Canadá	Acima de 25%	15% - 19%
América Latina e Caribe	10% - 14%	5% - 9%
Europa	Acima de 25%	5% - 9%
Ásia Norte	Acima de 25%	Menos de 5%
Ásia Sul e Sudeste	10% - 14%	Menos de 5%
África	Menos de 5%	Menos de 5%

No grupo dos 35 a 69 anos de idade, na maioria dos países, os óbitos devidos ao tabaco constituem em torno de um terço da mortalidade geral.

REFERÊNCIA: 1172

QUADRO 18

Distúrbios à saúde provocados pelo tabagismo

1. HOMENS E MULHERES

- o Nicotino-dependência
- o Hipertensão arterial
- o Aterosclerose
- o Dificuldade da circulação arterial e venosa
- o Angina pectoris
- o Infarto do miocárdio
- o Acidente vascular cerebral (AVC)
 - Trombose cerebral
 - Hemorragia cerebral
 - Hemorragia subaracnóidea
- o Aneurisma da aorta abdominal
- o Aneurisma cerebral
- o Tromboangeíte obliterante (gangrena dos membros)
- o Bronquite crônica
- o Enfisema pulmonar
- o Pneumotórax espontâneo
- o Insuficiência cardio-respiratória
- o Asma. Instensificação dos acessos
- o Doença intersticial pulmonar
- o Granulomatose eosinofílica pulmonar
- o Infecções respiratórias
 - Gripe. Influenza
 - Pneumonias por pneumococos, estafilococos, estreptococos, *Klebsiela pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*
- o Queda das defesas imunitárias. Alterações morfo-funcionais dos macrófagos, linfócitos B, linfócitos T (CD4, CD8) e de linfocinas
- o Cânceres
 - Pulmão
 - Boca
 - Língua
 - Faringe
 - Laringe
 - Esôfago
 - Estômago
 - Pâncreas
 - Fígado
 - Rim
 - Bexiga
 - Colo retal
 - Próstata

- Pele (escamoso)
- Linfomas (Hodgkin)
- Leucemia mielóide
- o Tuberculose
- o Nefrite
- o Cirrose hepática
- o Hérnia inguinal (recidivas)
- o Artrite reumatóide
- o Distúrbios músculos esqueléticos
- o Tireóide (aumento do volume)
- o Degeneração macular da retina
- o Catarata
- o Úlcera gástrica
- o Úlcera duodenal
- o Alterações na boca
 - Periodontite
 - Estomatite necrótica
 - Língua pilosa
 - Alteração nas papilas
- o Desmineralização óssea
- o Dificuldade de cicatrização operatória
- o Necrose de retalhos cirúrgicos
- o Impotência no homem
- o Diminuição da expectativa de vida

2. RISCOS PECULIARES À MULHER

- o Diminuição dos estrógenos
- o Menopausa precoce
- o Osteoporose
- o Fratura óssea
- o Dismenorréia
- o Enrugamento precoce
- o Infertilidade
- o Câncer da mama
- o Câncer do colo do útero
- o Câncer do ovário
- o Na associação tabaco/anovulatório oral
 - Infarto do miocárdio
 - Derrame subaracnoideano
- o Principais complicações na gravidez
 - Gravidez tubária
 - Lesões nas vilosidades da placenta
 - Descolamento prematuro da placenta
 - Placenta prévia
 - Aumento relação placenta/feto
 - Aborto

- o Repercussões no feto e na criança
 - Defeitos na histoarquitetura pulmonar
 - Nascimento com peso inferior
 - Natimortalidade
 - Morte súbita infantil
 - Malformações congênitas
 - Fenda labial (lábio leporino)
 - Fenda palatina
 - Pé torto
 - Estrabismo
 - Sindactilia
 - Menor estatura
 - Atrasos no desenvolvimento mental na idade escolar

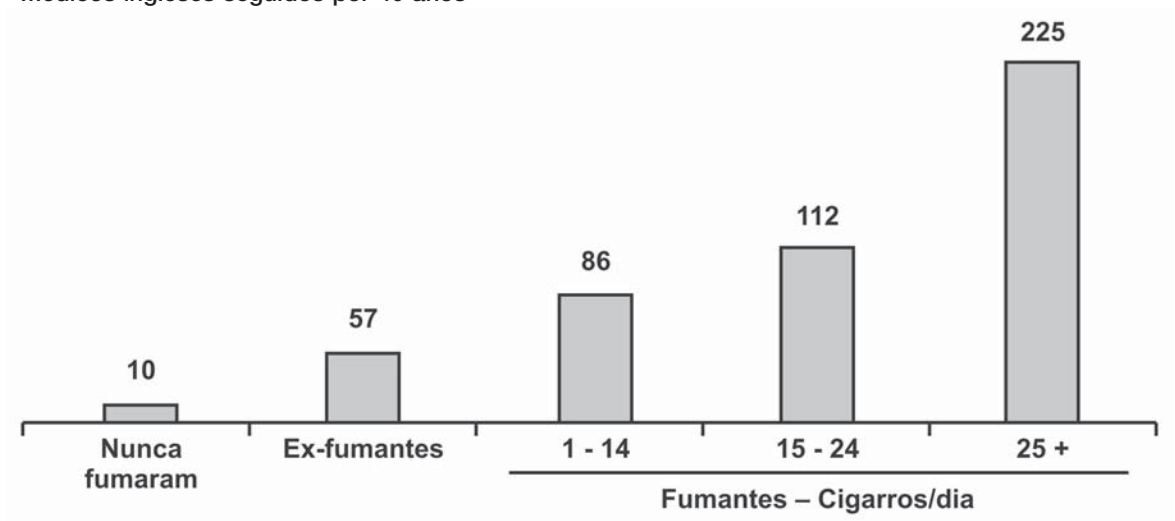
3. FUMANTES PASSIVOS

- o Crianças
 - Bronquiolite
 - Bronquite catarral
 - Pneumonia
 - Broncopneumonia
 - Intensificação dos acessos de asma
 - Otite
 - Amigdalite
 - Sinusite
 - Surdez
 - Diminuição da capacidade respiratória
 - Menor estatura
 - Maior risco de câncer de pulmão na idade adulta
- o Adultos
 - Diminuição da capacidade funcional respiratória
 - Câncer do pulmão
 - Infarto do coração
 - Angina pectoris
 - Na mulher, além desses distúrbios:
 - Câncer da mama
 - Câncer do colo do útero

QUADRO 19

Médicos ingleses
Mortalidade por 100 mil
Doença pulmonar obstrutiva crônica

Médicos ingleses seguidos por 40 anos

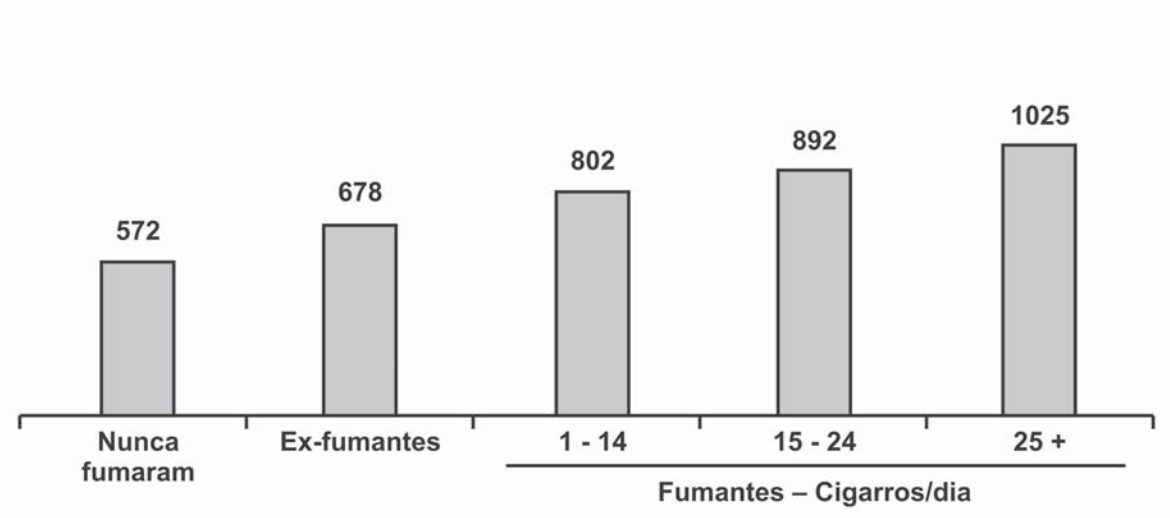


REFERÊNCIA: 150

QUADRO 20

Médicos ingleses
Mortalidade por 100 mil
Infarto do miocárdio

Médicos ingleses seguidos por 40 anos

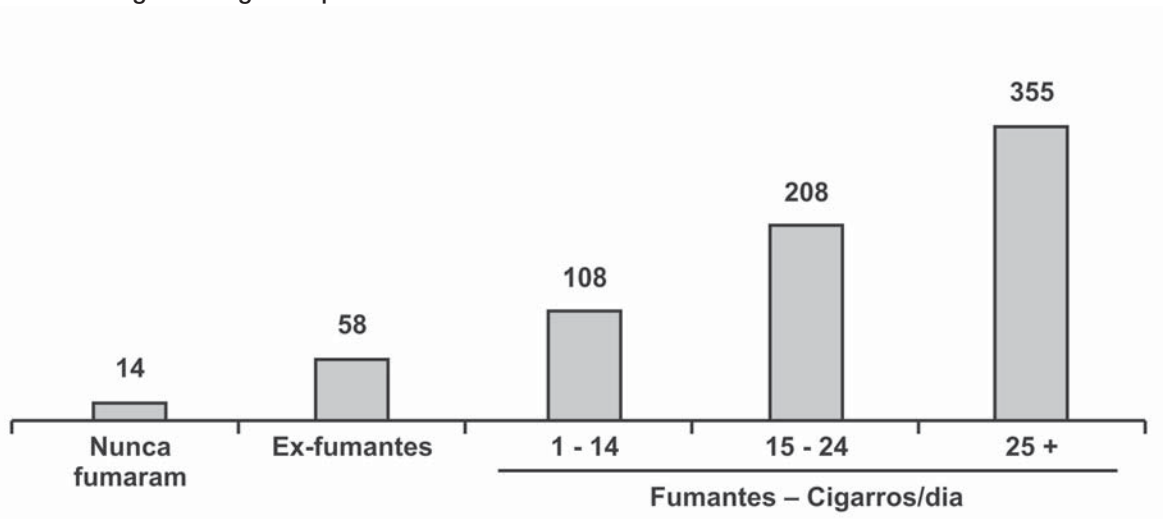


REFERÊNCIA: 150

QUADRO 21

Médicos ingleses
Mortalidade por 100 mil
Câncer do pulmão

Médicos ingleses seguidos por 40 anos



REFERÊNCIA: 150

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABEL, E. L. Smoking during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring. *Hum Biol.* 1990. 52:593.
2. ABERNATHY, J. R., GREENBERG, B. G., WELLS HB et al. Smoking as a independent variable in a multiple regression analysis upon birth weight and gestation. *Am J Pub Health.* 1966. 56:626.
- 2a. ABRAMS, D. B., NIAMURA, R. BROWN, R. A. et al. The tobacco dependence treatment. *Handbook Guilford Press.* N York. London, 2003.
3. ACHUTTI, A. Guia Nacional de Prevenção do Tabagismo. Ed Vitro. 2001.
4. ALBANES, D., JONES, D. Y., MICOZZI, M. S. et al. Associations between smoking and body weight in the US population. *Am J Pub Health.* 1977. 74:439.
5. ALBERMAN, E., PHAROAH, P., CHABERLAIN, G. Smoking and the fetus. *Lancet.* 1977, julho, 36.
6. ALDERSON, M. R., LEE, P. N., WANG, R. Risk of lung cancer, chronic bronchitis, ischemic heart disease and stroke in relation to type of cigarette a smoked. *J Epidem. Comm Health.* 1985. 39:286.
7. ALEXANDRE, A. K., SUNDBERG, M. I., SEIDERGARD, J. et al. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: A study on host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types. *Carcinogenesis.* 1994. 15:1785.
8. ALTHAFER, C. A. San Diego Community Laboratory on smoking and health. 5th World Conference on Smoking and Health. Winnipeg, Canada. 1993.
9. AMBROSONE, C. B., FREUDEHEIN, J. L., GRAHAN, S. et al. Cigarette smoking, N-acetyl transferase 2, genetic polymorphisms and breast cancer risk. *JAMA.* 1996. 276:1494.
10. AMBROSONE, C. B., FREUDENHEIN, J. L., MARSHAL, J. R. et al. N-acetyl transferase, cigarette smoking and breast cancer risk. *Am Ass Cancer Res.* 1995. 36:283.
11. AMBROSONE, C. B., SHIELD, P. G. Molecular epidemiology of breast cancer. In *Etiology of breast and gynecological cancer.* Ed C Marcelo Aldaz. Progress in Clinical and Biological Research. Vol 396. 1997.
12. AMDUR, M. O. Casarett and Doll's Toxicology. The basis science of poisons. Pergamon Press, N York, 1991.
13. AMERICAN ACADEMY OD PEDIATRICS. COMMITTEE ON GENETICS AND ENVIRONMENTAL HAZARDS. Involuntary smoking. A hazard to children. *Pediatrics.* 1986. 77:755.
14. AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer facts and figures. 1991.
15. AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Ethyl alcohol and nicotine as addictive drugs, In 1993. *AMA Policy Compendium.* Chicago, Ill: American Medical Association. 1993:35.

16. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, 1980.
17. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM III. R. 3rd Ed. Washington, 1987.
18. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM IV. 4th Ed. Washington, 1994.
19. AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION: In Hearing Before the Subcommittee on Health and the Environmental of the Committee on Energy and Commerce. US House of Representatives. 100th Cong. 29/07/1988.
20. ANDA, R. F., WILLIAMSON, D. F., ESCOBEDO, L. G. et al. Depression and the dynamics of the smoking: a national perspective. JAMA. 1990. 264:1541.
- 20a. ANDA, R. F., WILLIAMSON, D. F., ESCORREDO, L.G. et al. Depression and the dynamics of the smoking: a national perspective. Brit J Adiction. 191; 86:521.
21. ANDERSON, H. D. Potassium carbonate memo. BAT. 07/08/1964 (documento 10.356).
22. ANDRESEN, B. D., KWOKEY, J., JAMS, J. et al. Cotinine in amniotic fluids from passive smokers. Lancet. 1982. I:971.
23. ANDREWS, J., McGARRY, J. A community study of smoking in pregnancy. J Obstet Gynecol Brit Commonwealth. 1972. 75:1057.
24. ANON. INTERNATIONAL COMMITTEE ON SMOKING ISSUE (ICOSI), Chelwood. 1-3 set 1977. Documento 250 102 0219.
25. APPEL, S. H., Alzheimer's disease. In Enna SJ. N York Raven Press. 1981.
26. ARAUJO, D. M., LAPCHA, K., COLLIER, B. et al. Characterization of N (3H) methylcarbamylcholine binding sites and effect of N-methylcarbomylcholine on acetylcholine release in rat brain. J Neuchem. 1988. 51:292.
27. AREECHON, W., PUNNOTOK, J. Smoking cessation through the use of nicotine chewing gum: a double-blind trial in Thailand. Clin Therap. 1988. 10:183.
28. ARINAMI T., ISHIGURO I., ONAMI E. – Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. European J. Pharmacol. 2002; 410:215.
29. ARMITAGE, A. K. Effects of nicotine and tobacco smoke of blood pressure and release of catecholamines from the adrenal glands. Brit J Pharmacol. 1965. 25:515.
30. ARMITAGE, A. K., DOLLERY, C. T., GEORGE, C. F. et al. Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. Brit Med J. 1975. 4:313.
31. ARMITAGE, A. K., HALL, G. H., MORRISON, C. T. Pharmacological basis on the tobacco, smoking habit. Nature. 1968. 271:331.
32. ARMITAGE, A. K., TURNER, D. M. Absorption of nicotine in cigarette and cigar smoke. Nature. 1970. 226:1231.

33. ARNO, P. S., BRANDT, A. M., GOSTIN, L. O. et al. Tobacco industry strategies to oppose federal regulation. *JAMA*. 1996. 275:1258.
34. ARONOV, W. S., ISBEL, M. W. Carbon monoxide effects on exercise induce angina pectoris. *Amer Inst Med*. 1973. 79:392.
35. ARONOV, W. S., SWANSON, A. J. The effect of low-nicotine cigarette on angina pectoris. *Ann Inst Med*. 1969. 71:599.
36. ARONOW, W. S. Effects of passive smoking on angina pectoris. *N Eng J Med*. 1978. 299:21.
37. ARONOW, W. S., DENDINGER, J., ROKAW, S. N. Heart rate and carbon monoxide level after smoking high, low, non nicotine cigarette. A study in male patient with angina pectoris. *Ann Inst Med*. 1971. 74:697.
38. ARONOW, W. S., POLDSMITH, J. R., KERN, J. E. et al. Effects of smoking on cardiovascular hemodynamics. *Arch Environ Health*. 1994. 28:330.
39. ARONOW, W. S., STEMMER, E.A., ISBEL, M.W. Effect of carbon monoxide exposure on intermittent claudication. *Circulation* 1974. 49:415.
40. ASCHER, J.A., COLE JO, COLIN, J. et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiat*. 1995. 56:395.
41. ASH. SMOKING AND HEALTH REVIEW: Files secret documents with FDA. ASH. 1995. 26:6.
42. ASH. SMOKING AND HEALTH REVIEW: Freedom from all rules permit us to improve taste by adding ammonia. ASH. 1995. 25(6).
43. ASHWELL, M., NORTH, W. R. S., MEADE, T. W. Social class, smoking and obesity. *Brit Med J*. 1978. 2:1466.
44. ASSMUSSEN, I. Ultrastructure of the human placenta at term. Observations on placenta from newborn children of smoking and non smoking mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977. 56:119.
45. ATHAYDE, E. Incidência de abortos e mortalidade nas operárias da indústria do fumo. Inquérito realizado na Bahia. *Brasil Médico*. 1948. 62:234.
46. AUEBACH, O., CARTER, H. W., GARFINKEL, L. et al. Cigarette smoking and coronary artery disease. A macroscopic and microscopy study. *Chest*. 1976. 70:70.
47. AUEBACH, O., GARFINKEL, L. Atherosclerosis and aneurism of aorta in relation to smoking habits and age. *Chest*. 1980. 78:805.
48. AUERBACH, O., CHADWICK, D., PAUL, O. et al. Relation of smoking to cardiovascular disease and peripheral vascular disease. *Chest*. 1996. 54:186.
49. Research agreement between the Federal University of Rio de Janeiro and the "Air Force Ministry" 1993. Agreement with cover sheet access dates. 23 setembro 2001. Bates nº 2503000462/2503000465. URL: www.pmdoes.com. In referencia 720.
50. AUERBACH, O., HAMMON, E. C., GARFINKEL, L. et al. Thickness of walls of myocardial arterioles in relation to smoking and age. Findings in men and dogs. *Arch Environ Health*. 1971. 22:20.

51. AXELL, T., HENRISSON, V. Association between recurrent aphtous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res.* 1985. 93:239.
52. BACKHURST, J. D. A nicotina livre e a nicotina presa são as duas formas químicas de sua presença no tabaco. Laboratório de Southampton, Inglaterra. 30/09/1966.
53. BAILEY, A., ROBINSON, D., WESSEY, M. Smoking age of natural menopause. *Lancet.* 1977. 11:722.
54. BAKER, F., AINSWORTH, S. R., DYE, J.T. et al. Health risks associated with cigar smoking. *JAMA.* 2000. 284:735.
55. BALFOUR, D. J., BENOWITZ, N., FAGERSTROM, K. et al. Diagnosis and tratament of nicotine dependence whith emphasis on nicotine replacemete therapie. *Europ Hearth J.* 2000. 21:438.
56. BALFOUR, D. J., FAGERSTROM, K. O. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Therap.* 1996. 72:51.
57. BALFOUR, D. J. Nicotine as the basis of the tobacco smoking habit. In *Psychotropic Drug of Abuse. Intrenational Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics.* Pergamon Press. N York, 1990.
- 57a. BALFOUR, D. J. The psychopharmacology of the tobacco dependence. *J Clin Psychiatry.* 2003. 18:12.
58. BALFOUR, J. K., FAGERSTROM, K. O. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenarative disorders. *Pharmacol Ther.* 1996. 20:1.
59. BANDON, T. N., COLLINS, B. N. Nicotina y depression. *Mundo Cient.* 1995. 15:928.
60. BARABASZ, A. E., BAER, L., SHEEHAN, D. U. et al. A three-ear follow-up of hypnosis and restricted environmental stimulation therapy for smoking. *Intern J Clin Exp Hypnosis.* 1986. 34:169.
61. BARKER, D. Reasons for tobacco use and symptoms of nicotine withdrawal among adolescent and young adult tobacco users – United States. *MMWR.* 1993. 43:745.
62. BARNES, D., BERO, L. Scientific quality of original research articles on environmental tobacco smoke. *Tobacco Control.* 1997. 6:19.
63. BARNES, D. E., BERO, L. Why review articles on the health effects of passive smoking rich diferent conclusions. *JAMA.* 1998. 279:1566.
64. BARNES, D. E., SLADE, H. P., BERO, L. A. et al. Environmental tobacco smoke: The Brown and Williamson documents. Special communications. *JAMA.* 1995. 274:248.
65. BARON, J. A. Cigarette smoking and Parkinson's disease neurology. 1986. 36:1490.
66. BARON, J. A., LA VECCHIA, C., LEVY, F. The anti-estrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol.* 1990. 162:502.

67. BENOWITZ, N. Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Eng J Med*. 1988. 319:1318.
68. BARTSCH, H., MONTESANO, R. Relevance of nitrosamines to human cancer. *Carcinogenesis*. 1984. 5:1381.
- 68a. BARTCH H., NAIR U., RICH A. et al – Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Epidemiologie, Biomarkers Prev*. 2000; 9:3.
69. BATES, W. W., GRIFFITH, R. B., HARLOW, E. S. et al. Determination and reporting of total particulate mater: water in particulate matter, and nicotine in tobacco smoke. *Tobacco Science*. 1968. 12:192.
70. BAUDERON, B. *Pharmacopée*. Ed Rouen. 1561.
71. BELINSKY, S. A. Dose response relationship between O⁶-methylguanine formation in Clara cells and induction of pulmonary neoplasia in rats by 4(methylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Cancer Res*. 1990. 50:3772.
72. BELLOLIO, P. Letter to Sharon Boyse. Seminar. Chile. Chile tacos, Guilford Depository. Bates n° 304054196.
73. BENNET, J. R. Smoking and the gastrointestinal tract. *Gut*. 1972. 658.
74. BENNICKE, K. Cigarette smoking and breast cancer. *Brit Med J*. 1995. 310:1431.
75. BENOWITZ, N., FEINLEIB, N., FEYEREBEND, C. et al. Is there a future for lower-tar yeld cigarettes? *Lancet*. 1985. 16:1111.
76. BENOWITZ, N. L. *Nicotine safety and toxicity*. Ed Oxford Univ Press New York. 1998.
77. BENOWITZ, N. L. Pharmacology of nicotine addiction and therapeutics. *Ann Rev Pharmacol. Toxicol*. 1996. 36:597.
78. BENOWITZ, N. L. The use of biologic fluid samples in assessing tobacco smoke consumption. In *National Institute of drug abuse research monograph*, 48. US Government, Washington, 1983.
79. BENOWITZ, N. L., HALL, S. M., HERNING, R. I. et al. Smokers of low yield cigarettes do not consume less nicotine. *N Eng J Med*. 1983. 309:139.
80. BENOWITZ, N. L., HENNIGFIELD, J. E. Establishing a nicotine threhold for addiction. The implications for tobacco regulation. *N Eng J Med*. 1994. 331:123.
81. BENOWITZ, N. L., JACOB III. P. Nicotine and cotinine elimination pharmacokinetics in smokers and nonsmokers. *Clin Pharmacol Therapeut*. 1993. 53:316.
82. BENOWITZ, N. L., JACOB III, P. Dayle intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Therap*. 1984. 35d:499.
83. BENOWITZ, N. L., JACOB, P., KOZLOWSKI, L. et al. Influence of smoking fewer cigarettes on exposures to tar, nicotine and carbon monoxide. *N Eng J Med*. 1986. 315:1310.

