

ISABEL CRISTINA DE OLIVEIRA NETTO

AVALIAÇÃO DE TABAGISMO PASSIVO PELA DETERMINAÇÃO DE  
COTININA NA URINA DE LACTENTES EM ALEITAMENTO MATERNO

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Curso de Pós-Graduação em  
Pneumologia da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul

Professor Orientador:  
Dr. Mario Rigatto



Bib.Fac.Med.UPRS

T-0671

Avaliacao de tabagismo passivo

Porto Alegre-1991

19791

DISSERT.  
QV137  
N472A  
1991

MED  
1997/18474-0  
1992/10/28

Dra. Maura Hüttner e  
Dr. Mario Rigatto

O porquê deste trabalho

## SUMÁRIO

01 - Apresentação.....	04
02 - Agradecimentos.....	09
03 - Introdução.....	10
04 - Material e Métodos.....	40
05 - Resultados.....	49
06 - Discussão.....	61
07 - Conclusões.....	80
08 - Resumo.....	81
09 - Bibliografia.....	83

## APRESENTAÇÃO

O tabagismo é um dos temas mais abordados dentro da medicina contemporânea. Sabe-se da existência de número superior a 50 mil publicações, demonstrando os efeitos prejudiciais do tabagismo para a saúde pública (82).

Estima-se que o tabagismo seja o responsável por 75% dos casos de bronquite crônica, 80% dos casos de câncer de pulmão e 25% dos casos de infarto agudo do miocárdio. Essas doenças são denominadas tabaco-associadas, visto que, em cada grupo de cinco pessoas atingidas por qualquer uma das três, quatro são fumantes.

Os fumantes, em confronto com os que nunca fumaram, têm um risco de até 800% a mais de contrair infecções respiratórias bacterianas e viróticas, agudas e crônicas, câncer da boca, laringe, esôfago, pâncreas, rim e bexiga, doenças circulatórias como arteriosclerose, aneurisma da aorta, acidente vascular cerebral e distúrbios em vários órgãos (82).

Dois outros aspectos, em especial, devem ser salientados com relação ao tabagismo: ecológico, assunto presente em todos os setores e nossa sociedade, salientando a queima de árvores e consequente desmatamento, responsável por alterações climáticas de nosso planeta. É necessário conscientizar as pessoas de que, cada fumante que consome uma carteira de cigarros por dia, a cada quinze dias, é responsável pela queima de uma árvore no preparo do fumo que consumiu. Por outro lado, a necessidade de lucro tanto do produtor como da indústria do cigarro, faz com que se usem cada dia mais agrotóxicos no preparo do solo para o plantio do tabaco.

Mais recentemente, o cigarro começou a preocupar a sociedade sob um outro prisma: o do tabagismo passivo (95). Não são poucas as publicações demonstrando que crianças, filhas de pais fumantes, têm maior número de infecções respiratórias, crises de asma mais severas, menor desenvolvimento pondero estatural. Assim como as crianças, a população adulta também sofre os efeitos do tabagismo passivo. Está provado que esposas não fumantes de maridos fumantes têm maior incidência de câncer de pulmão que a população controle (48).

Meu interesse pelo problema do tabagismo acredito que começou tardiamente, no 3o ano da Faculdade de Medicina, nos primeiros contatos com os pacientes das enfermarias de clínica médica. Esses pacientes, na maioria,

estavam extremamente debilitados, física e funcionalmente incapazes de realizar quaisquer atividades, em decorrência de estágios avançados de Doença Broncopulmonar Obstrutiva Crônica (DBPOC). Durante a infância, adolescência, tive o prazer de não conviver com fumantes. Obviamente o interesse somente surgiu quando percebi como era grave o problema. No momento em que optei por seguir o caminho da Pneumologia, interesse surgido do convívio e estímulo recebidos pela Profa Maura Huttner, da FURG, vi o quanto poderia ser feito pela população no sentido de esclarecer sobre os riscos do tabagismo. Para isto era necessário conviver com mestres extremamente engajados e comprometidos com esta causa.

Se por um lado já germinava esta idéia, ela ganhou impulso quando o Prof. Mário Rigatto aceitou meu pedido de estágio de 6o ano na 29a enfermagem da Santa Casa de Porto Alegre. A partir desta data, foram seis anos de convívio entre estágios, residência, pós-graduação. São poucas as pessoas que têm a oportunidade de conviver período tão prolongado com mestres como o prof. Mário Rigatto. A partir do convívio diário, do conhecimento de suas idéias tão claras e comprometidas com a luta contra o tabagismo, do estímulo recebido em todos os momentos, para desenvolver o gosto pela pesquisa e posteriormente seguir a carreira acadêmica, ficou transparente que minha dissertação de mestrado teria que ser sobre tabagismo e orientada pelo prof. Rigatto.

A idéia deste estudo surgiu em um vôo, após o Congresso de Pneumologia de Recife, em 1986, do qual regressei conversando com o prof. Rigatto. No início, realmente, foi um "vôo alto", devido às dificuldades com técnica, material a ser importado, entre outras. Entretanto, o prof. Rigatto soube entender o quanto era importante para mim trabalhar este tema e, graças ao seu empenho e paciência como orientador, este trabalho tornou-se realidade.

O estudo é simples, porém, creio, bastante esclarecedor da contaminação tabágica sofrida pelos lactentes, cujas mães são fumantes. O estudo ilustra, de modo objetivo, a existência do tabagismo passivo nesta situação. Os resultados devem deixar médicos, para-médicos, população esclarecida em saúde pública, em estado de permanente vigilância na luta antitabágica.

O trabalho está apresentado, o orientador já foi citado e é por demais conhecido por toda sua obra, artigos, livros, periódicos, conferências nacionais e internacionais. Fiz questão, durante esta apresentação, de deixar bem clara a importância do prof. Mário Rigatto na minha formação profissional desde estudante, residente, pós-graduada, e agora como professora universitária. Tenho no prof. Mário Rigatto, o maior exemplo de médico,



pesquisador, conferencista, e acima de tudo mestre. Ao mestre deixo aqui o maior agradecimento por tudo que ele representa.

## AGRADECIMENTOS

Ao finalizar este estudo, desejo homenagear a todas as pessoas que tornaram possível a idealização e concretização este trabalho, em todas as suas etapas, direta ou indiretamente. Sem dúvida, foram colaborações indispensáveis, e que a generalidade e a grandeza de muito obrigada consiga transmitir todo meu respeito e carinho a todos vocês, tornando obsoleta a impossibilidade de nomeá-los.

## INTRODUÇÃO

A história do tabagismo (82), na civilização ocidental, tem cerca de 400 anos. Inicia em Cuba, com Colombo, que observou os índios fumando rolos feitos de folhas. A planta era denominada "caoba", e tabaco era o nome do canudo empregado para aspirar o fumo das folhas picadas. Os marinheiros de Colombo levaram a planta para a Europa. Outros viajantes europeus e colonizadores divulgaram notícias sobre a planta e, como os indígenas das Américas, acostumaram-se a fumá-la em forma de um rolo de folhas. Ficou-se sabendo que os aborígenes usavam mascar tabaco e, não raro, aspiravam-no sob a forma de pó. Esses hábitos foram também introduzidos e difundidos no velho continente.

O tabaco ganhou grande força quando Jean Nicot, arquivista do rei da França que se encontrava em Portugal, em missão diplomática, remeteu para a França, em 1560, sementes da planta e a propagou como sendo uma erva com grandes poderes curativos, pois lhe havia cicatrizado uma

Úlcera até então incurável. A planta foi denominada *Nicotiana tabacum*, em homenagem a Nicot.

As virtudes terapêuticas apregoadas para o tabaco levaram ao seu uso, no tratamento de variados males, havendo-se proposto 59 doenças que podiam ser por ele curadas. Além disso, servia de dentifrício e para espantar epidemias.

Observada, com o tempo, a inexistência dos propalados efeitos curativos, Jaime I, rei da Inglaterra, possuído de verdadeira tabacofobia, caracterizou o hábito de fumar como "desagradável à vista, odioso ao nariz, nocivo ao cérebro, perigoso aos pulmões, cujo fumo negro e fétido muito se parece com a horrível fumaça infernal do poço sem fundo...".

No entanto, o comércio do tabaco tornou-se muito lucrativo criando-se, no final do século XVI e na primeira metade do século seguinte, companhias tabaqueiras que se tornaram muito prósperas.

Os governos passaram a auferir vultosas rendas pela taxaço do tabaco, conseguindo arrecadaçoes de tal monta, que opositores como Jaime I e Felipe III da Espanha acabaram por suspender as medidas restritivas antes promulgadas.

No final do século XVII o hábito de fumar estava apreciavelmente difundido na Europa. Tendo perdido a forma de droga benéfica, o tabaco era ainda incriminado de atentatório às boas maneiras ou como obra do demônio. Combatido por um lado, apoiado por outro, permaneceu por tempos confinado a soldados, marinheiros e homens rústicos. Com o tempo, no entanto, introduziu-se na nobreza e na burguesia. O tabaco conquistou aficionados que provocaram reação até da Igreja Católica, através do Papa Urbano VIII, que promulgou uma série de interdições, até a excomunhão dos que fumassem durante a missa.

Antes do final do século, o fumar havia-se constituído em uma quase rotina e um toque de distinção nos novos hábitos sociais adquiridos pelo homem. Era, além disso, uma afirmação de virilidade.

O precursor do cigarro data do início do século XVIII quando, na Espanha, já se consumiam rolos de tabaco capeados com papel tosco, denominados papелitos ou papeletes. Por volta de 1840 ou 1850 surgem descrições da nova moda de fumar, apreciada pelas mulheres dos salões galantes parisienses. Tratava-se do "cigarrete". Com a invenção da máquina de fabricar cigarros na segunda metade do século XIX, o produto espalhou-se por toda Europa e Oriente.

À medida em que aumentava o consumo de cigarros, diminuía o de charutos. A luta entre as duas indústrias nos Estados Unidos, tornou-se aguda. Aos poucos o cigarrão dominou o mercado. Constituíram-se os cartéis. Em 1910 a sua produção nos Estados Unidos era o dobro da de 1896.

Na Europa, antes da Primeira Guerra Mundial (1914/1918), o consumo de cigarros não chegava a um sexto da produção mundial. Logo depois, houve a primeira grande expansão, neste século, do consumo de cigarros. A tensão das populações, as alterações dos padrões de vida e dos métodos de trabalho, constituíram fatores a favorecer este consumo. Além disso, este era o mais econômico modo de fumar nas trincheiras, nos abrigos, nos locais de aglomeração e de trabalho. Adaptava-se melhor, enfim, com a nova vida agitada. Progressivamente o cigarro passou a ser, também, consumido por um maior número de mulheres.

Com as rápidas transformações sociais acelerando a "emancipação" do sexo feminino, as mulheres passaram a gozar de maior independência. E fumar cigarros foi a manifestação neste sentido. Assim, após a guerra, na década de 1920, as mulheres tabagistas cresciam em número, sobretudo nas cidades.

Campanhas antitabagistas, exortações, conselho, restrições, proibições totais, excomunhões, não impediram a marcha crescente do tabagismo.

Raros foram os pronunciamentos médicos acusando o tabaco de nocivo. Em 1798, Rush, médico norte-americano, publicou observações sobre os perigos do tabaco para a saúde.

A primeira advertência científica do efeito nocivo do fumo do tabaco surge em 1859, quando Banisson, clínico francês, elabora o primeiro estudo bem documentado de 68 doentes do Hospital Montpellier, com câncer dos lábios, da mucosa bucal e da língua, dos quais 66 fumavam cachimbo.

As demonstrações científicas irrefutáveis e convincentes da nocividade do tabagismo só se estabeleceram neste século, a partir de 1930.

Medenhall e Cols 70, em 1940, publicaram estudo sobre o efeito do fumo do tabaco sobre a atividade ciliar brônquica.

Levin e cols.58, em 1950, publicam, de forma preliminar, uma reportagem sobre câncer e fumo de tabaco.

Doll e cols.29,30,31,32, em 1950, publicam, estudo preliminar associando o câncer de pulmão ao fumo. A partir desta data, surgem inúmeros estudos retrospectivos, denunciando a responsabilidade do tabagismo por esta neoplasia. Estes mesmos autores publicam, em 1952, estudo sobre a etiologia do carcinoma de pulmão ( ), em 1954, a mortalidade da classe médica em relação a seus hábitos tabágicos ( ), em 1956, câncer de pulmão e outras causas de óbito em relação ao tabagismo, e mortalidade por câncer de pulmão e consumo de cigarro.

Lowell e cols.61, em 1956, mostram que o enfisema pulmonar obstrutivo crônico é uma doença de fumantes.

Auerbach e cols.11, em 1957, publicam estudo mostrando as mudanças no epitélio brônquico em relação ao tabagismo e aparecimento de câncer de pulmão.

Doll e cols.33, em 1958, mostram o efeito do tabagismo sobre a etiologia e manutenção da úlcera gástrica e duodenal.

Fletcher, em 1959 40, publica importante estudo prospectivo sobre a história natural da bronquite crônica. Nesse trabalho, documenta associação do ato de fumar com o aparecimento de tosse, expectoração mucosa, episódios



infecciosos pulmonares e diminuição da capacidade respiratória.

Em 1960, a American Heart Association<sup>1</sup>, em edital, chama a atenção para a associação do tabagismo com doenças cardiovasculares.

Doyle e cols.<sup>34</sup>, em 1962, publicam estudo sobre o fumo de cigarro e a doença coronária, a partir da experiência colhida nos estudos de Albany e de Framingham.

Kensler e cols.<sup>50</sup>, em 1963, demonstram a existência no fumo do cigarro de componentes com capacidade de inibir a atividade ciliar.

Doyle e cols.<sup>35</sup>, em 1964, publicam um segundo trabalho, demonstrando a relação entre o fumo de cigarro e doença coronária, a partir da experiência colhida nos estudos de Albany, New York e Framingham.

Hill e Wynder<sup>46</sup>, em 1974, mostram a clara associação entre tabagismo e doença cardiovascular.

Em 1985, Sasson<sup>88</sup> e cols., publicam estudo, demonstrando que nicotina e cotinina podem ser detectadas no colo uterino de fumantes. Pode-se extrapolar que outros componentes do tabaco ou seus metabólitos, também possam

acumular-se neste local, incluindo substâncias carcinogênicas.

O cigarro que brilhava como hábito social, na primeira metade do século, passa a ser agora o vilão na história da saúde da humanidade. Quanto mais cresce o conhecimento médico, maiores evidências aparecem quanto à nocividade no ato de fumar (80).

Ao mesmo tempo que se notam efeitos do fumo em múltiplos órgãos: câncer de boca, laringe, bexiga, pâncreas, útero, surgem evidências de que o tabagismo não exerce seu efeito apenas sobre quem fuma, mas que sua nocividade estende-se àqueles que convivem com fumantes. Aparece o tema tabagismo passivo. Na literatura são publicados inúmeros trabalhos demonstrando este acontecimento.

