

UNIVERSIDADE BRASIL

BIOENGENHARIA

SILVANA MARIA SCOLFARO

**QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS ASMÁTICAS EXPOSTAS AO
TABAGISMO PASSIVO DOMICILIAR**

Campinas, SP

2018

S436q Scolfaro, Silvana Maria

Qualidade de vida de crianças asmáticas expostas ao tabagismo passivo domiciliar. / Silvana Maria Scolfaro . –São Paulo, SP: Universidade Brasil, 2018.

93 f. il. color.

Orientador: Professor Doutor Ricardo Henrique Marques
Dissertação de Mestrado defendida no Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia da Universidade Brasil.

1. Asma 2. Fumaça de cigarro 3. Crianças 4. Qualidade de vida I.
Título

CDD 612.8

TERMO DE APROVAÇÃO

SILVANA MARIA SCOLFARO

“QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS ASMÁTICAS EXPOSTAS AO TABAGISMO PASSIVO DOMICILIAR”

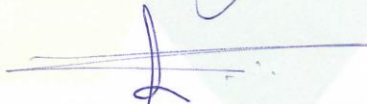
Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre no Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia** da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:



Prof.(a) Dr.(a) Ricardo Henrique Marques (presidente-orientador)



Prof.(a) Dr.(a) Alessandra Baptista (UNIVERSIDADE BRASIL)



Prof.(a) Dr.(a) Romildo Torres da Silva (UMC)

São Paulo, 30 de novembro de 2018.

Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a) Ricardo Henrique Marques



Termo de Autorização

Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respectivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: "QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS ASMÁTICAS EXPOSTAS AO TABAGISMO PASSIVO DOMICILIAR"

Autor(es):

Discente: **Silvana Maria Scolfaro**

Assinatura: Silvana M. Scolfaro

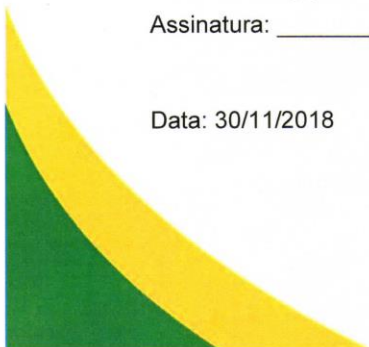
Orientador(a): Prof.(a) Dr.(a) Ricardo Henrique Marques

Assinatura: R. Marques

Coorientador(a):

Assinatura: _____

Data: 30/11/2018



Continuação da ATA PG Nº 408/2018 do aluno(a) **Silvana Maria Scolfaro**.



Prof(a). Dr(a). Alessandra Baptista (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof(a). Dr(a) Romildo Torres da Silva (UMC)

Secretária do Mestrado em Bioengenharia

Candidato (a)
Aluno(a): **Silvana Maria Scolfaro**

São Paulo, SP 30/11/2018



SILVANA MARIA SCOLFARO

**“QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS ASMÁTICAS
EXPOSTAS AO TABAGISMO DOMICILIAR”**

Dissertação submetida à Universidade
Brasil, como requisito parcial para a
Conclusão do Curso de Pós-Graduação
“strictu sensu” em Bioengenharia.

Orientador: Professor Doutor Ricardo
Henrique Marques

São Paulo

2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes que colocaram suas vidas aos meus cuidados, pois me fizeram mais estudiosa, mais humilde e mais humana.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a perseverança e paciência de meu orientador, Professor Doutor Ricardo Henrique Marques; aos meus amados pais Angelo (in memoriam) e Eunice, a eles devo o que sou; agradeço aos meus pacientes, meus professores e à minha família; aos meus amigos e parceiros de trabalho; ao meu amado marido Paulo, pelo incentivo e dedicação.

EPÍGRAFE

“Lançar luz sobre os recantos escuros
tem como resultado o alargamento da consciência”

Carl Jung

Sumário

RESUMO.....	14
ABSTRACT	15
INTRODUÇÃO.....	16
HISTÓRICO.....	16
DEFINIÇÃO.....	18
COMPONENTES TÓXICOS DO FUMO DO TABACO	21
DOENÇAS RELACIONADAS AO TABAGISMO.....	22
ASMA.....	24
FISIOPATOLOGIA DA ASMA.....	26
ASMA EM CRIANÇAS.....	28
O TABAGISMO E A ASMA.....	30
OBJETIVOS.....	32
METODOLOGIA.....	33
RESULTADOS.....	35
DISCUSSÃO.....	39
CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição das crianças em asmáticas e não asmáticas e em expostas e não expostas à fumaça de cigarro em domicílio.....	32
Gráfico 2 – Comparação do escore total do PAQLQ entre crianças asmáticas expostas e não expostas à fumaça de cigarro em domicílio.....	34
Gráfico 3 – Comparação do escore do domínio limitação das atividades físicas do PAQLQ entre crianças asmáticas expostas e não expostas à fumaça de cigarro em domicílio.....	34
Gráfico 4 – Comparação do escore do domínio sintomas do PAQLQ entre crianças asmáticas expostas e não expostas à fumaça de cigarro em domicílio.....	34
Gráfico 5 – Comparação do escore do domínio emocional do PAQLQ entre crianças asmáticas expostas e não expostas à fumaça de cigarro em domicílio.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A química do cigarro. Mostra algumas substâncias presentes no cigarro e onde elas também são encontradas.....18

Figura 2 - Gráfico de barras representando o percentual de crianças expostas à fumaça de cigarro em domicílio (asmáticas expostas 66,67%, asmáticas não expostas 33,33%, não asmáticas expostas 37,44% e não asmáticas não expostas 62,56%. *P<0,05 em relação à presença de asma e exposição à fumaça de cigarro em domicílio.....32

Figura 3 – Gráficos de barras representando a média \pm desvio-padrão do escore "total" (A) do PAQLQ-A nas crianças asmáticas expostas ($3,77\pm 1,01$) e nas crianças não expostas ($5,37\pm 0,98$) ao tabagismo passivo domiciliar; média \pm desvio-padrão do escore no domínio "limitação das atividades físicas" (B) do PAQLQ-A nas crianças asmáticas expostas ($3,88\pm 1,02$) e não expostas ($4,90\pm 1,25$); média \pm desvio-padrão do escore no domínio "sintomas" (C) do PAQLQ-A entre as crianças asmáticas expostas ($3,76\pm 1,01$) e não expostas ($5,16\pm 1,21$) ao tabagismo passivo domiciliar; média \pm desvio-padrão do escore no domínio "emocional" (D) do PAQLQ-A entre as crianças asmáticas expostas ($3,85\pm 1,22$) e não expostas ($5,43\pm 1,10$) ao tabagismo passivo domiciliar *P<0,05 em todas as comparações entre os grupos.....33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Incidência de diagnóstico de asma em crianças expostas ao tabagismo passivo domiciliar.....	32
---	----

LISTA DE SIGLAS

DCNT: Doença Crônica não Transmissível

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

CO: Monóxido de Carbono

ppm: partes por milhão

QV: Qualidade de Vida

CID-10: Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAQLQ-A: Pediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire- Adapted