84. BENOWITZ, N. L., JACOB, P. D., PEREZ-STABLE, E. CYP2D6 phenotype and the metabolism of nicotine and cotinine. *Pharmacogenetics*. 1996. 6:239.
85. BENOWITZ, N. L., JACOB, P. L. Metabolism of nicotine to cotinine smoked by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Therap*. 1983. 309:139.
86. BENOWITZ, N. L., KUYT, F., JACOB, P. et al. Cotinine dispositions and effects. *Clin Pharmacol Therap*. 1983. 139:309
87. BENOWITZ, N. L., PERES-STABLE, E., HERRERA, B. et al. African American-Caucasian differences in nicotine-cotinine metabolism. *Clin Pharmacol. Ther*. 1995. 57:159.
88. BENOWITZ, N. L., PORCHET, H., JACOB, P. Pharmacokinetics metabolism and pharmacodynamics of nicotine, in ANNACOTS S et al. *Nicotine Psychopharmacol*. Oxford Univ Press. N York, 1990.
89. BENWELL, M. E. M., BALFOUR, D. J. K. Effects of nicotine administration and its withdrawal on plasma corticosterone and brain 5-hydroxyindoles. *Psychopharmacol*. 1979. 63:7.
90. BENWELL, M. E. M., BALFOUR, D. J. K. Effects of nicotine administration on the uptake and biosynthesis of 5-HT in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1982. 84:71.
91. BENWELL, M. E. M., BALFOUR, D. J. K., BIRREL, C. E. Desensitisation of nicotine induced dopamine responses during constant infusion with nicotine. *Brit J Pharmacol*. 1995. 114:211.
92. BENWELL, M. E. M., BALFOURS, D. J. K., ANDERSON, J. M. Evidence that tobacco smoking increases the density of nicotine binding sites in human brain. *J Neurochem*. 1988. 50:1243.
93. BERGMAN, A. B., WIESNER, B. A. Relationship of passive cigarette smoking to sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1976. 1:89.
94. BERKMORTEL, F. W. Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis*. 2000. 150:397.
95. BERLIM, I., SAID, S., VAROQUAUX, S.V. et al. a reversible monoaminoxidase B inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy dependent smokers. *Clin Trial Therapeut*. 1995. 58:444.
96. BERNET, D. T., SOSNOFF, C., TURNER, W. E. et al. Development of a rapid and sensitive method for serum cotinine analysis as a marker of exposure to environmental tobacco smoke. *Clin Chem*. 1994. 40:1075.
97. BERO, L., GLANTZ, S. Tobacco industry response to a risk assessment of environmental tobacco smoke. *Tobacco Control*. 1993. 2:103.
98. BERTA, L., FRAIRIA, R., FORTUNATI, N. et al. Smoking effects in the hormonal balance of fertile women. *Hormone Res*. 1992. 37:45.
99. BESSON, M. J. Nicotina e sistemas de recompensa do cérebro. *Sem Hop Paris*. 1992. 68:1270.
100. BEST, J. A., OWEN, L. E., TRENTADUE, L. Comparison of satiation and rapid smoking in self-managed smoking cessation. 1983. 309:139.
101. BHAGAT, B. Effects of chronic administration of nicotine on storage and

syntheses of noradrenaline in rat brain. *Brit J Pharmacol.* 1970. 38:86.

102. BIALOUS, A. S., SHATENSTEIN, S. Tobacco industry activities to market cigarettes and undermine public health in Latin América and the Caribbean. Pan American Health Organization (PAHO). 2003.
103. BINDER, R. L., KAZAMATSURI, H., NISHIMURA, T. et al. Smoking and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry.* 1987. 22:280.
104. BITTOUN, R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. *Med J Australia.* 1991. 154:471.
105. BLITZER, P. H., RIMM, A., GIEFFER, E. E. The effect of cessation of smoking on body weight in 57.032 women: cross-sectional and logitudinal analyses. *J Chron Dis.* 1977. 30:415.
106. BLONDAL, T., FRANZON, M., WESTIN, A. A double blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *Eur Respir J.* 1997. 10:1585.
107. BLONDAL, T., GUDMUNDSON, L. J., OLAFDOTTIR, I. et al. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomized trial with six year follow-up. *Brit Med J.* 1999. 318:285.
108. BLOT, W., McLAUGH, J. K. Passive smoking and lung cancer risk: what is the story now? *J Natl Cancer Inst.* 1998. 90:1416.
109. BLUTER, N. R., ALBERMAN, R. D. Perinatal problems. The Second Report British Perinatal Mortality Survey. Londres, 1969.
110. BOFFETTA, P., AGUDO, A., AHRENS, W. et al. Multicenter case-control study on exposures to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst.* 1998. 90:1440.
111. BOLLIGER, C. T., ZELLWEGER, J. P., DANIELSSON, T. et al Smoking reduction with oral nicotine inhaler: double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Brit Med J.* 2000. 321:329.
112. BORRELLI, B., NIAURA, R., KEUTHEN, N. J. et al. Development of major depressive disorder during smoking-cessation treatment. *J Clin Psychiatri.* 1996. 57:534.
113. BÖSE, G. In blauen dunst. Eine kulturgeschichte des rauchens. Deustche Vergalas. Stuttgart, 1957.
114. BOUILLY, P. Impuissance et facteur de risque arterial. Tese Univ Paris. 1983.
115. BOULMAR, F. Smoking reduces fecundity: a european multicenter study on fertility and subfecundity. *Am J Epidemiol.* 1996. 143:578.
116. BOUTHERIN-FALSON, O., BLAES, N. Nicotine increase basal prostacyclin production and DNA synthesis of human endothelial cells in primary cultures. *Nov Rev Hematol.* 1990. 32:253.
117. BOYD, E. J. S. Smoking impairs therapeutic gastric inhibition. *Lancet.* 1983. 1:95.
118. BOYKO, E. J., KOESPEL, T. D., PERERA, D. R. et al. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarettes smokers. *N Eng J med.* 1987. 316:707.

119. BOYSE, S. Carta dirigida a Davies. Ps.: candidate for the Latin American ETS consultancy programmed. British-American Tobacco Company Ltda. 25 de julho 1991. Guilford Depositary. Bates 300515207/300515207.
120. BOYSE, S. Fax emitido pela British American Tobacco Company Ltd. 10 outubro 1991. Carta Facsímile United Kingdon. Guilford Depoetary. Beites nº 304036540 e memorando de 1992.
121. BRANDON, T. H. Negative effect as motivation to smoke. *Current Direct Psychol Science*. 1994. 3:33.
122. BRANDON, T. N., COLLINS, B. N. Nicotina y depression. *Mundo Cient*. 1995. 15:928.
123. BRANNON, B. R., DENT, C. W., FLAY, B. R. et al. Television School and Family Project. The impact of curriculum delivery format on program acceptance. *Prev Med*. 1989. 18:492.
124. BRESLAU, N., KILBEY, M., ANDRESKI, P. Nicotine dependence, major depression and anxiety in young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1991. 48:169.
125. BRESLAU, N., KILBEY, M. M., ANDRESKI, P. Nicotine dependence and major depression: new evidence from a propective investigation. *Gen Psychiatry*. 1993. 50:11.
126. BRESLAU, N., PETERSEN, E., SCHULTZ, L. et al. Major depression and stages of smoking. *Arch Gen Psichol*. 1998. 55:161.
127. BRESLAV, N., FEN, N. N., PETERSON, E. L. Early smoking initiation and nicotine dependence in a cohort of young adults. *Drug, Alcohol Dep*. 1993. 33:129.
128. BRESLAV, N., KILBEV, M. M., ANDRESKI, P. Vulnerability to psychopathology in nicotine-dependent smokers: an epidemiologic study oy young adults. *Am J Psychiat*. 1993. 150:941.
129. BOUYER, J. Risk factors for ectopic pregnancy. A comprehensive analisis based on a large case-control. Population based study in France. *Am J Epidemiol*. 2003. 157:185.
130. BRETELER, M. B., CLAUS, J. J., DUIJN, C. M. et al. Epidemiology of Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev*. 1992. 14:59.
131. BRIDGES, A. B., COMBS, J. B., HUMBRE, J. W. et al. Population characteristic and cigarette yields as determination of smoke exposure. *Pharmacol Bioetiém Behavior*. 1990. 37:17.
132. BRINTON, Z. A., SCHAIRER, C., STANFORD, J. L. et al. Cigarette Smoking and breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1986. 123:614.
133. BRITISH MEDICAL JOURNAL. Editorial: the truth about big tobacco in its own words. Its time to truly open up British American Tobacco's depository in guild ford. *Brit Med J*. 2000, 321:313.
134. BRITISH MEDICAL JOURNAL. Pro-tobacco writer admits he should have declared and interest. *Brit Med J*. 2002. 321:257.
135. BROE, P. A., HENDERSON, A. S., CREASY, H. et al. A case control study of

Alzheimer's disease in Australia. *Neurology*. 1990. 40:1698.

136. BROOKE, O. G. Effects of birth weight os smoking, alcohol cafeine, socioeconomic factors and psychosocial stress. *Brit Med J*. 1989. 298:785.
137. BROOKS, J. E. *The Mighty Leaf, Tobacco Through the Countries*. Ed A. Redman Ltda. Londres, 1953.
138. BROWN, D. C., GARNER, J. B., PEREIRA, L. Cancer of the cervix and the smokin husband. *Canad Fam Psysician*. 1982. 28:499.
139. BROWN, W., VESSE, Y., STRATTON, I. The influence of method of contraception and cigarette smoking on menstrual paterns. *Brit J Obstet Gynecol*. 1988. 95:905.
140. BROWSON, R. C., BLACKWELL, C. W., PEARSON, D. K. et al. Risk of breast cancer in relation to cigarette smoking. *Arch Intern Med*. 1988. 148:140.
141. BRUNNEMANN, K. D., ADAMS, J. D., HO, D. F. S. et al. The influence of tobacco smoke on indoor atmospheres. II – Volatile and tobacco specific nitrosamines in main sidestream smoke and their contribution to indoor pollution. *Proc 4th Joint Conference on Sensing of Environmental Pollutants*. N Orleans. 1977, Am Chemical Soc. 1978. pg 876.
142. BRUNNEMANN, K. D., HOFFMANN, D. The pH of tobacco smoke. *Food Cosmet Toxicol*. 1974. 12:115.
143. BURGHUBER, O. C., PUZENGRUBER, C., SINZINGER, R. et al. Platelet sensitivity to prostacilin in smokers and non smokers. *Chest*. 1986. 80:35.
144. BUTLER, N. R., GOLDSTEIN, H. Smoking in pregnancy and subsequent child development. *Brit Med J*. 1973. 3:573.
145. BUTLER, N. R., ROLDSTEIN, H., ROSS, E. M. Cigarette smoking in pregnancy: its influence on birth weight and perinatal mortality. *Brit Med J*. 1972. 2:127.
- 145a. BUTSCHKY M., BAILEY D., HENNINFIELD J., et al – Smoking Without Nicotine delivery decreases withdrawal in 12 hour abstinent smokers. *Pharmac., Chemes, Behav*. 50; 1995:91.
146. C. S., LICHTENSTEIN, E., PROCHASKA, J. O. et al. Debunking myths about self-quiting. *Am Psychol*. 1989. 44:1355.
147. C.A. A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS. News & views. Working the night shift may increase breast cancer risk. 2002. 52:4.
148. CALABRESI, M., CASU, G., LUCHE, D. R. La prevalenza del fumo di tabacco nei pazienti psichiatrici: l'influenza dell'instituzionalizzazione. *Minerva Psichiatr*. 1991. 32:89.
149. CALKINS, B. M. Meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989. 34:1841.
150. CALLE, E. E. Cigarette smoking risk of fatal breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1994. 139:1001.
151. CAMPAIGN FOR TOBACCO FREE KIDS. Hojas doradas, cosecha esteril. Washington, Novembro, 2001.

152. CAMPAIGN FOR TOBACCO FREE KIDS, USA. ACTION ON SMOKING AND HEALTH, UK – Confie en nosotros. Somos la industria tabacalera. Compilação: FREUND, L., LANDMAN, A. Abril, 2001.
153. CAMPANA, A. A. M. Diretrizes básicas sobre a dependência da nicotina. In Achutti A. Guia Nacional de Prevenção e Tratamento do tabagismo. Vitro Comunicação Editora. 2001. 28.
154. CAMPOS, H. Tabagismo na classe médica no Estado do Rio de Janeiro. Dissertação do Mestrado. UFRJ, 1990.
155. CARA, L. A., ROWEL, P. P. Attenuations of 1-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine induced neurotoxicity by tobacco smoke. *Neuropharmacol.* 1990. 29:311.
156. CARABALLO, R. S., GIOVINO, G. A., PENACHEK, T. F. et al. Racial and ethnic differences in serum cotinine levels of cigarette smokers. *JAMA.* 1998. 280:135.
157. CARLETON, R. A., LASATER, T. M., ASSAF, A. R. et al. The Pawtucket Health Program. *Am J Pub Health.* 1995. 85:777.
158. CARLINI, E. II Levantamento nacional sobre o uso de psicotrópicos em estudantes de 1º e 2º graus. Centro Brasileiro de Informações sobre drogas psicotrópicas. Escola Paulista de Medicina. 1993.
159. CARMELA, S. G. Metabolites of the tobacco specific nitrosamine 4 (methylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone in smokers urine. *Cancer Res.* 1993. 53:721.
160. CARMELLI, D., SWAN, G. E., ROBINETTE, D. et al. Genetic influence on smoking. A study of male twins. *N Eng J Med.* 1992. 327:829.
161. CARMODY, T. P. Affect regulation, nicotine addiction and smoking cessation. *J Psychoactive Drugs.* 1989. 21:331.
162. CARMODY, T. P. Preventing relapse in the treatment of nicotine addiction: current issue and future directions. *J Psychactive Drug.* 1992. 24:131.
163. CARR, L. A., ROWEL, P. P. Attenuation of 1-methyl-4-phenyl 1, 2, 3, 6 – tetrahydropyridine induced neurotoxicity by tobacco smoke *Neuropharmacol.* 1990. 29:311.
164. CARVAJAL, C., PASSIG, G., MARTIN, E. S. et al. Prevalencia del consumo de cigarillos en pacientes psiquiatricos. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat.* 1989. 35:145.
165. CASHMAN, J. R., PARK, S. B., YANG, Z. C. et al. Metabolism of nicotine by human liver microsomes: stereoselective formation of trans-nicotine-N-oxide. *Chem Res Toxicol.* 1992. 5:369.
166. CASTELLI, W. F., DAWBER, T. R., FEINLAIB, M. et al. The filter cigarette and coronary heart disease. The Framingham Study. *Lancet.* 1981. 11:109.
167. CAVALCANTE, J. Tragadas musicais. Ed INESP, 1996.
168. CAVALCANTE, T. A indústria do tabaco e suas estratégias de mercado. Div Controle Tabagismo e outros fatores de risco de câncer. INCA, 2001.
169. CAVALCANTE, T. As mobilizações nacionais e internacionais para o controle do tabaco. CONPREV, 2002.

170. CAVALCANTE, T. Comunicação pessoal sobre dados das atividades do Programa Nacional de Controle do Tabagismo. 2003.
171. CAVALCANTE, T. O médico e suas representações sobre o tabagismo e cessação de fumar. Tese de Mestrado. Faculdade de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz. Departamento Endemia Ambiente e Sociedade. 2001.
172. CAVALCANTE, T. Programa Nacional de Controle do Tabagismo. Avanços e Desafios. CONPREV. Instituto Nacional de Câncer. 2001.
173. CAVALCANTE, T., GOLDFARB, L. M. C. S., FEITOSA, T. P., COSTA E SILVA V. L. Falando sobre câncer e seus fatores de risco. INCA. 1996.
174. CELERMAJER, D. S., ADAMS, M. R., CLARKSON, P. et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996. 334:150.
175. CENTER CONTROL AND PREVENTION. Phillip Morris cigarettes recol. May/1995 – Mar/1996. *JAMA*. 1996. 275:1225.
176. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Management of nicotine addiction. US Gov Printing office. Nº 20402/SN 017-001-00544-4. Washington, 2000.
177. CEPEDA, BENITO, A. Meta-analytical review of the efficacy of nicotine chewing gum in smoking treatment programs. *J Consult Clin Psychol*. 1993. 61:822.
178. CHALOUPA, K. Clean indoor air laws, addiction and cigarette smoking. *Appl Econ*. 1992. 24:194.
179. CHANCE, W. T., KALL MAN, M. D., ROSECRANS, J. A. et al. A comparison of nicotine and structurally related compounds as discriminative stimuli *Brit J Pharmacol*. 1978. 63:609.
180. CHAPLIN, J. F. Tailoring tobacco plants to meet future demands. *World tobacco*. 1978. 62:145.
181. CHASSIN, R., PRESSON, C. C., SHERMAN, S. J. Cognitive and social factors in adolescent smoking behavior. *Addictive Behavior*. 1984. 393:390.
182. CHEN, C. Prospective study of exposure to environmental tobacco smoke and dysmenorrhea. *Environ Health Perspect*. 2000. 108:1019.
183. CHOLERTON, S., ARPANAHI, A., MCCRACKEN, N. et al. Poor metabolisers of nicotine and CYP2D6 polymorphism. *Lancet*. 1994. 343:62.
184. CHRISTENSEN, A. G. The dental team if teeth could talk. Paper presented at the Marion Merrell Dow Meetings. Palm Desert, CA. Dez, 1990. USA.
185. CINCIPRINE, P. M., HECHT, S. S., HENNINGFIELD, J. E. et al. Tobacco addiction. Implication for treatment and cancer prevention. *J Natl Cancer Inst*. 1997. 89:1852.
186. CIRESI, M. V. Decades of deceit: documents discovery in the Minnesota tobacco litigation. *William Mitchell Law Review*. 1999. 25:474.
187. CLARK, P. B. S. Recent progress in identifying nicotine cholinergic receptors in mammalian brain. *Psychopharmacol*. 1987. 92:135.

188. CLARK, P. B. S., RAND, M. J., VANOV, S. Comparision of pharmacological activity of nicotine and related alkaloids occuring in cigarette smoking. *Arch Inter Pharmacol Therapeut.* 1965. 156:363.
189. CLARKE, P. B. S. Mesolimbic dopamine activation. Key to nicotine reinforcement. In: *Biology of nicotine dependence*. Ciba Fund Simposium 152. Ed Wiley Sons, 1990.
190. CLARKE, P. B. S., PERT, A. Autoradio graphic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Res.* 1985. 348:355.
191. CLAVEL, F., BENHAMOV, S., FLAMANT, R. Nicotine dependence and secondary effects of smoking cessation. *J Behav Med.* 1987. 10:555.
192. CLEMENS, P., BARON, J. A., COFFEY, D. E. et al. The short-term effect of nicotine chewing gum in patients with Parkinson's disease. *Psychopharmacol.* 1995. 117:253.
193. CLOUSE, W. D. Effects of transdermal nicotine treatment on structure and function of coronary artery by pass grafts. *J Appl Physiol.* 2000. 89:1213.
194. COCHRANE TOBACCO ADDICTION REVIEW GROUP. *Brit Med J.* 2000. 321:355.
195. COHEN, G., HAN, Z. Y., GRAILHE, R. et al. *Proc Natl Acad Sci.* 2002. 99:13272.
- 195-A. COHEN, S., LICHTENSTEIN, E., PROCHASKA, J. D. et al. Debunking myths about self-quitting. *Am Psichol.* 1989. 44:1355
196. COHEN, S. J., STOOKEY, G. K., KATZ, B. P. et al. Encouraging primary care physicians to help smokers quit: a randomized control trial. *Anm Int Medicine.* 1989. 110:648.
197. COLE, P. V., HAWKING, L. H., ROBERTS, D. Smoking during pregnancy and its effects on the fetus. *J Obstet Ginecol Brit Com Wealth.* 1972. 79:782.
198. COLLEY, J. R. T., HOLLAND, W. W., CORKHILL, R. T. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronquites, in early childhood. *Lancet.* 1974. 2:103.
199. COLLISHAW, N., KIRKBRIDE, J., WIGLE, D. T. Tobacco smoke in the workplace: um occupational health hazard. *Canadian Med Ass.* 1984. 131:1199.
200. COMINGS, D. E., FERRY, L., BRADSHAW, R. S. et al. Tole of variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene as genetic misk factor in smoking. Conference Tobacco Related Research Program. Univ California, San Francisco, 1993.
- 200a. COMISSÃO EUROPEA – Tabagismo e Saúde nos países em desenvolvimento. Em colaboração com a Organização Mundial de Saúde e Banco Mundial. Genebra. Fev. 2003.
201. COMMIT RESEARCH GROUP. Community Intervention Trial for Smoking Cessation (COMMIT): Summary of design and intervention. *J Natl Cancer Inst.* 1996. 83:1620.

202. COMMITTEE OF EXPERT ON TOBACCO INDUSTRY DOCUMENT. Tobacco company strategies to undermine Tobacco Control Activities at the World Health Organization. Genebra. WHO, Julho, 2000.
203. CONFERENCE MUNDIALE SUR LE TABAC ET LA SANTÉ (9^e). Paris, 10-14 Out, 1994.
204. CONOR, J. J., Mc DERMOTT, W. M., KLESGES, M. et al. Cigarette smoking and body weight. N Eng J Med. 1989. 320:931.
205. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Inquérito para integração da classe médica brasileira no programa nacional de aconselhamento mínimo dos tabagistas. Análise preliminar da prevalência de médicos fumantes realizada pela Comissão de Controle do Tabagismo do CFM. Junho, 2003.
206. CONVENÇÃO QUADRO DO CONTROLE DO USO DO TABACO – FRAMEWORK CONVENTION ON TOBACCO CONTROL (FCTC). Organização Mundial de Saúde. Deliberações desde março de 2000.
207. CONVENÇÃO QUADRO DO CONTROLE DO USO DO TABACO. 6^a Reunião do Órgão de Negociação Intergovernamental. Janeiro, 2003. OMS, Genebra.
208. CONVENÇÃO QUADRO DO CONTROLE DO USO DO TABACO. Aprovação na 56^a Assembléia Mundial de Saúde. Genebra, 21 maio 2003.
- 208a. CONVENÇÃO QUADRO DE CONTROLE DO TABACO. Tabaco e pobreza. Um círculo Vicioso. 31 de maio de 2004.
209. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA – CONPREV. Abordagem e tratamento do fumante. Consenso 2001. INCA, Rio de Janeiro.
210. COORDENAÇÃO NACIONAL DE CONTROLE DO TABAGISMO E PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE CÂNCER (INCA). Ajudando seu paciente a deixar de fumar. Rio de Janeiro, 1997.
211. CORNEILLET. Dictionnaire des Arts et des Sciences. Paris, 1964.
212. CORRIGAL, W. A., COEN, K. M., ADAMSON, K. L. Self ad-ministered nicotine activates the mesolimbicdopamine system throught the ventral tegmental area. Brain Res. 1994. 653:278.
213. CORRIGAL, W. A., FRANKLING, K. B., COEN, K. M. et al. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine.
214. COSTA E SILVA, V. L. Como ajudar um fumante. Uma avaliação da nossa realidade. J Pneumologia. 1989. 15:205.
215. COSTA E SILVA, V. L. Concurso Nacional de frases e desenhos contra o fumo. Programa Nacional de Combate ao Fumo. 1989.
216. COSTA E SILVA, V. L. Práticas para a implantação de um programa de controle do tabagismo e outros fatores de risco. CONTAB. Instituto Nacional do Câncer. 1998.
217. COSTA E SILVA, V. L., GOLDFARB, L. C. S., TURCI, S. R., MORAIS, M. F. O. O Cigarro Brasileiro: análises e propostas para redução de consumo. Ed Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. 2000.
218. COSTA E SILVA, V. L., KOIFMAN, S. Programa de Controle do Tabagismo no

Brasil. Bases de Informação. INCA, Cadernos S Pública, 1998.

219. COURT, J. A., PERRY, E. K. Dementia. The neurochemical bases putative transmitter orientated therapy. *Pharmacol Ther.* 1991. 52:423.
220. CHU, S. Y., STROUT, N. E., WINGO, P. A. et al. Cigarette smoking and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1990. 131:244.
221. COVEY, L. S., GLASSMAN, A. H. A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of clonidine for smoking cessation. *Brit J Addiction.* 1991. 86:991.
222. COVEY, L. S., GLASSMAN, A. H., STERNER, F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry.* 1990. 31:350.
223. COVEY, L. S., HUGHES, D. C., GLASSMAN, A. H. et al. Ever smoking, quitting and psychiatric disorder: evidence from the Durham, North Carolina, Epidemiologic Catchment Area. *Tobacco Control.* 1994. 3:222.
224. COVEY, L. S., TAM, D. Depressive mood, The single-parent home, and adolescent cigarette smoking. *Am J Pub Health.* 1990. 80:1330.
225. CRESPI, C. L., PENMAN, B. W., GELBOIN, H. V. et al. A tobacco smoke-derived nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridil)-1-butanina, is activated by multiple human cytochrome P450S including the polymorphism human cytochrome P450-2 D 6. *Carcinogenesis.* 1991. 12:1197.
226. CURVALL, M., ELWIN, C. E., KASEMI, V. E. et al. The pharmacokinetics of nicotine in plasma and saliva from non-smoking health volunteers. *Europ J Clin Pharmacol.* 1990. 38:281.
- 226a. DANI J., BIASI M. – Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol. Chemes. Behav.* 2001; 70:439.
227. DAVIS, J. W., SHELTON, L., WATANABE, Y. S. et al. Passive smoking effects endothelium and platelets. *Arch Intern Med.* 1989. 149:386.
228. DAVIS, R. A., STILES, M. F., DEBETHIZI, J. D. et al. Dietary nicotine: a source of urinary cotinine. *Fd Chem Toxic.* 1991. 29:821.
229. D. B., SAMET, S. M., MCCARTHY, J. F. et al. A personal monitoring study assess workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Amer J Pub Health.* 1990. 80:988.
230. DEATKEN, J. F. W., GRAEF, F. G. 5 HT and mechanism of defense. *J Pharmacol.* 1991. M 5:305.
231. DEHLAVI, N., SANFORD, A. The tobacco industry, ETS and the hospitality trade. A chronology of tobacco industry obfuscation. *Action Tobacco and Health.* Maio, 2003.
232. DENERIS, E. S., CONOLLI, J., ROGERS, S. W. et al. Pharmacological and functional diversity of neuronal nicotinic receptors. *Trend Pharmacol.* 1991. 12:34.
233. DEREK, Y., BIALOUS, E. A. Junking science to promote tobacco. *Am J Pub Health.* 2001. 91:1745.
234. DESCHEPPER, P. J., VAN HECKEN, A., DAENENS, P. et al. Kinetics of nicotine

after oral and intravenous administration to man. *Europ J Clin Pharmacol*. 1987. 31:583.