Em 1975, Hinds e cols.47, publicam, o estudo demonstrando a presença de nicotina e elementos do fumo do tabaco em lugares públicos.

Em 1975, Russell e Feyerband<sup>84</sup>, reportam a concentração de nicotina na urina e no plasma em um grupo de não fumantes e mostram um significativo aumento da mesma, após exposição experimental.

Em 1980 White e Froeb<sup>103</sup>, demonstram que médicos não tabagistas, expostos diariamente à contaminação tabágica, apresentam VEF1 e VEF 25-75% significativamente menores que os médicos não-tabagistas, não expostos, a esta contaminação, dentro de uma mesma faixa etária. Além disso, ficou demonstrado que os valores encontrados nos tabagistas passivos " não diferem, de modo estatisticamente significante, daqueles encontrados em fumantes de cigarros de baixo teor ou que não tragam a fumaça.

Em 1981, Hirayama<sup>48</sup>, publica estudo sobre a associação do tabagismo passivo e câncer de pulmão. Neste trabalho, realizado no Japão, fica evidente que esposas não fumantes de maridos fumantes, têm probabilidade duas vezes maior de ir à óbito, por câncer de pulmão, do que esposas não fumantes de maridos não fumantes.

Em 1981, Luca<sup>62</sup>, em tese de mestrado, realizada no Rio Grande do Sul, ilustra o valor da carboxihemoglobina como indicador de utilidade na determinação da contagiosidade tabágica

Em 1983, estudo de Correa<sup>25</sup>, também evidencia associação entre tabagismo passivo e câncer de pulmão.

Em 1984, Matsukura e cols.69, concluem que os efeitos deletérios do tabagismo passivo ocorrem tanto em casa como no ambiente de trabalho ou na comunidade. Neste estudo foi utilizada a dosagem de cotinina na urina, como marcador de tabagismo passivo.

Em 1990, Thompson e cols.94, demonstram a ocorrência de tabagismo passivo em casa e no local de trabalho, utilizando a dosagem de cotinina na urina. A mediana da concentração urinária de cotinina foi 1.623 mg/ml em fumantes e 6,1 mg/ml em não fumantes. A concentração urinária de cotinina foi três vezes maior em não fumantes casados com fumantes do que em não-fumantes casados com não-fumantes.

O tabagismo passivo assume maior importância quando se consideram seus efeitos sobre lactentes, crianças e adolescentes que convivem com fumantes. O efeito do fumo sobre o binômio mãe-filho há muito tempo vem sendo abordado. Sabe-se que o tabagismo pode atuar negativamente sobre o conceito antes mesmo da concepção, devido à intensa ação mutagênica de elementos encontrados na fumaça do cigarro. A partir da concepção, o feto, cuja mãe fuma, permanece exposto à contaminação tabágica, através da corrente sanguínea por via placentária. Posteriormente, o recém-nascido, convivendo com fumantes, continuará sendo

contaminado pela fumaça inalada e, se estiver aleitamento materno, através deste mesmo leite.(79)

A importância do problema levou inúmeros pesquisadores a buscarem evidências desta contaminação, procurando quantificar o fenômeno e desencorajar a prática tabágica junto a crianças, adolescentes e gestantes, ou seja, junto a vítimas que não têm condições para decidir se querem correr o risco de adquirir enfermidades determinadas pela exposição ao tabagismo.

A seguir, enumeram-se alguns dos principais estudos publicados que abordam o efeito do tabagismo materno durante a gestação e após o nascimento.

Data de 1935, uma das primeiras publicações abordando o problema. Sontag e cols.92, evidenciam que o consumo de cigarros, durante a gestação, é capaz de alterar os batimentos cardíacos fetais.

Em 1942, Perlman e cols.75, publicam dois trabalhos demonstrando primeiro a presença de nicotina no leite materno e na urina de fumantes, e, após, discutindo o efeito que possa causar a presença de nicotina no leite materno sobre a lactação e sobre as crianças que mamam no peito.

Em 1957, Simpson<sup>90</sup>, publica estudo mostrando que recém-nascidos, cujas mães fumam durante a gestação, têm cerca de 200g a menos de peso, quando comparado com recém-nascidos cujas Mães não fumam.

Em 1970, Procianny e cols.<sup>77</sup>, publicam estudo avaliado as principais repercussões que o fumo, durante a gestação, acarreta para o recém-nascido.

Em 1971, Comstock e cols.<sup>24</sup>, e em 1972 Butler e cols.<sup>20</sup>, publicam estudos relacionando o baixo peso e a pequena estatura de recém-nascidos com o fato da mãe fumar durante a gestação. Concomitantemente, analisam a taxa de mortalidade perinatal deste grupo. Ainda em 1971, Kullander e Kallen<sup>53</sup> publicam estudo prospectivo sobre tabagismo e gestação.

Em 1972, Astrup<sup>9</sup> e col., publicam estudo, no qual correlacionam níveis elevados de carboxihemoglobina, em mulheres que fumam durante a gestação, com baixo peso de seus respectivos recém-nascidos.

Em 1974, Colley e cols.<sup>23</sup>, demonstram a influência do fumo passivo sobre crianças, as quais apresentam maior incidência de bronquite e pneumonia, quando comparadas a controles não expostos.

Em 1974, Harlap e cols.44, demonstram que o número de internações hospitalares por problemas respiratórios, em crianças, é significativamente maior naquelas cujas mães são fumantes.

No mesmo ano, Wingerd e Schoen<sup>102</sup>, avaliam os fatores que possam influir na pequena estatura e baixo peso no nascimento e aos cinco anos de idade, sendo o tabagismo, dentre estes fatores, um dos principais.

Em 1976, Ferguson e cols.37, estudam a presença de nicotina, no leite humano.

Também em 1976, Miller e cols.72, mostram a existência de retardo no crescimento e no ganho de peso em recém-nascidos cujas mães fumaram durante a gestação.

Ainda em 1976, outro estudo realizado por Manning e cols.66, mostram alterações nos movimentos respiratórios fetais relacionados ao fumo de cigarro pela mãe.

Em 1977, Meyer e Tonascia<sup>71</sup>, demonstram que o tabagismo durante a gestação acarreta complicações e aumento da mortalidade no período perinatal.

Em 1977, Longo<sup>60</sup>, avalia o efeito biológico do monóxido de carbono sobre gestantes, feto e recém-nascidos quando expostos ao tabagismo.

Em 1977, Kline e colaboradores<sup>51</sup>, publicam estudo, demonstrando que o tabagismo durante a gestação é um fator de risco para aborto espontâneo.

Em 1978, Lehtovirta e cols.<sup>57</sup>, avaliam o efeito agudo do fumo sobre as vilosidades placentárias, com o consequente efeito sobre o fluxo sanguíneo placentário e alteração do primento sanguíneo para o feto.

Em 1978, Person e cols.<sup>76</sup>, publicam estudo sobre tabagismo e gestação, com especial referência ao crescimento fetal.

Em 1978, Rantakallio<sup>78</sup>, avalia a relação entre tabagismo materno e morbidade e mortalidade de crianças até cinco anos de idade.

Em 1978, Fielding<sup>39</sup>, edita posição tomada pelo Massachusetts Department of Public Health, o qual sugere que as carteiras de cigarros devam conter a seguinte referência: "O fumo de cigarros é prejudicial à sua saúde e pode causar câncer, doença cardíaca e pulmonar. O fumo,



durante a gestação, aumenta o risco de complicações e o risco de morte para o recém-nascido".

Em 1979, Lewak e cols.59, publicam estudo sobre fatores de risco de morte súbita, em crianças, salientando a importância do tabagismo.

Em 1981, Garn e cols.41, demonstram que altos níveis de consumo de cigarros, durante a gestação, são associados com um aumento da percentagem de baixos escores de Apgar. Isto é verdadeiro para recém-nascidos brancos ou pretos, considerados, separadamente, no 1º e 5º minutos. Estes achados ocorrem sobremaneira naqueles recém-nascidos cujas mães fumam entre 41 e 60 cigarros por dia.

Em 1981, Rona e cols.81, mostram que o tabagismo, em casa, pode afetar o crescimento das crianças, constatando uma diferença de um centímetro entre um grupo exposto ao tabagismo (dois fumantes de pelo menos cinco cigarros por dia) e aquele constituído por crianças não expostas.

Em 1981, Divers e cols.28, demonstram a elevação dos níveis de catecolaminas e seus metabólitos, no líquido amniótico, de mães tabagistas e avaliam o efeito que a diminuição do fluxo placentário possa ocasionar para o feto.

Em 1981, Santos e cols.87, tentam relacionar tabagismo e índice de Apgar, não conseguindo demonstrar uma associação entre estes elementos. Entretanto, no estudo fica clara a associação entre tabagismo e diminuição de peso da placenta e do neonato. É reforçada a idéia de que há uma maior proporção de fumantes entre as gestantes de baixa renda.

Em 1983, Tager e cols.93, em estudo longitudinal mostram que, se duas crianças, com o mesmo VEF1 inicial, idade, altura, ganho de estatura e história pessoal de tabagismo, mas a mãe de uma foi fumante e a da outra não, após um, dois e cinco anos, a primeira apresenta uma redução de 10,7; 9,5 e 7,0 por cento, respectivamente, na expectativa de incremento do VEF1.

Em 1983, Kraemer e colaboradores<sup>52</sup>, publicam estudo onde fica clara a evidência de que crianças expostas ao tabagismo dos pais, têm um fator de risco maior para efusão do ouvido médio.

Em 1984, Mochizuki e colaboradores<sup>73</sup>, publicam estudo sobre o efeito do tabagismo sobre o sistema útero-placentário durante a gestação. Fica evidente que o baixo peso de recém-nascidos de mães fumantes é devido a

importantes alterações da vinculação uteroplacentária, como resultado do efeito vasoconstritor da nicotina.

Em 1983 Gross e cols.<sup>43</sup>, avaliam a prevalência do tabagismo entre gestantes e as repercussões que este fato pode acarretar sobre o produto conceptual.

Em 1984, Naege e Peters<sup>74</sup>, mostram atraso no desenvolvimento mental de crianças expostas ao tabagismo materno durante a gravidez.

Em 1984, Greenberg e cols.<sup>42</sup>, concluem que a cotinina, dosada na saliva e/ou urina, é o melhor indicador da exposição ao tabaco, e ainda demonstram que as crianças, incluindo neonatos, quando contactantes com fumantes, absorvem constituintes do tabaco e excretam nicotina e cotinina.

Em 1984 e 1985, Luck e Nau<sup>63,64,65</sup>, publicam três estudos sobre tabagismo materno e repercussões sobre os filhos destas fumantes. O primeiro, demonstra a exposição do feto e do neonato, à cotinina e à nicotina, através do fumo das mães. O segundo, mede as concentrações de nicotina e cotinina no plasma e leite de mães fumantes. O terceiro, demonstra, através da concentração urinária e plasmática de nicotina e cotinina, que recém-nascidos são

expostos ao tabagismo materno através da via inalatória e do leite materno.

Em 1985, Etzel e cols.36, demonstram a presença de cotinina na urina de recém-nascidos, confirmando a contaminação tabágica destes recém-natos, intra-útero.

Em 1989, Labrecque e cols.54, estudam o efeito do tabagismo materno sobre lactentes em aleitamento materno ou alimentados com mamadeira, concluindo que a concentração urinária de nicotina, nos primeiros, é maior.

Em 1989, Rylander e cols.86, publicam estudo, onde avaliam a exposição de lactentes e crianças maiores ao tabagismo passivo, no seu meio ambiente. Em ambos os grupos, as concentrações urinárias de cotinina foram maiores nos grupos expostos à fumaça de cigarro, do que naqueles não expostos. Crianças em aleitamento materno, foram excluídas do estudo.

Em 1990, Dahlstrom<sup>26</sup> e colaboradores, estudam 32 recém-nascidos com mães tabagistas. Os lactentes estavam em aleitamento materno e foi afastada qualquer forma de contágio por via aérea. A concentração de cotinina no plasma da mãe e no leite materno, e aquela encontrada na urina dos lactentes, refletiram a postura tabágica da mãe durante a gestação. Não houve correlação de nicotina e

cotina na urina dos lactentes e a quantidade de nicotina dada ao recém-nascido via leite materno.

Em 1991, Wright e cols.<sup>105</sup>, demonstram que crianças cujas mães fumam uma ou mais cartelas de cigarro por dia, no primeiro ano de vida, têm um número muito maior de enfermidades sibilantes ou não sibilantes do trato respiratório inferior, quando comparada com grupo controle não exposto.

Conforme os trabalhos citados acima, o efeito do tabagismo materno sobre o concepto, lactente e criança maior, vem sendo estudados de diferentes maneiras. Inicialmente, demonstrando associação entre fumo materno, e menor peso e estatura de recém-nascidos, de mães fumantes, quando comparados àqueles de mães não fumantes, ou maiores índices de internações hospitalares de crianças cujas mães fumam. Mais recentemente, também se comprova isso através de quantificações diretas, como a dos constituintes do fumo no plasma, na saliva, na urina, no líquido amniótico.

Para se chegar ao ponto de dosar estes metabólitos, muito foi estudado ao nível de metabolismo da nicotina.

A cotina constitui-se no maior metabólito ativo, decorrente do metabolismo in vivo da nicotina

(figura 1). É demonstrada sua presença no sangue, urina, saliva, leite materno, fluido amniótico, de fumantes habituais.

Os primeiros relatos sobre a cotinina datam de 1959, quando Bowman e cols.<sup>17</sup>, identificaram a excreção de compostos piridínicos por fumantes.

Nos anos de 1962 e 1963, o mesmo grupo de Bowman<sup>18,19</sup>, publica dois estudos sobre disposição bioquímica do isômero negativo (-) da cotinina e os prováveis efeitos cardiovasculares e respiratórios que a(-) cotinina possa exercer.

Em 1966, Beckett e Triggs<sup>12</sup>, publicam trabalho no qual estabelecem técnica para dosagem de nicotina e seu principal metabólito, a cotinina, na urina de tabagistas. A técnica utilizada é cromatografia gasosa.

Em 1970, Ashton e cols.<sup>8</sup>, correlacionam o número de tragadas do cigarro pelos fumantes e a quantidade de nicotina encontrada na urina.

Em 1971, Beckett e cols.<sup>13</sup>, publicam dois estudos nos quais analisam o metabolismo da nicotina e demonstram a presença de nicotina e cotinina na urina de homens tabagistas.