INCA: Instituto Nacional do Câncer

FTA: Fumo de Tabaco Ambiental

ISAAC: *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*

OPAS: Organização Pan-Americana de saúde

RESUMO

A asma e as limitações na qualidade de vida, envolvendo desenvoltura física e emocional, vêm sendo observadas em crianças expostas em domicílio à fumaça do tabaco. O objetivo do estudo visa associar a prevalência da asma à exposição ao tabagismo passivo domiciliar e as consequências na qualidade de vida. Voluntários de 7 a 17 anos de idade responderam um questionário ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) para diagnóstico de asma em crianças e foram questionados sobre a presença de fumantes em domicílio. As classificadas como asmáticas responderam o PAQLQ-A (Pediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire- Adapted). Foram distribuídos 540 questionários e 257 foram corretamente preenchidos. Em nossa amostra a prevalência de asma foi de 21,01% pelo escore global do ISAAC. Foi observado que dentre as crianças asmáticas, 66,67% estavam expostas em domicílio à fumaça do cigarro e que nas crianças não asmáticas 62,56% não são expostas ao tabagismo passivo domiciliar. Foi observado associação entre os sintomas de asma, e o tabagismo passivo domiciliar com diferença significativa entre os mesmos através do teste de *odds ratio* em um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,001$) Na avaliação da qualidade de vida (QV) observamos que em todos os domínios do PAQLQ-A apresentaram piora significativa ($p < 0,05$) nas crianças expostas ao tabagismo passivo domiciliar quando comparadas às não expostas ao tabagismo passivo domiciliar, indicando uma piora global na qualidade de vida destas crianças. Desta forma foi possível concluir que o tabagismo além de contribuir como fator desencadeante da asma interfere de forma significativa na QV de crianças, especialmente as portadoras de asma.

Palavras-Chave: Asma. Fumaça de cigarro. Crianças. Qualidade de vida.

ABSTRACT

Asthma and the limitations it imposes on quality of life, concerning physical and emotional performance, have been observed in children exposed to tobacco smoke at home. The objective of the study is to associate the prevalence of asthma with exposure to secondhand smoke (SHS) in the home environment, and its consequences on quality of life. Volunteers from 7 to 17 years of age answered a questionnaire named ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), which is used to diagnose asthma in children; they were also questioned about the presence of smokers at home. Those classified as asthmatics answered another questionnaire, named PAQLQ-A (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire- Adapted): 540 questionnaires were distributed, and from those only 257 were thoroughly completed. In our sample, the prevalence of asthma was 21.01% according to the ISAAC global score. There was observed that among the asthmatic children, 66.67% were exposed to cigarette smoke at home, and that in non-asthmatic children, 62.56% were not exposed to secondhand smoke (SHS) at home. Furthermore, an association between asthma symptoms and secondhand smoke at home, with a significant difference between both groups through the odds ratio test in a 95% confidence interval ($p < 0.001$), was also observed. In assessing the quality of life (QL), we observed that all domains of the PAQLQ-A showed a significant worsening ($p < 0.05$) in children exposed to secondhand smoke compared to those who weren't, indicating a global worsening in the quality of life of these children. In this way it was possible to conclude that smoking not only contributes significantly as a triggering factor of asthma but also interferes in the QL of children, especially those with asthma.

Keywords: Asthma. Cigarette smoke. Children. Quality of life.

INTRODUÇÃO

1. HISTÓRICO

O consumo do tabaco é observado desde os primórdios da existência do homem, tendo sido encontrados vestígios de seu consumo há cerca de 4 mil anos antes de Cristo. Mascar as folhas, aspirar o pó, inalar a fumaça foram várias maneiras de consumo apontadas¹. O tabaco é originário das plantas *Nicotiana tabacum* e *Nicotiana rústica*, que devem o seu nome ao médico e diplomata Jean Nicot, embaixador francês em Lisboa, que estudou as propriedades da planta e lhe atribuiu vários efeitos medicinais. Também desempenhou diversas funções ao longo da história: espirituais, sociais, políticas (fonte de impostos de Napoleão) e culturais^{2,3}.

O cigarro, semelhante ao consumido na atualidade surgiu apenas no final do século XIX, porém, o seu consumo era um hábito pouco comum até o início do século XX, de tal forma, que por volta de 1880, 58% dos consumidores de tabaco utilizavam-no mascando fumo, 38% fumavam charuto ou cachimbo, 3% aspiravam o rapé e apenas 1% fumavam cigarro⁴. Após a Primeira Guerra Mundial, a indústria de tabaco explorou as idéias de liberdade, de emancipação, de poder, criando novos significados dos papéis sociais das mulheres, com o objetivo de aumentar o consumo neste segmento do mercado². Nos anos 40 (século XX), o hábito de fumar era amplamente aceito pela sociedade, sendo perfeitamente normal fumar em locais fechados. O auge do consumo de tabaco ocorreu por volta das décadas de cinquenta e sessenta do século passado, até surgirem as primeiras pesquisas ligando o tabagismo ao câncer, o que acarretou uma lentificação no incremento do consumo de cigarros, chegando, inclusive, a ocorrer declínio em alguns países na década

de setenta^{4,5}. Em 2015, estimativas apontaram que havia 933 milhões de fumantes no mundo sendo que neste mesmo ano de 2015 aproximadamente 6,4 milhões de mortes foram atribuídas ao tabagismo em todo o mundo, representando um aumento de 4,7% nas mortes atribuídas ao tabagismo desde 2005^{6,7}. Os riscos para a saúde decorrem tanto do consumo direto do tabaco como da exposição, o fumo passivo⁵.

2. DEFINIÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são a principal causa de mortalidade no mundo, estima-se que sejam responsáveis por cerca de 36 milhões de óbitos anuais, a grande maioria em países de baixa e média renda. Apesar do grande crescimento da carga de morbimortalidade por DCNT, e da grande iniquidade na sua distribuição, os estudos apontam que grande parte das mortes poderiam ser prevenidas por meio de intervenções de promoção da saúde, que modifiquem a exposição aos fatores de risco⁸. Dentre as DCNT destacam-se o tabagismo, o alcoolismo, a obesidade, a alimentação inadequada e a inatividade física^{5,8,9}.

Em 1988 o Ministério da Saúde dos Estados Unidos publicou um relatório sobre estudos que mostram a capacidade do tabaco de causar dependência e em 1992, a Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu o tabagismo no grupo dos transtornos mentais e comportamentais decorrentes do uso de substâncias psicoativas, na Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), compreendendo desde então o tabagismo além de um enfermidade, um problema de saúde pública e a partir de então, tabagismo e dependência química de tabaco, passaram a ser vistos como sinônimos. No Brasil, essa versão da CID-10 somente foi publicada em 1993^{10,12}

Possivelmente devido ao fato de o tabagismo ter sido definido como uma doença somente na década de noventa, atualmente ainda existe uma confusão sobre o que é ser fumante, já que diversas dimensões associadas ao tabagismo ainda estão sendo descobertas.

Na literatura vários são os critérios utilizados para definir fumante ou tabagista. Segundo critérios utilizados pela Organização Pan-Americana de saúde (OPAS) considera fumante o indivíduo que fumou mais de 100 cigarros, ou cinco maços de cigarros em toda a sua vida e fuma atualmente¹³. Tal critério também foi utilizado para o Inquérito Domiciliar realizado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2004¹⁴, pelo *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS) e pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)¹⁵.

Outros estudos consideram como fumantes pessoas que declaram consumir, pelo menos, um cigarro por dia (alguns destes estudos exigem que esse hábito exista por, no mínimo, um ano), independentemente se estas preenchem ou não os critérios diagnósticos da CID-10 ou do Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM-V)¹⁶⁻¹⁸.