235. DIAS, J. C. Tratamento do tabagismo em pacientes dependentes de drogas. In: Gigliotti A. Tratamento do tabagismo: Registro das Conferências III Simpósio Internacional sobre Tratamento do Tabagismo. Rio de Janeiro: Vitro Comunicação & Editora. 2000. 38.
236. DJORDJEVIC, M. V. Formation of 4-(methylnitrosamino)-4-3-(pyridyl) butiric acid in vitro and in mainstream cigarette smoke. *J Agricul Food Chemest*. 1991. 39:209.
237. DNA PLANT TECHNOLOGY CORPORATION. <http://free.freespeech/trangenicos/corp/fusoes/dna-ptc.htm>.
238. DOLL, R. The impact of smoking on health. *Tubercle Lung Dis*. 1996. 77(supl 2):1.
239. DOLL, R., GRAY, R., HAFNER, B. et al. Mortality in relation to smoking: 22 years observation on female british doctors. *Brit Med J*. Abril, 1980:967.
240. DOLL, R., PETO, R., WHEALEY, K. et al. Mortality in relation to smoking: 40 year's observations on British doctors. *Brit Med J*. 1994. 309:901.
241. DOLL, R., CROFTON, J. Tobacco and health. *Brit M Bull*. 1996. 52:1
242. DOMINO, E. F., HORNBACH, E., DEMANA, T. et al. The nicotine content of common vegetables. *N Eng J Méd*. 1983. 329:437.
243. DUBE, M., GREEM, C. R. Methods of collection of smoke for analytical purposes. *Recent Advances in Tobacco.Science*. 1982. 2:42.
244. DUIJN, C. M., HAVEKES, L. M., BROECKHOVEN, C. et al. Apolipoprotein e genotype and association between smoking and early onset Alzheimer's disease. *Brit Med J*. 1995. 310:627.
245. DUIJN, C. M., HOFMAN, A. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *Brit Med J*. 1997. 302:491.
246. AMOS, A. Women and smoking: a global issue *World Health Statistic Quartely*. 1996. 49:127
247. DUM, H. G. Brit Preinatal Mortality Survey and Cardiff Brithis Surve. In US Department of Health and Human Services. The health consequence of smoking for women. Washington, 1992.
248. DUNN, H. G., McBURNEY, A. K., INGRAN, S. et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and child's subsequent development. Neurological and intelectual maturation to age of 6 years. *Canadian J Pub Health*. 1976. 67:499.
249. DUNN, H. G., McBURNEY, A. K., INGRAN, S. et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy an the child's subsequent development. Neurological and intelectual development. Neurological and intelectual maturation on the age of 6 years. *Canadian J Pub Health*. 1997.68:43.
250. EASTON, D. F., FORD, D., BISHOP, D. T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 – mutation cancer. *Am J Hum Genet*. 1995. 56:265.

251. EDWARDS, G., ARIF, A., HODGSON, R. Nomenclature and classification of drug and alcohol – related problems. A shortened version of a WHO Memorandum. *Brit J Addiction*.1982. 77:3.
- 251a. EDWARDS K. L., AUSTIN M. A., JARVICK G. P., et al – Evidence for genetic influences on smoking in adult women twins. *Clin. Genet.* 1995; 47:236.
252. EDWARDS, N. B., MURPHY, J. K., DOWNS, A. D. et al. Dopexin as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. *Am J Psych.* 1989. 146:373.
253. EGGER, P. Cigarette smoke and bone mineral density in the elderly. *J Epidemiol Comm Health.* 1996. 50:47.
254. ELROD, K., BUCCAFUSCO, J. J., JACKSON, W. J. Nicotine enhances delayed marching – To sample performance by primates. *Life Sei.* 1988. 43:713.
255. ENCYCLOPÉDIE DU TABAC ET DES FUMEURS. Ed Le Temps. Paris.
256. ENDOH, K., LEUNG, F. W. Effects of smoking an nicotine on the gastric mucosa: A review of clinical and experimental evidence. *Gastroenterology.* 1994. 107:864.
257. ENNINGFIELD, J. E., SHUH, L. M., JARVIC, M. E. Pschophysiology of tobacco dependence. In: *The Fourth Generation of Prograss.* New York, Raven Press, 1995.
258. ENSEN, E. J., SCHMIDT, E., PEDERSEN, B., DAHL, R. Effect of nicotine, silver acetate and ordinary chewing gum in combination with group conselling on smoking cessation. *Thorax.* 1990. 45:831.
259. ERIKSEN, M. P. Workplace smoking control: rationale and approaches. *Adv Health Educ Promotion.* 1986. 1:65.
260. ERNST, E. Mini review prevention of past menopausal osteoporosis. The case for giving up smoking. *J Smoking Disord.* 1993. 40:13.
261. ETZEL, R. A., GREENBERG, R. R. Urine cotinine excretion in neonates exposed to tobacco smoke products. *J Pediatr.* 1985. 107:146.
262. EWERTZ, M. Smoking and breast cancer risk in Denmark. *Cancer Ca Control.* 1990. 1:31.
263. FAGERSTRÖM, K. Smoking reduction in the management of COPD. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2002. 57:281.
264. FAGERSTROM, K. O. Assessement of the smoker who want to quit. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001. 56:124.
265. FAGERSTROM, K. O. Effect of nicotine chewing gum and follow-up appointment in physician based smoking cessation. *Prev Med.* 1984. 13:517.
266. FAGERSTROM, K. O., POMERLAU, O., GIORDANI, B. et al. Nicotine may relieve symptoms of Parkinson's disease. *Psychopharmacol.* 1994. 116:117.
267. FAGERSTRON, K. O. Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatment for tobacco withdrawal simptoms. *Psychopharmacol.* 1993. 111:271.
268. FAIBAIRN, J., JUERGENS, J., SPITTEL, S. Periferical vascular disease.

Philadelphia Saunders. 1980.

269. FARGERSTROM, K. O., SCHNEIDER, N. G. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med.* 1989. 12:159.
270. FARGESTROM, K. O. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addictive Behav.* 1978. 3:235.
271. FARGESTROM, K. O. Tolerance, withdrawal and dependence on tobacco and smoking termination. *Int Rev Appl Psychology.* 1983. 32:29.
272. FARLEY, A. A comparative trial of renitidine in the treatment of duodenal and gastric ulcer. *Am J Gastroenterology.* 1985. 80:665.
273. FARNAM, C. R. Zyban: a new aid to smoking cessation treatment will it work for psychiatric patients? *J Psychosocial Nursing.* 1999. 37:36.
274. FARQUHAR, J. W., FORTMAN, S. P., FLORA, J. A. et al. The Stanford Five-City Project. *JAMA.* 1990. 264:359.
275. FATTON, A. Nic Vax. *Pharmacology. Biochemistry Behavior.* 1999. 65:191.
276. FEITOSA, T. P. Tabagismo e Ambiente de Trabalho. Implantando Programas de Controle do Tabagismo nas Empresas. Tese de Mestrado. Pós-Graduação de Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. 1999.
277. FERINI, L., SMIRNES, S., GIARANCINI, P. et al. Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease with present onset: a case control study. *Neuroepidemiol.* 1990. 9:39.
278. FERGUSON, B. B., WILSON, D. V., SCHAFFNER, W. Determination of nicotine concentration in human milk. *Am J Dis Child.* 1976. 130:837.
279. FEYERABEND, C., HIGENBOTTANT, RUSSEL, M. A. H. Nicotine concentrations in urine and saliva of smokers and non smokers. *Brit Med J.* 1982. 284:1002.
280. FEYEREBEND, C., INGS, R. M. J., RUSSEL, M. A. N. Nicotine pharmacokinetics and its application to intake, from smoking. *Brit J Clin Pharmacol.* 1985. 19:239.
281. FIBIGER, H. C., PHILLIP, A. G. Reward, motivation, cognition: psychobiology of mesotelencephalic dopamine systems. *The nervous system.* Ed Bloom FE. Oxford Univ Press. 1996.
282. FICHTENBERG, C. M., GLANTZ, S. Effect of smoke-free workplaces on smoking behavior. Systematic review. *Brit Med J.* 2002. 325:188.
283. FIELD, N. A., BAPTISTE, M. S., NASCA, P. C. et al. Cigarette smoking and breast cancer. *Int J Epidemiol.* 1992. 21:842.
284. FIELDING, J. E., PISERCHIA, P. V. Frequency of worksite health promotion activities. *Am J Pub Health.* 1989. 79:16.
285. FIORE, M. C. Smoking cessation. guideline panel in US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Nº 18, AHCPR. Publication nº 96-06292. Washignton, 1996.
286. FIORE, M. C., BAILEY, W. C., COHEN, S. L. et al. In *Smoke Cessation.* US

Department of Health and Human Services. Publication n° 96-0692. Washington, 1996.

287. FIORE, M. C., BAILEY, W. C., COHEN, S. J. et al. Treating tobacco use and dependence. US Department of Health and Human Services. Washington, 2000.
288. FIORE, M. C., JORENC, D. E., BAKER, T. B. et al. Tobacco dependence and nicotine patch. Clinical guidelines for effective use. JAMA. 1992. 265:2687.
289. FIORE, M. C., NOVOTNY, T. E., PIERCE, J. P. et al. Methods to quit smoking in the United States: do cessation programs help? JAMA. 1990. 263:2760.
290. FIORE, M. C., SMITH, S. S., JORENBY, D. E. et al. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. JAMA. 1994. 271:1940.
291. FLAMMANG, A. M., GELBOIN, H., AOYAM, T. et al. Nicotine metabolism by cDNA-expressed human cytochrome P-450s. Biochem Arch. 1992. 8:1.
292. FLAY, B. R. Mass media and smoking cessation: a critical review. Am J Pub Health. 1987. 77:153.
293. FLEGAL, K., TRIANO, R. P., PAMUL, E. R. et al. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in teh United States. N Eng I Med. 1995. 333:1165.
294. FLETCHER, C. M., DONOVAN, J. W., LAWTER, P. J. et al. Pipe and cigar smoking. The report of an expert group appointed by action on smoking and health. The practitioner. 1973. 210:1.
295. FOLIARD, D., BENOWITZ, N. L., BCKER, C. E. et al. Passive absorption of nicotine in airline flight attendants. N Eng J ed. 1983. 308:1105.
296. FOLTS, J. D. Effects of cigarette smoke and nicotine on platelets and experimental coronary artery thrombosis. Adv Exp Med Biol. 1990. 273:339. Tobacco smoking and atherosclerosis. Plenum Press. N York, 1990.
297. FORTMANN, S. P., TAYLOR, C. B., FLORA, J. A. et al. Changes in adult cigarette smoking prevalence after 5 years of community health education: The Stanford Five-City Project. Am J Epidemiol. 1993. 137:82.
298. FOULDS, J. Nicorrettenasal spray: a movel nicotine therapy. Prescriber. 1994. 19:21
299. FOWLER, J. S., VOLKOW, N. D., WANG, G. J. et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. Nature. 1996. 379:733.
300. FRANCES, C. Smoking and the skin. Int Dermatol. 1992. 31:779.
301. FRANCEY, N., CHAPMAN, S. Operation Berkshire: the intrenational tobacco companies conspiracy. Brit Med J. 2000. 321:371.
302. FRANK, E., WINKLEBY, M. A., ALTMAN, D. G. et al. Predictors of physicians smoking cessation advice. JAMA. 1991. 266:3139.
303. FRANKS, P., HARP, J., BELL, B. Randomized controlled trial of clonidine for smoking cessation in a primary care setting.
304. FREDERICK, T., FRERICHS, R. R., CLARK, V. A. Personal health: a habit and

symptoms of depression at the community level. *Prev Med.* 1988. 17:173.

305. SALGUEIRO, P. F., HOFFMAN, S. M., CHOLERTON, S. et al. A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation. Sequence of the human CYP2A6 genes and identification of variant alleles. *Am J Hum Genet.* 1995. 57:651.
306. FRENCH, C. R., SCHUMAN, L. M., MORTIMER, J. A. et al. A case control study of dementia on the on the Alzheimer type. *Am J Epidemiol.* 1985. 121:414.
307. FRIEDMAN, G. D., SIEGELAUB, A. B., DALES, L. G. Cigarette smoking and chest pain. *Ann Int Med.* 1975. 83:1.
308. FRIEDMAN, G. D., SIEGELAUB, A. B., SELTER, C. Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. *N Eng J Med.* 1974. 290:469.
309. JUNIOR, J. G., NETO, A. R. Um questionamento sobre o início da dependência às drogas: tabagismo? *Comunicação pessoal.* 27/11/2002.
310. GANSTAM, S. O., JONSON, C., FANDRIKS, L. et al. Effects of cigarette smoke and nicotine on duodenal bicarbonate secretion in the rabbit and rat. *J Clin Gastroenterology.* 1990. 12:519.
311. GARFINKEL, L., STELLMAN, S. D. Cigarette smoking among physicians dentist and nurses. *CA,* 1986. 36:9.
312. GARITI, P., ALTERMAN, A. I., MULURNEY, F. D. et al. The relationship between psychopathology and smoking cessation treatment response. *Drug Alcohol Depend.* 2000. 60:267.
313. GARRISON, R. S., KANNEL, W. B., FEINLEIB, M. et al. Cigarette smoking and HDL cholesterol. The Framingham offspring study. *Artherosclerosis.* 1978. 17:20.
314. GEHLBACH, S. Nicotine absorption by workers harvesting green tobacco. *Lancet,* 1975.(1).
315. GEIZEROVA, H., MASIRONI, R. Cigarette smoking among children and adolescents: world review. *World Smoking Health.* 1989. 14:7.
316. GIGLIOTTI, A. Tratamento do tabagismo. *Ed Vitro.* 2000.
317. GILBERT, D. C. Smoking individual differences psychopathology and emotion. In: Baker KP Ed The series in health psychology and behavior medicine. Washington, 1995.
318. GILBERT, D. G., HAGEN, R. L., D'AGOSTINO, J. A. The effects of smoking on human sexual potency. *Addict Behav.* 1986. 11:431.
319. GILIS, C. R., HOLE, D. J., HAWTHORNE, M. Cigarette smoking and lung cancer in area of very high incidence. II report of general population cohort study in the west of Scotland. *J Epidemiol Comm Health.* 1986. 11:4.
320. GILLIES, P. A., WILCOX, B., COATES, C. et al. Use of objective measurement in the validation of self-reported smoking in children aged 10 and 11 years: saliva thiocyanate. *J Epidemiol Comm Health.* 1982. 36:205.
321. GIOVINO, G. A., HENNINGFIELD, J. E., TOMAR, S. L. et al. Epidemiology of tobacco use and dependence. *Epidemiol Reviews.* 1995. 17:48.

322. GLANTZ, A. S., BARNES, D. E., BERO, L. et al. Looking trough at the tobacco industry. The borwn dn Willianson Documents. JAMA. 1995. 274:219.
323. GLANTZ, A. S., SLADE, J., BERO, L. et al. The cigarettes papers. Berkeley: University of California Press. 1996.
324. GLANTZ, S. A. The cigarette papers. Berkeley, Los Angeles. London University of California Press. 1996.
325. GLANTZ, S. A. The truth about big tobacco in its own words. It is time to truy open up British American Tobacco's depository in Guilford. Brit Med J. 2000. 321:311.
326. GLANTZ, S. A., BALBACH, E. Tobacco war: inside the California battles. Berkeley GA. Univer California Press, 2000.
327. GLANTZ, S. A., PARMLEY, W. W. Passive smoking and hearth disease. Epidemiology, physiology and biochemestry circulation. 1991. 83:1.
- 327-A GLANTZ, S. A., PARMLEY, W. W. Passive smoking and hearth disease. Mechanism and risk. JAMA. 1995. 273:1047.
328. GLASGOW, R. E. Worksite smoking cessation: current progress and future direction. Canadian J Pub Health. 1987. 78:521.
329. GLASGOW, R. E., LICHTENSTEIN, E., BEAVER, C. et al. Subjective recention to rapid and normal paced aversive smoking. Addictive Behavior. 1981. 6:53.
330. GLASMAN, A. H., COVEY, L. S., DALACK, G. W. et al. Smoking cessation, clonidine and vulnerability to nicotine among dependent smokers. Clin Pharmacol Therap. 1993. 54:670.
331. GLASSMAN, A., HELZER, J. E., COVELY, L. S. et al. Smoking, smoking cessation and major depression. JAMA. 1990. 264:1546.
332. GLASSMAN, A. H. Cigarette smoking: implication for psychiatric illness. Am J Psychiatry. 1993. 150:546.
333. ISAKEN, J. Risk factor for aneurismal subarachnoid haemorrhage: The Trompso study. J Neuronal Psychiat. 2002. 73:185.
334. GLASSMAN, A. H., COVEY, L. S., DALAK, G. W. et al Cigarette smoking, major depression and schizophrenia. Clin Neuropharmacol. 1992. 15: supl 1.
335. GLASSMAN, A. H., JACKSON, W. K., WALSH, B. T. et al. Cigarette craving, smoking withdrawal and clonidine. Science. 1984. 226:864.
336. GLASSMAN, A. H., STEINER, F., WALSH, B. T. et al. Heavy smokers, smoking cessation and clonidine: results of a double-blind randomized trial. JAMA. 1988. 259:2863.
337. GLOVER, E. D. The nicotine vaporizer, nicotine nasal spray, combination therapy and the future of NRT: a discussion. Health Values. 1993. 17:69.
338. GLOVER, V., LITTLEWOOD, J. Y., SANDER, M et al. Platelet monoaminoxidase activity and headache. Relationship to personality and smoking. Psychopharmacol. 1984. 20:536.
339. GLYNN, T. J. Relative effectiveness of physician-iniciated smoking cessation

programs. *Cancer Bull.* 1988. 40:359.

340. GLYNN, T. J., BOYD, G. M., GRUMAN, J. C. Essencial elements of self-help/minimal intervention strategies for smoking cessation. *Health Educ.* 1990. 17:329.
341. GLYNN, T. J., MANLEY. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute Manual for Physicians. US Department of Health and Human Services. NIH Publication nº 92.3064. Washignton, 1991.
342. GNYS, M. Familial contributions to tobacco dependence. Tese. Univ Pittsburgh, 1993.
343. GODTFREDSEM, N. S. Smoking, reduction, smoking cessation and mortality: a 16-year follow up of 19.732 men and women from the Copenhagen Country for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol.* 2002. 156:994.
344. GOFF, D. E., HENDERSON, D. C., AMICO, E. Cigarette smoking in schizophrenic, relationship to psychopathology and medication side effect. *Am J Psychiatry.* 1996. 149:1189.
345. GOLDFARB, L. M. C. S. Escola livre de tabaco. CONPREV. Instituto Nacional do Câncer. 1999.
346. GOLDFARB, L. M. C. S. Avaliação de um programa piloto de prevenção do tabagismo em quatro escolas do município do Rio de Janeiro: Dissertação de mestrado. Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2000.
347. GOLDFARB, L. M. C. S. Implantando o programa de Controle do Tabagismo e outros fatores de risco de câncer nas escolas.
348. GOLDFARB, L. M. C. S. Saber Saúde: Instituto Nacional de Câncer – MS. Rio de Janeiro, 1999.
349. GOLDFARB, L. M. C. S., CAVALCANTE, T., FEITOSA, T. P., COSTA E SILVA, V. L. Falando sobre tabagismo. Serviço do Controle do Tabagismo. INCA, 1996.
350. GOLDMAN, A. L. Carboxyhemoglobin levels in primary and secondary cigar and pipe smokers. *Chest.* 1977. 72:33.
351. GOLDSTEIN, H. Cigarette smoking and low birthweight babies. *Am J Obstet Gynecol.* 1972. 114:570.
352. GOLDTEIN, A. M., ANDRIEU, N. Detection of interaction involuing identified genes. *J Natl Cancer Inst Monograph.* 1999. 26:49.
353. GONZALES, A. Memo to “distribution”. Subject – NIOSH Bulletin on ETS. Phillip Morris International Inc. 11 julho 1991. Bates nº 2503001533/2503001536 URL.
354. GONZALEZ, A. Memo Celetano C ETS porposals. Phillip Morris Internatinal Inc. Bates nº 250300720/ 25030007204. URL: www.pmdoes.com.
355. GOODFELLOW, M. J. D., HUME, A., ROWEL, N. R. The acute effects of cigarette smoking on blood flow in smoking and non-smoking subjects with and without Raynauds phenomenon. *Brit J Rhreumatol.* 1990. 29:89.
356. GORDON, T., KANNEL, W. B., DAWBER, T. R. et al. Changes associated

- with quitting cigarette smoking. The Framingham Study. In Kannel WB. Some lessons in the cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol*. 1976. 37:269.
357. GORI, G. B. Low-risk cigarettes: a prescription science. 1976. 194:1243.
 358. GORI, G. B., BENOWITZ, N. L., LYNCH, C. J. Mouth versus deep airways adsorption of nicotine in cigarette smoker. *Pharmacol Biochem Behavior*. 1986. 25:1181.
 359. GORI, G. B. , LYNCH, C. J. Toward less hazardous cigarettes. Current advances. *JAMA*. 1978. 240:1255.
 360. GORROD, J. W., JENNER, P. The metabolism of tobacco alkaloids in Hayes WJ. *Essays in Toxicology*. Academic Press N York. 1975. pag 35.
 361. GORSLINE, J., OKERHOLMRA, ROLF, C. N. et al. Comparison of plasma nicotine concentrations after application of nicotine transdermal system in different skin sites. *J Clin Pharmacol*. 1992. 32:576.
 362. GOURLAV, S. G., BENOWITZ, N. L. Arteriovenous differences in plasma concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray and endovenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther*. 1997. 62:453.
 363. GOURLAY, S. The pros and cons of transdermal nicotine therapy. *Med J Australia*. 1994. 160:152.
 364. GRADY, D., ERNSTER, N. L., STILLMAN, L. et al. Smokeless tobacco use prevent aphthous stomatitis. *Oral Surg Med Pathol*. 1992. 74:463.
 365. GRADY, S. R., MARKS, M. J., COLLINS, A. L. Characterization of nicotine receptor-mediated H₃-dopamine release from synaptosomes prepared from mouse striatum. *J Neurochem*. 1992. 59:848.
 - 365a. GU D. F., HINKS L. J., MORTON N. E., et al – The use of long PCR confirm three common alleles at the CYP2A6 locus and the relationship between genotype and smoking habit. *Hum. Genet*. 2000; 64:383.
 366. GRAEFT, F. G., GUIMARAES, P. S., ANDRADE, T. G. et al. Role of 5-HT in stress, anxiety and depression. *Pharmacol Biochem – Behav*. 5:305.
 367. GRAHAM, T. The Brown and Williamson documents: The company's response special communications. *JAMA*. 1995. 274:254.
 368. GRAITCER, P. L., LERER, L. B. Child labor and health. Quantifying the global health impacts of child labor. The World Bank. URL www.globalmarch.org/virtuallibrary/worldbank/child-labor-health-quantifying.pdf.
 369. GRANDIETTI, A., MORENS, D. M., REED, D. et al. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 1984. 139:1129.
 370. GRAVES, A. B., DUIJN, C. M., CHANDRA, Y. et al Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease a collaborative re-analysis of case control studies. *Int J Epidemiol*. 1991. 20 suppl 2-S 48.
 371. GRAVES, A. B., MORTIMER, J. Á. Does smoking reduce the risk of Parkinson's

and Alzheimer's disease? J Smoking Related Dis. 1994. 5:supp 1.70.