Com estes estudos, fica provado que os níveis de cotinina plasmática dependem da taxa de sua formação, a partir da nicotina, e da taxa de sua eliminação corpórea.

baixo teor.

sobre absorção de nicotina quando são fumados cigarros de Em 1979, Armitage e cols.68, publicam estudo

eficaz da presença de nicotina na urina de fumantes. cromatografia líquida, que permite uma análise rápida e Em 1974, Watson100 demonstra uma técnica por

do cigarro.

sobre o mecanismo de absorção e metabolização da nicotina Em 1975, Armitage e cols.3, publicam estudo

radioimunoensai de nicotina, no plasma de fumantes. prática de sua técnica. Na quantificação por pública outro estudo, em 1975, demonstrando a aplicação radioimunoensai, para a nicotina e a cotinina, Langone56, Após esta publicação sobre a técnica de

técnica, a cotinina.

metabólitos, sendo o principal metabólito demonstrado pela técnica de radioimunoensai para nicotina e seus Em 1973, Langone e cols.55, publicam a primeira

Em 1978, Matsukura e cols., publicam trabalho sobre o consumo diário de cigarros e a excreção de cotinina urinária. Alguns pontos deste estudo merecem destaque: O método utilizado foi radioimunoensaio. A excreção urinária de cotinina mostrou-se elevada, antes do início do ato do fumo, em fumantes habituais que se encontravam em abstinência nas doze horas prévias. Isto, provavelmente, decorre da longa meia-vida da cotinina.

Após a fumada de um cigarro, a excreção urinária de cotinina aumentou, mas não significativamente.

A concentração urinária de cotinina não mostrou correlação nem com o PH urinário, nem com o fluxo urinário. No entanto, houve correlação positiva entre a nicotina e a cotinina urinária. O grau de excreção urinária de cotinina tende a relacionar-se com o consumo diário de cigarros, embora ocorra superposição entre os grupos. A sustentada excreção de cotinina, deve-se a sua meia-vida plasmática de trinta horas, em comparação com a da nicotina que é trinta minutos, a qual é rapidamente desintoxicada e excretada na urina, após a fumada. Isto sugere que a cotinina plasmática e urinária não são bons índices de uma imediata exposição ao tabagismo, mas constituem importantes indicadores de exposição crônica ao tabagismo.



Beckett e cols.13 mostraram que a excreção urinária de cotinina é ligeiramente dependente do pH e do volume urinário. A discrepância destes dados pode ser devida, em parte, a diferenças nos desenhos experimentais e procedimentos de ensaio.

A correlação positiva entre a excreção urinária de cotinina e nicotina foi observada após a fumada, evidenciando que a nicotina absorvida pelo homem, através do fumo, no qual não existe cotinina, é metabolizada em cotinina in vivo. De algum interesse no estudo foi o fato de que os fumantes de cachimbo apresentavam índices menores de excreção urinária de cotinina.

O estudo concluiu que a cotinina urinária é um bom e seguro indicador de exposição crônica ao tabagismo e preferível à nicotina, desde que a excreção urinária de cotinina é de maior duração, maior quantidade e menos afetada pelo pH e pelo fluxo urinário que a nicotina.

Em 1979, Hill e Marquardt, publicam estudo onde avaliam o consumo de cigarros com diferentes teores de nicotina, utilizando a dosagem de cotinina na urina. Demonstraram que, as variações dos teores propostos do número de cigarros fumados, proporcionais da cotinina na urina.

Outro grande estudo sobre a cinética da cotinina foi apresentado por Benowitz e cols.15, em 1983. Os resultados deste estudo demonstraram que a depuração renal de nicotina representa apenas 17% do total absorvido pelo fumante. Esta depuração renal pode ser aumentada em até 50%, com acidificação da urina. Entretanto, não existe diferença na depuração entre urina com pH normal (pH: 5,8) e urina com pH alcalino. Pelo fato de não ter sido demonstrado cotinina ligada a proteínas plasmáticas, a observação de que a depuração renal de cotinina é muito menor que a taxa de filtração glomerular, indica importante reabsorção tubular. Em contraposição, a depuração renal de nicotina é extremamente sensível à mudanças de pH, e pode variar em até 14 vezes, quando a urina é modificada de alcalina à ácida. Provavelmente, isto se deve ao fato da nicotina ser uma substância muito mais básica do que a cotinina. Neste estudo, a meia-vida plasmática da cotinina ficou ao redor de 19 horas, usando técnica de cromatografia. Não foi possível demonstrar qualquer efeito na pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca ou temperatura cutânea, após administração endovenosa de cotinina. A concentração plasmática de cotinina mostrou ser útil como indicadora do consumo diário de cigarros, e como marcador da abstinência do fumo. Em contraste com os níveis séricos de tiocianato, e de monóxido de carbono, do plasma e do ar expirado, que também têm sido amplamente utilizados para demonstrar exposição ao tabagismo, nas que

sofrem a influência da dieta e de fatores do meio ambiente; a cotinina é específica para exposição ao fumo e decorre única e exclusivamente, do metabolismo endógeno da nicotina (figura 1).

Ainda neste trabalho ficou demonstrado que, não fumantes, ainda que apresentem discreta exposição ao tabagismo, "mostram concentrações plasmáticas de cotinina inferiores a 10 ng/ml. Esta concentração foi, por isso, escolhida como indicadora de não fumante.

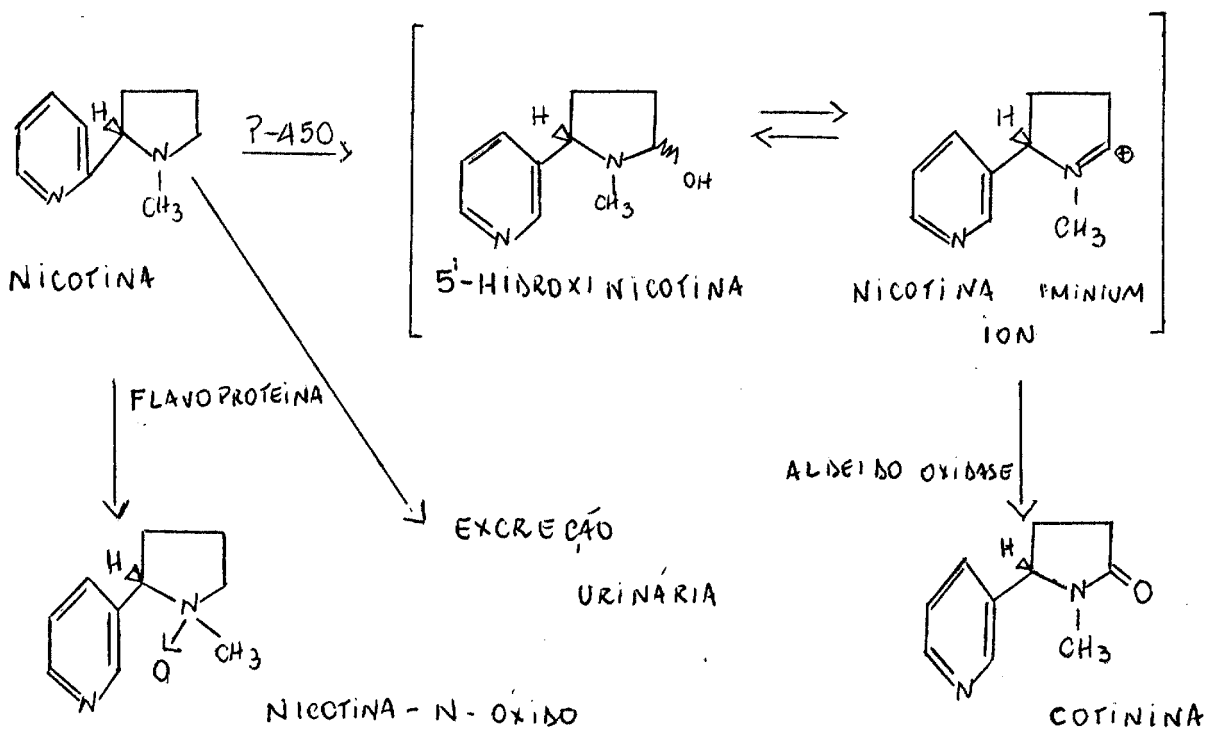


Figura 1: Nicotina, principais rotas metabólicas

Fonte: Benowitz (15)

Em 1984 Hopkins e cols.49, publicam trabalho comparando diferentes formas de avaliar a exposição ao tabagismo. Métodos subjetivos, tais como freqüência cardíaca e pressão arterial; e métodos laboratoriais, tais como concentração plasmática de cotinina, percentagem de carboxihemoglobina, e ou, pressão parcial de monóxido de carbono. Demonstram ser a cotinina um método excelente para evidenciar o tabagismo passivo.

Com relação à cotinina, como indicador de tabagismo, a maior controvérsia existe no tempo da meia-vida plasmática. Existem vários tempos propostos para a devolução desta meia-vida: 30 horas, Matsukura e cols.; 11:37 horas, Kopkins e cols. ; 10-24 horas Kyeremolen; entre outros.

Apesar de todas as evidências encontradas na literatura sobre os efeitos maléficos do cigarro, da existência de tabagismo passivo, das campanhas antitabágicas junto à população, e da demonstração de que o tabagismo materno diminui a capacidade física e mental das crianças assim geradas, em muitos países, mais de um quinto das crianças em gestação são expostas ao tabagismo (22).

O tabagismo tem tido, nestes últimos anos, um crescimento epidêmico de 2,1% ao ano (figura 2). Cerca de um bilhão de pessoas fumam, consumindo cerca de seis

trilhões de cigarros por ano, numa média de cinco mil cigarros ao ano por fumante. Mesmo nos EUA, onde a prevalência de fumantes declinou, houve um incremento de 20% no consumo do tabaco, desde 1964, indicando que aqueles que fumam o estão fazendo de forma mais intensa<sup>12</sup>. O consumo de cigarros no Brasil é de cerca de 160 bilhões por ano. Metade dos homens e um terço das mulheres, acima de quinze anos fumam<sup>80</sup>. Estima-se um total de trinta milhões de fumantes no país, com um consumo médio anual de cigarros, por fumante, semelhante à média mundial.

Cigarros  
Trilhões

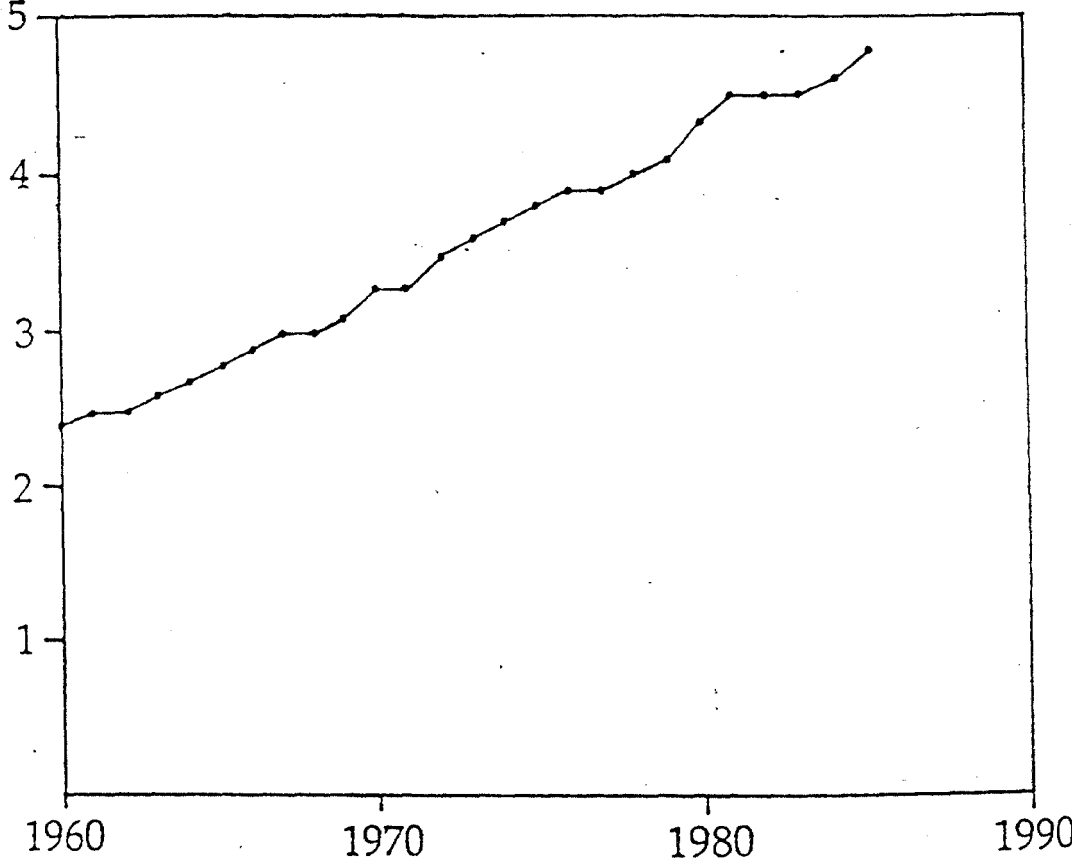


Figura 2: 1960-85, consumo de cigarros no mundo.  
Fonte: Banishing tobacco - Wordwatch Paper 68/  
New York/Janeiro:1980 (22).

Estudo internacional sobre a incidência de tabagismo materno durante a gestação, mostra que gestantes brasileiras ocupam o 8o lugar, com 20% das gestantes brasileiras sendo fumantes. No entanto, a alta natalidade que ainda prevalece no Brasil, o fato da mãe brasileira ser, predominantemente, da camada mais pobre da população, o fato da mulher pobre fumar cerca de o dobro das mais ricas, de comprar cigarros mais baratos e, conseqüentemente, mais tóxicos, de fumar cada cigarro até o fim, o que aumenta sua toxicidade, e de viver em ambientes densamente habitados e inadequadamente ventilados, aumentando sua exposição ao fumo passivo, fazem com que o número de crianças brasileiras lesadas pelo tabagismo materno, durante a gestação, seja recorde internacional (tabela 1).

O presente estudo pretende avaliar a ocorrência de tabagismo passivo em lactentes filhos, de mães fumantes, e avaliar a contribuição da via láctea (leite materno) e da via respiratória (ar ambiente) na determinação de sua magnitude.

Ainda que existam publicações internacionais abordando o tema, de forma semelhante, o trabalho se justifica: 1) por não haver estudo nacional sobre fumo materno e aleitamento; 2) por não haver estudo nacional utilizando a cotinina como traçador de fumo passivo; 3) pela importância ímpar que possui o tema no Brasil, em termos de saúde pública.

Tabela 1 - Tabagismo durante a gestação em países selecionados.