Em uma revisão sistemática realizada por De Sá Barbosa e cols em 2014 foram descritos múltiplas definições do que é ser fumante: aquele que fumou mais de 100 cigarros na vida e o último fumo foi há menos de 30 dias; aquele que declara fumar todos os dias; aquele que fuma nove cigarros por dia; aquele que fuma diariamente 5 ou 6 cigarros há mais de 5 anos, sem pretensão de parar de fumar; aquele que fuma pelo menos sete cigarros por dia e tem uma concentração de monóxido de carbono (CO) maior ou igual a 6 partes por milhão (ppm); aquele que fuma pelo menos dez cigarros por dia e tem uma concentração de CO maior a 10 ppm; aquele que fuma há pelo menos três anos, relata o uso de 5-30 cigarros por dia e não tem a intenção de parar de fumar em 3 meses; aquele que fuma pelo menos um cigarro por semana;

aquele que fumou nos últimos 30 dias; aquele que fumou alguma vez na vida; aquele que se autodeclara fumante¹⁹.

Uma parte importante da fumaça que é liberada em função da combustão do cigarro, espalha-se pelo ambiente e, desta forma, pode ser potencialmente inalada por outras pessoas, podendo assim, serem consideradas como fumantes. Mais uma vez existem inúmeras definições para esta condição, tais como: fumo de tabaco ambiental (FTA), tabagismo passivo, fumante passivo, fumante involuntário, dentre outras²⁰. Para facilitar a compreensão, neste trabalho vamos adotar o termo tabagismo passivo.

O tabagismo passivo é provocado, em aproximadamente 85% das vezes, pela chamada corrente de fumaça lateral ou secundária, isto é, pela inalação da fumaça que é liberada diretamente pela ponta do cigarro durante a sua combustão, e aproximadamente 15% pela corrente de fumo terciária, isto é, pela fumaça que, depois de inalada, é exalada pelo fumante. A corrente secundária pode conter seis vezes mais nicotina, quatro vezes mais alcatrão, sete vezes mais monóxido de carbono, setenta e três vezes mais amônia e cinquenta vezes mais compostos cancerígenos que a corrente primária ou que a corrente terciária. Deste modo, o fumante passivo é aquele que, não sendo fumante por vontade própria, é obrigado a respirar pela via atmosférica o ar que contém o fumo do tabaco, pela gravidez e/ou pelo aleitamento materno^{21,25}.

3. COMPONENTES TÓXICOS DO FUMO DO TABACO

A reação química de combustão gera, além de calor, energia e produtos. Tem uma reação entre um hidrocarboneto e o ar, ocorre a geração de dióxido de carbono, água e outros, dependentes do tipo de combustível e do quão completa é a reação²⁶. Se a reação for completa, todo oxigênio reage com o combustível e desta forma todo carbono no combustível é oxidado para dióxido de carbono e todo hidrogênio para água, porém se a reação for incompleta, o combustível não será todo oxidado, e outros produtos, como o monóxido de carbono, restarão. Além de gases, a combustão incompleta gera partículas sólidas e líquidas que ficam suspensas no ar^{27,28}.

O ato de fumar envolve uma reação de combustão incompleta entre fumo e ar atmosférico. Cerca de 4.800 constituintes foram identificados na fumaça do cigarro, entre hidrocarbonetos, fenóis, ácidos graxos, isoprenos, ésteres e minerais inorgânicos etc, sendo cerca de 2.800 identificados somente na fumaça e não no fumo^{29,30}. Há muito mais informação sobre a parte aspirada pelo filtro pelo fumante (corrente primária) que sobre a parte emitida no ambiente (corrente secundária), apesar de como dito anteriormente, que a corrente secundária é de quatro a cinco vezes mais tóxica que a corrente primária, e que sua toxicidade aumenta com as transformações físicas e químicas que ela sofre suspensa no ar^{31,33}.

Dos milhares de compostos identificados, centenas deles são sabidamente tóxicos, como o cianeto, monóxido de carbono, butano, amônia, tolueno e o chumbo, e ao menos cerca de 70 carcinógenos foram identificados no fumo do tabaco, compostos como os PAH (*polycyclic aromatic*

hydrocarbons), BaP (*benzo[a]pyrene*), nitrosaminas específicas do tabaco, como a NNK (4- (methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone) e a NNN (N'-nitrosonornicotine) como sendo os compostos com maior potencial carcinogênico, naftilamina, aminobifenil, benzeno, cloreto de vinila, óxido de etileno, arsênico, berílio, níquel, cromo, cádmio e polônio-210^{34,41}.

A exposição pode se dar tempos após o fumo pela deposição da fumaça, pois os gases adsorvem-se nas superfícies e delas são reemitidos no ar. As partículas depositam-se nas superfícies e delas voltam à suspensão ou reagem com outros compostos. Paredes, mobília, tapetes, roupas e objetos tornam-se fontes de exposição por semanas/meses⁴².

Figura 1



Fonte: Tobacco Atlas/OMS/ How Stuff Works

4. DOENÇAS RELACIONADAS AO TABAGISMO

O tabagismo produz efeitos deletérios sobre o organismo, causando diferentes malefícios à saúde, sendo as alterações do aparelho respiratório as mais importantes. Os efeitos agudos do tabagismo passivo na saúde humana são simples: irritação ocular e do trato respiratório e aqueles relacionados ao risco de incêndio. São inúmeras as consequências e estão bem estabelecidas um grande número de doenças relacionadas ao consumo de direto e/ou indireto do tabaco, sendo considerado o principal fator de risco evitável de câncer pulmonar, gástrico, pancreático, esofágico, hepático, do cólon, renal, cervical, leucemia e outros; doenças cardiovasculares, tais como: doença coronariana, aterosclerose, doenças cerebrovasculares; doenças do aparelho respiratório, sendo as principais a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), pneumonia e asma. O seu consumo está também fortemente associado a refluxo gastresofágico, úlcera péptica gástrica e duodenal, lúpus, doença de Cronh, cataratas, aneurisma aórtico abdominal, agravamento da neuropatia diabética, osteoporose, perturbações cutâneas (envelhecimento e formação precoce de rugas, psoríase) entre outras doenças. O risco aumenta de acordo com o número de cigarros fumados, a duração do consumo e a associação de outros fatores de risco, como o colesterol elevado, a hipertensão e a obesidade^{43,48}.

5. ASMA

A asma é uma doença crônica inflamatória onde a inflamação crônica está associada à hiperresponsividade das vias aéreas que tem como consequência episódios periódicos de sibilos, dispnéia, tiragem intercostal, tosse e variável limitação de fluxo aéreo expiratório, ocorrendo de forma mais frequente à noite e início da manhã⁴⁹. Na asma, diversas células e seus elementos participam do processo fisiopatológico da doença, em particular eosinófilos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos. Além disso, também pode ser observada em alguns pacientes a produção de secreção, principalmente seguida de exacerbações em sua forma crônica e persistente^{49,50}. Existem muitos fatores genéticos e ambientais relacionados à obstrução das vias aéreas, que estão frequentemente relacionados à presença de hipersensibilidade e/ou hiperreatividade a uma variedade de estímulos desencadeada principalmente em função da exposição alergênica a antígenos provenientes de diversas fontes. A atopia à aeroalérgenos comuns é o mais forte indício de fator predisponente para o desenvolvimento da asma^{7,49,51,52}.

Entre os fatores ambientais destacam-se aqueles relacionados às baratas, ácaros, pelos de animais domésticos, pólen e a compostos químicos irritantes como perfumes, solventes orgânicos, pesticidas e metais, inalação de poluentes atmosféricos e fumaça de cigarro. Entretanto, outros fatores como a exposição ao ar frio e/ou seco, o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (por exemplo, o ácido acetilsalicílico), o exercício físico e fatores emocionais também podem desencadear ou agravar uma crise de sintomas de asma^{53,54}.