372. GRAVES, A. B., WHITE, E., KOEPESEL, T. D. et al. A case-control study of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1990. 28:766.
373. GRAY, R., RAJAN, A. S., RADCLIFF, K. A. et al. Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*. 1996. 383:713.
374. GRAY, R. R., KERESTECI, A. G., ST LUIS, E. L. et al. Investigation by internal pudendal angiography experience with 73 cases. *Radiology*. 1982. 144:771.
375. GREEN, C. R., RODGMAN, A. The tobacco chemist research conference a halfcentury forum for advances in analytical methodology of tobacco and products. *Recent Advances Tobacco Science*. 1996. 22:131.
376. GREENBER, R. R., HALEY, N., ETZEL, R. A. et al. Measuring the exposure of infants to tobacco smoke. Nicotine and cotinine in urine and saliva. *N Eng J Med*. 1984. 310:1075.
377. GREENE, N. H. In Maddox y Williams. 06/06/1994. District Court 855. F Supp 406.
378. GRIMES, D. S., GODDARD, J. Effect of cigarette smoking on gastric emptyng. *Brit Med J*. Agosto, 1978. 12:460.
379. GRITZ, E., KRISTELLER, J. L., BURNS, D. M. Treating nicotine addiction in high-risk groups and patients with medical co-morbidity. *Nicotine addiction Principles and Management*. Ed Orleans CT e Slade. J N York, 1995.
380. GRITZ, E. R., CARR, C. R., MARCUS, A. C. The tobacco withdrawal syndrome in unaided quittes. *Brit J Addiction*. 1991. 86:57.
381. GRITZ, E. R., THOMPSON, B., EMMOND, K. et al. Gender difference among smokers and quitters in the working well trial. *Prev Med*. 1998. 27:553.
382. GRO HARLEM BRUNDTLAND. Diretora da Organização Mundial de Saúde. Pronunciamento sobre o tabagismo. Berlim. 24/05/1999.
383. GROSSBERG, G. T., NAKRA, R., WOODWARD, V. et al. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease. *J Am Geriat Soc*. 1989. 37:819.
384. GRUMAN, J., LYNN, W. Worksite and community intervention for tobacco control. In ORLEANS CT, SLADE J. Oxford Univ Press. 1993. 396:411.
385. GRUNBER, N. E., WINDERS, S. E. et al. Gender differences in tobacco use. *Health Psychol*. 1991. 10:143.
386. GUILFOR, J. S. Sex diferences between sucessful and unsuccessful abstainers from smoking. In Zagona SV *Studies and Issues in smoking Behavior*. Univ Arizona Press. 1967. pág 95.
387. GUILLERM, R., BADRÉ, R., HEÉ et al. Composition du fumé de tabac. Analyse des factores de nuisance. *Rev Tuberc Pneumol*. 1972. 36:187.
388. GULINO, P. M. Angiogenesis and oncogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 1978. 61:639.
389. GURLAY, S. G., BENOWITZ, N. L. Arteriovenous differences in plasma

concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray and endovenous nicotine. *Clin Pharmacol Therap.* 1997.62:453.

390. GURLAY, S., FORBES, A., MARRINER, T. et al. A placebo-controlled study of three clonidine doses for smoking cessation. *Clin Pharmacol Therap.* 1994. 55:64.
391. GUTZWILLER, E., NATER, B., MARTIN, J. Community based primary prevention, cardiovascular disease in Switzerland. *Prev Med.* 1985. 14:482.
392. GUYER, B., HOYERT, D. L., MARTIN, J. A. et al. Annual summary of vital statistics. 1998. *Pediatrics*, 1999. 104:1229.
393. H JAL, MARSON, A., NILSSON, E., SJÖSTRÖM, L. et al. The nicotine inhaler in smoking cessation. *Arch Intern Med.* 1997. 157:1721.
394. HACKMAN, R. Use of nicotine patch by pregnant women. *N England J Med.* 1999. 341:1700.
395. HAJEK, P., JACKSON, P., BELCHER, M. Long term use of nicotine chewing gum. Occurrence determinants and effects on weight gain. *JAMA.* 1988. 260:1953.
396. HAKIM, R. B., TIELSCH, J. M. Maternal cigarette smoking during pregnancy. A risk factor for childhood strabisms. *Arch Ophtammol.* 1982. 110:1459.
397. HALL, S. M., MUNOZ, R. E., REUS, V. I. Cognitive behavioral intervention increases abstinence rates for depressive history smokers. *J Consult Clin Psychol.* 1994. 62:141.
398. HALEY, N. J., HOFFMAN, D. Analysis for nicotine and cotinine in hair to determine cigarette smoker. *Clin Chem.* 1985. 31:1598.
399. HALL, S. M., REUS, V. I., MUÑOZ, R. F. et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiat.* 1998. 55:683.
400. HAMMOND, E. C. New biological studies to explain how tobacco damages the lungs, heart and other body tissues. *Sci Am.* 1962. 207:39.
401. HAMMOND, E. C. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. *Nat Cancer Inst Monograph.* 1966. 19:127.
402. HAMMOND, E. C., GARFINKEL, L. Coronary heart diseases, stroke and aneurism. Factors in the etiology. *Arch Environ Health.* 1969. 19:167.
403. HAMMOND SK, LEADERER BP, ROCHE A et al – Collection and analysis of nicotine as a marker for environmental tobacco smoke. *Atmosph Environ.* 1987. 21:457.
404. HANAVER, P., SLADE, J., BARNES, D. E. et al. Lawyer control of internal scientific research to protect against products liability lawsuits: The Brown and Williamson documents. *JAMA.* 1995. 274:234.
405. HARLAP, S., DAVIES, A. M. Infants admission to hospital and maternal smokers. *Lancet.* 1974. 1:529.
406. HARRIES, A. D., BAIRD, A., RHODES, J. Non smoking: a feature of ulcerative

colites. Brit Med J. 1982. 284:706.

407. HARTMAN, K. E., THORP, J. M., SHORT, L. P. et al. A randomized controlled trial of smoking cessation intervention in pregnancy in an academic. Clin Obstet Gynecol. 1996. 87:621.
408. HASSEBLAD, V., HUMBLE, E. C. G., GRAHAM, M. G. et al. Indoor environmental determinants on lung function in children. Am Rev Res Dis. 1981. 123:479.
409. HATCHER, R. A., GRUSBY, H. The elimination of nicotine in the milk. J Pharmacol Exp Therap. 1927. 32:1.
410. HAXBY, D. G. Treatment of nicotine dependence. Am Health Sys Pharmaol. 1995. 52:265.
411. HAY, D. R. Involuntary smoking. NZ Med. 1977. 86:536.
412. HAYFORD, K. E., PATTEN, C. A., RUMMANS, T. A. et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. Brit J Psychiat. 1999. 174:173.
413. HAYFORD, K. E., PATTEN, C. A., RUMMANS, T. A. et al. Effectiveness of bupropion for smoking cessation smokers with a former history of major depression and alcoholism. Brit J Psychiatry. In referencia 468.
414. HE, J., VUPPUTURI, S., ALLEN, K. et al. Passive smoking and the risk on coronary heart disease. A meta-analysis of epidemiologic studies.
415. HEATH, A. C., MADDEN, P. A. F., MARTIN, N. G. Statistical methods in genetic research on smoking. Statist Method Res. 1998. 7:165.
- 415a. HEATH A. C., MARTIN N. G. – Genetic models for natural history of smoking: evidence for genetic influence on smoking persistence. Additive Behav. 1993; 18:19.
416. HEATHERTON, T. F., KOSLOWSKI, L. T., FRECKER, R. E., FAGERSTROM, K. O. The Fagerstrom Test for Nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Questionnaire. Brit J Addiction. 1991. 86:1119.
417. HEATLEY, N. G. Some experiments on partially purified gastro-intestinal mucosubstance. Gastroenterology. 1959. 37:304.
418. HECHT, S. S., HOCHALTER, J. B., VILLALTA, P. W. et al. 2-hydroxylation of nicotine by cytochrome P4502A6 and human liver microsomes: formation of a lung carcinogen precursor. Proc Natl Acad Sci. USA, 2000. 97:12493.
419. HECHT, S. S., HOFFMANN, D. The relevance of tobacco – specific nitrosamines to human cancer. Cance Surveys. 1989. 8:273.
420. HECHT, S. S., HOFFMANN, D. Tobacco specific N nitrosamines an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. Carcinogenesis. 1988. 9:875.
421. HECHT, S. S., PETERSON, L. A., SPRATT, T. E. Tobacco-specific nitrosamines. DNA adducts: identification and biological significance. IARC: Scientific Publications. Nº 125. 1994.
422. HECHT, S. S., BORUKHOVA, A., CARMELA, S. G. Tobacco specific nitrosamines. In: BENOWITZ NL – Nicotine safety and toxicity. Ed Oxford Univ

Press New York, 1998.

423. HEESCHEN, C. H., JANG, J. J., WEIS, M. et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med*. 2001. 7:833.
424. HEISHMAN, S. J., HENNINFIELD, J. E., KENDLER, S. S. et al. Conference summary: society for research on nicotine and tobacco. *Addiction*, 1997. 8:184.
425. HELLERSTEDT, W. L., HIMES, J. H., STORY, M. et al. The effects of cigarette smoking and gestational weight change on birth outcomes in obese and normal-weight women. *Am J Pub Health*. 1997. 87:591.
426. HENNINGFIELD, J., KEENAN, R. Nicotine delivery kinetics and abuses liability. *J Consult Clin Psychol*. 1993. 61:743.
427. HENNINGFIELD, J.A., HARIHARAN, M., KOSLOWSKY, L.T. Nicotine content and health risk of cigars. *JAMA*. 1996. 276:1857.
428. HENNINGFIELD, J. E. Nicotine medication for smoking cessation. *N Eng J Med*. 1995. 333:1196.
429. HENNINGFIELD, J. E., CLAYTON, R., POLLIN, W. Involvement of tobacco in alcoholism and illicit drug use. *Brit J Addict*. 1990. 85:279.
430. HENNINGFIELD, J. E., KEENAN, R. M. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol*. 1993. 61:743.
431. HENNINGFIELD, J. E., RADZIUS, A., COOPER, T. M. et al. Drinking coffee and carbonated beverages blocks absorption of nicotine from nicotine polacrilex gum. *JAMA*. 1990. 264:1560.
432. HERNING, R. J., JONES, R. T., BACHMANN, J. et al. Puff volume increase when low – nicotine cigarettes are smoked. *Brit Med J*. 1981. 283:187.
433. HEYMAN, A., WILKINSON, W. E., STAFFORD, J. A. et al. Alzheimer's disease aspects. *Ann Neurol*. 1984. 15:335.
434. HGLEK, P., JACSON, P., BELCHER, M. Long-term use of nicotine chewing gum. occurrence, determinants and effect on weight gain. *JAMA*. 1988. 260:1593.
435. HIBBERD, A. R., O'CONNOR, V., GORROD, J. W. Detection nicotine, nicotine 1 – N – oxido and cotinine in maternal and fetal body fluids. In: Gorrod JW, biological oxidation of nitrogen. North-Holland Bromedical Press. Amsterdam, 1978.
436. HILL, P., HALEY, N. J., WYNDER, E. L. Cigarette smoking: carboxyhemoglobin, plasma nicotine, cotinine and thyocyanate vs self-reported smoking data and cardiovascular disease. *J Chronic Dis*. 1983. 36:439.
437. HILL, P., WYNDER, E. L. Nicotine and cotinine in breast. *Cance Letters*. 1979. 6:251.
438. HILLEMAN, D. E., MOHIUDDIN, S. M., DELCORE, M. G. Comparision of fixed-dose transdermal nicotine tapered – transdermal nicotine and buspirone in moking cessation. *J Clin Pharmacol*. 1994. 34:222.

439. HILLEMANN, D. E., MOHIUDDIN, S. M., DELCORE, M. G. et al. Effect of buspirone on withdrawal symptoms associated with smoking cessation. *Arch Intern Med.* 1992. 152:350.
440. HILLEMANN, D. E., MOHIUDDIN, S. M., DELCORE, M. G. et al. Randomized controlled trial of transdermal clonidine for smoking cessation. *Ann Pharmacotherapy.* 1993. 27:1025.
441. HILTS, P. J. Tobacco company was silent on hazards. *New York Times.* 07/05/1994.
442. HIRAYAMA, T. Cancer mortality in a non-smoking women with smoking husband based on a large scale cohort study in Japan. *Prev Med.* 1984. 13:680.
443. HIRAYAMA, T. Smoking in relation to the death of 265.118 men and women in Japan. *Amer Cancer Soc. Forteen Science Seminar.* Florida, USA. Março, 1972.
444. HIRCHHORN, N. Shameful science. Four decade of the tobacco industry's hidden research on smoking and health. *Tobacco Control.* 2000. 9:3.
445. HJALMARSON, A. M. Effects of nicotine chewing gum on smoking cessation in routine clinical use. *Brit J Addiction.* 1985. 80:321.
446. HJALMARSON, A. M. Effects of nicotine chewing gun in smoking cessation. A randomized placebo-controlled, double-bling study. *JAMA.* 1984. 252:2835.
447. HOFFMAN, D. Tobacco specific N-nitrosamines and a derived N-nitrosamine. Chemistry, biochemistry, carcinogenicity and relevance to humans. *J Toxicol Amviron Health.* 1994. 41:52.
448. HOFFMAN, D., ADAMS, J. D., BRUNEMANN, K. D. et al. Assessment of tobacco specific N-nitrosamines in tobacco products. *Cancer Res.* 1979. 39:2505.
449. HOFFMANN, D. Tobacco specific N-nitrosamines. Chemistry, biochemistry, carcinogenicity and relevant to human. *J Toxicol Environ Health.* 1994. 41:1.
450. HOFFMANN, D., ADAMS, J. D., BRUNEMANN, K. D. Formation, occurrence in carcinogenecity of N-nitrosamines in tobaco products. *Am Chem Soc Monograph in the Health consequences of smoking cancer.* US Department of Health and Human Services, 1982.
451. HOFFMANN, D., ADAMS, J. D., BRUNNEMANN, K. D. et al. Assement of tobacco specific N-nitrosamines in tobacco products. *Cancer Res.* 1979. 39:2505.
452. HOFFMANN, D., HECTH, S. S. Nicotine derived N-nitrosamines and tobacco related cancer: current status and future directions. *Cancer Res.* 1985. 45:935.
453. HOFFMANN, D., SCHMELTZ, I., ECHT, S. S. et al. Tobacco carcinogenesis. In Gelboin H Polycyclic hidrocarbon and cancer. *Academic Press.* 1978.
454. HOFSTETTER, M. D., SCHUTZY, F., JEQUIER, E. et al. Increased 24 hour energy expediture in cigarette smoking. *N Eng J med.* 1986. 314:79.
455. HOLE, D. S., GILLIS, C. R., CHOFRA, C. et al. Passive smoking and cardio-

- respiratory health in a general population in the west of scotland. *Brit Med J*. 1989. 299:423.
456. HOLLIS, J. F., LICHTENSTEIN, E., MOUNT, K. et al. Nurse assisted smoking counseling in medical setting: minimizing demands on physician. *Prev Med*. 1991. 20:497.
 457. HOLROYD, J. Hypnosis treatment for smoking: an evaluation review. *Intern J Clin Exp Hypnosis*. 1980. 28:341.
 458. HOPPER, J. L., SEEMAN, E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Eng J Med*. 1994. 330:387.
 459. HORAN, J. J., HACKETT, G., NICHOLAS, W. C. et al. Rapid smoking: a cautionary note. *J Consult Clin Psychol*. 1977. 45:341.
 460. HORTON, A. W. Indoor, tobacco smoke pollution. A major risk factor for both, breast and lung cancer. *Cancer*, 1988. 62:6.
 461. HOUZEC, J., BENOWITZ, N. L. Psicofarmacologia básica e clínica da nicotina. *Clinic in Chest Medicine* 1991. Tradução do vol 12 nº 4. Interfuro Ed Rio de Janeiro. 1999.
 462. HOWATT, W. F., KELLER, J. B., BUTLEB, W. J. et al. Passive smoking respiratory symptoms and pulmonary function in the pediatric population of Tecumseh. *Am Rev Res Dis*. 1983. 127(part 2):156.
 463. HU, S. Y., STROUP, N. E., WINGO, P. A. et al. Cigarette smoking and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1990. 131:244.
 464. HUBERT-HABART, M. Empreintes de la fumée de cigarette sur l'ADN chez l'homme. *Bull Cancer*. 1989. 76:223.
 465. HUCH, R., DANKO, J., SPATLING, L. et al. Risks the passive smokers runs. *Lancet*. 1980. 2:1376.
 466. HUGHES, J. H., GOLDSTEIN, M. G., HURT, R. D. et al. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA*. 1999. 281:72.
 467. HUGHES, J. R. Pharmacotherapy for smoking cessation: unvalidated assumptions, anomalies and sugestions for future research. *J Consult Clin Psychol*. 1993. 61:751.
 468. HUGHES, J. R. Treatment of smoking cessation in smokers with past alcohol/ drug problems. *J Substance Abuse Treatment*. 1993. 10:181.
 469. HUGHES, J. R., GLASER, M. Transdermal nicotine for smoking cessation. *Health Values*. 1993. 17:25.
 470. HUGHES, J. R., HATSUKAMI, D. K., MITCHELL, J. R. et al. Prevalence of smoking among psychiatric out-patients. *Am J Psychiatric*. 1986. 143:993.
 471. HUGUES, J. R. Genetics of smoking. Abrief review. *Behav Therap*. 1986. 17:335.
 472. INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE AND INGCAT. Tobacco control and prevention. A guide for low income countries. Paris, 1998.

473. HUMBLE, C., CROFT, J., GERBER, A. et al. Passive smoking and 20 yrs cardiovascular disease mortality among nonsmoking wives. Evans County, Georgia. *AJPH*. 1990. 80:599.
474. HURT, R., DALE, L. C., FREDERICKSON, P. A. et al. Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physicians advice and nurse follow-up. *JAMA*. 1994. 271:595.
475. HURT, R. D., CROGHAN, G. A., WOLTER, T. D. et al. Does smoking reduction result in reduction of biomarkers associated with harm? A pilot study using a nicotine inhaler. *Nicotine, Tobacco Res*. 2000. 2:327.
476. HURT, R. D., EBERMAN, K. M., SLADE, J. et al. Treating nicotine addiction in patients with other addictive disorders. Ed Orleans e Slade J. N York, 1997.
477. HURT, R. D., SACHS, P. L., GLOVER, E. D. et al. A comparison of sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Eng J Med*. 1997. 337:1195.
478. HYMOVITZ, N., FUERMAN, M., HOLLANDER, M. et al. Smoking deterrence using silver acetate. *Hosp Commum Psychiatry*. 1993. 44:113.
- 478a. ARC – Metabolic polymorphism and susceptibility to cancer. In. Ref. 66-A.
479. IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição, 1989.
480. ILEBEK, A., MJÖS, O. D. Effect of nicotine on severity of acute myocardial ischemic injury in dogs. *Scand J Clin Labor Invest*. 1974. 33:145.
481. IMPERIAL, C. O. (Subsidiária da BAT). Imperial Tobacco Profect. Documento 1006.01. In referencia 918.
482. INSTITUTE OF HEALTH. The health consequence of using smokeless tobacco. A report of the Surgeon General. Pub 86 – 2874. Washington, 1986.
483. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – CONPREV. Abordagem e tratamento do fumante. Consenso Rio de Janeiro, 2001.
484. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo e Prevenção Primária de Câncer. Ajudando seu paciente a deixar de fumar. Rio de Janeiro, 1997.
485. INTERNATIONAL TOBACCO INFORMATION CENTRE. A guide for dealing with anti-tobacco pressure group. 27/05/2000. Documento 250 406 380 3817.
486. INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES. Educating medical student about tobacco. Ed R Richmond Paris, 1991.
487. ISHIKAWA, A., MIYATAKE, T. Effects of smoking in patients with early onset Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1993. 117:28.
488. ISOLA, L.R., NOGUEIRA, L., FERREIRA, E. D. et al. Bupropiona para tratamento do coração no hábito de fumar. *Rev AMRIGS*. 2000. 44:74.
489. JACKSON, P. H., STAPLETON, J. A., RUSSEL, M. A. H. et al. Predictors of outcome in general practioner intervention against smoking. *Prev Med*. 1986. 15:244.
490. JACOB, P. III, BENOWITZ, N. L., SHULGIN, A. T. Recent studies of nicotine

- metabolism in human. *Pharmacol Biochemistry Behav.* 1988. 30:247.
491. JAMA. Clues found to tobacco addiction. 1996. 275:1217.
492. JAMA – EDITORIAL. The Brown and Williamson Documents: Where do we go from here. *JAMA.* 1995. 274:256.
493. JANERICH, D. T., THOMPSON, W. D., VARELA, L. R. et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Eng J Med.* 1990. 323:632.
494. JANSON, A. M., FUXE, E., KITAYAMA, I. et al. Morphometric studies on the protective action of nicotine on the substantia nigra dopamine nerve cells, after partial hemi-transsection in the rat. *Neurosci Lett Suppl.* 1986. 26:888.
495. JARVIS, M. J., RAW, M., RUSSEL, M. A. H., FEYERABEND, C. Randomised controlled trial of nicotine chewing-gum. *Brit Med J.* 1982. 285:537.
496. JARWIK, M. E., HENNENFIELD, J. E. Pharmacological adjuncts for the treatment of tobacco dependence. In Orleans CT, Slade J – Nicotine Addiction: principles and management. Ed Oxford Press, N York, 1993.
497. JARVIS, M. Why low tar cigarettes don't work and how the tobacco industry has fooled the smoking public. *Action on smoking and health.* 19/03/1999.
498. JARVIS, M., BATES, C. Low tar cigarettes and smokers compensation. Ed London, 1998.
499. JARVIS, M., BATES, C. Why low tar cigarettes don't work and how the tobacco industry has fooled the smoking public. Imperial Cancer Research Fund. *Action and Smoking and Health.* 18/03/1999.
500. JARVIS, M., FEYERABEND, C., BRYANT, A. et al. Passive smoking in the home: plasma cotinine concentrations in nonsmokers with smoking partners. *Tabac Control.* 2001. 10:368.
501. JARVIS, M. J., RUSSEL, M. A. H., FEYERABEND, C. Absorption of nicotine and carbon monoxide from passive smoking under natural conditions of exposure. *Thorax.* 1983. 38:829.
502. JARWIK, M. E., SCHNEIDER, N. G. Degree of addiction and effectiveness of nicotine gum therapy for smoking. *Am J Psychiatry.* 1984. 141:790.
503. JENNIFER, A., TRAUTH, J. A., SEIDLER, F. J. et al. Adolescent nicotine exposure produces immediate and longterm changes in CNS noradrenergic and dopaminergic function. *Brain Res.* 2001. 892:269.
504. JENSEN, E. J., SCHMIDT, E., PEDERSEN, B. et al. Effect of nicotine silver acetate and ordinary chewing gum in combination with group counselling on smoking cessation. *Thorax.* 1990. 45:831.
505. JENSEN, J., CHRISTIAN, C., RODARO, P. et al. Cigarette smoking, serum estrogens and loss during hormone replacement therapy early after menopause. *N Eng J Med.* 1985. 313:973.
506. JEREMY, J. Y., MIKHAILIDIS, D. P. Cigarette smoking and erectile dysfunction. *J Royal Soc Health.* 1998. 118:151.
507. JICK, H., PORTER. Relation between smoking and age of natural menopause. *Lancet.* 1977. 7:1354.

508. JICK, H., WALKER, A. M. Cigarette smoking and ulcerative colitis. *N Eng J Med*. 1983. 308:261.
509. JOHANSON, C. R., RONGE, H. Acute irritation effects of tobacco smoke in the aircraft atmosphere. *Nord Hyg Tidskr*. 1965. 46:45.
510. JOHNSON, D. L., KARKUT, R. T. Performance by gender in a stop-smoking program combining hypnosis and aversion. *Psychol Rep*. 1994. 75:851.
511. JONES, G. M. M., SAHAKIAN, B., LEVY, R. et al. Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information, processing and short term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacol*. 1992. 108:485.
512. JONES, R. M., FAGAN, R. Application of mathematical model for buildup of carbon monoxide from cigarette smoking in rooms and houses. *Amer Soc Heating. Refrig Air Cond Eng. Agosto de 1974*:49.
513. JORENBY, D. E., HATSUKAMI, D. K., SMITH, S. S. et al. Characterization of tobacco withdrawal symptoms: transdermal nicotine reduces hunger and weight gain. *Psychodermatol*. 1996. 128:130.
514. JORENBY, D. E., LEISCHOW, S. J., NIDES, M. A. et al. A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Eng J Med*. 1999. 340:685.
515. JORENBY, D. E., SMITH, S. S., FIORE, M. C. et al. Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counseling. *JAMA*. 1995. 274:1347.
516. JOSEPH, A. M., NORMAN, S. M., FERRY, L. H. et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Eng J Med*. 1996. 335:1792.
517. JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Editorial: The Brown and Williamson documents. Where do we go from here? *JAMA*. 1996. 274:256.
518. JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE. Nov/1997.
519. JOYA, C. J., PARDO, C. A., LONDONO, J. L. Risk factors in clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study in Colombia. *Neurobiol Aging*. 1990. 11:296.
520. JUENEMANN, K. J., LUE, T. F., LUO, J. A. et al. The effect of cigarette smoking on penile erection. *J Urology*. 1987. 138:438.
521. KADUNCE, D. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Int Med*. 1991. 114:840.
522. KALIVAS, P. W., SORG, B. A., HOOKS, M. S. The pharmacology and neural circuit of sensitization in psychostimulants. *Behavior Pharmacol*. 1993. 4:315.
523. KALOW, W. Genetic variation in the human hepatic cytochrome p-450 system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1957. 31:633.
524. KANASSEN, A., FORSSTROEN, J. Social stress and living habits in the etiology of peptic ulcer. *Ann Med Int Fenniae*. 1966. 55:13.
525. KANNEL, W. B. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Amer J Cardiol*. 1981. 101:319.