País	Parte de mulheres gestantes que fumam (percentual)	Crianças expostas (número)
Irlanda	36	26.000
Suécia	34	33.800
Alemanha Ocidental	32	211.000
Canadá	26	104.400
Chile	25	31.600
Bélgica	25	31.600
Venezuela	24	125.200
Brasil	20	715.800
Iugoslávia	20	73.900
Estados Unidos	19	706.800
Colômbia	19	150.600
Áustria	18	15.700
Hungria	13	21.500
México	09	227.300
Japão	08	130.800
Filipinas	06	91.600
Bangladesh	03	135.400
Egito	01	17.700
Índia	01	96.900

Fonte:

- Banishing tobacco - Worldwatch Paper 68/New York/janeiro: 1980 (22)



## MATERIAL E MÉTODOS

### Pacientes

O estudo reuniu, no período de fevereiro a março de 1990, 49 lactentes distribuídos em três grupos da seguinte forma: Grupo I, 34 lactentes, filhos de mães tabagistas, analisados como amostras independentes, 17 lactentes cujas mães não fumaram no ato de amamentar e 17 lactentes cujas mães fumaram durante a mamada. Grupo II, constituído por dez lactentes, filhos de mães tabagistas, estudados como amostras dependentes, em dois momentos diferentes, aleatoriamente determinados em sua ordem de ocorrência: o primeiro deles, com a mãe fumando, e, o outro, com a mãe não fumando, durante a mamada. Neste grupo, foi colhida urina da mãe, logo após a mamada, durante a qual a mesma fumava. Grupo III, controle, constituído por cinco lactentes, filhos de mães não tabagistas.

As tabelas 2, 3 e 4 contemplam os dados de identificação destes três grupos.

Os lactentes foram selecionados a partir de consultas de rotina em ambulatórios de pediatria, na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e na maternidade da

Santa Casa de Misericórdia de Rio Grande. O pré-requisito para participar do estudo, era que os lactentes estivessem em aleitamento materno e suas mães, exceto para o grupo controle, fossem tabagistas, consumindo, no mínimo cinco cigarros por dia.

No primeiro contato, eram interrogadas sobre sua postura tabágica. Sendo afirmativa a resposta, fazia-se uma exposição sobre a proposta do trabalho. Caso a mãe consentisse em participar do estudo, completava-se a colheita de dados em questionário e marcava-se um segundo encontro para colheita do material.

Em todas as circunstâncias, ao final do diálogo com as mães, alertava-se sobre os malefícios que o fumo acarreta para a saúde e a importância de não fumar próximo aos lactentes e a outras pessoas que não fumam.

**Questionário:** O questionário utilizado (quadro I), tinha por objetivo fundamental avaliar a ocorrência de fumo durante a mamada do lactente. De acordo com a resposta citada, os lactentes eram distribuídos pelos três grupos. Além desta principal informação, colhiam-se os seguintes dados: nome do lactente, idade do lactente em dias, sexo, cor, nome e idade da mãe, endereço, número de cigarros fumados por dia, marca do cigarro, número de pessoas que moravam na casa, número de outros fumantes na

casa, número de peças da casa, quantidade de cigarros fumados pelos outros fumantes na casa. As informações com referência à colheita da urina, horário da colheita, tempo decorrido entre a última fumada e a colheita da urina, tempo decorrido entre a colheita da urina e a congelação, preenchidas a partir do segundo encontro.

..Urina: A colheita da urina, realizada no segundo encontro, era feita na casa do lactente, preferencialmente no local onde o lactente permanecia a maior parte do tempo. A colheita era realizada pelo próprio pesquisador. Algumas vezes, foram necessárias duas ou três tentativas a fim de que a colheita atendesse aos pré-requisitos estabelecidos. Colheu-se a urina através de sacos coletores plásticos esterilizados (U-BAG, Hollister, Chicago, Estados Unidos). Imediatamente após a colheita, eram separados 4 ml de urina em um tubo de ensaio, o qual, a seguir, era vedado, com folha de borracha revestida com plástico, e colocado em recipiente ("Isopor") com gelo. Após, a urina era congelada à temperatura de -100C.

O tempo entre a colheita da urina e sua colocação no congelador oscilou entre um mínimo de 5 minutos e um máximo de 180 minutos, com média de 90 minutos. Posteriormente, as amostras eram encaminhadas para o Laboratório de Radioimunoensaio, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Todos os estudos foram feitos a partir das 17 horas, horário que compreenderiam maior período de exposição do lactente ao tabagismo materno.

O horário médio das colheitas foi às 17:54 ± 0:75 h. O tempo entre o ato de fumar e a colheita da urina oscilou entre 20 e 75 minutos, com média de 40 minutos e 20 segundos.

Para avaliar a possível alteração na concentração de cotinina nas amostras de urina, durante o período em que as mesmas permaneciam congeladas, em três indivíduos, foi feita a dosagem de cotinina na urina, antes e depois de congelá-la. As amostras colhidas, permaneceram 12 horas em refrigerador, porém sem serem congeladas. Posteriormente, estas amostras foram congeladas por tempo similar ao das amostras dos lactentes, para uma segunda dosagem e comparação.

#### Determinação da Cotinina

Foi utilizado "kit" de radioimunoensaio KCTD1027 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA).

Após descongelar as amostras de urina e mantê-las à temperatura ambiente por 60 minutos, eram pipetados 50 ml dos padrões 0, 100, 500, 1000, 5000, 15000 ng/ml em

tubos para testes, de plástico, no 7622, (Abbott Laboratórios do Brasil Ltda., São Paulo.), e 50 l das amostras de urina dos lactentes. Eram pipetados 100 l de cotinina 125I em todos os tubos, seguindo-se 100 l de antisoro dos metabólitos da nicotina, em todos os tubos, com exceção do tubo não específico e total. O conjunto era incubado durante 30 minutos, à temperatura ambiente. A seguir, pipetava-se 1 l de solução precipitante em todos os tubos, os quais eram agitados e incubados, durante 10 minutos, à temperatura ambiente, com exceção do tubo total. O material era então centrifugado, por 15 minutos, a 3000 xg. Posteriormente, decantava-se o sobrenadante, removiam-se as gotas das paredes dos tubos, e levava-se cada tubo ao contador de radiação gama (modelo Autologic Abbott Laboratories, São Paulo) por um minuto.

As "contagens por minuto", obtidas, eram submetidas a cálculo matemático para quantificação da cotinina presente nas amostras urinárias (Figura 3).

A sensibilidade do método descrito não permite discriminar valores inferiores a 10 ng/ml.

#### Análise Estatística

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente através do teste "t" de Student, para as variáveis quantitativas, e através do teste do X<sup>2</sup>, para as

variáveis qualitativas. Para efeitos de significância estatística, fixou-se o erro alfa em 5%.

A verificação de eventual correlação entre variáveis quantitativas foi buscada através da construção de diagramas de dispersão e do cálculo do coeficiente de correlação.

#### Quadro 1 - Questionário

Nome do paciente:
Sexo:
Idade (dias):
Cor:
Endereço:
Data:
Horário da colheita:
Número de cigarros fumados por dia:
Marca do cigarro:
Fuma durante a mamada?
Número de pessoas que moram na casa:
Número de outros fumantes na casa e quantos cigarros fuma cada um deles:
Número de peças na casa:
Tempo entre colheita e congelamento da urina:
Tempo entre a fumada e a colheita da urina:

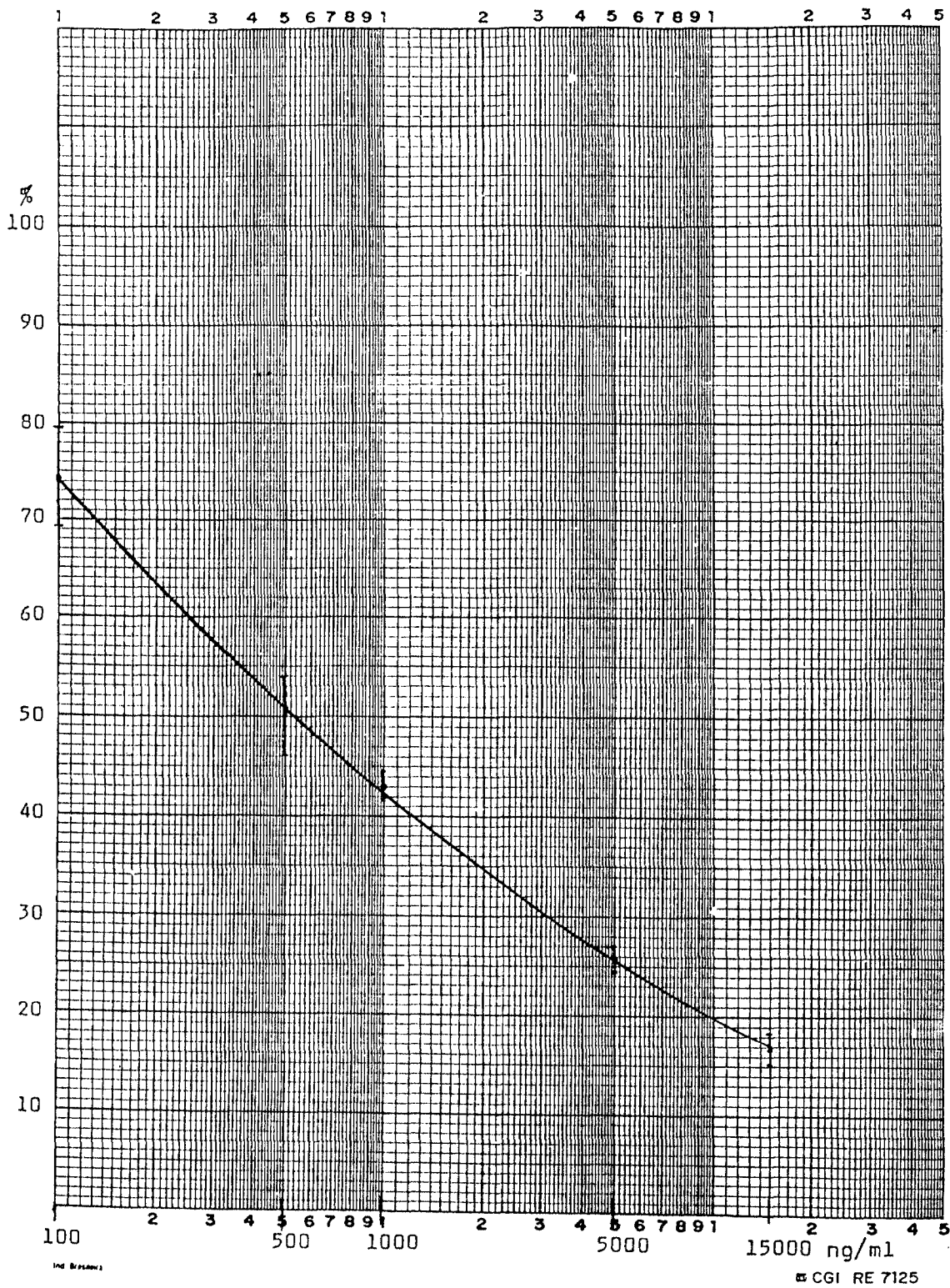


Figura 3: Curva de calibração para quantificação da cotinina presente nas amostras urinárias.

Tabela 2 - Grupo I (amostras independentes):

Nome, idade e sexo dos lactentes, número e marca dos cigarros fumados por dia pela mãe, número de peças na casa, ato de fumar durante a mamada.

Número de ordem	Identidade do lactente			Cigarros fumados pela mãe		Número de peças na casa	Ato de fumar durante a mamada
	Nome	Idade(dias)	Sexo	Número (cig/dia)	Marca		
1	IVC	11	M	20	Ritz	04	não
2	VBA	118	F	10	Ritz	08	não
3	CEAR	17	F	20	Palace	02	sim
4	PAB	172	M	20	Free	06	sim
5	NGO	180	F	20	Minister	06	sim
6	JMA	210	F	30	Belmonte	04	sim
7	CHR	210	M	05	Ritz	02	não
8	AN	270	F	20	Belmonte	04	sim
9	VFF	28	F	10	Plaza	02	não
10	CPB	45	M	18	Belmonte	03	sim
11	DJ	34	F	08	Minister	05	sim
12	AMP	90	F	20	Ritz	02	não
13	PF	05	F	20	Ritz	01	não
14	ACR	40	M	20	Free	04	não
15	CRO	60	M	20	Carlton	09	não
16	ALAP	29	F	30	Ritz	02	não
17	RR	07	F	20	Plaza	02	não
18	BLR	56	M	20	Free	05	não
21	KCM	10	M	10	Free	05	não
22	TQ	120	F	08	Plaza	03	sim
23	YSD	30	M	15	Ritz	03	não
24	GGR	180	M	20	Free	02	sim
25	FCS	60	M	18	Belmonte	03	sim
26	CSS	20	M	10	Mustang	02	sim
27	JCSM	240	F	20	Minister	02	não
28	JCG	368	F	40	Belmonte	03	sim
29	CCG	380	F	20	Belmonte	02	sim
30	FCN	30	M	05	Free	03	não
31	BSC	240	F	30	Mustang	02	sim
32	SR	35	F	06	Minister	05	sim
33	MNF	390	F	20	Ritz	02	sim
34	ABS	18	F	10	Plaza	02	não
36	RLS	90	F	10	Ritz	01	sim
37	JL	90	F	20	Plaza	03	não



Tabela 3 - Grupo II (amostras dependentes):

Nome, idade e sexo dos lactentes, número e marca dos cigarros fumados por dia pela mãe, número de peças na casa.

Número de ordem	Identidade do lactente			Cigarros fumados pela mãe		Número de peças na casa
	Nome	Idade(dias)	Sexo	Número (cig/dia)	Marca	
40	ASR	30	F	07	Ritz	01
41	CKD	30	M	10	Plaza	02
42	JCJ	04	M	20	Ritz	02
43	ACM	11	M	07	Mustang	04
44	AM	20	F	10	Palace	05
45	AVB	10	F	20	Belmonte	06
46	LLF	04	F	10	Belmonte	04
47	TCD	04	M	15	Montreal	04
48	JESL	03	F	10	Ritz	05
49	EJ	03	F	10	Ritz	06

Tabela 4 - Grupo III (controle): Lactentes sem

exposição ao tabagismo

Número de ordem	Identidade do lactente		
	Nome	Idade(dias)	Sexo
19	BAD	30	F
20	APMO	45	F
35	BRO	40	F
38	FN	30	M
39	JCF	04	M

## RESULTADOS

Apresentam-se, inicialmente, os resultados do estudo paralelo realizado em três fumantes ativos, visando documentar a eventual influência do congelamento e estocagem da urina sobre as concentrações de cotinina, nela encontradas. Na urina fresca, a média dos valores encontrados foi  $6966,66 \pm 1650,25$  ng/ml. Após 20 dias de congelamento, a média foi  $7066,66 \pm 1677,29$  ng/ml. A diferença entre médias não se mostrou estatisticamente significativa, conforme registra a tabela 5.