O número de casos de asma tem aumentado em praticamente todos os países do mundo, principalmente entre as crianças e em cidades com alto desenvolvimento socioeconômico, as quais frequentemente apresentam maiores níveis de poluição ambiental decorrente da emissão de poluentes provenientes de automóveis e indústrias. Esta correlação ainda não está bem estabelecida na literatura científica; uma das hipóteses aponta que em cidades mais desenvolvidas a densidade de habitantes por domicílio é maior, e a grande densidade de domicílios nestas cidades contribui para que geralmente possuam áreas pouco ventiladas, propiciando então maior contato com alérgenos^{55,57}.

6. FISIOPATOLOGIA DA ASMA

A inflamação brônquica constitui o mais importante fator fisiopatogênico da asma. É resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas^{58,61}. Está presente em pacientes com asma de início recente ou com formas leves da doença e mesmo entre os assintomáticos^{62,63}.

A resposta inflamatória tem características especiais que incluem infiltração eosinofílica, desgranulação de mastócitos, lesão intersticial das paredes das vias aéreas e ativação de linfócitos Th2, que produzem citocinas, como as interleucinas IL-4, IL-5, IL-13, entre outras, responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório. A IL-4 tem papel no aumento tanto da produção de IgE específica como da expressão de receptores de alta e baixa afinidade à IgE por muitas células inflamatórias^{64,65}.

Vários mediadores/moduladores inflamatórios são liberados pelos mastócitos brônquicos (histamina, leucotrienos, triptase e prostaglandinas), pelos macrófagos (fator de necrose tumoral – TNF α , IL-6, óxido nítrico), pelos linfócitos T (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, fator alfa de crescimento de colônia de granulócitos (GM-CSF), pelos eosinófilos (MBP, ECP, EPO, mediadores lipídicos e citocinas), pelos neutrófilos (elastase) e pelas células epiteliais (endotelina-1, mediadores lipídicos, óxido nítrico). A liberação destas diferentes substâncias durante o processo inflamatório causa lesões e alterações no epitélio, no controle neural autonômico (substância P, neurocinina A) e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da

reatividade do músculo liso da via aérea^{58,59,66}.

Esses mediadores podem ainda atingir o epitélio ciliado, causando-lhe dano e ruptura. Como consequência, células epiteliais e miofibroblastos, presentes abaixo do epitélio, proliferam e iniciam o depósito intersticial de colágeno e fibras elásticas na lâmina reticular da membrana basal, o que explica o seu aparente espessamento. Outras alterações, incluindo hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, elevação no número de células calciformes, aumento das glândulas submucosas e alteração no depósito/degradação dos componentes da matriz extracelular, são constituintes do remodelamento que interferem na arquitetura pulmonar e consequentemente na irreversibilidade das alterações morfofuncionais que podem ocorrer em alguns pacientes asmáticos⁵⁹. A frequente liberação de mediadores inflamatórios, principalmente histamina no momento em que há o contato com o alérgeno, pode levar à formação de edema perivascular e peribrônquico, recrutamento de células inflamatórias, especialmente eosinófilos, para a parede da via aérea, ocasionando modificações irreversíveis na estrutura tecidual dos pulmões, como o espessamento da membrana basal, hiperplasia e hipertrofia das células epiteliais e da camada muscular lisa peribrônquica, com produção de um fenômeno conhecido como remodelamento das vias aéreas. Outra característica importante do remodelamento pulmonar são as alterações estruturais das vias aéreas através da deposição de matriz extracelular como de fibras elásticas e colágeno^{58,59,66,67}.

7. ASMA EM CRIANÇAS

Dados da OMS indicam que as doenças respiratórias são a maior causa de atendimento em nível ambulatorial, em pronto-socorro, e o maior motivo de hospitalizações. As crianças menores de cinco anos podem apresentar, em média, seis a oito infecções respiratórias por ano, sendo estas, geralmente, infecções leves e autolimitadas⁶⁸.

A prevalência da asma infantil na América Latina varia muito (de 4% a 30%), mas está acima de 10% em praticamente todos os países^{69,71}. No Brasil, muitas crianças são acometidas por estas enfermidades respiratórias, sendo que a asma é a doença crônica de maior prevalência na infância, atingindo cerca de 10% das crianças brasileiras⁷². No ano de 2011, dados do Sistema Único de Saúde indicam registro de 160.000 hospitalizações por asma, o que colocou essa doença como a quarta causa de internações em todas as idades⁷³. O Brasil ocupa a oitava posição mundial em prevalência de asma, com estimativas para crianças e adolescentes escolares variando de menos que 10 a mais do que 20% em diversas cidades estudadas, dependendo da região e da faixa etária consideradas⁷⁴.

Nos Estados Unidos da América, a asma é a terceira causa de hospitalização em indivíduos com menos de 15 anos⁷⁵. Globalmente o diagnóstico da asma dobrou nos últimos vinte anos devido ao aumento real do número de casos e ao melhor reconhecimento da doença pela comunidade médica. Pesquisas recentes indicam vários fatores que podem contribuir para

o aumento da asma infantil. Destaca-se o aumento da sobrevivência de fetos prematuros com pulmões não totalmente desenvolvidos, o aumento do número de mulheres grávidas fumantes, condição que aumenta a probabilidade de baixo peso e afeta a capacidade pulmonar do recém-nascido (Telles Filho, 2012).

A evolução da asma pode variar de acordo com a idade de início dos sintomas e o fator etiológico^{76,77}. Geralmente entre 30 e 80% das crianças com asma apresentam o início dos sintomas ao longo dos primeiros três anos de vida^{78,79}. Embora a asma possa se manifestar já nos primeiros meses de vida, nessa fase é difícil se estabelecer um diagnóstico definitivo. Várias outras causas podem se exteriorizar por tosse e/ou sibilância recidivantes.

Estudos prospectivos com crianças em fase de lactação apresentaram relação entre o surgimento de sibilância precoce e a redução da função pulmonar, mesmo na ausência de sintomas, sugerindo que o tamanho pulmonar diminuído pode ser o responsável por alguns dos quadros de sibilância dos lactentes, os quais podem se resolver com o crescimento da criança. Assim, no início da vida, episódios de sibilância e tosse podem ocorrer ocasionalmente; contudo, em alguns lactentes esses sintomas tornam-se frequentes, e a asma se estabelece precocemente^{80,81}.

8. O TABAGISMO E A ASMA

Como já citado anteriormente, o tabagismo é certamente um fator de risco importante para diversas doenças, sendo a maior causa de morte evitável e o principal fator de risco para câncer de pulmão, que por sua vez, é o maior responsável pela mortalidade por câncer em homens e a segunda causa de morte por câncer em mulheres no Brasil⁸².

Estatísticas provenientes de estudos clínicos e dados epidemiológicos apoiam a hipótese do papel ativo do cigarro no desenvolvimento e na gravidade da asma^{83,84}. Estudos têm apresentado que a exposição prolongada à fumaça do cigarro pode ser muito mais irritativa em indivíduos asmáticos quando comparada a indivíduos não-asmáticos, provavelmente devido à amplificação do processo inflamatório^{83,84}.

O tabagismo ativo interage com o fenótipo da asma, causando sintomas alérgicos mais graves e maior declínio na função pulmonar^{85,86}. De maneira semelhante, o fumo passivo pode potencializar o déficit da função pulmonar, bem como a eficácia terapêutica, além de colaborar para uma sintomatologia exacerbada em indivíduos já sensibilizados⁸⁷.