526. KANNEL, W. B., DOYLE, J. T., NAMARA, F. M. et al. Precursor of sudden coronary death. Factors related to the incidences of sudden death. *Circulation* 1975. 51:606.
527. KAPLAN, S. L., LANDA, B., WEINHOL, D. C. et al. Symptomatology in adolescent. *J Am Acad Child Pediatric*. 1984. 23:601.
528. KASHYAP, R., HOCK, L. M., BOWMAN, T. J. Sleep Breath. 2001. 5:167.
529. KAUFFMAN, D. W., HEZMERICH, S. P., ROSENBERG, L. et al. Nicotine and carbon monoxide content of cigarette smoke and risk of myocardial infarction in young men. *N Eng J Med*. 1983. 308:409.
530. KAUFFMAN, F., TESSIER, J. F. ORIOL, P. Adult passive smoking in the home environment: a risk factor for chronic air flow limitation. *Am J Epidemiol*. 1983. 117:269.
531. KAWACHI, I., COLDITZ, G. A., SPEIZER, F. E. et al. A prospective study of passive and coronary heart disease. *Circulation*. 1997. 95:2374.
532. KENDLER, K. S., NEALE, M. C., MACLEAN, C. J. et al. Smoking and major depression: a causal analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1993. 50:36.
- 532a. KENNY P. J., MARKOU A. – Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacol. Chemos. Behav*. 2001; 70:53.
533. KESSLER, D. UNITED STATE, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Washington, 1994.
534. KESSLER, D. A. The control and manipulation of nicotine and cigarettes. Subcommittee on Health and the Environmental Committee on Energy and Commerce. US House of Representatives. 21/06/1994.
535. KESSLER, D. A. Transcript available for the purpose of providing a historical perspective on the development of Y-1 tobacco. Fevereiro, 1991. Leaf Blender's Manual from the Brown and Williamson Tobacco Corporation. 21/06/1994. Statement of FDA Commissioner.
536. KESSLER, D. A., BARNET, P. S., WITH, A. et al. The legal and scientific basis for FDA's ascension of jurisdiction over cigarettes and smokeless tobacco. *JAMA*. 1997. 277:405.
537. KESSLER, D. A., WITT, A. M., BARNETT, P. S. et al. The Food and Drug Administration's regulation of tobacco products. *N Eng J Med*. 1996. 335:988.
538. KESTLER, D. A. The control and manipulation of nicotine in cigarettes. Commissioner of food and drugs. Food and Drugs Administration – FDA, US Department of Health and Human Services. USA, 21/06/1994.
539. KHAN, H. A. The Dorn study of smoking and mortality among US veterans: report on and one-years of observation. *Nat Cancer Inst Monograph*. 1966. 19:1.
540. KIEL, D. Smoking eliminates the prospective effect of oral estrogens on the risk of hip fracture among women. *Ann Int Med*. 1992. 16:716.
541. KILLEN, J. D., FORTMAN, S. P., NEWMAN, B. et al. Evaluation of treatment approach combining nicotine gum with self-guided behavioral treatments for smoking relapse prevention. *J Consult clin Psychol*. 1990. 58:85.

542. KILLEN, J. D., FORTMAN, S. P., TELCH, M. et al. Are heavy smokers different from light smokers? JAMA. 1988. 260:1581.
543. KING, J. Why journals should not publish articles funded by the tobacco industry. Brit Med J. 2000. 231:1074.
544. KIRCH, D. G., ALBO, A. M., WYATT, R. J. Hipotesis: A nicotine dopamine interaction linking smoking with Parkinson's disease and tardive dyskinesia. Cellular Molec Neurol. 1988. 8:285.
545. KLESGES, B. C., MEYERS, A. W., KLESGES, M. et al. Smoking body weight and their effects on smoking behavior. A comprehensive review of the literature. Psychol Bull. 1989. 105:204.
546. KLESGES, R. C., BROWN, K., PASCALE, R. W. et al. Factors associated with participation, attrition and outcome in a smoking cessation program at the workplace. Health Psychol. 1988. 7:575.
547. KLINE, J., STEIN, Z. A., SUSSER, M. et al. Smoking: A risk factor for spontaneous abortion. N Eng J Med. 1977. 128:1207.
548. KONEFAL, J. Acupuncture and addiction Conference on Acupuncture. Bethesda. 3-5 novembro 1997.
549. KOOB, G. F., BLOOM, F. E. Cellular and molecular mechanism of drug dependence. Science. 1988. 242:715.
550. KORHONEN, H. J., NIENEBSIVU, H., PIHA, T. et al. National TV smoking cessation program and contest in Finland. Prev Med. 1992. 21:74.
551. KORMAN, M. G., HANSKY, J., EAVES, E. R. et al. Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease.
552. KORNITZER, M., KITTEL, F., RAMAIX, M. et al. A double blind study of 2mg versus 4mg nicotine-gum in an industrial setting. J Psychosomatic Res. 1987. 31:171.
553. KOSLOWSKI, L. T. Tar and nicotine delivery of cigarettes. What a difference a puff makes. JAMA. 1981. 245:158.
554. KOSLOWSKI, L. T. The role of nicotine in the maintained use of cigarettes. In Drug Merchandizing. Canada. Jan/1980. 36.
555. KOSLOWSKI, L. T., FRECKER, KHOUV, V. et al. Inhaling habits among smokers of different type of cigarette. Thorax. 1980. 35:928.
556. KOSLOWSKI, L. T., HENNINGFIELD, J. E., KEENAN, R. M. et al. Patterns of alcohol, cigarette and caffeine and others drugs use in two drug abusing population. J Substance Abuse Treatment. 1993. 10:171.
557. KOSLOWSKI, L. T., ROBINSON, R. J., GRUNBERG, N. E. et al. Have tar and nicotine yields of cigarettes changed? Science. 1980. 209:1550.
558. KOSLOWSKI, T. L., JARVIK, M. E., GRITZ, E. R. Nicotine regulation and cigarette smoking. Clin Phar Therap. 1974. 17:93.
559. KOTTKE, T. E., BATTISTA, R. N., DEFRIESE, G. H. et al. Attribute of successful smoking cessation interventions in medical practice: a meta-analysis of 39 controlled trials. JAMA. 1988. 259:2889.

560. ZHOU, H. Study of the relationship between cigarette smoking, alcohol drinking and cognitive impairment among elderly people in China. *Age Ageing*. 2003. 32:205
561. KOZLOWSKI, L. T., MURRAY, E., JARVIK, M. D. et al. Nicotine regulation and cigarette smoking. *Clin Pharmacol Therap*. 1982. 17:93.
562. KOZLOWSKY, L. T., FRECKER, R. C., KHOUW, V. et al. The misure of less-hazardous cigarettes and its detection: hole-bloking of ventilated filters. *Amer J Pub Health*. 1980. 70:1202.
563. KRISTELER, J. L., MERRIAM, P. A., OCKENE, J. K. et al. Smoking intervention for cardiac patients: in search of more effective strategies. *Cardiology*. 1993. 82:317.
564. KRUPSKI, W. C. The peripheral vascular consequences of smoking. *Ann Vasc Surg*. 1991. 5:291.
565. KULLANDER, S., KALLEN, B. A prospective study os smoking and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1971. 50:83.
566. LAM, H. E., LI, T. H., LI, S. L. et al. Passive smoking at work as a risk factor for coronary heart disease in chinese women who have never smoke. *Brit Med J*. 1994. 308:380.
567. LAM, W., SAGKS, H. S., SZE, P. C. et al. Meta-analysis of randomised controled trials of nicotine chewing gum. *Lancet*, 1987. 2 julho:27.
568. LAMBE, R., OSIER, C., FRANK, S.P. A randomized controlled trial of hypnotherapy for smoking cessation. *J Family Practice*. 1986. 22:61.
569. LANDO, H. A. A factorial analysis of preparation aversion and maintenance in the elimination of smoking. *Addictive Behaviors*. 1982. 7:143.
570. LANDO, H. A., McGOVERN, P. G., BARRIOS, F. X. et al. Comparative evaluation of American Cancer Society and American Lung Association Smoking Cessation Clinics. *Am J Pub Health*. 1990. 80:554.
571. LANDO, H. A., PIRIE, P. L., ROSKI, J. et al. Promoting abstinence among relapsed chronic smokers: the effect of telephone support. *Am J Pub Health*. 1996. 86:1785.
572. LANGE, P., NYOBOE, J., APPLEYARD, M. et al. Relationship of the type of tobacco and inhalation pattern to pulmonary and total mortality. *Eur Respir J*. 1992. 5:1111.
573. LARANGEIRA, R., GIGLIOTTI, A. Avanços recentes do tratamento do tabagismo. www.unifesp.dpsiq/poebr/ppm/aut1. 8/02/2003.
574. LASH, T. L., ASHENGRAU, A. Active and passive cigarette smoking and ocurrence of breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1999. 149:5.
575. LASHNER, B. A., HAVANER, S. B., SILVERSTEIN, M. D. Testing nicotine for ulcerative colitis patients. *Digest Dis Sciences*. 1990. 35:827.
576. LAURENT, S. L., THOMPSON, S. J., ADDY, C. et al. An epidemiologic study of smoking and primary infertility in women. *Fertility Sterility*. 1992. 57:565.
577. LAVIOLETTE, R., VAN DER KOOY, D. Neurology Research Group. University

Toronto, Canada. www.nature.com/iffull4001197a.html.2002.

- 578. LAW, M. R., MORRIS, J. K., WALD, N. J. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evolution of the evidence. *Brit Med J*. 1997. 315:973.
- 579. LE GRAND, C. Anti-smokers blown away by study. *Australian*. 10/03/1998.
- 580. LE HOUZEZEC, J., HALLIDEY, R., BENOWITZ, N. L. et al. A low dose of subcutaneous nicotine improves information processing in non smokers. *Psychopharmacol*. 1994. 114:628.
- 581. LEADER, B. P. Assessing exposure to environmental tobacco smoke. *Risk Analysis*. 1990. 10:19.
- 582. LEADER, B. P. Measuring exposure to environmental tobacco smoke. *Environ Protec Agency*. 1988.
- 583. LEE, B. L., BENOWITZ, N. L., JACOB, P. III. Influence of tobacco abstinence on the disposition kinetic and effects of nicotine. *Clin Pharmacol. Ther*. 1987. 41:474.
- 584. LEE, E. W., D'ALONZO, G. E. Cigarette smoking, nicotine addiction and its pharmacologic treatment. *Arch Intern Med*. 1993. 153:34.
- 585. LEHTOVIRTA, P., FORSS, M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow of the placenta. *Brit J Obstet Gynecol*. 1978. 85:729.
- 586. LEISCHOW, J. The nicotine vaporizer. *Health Values*. 1994. 18:4.
- 587. LENNARD, M. S. Genetic polymorphism of sparteine/debrisoquine oxidation. A reappraisal. *Pharmacol Toxicol*. 1990. 67:273.
- 588. JANSON, C. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function and total, serum IgE in the European Community. *Respiratory Health Survey: a cross-sectional study*. *Lancet*, 2001. 358:2103.
- 589. LERMAN, C., CAPORASO, N. E., AUDRIAN, J. et al. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol*. 1999. 18:14.
- 589a. LERMAN C., CAPORASO E., BUSH A., et al – Tryptophan hydroxylase gene variant and smoking behavior. *Am. J. Med. Genet*. 2001; 105:518.
- 590. LEVIN, E. D. Nicotine systems and cognitive function. *Psychopharmacol*. 1992. 108:417.
- 591. LEWAK, N., VAN DEN BERG, B., BECKWITH, J. B. Sudden infant death syndrome risk factors. *Clin Pediatrics*. 1979. 18:404.
- 592. LEWAN, T. Brazil's secret: crazy tobacco. *The Associated Press*. 12/12/1997.
- 593. LEWAN, T. Dark secret of tobacco Co. *Exposed Ass Press*. 12/09/1998.
- 594. LEWAN, T. Why not just how a cigarette markers create a more addictive tobacco. *Associated Press*. 13/09/1998.
- 595. MORKJAROENPONG, V. Environmental tobacco smoke exposure and nocturnal symptoms among inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002. 110:147.

596. LICHTENSTEIN, E., GLASGOW, R. E. Rapid smoking: side effects and safeguards. *J Consult Clin Psychol.* 1977. 45:815.
597. LICHTENSTEIN, E., GLASGOW, R. E. Smoking cessation: what have we learned over the past decade? *J Consult Clin Psychol.* 1992. 60:518.
598. LICHTENSTEIN, E., LANDO, H. A., NORTHWEHR, F. Redness to quit as predictor of smoking changes in the Minnesota Heart Health Program. *Health Psychol.* 1994. 13:396.
599. LILLINGTON, L. M. AHCPR smoking cessation guideline goals and impact: examples from the nursing field. *Tobacco Control.* 1997. 6:39.
600. LOHR, J. B., FLYNN, K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res.* 1992. 8:93.
601. LOMBARDO, T. W., HUGHES, J. R., FROSS, J. D. Failure to support the validity of the Fagerstrom tolerance questionnaire as a measure of physiological tolerance to nicotine. *Addict Behav.* 1988. 13:87.
602. LONDAL, T., GUDMUNDSSON, L. J., OLAFSDOTTIR, I. et al. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomized trial with six year follow up. *Brit Med J.* 1999. 318:285.
603. LONDON, E. D., BAL, M., WALLER, B. Nicotine binding sites in cerebral cortex and hippocampus in Alzheimer dementia. *Neurochem Res.* 1989. 14:745.
604. LONDON, S. J., COLDITZ, G. A., STAMPLER, N. J. et al. Prospective study of smoking and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1989. 81:1625.
605. LOU, Y. C., YING, L., BERTILSSON, L. et al. Low frequency of slow debrisoquine hydroxylation in a native chinese population. *Lancet.* 1987. 2:852.
606. LUCK, W., HANSEN, R., STELDINGER, R. et al. Nicotine and Cotinine – Two pharmacologically active substances as parameters for the strain on fetuses and babies of mothers who smoke. *J Perinatal Med.* 1982. 10:107.
607. PIRKLE, J. L., FLEGAL, K. M., BERNET, J. T. et al. Exposure of the population to environmental tobacco smoke. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1991. *JAMA.* 1996. 275:1233.
608. PANAGIOTIS, D. B. The association between secondhand smoke and the risk of developing acute coronary syndromes, among non-smokers under the several cardiovascular risk factors. The CARDIO 2000 case control study. *BMC Pub Health.* 2000. 24:9.
609. LUEPKER, R. V., PECHACEK, T. F., MURRAY, D. M. et al. Saliva thiocyanate: a chemical indicator of cigarette smoking in adolescent. *Am J Pub Health.* 1981. 71:1320.
610. LYNCH, B. S., BONNIE, J. R. Growing up tobacco free: prevention nicotine addiction in children and youths. *Nat Acad Press Washington.* 1994.
611. MACDONALD, V. Passive smoking doesn't cause cancer. *Sunday Telegraph.* 8/03/1998.

- 611a. RUE M., ELKINS I., IACONU W. – Genetic and enviromental influences on adolescent substance use and abuse. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96:67.
612. MAC-HOVEC, F. J., MAN, S. C. Acupuncture and hipnosis compared: fifty-eight cases. *Am J Clin Hypnosis.* 1978. 21:45.
613. MACKAY, J. How to use the media. In *Educating medical student about tobacco.* Ed R Richmond. Paris, 1996. Referência 486.
614. MACKAY, J. Lesson from private statements of the tobacco industry. *Bull World Health Organization.* 2000. 78:911.
615. MACKAY, J. Smoking prevalence rates among doctors in Asia. *Referencia* 1047.
616. MACKAY, J., ERIKSEN, M. The tobacco atlas. Ed World Health Organization. 2002.
617. MACKAY, J. M., BARNES, G. T. Effect of strong government measures against tobacco in Hong Kong. *Brit Med J.* 1986. 292:1435.
618. MACKLIN, K. D., MAUS, A. D., PEREIRA, E. F. et al. Human vascular endothelial cells express functional nicotine acetylcholine receptors. *J Pharmacol. Exp Ther.* 1998. 287:435.
619. MACMAHON, B., TRICOPOULOS, D., COLE, F. et al. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Eng J Med.* 1982. 307:1062.
620. MALKIN, D., LIFP, S. et al. Gene line p53 mutations in a familial syndrome of breast câncer, sarcomas and other neoplasm. *Science.* 1990. 250:1233.
621. MANLEY, M., EPPS, R. P., HUSTEN, C. et al. Clinical intervention in tobccco control. A National Cancer Institute Training Program for Physicians. *JAMA.* 1991. 266:3172.
622. MANNING, F. A., FEYERABAND, C. Cigarette smoking and fetal breathing movements. *Brit J Obstet Gynecol.* 1976. 83:262.
623. MANNINO, D. M., KLEVENC, R. M., FLANDERS, W. D. Cigarette smoking: an independent risk factor for impotence? *Am J Epidemiol.* 1994. 140:1003.
624. MANSUELDER, H. D., McGEHEE. Long term potentiation of excitatory inputs to brain rewards áreas by nicotine. *Neuron* 2000. 27:349.
625. MARIANI, M., FIGUERA, S. M., SEPÚLVEDA, C. P. et al. Intoxication por nicotina. *Pediatrica al Dia. Chile.* 1988. 266:67.
626. MARKS, M., BURCH, J. B., COLLINS, A. C. Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and nicotine receptors. *J Pharmaced Exp Ther.* 1983. 226:817.
627. MARKS, M. J., COLLINS, A. C. Caracterization of nicotine binding in mouse brain and comparison with the binding of alpha-bungarotoxin and quinuclidinyl benzolate. *Mol Pharmacol.* 1982. 22:554.
628. MARON, D. J., FORTMAN, S. P. Nicotine yield and mesures of cigarette smoking sposure in a large population. Are lower – yield cigarette safer? *J Pub Health.* 1987. 77:54.

629. MARSHAL, J., SCHEIDER, H. Effect of adrenaline, atropine and nicotine on some types of human tremor. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*. 1966. 29:214.
630. McMAHON, D. Cigarette smoking and cancer of the breast: In Wald N Baron J Smoking and hormones – relates disorders. Oxford Univ Press, 1990, Pg 154.
631. MASIRONI, R. The smoking habits of European doctors. In future direction. ADIS, International. 1994. 41:47.
632. MASIRONI, R., GIBSON, D. Successes against smoking. Tobacco or Health Programme. World Health Organization. 1987.
633. MASTERSON, E., O'SHEA, B. Smoking and malignancy in schizophrenia. *Brit J Psychiatry*. 1984. 145:429.
634. MATTSON, M. E., BOYD, G., BYAR, D. et al. Passive smoking on comercial airlines flights. *JAMA*. 1989. 261:867.
635. McALSTER, A. Community studies of smoking cessation and prevetion. DHAS (PHS) 84-50205-1984.
636. McCRAKEN, N. W., CHOLERTON, S., IDLE, J. R. Cotinine formation by cDNA expressed human cytochrome P-450. *Med Sci Res*. 1992. 20:877.
637. McKENNIS, H., SCHWARTZ, S. L., BOWMANN, E. R. alternatives routes in the metabolic degradation of the pyrrolidine ring of nicotine.
638. McMAHON, B., TRICOPOULOS, D., COLE, F. et al. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Eng J Med*. 1982. 307:1062.
639. McMALTON, D. Cigarette smoking and cancer of the breast: In Wald N, Baron J. Smoking and hormones – Related disorders. Oxford Univ Press, 1990. pg 154.
640. McNABB, M. E., EBERT, R. V., McCUSKER, K. Plasma nicotine levels produced chewing gum nicotine. *JAMA*, 1982. 248:865.
641. McNEIL, A. D. The development of dependence on smoking in children. *Brit J Addiction*. 1991. 86:589.
642. MEDICAL RESEARCH COUNCIL. MCR Field Review of Drug Dependence. London, Inglaterra. Medical Research Council. 1994:11.
643. MeGEHE, D. S., ROLE, L. W. Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. *Ann Rev Physiol*. 1995. 57:521.
644. MEIRELLES, R. H. S. Comunicação pessoal sobre dados da atividade do Programa Nacional de Controle do Tabagismo até abril 2003.
645. MEIRELLES, R. H. S., CAVALCANTE, T. M., COSTA E SILVA, V. L. Programa de intervenção breve para clínicos. Tratamento do tabagismo: Registro das Conferências do III Simpósio Internacional sobre Tratamento do Tabagismo. Vitro Comunicação e Editora. Rio de Janeiro, 2000.
646. MEIS, P. J., MICHELUTTE, R., PETERS, T. S. et al. Factors associated with term low, birthweight. In Cardiff Wales Pediatr Perinat Epidemiol. 1997. 11:287.
647. MELKONIAN, C., LE, C., ZHENG, W. et al. Normal paterns of angiogenesis and extracellular matrix depostion in chik chorioallantoic membranes are disrupted by mainstream and sidestream cigarette smoke. *Toxicol Appl*

Pharmacol. 2000. 163:26.

- 648. MELMAN, A., GINGELL, J. C. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urology*. 1999. 161:5.
- 649. MERXMÜLLER, H., BUTTLER, K. P. *Mitt Bot München*. 1975. 12:91.
- 650. MESSINA, E. S., TYNDALE, R. F., SELLER, E. M. A major role for CYP2A6 in nicotine c-oxidation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exper Therapeutics*. 1997. 282:277.
- 651. MEYER, M. B., JONAS, B. S., TONASCIA, J. A. Perinatal event associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1976. 103:464.
- 652. MEYER, M. B., TONASCIA, J. A., BUCK, C. The interrelation of maternal smoking and increased perinatal mortality with other risk factors further analysis of the Ontario Perinatal Mortality Study. *Am J Epidemiol*. 1974. 100:443.
- 653. MICHNOVICZ, J. J., HERSHCOPF, R. J., NAGANUMA, H. et al. Increased I-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Eng J Med*. 1986. 315:1305.
- 654. MIDGETTE, A., BARON, J. Cigarette smoking and the risk of natural menopause. *J Epidemiol*. 1990. 1:474.
- 654a. MIHALESCU S., COLIN R. D. – Nicotine, Brain receptors and neuropsychiatric disorders. *Arch. Med. Res*. 2000; 31:44.
- 655. MILLER, H. C., HASSANEIN, K., HENSLEIGHT, P. A. Fetal growth retardation in relation to maternal smoking and weight gain in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1976. 125:55.
- 656. MILLER, N. H., SMITH, P. M., DEBUSK, R. F. et al. Smoking cessation in hospitalized patients. Results of a randomized trial. *Arch Intern Med*. 1997. 157:409.
- 657. MILLS, C. Smoking and skin disease. *Int J Dermatol*. 1993. 32:864.
- 658. MILLS, C. M., HILL, S. A., MARKS, R. Altered inflammatory responses in smokers. *Br Med J*. 1993. 307:911.
- 659. MILLS, C. M., PETERS, T. J., FINZAY, A. Y. et al. Does smoking influence acne? *Clin Exper Dermatol*. 1993. 18:100.
- 660. MINCHNOVICZ, J. J., HERSHCOPF, R. J., NAGANUMA, H. et al. Increased I-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the antiestrogenic effect of cigarette smoking. *N Eng J Med*. 1986. 315:1305.
- 661. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1575 de 29 de agosto de 2002, dispendo sobre a criação e implantação de Centros de Abordagem e Tratamento de Fumantes na Rede SUS. *Diário Oficial*, 3/09/2002.
- 662. MINISTÉRIO DA SAÚDE, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ação Global para o Controle do Tabaco – 1º Tratado Internacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2002.
- 663. MIRRA, A. P., ROSEMBERG, J. Inquérito sobre prevalência do tabagismo na classe médica brasileira. *Rev Ass Médica Brasileira*. 1997. 403:209.