O Grupo III, composto por lactentes não expostos ao tabagismo materno, ou seja, grupo controle, não mostrou em nenhum dos lactentes níveis detectáveis de cotinina na urina, conforme registra a tabela 6.

O Grupo I, constituído por amostras independentes, mostrou valor médio de cotinina, na urina dos lactentes, de  $58,88 \pm 85,17$  ng/ml, para a amostra formada por mães que não fumavam durante a mamada. Observou-se grande dispersão de valores, desde aqueles não detectáveis, ou seja, inferiores a 10 ng/ml, até o valor máximo de 285 ng/ml. Para a amostra formada por mães que fumavam durante a mamada, o valor médio de cotinina na urina dos lactentes foi  $244,70 \pm 212,70$  ng/ml. Também

nestes lactentes os valores extremos detectados variaram muito, desde aqueles inferiores a 10 ng/ml, até o valor máximo de 680 ng/ml. A tabela 7, registra os valores de cotinina encontrados na urina dos trinta e quatro lactentes do Grupo I.

A tabela 8, compara os principais dados relativos às amostras independentes, que compõem o Grupo I.

A figura 4, ilustra as concentrações de cotinina na urina, nas duas amostras de lactentes do Grupo I. A figura 4A representa a diferença entre as médias aritméticas destas amostras.

A figura 5, ilustra a fraca correlação observada entre o número de peças da casa do lactente e os valores de cotinina encontrados na urina deste lactente,  $r=0,0305$ .

A figura 6, ilustra a ausência de correlação entre o número de cigarros fumados por dia, pela mãe do lactente, e os valores de cotinina na urina deste lactente.

O Grupo II, constituído por amostras dependentes, mostrou valor médio de cotinina na urina dos lactentes de  $146,20 \pm 77,38$  ng/ml, quando a mãe não fumava durante a mamada, com valores extremos de 34 ng/ml e 260

ng/ml. No segundo momento, quando a mãe fumava durante a mamada, o valor médio de cotinina na urina foi 263,70 ± 146,21 ng/ml, com valores extremos de 130 ng/ml e 590 ng/ml. Os valor médio de cotinina na urina das mães, logo após as mamadas durante as quais fumavam foi 6720,00 ± 2766,28 ng/ml. A tabela 9 registra estes dados.

A figura 7, ilustra as concentrações da cotinina encontrada na urina de cada lactente, nos dois momentos em que o Grupo II foi estudado. A figura 7A representa graficamente a diferença entre as médias aritméticas, em cada um destes momentos.

A tabela 10, mostra a média e o desvio padrão dos principais dados analisados no Grupo II, assim como o nível de significância estatística das diferenças encontradas entre estes dados.

Tabela 5 - Cotinina na urina de fumantes: urina fresca e congelada.

Nome	Cotinina (ng/ml)	
	Urina Fresca	Urina Congelada
CA	5600	6200
CL	8800	9000
MO	6500	6000

Tabela 6 - Grupo III: controle Cotinina na urina de lactentes: mães não fumantes.

Número de Ordem	Idade (dias)	Cotinina
19	30	*
20	45	*
35	40	*
38	30	*
39	04	*

\* Valores inferiores a 10 ng/ml

Tabela 7 - Grupo I (amostras independentes): Cotinina na urina dos lactentes

Mãe não fumando durante a mamada		Mãe fumando durante a mamada	
Nr. de ordem	Cotinina (ng/ml)	Nr. de ordem	Cotinina (ng/ml)
01	285	03	140
02	35	04	*
05	*	05	160
06	70	06	270
12	110	08	235
13	*	10	220
14	28	11	320
15	36	22	45
16	42	24	290
17	*	25	320
18	*	26	640
21	110	28	680
23	*	29	*
27	240	31	400
30	*	32	440
34	*	33	*
37	45	36	*

\* Valores inferiores a 10 ng/ml

Tabela 8 - Grupo I (amostras independentes):

Média e desvio padrão dos principais parâmetros comparados.

	Mãe não fumando n1=17	Mãe fumando n2=17	P
Idade lactentes (dias)	63,09 ± 69,19	165,35 ± 129,25	< 0,01
Idade mãe (anos)	25,88 ± 5,16	26,11 ± 5,87	> 0,05
Número de cigarros /dia	16,17 ± 6,75	19,7 ± 8,88	> 0,05
Número de peças da casa	3,47 ± 2,21	3,23 ± 1,52	> 0,05
Cotina na urina (ng/ml)	58,88 ± 85,17	244,70 ± 212,70	< 0,01

Tabela 9 - Grupo II (amostras dependentes):

Cotina na urina dos lactentes e das mães.

Número de ordem	Idade do lactente (dias)	Cotina na urina (ng/ml)		
		Lactentes com mãe não fumando	Lactentes com mãe fumando	Mãe
40	30	230	260	6520
41	30	150	130	1500
42	04	255	275	6250
43	11	34	152	5900
44	20	260	400	6300
45	10	103	135	12000
46	04	90	320	9200
47	04	85	135	6300
48	03	130	240	5000
49	03	125	590	8500

Tabela 10 - Grupo II (amostras dependentes):

Média e desvio padrão dos principais parâmetros comparados

	n=10	
Idade lactentes (dias)	11,90 ± 10,90	
Idade mãe (anos)	24,90 ± 5,02	
Número de cigarros /dia	11,90 ± 4,79	
Cotina na urina da mãe (ng/ml)	6710,00 ± 2766,280	
	Não fumando	Não não fumando
Cotina na urina do lactente (ng/ml)	146,29 ± 77,38	263,70 ± 146,21 *

\* p < 0,02

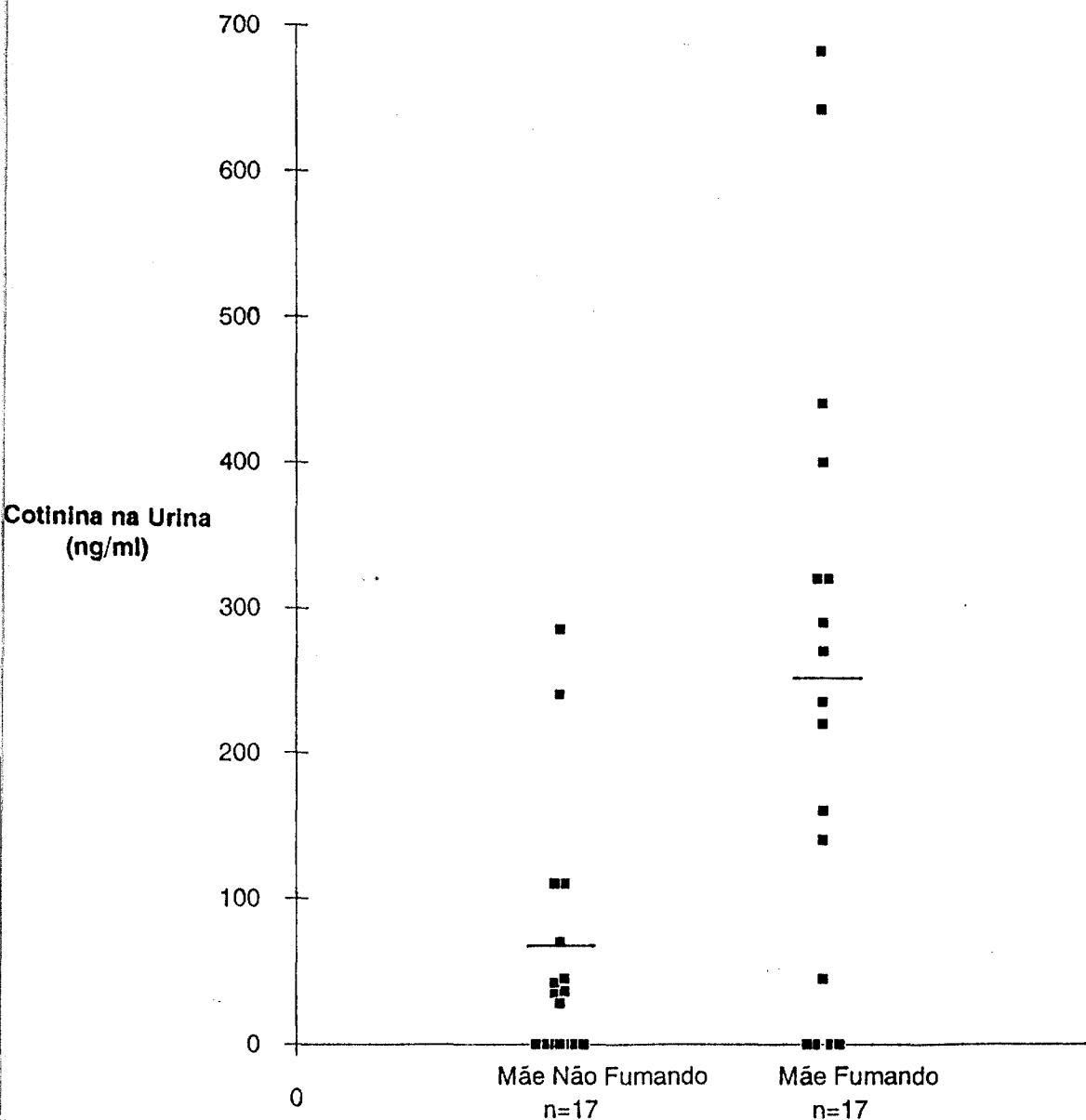


Figura 4 - Concentração urinária de cotinina em lactentes após aleitamento materno (Grupo I: amostras independentes). Cada ponto corresponde a um lactente. A barra horizontal corresponde à média aritmética de cada amostra. A diferença entre estas médias é estatisticamente significativa ( $P < 0,01$ ).



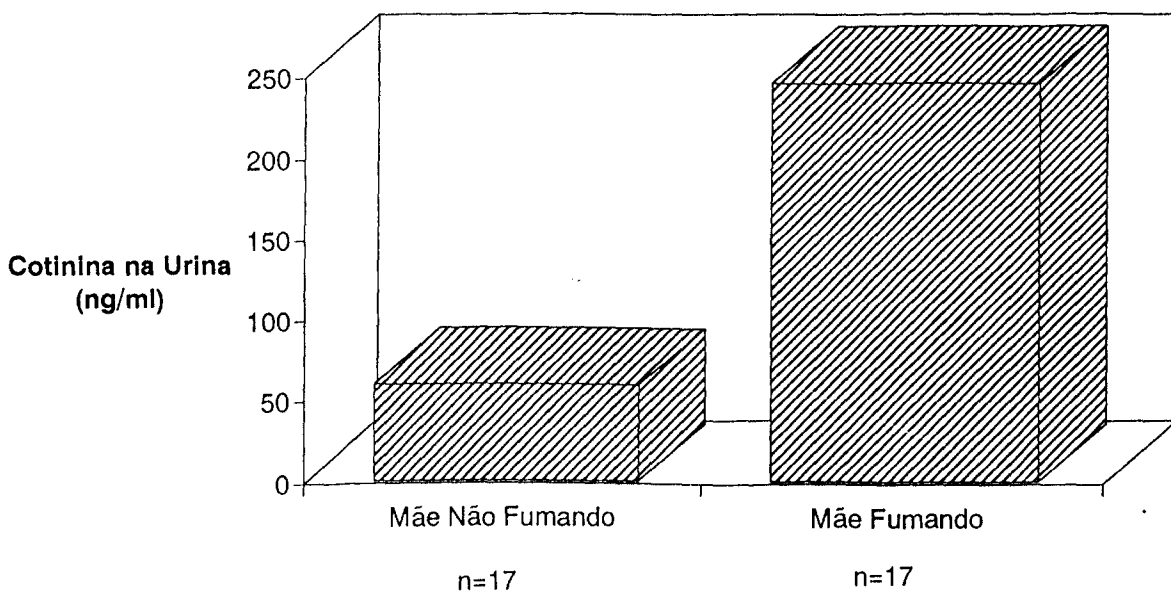


Figura 4A - Concentração urinária de cotinina em lactentes após aleitamento materno (Grupo I: amostras independentes). Representação da diferença entre as médias aritméticas das duas amostras ( $p < 0,01$ ). Conforme figura 4.

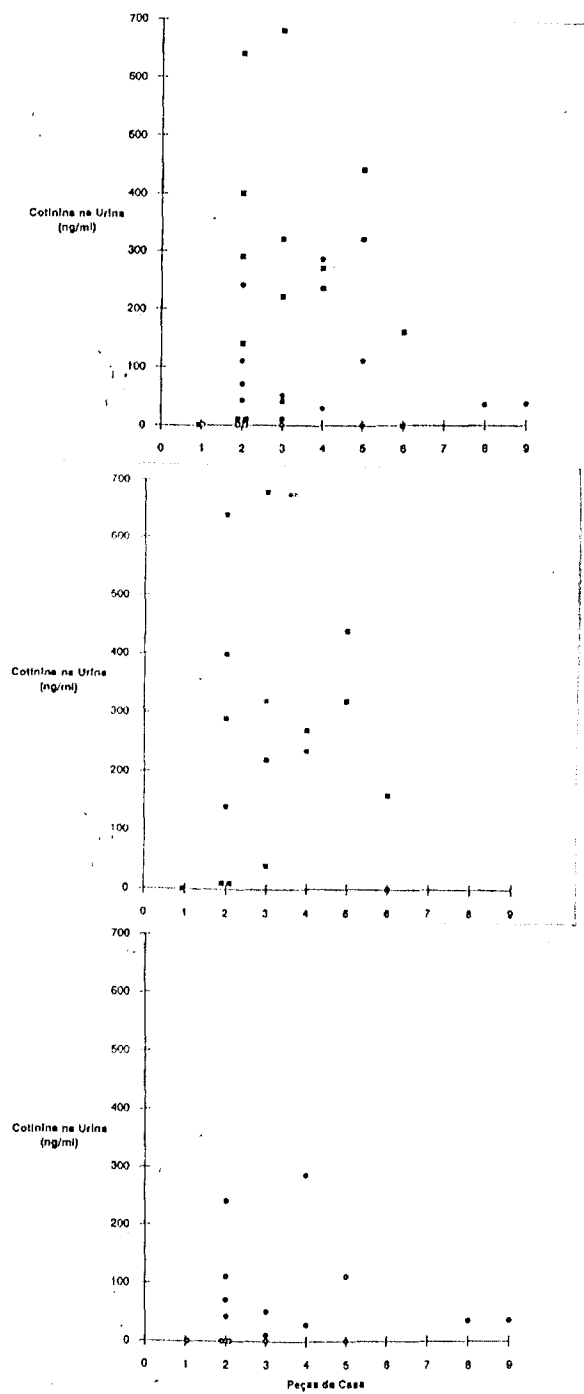


Figura 5 - Correlação entre o número de peças da casa e a concentração de cotinina na urina do lactente. (Grupo I: amostras independentes). Mãe fumando (●) e não fumando (○), durante a mamada.



