

## TABAGISMO E DOENÇAS DO APARELHO CIRCULATORIO

AARÃO BURLAMAQUI BENCHIMOL \*, CLAUDIO BUARQUE BENCHIMOL \*\*, EDSON A. SAAD \*\*\*

Não obstante o acentuado declínio da mortalidade por doença cardiovascular em vários países, nos últimos 15 anos (Levy 1984)<sup>1</sup>, a doença coronária aterosclerótica continua a ser o maior problema de saúde das sociedades industrializadas.

Com a identificação dos fatores de risco predisponentes, a responsabilidade de evitar a doença aterosclerótica passou a ser um esforço pessoal, requerendo uma alteração nos hábitos de vida, enfim, um novo estilo de vida.

Os fatores de risco mais firmemente estabelecidos para a doença coronária são a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial e o hábito do fumo. Acrescentem-se a esses o diabetes, o sedentarismo, a obesidade e a personalidade tipo A, os quais também contribuem para o processo aterosclerótico. No estudo prospectivo de Framingham, que se prolongou por vinte anos<sup>2</sup>, o fumo ocupa o segundo lugar, logo abaixo da hipertensão arterial, como fator de risco tanto de morbidade como de mortalidade cardiovascular, em homens com idades de 45 a 74 anos.

No entanto, nem todos os médicos estão convencidos da veracidade das doutrinas sobre os fatores de riscos. Nesta apresentação, pretendemos mostrar as evidências da associação do fumo com a doença aterosclerótica, bem como as críticas às mesmas, no sentido de estabelecer o verdadeiro papel do fumo na aterogênese.

A participação do tabagismo como fator de risco predisponente ou agravante da doença cardiovascular aterosclerótica ganha, em verdade, a cada dia, maiores argumentos, através de numerosos estudos de grande envergadura, sejam clínico-patológicos e experimentais<sup>4,6</sup>, sejam principalmente epidemiológicos<sup>7</sup>.

### Magnitude do Problema

A associação do cigarro com a doença coronária já foi assinalada há cerca de 50 anos. Assim é que White<sup>3</sup>, em 1935, apresentou 21 casos de infarto do miocárdio em homens de menos de 40 anos de idade, todos eles fumantes, sugerindo uma provável associação do hábito de fumar com a doença coronária.

Pearl<sup>9</sup>, em 1938, assinalou que os fumantes morriam em idade mais precoce do que os não-fumantes.

A despeito desses fatos, e principalmente do acúmulo maciço de dados, em especial epidemiológicos, disponíveis nos dias atuais, evidenciando os múltiplos riscos do hábito de fumar, cerca de 40% da população adulta ainda fuma, abrangendo quase 60 milhões de cidadãos americanos<sup>10</sup>. Além disso, um número crescente de adolescentes e mulheres continua a adquirir o hábito de fumar.

Tem sido estimado que o fumo é responsável por 30% das 565.000 mortes anuais por doença coronária<sup>11</sup>, e que o custo dos cuidados de saúde para os viciados em fumo atingem 16 bilhões de dólares, com um prejuízo para a economia da nação americana em torno de 37 bilhões de dólares anualmente<sup>10</sup>.

Embora o “risco relativo” do cigarro seja maior para o câncer do pulmão, o “risco absoluto” é maior para a doença coronária, pois as mortes coronárias relacionadas ao fumo chegam a 250.000 por ano nos EE.UU, comparadas com as 70.000 dependentes do câncer do pulmão.

### Riscos Cardiovasculares do Fumo

Os fumantes, de maneira geral, apresentam um índice de mortalidade 2 vezes maior do que os não fumantes em grande parte das sociedades desenvolvidas, especificamente nos Estados Unidos, Canadá, Inglaterra e Suécia<sup>5</sup>; entretanto, essa associação não é definitiva nos estudos relatados na Finlândia, Holanda, Itália, Japão e outros<sup>12</sup>.