664. MITCHELL, M. Smoking carboxyhemoglobin and oxygen therapy chest. 1979. 75:407.
665. MMWR. Cigarette smoking: atributable mortality and years of potencial life lost United States. Mortal Wikly Rep. 1993. 42:645.
666. MOLL, H. The treatment of post-encephalic parkinsonism by nicotine. Brit Med J. 1966. 29:214.
667. MONSON, R. R. Cigarette smoking and body form in peptic ulcer. Gastroenterology. 170. 58:337.
668. MOONEY, L. Smoking out bad science. Wall Street J. 18 março de 1998.19 – A.
669. MORABIA, A., BERENSTEIN, M., HERITIER, S. et al. Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco. Am J Epidemiol. 1996. 143:918.
670. MORABIA, A., BERNSTEIN, M., KUMANYIKA, S. et al. Development and validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire on the basis of a population survey. Soz Prevent Med. 1994. 39:345.
671. MORAES, M. A. Tabagismo e sua abordagem no currículo dos cursos superiores de enfermagem no Município de São Paulo. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Saúde Pública. Univ São Paulo, 2001.
672. MORENS, D. M., GRANDINETTI, A., REED, D. et al. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? Neurology. 1995. 45:1041.
673. MOREYRA, A. E., LACY, C. R., WILSON, A. C. et al. Arterial blood nicotine concentration and coronary vaso-constrictive effect of low cigarette smoking. Amer Heart. 1992. 124:392.
674. MORGAN, M. N., ELLISON, G. Different effects of nicotine treatment regimen on body weight and tolerance in the rat. Psycopharmacol. 1987. 91:236.
675. MORRISON, C. F. Modification by physostigmine and some effects of nicotine on bar – pressing behaviour of rats. Brit J Pharmacol. 1968. 32:28.
676. MOSKOWITZ, J. M., LIN, Z., HUDES, E. S. The impact of workplace smoking ordinances in California on smoking cessation. Am J Public Health. 2000. 90:737.
677. MUDDE, A. N., DEVRIES, H. Reach and effectives of a national mass media-led smoking cessation campaign in the Netherlands. Am J Pub Health. 1999. 89:346.
678. MULLIGAN, S. C., MASTERSON, J. G., DEVANE, J. G. et al. Clinical pharmacokinetic properties of a transdermal nicotine patch. Pharmacol Terap. 1990. 42:321.
679. MURAD, J. E. Reflexões sobre o tabaco e o tabagismo. Ed Abraço. Belo Horizonte, 1997.
680. MURAMATSU, M., UMEMURA, S., OKADA, T. et al. Estimation of personal exposure to tobacco smoke with a newly developed nicotine personal monitor. Environ Research. 1984. 35:218.

- 680a. MYAMOTO M., UMETSU Y., DOSAKA A. S., et al – CYP2A6 gene deletion reduces susceptibility to lung cancer. *Biochem. Biophys. Commun.* 1999; 61:658.
681. MYERS, M., ISCOE, C., JENNINGS, C. et al. Staff report on the cigarette advertising investigation. Federal Trade Commission USA. Maio/1981.
682. NAEYE, R. L., HARKNESS, W. L., UTTS, J. Abruptio placentalis and perinatal death. *Am J Obstet Gynecol.* 1977. 128:1207.
683. NAGDA, N. L., KOONTZ, M. D. Microenvironmental and total exposures to carbon monoxide for three population subgroups. *J Air Pollut Control Ass.* 1985. 35:134.
684. NAKAJIMA, M., YAMAMOTO, T., NUNOYA, K. I. et al. Role of human cytochrome P4502A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metab Dispos.* 1992. 5:369.
685. NARDINI, S. Smoking cessation as a therapeutic and preventive intervention: a meeting report. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001. 56:540.
686. NARDINI, S., CASTELLANI, P., CAROZZI, L. Smoking cessation as a therapeutic and preventive intervention: a meeting report. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001. 56:540.
687. NATCHE, W. H. NIH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE ON ACUPUNCTURE. National Institute of Health. Bethesda, Maryland. 3-5 novembro, 1997.
688. NATIONAL CANCER INSTITUTE U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Cigar, Monograph 9. Washington, 2000.
689. NATIONAL CANCER INSTITUTE, NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH – USA. Risks associated with smoking cigarettes with low machine-measured yields of tar and nicotine. Monograph 14. Maryland, 1992.
690. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH – DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. USA. Review and evolution of smoking cessation methods. Washington, 1987.
691. NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Committee on Passive Smoking Environmental Tobacco Smoke: measuring exposures and assessing health effects. Nat Acad Press. 1986.
692. NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Indoor pollutants. Nat Acad Press. Washington, 1981.
693. NEMETH, C. R., HENINGFIELD, J. E., O'KEEFE, M. K. et al. Effect of mecamylamine on human cigarette smoking and subjective rating. *Pharmacology.* 1986. 88:420.
694. NERLICH, A. G., PARSCHE, F., WIES, I. et al. Extensive pulmonary haemorrhage in an Egyptian mummy. *Virchows Arch.* 1995. 427:423.
695. NEURATH, G. B., DUNGER, M., ORTH, D. et al. Trans-3-hydroxycotinine as a main metabolite in urine of smokers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1987. 59:199.

696. NEUTEL, C. L., BUCK, C. Effect of smoking during pregnancy on the risk of cancer children. *J Natl Cancer Inst.* 1989. 197:47.
697. NEWHOUSE, P., SUNDERLAND, T., TARIOT, P. et al. Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacol.* 1988. 95:171.
698. NEWHOUSE, P. A., HUGHES, J. R. The role of nicotine and nicotine mechanism in neuropsychiatric disease. *Brit J Adiction.* 1991. 86:521.
699. NEWHOUSE, P. A., SUNDERLAND, T., TARIOT, P. N. et al. Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacol.* 1988. 95:171.
700. NIAURA, R., BROWN, R. A., GOLDSTEIN, M. G. et al. Transdermal clonidine for smoking cessation: a double-blind randomized dose-response-study. *Exp Clin Pharmacol.* 1996. 4:285.
701. NIOSH. Southeast Center Ways to Prevent Green Tobacco Sickness. *Agricultural Health and Safety Center News.* 4/08/1996.
702. NISWANDER, K. R., GORDON, M. The women and their pregnancies. The Collaborative Perinatal Study of the National Institute of Neurological Diseases and Stroke. WB Saunders. Co Philadelphia, 1972.
703. NOBLE, E. P. The D2 dopamine receptor gene: A review of association studies in alcoholism *Behav Genet.* 1993. 23:119.
704. NOBLE, E. P., JEOR, S. T., RITCHIE, et al. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking. A reward gene? *Medical hypotheses.* 1994. 42:257.
705. NORDBERG, A., ROMANELLI, L., SUNDWALL, A. Z. et al. Effect of acute and subchronic nicotine treatment on cortical acetylcholine release and on nicotinic receptors in rats and guinea pigs. *Brit J Pharmacol.* 1989. 98:71.
706. O'CONNEL, D. L., HULKA, B. S., CHAMBLESS, L. E. et al. Cigarette smoking, alcohol consumption and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1987. 78:229.
707. SORENSEN, L. T. Smoking is a risk factor for recurrence of groin hernia. *World J Surg.* 2002. 26:397.
708. O'FARREL, T. J., CONNORS, G. J., UPPER, D. Addictive behaviors among hospitalized psychiatric patient. *Addict Behav.* 1983. 8:329.
709. OCKENE, J. K., KRISTELER, J., GOLDBERG, R. et al. Increasing the efficacy of physicians-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. *J Gen Inter Med.* 1991. 6:1.
710. OIDS, D. L., HENDERSON, C. R., TATELBAUM, R. Intellectual impairment in children of women who smoke cigarette during pregnancy. *Pediatrics,* 1994. 93:221.
711. NETTO, I. C. O. Avaliação do tabagismo passivo pela determinação de cotinina na urina de lactentes em aleitamento. *Dissertação de Mestrado. Univers Federal Rio Grande do Sul,* 1991.
712. OLIVEIRA, V. C. Impacto do tabagismo para a saúde da mulher e da criança. *CONPREV,* 2002.
713. OLSHANSKY, S. J. Is smoker/non smoker segregation effective in reducing passive inhalation among non smokers? *Aer J Pub Health.* 1982. 72:737.

714. ONCKEN, C. A., HABDARTOTTIR, H., SMELTZER, J. S. Human studies of nicotine replacement during pregnancy. In Benowitz NL. Nicotine safety and toxicity. Oxford Univ Press. N York, 1998.
715. ONG, E., GLANTZ, S. A. Division of cardiology. University of California. San Francisco. Lancet. 2000. 356:336.
716. ONG, E. K., GLANTZ, S. A. Tobacco industry efforts subverting international agency for research on cancer's second-hand smoke study. Lancet. 2000. 355:1253.
717. ONTARIO DEPARTMENT OF HEALTH. Second Report of the Perinatal Mortality Study Toronto. Ontario Perinatal Study Committee. 1967.
718. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Dosagens de nicotina e alcatrão nos cigarros. Informe WHO/SMO/84.4.
719. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. BANCO MUNDIAL – La epidemia del tabaquismo. Publicación científica N° 577, 2000.
720. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. La rentabilidad a costa de la gente. Actividades de la industria tabacalera para comercializar cigarillos en la America Latina y el Caribe y minar da saúde pública. Coordenação de Bialous SA e Shatenstein S. Washington, 2002.
- 720a. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE – Tabaco e Pobreza, um círculo vicioso. Cooperação do Ministério da Saúde do Brasil. A Convenção Quadro de Controle do Tabaco. Uma resposta. Brasília 2004.
721. ORLEANS, C. T., GLYNN, T. J., MARC, W. et al. Minimal-contact quit smoking strategies for medical setting. Nicotine Addiction, Principles and management. Ed Orleans CT, Slade JS. N York. 1998.
722. ORLEANS, C. T., ROTBERG, H., QUADE, D. et al. A hospital quit-smoking consult service: clinical report and intervention guidelines. Prev Med. 1990. 19:198.
723. ORLEANS, C. T., SCHOENBACH, V. J., WAGNER, E. et al. Self help quit smoking iterventions: Effects of self help materials, 15% a 23% social support instruction and telephone counseling. J Consult Clin Psychol. 1991. 59:439.
724. ORNISH, S. A., ZISSOK, S., McADAMS, L. A. Effects of transdermal clonidine treatment on withdrawal symptoms associated with smoking cessation: a randomized, controlled trial. Arch Intern Med. 1988. 148:2027.
725. OSSIP-KLEIN, D. V., GIOVINO, G. A., MEGAHED, N. et al. Effect of a smoker's hot line. Result of a 10 county self-help trial. J Consult Clin Psychol. 1991. 59:325.
726. OTSUKA, R., WATANABE, H., KUMIKO, H. et al. Acute effects of passive smoking on the effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. JAMA. 2001. 286:436.
727. PADUBIDRI, A. N., YETMAN, R., BROWNE, E. et al. Complications of postmastectomy breast reconstructions in smokers, ex-smokers and nonsmokers. Past Reconstr Surg. 2001. 107:342.
728. PAGANO, R., NEGRI, E., DECARLI, O. et al. Smoking weight in the 1983

Italian National Health Survey. *Int J Obesity*. 1987. 11:333.

- 729. PALMER, A. Breast cancer cigarette smoking: hypothesis. *Am J Epidemiol*. 1991. 134:1.
- 730. PALMER, J. R., ROSENBERG, L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993. 15:145.
- 731. PALMER, J. R., ROSENBERG, L., CLARKE, E. A. et al. Breast cancer a cigarette smoking: a hypothesis. *Am J Epidemiol*. 1991. 134:1.
- 732. PALMER, J. R. T., ROSENBERG, L., SHAPIRO, S. Low yield cigarettes and risk of non-fatal myocardial infarction in women. *N Eng Med J*. 1989. 328:1569.
- 733. PARAZZINI, F., TOZZI, L., MEZOPANE, R. et al. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology*. 1994. 5:469.
- 734. PARKS, R. W., YOUNG, C. S., RIPLEY, R. F. et al. Nicotine stimulation of center cerebral regional glucose metabolism in Alzheimer disease: preliminary study transdermal patches. *Therapeutic strategies*. Birkhauser. Boston, USA, 1994.
- 735. PARMER, K. J., BUCKLEY, M. M., FAULDS, D. Transdermal nicotine. A review of its pharmacokinetic and properties therapeutic efficacy as an aid to smoking cessation. *Drugs*. 1992. 44:498.
- 736. PARROT, A. C. Stress modulation over the day in cigarette smokers. *Addiction* 1995. 90:233.
- 736a. PARROT, S., GODFREY, C., RAW, M. et al. Guidance for commissioners on the cost-effectiveness of smoking cessation interventions. *Thorax*. 1998. 53 (suppl 5):81.
- 737. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Tobacco or Health Status in the America. PAHO Sci Pub n° 536. 1992.
- 738. PARSCHE, F., BALABANOVA, S., PIRSIG, W. Drug in ancient populations. *Lancet*. 1993. 341:503.
- 739. PARSCHE, F., NERLICH, A. Presence of drugs in different tissues of an egyptian mummy. *Fresenius J Anal Chem*. 1995. 352:380.
- 740. PASSEY, R. D., BLACKMORE, M., WARBRICK-SMITH, D. et al. Smoking risks of different tobaccos. *Brit Med J*. 1971. 4:198.
- 741. PATRIANACOS, C., HOFFMANN, D. Chemical studies on tobacco smoke. LXIV On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J Analytical Toxicol*. 1979. 3:150.
- 742. PATTEN, C. A., RUMMANS, T. A., CROGHAN, I. T. et al. Development of depression during placebo-controlled trials of bupropion for smoking cessation: cases report. *J Clin Psychiatry*. 1999. 60:436.
- 743. PATTISHAL, E. N., STROPE, G. L., ETZEL, R. A. et al. Serum cotinine as a measure of tobacco exposure in children. *AIDC*. 1985. 139:401.
- 744. PAULSON, G. W. Addiction to nicotine due to high intrinsic levels of dopamine. *The Medical Hypo*. 1992. 38:206.

745. PECHACEK, T. F., FOLSOM, A. R., GAUDEMARIS, et al. Smoke exposure in pipe and cigar smokers. Serum thicyanate measures. JAMA. 1985. 254:3330.
746. PEERKINS, K. A., EPSTEIN, L. M., MARKS, B. L. et al. The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity. N Eng J med. 1989. 320:398.
747. PELKONEN, N., NOTKOLA, I. L., TUKIAINEN, H. et al. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30 years follow-up study among finnish cohort of the seven countries study. Thorax, 2001. 56:703.
748. PELKONEN, O., SOTANIEMI, E. N., AHOKAS, J. T. Coumarin 7-Hydroxylase activity in human liver microsomes: properties of the enzyme and interspecies comparision. Brit J Clin Pharmacol. 1985. 19:59.
749. PERERA, F. P., ESTABROOK, A., HEWER, A. et al. Carcinogen DNA adducts in human breast tissue. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 1995. 4:233.
750. PEREZ, C. Dependência da nicotina. CONPREV, 2000.
751. PEREZ, STABLE, E. J., HERRERA, B., JACOB, P. et al. Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. JAMA. 1998. 280:152.
752. PERKINS, K. A. Individual variability in responses to nicotine. Behav Genetic. 1995. 25:119.
753. PERKINS, K. A., GROBE, J. E., EPSTEIN, L. H. et al. Chronic and acut tolerance to subjective effects of nicotine. Pharmacol Biochem Behav. 1993. 45:375.
754. PERKINS, K. A., STILLER, R. L., JENNINGS, J. R. Acute tolerance to the cardiovascular effects of nicotine. Drug Alcohol Depend. 1991. 29:77.
755. PERRAUDIN, M. L., SORIN, M. Intoxication d'un nouveau-né par la nicotine present dans le lait de sa mère. Ann Pediat. 1978. 25:41.
756. PERRY, C. L. The tobacco industry and underage youth smoking. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999. 153:935.
757. PERRY, E. K., SMITH, C. J., PERRY, R. H. et al. Nicotine *3h-nicotine* receptor binding in human brain. characterization and involvement in cholinergic neuropathology. Neuro Sci Res Com. 1989. 5:117.
758. PETERSON, D. L., LONERGAN, L. H., HARDINGE, M. G. et al. Results of a stop smoking program. Arch Environ Health. 1968. 16:211.
759. PETITTI, D. B., FRIEDMAN, G. D. Respiratory morbidity in smokers of low and high yield cigarette. Prev Med. 1985. 14:217.
760. PETO, R. Comunicação a American Cancer Society encaminhada em 4 agosto 1994.
761. PETO, R. Overview of cancer time – trend studies in relation to change in cigarette manufacture. In Zaride DG, Peto R. Tobacco a major international hazard. Int Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, França, 1986.
762. PETO, R., LOPES, A. D. Worldwide mortality from current smoking patterns, In the Global War, 7. World Conference on Tobacco and Health. Perth Western, Australia, 1990.

763. PETO, R., LOPEZ, A. B., BOREMAN, J. et al. Mortality from smoking in developed countries. 1950-2000. Ed Oxford University Press. N York, 1994.
764. PETO, R., LOPEZ, A. B., BOREMAN, J. et al. Mortality from tobacco in developed countries. Indirect estimation from nacional vital statitic. Lancet. 1992. 339:1268.
765. SCHLAUD, M., KLEEMAN, W. J., POETS, C. F. et al. Smoking during pregnancy and poor antenatal care: Two major preventable risk factors for sudden infant death syndrome. Int J Epidemiol. 1996. 25:959.
766. RAW, M., WHITE, P., McNEIL A. Clearing the air. A guide for action on tobacco. World Health Organization. Londres, 1990.
767. PETRAKIS, N. L., GRUENKE, L. D., BEELEN, T. C. et al. Nicotine fluid of nonlacting women. Science. 1978. 199:303.
768. POMERLAU, O. F. Euphoriant effects of nicotine in smokers. Psychopharmacol. 1992. 108:460.
769. PETRAKIS, N. L., MAACK, C. A., LEE, R. E. et al. Mutagenic activity in nipple aspirates of human breast fluid. Cancer. 1980. 40:188.
770. PHILIP MORRIS. Documento secreto Bates nº PM 2022839671/9727-1993.
771. PHILLIPS, D. H., HEWER, A., MARTIN, C. N. et al. Correlation of DNA adducts levels in human lung with cigarette smoking. Nature. 1988. 336:790.
772. PIANEZZA, M. L., SELLERS, E. M., TYNDALE, R. E. et al. Nicotine metabolism defect reduces smoking. Nature. 1998. 393:750.
773. PIAZECKI, T. M., KENFORD, S. L., SMITH, S. S. et al. Listening to nicotine: negative effect and the smoking withdrawal conundrum. Psychological Science. 1997. 8:184.
774. PICKERING, T., SCHWARTZ, J. E., JAMES, G. D. Ambulatory blood pressure monitoring for evaluating the relationship between lifestyle, hypertension and cardiovascular risk. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1995. 22:226.
775. PIGNATTI, M. H. Programa de cessação de fumar conduzido por enfermeiras. PREVFUMO. Tese de mestrado. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 1999.
776. PILLSBURY, H. C., BRIGHT, C. C., O'CONNOR, J. K. et al. Tar and nicotine in cigarette smoke. Analyt Chemist. 1969. 52:458.
777. PINTO, M. Preço e mercado ilegal de cigarros e fatores que facilitam o acesso. COMPREV, 2002.
778. PITTILO, R. M., BULL, H. A., GULATI, S. et al. Nicotine and cigarette smoking: effects on the ultrastructure of aortic endothelium. Int J Exp Path. 1990. 71:573.
779. PO, A. L. W. Transdermal nicotine in smoking cessation: a meta-analysis. Europ J Clin Pharmacol. 1993. 45:519.
780. POMERLAU, C. S., CARTON, S. M., LUTZKE, N. L. et al. Reliability of the Fagerstrom tolerance questioncure and the Fagerstrom test for nicotine dependence. Addict Behav. 1999. 19:9.
781. POMERLAU, O. F. Individual diferences in sensivity to nicotine: Implications

- for genetic research on nicotine dependence. *Behav Genetics*. 1995. 25:161.
782. POMERLAU, O. F., COLLINS, A. C., SHIFFMANN, S. et al. Why some people smoke, and others do not new perspectives. *J Consult Clin Psychol*. 1993. 61:723.
 783. POMERLAU, O. F., FLESSAND, K. A., POMERLAU, C. S. et al. Controlled dosing of nicotine via na intra-nasal nicotine aerosol delivery device (INADD). *Psychopharmacol*. 1992. 108:519.
 784. POMERLAU, O. F., POMERLAU, C. S. Neuroregulators and the reinforcement of smoking towards a brohebehavioral explanation. *Neursci Bioheavior Rev*. 1984. 5:503.
 785. POMERLAU, O. F., ROSECRANS. Neuroregulatory effects of nicotine. *Pdyehoneuroendocrinology*. 1989. 14:407.
 786. POMERLEAU, O. F., POMERLEAU, C. S., MORREL, E. M. et al. Effect of fluoxetine on weight gain and food intake in smokers who reduce nicotine intake. *Psychoneuroendocrinology*. 1991. 16:433.
 787. POOLING PROJECT RESEARCH GROUP. Relation of blood pressure serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. *J Chonic Dis*. 1979. 31:201.
 788. PORCHET, H. C., BENOWITZ, N. L., SHEINER, L. B. et al. Apparent tolerance to the acute effect of nicotine results in part from distribution kinetics. *J Cli Invest*. 1987. 80:1466.
 789. POWELL, J. T. Vascular damage from smoking disease mechanism at the arterial wall. *Vasc Med*. 1998. 3:21.
 790. PRATICO, D., TILLMAN, C., ZHANG, Z. B. et al. Acceleration of citherogenesis COX-1 dependent prostanoid formation in low lipoprotein receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001. 98:3358.
 791. PRIKLE, J. L., FLEGAL, K. M., BERNET, J. T. et al. Exposure of the population to environmental tobacco smoke. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. *JAMA*. 1996. 275:1233.
 792. PROCHAKA, J. O., DICLEMENTE, C. C. Stages and processes of self-hange of smoking: toward na integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*. 1983. 51:380.
 793. PROCHASKA, J. O., DICLEMENTE, C. C., VELICLER, W. E. et al. Standardized, individualized, interative and personalized self-help program for smoking cessation. *Health Psychol*. 1993. 12:399.
 794. PROCHASKA, J. O., WELICER, W. E. The transtheoretical model of health behavior change. *Health Promot*. 1997. 12:38.
 795. PROCHAZKA, A. V., PETTY, T. L., NETT, L. et al. Transdermal clonidine reduced some withdrawal symptoms but did not increase smoking cessation. *Arch Intern Med*. 1992. 152:2065.
 796. PROCHAZKA, A. V., WAEVER, M. J., KELLER, R. T. et al. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 1998. 158:2035.

797. PUSKA, P., BJORKCEVIST, S., KOSKELA, K. Nicotine-containing chewing gum in smoking cessation: a double blind trial with half year follow-up. *Addictive Behav.* 1979. 4:141.
798. PUSKA, P., KORHONEN, H. J., UVTELA, A. et al. Anti-smoking policy in Finland. In *a Forum for Networks*. ISSN. Finland, 1997.
799. PUSKA, P., SOLOMEN, J. T. et al. Changes in morbidity and mortality during comprehensive community programm to control cardiovascular disease during 1972-77 in North Karelia. *Brit Med J.* 1979. 2:1179.
800. QUINLEY, M. E., SHEEMAN, K. L., WILKES, M. M. et al. Effects of maternal smoking on circulation cathecolamines levels and fetal heart rates. *Am J Obstet Gynecol.* 1979. 133:685.
801. RABKIN, S. W., BOYKO, E., SHANE, F. et al. A randomized trial comparing smoking cessation programs utilizing behavior modification, Health education or hypnosis. *Addictive Behavio.* 1984. 9:157.
802. RAHAL, P. S., WRIGHT, R. A. Transdermal nicotine and gastro-oesophageal reflux. *Am J Gastroenterology.* 1995. 90:919.
803. RAMAZZINI, B. *De Morbis Artificum Diatriba* Archi – Lycei Moderatoribus, 1^a ed 1700. Typis Antonii Caponi.
804. RAMTRON, L. M. Passive smoking in aircraft. A current WHO project. *J Exp Clin Med.* 1985. 10:45.
805. RANTAKALLIO, P. Groups at risk in low birth weight infants and perinatal mortality. *Acta Pediat Scand.* 1969. 163 (supl).
806. RAPACE, J. L., LOWREY, A. H. Indoor air pollution, tobacco smoke and public health. *Science.* 1980. 208:464.
807. RAPIER, C., LUNT, G. G., WONNACOTT, S. Stereoselective nicotine – induced release of dopamine from strialal synaptosomes. *J Neurochem.* 1988. 50:1123.
808. RATHKAMP, G., TSO, T. C., HOFFMANN, D. Chemical studies on tobacco smoke. XX – Smoke analysis of cigarettes made from bright tobacco differing in variety and stalk position. *Betrage zur tobak – Turschung.* 1973. 7:179.
- 808a. RAO Y., OFFMANN E., ZIA M., et al – Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification genotyping, and in vivo effects smoking. *Mol. Pharmacol.* 2000; 58:747.
809. REDRA, T., MOTLEY, R., RHODES, J. Does smoking improvol ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol.* 1989. 24:suppl 170.
810. REES, W. D. W., RHODES, J. Bile reflux in gastroesophageal disease. *Clin Gastroenterology.* 1977. 6:179.
811. RENARD, S., DRUGHTON, D., FORTMANN, S. et al. Transdermal nicotine enhance smoking cessation in coronary artery disease patients. *Chest Supp* 55. 1991.
812. RENFILO, E. Letter to Dr Sharon Boyse. Santiago, Chile. Guilford Depository. Bates n° 500819012/5008119017.
813. RENNARD, S., DAUGHTON, D., CHENEY, R. et al. Nicotine replacement

therapy for patients with coronary artery disease. Arch Intern Med. 1994. 154:989.