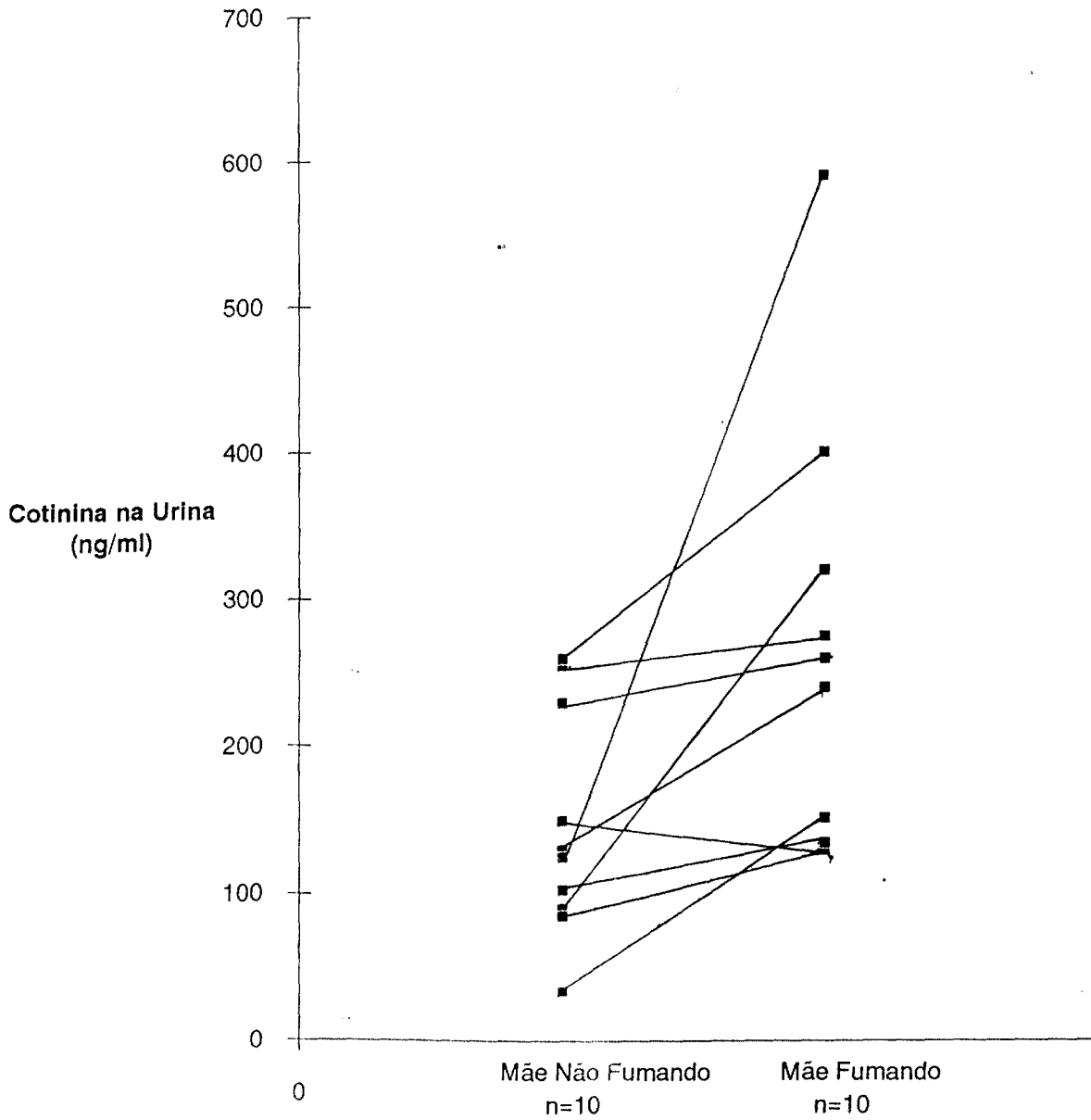


Figura 7 - Cotinina na urina de lactentes (Grupo II: amostras dependentes). Cada par de pontos unidos entre si, corresponde a um lactente.

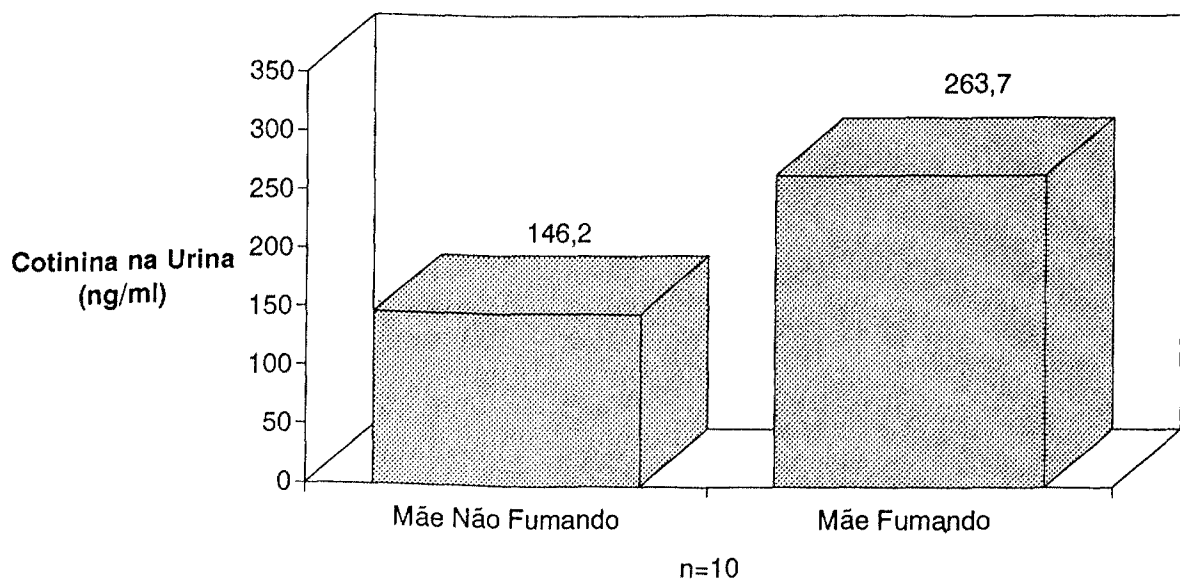


Figura 7A - Cotina na urina de lactentes. Representação da diferença entre médias aritméticas ( $p < 0,02$ ). Conforme figura 7.

## DISCUSSÃO

Que o tabaco é um hábito extremamente prejudicial à saúde ninguém mais duvida; que o seu efeito nocivo pode estender-se a pessoas não fumantes, que convivem com fumantes, está bastante claro para os profissionais da área da saúde e já encontra receptividade na população leiga. Entretanto, fatos apoiados em estudos de populações estrangeiras e, ou, afirmados a partir de observações subjetivas, têm sua validade, freqüentemente colocada em dúvida. A finalidade deste estudo foi avaliar, de modo objetivo e na nossa população, a contagiosidade tabágica de mães fumantes sobre seus respectivos lactentes. Além deste objetivo central, o estudo pretendeu introduzir em nosso meio, um método de detecção de tabagismo passivo até hoje não utilizado entre nós: o rastreamento da nicotina, sob a forma de cotinina, nos líquidos de indivíduos a ela potencialmente expostos. No caso, a urina, um método simples, eficaz e de custo não exorbitante.

Qual seria a melhor população para estudar tabagismo passivo? Obviamente aquela em que o indivíduo a ele exposto não pudesse, em nenhuma hipótese, fumar ativamente. Este fato justifica a escolha de uma amostra composta por lactentes, pois, em nenhum momento, lactentes poderiam ser tabagistas ativos. Por outro lado, estando estes lactentes em aleitamento materno, seria possível

avaliar e comparar duas possíveis vias de contaminação: a via inalatória e o leite materno.

Para dissociar estas duas rotas de contaminação, os lactentes foram estudados em duas situações de aleitamento, por mães fumantes. Numa situação, com a mãe fumando. Noutra, com a mãe não fumando.

O indicador de contaminação tabágica utilizado, a presença de cotinina na urina, tem o mérito de ser a cotinina única e exclusivamente gerada pelo metabolismo endógeno da nicotina. Desta forma, nenhum fator, além da própria nicotina, influi no seu aparecimento nos principais líquidos do organismo, tais como sangue, urina, saliva, líquido amniótico, leite materno.

A colheita dos dados foi concebida através do uso, numa primeira etapa, de amostras independentes, e, numa segunda etapa, de amostras dependentes.

As amostras independentes foram constituídas por dois grupos de 17 mães fumantes e seus respectivos lactentes. Num grupo, a mãe fumava durante a mamada. No outro, não.

Verificada diferença estatisticamente significativa, entre as dosagens de cotinina na urina, dos

lactentes destes dois grupos, pareceu desejável a comparação através de amostragem que eliminasse a variável representada pela mãe do lactente. Para tanto, foi montado um grupo para observação dentro do modelo "antes e depois", ou seja, um estudo comparativo de duas amostras dependentes. Nos dois momentos, a serem comparados, as mães dos lactentes seriam as mesmas, variando apenas a postura tabágica em cada um deles: -num, a mãe não fumaria durante a mamada, no outro fumaria. A seqüência destes dois momentos seria estabelecida aleatoriamente.

O líquido corpóreo escolhido para detectar o contágio foi a urina do lactente, pelo fato de sua obtenção não implicar em processo invasivo, com qualquer risco para o lactente. Por outro lado, existe uma bem demonstrada correlação entre os níveis plasmáticos de cotinina e aqueles encontrados na urina. Esta correlação alcança sua maior excelência quando as dosagens de cotinina na urina são corrigidas para a relação entre creatinina sangüínea e creatinina urinária. Esta correção não foi empregada no presente trabalho, para evitar-se a necessidade de colheita de sangue dos lactentes, e por não ser central à hipótese em estudo, o ganho de precisão através dela conseguido.

A técnica utilizada para a quantificação de cotinina na urina dos lactentes, foi a baseada em radioimunoensaio, a qual permite uma análise não só



qualitativa mas também quantitativa<sup>27</sup>, ao contrário de outros métodos, como o ELISA, que permitem apenas uma análise qualitativa.

As amostras de urina, de todos os casos estudados, foram colhidas ao longo de um período de 30 dias, para atender à validade do "kit", utilizado para dosagem de cotinina.

Após o início do fumar de um cigarro, a concentração plasmática de cotinina aumenta progressivamente até alcançar um máximo, em cerca de 10 a 15 minutos. Assim sendo, a concentração de cotinina no sangue arterial já é positiva 4 a 5 minutos depois do início da fumada. Após 15 minutos, a concentração plasmática de nicotina decresce, ao passo que a de cotinina continua a elevar-se, até ultrapassar a de nicotina, o que ocorre entre os 15 e os 60 minutos. A meia-vida da cotinina varia muito, de um para outro estudo relatado, na literatura, oscilando entre extremos de 18 e 108 horas, com a faixa modal entre 36 e 48 horas.

Levando em consideração o acima exposto, os estudos de cada binômio mãe-filho foram sempre realizados após as 17 horas. Com isto, o período de maior exposição do lactente ao tabagismo materno estava sendo coberto. Em decorrência dos amplos limites, no que diz respeito à meia-

vida plasmática da cotinina, foi estabelecido um tempo mínimo de 48 horas entre as duas colheitas das amostras dependentes. Da mesma maneira, quando o lactente era um recém-nascido, a primeira amostra era colhida pelo menos 48 horas após o nascimento, para evitar eventual contaminação transplacentária. Foi observado que, recém-nascidos, podem apresentar uma meia-vida plasmática da cotinina ao redor de 68 horas.

Dois fatores predominantemente determinam a exposição de lactentes, em aleitamento materno, à nicotina, e, conseqüentemente, a outras substâncias decorrentes do fumo do tabaco: (1) a concentração da nicotina no leite e, (2) a concentração de nicotina no ar, caso a mãe fume durante a mamada.

Estudos prévios indicam uma ampla variação de nicotina no leite materno, desde 20 a 512 ppb<sup>37</sup>. Esta grande amplitude de valores deve-se, ao que tudo indica, há vários fatores de determinantes da concentração de nicotina no sangue materno (número e qualidade de cigarros fumados, maneira de fumar, ambiente em que se fuma), e à maior ou menor absorção desta nicotina pelo trato digestivo do lactente.

Cálculos teóricos indicam que, tanto a nicotina proveniente de leite materno como a inalada, são

importantes na determinação do grau de contágio do lactente a partir do tabagismo materno.

Concentrações de nicotina entre 0,5 e 120 ng/ml<sup>64</sup> foram medidas no leite de mães fumantes. Um lactente, em aleitamento materno, pesando aproximadamente 6 kg, pode, assim, ingerir entre 1,4 e 750 ng/h/kg, se se estimar a quantidade de leite ingerida em 900 ml (seis mamadas de 150 ml).

Concentrações de nicotina entre 0,7 e 60 ng/m<sup>3</sup> têm sido medidas no ar ambiente, na presença de fumantes. Um lactente de 6 kg, respirando, aproximadamente, um volume de 1 l/min, pode inalar entre 7 e 600 ng/h/kg.

Estes cálculos ilustram a ampla variação das doses de nicotina que os lactentes podem receber, tanto pelo leite como pelo ar.

É de se acreditar que a diferença, estatisticamente significativa, entre as idades dos lactentes que compuseram o grupo de amostras independentes, 63,09 ± 69,19 dias para o grupo cuja mãe não fumava durante a mamada, e, 165,35 ± 129,25 dias para aqueles cuja mãe fumava durante a mamada, não tenha influenciado a concentração urinária de cotinina, uma vez que as vias

metabólicas envolvidas no processo, estão, como regra, estabelecidas após 15 dias de idade.

O número de cigarros fumados pelas mães, no grupo de amostras independentes, não diferiu de modo estatisticamente significante, fato este que, em contrário, poderia ter influenciado a concentração de cotinina na urina dos lactentes.

Com relação à marca dos cigarros fumados, tentou-se detectar uma eventual associação entre níveis de cotinina e os preços destes cigarros, sabendo-se que cigarros baratos, teoricamente, correspondem àqueles com elevados teores de nicotina, ao passo que cigarros caros correspondem a baixos teores de nicotina. Não se pôde comprovar uma tal associação. Este resultado talvez se deva às exceções à regra considerada (uma marca de cigarro anunciada como baixo teor, "Ritz", encontra-se na mesma faixa de preço de uma marca suposta como de alto teor, por exemplo, "Mustang"). Outro fator potencial de erro é a falta de comprovação, em nosso meio, dos teores anunciados pela indústria tabaqueira.

O meio ambiente também influencia a intensidade do tabagismo passivo. É sabido que em locais fechados, domésticos, de lazer ou de trabalho, onde fumantes convivem

com não fumantes; a concentração urinária de nicotina é maior que ao ar livre.