O estudo de Framingham é bastante representativo das evidências epidemiológicas prospectivas da associação entre o fumo e a morbidade e mortalidade cardiovascular em geral. A revisão desses estudos, que se prolongaram por 20 anos<sup>2</sup>, demonstra (tab. I) que o hábito de fumar mais de 20 cigarros por dia quase dobra a mortalidade cardiovascular e a mortalidade global de pacientes abaixo dos 65 anos, sendo maior do que o dobro para a doença coronária.

A morte súbita está também fortemente relacionada ao hábito de fumar, conforme se vê nessa tabela: é quase 3 vezes mais elevada nos fumantes de mais

Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

\* Membro Titular da Academia Nacional de Medicina. Fellow do American College of Cardiology

\*\* Mestrado e Doutorado em Cardiologia (UFRJ)- Professor Adjunto do Departamento de Medicina do HUPE (UFRJ)

\*\*\* Professor-Titular de Cardiologia da UFRJ e da UFF. Fellow do American College of Cardiology.

de 20 cigarros por dia, do que nos não-fumantes. Os eventos coronários ocorrem mais comumente em fumantes do que em não-fumantes e, nos primeiros, são mais propensos a terminarem por morte súbita. Todos esses eventos aumentam progressivamente com o número de cigarros inalados.

Na tabela II, vemos que nos pacientes acima de 65 anos não existem evidências substanciais de aumento de risco para a morbidade cardiovascular em ambos os sexos. Nos homens, entretanto, uma associação significativa entre mortalidade cardiovascular e global com o fumo ocorre mesmo após os 65 anos. De outra parte, nas mulheres não se demonstrou correlação significativa; é possível que isso se deva a que a maioria das mulheres idosas não inala a fumaça.

**TABELA I - Risco de mortalidade de acordo com o hábito do fumo (homens 45 a 74 anos), Framinham Study, 20 anos.**

Cigarros por dia	Mortalidade cardiovascular		Mortalidade por doença coronária	Mortalidade global
	Mortalidade	Morte súbita		
Nenhum	7,0	1,3	2,4	1,2
< 20	8,4	1,7	3,1	14,8
20	10,2	2,3	4,0	18,2
> 20	12,4	3,1	5,2	22,4
Risco (> 20/nenhum)	1,77	2,38	2,17	1,87

Apud Kanell, W. B. Am. Heart J. 101: 320, 1981.

**TABELA II - Morbidade e mortalidade cardiovascular e mortalidade global segundo hábito de fumo - Homens e mulheres 65-74 anos. Framingham Study - 20 anos**

Cigarros por dia	Morbidade Cardiovascular		Mortalidade Cardiovascular		Mortalidade Global	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
	Nenhum	29,8	22,3	13,3	10,6	27,7
< 20	39	24,8	22,8	13,9	29,6	20,6
20	27,6	38,8	17,1	20,7	29,1	29,6
> 20	22,6	20,4	31,4	8,1	62,8	16,1

Apud Kanell, W. B. Am. Heart J. 101:320, 1981.

**Morbidade Cardiovascular**

As incidências de doença cardiovascular aterosclerótica, em geral, e de cada uma de suas principais exteriorizações clínicas se correlacionam positivamente com o hábito de fumar, conforme se verifica na tabela III.

**TABELA III - Risco de morbidade cardiovascular segundo hábito do fumo - 45-74, Framingham Study, 20 anos**

Cigarros por dia	Incidência anuam por 1000				
	Doença coronária	AVC	Aterosclerose obl. periférica	ICC	Doença cardiovascular
Nenhum	12,5	2,7	2,2	3,3	15,8
< 20	14,7	3,2	3,2	3,7	18,9
20	17,2	4,0	4,6	4,0	22,7
>20	20,1	4,8	6,5	4,4	27,2
Risco (> 20/nenhum)	1,6	1,8	3,0	1,3	1,7

Apud Kanell, W. B. Heart J. 101: 322, 1981

**TABELA IV - Risco das manifestações de doença coronária segundo o hábito de fumo - Homens 45-74 anos - Framingham Study -20 anos.**