814. REPACE, J. Secondhand smoke is a human carcinogen. A Scientific Counselors Meeting. National Institute of Environmental Health Carcinogens. 2/12/1998.
815. REPACE, J., LOWREY, A. A qualitative estimate on non smokers lung cancer risk from passive smoking. Environ Int. 1985. 11:3.
816. REPACE, J. L., OTT, W. R., WALLACE, L. A. Total human exposure to air pollution. Proceeding 72nd Annual Meeting Air Pollution Control Ass. Montreal, Canada. 22-27/06/1980.
817. RESEARCH COMMITTEE BRITISH THORACIC SOCIETY. Comparison of four methods of smoking withdrawal in patients with smokers related disease. Brit Med J. 1983. 286:595.
818. RESNIC, M. P. Treatment nicotine addiction in patients with psychiatric comorbidity, nicotine addiction, principles and management. Ed Orleans CT e Slade. J N York, 1998.
819. REYNOLDS, J., ROB, M. I. The role of family difficulties in adolescent depression drug-taking and others problems behaviours. Med J Aust. 1988. 149:250.
820. RICHARD, U. D., EBERMAN, K. M., CROGHAN, K. P. et al. Nicotine dependence treatment during in patient treatment for other addictions a prospective intervention trial. Alcohol Clin Exp Res. 1994. 18:867.
821. RIEDER, A., KUNZE, U., GROMAN, E. et al. Acta Med Austriaca. 2001. 28:21.
822. RIGGS, J. E. Cigarette smoking and Parkinson's Disease. The illusion of a neuroprotective effect. Clin Neuropharmacol. 1992. 15:88.
823. RIGOTTI, N. A., ARNSTEIN, J. H., MCKOOL, K. M. et al. Efficacy of a smoking cessation program for hospital patients. Arch Intern Med. 1997. 157:2653.
824. RIMPELA, A. H., RIMPELA, M. K. Increase risk of respiratory symptoms in young smokers low tar cigarettes. Brit Med J. 1985. 290:1461.
825. RISSER, N. L., BELCHER, D. W. Adding spirometry, carbonmonoxide and pulmonary, symptoms results to smoking cessation counseling. A randomized trial. J Gen Intern Med. 1990. 5:16.
826. ROBERT, J. C. The history of tobacco in America. University of North Carolina Press. 1949.
827. ROBERT, P. Dictionnaire, alphabetique et analogique de la langue française. 1973.
828. ROBERTS, K. A., REZAI, A. A., PINKETON, K. E. et al. Effect of environmental tobacco smoke on LDL accumulation in the artery wall. Circulation. 1996. 94:2248.
829. ROBERTSON, C. R., RICHARD, H. D. Health law and ethics. Prying open the door to the tobacco industry's secret about nicotine: The Minnesota tobacco trial. JAMA. 1998. 280:1173.
830. ROBINSON, T. E., BERRIDGE, K. C. The neural basis of drug craving an

- incentive sensibilization theory of addiction. *Brain Res Rev.* 1993. 18:247.
831. ROBYN, L., RICHMOND, KEHOE, L. et al. Effectiveness of a 24 hour transdermal nicotine patch in conjunction with a cognitive behavioural programme: one year outcome. *Addiction.* 1997. 92:27.
 832. ROHAN, T. E., BARON, J. A. Cigarette smoking and breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1989. 129:36.
 833. ROMANO, C., GOLDSTEIN, A. Stereoselective nicotine receptors in brain membranes. *Science.* 1980. 210:644.
 834. ROSE, J. E., BEHM, F. M. Nicotine-mecamylamine treatment for smoking cessation. The role of pre-cessation therapy. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1998. 6:331.
 835. ROSE, J. E., LEVIN, E. D., BEHM, F. M. et al. Transdermal nicotine facilitates smoking cessation. *Clin Pharmacol Therap.* 1990. 47:323.
 - 835a. ROSEMBERG, A. M. A. Tabagismo e a mulher. *Jovem Médico.* 2001. 1:42.
 836. ROSEMBERG, J. Câncer do Pulmão. In *Pandemia do Tabagismo.* Ed Secretaria de Saúde do Estado de S. Paulo, 2002.
 837. ROSEMBERG, J. Nicotina 1 vol. Ed. Colégio Médico del Peru. Comisión de Lucha Antitabáquica. COLAT. Peru, 1999.
 838. ROSEMBERG, J. Nocividade à saúde das crianças conseqüente ao tabagismo dos pais. *Rev. Ass. Méd. Brasil,* 1985. 31:2.
 839. ROSEMBERG, J. Nocividade do consumo de cigarros durante a gravidez. In *Tabagismo Sério Problema de Saúde Pública.* 2ª Ed Almed. São Paulo, 1984. pg. 181.
 840. ROSEMBERG, J. *Pandemia do Tabagismo. Enfoques históricos e atuais.* Ed Secretaria de Saúde do Estado de S Paulo. 2002.
 841. ROSEMBERG, J. Rischio d'infezioni broncopulmonari in bambini esposti passivamente a fumo di tabaco. 25º Congresso Italiano de Tisiologia e Doenças Pulmonares Sociais. 22-25 outubro 1980. Nápoles – Sorrento.
 842. ROSEMBERG, J. *Tabagismo e Cancer.* Ed Cegraf. Brasília, 1991.
 843. ROSEMBERG, J. *Tabagismo. Enfoques relevantes.* Ed Comissão de Prevenção e Controle do Tabagismo. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.
 844. ROSEMBERG, J. *Temas sobre tabagismo.* Ed Centro de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. 1998.
 845. ROSEMBERG, J., COSTA E SILVA, V. L. Métodos para deixar de fumar. *Pro-Onco/INCA/MS.* 1992.
 846. ROSEMBERG, J., COSTA E SILVA, V. L. Política y estrategia para el control de la epidemia del tabaquismo en Latino America. *Boll Informativo. CLACCTA.* Nº 20. 1993.
 847. ROSEMBERG, J., MIRRA, A. P. A Associação Médica Brasileira e o Controle do Tabagismo. Documento apresentado à Diretoria da AMB. 04/04/2002.
 848. ROSEMBERG, J., PERON, S. Tabagismo entre estudantes da Faculdade de

Ciências Médicas de Sorocaba. PUC/SP. Pneumologia. 1998. 16:13.

849. ROSEMBERG, J., SANTOS, S., GOZANNO, J. O. et al. Obesidade e nicotina. A ser publicado.
850. ROSEMBERG, J., SCHIMIDT, B. J., PALMIERI, I. T. et al. Fumo e perturbações respiratórias nos primeiros 5 anos de vida. 21º Congresso Brasileiro de Pediatria. Brasília. 6-12 outubro 1979.
851. ROSEN, M. P., GREENFIELD, A. J., WALKER, T. G. et al. Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. J Urology. 1991. 145:759.
852. ROSENBERG, L., BENOWITZ, N. L., JACOB, P. et al. Disposition kinetics and effects of intravenous nicotine. Clin Pharmacol Therap. 1988. 28:517.
853. ROSENBERG, L., SCHWINGI, P. J., KAUFMAN, D. W. et al. Breast cancer and cigarette smoking. N Eng J Med. 1984. 310:92.
854. ROSEVEAR, S. K., HOLT, D. W., LEE, T. D. et al. Smoking and decreased fertilization rates in vitro. Lancet. 1992. 340:1195.
855. ROSS, W. S. What's been added to your cigarette? World Smoking Health. 1986. 7:14.
856. ROTH, G. M., SHIC, R. M. The effects of smoking on the peripheral circulation. Dis Chest. 1960. 37:203.
857. ROYAL SOCIETY OF CANADA. Health Protection Branch Tobacco Nicotine and Addiction. A Committee Report. Ottawa, Ontario: Health Welfare. Canada, 15/08/1989.
858. RUPP, J. Memorandum: meetings in Buenos Ayres relating to ETS Consultants Program Covington and Burling. 13 novembro 1992. Memorandum Access. Date: 23 setembro 2001. Bates 2023591390/ 20235591399. URL www.pmdoes.com.
859. RUPP, J. Memorandum: Meetings in Santiago relating to the ETS Consultants Program. Covington and Burling. Bates nº 2023591362/2023591368. URL: www.pmdoes.com.
860. RUSH, D., KASS, E. H. Maternal smoking. A reassessment of the association with perinatal mortality. Am J Epidemiol. 1972. 96:183.
861. RUSSEL, M. A. H. Subjective and behavioural effect of nicotine in humans: Some sources of individual variation. In: Noberg K et al Progress in brain research. Vol 79, pag 289. Ed Elsevier Science. New York, 1989.
862. RUSSEL, M. A. H., JARVIS, M., FEYEREBEND, C. Relation of nicotine yield of cigarettes to blood nicotine concentration in smokers, Brit Med J. 1980. 280:972.
863. RUSSEL, M. A. H., JARVIS, M., IYER, R. et al. Relation of nicotine yield of cigarettes to blood nicotine concentration in smokers. Brit Med J. 1980. 280:972.
864. RUSSEL, M. A. H., STAPLETON, J. Á., FEYERABAND, C. et al. Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches. Brit Med J. 1993. 306:1308.

865. RUSSEL, M. A. H., SUTTON, C., FEYERABEND, C. et al. Nicotine chewing gum as a substitute for smoking. *Brit Med J.* 1977. 23 abril:1050.
866. RUSSEL, M. A. H., WILSON, C., PATEL, U. A. et al. Plasma nicotine levels after smokin cigarretts with high, medium, and low nicotine yield. *Brit Med J.* 1975. 225:414.
867. RUSSEL, M. A. H., WILSON, C., TAYLOR, C. et al. Effect general practioner advice against smoking. *Brit Med J.* 1979. 2:231.
868. RUSSELL, M. A. H. Tobacco smoking and nicotine dependence. In: GIBBINS, R. S. et al. *Alcohol and drugs problems.* New York, 1976.
869. RUSSELL, M. A. H., RAW, M., JARVIS, M. J. Clinical use of nicotine chewing gum. *Brit Med J.* 1980. 280:1599.
870. RUSSELL, V., LUEPKER, M. D., PECHACEK, T. F. et al. Saliva thiocyanate: a chemical indicator of cigarette smoking in adolescents. *AJPH.* 1981. 71:1320.
871. SAFFER, H., CHALOUPKA, F. The effect of tobacco advertising bans on tobacco consumption. *J Health Econom.* 2000. 19:1117.
872. SAHAKIAN, B., JONES, G., LEVY, R. et al. The effects of nicotine on atention information processing and short term memory in Alzheimer's disease pilot study in lerning memory and safety. *Pharmacol Biochem Behavior.* 1995. 51:509.
873. SAHKIAN, B., JONES, G., LEVY, R. et al. The effects of nicotine on attention, information processing and short memory in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Brit J Psychiatry.* 1989. 154:797.
874. SALGADO, R. S., MURAD, J. E. Nicotina: tratando a mais difícil das dependências. Ed O Lutador, 2002.
875. SALIN-PASCUAL, R. J. Nicotine and sleep. *Rev Invest Clin.* 2002. 54:36.
876. SALLAY, BANOCZY, J. Remarks on the possibilities of the simultaneaus ocorrence of hyperkeratosis of the mucus membranes and recurrent aphtae. *Oral Surf.* 1968. 25:141.
877. SAMBERG, P. R., FOGELSON, H. M., MANDERCHEI, D. et al. Nicotine gum and haloperidol in Tourette's syndrome. *Lancet.* 1988. 1:592.
878. SAMUSIS, B., GLANTZ, S. A. The politics of tobacco control. *JAMA.* 1991. 266:2110.
879. SARGENT, J. D., DI FRANZA, J. R. Tobacco control for clinicians who treat adolescent. *CA Cancer J Clin.* 2003. 53:102.
880. SASSON, I. M., HALEY, N. J., HOFFMANN, D. et al. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix.Smoke constituent in cervical mucus. *N Eng J Med.* 1985. 312:315.
881. SAWN, G. E., WARD, M. N., CARMELLI, D. et al. Differencial rates of relapse in subgroups of male and female smokers. *J Clin Epidemiol.* 1993. 46:1041.
882. SCHECTER, M. T., MILLER, A. B., HOWE, G. R. Cigarette smoking and cancer breast: a case-control study of screening program participant. *Am J Epidemiol.* 1985. 121:479.

883. SCHMELTZ, I., HOFFMANN, D. Nitrogen-containing compounds in tobacco and tobacco smoke. *Chemical Rev.* 1977. 77:295.
884. SCHNEDOR, F. J. G., IUY, A. C. The effect of tobacco smoking on the alimentary tract: an experimental study of man and animals. *JAMA.* 1939. 112:898.
885. SCHNEIDER, N. G. Nicotine therapy in smoking cessation: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinetic.* 1992. 23:159.
886. SCHNEIDER, N. G., LUNNEL, E., OMSTEAD, R. E. et al. Clinical pharmacokinetics of nasal nicotine delivery: a review and comparison to other nicotine systems. *Clin Pharmacol.* 1996. 31:65.
887. SCHNEIDER, N. G., OLMSTEAD, R., MODY, F. V. et al. Efficacy of a nicotine nasal spray in smoking cessation: a placebo controlled double blind trial. *Addiction.* 1995. 90:1671.
888. SCHNEIDER, N. G., OLMSTEAD, R., NILSSON, E. et al. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo controlled trial. *Addiction.* 1996. 91:1293.
889. SCHNEIDER, N. G., ZUNELL, E., OLMSTEAD, R. E. et al. Clinical pharmacokinetics of nasal nicotine delivery. A review and comparison to other nicotine systems. *Drug Del System.* 1996. julho:65.
890. SCHNEIDER, S. J., BENYA, A., SINGER, H. Computerized direct mail to treat smokers who avoid treatment. *Comput Biomed Res.* 1984. 17:409.
891. SCHUBINER, H., HERROLD, A., HURT, R. et al. Tobacco cessation and youth: the feasibility of brief office interventions for adolescent. *Preventive Med.* 1998. 27: A47.
892. SCHUH, K. J., SCHUH, L. M., HENNINGFIELD, J. E. et al. Nicotine nasal spray and vapor inhaler abuse assessment. *Psychopharmacol.* 1997. 130:352.
893. SCHWARTZ, J. L. Methods of smoking cessation. *Med Clin N America.* 1992. 75:451.
894. SASCO, A. J. Women and tobacco: the scale problem in developed countries. *Proc First International Conference on Women and Smoking.* Northern Ireland. 1992.
895. SCHWARTZ, J. L. Review and evaluation of smoking cessation methods. The United States and Canada. 1978-1985 Bethesda. US Department of Health and Human Services. NIH Publication n° 87-2940-1987.
896. SCHWARTZ, R. D., KELLAR, K. J. In vivo regulation of acetylcholine recognition sites in brain by nicotine cholinergic drug. *J Neurochem.* 1985. 45:427.
897. SEKHON, H. S., KELLER, B. J., PROSKOCIL, E. L. et al. Maternal nicotine exposure upregulates collagen gene expression in fetal monkey lung. Association with alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors. *Am J Res Cell Mol Biology.* 2002. 26:31.
- 897a. SELLERS E., HOWARD L., KAPLAN L., et al – Inhibition of cytochrome P450 2A6 increases nicotine's bioavailability and decreases smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 68:35.

898. SELLERS, E. M., TYNDALE, R. F., FERNANDES, L. C. Decreasing smoking behavior and risk through CYP2A6 inhibition. DDT. 2003. 8:487.
899. SELLERS, E. M. Pharmacogenetic and ethnoracial differences in smoking. JAMA. 1998. 280:179.
- 899a. SELLERS E. M., TYNDALE R. F. – Inhibition of cytochrome P450 2A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. Clin. Pharmacol. Ther. 2000 68:35.
900. SERSHEN, H., HASHIM, A., LAJTHA, H. Behavioral and biochemical effects of nicotine in an MPTP – induced mouse model of Parkinson's disease. Pharmacol Biochemistry Behavior. 1987. 28:299.
- 899b. SELLERS E. M., KAPLAN H. L., ZEMAN M. V., et al – Inhibiting CYP2A6 decreases smoking and increases the detoxication of the carcinogen 4(nitrosamino)1-3-pyridil butanone – Nicotine tobacco. Res. 2001. In ref. 976-A.
901. SHAHI, G. S., MOOCHALA, S. M., LEE, E. J. et al. Studies on the interaction of MPTP*1-methyl-4-phenyl 1, 2, 3, 6* tetrahydropyridine to a possible aetiological factor in Parkinson's disease. Ann Acad Med Singapore. 1989. 18:93.
902. SHALAT, S., SELTER, B., PIDCOCK, C. et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. Neurology. 1987. 37:1630.
903. TATE, J. C., POMERLEAU, C. S., POMERLEAU, O. F. Pharmacological and non pharmacological smoking motives: a replication and extension. Addiction. 1994. 89:321.
904. SHAPIRO, S., OLSON, D. L., CHELLEMI, S. J. The association between smoking and aphtous ulcers. Oral Surg Med. Pathol. 1970. 30:624.
905. SHEEN, S. Detection of nicotine in foods plant materials. J Food Science. 1988. 53:1572.
906. SHIFFMAN, S. M., PATY, J. A., GNYSM, et al. Nicotine withdrawal in chippers and regular smokers: Subjective and cognitive effects. Health Psychology. 1995. 14:301.
907. SHIFFMAN, S. M. The tobacco withdrawal syndrome. In Krasneger NA Dep Health, Education and Welfare. Natl Inst Drug Abuse. 1979. pag 158.
908. SHIFFMAN, S. M., FISCHER, L. B., SEGAL, L. et al. Nicotine exposure among non dependent smokers. Arch Gen Psychiat. 1990. 47:333.
909. SHIGENAGA, M. K., TREVOR, A. J., CASTIGNOLI, N. Metabolism-dependent covalent binding of (5)-(5-3H) nicotine to liver and lung micromosomal macromolecules. Drug Metabol Dispos. 1988. 16:397.
910. SHIMOHAMA, S., TANIGUSHI, T., FUJIWARA, M. et al. Changes in nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in Alzheimer type dementia. J Neurochem. 1986. 46:288.
911. SHIMOKATA, H., MULLR, D. C., ANDRES, R. Studies in the distribution of body fat. Effects of cigarette smoking. JAMA. 1989. 261:1169.
912. SHOENDORF, K. C. Relationship of sudden infant death syndrome to maternal

smoking during and after pregnancy. *Pediatric*. 1992. 90:905.

913. SIDNEY, S., FRIDMAN, G. D., SIEGELAUB. Thiknness and mortality. *Am J Pub Health*. 1987. 77:317.
914. SIEMANDA, C. W., HUL, S. L., COPE, L. C. et al. Cigarette smoking obesity and bone mass. *J Bone Min Res*. 1989. 4:737.
915. SILAGY, C., MANT, D., FOWLER, G. et al. The effectiveness of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Online J Cur Clin Trials*. 1994. document n° 113.
916. SILAGY, C., MANT, D., FOWLER, G. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *The Cochrane library issues*. Oxford, 1999.
917. SLADE, J. Nicotine delivery devices. In Orleans C Slade J. *Nicotine Addiction. Principes and management*. Oxford Univ Press Inc, 1993.
918. SLADE, J., BEROL, HANAUER, R. et al. Nicotine and addiction. *The Brown and Willianson documents*. *JAMA*. 1995. 274:225.
919. SLATTERY, M. L., ROBISON, L. M., SCHUMAN, K. L. et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoking are risk factors for cervical cancer. *JAMA*. 1989. 261:1593.
920. SLOSS, E. M., FRENCHS, R. R. Smoking and menstrual disorders. *Int J Epidemiol*. 1983. 12:107.
921. SMITH, S. L., DEACON, I. M., CHILVERS, C. E. D .e al. Alcohol, smoking, passive smoking and cafeine in relation to breast cancer risk. *Brit J Cancer*. 1994. 70:12.
922. SMOKE FREE EUROPE CONFERENCE ON TOBACCO OR HEALTH. Helsinki, Finland. 2-4 outubro 1996.
923. SMOKING AND HEALTH REVIEW – ASH – files secrets documents with FDA – ASH 25 (n° 6) Nov. Dez. 1995.
924. SNIDER, F. R., DAVIS, F. C., HENNINGFIELD, J. E. The tobacco withdrawal syndrome: performance decrements assessed on a computerized teste battery. *Drug Alcohol Depend*. 1989. 97:17.
925. SONG, P., SEKHON, H. S., JIA, Y. et al. Acetylcholine is sinthesized by acts as an autocrine growth factor for small cell lung carcinoma. *Cancer Res*. 2003. 63:221.
926. SONTAG, L. W., WALLACE, R. F., SPRINGS, Y. The effect of cigarette smoking during pregnancy upon the fetal heart rate. *Am J Obstet*. 1935:29.
927. SONTAG, S., GRAHAM, D. Y., BELSITA, A. et al. Cimetidine, cigarette smoking and recurrence of duodenal ulcer. *N Eng J Med*. 1984. 311:689.
928. SOPORI, M. L., KOSAK, W., SAVAGE, S. M. et al. Nicotine induced modulation of Tcell function. Implication for inflamation and infection. *Adv Exp Med Biol*. 1998. 437:279.
929. SOUZA CRUZ. Tabela de teores de alcatrão e nicotina. *VEJA*. 1982. 2:10.
930. SPAIN, D. M., BRADES, V. A. Sudden death from coronary heart disease.

Survival time, frequency, and cigarette smoking. *Chest*, 1970. 58:107.

- 931. SPECTOR, R., GOLBERG, M. J. Active transport of nicotine by choroid plexus in vitro. *J Neuro Chemest.* 1982. 38:594.
- 932. SPIEGEL, D., FRISCHHOLZ, E. J., FLEISS, I. L. et al. Predictors of smoking abstinence following a single-cessation restructuring intervention with self-hypnosis. *Am J Psychol.* 1993. 150:1090.
- 933. SPILICH, G. J., JUNE, L., RENNER, J. Cigarette smoking and cognitive performance. *Brit J Addiction.* 1992. 87:1313.
- 934. SPIRA, A., SPIRA, N., GOJJARD, J. et al. Smoking during pregnancy and placenta weight. A multianalysis on 3.759 cases. *J Perinatal Med.* 1975. 3:234.
- 935. SPITZ, M. R., SHI, H., FANGY. et al. Case control study of the D2 dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer patients. *J Nat Cancer Int.* 1998. 90:358.
- 936. SPLICH, G. T., JUNE, L., RENNER, J. Cigarette smoking and performance. *Brit. J. Addiction.* 1992. 87:1313.
- 937. SPYRAKI, C., FIBIGER, H. C. Behavioral evidence for supersensitivity of postsynaptic dopamine receptors in the mesolimbic system after chronic administration of desipramine. *Eur J Pharmacol.* 1981. 74:195.
- 938. STEELAND, K. Passive smoking and risk of heart disease. *JAMA.* 1992. 267:94.
- 939. STEELE, R., LANGWORT, J. T. The relationship of antenatal and postnatal factors to sudden unexpected death in infancy. *Canadian Med Ass J.* 1996. 94:1165.
- 940. STERGACHIS, A., SCHOLIS, D., DARLIN, J. R. et al. Maternal cigarette smoking and the risk of tubal pregnancy. *Am J Epidemiol.* 1991. 133:332.
- 941. STIVASTAVA, E. D., RUSSEL, M. A. H., FEYERABEND, C. et al. Transdermal nicotine inactive colitis. *Eur J Gastroenterol.* 1991. 3:815.
- 942. STRATEGIES TO CONTROL TOBACCO USE IN THE UNITED STATES. ROCKVILLE U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Smoking and Health. Rockville, 1991.
- 943. STRUCWINC, J. P., HATGE, P., WACHOLDER, S. et al. The risk of cancer associated with specific mutation of BRCA1 e BRCA2 among Askenazi women. *N Eng J Med.* 1997. 336:1401.
- 944. SUNDEL, G., MILSON, I., ANDERCH, B. Factor influencing the prevalence and severity of dismenorrhea in young women. *Brit J Obstet Gynecol.* 1990. 97:588.
- 945. SUTHERLAND, G., STAPLETON, J. A., RUSSEL, M. A. H. et al. Randomized controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet.* 1992. 340:324.
- 946. SUTTON, S. R., RUSSEL, M. A. H., IVER, I. et al. Relationship between cigarette yelds, puffing patterns and smoke intake. Evidence for tar compensation? *Brit Med J.* 1982. 285:600.