Assim sendo, fato que poderia influir nos resultados deste estudo seria o tipo de local onde o lactente tivesse permanecido a maior parte do tempo. Para estimar-se a possibilidade desta influência, registrou-se o número de peças de casa do lactente, quando do estudo de amostras independentes. No grupo cuja mãe não fumava durante a mamada, o número de peças de casa foi 3,47 ± 2,21; e, no grupo cuja mãe fumava durante a mamada, 3,23 ± 1,52 peças. A diferença não foi estatisticamente significativa. Ainda em relação ao meio ambiente, cabe considerar a possibilidade da urina dos lactentes ter sido colhida em ambiente contaminado pela fumaça do cigarro de outras pessoas, o que poderia influir na concentração de nicotina no leite materno e no ambiente. Embora esta prática tenha sido desaconselhada, este fator de erro não pode ser eliminado, já que as mães não eram, no estudo, acompanhadas de forma interrompida.

Quando a mãe não fumava durante a mamada, a cotinina média encontrada na urina foi de 58,88 ± 85,17 ng/ml. Quando a mãe fumava durante a mamada, a cotinina média encontrada foi de 244,70 ± 212,70 ng/ml. Isto é um valor médio cerca de quatro vezes maior ( $p < 0,01$ ). Ficou, desta forma, evidenciada a eficiência da contaminação

tabágica pelos dois mecanismos antes discutidos, o lácteo e o aéreo, assim como a participação dominante da via inalatória nesta contaminação. Por outro lado, de acordo com as normas do "kit" utilizado, os lactentes cujas mães fumavam durante a mamada, apresentaram, em média, níveis de cotinina, na urina, correspondentes àqueles encontrados em fumantes de cinco cigarros por dia.

Dos 34 lactentes estudados no Grupo I, amostras independentes, 11 lactentes não apresentavam níveis detectáveis de cotinina na urina, sendo que sete lactentes pertenciam à série cujas mães não fumavam durante a mamada. Entre os lactentes cujas mães não fumavam durante a mamada, o menor valor detectado na urina foi 28 ng/ml e o maior 285 ng/ml. Ambos os lactentes tinham mães que fumavam 20 cigarros por dia e na casa de cada lactente convivia outro fumante de 20 cigarros por dia. O segundo maior valor foi de 240 ng/ml; e, também, a mãe deste lactente fumava 20 cigarros por dia e na casa morava outro fumante de 20 cigarros por dia. Os demais valores encontrados foram inferiores a 110 ng/ml, independentemente do número de cigarros fumados pela mãe, e da presença ou não de outros fumantes na casa. Tanto no caso do lactente com níveis de 28 ng/ml, como no de 285 ng/ml, as mães fumavam cigarros de teor relativamente baixo. A grande variação deve-se, provavelmente, aos fatos antes analisados.

As variações de concentração de cotinina na urina dos lactentes também podem resultar do tempo entre o fumo do último cigarro e a mamada, assim como da duração da própria mamada. Como dois lactentes tinham mães que fumavam cigarros de baixo teor, e apresentaram respectivamente 28 e 285 ng/ml, verifica-se que o teor de nicotina dos cigarros, talvez não seja o fator mais importante na determinação da contaminação.

Na série que abordava lactentes cujas mães fumavam durante a mamada, em quatro lactentes não foram detectados níveis de cotinina na urina. Nos demais, o menor valor detectado foi 45 ng/ml e o maior valor 680 ng/ml.

A não detecção de cotinina na urina não significa necessariamente ausência da mesma, já que o menor valor detectável pela técnica empregada é 10 ng/ml. Possivelmente estes lactentes apresentaram níveis de cotinina inferiores a este.

Poderia o tempo de congelamento da amostra entre colheita e dosagem, interferir na concentração da cotinina na urina dos lactentes? Dois fatos mostram que não. Conforme a tabela 5, os três fumantes que tiveram dosadas as concentrações de cotinina na urina fresca, e após congelamento por vinte dias, não apresentaram diferença estatisticamente significantes entre estas duas dosagens.

Por outro lado, as instruções contidas no "kit", utilizado para dosagem de cotinina, indicam que o líquido a ser testado, uma vez congelado, mantém-se adequado para exame por prazo quase que ilimitado.

Os resultados deste estudo assemelham-se a outros encontrados na literatura, ainda que com modelos experimentais e unidades diferentes dos utilizados no mesmo (tabelas 11 e 12).

Tabela 11 - Cotinina na urina como indicadora de tabagismo passivo: Lactentes sem aleitamento materno.

ANO	AUTOR	TÉCNICA	UNIDADE	N		TABAGISMO PASSIVO VIA AÉREA		P
				E	NE	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS	
1984	Greenberg (42)	radioimunoensaio	cotina/crea- tinina (ng/ml)	32	19	351	4	< 0,0001
1984	Etzel (36)	radioimunoensaio	cotina/crea- tinina (ng/ml)	11	12	1233	14,5	< 0,0003
1985	Luck/Nau (65)	cromatografia	cotina/crea- tinina (ng/ml)	10	10	327	0	
1989	Labrecque (54)	cromatografia	cotina/crea- tinina (ng/ml)		139	261	-	
1989	Rylander (86)	cromatografia	cotina/crea- tinina (ng/ml)	30	20	14,1	2,1	<0,0001



Tabela 12 - Cotinina na urina como indicador de tabagismo passivo. Lactentes em aleitamento materno.

ANO	AUTOR	TECNICA	UNIDADE	N		TABAGISMO PASSIVO VIA AEREA		P
				E	NE	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS	
1985	Luck/Nau (65)	cromatografia	cotina/cree- tinina (ng/ml)	9	0	550	0	
1989	Labrecque (54)	cromatografia	cotina/cree- tinina (ng/ml)	33		585	-	
1991	Presente Estudo	Radioimunoensaio	cotina/cree- tinina (ng/ml)	17	17	244,70	58,88	P < 0,01

Greenberg e cols.42 publicaram, em 1984, estudo quantificando a ocorrência de tabagismo em crianças de até um ano de idade, não sujeitas a aleitamento materno. Neste trabalho foram analisadas a nicotina e a cotinina na saliva e na urina, através da técnica de radioimunoensaio. Dois grupos foram comparados. O grupo não exposto era aquele que, há pelo menos uma semana, não tinha exposição ao tabagismo. O exposto era aquele que, nas 24 horas prévias, havia sido exposto pelo menos duas vezes ao tabagismo. Trinta e duas crianças compuseram o primeiro grupo e vinte nove o segundo. Nos dois grupos, na saliva e urina, a concentração de cotinina foi significativamente maior no grupo exposto do que no "não exposto".

Etzel e cols.36 procuraram avaliar a exposição de neonatos ao tabagismo materno, ainda no período intra-uterino. Foram analisados 11 recém-nascidos de mães

tabagistas e 12 recém-nascidos de mães não tabagistas. Para ser aceito no estudo, os recém-natos precisaram ser afastados de qualquer exposição aos produtos de tabaco, incluindo o aleitamento materno. Um dia, após o nascimento, todas as mães foram interrogadas sobre a postura tabágica. Sendo fumantes, era perguntado quantos cigarros havia fumado nas 24 horas prévias ao parto. Foram consideradas tabagistas as mães que houvessem fumado, pelo menos, um cigarro naquele período. Uma amostra de urina de cada neonato foi colhida, após o nascimento, sendo, sempre que possível, no primeiro dia de vida.

Luck e Nau publicaram, em 1985<sup>65</sup>, trabalho avaliando as concentrações de nicotina e cotinina encontradas no plasma e na urina de crianças expostas ao tabagismo materno, por via inalatória ou através do leite materno. As crianças foram divididas em quatro grupos: Grupo I, constituído por 10 recém-nascidos (3 a 8 dias), em aleitamento materno, cujas mães não eram tabagistas. Estes neonatos permaneciam em locais onde o tabagismo era estritamente proibido. Grupo II, constituído por 19 recém-nascidos (3 a 8 dias) cujas mães eram fumantes (10 a 30 cigarros-dia). Estes neonatos estavam recebendo leite materno e permaneciam em quarto onde era estritamente proibido fumar, as mães fumavam em outros locais; Grupo III, formado por 10 crianças (2,5 a 10 meses), filhas de pais fumantes. As crianças não estavam em aleitamento

materno, o número total de cigarros fumados em suas casas variou e 15 a 40 por dia. Grupo IV, constituído por nove crianças em aleitamento materno cujas mães eram fumantes. O total de cigarros fumados em suas casas variou de 15 a 30 por dia.

Labrecque e cols.54, em 1989, publicaram estudo avaliando a exposição de lactentes ao tabagismo materno. Foram analisadas 172 crianças. Destas, 139 (80,2%) estavam em aleitamento materno. As mães eram consideradas tabagistas desde que houvessem fumado um cigarro nas 24 horas prévias à colheita da urina. E as crianças eram consideradas em aleitamento materno desde que mamassem, pelo menos, três vezes nas 24 horas do dia. A exemplo do estudo de Greenberg e Cols.42, tal como ilustrado nas tabelas 11 e 12, independente da unidade de medida utilizada, a exposição a tabagismo passivo, via aérea, redundou numa maior concentração de cotinina na urina, o mesmo ocorrendo em relação à exposição a tabagismo passivo via aleitamento materno.

Dois estudos compararam aleitamento materno e mamadeira.

No estudo de Schwartz-Bickenback e cols.89, dois lactentes recebiam mamadeira, oito recebiam leite materno e mamadeira, doze lactentes recebiam apenas leite materno. As

médias de cotinina na urina foram 4, 230, 1857 ng/mg, respectivamente.

Woodward e cols.<sup>104</sup>, estudaram 42 lactentes alimentados com mamadeira e 27 lactentes em aleitamento materno. Maiores concentrações de cotinina foram observadas naqueles em aleitamento materno.

O presente estudo demonstra a eficiência tanto da via aérea como da via láctea para o estabelecimento de tabagismo passivo pelo lactente, assim como a supremacia da via aérea sobre a via láctea, neste particular.

Esta conclusão é de importância em termos de saúde pública: se não se conseguir que a nutriz não fume, deve-se procurar conseguir, pelo menos, que ela não fume durante as mamadas. Isto reduziria, substancialmente, o agravo ao lactente.

Não foi possível demonstrar correlação entre os valores de cotinina na urina dos lactentes e o número de peças da casa em que os mesmos viviam, fato que poderia, até certo ponto, ilustrar a influência do meio ambiente na intensidade do tabagismo passivo. Ou seja, um menor número de peças podendo magnificar o fenômeno. A representação dos valores obtidos (figura 5) esboça, apenas, uma vaga relação entre estas variáveis. Esta não-correlação não chega a

surpreender, uma vez que uma série de outras variáveis influem também certamente, sobre o fenômeno, tais como o tamanho individual das peças, o seu grau de ventilação, e o número de pessoas que nela eventualmente fume.

O estudo procurou verificar a eventual influência do número de cigarros fumados por dia pela mãe e os valores de cotinina na urina dos lactentes. Não foi possível demonstrar uma tal correlação, nem no momento em que a mãe fumava durante a mamada, nem naquele em que não fumava. Este resultado também não é de todo surpreendente, já que o número de cigarros é apenas uma das variáveis que influenciam a concentração de cotinina nos líquidos corpóreos, os quais dependem também da maneira de fumar, do tipo de cigarro fumado, da proximidade do lactente exposto, do fluxo urinário do lactente.

Os valores de cotinina encontrados na urina dos lactentes, grupo de amostras dependentes, logo após a mamada, com suas mães fumando durante a mesma,  $263,70 \pm 146,21$  ng/ml, corresponderam a 3,9% dos valores encontrados, na mesma ocasião, na urina de suas mães,  $6720,00 \pm 2766,28$  (tabela 10). De acordo com a tabela de valores obtidos pela empresa fabricante do "kit", utilizado para dosagem de cotinina (27) (tabela 13), a média dos valores de cotinina encontrados na urina dos lactentes, conforme acima indicado, (tabela 10), corresponderia,

aproximadamente, ao consumo de dois a três cigarros diários pelo lactente, se fumante ativo ele pudesse ser. Em outros termos, se um indivíduo que fuma cinco cigarros, por dia, apresenta, na urina, uma concentração de cotinina de 500 ng/ml, uma população (no caso a dos lactentes do Grupo II, tabela 10), que tem uma concentração média de cotinina de 263,70 ng/ml em sua urina, deve fumar, por indivíduo, cerca de dois a três cigarros por dia.

Tabela 13 - Cotinina na urina (ng/ml)\*

Postura tabágica	Mínimo	Mediana	Máximo	n
Fumante **	560	5.315	> 15000	54
Não fumante	< 100	< 100	317	67

\* Segundo Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA  
 \*\* Considerado como "indivíduo que fuma, no mínimo, cinco cigarros por dia.

Os resultados deste estudo mostraram a ocorrência de tabagismo passivo em lactentes expostos ao tabagismo materno. Sabe-se que o fato da gestante fumar, implica na gestação de crianças que, ao nascer, apresentam baixo peso, estatura diminuída, escores de Ápgar deprimidos, e maior morbidade e mortalidade perinatal. Após o nascimento, também é clara a influência deletéria do tabagismo, com demonstrada ocorrência de maior número de infecções respiratórias - bronquite e pneumonia - e quadros

mais graves de asma brônquica, quando a eles a criança seja propensa.

É pertinente registrar que não se tem ainda resposta se uma exposição ao tabaco tão precoce, quanto a demonstrada neste estudo, facilita ou não a transformação da criança num futuro fumante, sendo, difícil separar a influência fenotípica, que nestes casos necessariamente ocorre. Também não se sabe se esta exposição tão precoce pode antecipar o aparecimento de enfermidades tabaco-dependentes, tais como bronquite crônica, enfisema pulmonar, câncer de pulmão, aterosclerose. O que já se sabe, no entanto, torna mandatória a necessidade de estudos a mais longo prazo, para uma melhor avaliação global do dano imposto ao lactente pelo tabagismo materno.

## CONCLUSÕES

1) Os efeitos do tabagismo materno podem se transmitir ao lactente por via aérea e por via láctea.

2) A transmissão é quantitativamente mais importante quando a mãe fuma durante a mamada.

## RECOMENDAÇÃO

Em termos de Saúde Pública, os resultados do presente estudo recomendam: que as nutrizes não sejam fumantes.



## RESUMO

O tabagismo constitui-se, no momento, num dos maiores problemas de saúde pública que o mundo enfrenta. Sabe-se, hoje, que o efeito deletério do fumo, não fica restrito a quem o pratica ativamente, mas estende-se a quem convive com fumantes.

Este estudo demonstra a ocorrência de tabagismo passivo em lactentes em aleitamento materno, quando filhos de mães fumantes.