Cigarros por dia	Incidência média anual por 1000				
	Cardiopatia isquêmica	Episódios Coronarianos	Infarto do miocárdio	Angina instável	Angina estável
Nenhum	12,6	7,8	5,6	1,1	4,7
< 20	14,7	9,8	6,8	1,2	4,8
20	17,2	12,3	8,3	1,4	4,8
> 20	20,1	15,4	10,1	1,6	4,8
Risco (> 20/nenhum)	1,59	1,97	1,80	1,45	1,02

Apud Kannel, W. B. Amer. Heart J. 101: 322, 1981

Em homens de 45 a 74 anos, essa correlação é mais intensa para a aterosclerose obliterante periférica, menos intensa para os acidentes vasculares cerebrais (AVC), e menos ainda para a insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Na doença coronária, essa correlação também é particularmente elevada.

Como vemos na tabela IV, os fumantes apresentam incidência 2 vezes maior de infarto do miocárdio do que os não fumantes. Isso é particularmente verdade para as pessoas mais jovens, havendo evidências de que o fumo precipita o infarto, agudo do miocárdio em pacientes com menor idade e também com graus menos intensos de doença arterial coronária<sup>13</sup>. Tais pacientes são também mais predispostos à morte súbita<sup>14</sup>.

A angina instável, nela incluindo se a chamada angina vasoespástica, sofre entretanto certa influência do fumo, pelos seus possíveis efeitos sobre o tonus vasomotor coronário<sup>17</sup> seja ao nível das lesões obstrutivas, seja na rede arteriolar distal<sup>18</sup>. Há evidências também de que o fumo possa exercer ação vasoconstritora em artérias coronárias normais<sup>17</sup>.

### **Influência da Idade**

O impacto do fumo sobre o aparelho cardiovascular diminui com o aumento da idade, o que se torna aparente pelo exame das coeficientes de regressão da incidência de doença cardiovascular em relação ao número de cigarros fumados por dia<sup>2</sup>. O grande efeito do fumo é mais aparente nos grupos etários com incidência menor de doença cardiovascular, a associação decrescendo à medida que a idade aumenta.

Esta diminuição do efeito do fumo com a idade pode resultar de um nítido aumento do impacto de outros fatores de risco, como a hipertensão arterial e a própria idade, tornando o efeito relativo do cigarro menos pronunciado. É possível também que as pessoas particularmente suscetíveis aos efeitos adversos do fumo já tenham sido removidas da população em risco, por morte súbita ou infarto do miocárdio em idades mais precoces, deixando assim uma amostragem de pessoas menos suscetíveis.

Assim, se o paciente sobreviver até os 65 anos como fumante, parece que ele poderá continuar a fumar impunemente em relação às crises coronárias e à morte súbita. No entanto, eles continuarão a ter incidência aumentada de bronquite, enfisema, câncer de pulmão e redução da expectativa de vida.

### **Influência do Sexo**

A influência do sexo parece ser menos acentuada em mulheres do que em homens<sup>2</sup>. Essa influência parece ser mais pronunciada para a morbidade do que para a mortalidade cardiovascular.

Em relação às várias manifestações da doença aterosclerótica, é digno de nota que a influência do cigarro na mulher é mais evidente para a doença vascular periférica oclusiva e menos evidente para a doença coronária. Curiosamente, para a insuficiência cardíaca, o impacto do cigarro é aparente apenas nas mulheres. Para os acidentes vasculares cerebrais, o efeito do cigarro é aparente apenas em homens e restrito àqueles com menos de 65 anos de idade. Sendo a prevalência do tabagismo e o seu impacto menos intensos nas mulheres, apenas 3% dos acidentes cardiovasculares têm sido atribuídos ao fumo no sexo feminino, comparados com 20% nos homens<sup>2</sup>.