A gravidade da asma tem forte e direta correlação com o tabagismo, e alguns estudos sugerem até um risco de aumento de incidência de asma brônquica em pessoas que fumaram por 3 anos ou mais⁸⁷. Adolescentes que começaram a fumar têm um risco potencial aumentado de desenvolver asma, embora haja pouca informação a respeito do efeito do tabagismo ativo em adolescentes já sensibilizados a algum tipo de alérgeno⁸⁷.

Todavia, apesar de extensivamente descritos, os efeitos deletérios do tabagismo sobre o sistema pulmonar ainda permanecem obscuros em uma situação de inflamação alérgica crônica preexistente nos pulmões^{88,90}.

A dimensão da complexidade da interação asma-cigarro apresenta tantos desafios como controvérsias. Alguns estudos experimentais demonstram que o cigarro contém propriedades anti-inflamatórias, agindo como um fator de inibição da infiltração eosinofílica presente no quadro asmático^{88,91,93}. Outros, por sua vez, mostram que todas as características da asma - inflamação típica com resposta predominante Th2, hiperresponsividade e remodelamento pulmonar - evoluem de maneira simultânea e concorrem para um agravamento do quadro fisiopatológico^{87,94,95}.

A despeito das divergências, a maioria das pesquisas realizadas concentrou-se na análise isolada de um dos elementos envolvidos, seja a sensibilização, o processo inflamatório, o remodelamento pulmonar e/ou a resposta brônquica exacerbada, nesta situação de dupla agressão ao sistema respiratório^{88,91,94,96,97}, havendo necessidade de estudos que avaliem mais globalmente a relação entre exposição ao cigarro e inflamação alérgica.

OBJETIVOS

O estudo tem como objetivo associar a prevalência da asma em crianças à exposição ao tabagismo passivo domiciliar e analisar a qualidade de vida das crianças asmáticas expostas ao tabagismo passivo domiciliar em comparação à crianças asmáticas não expostas ao tabagismo passivo domiciliar.

METODOLOGIA

Foram convidados a participar do estudo 540 crianças e adolescentes entre 7 e 17 anos de idade das escolas E.M. Prof. Rodolpho Mehlmann, E.E. Prof. Camilo F. de Mello e E.E. Vereador Narciso Yague Guimaraes situadas na cidade de Mogi das Cruzes (parecer número 467.492). Todos receberam uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo XX), e foram orientados para que o termo fosse assinado pelos responsáveis, bem como termo de assentimento dos menores.

Para rastrear a prevalência da asma nesta população, foi entregue a cada um dos participantes o módulo 1 do questionário escrito padrão (QE) do estudo ISAAC(98), referente a asma (Anexo XX), este módulo é composto de 8 questões. Os questionários foram distribuídos pelo pesquisador nas classes para serem respondidos pelos alunos; dúvidas sobre o questionário, eram esclarecidas pelo pesquisador no ato de seu preenchimento. Nesses encontros cuidou-se para que, em nenhum momento, fosse mencionado o termo asma. O pesquisador se referia ao estudo como “um estudo de doenças respiratórias”, conforme a orientação fornecida pelo manual do ISAAC.

Além das oito questões referentes aos sintomas e ao diagnóstico de asma, que compõem o módulo de asma do questionário foi verificada a presença de fumantes em ambiente domiciliar.

O diagnóstico de asma foi avaliado pelo escore global do ISAAC, obtido empregando-se as pontuações das questões do questionário ISAAC e utilizando uma nota de corte asmáticas (pontuação ≥ 5) e não asmáticas

(pontuação ≤ 5), para separar os “asmáticos” dos “não-asmáticos”⁹⁸. As perguntas do questionário ISAAC e as notas utilizadas para o cálculo do escore global do ISAAC foram descritas por GINA, 2015. Após agrupados como descrito anteriormente, os voluntários foram novamente separados em dois grupos: asmáticos compartilhando domicílio com fumantes e asmáticos compartilhando domicílio sem fumantes.

Apenas aos asmáticos foi aplicado o questionário, “*Pediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire- Adapted*” (PAQLQ-A)⁹⁹. O PAQLQ-A é aplicável a crianças de 7 a 17 anos e tem o objetivo de avaliar a qualidade de vida (QV) em asmáticos. Para isso, o questionário se estrutura em três domínios: sintomas (10 itens), limitação nas atividades físicas (5 itens) e função emocional (8 itens), Todos os itens do PAQLQ são respondidos da mesma forma, através uma escala Likert de 7 pontos, que varia de 1 (gravemente afetado) a 7 (não afetado). Os itens são então somados e suas médias representam os escores (total e por domínio).

A análise estatística foi realizada a partir do software Sigmaplot13 (Jandel Scientific, Corp. San Diego-CA). A normalidade dos dados foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. Os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão. Foi considerado como significativo valor de $p < 0,05$ nas comparações pelo teste *t-student* e associação pelo qui-quadrado.

Todos os procedimentos neste trabalho foram apreciados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Mogi das Cruzes (parecer número 467.492).

RESULTADOS

Foram distribuídos 540 questionários e entre os voluntários a taxa de retorno do questionário ISAAC foi de 47,59%, obtendo-se 257 questionários adequadamente preenchidos. A prevalência de asma foi de 21,01% (54 voluntários) obtida através do diagnóstico pelo escore global do ISAAC. Observamos que a maioria das crianças eram do sexo masculino, totalizando 61,11%, com idade média nos asmáticos foi de $9,61 \pm 1,73$ anos. Não observamos diferença significativa na comparação da idade ($p=0,86$) entre crianças, de ambos sexos, expostas ($9,72 \pm 1,56$ anos) e não expostas ($9,56 \pm 1,83$ anos) ao tabagismo passivo domiciliar.

Em relação ao convívio domiciliar com fumantes foi observado que as crianças asmáticas 66,67% (36 crianças) estavam expostas em domicílio a fumaça do cigarro e 33,33% (18 crianças) não estavam expostas. Observamos ainda que nas crianças não asmáticas 37,44% (76 crianças) são expostas em domicílio à fumaça do cigarro e 62,56% (127 crianças) não são expostas ao tabagismo passivo domiciliar. A prevalência da associação entre os sintomas de asma, e o tabagismo passivo domiciliar, mostraram associação significativa entre os mesmos. A razão das chances (OR) foi igual a 3,7599 com o intervalo de confiança (IC) 95% de 1,955 – 7,230 e $p < 0,001$ para associação entre asma e o tabagismo passivo domiciliar.

Foi possível observar que a exposição ao tabagismo passivo domiciliar provocou um aumento significativo na probabilidade do diagnóstico de asma pelo escore do ISSAC (Tabela 1).

Tabela 1: Incidência de diagnóstico de asma em crianças expostas ao tabagismo passivo domiciliar

Exposição ao tabagismo passivo domiciliar	Asma			Probabilidade de diagnóstico de asma
	Sim	Não	Total	
Expostas	36	76	112	0,321*
Não expostas	18	127	145	0,124
Total	54	203	257	0,211

A análise do risco relativo demonstrou forte associação (RR=2,5893 - IC95%: 1,56-4,31) entre a presença da asma e a exposição em domicílio à fumaça do cigarro (P = 0,0003) (Figura 2).