947. SUTTON, S. R., RUSSEL, R. L., FEYERABEND, C. et al. Relationship between cigarette yield, puffing patterns and smoke intake: evidence for tar compensasion? *Brit Med J*. 1962. 285:600.
948. SVENSON, T. H., GRENHOF, J., ENGBERG, G. Effect of nicotine on dynamic function of brain catecholamine neurons. In *Biology of Nicotine Dependence*. Ciba Found Sympson. 152. Londres, 1990.
949. SWAN, G. E., WARD, M. M., CARMELLI, D., et al. Differencial rates of relapse in subgrups of male and female smokers. *J Clin Psychol*. 1993. 46:1041.
950. TACHMES, L., FERNANDES, R. J., SACKNER, M. et al. Hemodynamic effects of smoking cigarettes of high and low nicotine content. *Chest*. 1978. 74:243.
951. TAIOLI, E., WYNDER, E. L. Effect of the age at which begins on frequency of smoking in adulthood. *N Eng J Med*. 1991. 325:968.
952. TANG, J. L., LAW, M., WALD, N. How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking? *Brit Med J*. 1994. 308:21.
953. TAYLOR, A. L., JOHNSON, D. C., KASEMI, H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease. A position paper from de course on cardiopulmonary and critical care. *Amer Heart Association Circulation*. 1992. 861:699.
954. TAYLOR, C. B., HOUSTON-MILLER, N., KILLEN, J. D. et al. Smoking cessation after acute myocardial infarction: Effect of a nurse-managed intervention. *Arch Intern Med*. 1990. 113:118.
955. THE ASSOCIATION PRESS. Timelife of the history of nicotine and Y-1 tobacco from 1950-1998. BAT speaks out on nicotine.
956. THE COMMIT RESEARCH GROUP. Community Intervention Trial for Smoking Cessation (COMMIT). I – Cohort results from a four-year community intervention. *Amj Pub Health*. 1995. 85:183. II – Commit Changes in adult Cigarette smoking prevalence. *Am J Pub Health*. 1995. 85:193.
957. THE WORLD BANK. Curbing the epidemic governments and the economics of tobacco control. World Bank. 17/12/1999.
958. THIENES, C. H. Chronic nicotine poisoning. *Ann New York Acad Sci*. 1960. 90:239.
959. THOMAS, G. A. O., RHODES, J. Relationship between smoking, nicotine and ulcerative colitis. In Clark, Quick M et al – *Effects of nicotine in biological systems*. Basel. 1995. pg 287.
960. THOMAS, H. A question of intent: a great american battle with a deadly industry. *JAMA*. 2001. 285:1779.
961. THORLANCIUS, S., STRUEWING, J. F., HARTGE, P. et al. Population based study of risk of breast cancer in carries of BRCA2 mutation. *Lancet*. 1998. 352:1357.
962. TOBIN, M. V., LOGAN, F. A., LANGMANN, M. T. S. et al. Cigarette smoking and inflammatory bowell disease. *Gastroenterol*. 1987. 93:316.
963. TONNESEN, P., FRYD, V., HANSEN, M. et al. Two and four mg nicotine chewing gum and group counselling in smoking cessation: an open, randomized,

- controlled trial a 22 month follow-up. *Addictive Behav.* 1988. 13:17.
964. TONNESEN, P., NORREGAARD, L., MIKELSEN, et al. A double-blind trial of nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA.* 1993. 269:1268.
965. TRAGNONE, A., HANAV, C., BAZOCCHI, G. et al. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in Bologna, Italy, incidence and risk factors. *Digestion.* 1993. 54:183.
966. TRAHIR, R. C. S. Giving up cigarettes. 222 case studies. *Med J Australia.* 1967. 1:929.
967. TRANSDERMAL NICOTINE STUDY GROUP. Transdermal nicotine for smoking cessation. Six-month results from two multicenter controlled clinical trials. *JAMA.* 1991. 266:3133.
968. TRAUTH, J. A., MCCOOK, E. C., SEIDLER, J. et al. Modeling adolescent nicotine exposure: effects on cholinergic systems in rat brain regions. *Brain Res.* 2000. 873:18.
969. TRAUTH, J. A., SEIDLER, F. J., MCCOOK, E. C. et al. Adolescent nicotine exposure causes persistent up regulation of nicotine cholinergic receptor in rat brain regions. *Brain Res.* 1999. 851:9.
970. TRAUTH, J. A., SEIDLER, F. J., SLOTKIN, T. A. An animal model of adolescent nicotine exposure: effect on gene expression and macromolecular constituents in rat brain regions. *Brain Res.* 2000. 867:29.
971. TRAVEL, J. Absorption of nicotine from various sites. *Ann New York Acad Sci.* 1960. 90:13.
972. TRONDHEIM EUROPEAN WORKING PARTY. Environmental tobacco smoke and lung cancer: a evaluation of the risk. Report of a European working group. 1996.
973. TUNSTALL-PEDOE, H., WOODWARD, M., BROWN, C. A. Tea drinking, passive smoking, smoking deception and serum cotinine in the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol.* 1991. 40:1411.
974. TURCI, S. R. Fumicultura: Impacto na saúde e ambiente. *CONPREV*, 2002.
975. TURNER, D. M., ARMITAGE, A. K., BRIANT, R. H. et al. Metabolism of nicotine by the isolated perfused dog lung xenobiotics. 1975. 5:539.
976. TYNDALE, R. E., PIANEZZA, M. L., SELLERS, E. M. A common genetic defect in nicotine metabolism decreases risk for dependence and lower cigarette consumption. *Nicotine Tobacco Res.* 1999. 1(supl 1) S 63.
- 976a. TYNDALE R., SELLERS E. – Genetic variation in CYP2A6 mediated nicotine metabolism smoking behavior. *Ther. Drug Monitoring.* 2002; 24:163.
- 976b. TYNDALE R. F., SELLERS E. – Variable CYP2A6 – mediated nicotine metabolism alters behavior and risk. *Metab. Disp.* 2001; 29:548.
977. INTERNATIONAL ASSOCIATION ON RESEARCH ON CANCER (IARC). Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Tobacco smoking. IARC Scientific Publications. Nº 38-1986.
978. UNION INTERNACIONAL CONTRA EL CANCER. Tabaco y los jóvenes para

el mundo industrializado. Ginebra, 1990.

979. UNIVERSIDAD DE SAN FRANCISCO – CALIFÓRNIA USA. Study finds ethnic differences in nicotine metabolism. 30/10/2002. [www.sciencemag.com/print.version.cfm](http://www.sciencemag.com/print/version.cfm).
980. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE. Smoking and Health: a national status report. Washington, 1990.
981. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE. The health consequences of smoking. Adult use of tobacco survey. Washington, 1986.
982. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE. The health consequence of smoking. Cardiovascular disease. A report of the Surgeon General. Washington, 1983.
983. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Cardiovascular disease: a report of the Surgeon General. Washington, 1990.
984. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Helping smokers quit. A guide for the Pharmacist. Washington, 1984.
985. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Preventing tobacco use among young people: a report of the Surgeon General. Washington, USA, 1994.
986. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Reducing the health consequences of smoking. 25 years of progress. A report of the Surgeon General. Washington, 1989.
987. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Reducing tobacco use. A report of the Surgeon General. Washington, 2000.
988. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Review and evaluation of smoking cessation methods. Washington, 1978/1985.
989. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking for women. A report of the Surgeon General. Washington, 1980.
990. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking. Cancer: a report of the Surgeon General. USA, 1982.
991. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequence of involuntary smoking: a report of the Surgeon General. Washington, 1986.
992. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health benefits of smoking cessation. A report of the Surgeon General. Washington, 1990.
993. US DEPARTMENT OF HEALTH EDUCATION AND WELFARE. Smoking and Health. A report of the Surgeon General. Pub (PHS) 79-50066. USA, 1979.
994. US DEPARTMENT OF HEALTH EDUCATION AND WELFARE. Adult use of tobacco. Washington, 1976.
995. US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE. Smoking and Health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of The Public Health Service. Pub 1103. Washington, 1964.

996. US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE. Smoking and Health. A report of the Surgeon General. Washington, 1979.
997. US DEPARTMENT OF TRANSPORTATION. Health aspect of smoking in aircraft. Rockville Md. 1971.
998. US DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH AND HUMAN SERVICES. Tobacco and health. A report of the Surgeon General. Washington, 1999.
999. US DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking. Nicotine Addiction. A report of the Surgeon General. Washington, 1988.
1000. US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Respiratory health effects of passive smoking. Lung cancer and other disorders. US Dept Health Human Services. NIH Publication nº 93.3605. USA, 1993.
1001. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Executive summary: The regulations restricting the sale and distribution of cigarettes and smokeless tobacco to protect children and adolescent. Rockville. Md Food and Drug Administration. 1996.
1002. VAGLINI, F., FASCETTI, F., FORNAI, F. et al. Nicotine prevents experimental parkinsonism in rodents. Soc Neurol Sci. 1994. 20:1465.
1003. VAN VOORHIS, B. J., SYROP, C. H., HAMMIT, D. G. et al. Effects of smoking on ovulation induction for assisted reproductive techniques. Fertility Sterility. 1992. 58:981.
1004. VAN VUNAKIS, H., LANGONE, J. J., MILUNSKI, O. Nicotine and cotinine, in the amniotic fluid of mothers in the second trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1974. 120:64.
1005. WORLD BANK – World development report. N York Oxford Univ Press. 1989.
1006. VARTIANEN, E., FALLONEN, U., McALISTER, A. L. et al. Eight-year follow-up results of an adolescent smoking prevention program. The North Karelia Youth Project. ASPH. 1990. 80:78.
1007. VATTEN, L. J., KVINSLAND, S. Cigarette smoking and risk of breast cancer: a prospective study of 24.329 norwegian women. Eur J Cancer. 1990. 26:830.
1008. VERGARA, R. Drogas: o que fazer a respeito. Revista Super Interessante, São Paulo, Ed Abril, 2002. Edição 172, 40.
1009. VERONESE, M. E., McLEAN, S. Debrisoquine oxidation polymorphism in a Tasmanian population. Eur J Clin Pharmacol. 1991. 40:529.
1010. VERTES, L. Schädliche Wirkungen von rauchen auf die gestation. Zbl Gynäk. 1970. 42:693.
1011. VESSEY, M., BARON, J., DOLL, R. et al. Oral contraceptives and breast cancer: final report of an epidemiological study. Brit J Cancer. 1983. 47:455.
1012. VIGIÉ, M. e M. L' herb à Nicot. Ed Fayard, Paris.
1013. VILLABLANCA, A. C. Nicotine stimulates DNA synthesis and proliferation in vascular endothelial in vitro. J Appl Physiol. 1998. 84:2089.
1014. VINEIS, P., BARTSCH, H., CAPORASO, N. e al. Genetically based N-acetyl

transferase metabolic polymorphism and low-level environmental exposure to carcinogens. *Nature*. 1994. 369:154.

1015. VIRAG, P., BOUILLY, P., FRYDMAN. Is impotence an arterial disease? *Lancet*. 1985. II:185.
1016. VIRAG, R. Tabac et impuissance. *Tabac et Santé*. 1986. n° 64:6.
1017. VOGUES, E., Tobacco Encyclopedia. *Tobacco Journal International*. 1984. 389:90.
1018. VOLGER, G., KOSLOWSKI, L. T. Differential influence of maternal smoking on infant birth weight: gene-environment interaction and targeted intervention. *JAMA*. 2002. 287:241.
1019. WAGENKNECHT, L. E., MANOLIO, T. A., SIDNEY, S. et al. Environmental tobacco smoke exposure as determined by cotinine in black and white young adults. The CARDIA study. *Environ Res*. 1993. 63:39.
1020. WALD, N., BARON, J. Smoking and hormone related disorders. Oxford Univ Press. Oxford, 1990.
1021. WALD, N. J. Absorption de nicotine par un fumeur. La Journée Mondiale Sans Tabac de OMS. UISTMR. News Letter. Março, 1991.
1022. WALD, N. J., HOWARD, S., SMITH, P. G. et al. Association between atherosclerosis diseases and carboxyhemoglobin levels in tobacco smokers. *Brit Med J*. 1973. 1:761.
1023. WALD, N. J., IDLE, M., BOREHAM, J. et al. In haling habits awong smokers of diferent types of cigarette. *Thorax*. 1980. 35:925.
1024. WALD, N. J., IDLE, M., SMITH, P. G. Carboxyhemoglobin in smokers of filter and plain cigarettes. *Lancet*. 1977. 15/01:110.
1025. WALDRON, L. Patterns and causes of gender differences in smoking. *Soc Sci Med*. 1991. 9:989.
1026. WALDUN, H. L. Long-term effect of inhaled nicotine. 1996. 271:1135.
1027. WAL-MANNING, H. J., HAMEL, F. A. Smoking habit and psychometrie score: a community study. *NZ Med J*. 1978. 88:188.
1028. WANG, X., BARRY, Z., COLLEEN, P. et al. Maternal cigarette smoking, metabolic genepolymorphism, and infant birth weight. *JAMA*. 2002. 287:195.
1029. WANNAMETHEE, G., SHAPER, A. G. Body weight and mortality in middle aged British men. Impact of smoking. *Brit Med J*. 1989. 299:1499.
1030. WANNAMETHEE, G., SHAPER, A. G. Body weight men impact of smoking. *Brit Med J*. 1989. 299:1497.
1031. WANWIMOLRUK, S., PATAMASUCON, P., LEE, E. J. Evidence for the polymorfic oxidation of debrisroquine in the Thai population. *Brit J Clin Pharmacol*. 1990. 29:249.
1032. WARBUTON, D. M. Nicotine as a cognitive enhancer. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1992. 16:181.
1033. WARNER, K. E., SLADE, J., SWEANOR, D. T. The emerging market for long

term nicotine maintenance. JAMA. 1997. 278:1087.

1034. WEILAND, G., GEORGIA, R., LAPPA, S. et al. Kinetics of agonist – mediated transition in state of the cholinergic receptors. J Biol Chemes. 1977. 25:7648.
1035. WEINBERGER, D. R., BERMAN, K. F., DANIEL, D. G. Mesoprefrontal cortical dopaminergic activity and prefrontal hypofunction in schizophrenia. Clin Neuropharmacol. 1992. 1 (suppl 1) 68A.
1036. WEINSTEIN. B, Cigarette smoking and its finger-print on DNA. J Natl Cancer Inst. 1988. 80:4.
1037. WEITZMAN, M., GORDMAKER, S., SOBOL, A. Maternal smoking and behavior problems of children. Pediatrics, 1992. 90:342.
1038. WELL, A. J. Breast cancer, cigarette smoking and passive smoking. Am J Epidemiol. 1991. 133:208.
1039. WENMALM, A., BETING, G. Relation between tobacco use and urinary of tromboxane A2 and prortacilin metabolits in young men. Circulation, 1991. 83:1968.
1040. WEST, R., LENNOX, S. Function of cigarette smoking in relation to examination psychopharmacol. 1992. 108:456.
1041. WEST, R. J., JARVIS MJ – Effects of nicotine on finger tapping rates in non-smokers. Pharmacol Biochemestry Behav. 1986. 25:727.
1042. WHITE, A. R., RESCH, K. L., ERNST, E. A meta-analysis of acupuncture tecniques for smoking cessation. Tobacco Control. 1999. 8:393.
1043. WHITE, J. R., FROEB, H. F. Small airways dysfunction in non-smokers chronically exposed to tobacco smoke. N Eng J Med. 1980. 302:720.
1044. WHITING, P. J., LINDSTROM, J. M. Characterization of bovine and human nicotine acethylcholine receptors using monoclonal antibodies. J Neurosci. 1988. 8:3395.
1045. WHITLOK, E. P., VOGT, T. M., HOLLIS, J. E. et al. Does gender affect responses to a brief clinic-based smoking intrevention? Am J Prev Med. 1997. 13:159.
1046. WHITTEHOUSE, P. J., MARTINO, A. M., ANTUONO, P. G. et al. Nicotine acetylcholine binding in Alzheimer's disease. Brain Res. 1986. 371:148.
1047. WHITTEHOUSE, P. J., MARTINO, A. M., MARUS, K. A. et al. Reduction in acetylcholine and nicotine binding in several degenerative disease. Arch Neurol. 1988. 45:722.
1048. WHO. Refects smoking link lung cancer. Zimbabwe Independent. 23/10/1998.
1049. WIGLE, D. T., COLLISHAW, N. E., KIRKBRIDE, J. Exposure of involuntary smoke to toxic oponents of tobacco smoke. Canadian J Pub Health. 1987. 78:151.
1050. WILCOX, H. S., SCHOENBERG, J. B. Smoking and lung cancer risk as a function of cigarette tar content. Press Med. 1988. 17:263.
1051. WILSON, A. L., LANGLEY, L. K., MANLEY, J. et al. Nicotine patches Alzheimer's disease, pilot in lerning memory and safety. Pharmacol Biochem Behav. 1995.

51:509.

1052. WILSON, E. W. The effect os smoking in pregnancy on the placental co-efficient. N Zealand Med J. 1971. 74:384.
1053. WILSON, R. H., DEEDS, F. Chronic nicotine toxicity. J Indust Hyg Toxicol. 1955. 18:553.
1054. WINOKUR, M. Memo: Latin America Scientific Program. 3 novembro 1997. Bates nº 206311249. URL: www.pmdoes.com.
1055. WINTERS, H., DI FRANZA, J. Radioactivity in cigarette smoke. N Eng J Med. 1982. 306. 364.
1056. WISE, K. A., BOZARTH, M. A. A psicomotor stimulant theory of drug addiction. Psychol Rev. 1987. 94:469.
1057. WITHEY, C. H. Respiratory effects of lowering tar and nicotine levels of cigarette smoked by young male midle tar smokers. II Results of a randomised controled trial. J Epidemiol Comm Health. 1992. 46:285.
1058. WITHEY, C. H., PAPACOSTA, A. O., SWAN, A. V. et al. Respiratoty effects of lowering tar and nicotine levels of cigarettes smoked by young make middle tar smokers II. Results of a randomised controled trial. J Epidemiol Comm Health. 1992. 46:281.
1059. WOLF, P. A., DIAGNOSTINO, B., KANNEL, W. B. et al. Cigarette smoking as a factor for stroke. The Framinghan Study. JAMA. 1988. 259:1025.
1060. WONNACOTT, S. Characterization of brain nicotine receptors sites. In Nicotine Psychopharmacology: pq 226 Wonnacott S, Russel MAH, Stolerma IP. Oxford Univ Press, 1990.
1061. WONNACOTT, S. The paradox of nicotine acetylcholine receptor up regulation by nicotine. Thrends Pharmacol Sci. 1990. 11:216.
1062. ROEMER, R. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Legislative action to combat the world tobacco epidemic. Geneva, 1993.
1063. WOODWARD, A., GRUGURINOVICH, N., PHILIPRYAN, A. Breast feeding and smoking hygiene. Mayor influences on cotinine in urine of smokers infants. J Epidemiol Comm Health. 1986. 40:309.
1064. WORKING GROUP FOR THE STUDY OF TRANSDERMAL NICOTINE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Arch Int Med. 1994. 154:989.
1065. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Constituents of cigarettes from developing

countries> nicotine, tar and carbon monoxide de values for 50 brands selected by the World Health Organization. WHO/SMO. 84:4.

1066. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Gro Harlem Brundtland. Tobacco and Health: a global status report. 1999.
1067. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health aspects related to indoor air quality. WHO Regional Office for Europe. Reports and Studies. Nº 21. 1979.
1068. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International consultation on tobacco and youth. Singapura. 28-30 setembro 1999.
1069. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International statistical classification of diseases and related problems (ICD-10). Geneva, 1992.
1070. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mid-East: multinational tobacco industry activity in the middle-east: a review of internal industry document. Documento arquivado em tfi@emro.who.int.
1071. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Smoking and aircraft. Report of a WHO/IATA/ACAO Consultation. EHO/SMO/84.3 – 1983. 14-15 dez.
1072. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Smoking and its effects on health. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series 568. WHO, 1975.
1073. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Smoking control strategies in developing countries. Report of a WHO Expert committee. Tech Report. Series 695. Geneva, 1982.
1074. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Strategie de lutte antitabac dans les pays en development. Report d'un Comité Experts de l'OMS: Serie Report Techniques 695. Geneva, 1993.
1075. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical Report Series 363. Washington, 1979.
1076. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The tobacco industry documents. What they are, what they tell us, and how to search them. A practical manual. WHO-EM/TF1/005/E/G. 2002.
1077. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The world health report: making a difference. 1999.
1078. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tobacco Salud. Conselho Executivo. Informe del Director General. DOC EB 95/27. 1994.
1079. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tobacco and Health in the developing world. Brussels, 3-4 fevereiro 2003.
1080. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tobacco attribute mortality global estimative and prospective. Tobacco Alert. 1991. 1:4.
1081. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tobacco use. A public health disaster. World No Tobacco Day. 31/05/1997.
1082. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Tobacco or Health Programme. Geneva, 1999.
1083. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Women on tobacco. Geneva, 1992.

1084. WORLD HEALTH ORGANIZATION. World no-tobacco day. Tobacco Alert. 1996.
1085. WORLD HEALTH ORGANIZATION FRAMEWORK CONVENTION TOBACCO CONTROL. A mortalidade tabágica mundial em 2002 foi de 4,9 milhões, com os dados recentes provindos dos países em desenvolvimento. Genebra, Janeiro, 2003.
1086. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tobacco tax could help save millions of lives. Tobacco Alert. 1984. 2(2):1.
- 1086a. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tobacco Control Country Profiles. Ed 29. 2003.
- 1086b. WORLD HEALTH ORGANIZATION – CONVENÇÃO QUADRO DE CONTROLE DO TABACO. Dia Mundial Sem Tabaco. Tabaco e Pobreza – Um Círculo Vicioso. 31 de maio de 2004.
1087. www.agirazul.com.br/aa12/sucidios.htm. 1996.
- 1087a. XU C., GOODZ S., SELLERS E. M., et al – CYP2A6 genetic variation and potential consequences. Advanced Drug Deliver. Rev. 2002; 54:1245.
1088. YASSA, R., LAI, S., KORPASSY, A. et al. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. Biological Psychiatry. 1987. 22:67.
1089. YOSHINABA, K., RICE, C., KRENN, J. et al. Effects of nicotine on early pregnancy in the rat. Biol Reproduction. 1979. 21:294.
1090. YUDKIN, P. L. Wich smokers are helped to give up smoking using transdermal nicotine patches? Results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Brit J. Gen Practice. 1996. 46:145.
1091. YURCKLI, A. A. , ZHANG, P. The impact of clean indoor air laws and cigarette smuggling on demand for cigarettes: an empirical model. Health Econ. 2000. 9:159.
1092. ZAIN, R. B., RAZAK, I. A. Association between cigarette smoking and prevalence of oral mucosal lesions among Malaysian army personnel. Comm Den Oral Epidemiol. 1989. 17:148.
1093. ZELMAN, D. C. in. op. cit. 375.
1094. ZELMAN, D. C., in. op. cit., referência 59.
1095. ZHANG, S., DAY, I., YE, S. Nicotine induced changes in gene expression by human coronary artery endothelial cells. Atherosclerosis. 2001. 154:277.

REFERÊNCIAS. ADENDO DO CAPÍTULO 3.7

1096. BENOWITZ, N. L., GOURLAY, S. G. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Amer Coll Cardiol.* 1997. 29:1422.
1097. BRELAND, A. B., BUCHALTER, A. R., EVANS, E. et al. Evaluating acute effects of potential reduced – exposure products for smokers: clinical laboratory methodology. *Nicotine Tobacco Research.* 2002. 4(suppl 2):131.
1098. FAGERSTRÖM, K. O., HUGHES, J., CALLAS, P. W. Long-term effects of the Eclipse cigarette substitute and the nicotine inhaler in smokers not interested in quitting. *Nicotine Tobacco Research.* 2002. 4(suppl 2):141.
1099. FAGERSTRÖM, K. O., HUGHES, J. R., RASMUSSEN, T. et al. Randomised trial investigating effect of a novel nicotine delivery device (Eclipse) and a nicotine oral inhaler on smoking behavior, nicotine and carbon monoxide exposure, and motivation to quit. *Tobacco Control.* 2000. 9:327.
1100. FAIRCLOUGH, G. What's ahead for... tobacco. *Wall Street Journal.* 25/06/2001.
1101. HATSUKAMI, D. K., SLADE, J., BENOWITZ, N. L. et al. Reducing tobacco harm: research and issues. *Nicotine Tobacco Research.* 2002. 4(suppl 2):89.
1102. HEBERT, R. What's new in Nicotine and Tobacco Research. Editorial. *Nicotine Tobacco Research.* 2002. 4(suppl 2):47.
1103. KNOX, A. A swirl of the debate over new cigarette. Nicotine-free product opposed by industry, health advocates. *Philadelphia Inquirer.* 14/04/2001.
1104. PAULY, J. L., CUMMINGS, K. M., STRECK, R. J., More about safe cigarettes alternatives? Industry critics say “not yet”. *J Natl Cancer Inst.* 2000. 92:660.
1105. PIERCE, J. P. Harm reduction or harm maintenance? *Nicotine Tobacco Research.* 2002. 4(suppl 2):53.
1106. STACEY, L., STECKLEY, W., DARWIN, D. et al. Eclipse can deliver crack cocaine. *Nicotine, Tobacco Research.* 2002. 4(suppl 2):189.
1107. SHIFFMAN, S., GITCHELL, J. G., WARNER, K. E. et al. Tobacco harm reduction: conceptual structure and nomenclature for analysis and research. *Nicotine, Tobacco Research.* 2002. 4(suppl 2):113.
1108. STRATTON, K., WALLACE, S. P., BONDURANT, S. Clearing the smoke: Assessing the science base for tobacco harm reduction. National Academic Press. Washington, 2001.
1109. TEPSTRA, P. M., REININGHAUS, W., SOLANA, R. P. Evaluation of electrically heated cigarette. *Toxicologist.* 1998. 42:295.
1110. VIANA, C. Mídia e Tabaco. *COMPREV,* 2002.
1111. WARNER, K. E. Tobacco harm reduction: Promise and perils. *Nicotine Tobacco Research.* 2002. 4(suppl 2):61.
1112. WOLHL, J. Vector's Le Bow. Hopes New Brands Spur Smoking Drop. *Reuters English New Science.* 2002.