Outros estudos, porém, têm demonstrado consistentemente que mulheres cujos hábitos de fumar são similares aos dos homens, têm um risco similarmente aumentado de mortalidade e morbidade por doença coronária, comparado com os das não-fumantes<sup>19,20</sup>.

### **Fumo e pílulas anticoncepcionais**

Mulheres fumantes e em uso de contraceptivos orais contendo estrogênio têm um risco muito aumentado para doenças cardiovasculares<sup>21</sup>, sendo esse risco 10 vezes maior para a mortalidade por doença coronária, quando comparado com o de mulheres que não

fumam nem usam contraceptivos orais<sup>22</sup>. O risco de mortalidade com o uso de anticoncepcionais é particularmente elevado acima dos 35 anos de idade e com o uso das pílulas por períodos muito prolongados; sua associação com o fumo aumenta a mortalidade de 7 a 14 vezes. As mulheres fumantes apresentam também risco aumentado para doença tromboembólica.

### **Número de cigarros x mortalidade coronária**

Embora existam divergências quanto à relação do número de cigarros inalados com a mortalidade por doença coronária<sup>23</sup>, todos os estudos com dados suficientes evidenciam maiores índices de mortalidade com o número crescente de cigarros. Pelo menos 4 estudos mostraram uma relação exponencial entre o número de cigarros fumados e a mortalidade por doença coronária<sup>2</sup>. As pequenas diferenças observadas nas curvas dose-resposta desses estudos podem ser devidas mais a estimativas imprecisas do hábito de fumar do que a verdadeiras variações.

### **Cessaçã do fumo e risco cardiovascular**

Os estudos epidemiológicos prospectivos não apenas revelaram o aumento da incidência da mortalidade por doença coronária com o número crescente de cigarros fumados, mas também que os pacientes que abandonaram o fumo tiveram reduzida a taxa de mortalidade em relação aos que continuaram a fumar<sup>24,25</sup>.

Um aspecto ainda não resolvido é o tempo necessário para que a mortalidade por doença coronária atinja, nas pessoas que abandonaram o fumo, os níveis dos não fumantes. Alguns estudos sugerem que o efeito seja imediato<sup>25</sup>, enquanto outros sugerem que a mortalidade dos não fumantes somente seja reduzida aos níveis dos que abandonaram o fumo, após 5 a 10 anos<sup>26</sup>. O efeito da cessação do hábito de fumar constitui um dos aspectos controversos da associação do cigarro com a doença coronária e uma conclusão definitiva a esse respeito requer inquéritos melhor controlados.

Devemos, entretanto, ressaltar que os estudos disponíveis até o momento têm sugerido que aqueles que abandonaram o fumo apresentam risco significante mente menor de mortalidade do que os que continuaram a fumar.

### **Mecanismos patogênicos**

Os mecanismos precisos pelos quais o hábito do fumo contribui para o desenvolvimento da aterogênese e da trombogênese, bem como para o desencadeamento das manifestações clínicas da aterosclerose, em particular da aterosclerose coronária, ainda não estão bem esclarecidos.

Os dados epidemiológicos têm sugerido efeitos a breve prazo e a longo prazo. Os primeiros seriam res-

ponsáveis pelo desencadear das manifestações clínicas cardiovasculares<sup>27-31</sup>, algumas inclusive com: evidência experimental<sup>32</sup>. Os efeitos crônicos seriam demonstrados por lesões no sistema vascular coronário<sup>4,6</sup>, as quais potencializam provavelmente os efeitos agudos, uma vez que o aumento da incidência de morte súbita e do infarto do miocárdio somente se manifesta alguns anos após o início de fumar.

Da imensa lista de substâncias contidas no tabaco, mais de 1200 já foram isoladas, duas se destacando pelos seus efeitos cardiovasculares: nicotina e monóxido de carbono.