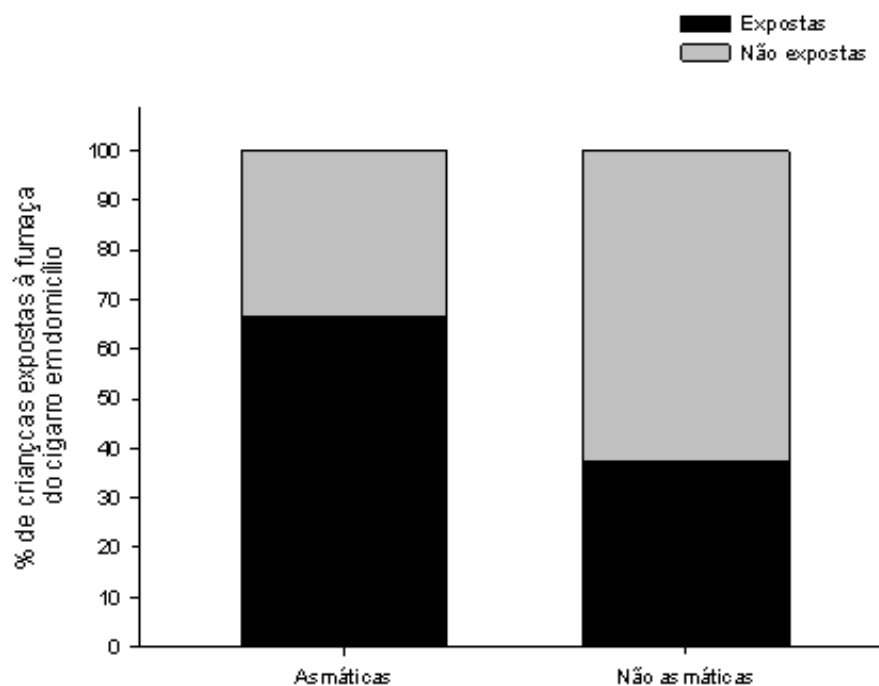


FIGURA 2

Figura 3 – Gráficos de barras representando a média \pm desvio-padrão do escore "total". Na avaliação da QV o escore "Total" do PAQLQ-A apresentou piora significativa ($p < 0,001$) entre as crianças expostas ($3,77 \pm 1,01$) e não expostas ($5,37 \pm 0,98$) ao tabagismo passivo domiciliar indicando uma piora global na qualidade de vida das crianças expostas a fumaça do cigarro em domicílio (Figura 3 A). No domínio "**limitação das atividades físicas**" o escore nas crianças expostas foi de $3,88 \pm 1,02$ sendo significativamente menor ($p = 0,002$) que o escore das crianças não expostas ($4,90 \pm 1,25$) ao tabagismo passivo domiciliar (Figura 3 B). Em relação ao domínio "sintomas" do PAQLQ-A observamos diferença significativa ($p = 0,002$) entre as crianças expostas ($3,76 \pm 1,01$) e não expostas ($5,16 \pm 1,21$) ao tabagismo passivo domiciliar (Figura 3 C). No domínio "emocional" do PAQLQ-A, o escore apresentou a maior diferença ($p = 0,002$) entre as crianças expostas ($3,85 \pm 1,22$) e não expostas ($5,43 \pm 1,10$) atingindo uma redução de 29,1% no escore entre os grupos estudados (Figura 3 D).

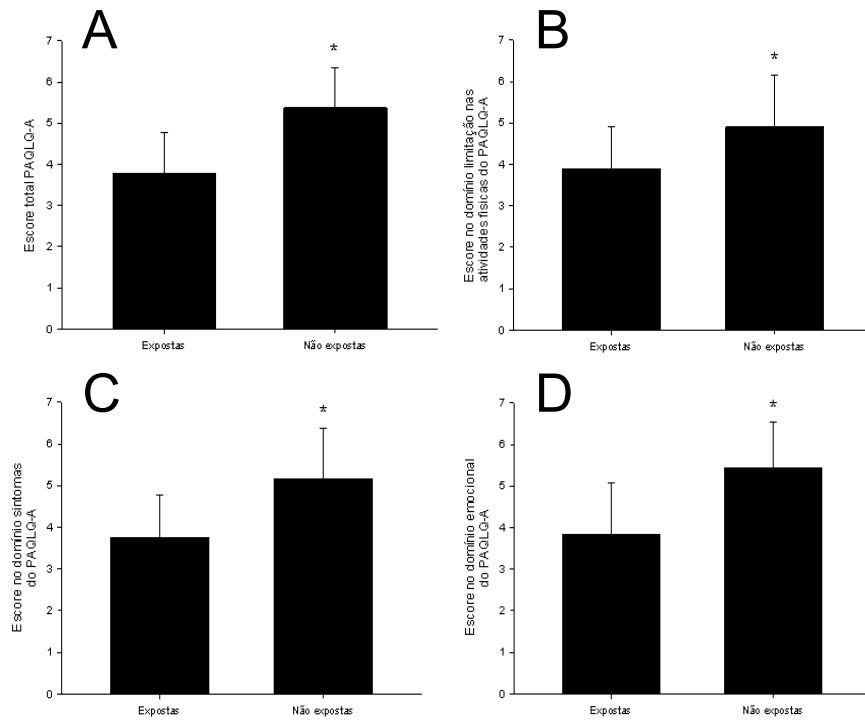


FIGURA 3

DISCUSSÃO

A asma é uma das principais doenças nas crianças, sendo certamente a principal doença respiratória crônica sendo responsável por até 30% das limitações de atividades em crianças¹. Sua importância, tanto para o indivíduo como para a sociedade, decorre do fato de ser doença potencialmente grave, cuja prevalência tem aumentado em vários países do mundo em especial nos países desenvolvidos de língua inglesa e na América Latina ².

O estudo ISAAC, demonstrou que, no Brasil, a prevalência de asma variou no período de 1995 a 2002, de 21,3% para 24,4% (ISAAC fase 1 e fase 3). Na Fase 3, a prevalência média de asma foi de 24,3% (oscilando de 16,5 a 31,2%) para crianças e de 19,0% (oscilando de 11,8 a 30,5%) para adolescentes, sem relação com o nível socioeconômico³. Barreto e colaboradores, em 2014, publicaram um estudo objetivando descrever as prevalências de asma no Brasil, regiões e capitais, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE). Os resultados apontaram para a alta prevalência de sintomas de asma (23,2%) e de relato de diagnóstico de asma no passado (12,4%) em escolares de 13 a 15 anos de idade⁴.

Nossos resultados apresentaram uma prevalência de asma de 21,01% (54 voluntários) obtida através do diagnóstico pelo escore global do ISAAC demonstrando que nossa amostra apresenta similaridade com outros dados epidemiológicos realizados no Brasil.

A OMS alerta para o fato de metade das crianças de todo o mundo estarem involuntariamente expostas ao tabagismo passivo. No Brasil, o número estimado é de 15 milhões de crianças fumantes passivas⁴.

Como as crianças passam a maior parte do tempo em ambientes fechados, a exposição ao FTA ocorre, sobretudo, em casa, em locais onde se prestam cuidados, em casa de familiares e dentro de automóveis⁵. Quanto maior o número de pessoas fumantes na casa e quanto maior o número de cigarros fumados por essas pessoas, maior o risco de a criança adquirir uma doença respiratória e infecções agudas, além de sofrer agravos, se já apresentar alguma⁵.

Embora existam métodos mais acurados para aferir a exposição passiva ao tabaco, utilizou-se o questionário, por não ser invasivo, de baixo custo e de fácil execução^{6,7}. Trabalhos realizados comparando valores da excreção urinária de cotinina (metabolito predominante da nicotina) com dados de questionário sobre o hábito de fumar dos pais mostraram-se fortemente correlacionados^{8,9}.

Em nosso trabalho, o convívio domiciliar com fumantes foi observado em 66,67% das crianças asmáticas e apenas 33,33% das crianças asmáticas não estavam expostas. Observamos ainda que nas crianças não asmáticas 37,44% são expostas em domicílio à fumaça do cigarro e 62,56% não são expostas ao tabagismo passivo domiciliar e a partir destes dados foi possível observar em nossa amostra uma associação positiva entre asma e o tabagismo passivo domiciliar.