A nicotina parece ser a responsável em especial pelos efeitos cardiovasculares de breve prazo ou agudos, quais sejam: aumento das catecolaminas plasmáticas e de ácidos graxos circulantes, acelerações da frequência e do débito cardíacos e aumento da pressão arterial. A nicotina aumenta transitoriamente a atividade plaquetária, por redução da síntese da prostaglandina<sup>12</sup>, podendo favorecer a trombose. Reduz também o limiar de fibrilação ventricular, tornando o miocárdio mais vulnerável a essa grave recorrência. Essas ações seriam em parte responsáveis por arritmias, alterações eletrocardiográficas e episódios isquêmicos configurados por certas formas de angina de peito, mas principalmente pelo infarto do miocárdio e pela morte súbita.

O monóxido de carbono agravaria esses efeitos, decorrendo sua influência tóxica principalmente da grande afinidade pela hemoglobina, 250 vezes maior do que a do oxigênio, forma a carboxihemoglobina (CoHb), que compromete a oxigenação tissular, ocasionando hipoxia. Além disso, a CoHb aumenta a afinidade da hemoglobina restante pelo O<sup>2</sup>, dificultando sua liberação em nível celular e agravando ainda mais a hipoxia.

O monóxido de carbono apresenta também uma grande capacidade de ligação com a mioglobina, formando a carboximioglobina, capaz de produzir dano miocárdico, em concentrações elevadas.

A menor oferta de O<sup>2</sup> ao miocárdio seria especialmente desfavorável em pacientes com lesões ateroscleróticas; coronárias obstrutivas, comprometendo a reserva coronária.

Efeitos a longo prazo poderiam também decorrer da ação dessas duas substâncias, que contribuiriam assim para a aterogênese e a trombogênese.

Há evidências de que o excesso de monóxido de carbono produz hipóxia do endotélio arterial, interferindo com a sua função de barreira e aumentando a permeabilidade às lipoproteínas aterogênicas. A ativação das plaquetas induzida pelo fumo pode também acelerar a aterogênese, pela sua aderência ao endotélio lesado e por estimulação da proliferação celular da íntima e média.

A associação do fumo com a aterosclerose tem sido amplamente estudada<sup>4,6,34</sup>. Esses estudos têm

demonstrado aterosclerose mais extensa e severa em fumantes do que em não-fumantes, sendo as artérias coronárias as mais particularmente atingidas.

O risco aumentado da doença coronária em indivíduos que cessam de fumar parece reverter em poucos anos<sup>25</sup>. Como não é provável que placas fibrosas regredam tão rapidamente, é possível que o fumo possa também provocar oclusões por predispor à trombose que leva ao infarto e a episódios terminais<sup>35,36</sup>.

O monóxido de carbono tem sido sugerido como o componente do fumo que acelera a aterogênese, tanto em bases epidemiológicas<sup>37</sup>, como experimentais<sup>38</sup>. Entretanto, esse fenômeno não está ainda conclusivamente demonstrado.

A nicotina poderia também agravar a aterogênese<sup>39</sup>, porém, a experimentação animal não tem sido conclusiva<sup>40</sup>.

Estudos recentes<sup>18</sup> demonstraram que o fumo aumenta o tonus vascular coronário, quer no sítio de uma estenose significativa, quer no leito arteriolar distal. O fumo exerceria também efeito vasoconstritor nas artérias coronárias normais.

Uma hipótese atrativa a considerar<sup>17</sup> é que o hábito de fumar predisponha à aceleração da aterosclerose coronária, ao menos parcialmente, como consequência de acúmulo dos seus efeitos agudos sobre o tonus vasomotor coronariano. Episódios frequentes de estresse vascular agudo induzidos pelo fumo poderiam levar à vasoconstrição coronária recorrente e a dano da íntima, um mecanismo potencialmente importante no desenvolvimento da aterosclerose. Uma vez que o fumo também promove a agregabilidade plaquetária, a interação entre as plaquetas e o endotélio vascular e substancialmente alterada. Assim, na presença de doença coronária, o fumo resulta em aumento da trombogenicidade e do tônus vascular coronário, que poderia levar ao infarto do miocárdio e à morte súbita. Como a incidência desses eventos diminui com a cessação do fumo, isso sugere que o local da vasoconstrição e da trombogênese é potencialmente reversível.