Estudos mostraram que pacientes com asma apresentam baixa QV autorrelatada^{10,12}. Mesmo sendo pior naqueles com asma grave, os relatos de baixa QV na asma moderada são consideráveis¹³. Qualquer que seja a gravidade da asma, há redução nos domínios físico, psicológico e social da avaliação da QV em geral, com a maioria dos asmáticos apresentando restrições em sua vida e pior status de saúde, comparados a indivíduos sem asma¹⁴.

Em nossos dados foi possível observar um deterioramento significativo da QV tanto no escore “Total” bem como em cada um dos domínios “limitação das atividades físicas”, “sintomas e “emocional” do PAQLQ quando comparamos crianças expostas e não expostas ao tabagismo passivo domiciliar.

Em nossos dados foi possível observar um deterioramento significativo da QV tanto no escore “Total” bem como em cada um dos domínios “limitação das atividades físicas”, “sintomas e “emocional” do PAQLQ quando comparamos crianças expostas e não expostas ao tabagismo passivo domiciliar. Apesar de todos os esforços realizados para a redução do número de fumantes no Brasil e no mundo através de campanhas de conscientização, estudos mostram que muitos fumantes ainda desconhecem o conceito de tabagismo passivo e que mesmo fumando em domicílio não acreditam que seus filhos sejam fumantes passivos¹⁵.

Desta forma é fundamental que os pais saibam de todos os males que o tabagismo passivo causa aos seus filhos, mas é preciso, principalmente, que se busquem maneiras de auxiliar o fumante na difícil tarefa de deixar o seu vício ou de, pelo menos, diminuí-lo.

CONCLUSÃO

Neste trabalho, verificou-se a respeito da exposição de crianças asmáticas à fumaça do cigarro e suas consequências na qualidade de vida. Observou-se que estas crianças tendem a ter mais danos à saúde e agravos à asma do que as não expostas.

A prevalência da associação entre os sintomas de asma, e o tabagismo passivo domiciliar, mostraram associação significativa entre os mesmos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Routh HB, Bhowmik KR, Parish JL, Parish LC. Historical aspects of tobacco use and smoking. *Clinics in dermatology*. 1998;16(5):539-44.
2. Fraga S, Sousa S, Santos AC, Mello M, Lunet N, Padrão P, et al. Tabagismo em Portugal. *Arquivos de medicina*. 2005;19(5-6):207-29.
3. Merlin MD. Archaeological evidence for the tradition of psychoactive plant use in the old world. *Economic Botany*. 2003;57(3):295-323.
4. Martin EC, Cataldo Neto A, Chatkin JM. O tabagismo e a formação médica. 2003.
5. OMS. Report on the Global tobacco epidemic, 2013. Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship.: Organização Mundial de Saúde; 2013.
6. Collaborators GBDT. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-906.
7. Collaborators GBDRF, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287-323.

8. OMS. Global status report on noncommunicable diseases Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2014.
9. OMS. Reverting chronic diseases: a vital investment. . Organização Mundial de Saúde; 2005.
10. Slade J. Nicotine Delivery Devices. In: Orleans CT, Slade J, editors. Nicotine Addiction: Principles and Management. New York: Oxford University Press; 1993.
11. OMS. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Organização Mundial de Saúde; 1992.
12. General OotS. The Health Consequences of Smoking. Nicotine Addiction. In: Department of Health and Human Services. Public Health Service CfDC, Centers for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, editor. Rockville Maryland USA1988.
13. OPAS. Organización Panamericana de la Salud, Guías para el Control y Monitoreo de la Epidemia Tabáquica. Organización Panamericana de la Salud; 2001.
14. INCA. Inquérito domiciliar sobre comportamento de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Instituto Nacional do Câncer; 2004.
15. CDC. National Health and Nutrition Examination Survey. Center for Disease Control; 2007.

16. Sweeting H, West P. Social class and smoking at age 15: the effect of different definitions of smoking. *Addiction*. 2001;96(9):1357-9.
17. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction*. 1991;86(9):1119-27.
18. Rondina RC, Gorayeb R, Botelho C, Silva AMCd. A relação entre tabagismo e características sociodemográficas em universitários. *Psicologia, Saúde & Doenças*. 2005;6:35-45.
19. de Sá Barbosa A, de Sá Barbosa L, Rodrigues L, Loureto de Oliveira K, de Lima Argimon II. Múltiplas definições de ser fumante e diagnóstico de tabagismo: uma revisão sistemática. *Aletheia*. 2014;45:190-201.
20. Öberg M, Jaakkola MS, Prüss-Üstün A, Peruga A, Woodward A. Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke. Geneva, Switzerland: Organização Mundial de Saúde; 2010.
21. OMS. International consultation on environmental tobacco smoke (ETS) and child health. Organização Mundial de Saúde; 1999.
22. Vierikko T, Jarvenpää R, Uitti J, Virtema P, Oksa P, Jaakkola MS, et al. The effects of secondhand smoke exposure on HRCT findings among asbestos-exposed workers. *Respiratory medicine*. 2008;102(5):658-64.
23. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Impact of smoke-free workplace legislation on exposures and health: possibilities for prevention. *Eur Respir J*. 2006;28(2):397-408.

24. General OotS. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. In: Department of Health and Human Services CfDCaP, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, editor. Atlanta GA, US2006.
25. OMS. Tobacco smoke and involuntary smoking in:

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Organização Mundial de Saúde; 2004.
26. BAUKAL CE. Industrial combustion pollution and control. New York: Marcel Dekker; 2004. 904 p.
27. CARVALHO J, MCQUAY M. Princípios de combustão aplicada. Florianópolis: Editora da Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC; 2007. 176 p.
28. Kulkarni P, Baron P, Willeke K. Aerosol measurement: principles, techniques, and applications. New York: Wiley; 2011. 904 p.
29. Silva CAR. Composição química da fumaça do cigarro. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2004;30(Suppl 2):8-10.
30. Baker R. Smoke generation inside a burning cigarette: modifying combustion to develop cigarettes that may be less hazardous to health. *Progress in Energy and Combustion Science*. 2006;32:373-85.

31. Bahl V, Shim HJ, Jacob P, 3rd, Dias K, Schick SF, Talbot P. Thirdhand smoke: Chemical dynamics, cytotoxicity, and genotoxicity in outdoor and indoor environments. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*. 2016;32:220-31.
32. Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tobacco control*. 2005;14(6):396-404.
33. Schick SF, Glantz SA. Sidestream cigarette smoke toxicity increases with aging and exposure duration. *Tobacco control*. 2006;15(6):424-9.
34. Tonini G, D'Onofrio L, Dell'Aquila E, Pezzuto A. New molecular insights in tobacco-induced lung cancer. *Future oncology*. 2013;9(5):649-55.
35. Leon ME, Peruga A, McNeill A, Kralikova E, Guha N, Minozzi S, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer. *Cancer epidemiology*. 2015;39 Suppl 1:S20-33.
36. Hecht SS, Szabo E. Fifty years of tobacco carcinogenesis research: from mechanisms to early detection and prevention of lung cancer. *Cancer prevention research*. 2014;7(1):1-8.
37. Gibbons DL, Byers LA, Kurie JM. Smoking, p53 mutation, and lung cancer. *Molecular cancer research : MCR*. 2014;12(1):3-13.
38. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature reviews Cancer*. 2003;3(10):733-44.

39. Clancy L. Reducing lung cancer and other tobacco-related cancers in Europe: smoking cessation is the key. *The oncologist*. 2014;19(1):16-20.
40. Okamoto T, Suzuki Y, Fujishita T, Kitahara H, Shimamatsu S, Kohno M, et al. The prognostic impact of the amount of tobacco smoking in non-small cell lung cancer--differences between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Lung cancer*. 2014;85(2):125-30.
41. Lofroth G. Environmental tobacco smoke: overview of chemical composition and genotoxic components. *Mutation research*. 1989;222(2):73-80.
42. Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, Bernert JT, Song S, Novianti N, et al. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tobacco control*. 2004;13(1):29-37.
43. OMS. World no tobacco day 2006: Tobacco deadly in any form or disguise. *Organização Mundial de Saúde*; 2006.
44. OMS. Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008 – The MPOWER package. *Genava: Organização Mundial de Saúde*; 2008.
45. SERVICES USDOHAH. The Health Consequences of Smoking: a Report of the Surgeon General. In: Department of Health and Human Services CfDCaPC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, editor. Atlanta: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; 2004.

46. SERVICES USDOHAH. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: a Report of the Surgeon General. In: Department of Health and Human Services CfDCaPC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, editor. Atlanta: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; 2010.
47. OMS. Warning about the dangers of tobacco. Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2011.
48. Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. British medical bulletin. 1996;52(1):22-34.
49. GINA. Global Initiative for Asthma - Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). 2018.
50. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy. 2004;59(5):469-78.
51. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;159(2):403-10.
52. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. Lancet. 2008;372(9643):1100-6.

53. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;105(1 Pt 1):9-19.
54. Veremchuk LV, Tsarouhas K, Vitkina TI, Mineeva EE, Gvozdenko TA, Antonyuk MV, et al. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory. *Environmental pollution*. 2018;235:489-96.
55. Tse K, Horner AA. Allergen tolerance versus the allergic march: the hygiene hypothesis revisited. *Current allergy and asthma reports*. 2008;8(6):475-83.
56. Duran-Tauleria E, Rona RJ. Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. *Thorax*. 1999;54(6):476-81.
57. King MD, Rennie AR, Thompson KC, Fisher FN, Dong CC, Thomas RK, et al. Oxidation of oleic acid at the air-water interface and its potential effects on cloud critical supersaturations. *Physical chemistry chemical physics : PCCP*. 2009;11(35):7699-707.
58. Bergeron C, Boulet LP. Structural changes in airway diseases: characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation. *Chest*. 2006;129(4):1068-87.
59. Kumar RK. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy? *Pharmacology & therapeutics*. 2001;91(2):93-104.

60. Barnes PJ. Molecular mechanisms of glucocorticoid action in asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 1997;10(1):3-19.
61. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. *The American review of respiratory disease*. 1990;142(4):863-71.
62. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(1):9-16.
63. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(2):403-9.
64. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsiopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *The New England journal of medicine*. 1992;326(5):298-304.
65. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *The New England journal of medicine*. 1990;323(15):1033-9.
66. Holgate ST. Inflammatory and structural changes in the airways of patients with asthma. *Respiratory medicine*. 2000;94 Suppl D:S3-6.

67. Dolhnikoff M, da Silva LF, de Araujo BB, Gomes HA, Fernezlian S, Mulder A, et al. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(5):1090-7, 7 e1.
68. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatric infectious disease*. 1986;5(2):247-52.
69. Sole D, Rosario Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *Jornal de pediatria*. 2015;91(1):30-5.
70. Mancilla-Hernández EM, González-Solórzano EV, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH. Prevalence of asthma and its symptoms in schoolchildren from Cuernavaca, Morelos, Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(4):351-7.
71. Kuschnir FC, Gurgel RQ, Sole D, Costa E, Felix MM, de Oliveira CL, et al. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1:13s.
72. Dariz LE, Rech V. Asma na infância. *Revista Médica Hospital São Vicente de Paulo*. 2013;38(1):20-4.
73. TISIOLOGIA SBDPE. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012;38(1):S1-S46.

74. SAÚDE MRD. CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA - DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS. In: Saúde SdAoa, editor. Brasília, DF.: Secretaria de Atenção à Saúde; 2010. p. 8-11.
75. Murdock KK, Robinson EM, Adams SK, Berz J, Rollock MJ. Family-school connections and internalizing problems among children living with asthma in urban, low-income neighborhoods. *Journal of child health care : for professionals working with children in the hospital and community.* 2009;13(3):275-94.
76. Barnes PJ. Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1996;98(5 Pt 2):S73-81; discussion S-3.
77. Holgate ST. The immunopharmacology of mild asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1996;98(5 Pt 2):S7-16; discussion S33-40.
78. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood--a birth cohort study. *Archives of disease in childhood.* 1991;66(9):1050-3.
79. Schuhl JF, Alves da Silva I, Toletti M, Telaine A, Prudente I, Holgado D. The prevalence of asthma in schoolchildren in Montevideo (Uruguay). *Allergologia et immunopathologia.* 1989;17(1):15-9.
80. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. The New England journal of medicine.* 1995;332(3):133-8.

81. Camelo-Nunes IC, Solé D, Naspitz CK. Fatores de risco e evolução clínica da asma em crianças. *The Journal of pediatrics*. 1997;73(1):151-60.
82. INCA. Instituto Nacional do Câncer MdSdB. Estimativas de morte por câncer. 2003.
83. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004;24(5):822-33.
84. Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, Nel AE, Rogers CA. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environmental health perspectives*. 2006;114(4):627-33.
85. Thomson NC, Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2005;5(1):57-63.
86. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(8):783-90.
87. Moerloose KB, Pauwels RA, Joos GF. Short-term cigarette smoke exposure enhances allergic airway inflammation in mice. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(2):168-72.
88. Trimble NJ, Botelho FM, Bauer CM, Fattouh R, Stampfli MR. Adjuvant and anti-inflammatory properties of cigarette smoke in murine allergic airway

inflammation. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2009;40(1):38-46.

89. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J. 2000;15(3):470-7.

90. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;171(2):109-14.

91. Nouri-Shirazi M, Guinet E. A possible mechanism linking cigarette smoke to higher incidence of respiratory infection and asthma. Immunology letters. 2006;103(2):167-76.

92. Nouri-Shirazi M, Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. Immunology. 2003;109(3):365-73.

93. Melgert BN, Postma DS, Geerlings M, Luinge MA, Klok PA, van der Strate BW, et al. Short-term smoke exposure attenuates ovalbumin-induced airway inflammation in allergic mice. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2004;30(6):880-5.

94. Min MG, Song DJ, Miller M, Cho JY, McElwain S, Ferguson P, et al. Coexposure to environmental tobacco smoke increases levels of allergen-

induced airway remodeling in mice. *Journal of immunology*. 2007;178(8):5321-8.

95. Moerloose KB, Robays LJ, Maes T, Brusselle GG, Tournoy KG, Joos GF. Cigarette smoke exposure facilitates allergic sensitization in mice. *Respiratory research*. 2006;7:49.

96. Seymour BW, Pinkerton KE, Friebertshauer KE, Coffman RL, Gershwin LJ. Second-hand smoke is an adjuvant for T helper-2 responses in a murine model of allergy. *Journal of immunology*. 1997;159(12):6169-75.

97. Althuis MD, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 1999;36(3):257-64.

98. Sole D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 1998;8(6):376-82.

99. La Scala CS, Naspitz CK, Sole D. [Adaptation and validation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in Brazilian asthmatic children and adolescents]. *Jornal de pediatria*. 2005;81(1):54-60.