Alterações significantes do endotélio vascular e da túnica média das grandes e médias artérias têm sido provocadas experimentalmente pela nicotina e pelo monóxido de carbono e relacionadas com a aterosclerose.

As evidências relacionando o fumo à doença arterial aterosclerótica são bastante consistentes, mas apoiadas fundamentalmente nos achados clínico-patológicos e estudos epidemiológicos.

### **Críticas à associação fumo e doença coronária**

Nem todos os autores estão de acordo com os conceitos aqui expostos, e têm publicado suas divergências em diversos estudos críticos<sup>3,41</sup>. As objeções são principalmente de interpretação dos dados até agora colhidos, principalmente epidemiológicos, e que nem sempre atenderiam aos melhores princípios da metodologia científica, nem a participação do fator gên-

tico na gênese da doença coronária. A revisão desses trabalhos ultrapassaria o nosso objetivo; concordamos, entretanto, que estudos mais apurados devam ser feitos para demonstrar com mais rigor a relação de causa e efeito entre fumo e doença coronária.

No momento atual parece-nos razoável aceitar que ao lado da hipertensão arterial, o fumo é o maior fator isolado no determinismo do aumento epidêmico da incidência da doença coronária na civilização ocidental.

Como é o caso da maioria dos problemas médicos, persistem aspectos não resolvidos, inclusive de ordem prática, entre os quais: 1) por que a relação com a doença coronária exclui praticamente a angina de peito clássica?; 2) por que a relação do fumo é menos expressiva para o infarto cerebral e muito mais importante para a doença obstrutiva arterial periférica na mesma idade? 3) por que o impacto do fumo diminui com o avanço da idade e é aparentemente menor nas mulheres? 4) por

que os benefícios do abandono do fumo não se aplicam à morbidade coronária, depois dos 65 anos?

### Fumo Menos Nocivo

O cachimbo e o charuto contêm quantidades consideravelmente maiores de nicotina do que o cigarro; entretanto, sua fumaça pesada e alcalina é intensamente irritante para o trato respiratório, razão pela qual não é habitualmente inalada: sua absorção pela mucosa oral e brônquios é mais lenta e menos completa. Já a fumaça leve e suave do cigarro é, em geral, bem tolerada pela árvore brônquica, sendo sua nicotina rápida e completamente absorvida pelos alvéolos pulmonares. Os fumantes de cigarro absorvem em média quantidade 3 vezes maior de nicotina do que os fumantes de cachimbo e charuto, possivelmente pelo fato de aspirarem a fumaça, o que em geral não ocorre com os últimos.

Esses fatos, acrescidos da justificativa de que é menor a mortalidade por doença coronária com esse tipo de fumo<sup>42</sup>, têm feito supor que o cachimbo e o charuto representem uma alternativa para os pacientes que sintam grande dificuldade em abandonar o cigarro. Há entretanto uma diferença fundamental entre os fumantes habituais de cachimbo e charuto e os que mudam para esse tipo de fumo; os primeiros usualmente não inalam a fumaça<sup>43</sup>; enquanto os últimos continuam a inalar os produtos de combustão do tabaco, neles os níveis de monóxido de carbono e tiocinatos são muito elevados no ar expirado, em geral bem mais elevados do que no dos fumantes de cigarros. Não existe, por outro lado, a evidência de que tal mudança de hábito reduza o risco para doença coronária.

O mesmo se poderia dizer dos cigarros com filtros ou com baixo teor de nicotina e alcatrão. Um relatório de Framingham não demonstrou qualquer benefício

em fumar cigarros com filtros em relação aos sem filtros<sup>44</sup>.

### REFERÊNCIAS

1. Levy, R. J. - Causes of the decrease in cardiovascular mortality. *Am. J. Cardiol.* 54 (supl. 4): 7c, 1984
2. Kannel, W. R. . Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am. Heart J.* 101: 319, 1981.
3. Seltzer, C. C - Smoking and coronary heart disease. What is to believe? *Am. Heart J.* 100: 275, 1980
4. Strong, J. P.; Richards M. L. - Cigarette smoking and atherosclerosis in autopsied men. *Atherosclerosis*, 23: 451, 1976.
5. Friedman, G. D.; Dales, L. G.; Ury, H. K. -Mortality in middle age smokers and nonsmokers. *N. Engl. J. Med.* 300: 213, 1979.
6. Auerbach, O.; Carter, J. W. - Smoking and the heart. In: Bristow, M. R. . *Drug Induced Heart Disease*, Elsevier, North-Holland Biomedical Press, 1980. p. 359.
7. Dawber, T. R. - *The Framingham Study: the Epidemiology of Atherosclerotic Disease*. Cambridge, Mass. Harvard University Press, 1980.
8. White, P. D. - Coronary disease and coronary thrombosis in youth. *J. M. Soc. N. J.* 595, 1935.
9. Pearl, R. . Tobacco smoking and longevity. *Science*, 87: 216, 1938.
10. Luc, B. R.; Schweitzer, S. O. - Smoking and alcohol abuse: A comparison of their economic consequences. *N. Engl. J. Med.* 298:569, 1978.
11. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease. A Report of the Surgeon General*. Rockville, Md. 1983.
12. Seltzer, C. C. - Smoking and coronary heart disease in the elderly. *Am. J. Med. Sci.* 269: 309, 1975.
13. Kuller, L.; Meilan, E.; Ockene, J. . Smoking and coronary heart disease. In: Connor, W. E.; Bristow, J. D. - *Coronary Heart Disease. Prevention, Complications and Treatment*. Philadelphia, JB. Lippincott, 1985. p. 65.
14. Kannel, W. B.; Schatzkine A. - Risk factor analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 26: 309, 1983.
15. Huchard, H. - *Traité Clinique des Maladies du Coeur et de l'Aorte*. 3.ª ed. vol. 2, Paris, Doin, 1899. p. 32.
16. Oram, S.; Sowton, E. - Tobacco angina. *Quant. J. Med.* 32: 115, 1963.
17. Klein, L. W. . Cigarette smoking, atherosclerosis and coronary hemodynamic response: a unifying hypothesis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 4: 972, 1984.
18. Nicod, P.; Rehr, R.; Winniford, M. D.; Campbell, W. B.; Firth, B. G.; Hillis, L. D. - Acute systemic and coronary hemodynamic and serologic responses to cigarette smoking in chronic smokers with atherosclerotic coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*: 964, 1984.
19. Department of Health and Human Services. *A Report of the Surgeon General: the Health Consequences of Smoking for Women*. Rockville, M. D., 1980.
20. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease. A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD, 1983.
21. Mann, J. I.; Doll, R.; Thorogood, M.; Vessey, M. P.; Waters, W.E. - Risk factors for myocardial infarction in young women. *Br. J. Prevent. Soc. Med.* 30: 94, 1976.
22. Shapiro, S.; Rosenberg, L.; Slone, D.; Kaufman, D. W.; Stolley, P. D.; Miettinen, O. S. . Oral-contraceptive use in relation to myocardium infarction. *Lancet*, 1: 743, 1979.
23. Kleinman, J. C.; Feldman, J. J.; Monk, M. A. - Trends in smoking and ischemic heart diseases mortality. Recent trends of major coronary risk factors and CHD mortality in the USA and other industrialized countries. In: *Proceedings of NHLBI Conference on the Decline of CHD Mortality* . US Dep. HEW, NIH Public N.º 79.1960 . may 1979.
24. McKee, D.; Gordon, T. - The results of the Framingham Study applied to four other US-based epidemiologic studies of cardiovascular disease. *The Framingham Study, Section 31, DHEW Publ. No (H1H): 1083, 1976.*

25. Gordon, T.; Kannel, W. B.; McGee, D.; Dawber, T. R. . Death and the coronary attacks in men after giving up cigarette smoking A report from the Framingham Study. *Lancet*, 2: 1345, 1974.
26. Hammond, E. C.; Garfinkle, L. - Coronary heart disease, stroke and aortic aneurism. Factors in etiology. *Arch. Environ. Health* 16:167,1969.
27. Allen, R. D.; Petter, L. S.; Phalan, C ; Avington, M. D - Painless ST segment depression in patients with angina pectoris; correlation with daily activities and cigarette smoking. *Chest*, 69: 467, 1976
28. Aronow, W S.; Kaplan, M A.; Jacob, D. . Tobacco: a precipitation factor in angina pectoris. *Ann. Intern. Med.* 69: 529, 1968
29. Aronow, W S. . The effect of smoking cigarette, on the apexcardiogram in coronary heart disease. *Chest*, 59: 365, 1971.
30. Aronow, W S.; Dendiger, J.; Rokaw, S. N. - Heartrate and carbon monoxide level after smoking high, low and non-nicotine cigarette. *Ann. Intern. Med.* 74: 697, 1971.
31. Rose, G - Smoking and cardiovascular disease. *Am Heart. J* 85: 838, 1973.
32. Bellet,S.; De Guzman, N.T.; Koztis, J. B.; Roman, L ; Fleischman, D. - The effect of inhalation of cigarette smoking on ventricular fibrillation threshold in normal dogs and dogs with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 83: 67, 1972.
33. Wilhelmsson, C. E.; Vedia, J. A.; Elmfeldt, S. - Smoking and myocardial infarction. *Lancet*, 1: 415, 1975.
34. Wilens, S. L.; Plair, C. M. - Cigarette smoking and arterioesclerosis. *Science*, 138: 975, 1969.
35. Murphy, E. A.; Mustard, J. F. . Tobacco and thrombosis. *Am. J. Publ. Health*, 56: 1061, 1966.
36. Moschos, C. B.; Ahmed, S. S.; Lahina, K.; Regan, T. J. - Chronic smoking in an animal mode: Effects on clotting and fibrinolysis. *Atherosclerosis*, 24: 437, 1976.
37. Wald, N.; Haward, S.; Smith, P. G.; Kjeldsen, K. - Association between atherosclerotic disease and carboxyhaemoglobin levels in tobacco smokers. *Br. Med. J.* 31: 761, 1973.
38. Webster, W. S.; Clarkson, T. B.; Lofland, H B. .Carbon monoxide aggravated atherosclerosis in the squirrel monkey. *Exp. Mon. Pathol.* 13: 38, 1968.
39. Gudbjarnason, S - Effect of chronic nicotine administration on cholesterol metabolism of liver, serum, heart and brains *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 161: 47, 1968
40. Fischer, E. R ; Rothstein, R.; Wholey, M. H.; Nelson, R. - Influence of nicotine on experimental atherosclerosis and its determinants. *Arch Pathol* 96: 298, 1973
41. Burch, P. R. i. . Smoking and coronary disease. *Am Heart J.* 100:421,1981.
42. Feinleib, M.; Williams, .R. R. - Relative risks of myocardial infarction, cardiovascular disease and peripheral vascular disease by type of smoking. In: Wynder, E. L.; Hofftnan, D.; Gori, G. B. (eds): *Proceeding of the Third World Conference on Smoking and Health, 1975.* DHEW Pub No. (HIH) 76-1221: 243, 1976.
43. Turner, J.; Billet, R. W.; Mnicol, M.W. - Effect of cigar smoking on carboxyhaemoglobin and plasma nicotine concentrations in primary pipe and cigar smokers and ex-cigarette smokers. *Br. Med. J.* 2: 1387, 1977.
44. Castelli, W. P.; Dawber, T. R.; Feinleib, M. - The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham Study. *Lancet*, 2: 109, 1981.