O estudo utiliza como rastreador de tabagismo passivo a dosagem, na urina dos lactentes, de cotinina, o maior metabólito ativo da nicotina, decorrente única e exclusivamente do seu metabolismo endógeno. A técnica utilizada para sua quantificação baseia-se na aplicação de radioimunoensaio.

Documenta-se a exposição ao tabagismo materno, de 34 lactentes, divididos em duas séries de 17 lactentes, de acordo com o fato da mãe fumar ou não durante a mamada. Tendo-se verificado diferença estatisticamente significativa, entre as amostras independentes, assim estudadas, procurou-se evidenciar o fenômeno entre amostras dependentes, ou seja, no mesmo binômio mãe-filho, em

momentos diferentes, com a mãe não fumando e fumando durante a mamada. Dez destes binômios foram assim estudados.

No estudo de amostras independentes, os valores de cotinina na urina dos lactentes foram  $58,88 \pm 85,17$  ng/ml, quando a mãe não fumava durante a mamada, e  $244,70 \pm 212,70$  ng/ml quando a mãe fumava durante a mamada ( $p < 0,01$ ).

No estudo de amostras dependentes, no momento em que a mãe não fumava durante a mamada, de cotinina na urina dos lactentes foram  $146,29 \pm 77,38$  ng/ml, e, quando a mãe fumava,  $263,70 \pm 146,21$  ng/ml ( $p,0,02$ ).

O estudo comprova, não só a importância da via aérea e da via láctea, na exposição do lactente ao tabagismo materno, como também o fato de que esta exposição é significativamente mais intensa quando a mãe fuma durante o aleitamento.

## BIBLIOGRAFIA

1 - American Heart Association. Cigarette Smoking and cardiovascular diseases. Circulation, 12:160, 1960.

2 - Anonymous. Passive smoking and angina. Lancet, 19:413-414, 1978.

3 - Armitage AK, Dollery CT, George CF et al. Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. Brit. Med.J, 4:313-316, 1975.

4 - Armitage AK, Dollery CT, Houseman T, Kohner E and Turner D. Absorption of nicotine from small cigars. Clin. Pharmacol. Ther, 23:143-151, 1978.

5 - Aronow WS and Swanson AJ. The effect of low-nicotine cigarettes on angina pectoris. Ann. Int. Med, 71:599-601, 1969.

6 - Aronow WS, Dendinger J and Rokaw SN. Heart rate and carbon monoxide level after smoking high-low and non-nicotine cigarettes. A study in male patients with angina pectoris. Ann. Int. Med, 74:697-702, 1971.

7 - Aronow WS. Effect of Passive Smoking on Angina Pectoris. New Engl. J. Med, 299:21-24, 1978.

8 - Ashton E, Watson DW, March R and Sadler J. Putting frequency and nicotine intake in cigarette smokers. Brit. Med. J, 3:679, 1970.

9 - Astrup P Effect of moderate carbon-monoxide exposure on fetal development Lancet, 9:1220-1223, 1972.

10 - Auerbach O, Petrick TG, Stout AP. Anatomical approach to the study of smoking and bronchogenic carcinoma preliminary report of 41 cases. Cancer, 9:76-78, 1956.

11 - Auerbach O, Gere JB, Formon JB. Changes in bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. New Engl.J.Med, 97:256, 1957

12 - Beckett AH, Triggs EJ. Determination of Nicotine and its Metabolite, Cotinine in Urine by Gas Chromatography. Nature, 211:1415-1417, 1966.

13 - Beckett AH, Gorrod JW and Jenner P. The analysis of nicotine-1' oxide in urine, in the presence of nicotine and cotinine, and its application to the study of in vivo nicotine metabolism in man. J. Pharm. Pharmacol, 23:555-615, 1971.

14 - Beckett A. Gorrod JW and Jenner P. The effect of smoking on nicotine metabolism in vivo in man. J. Pharm. Pharmacol. 23:62S-67S, 1971.

15 - Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P et al. Cotinine disposition and effects. Clin. Pharmacol. Ther. 34:604-611, 1983.

16 - Borzelleca JF, Bowman ER, Mckennis H. Studies on the respiratory and cardiovascular effects of (-) - cotinine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 137:313-318, 1962.

17 - Bowman ER, Turnbull LB, Mackennis H Jr. Metabolism of nicotine in the human and excretion of pyridine compounds by smokers. J. Pharmacol. Exp. Ther. 127:92-95, 1959.

18 - Bowman ER. Study on the respiratory and cardiovascular effects of (-)- Cotinine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 127:92-95, 1959.

19 - Bowman ER, Mckennis H. (-) - Cotinine. Biochemical Preparations, 10:36-39, 1963.

20 - Butler NR, Goldstein H and Ross EM. Cigarette Smoking in Pregnancy: Its Influence on Birth Weight and Perinatal Mortality. Brit. Med. J, 2:127-130, 1972.

21 - Butler NR, Goldstein H. Smoking in Pregnancy and Subsequent Child Development. Brit. Med. J, 4:573-575, 1973.

22 - Chandler WV. Banishing Tobacco. New York, Worldwatch Institute (paper 68), 1986.

23 - Colley JRT, Holland WW and Corkhill RT. Influence of passive smoking and parenteral phlegman on pneumonia and bronquitis in early childhood. Lancet, 2:1031, 1974.

24 - Comstock GW, Shah FR, Meyer MB. Low birthweight and neonatal mortality rate related to maternal smoking and socioeconomic status. Amer. J. Obst. Gynecol, 111:53, 1971.

25 - Correa P. Passive smoking and lung cancer. Lancet, 2:595-597, 1983.

26 - Dahlström A, Lundell B, Curvall M, Thapper L. Nicotine and Cotinine Concentrations in the Nursing Mother and Her Infant. *Acta Paediatr. Scand.* 79:142-147, 1990.

27 - Diagnostic Products Corporation -5700 west 96 th street, Los Angeles - CA 90045 - United States, August 30, 1989.

28 - Divers WA. Maternal smoking and elevation of catecholamines and metabolites in the amniotic fluid. *Amer. J. Obst. Gynecol.* 141:625, 1981.

29 - Doll R and Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *Brit. Med. J.* 2:739, 1950.

30 - Doll R and Hill AB. A study of the etiology of carcinoma of the lung. *Brit. Med. J.* 2:1271, 1952.

31 - Doll R and Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. *Brit. Med. J.* 1:1451, 1954.

32 - Doll R and Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. *Brit. Med. J.* 2:1071, 1956.

33 - Doll R, Jones FA, Pygott F. Effect of smoking on production and maintenance of gastric and duodenal ulcer. Lancet, 1:657, 1958.

34 - Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB. Cigarette smoking and coronary disease combined experience Albany and Framingham studies. New Engl. J. Med, 266:796, 1962.

35 - Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB. The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease. The second report of the combined experience of the Albany and Framingham studies. JAMA, 108:190, 1964.

36 - Etzel RA, Greenberg RA. Urine Cotinine excretion in neonates exposed to tobacco smoke products in utero. The J. Pediatrics, 107:146, 1985.

37 - Ferguson BB, Wilson DJ, Schaffiner W. Determination of Nicotine Concentrations in Human Milk. AM. J. Dis. Child, 130:837-839, 1976.

38 - Feyerabend C, Higenbottam T, Russell MAH. Nicotine concentrations in urine and saliva of smokers and non-smokers. Brit. Med. J, 284:1002-1004, 1982.



39 - Fielding JE. and Russo PK. - Massachusetts Department of Public Health. Smoking and Pregnancy. New Engl. J. Med. 298:337-339, 1978.

40 - Fletcher CM. Chronic bronchitis. Its prevalence, nature and pathogenesis. Am. Rev. Res. Dis. 80:483, 1959.

41 - Garn SM, Johnston M, Ridella SA, Petzold A. Effect of Maternal Cigarette Smoking on Apgar Scores. Am. J. Dis. Child, 135:503-506, 1981.

42 - Greenberg RA, Haley N, Etzel RA and Loda FA. Measuring the exposure of infants to tobacco smoke. Nicotine and Cotinine in urine and saliva. New Engl. J. Med. 310:1075-1078, 1984.

43 - Gross R, Mauad F.F., Netto R.A., Mangieri F.S., Martinez A.R., Jorge S.M., Ferreira D.L.. Tabagismo e gravidez. I. Prevalência do hábito de fumar entre gestantes. II. Repercussões sobre o produto conceptual. Rev. Assoc. Med. Bras., 29:4-9, 1983.

44 - Harlap S and Davies AM. Infants Admissions to hospitals and maternal smoking. Lancet, 1:529, 1974.

45 - Hill P, Marquardt H. Plasma and urine changes after smoking different brands of cigarettes. Clin. Pharmacol. Ther., 27:652-658, 1980.

46 - Hill P and Wynder EL. Smoking and cardiovascular disease. Am. Heart J., 87:491-496, 1974.

47 - Hinds WC and First MV. Concentrations of nicotine and tobacco smoke in public places. New Engl. J. Med., 292:844-845, 1975.

48 - Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. Brit. Med. J., 1:183-185, 1981.

49 - Hopkins R, Wood LE and Sinclair NM. Evaluation of methods to estimate cigarette smoke uptake. Clin. Pharmacol. Ther., 36: 788-795, 1984.

50 - Kensler CJ and Battista SP. Components of cigarette smoke with ciliary depressant activity. New Engl. J. Med., 269:1161, 1963.

51 - Kline J, Stein ZA, Susser M, Warburton D. Smoking: A risk factor for spontaneous abortion. New Engl. J. Med., 297: 793-796, 1977.

52 - Kraemer MJ, Richardson MA, Weiss NS, Furukawa CT, Shapiro GG, Pierson WE, Bierman CW. Risk Factors for Persistent Middle-Ear Effusions. Otitis Media, Catarrh, Cigarette Smoke Exposure and Atopy. JAMA, 249:1022-1025, 1983.

53 - Kullander S and Kallen B. A prospective study of smoking and Pregnancy. Acta Obstet Gynec Scand 50:83-94, 1971.

54 - Labrecque M, Marcoux S, Weber JP, Fabia J and Ferron L. Feeding and Urine Cotinine Values in Babies Whose Mothers Smoke. Pediatrics, 83:93-97, 1989.

55 - Langone JJ, Gijika HB and Van Vunakis HV. Nicotine and its metabolites. Radioimmunoassays for nicotine and cotinina. Biochemistry, 12:5025-5030, 1973.

56 - Langone JJ, Van Vunakis H and Hill P. Quantitation of Cotinine in sera of smokers. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol, 10:21-28, 1975.

57 - Lehtovirta P and Forss M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow of the placenta. Brit. J. of Obstet. Gynec, 85:729, 1978.

58 - Levin ML, Goldstein H and Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking. A preliminary report. JAMA, 143:336, 1950.

59 - Lewak N . Sudden infant death syndrome risk factors. Clinical Pediatrics, 174:313, 1979.

60 - Longo LD. The biological effects of Carbon Monoxide on the pregnant woman, fetus and newborn infant. Americ. J. Obstet. Gynecol, 69:129, 1977.

61 - Lowell FC, Franklin W, Micholzen AL. Chronic obstructive pulmonary emphysema. A disease of smokers. Ann. Int. Med, 45:268, 1956.

62 -Luca L. Epidemiologia do tabagismo: fumo e carboxihemoglobina. Porto Alegre, UFRGS, 1981. lv. (Tese de Mestrado).

63 - Luck and Nau H. Exposure of the fetus, neonate and nursed infant to nicotine and cotinine, from maternal smoking. New Engl. J. Med, 311:672, 1984.

64 - Luck W and Nau H. Nicotine and Cotinine concentrations in serum and milk of nursing smokers. Brit. J. Clin. Pharmacol, 18:9-15, 1984.

65 - Luck W and Nau H. Nicotine and Cotinine concentration in serum and urine in infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers. The J. Pediatrics, 107:816-820, 1985.

66 - Manning FA and Feyerabend C. Cigarette smoking and fetal breathing movements. Brit. J. Obstet. Gynecol, 83:262, 1976.

67 - Matsukura S, Sakamoto N, Takahashi K, Matsuyama H, Muranaka H. Effect of PH and urine flow on urinary nicotine excretion after smoking cigaretten. Clin. PHarmacol. Ther, 25:549-554, 1979.

68 - Matsukura S, Sakamoto N, Seino Y, Tamada T, Matsuyama H, Muranaka H. Cotinine excretion and daily cigarette smoking in habituated smokers. Clin. PHarmacol. Ther, 25:555-561, 1979.

69 - Matsukura S, Taminato T, Kitano N. Effects of environmental tobacco smoke on urinary Cotinine excretion in non-smokers. New Engl. J. Med, 311:828-832, 1984.

70 - Mendenhall WL and Shreeve K. The effects of tobacco smoke on ciliary action. J. PHarm. Exp. Therap, 69:295, 1940.

71 - Meyer MB and Tonascia JA. Maternal smoking, pregnancy complications and perinatal mortality. Amer. J. Obstet. Gynecol. 128:494-502, 1977.

72 - Miller HC, Hassanein K and Hensleigh PA. Fetal growth retardation in relation to maternal smoking and weight gain in pregnancy. Amer. J. Obst. Gynecol. 125:55, 1976.

73 - Mochizuki M, Maruo T, Masuko K, Ohtsu T. Effects of smoking of fetoplacental-maternal system during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 149:413-420, 1984.

74 - Naeye RL and Peters EC. Mental Development of Children Whose Mothers Smoked During Pregnancy. Obstet. and Gynecol. 64:601-607, 1984.

75 - Perlman HH and Dannerberg AM. The excretion of nicotine in breast milk and urine from cigarette smoking: its effect on lactation and nursing. JAMA. 120:1003-1009, 1942.

76 - Person PH. A study of smoking and pregnancy with special reference of fetal growth. Acta Obst. Gynecol. Scand. 78:33, 1978.

77 - Procianny G, Maulaz PV e Schlee JC. Influência do fumo durante a gestação sobre o recém-nascido. J. Bras. Med, 18:88-105, 1970.

78 - Rantakallio P. Relationship of maternal smoking to morbidity and mortality of the child up the age of five. Acta Paediatr. Scand, 67:621-631, 1978.

79 - Rigatto M. O fumo e seus efeitos sobre o binômio mãe-filho. Perinatalogia social - José Américo Silva Fontes - São Paulo. Fundo Editorial BYX -Prociennx, 1984.

80 - Rigatto M. Tabagismo, capítulo 31. Compêndio de Pneumologia, 2a edição. São Paulo. Fundo Editorial BYX, 1991.

81 - Rona RJ, Florey CduV, Clarke GC and Chinn S. Parenteral smoking at home and height of children. Brit. Med. J, 283:1363, 1981.

82 - Rosemberg J. Tabagismo, sério problema de saúde pública 2.ed. São paulo, ALMED, 1987.

83 - Rosemberg J - Tabagismo e saúde. Informação para profissionais de saúde. Brasília - Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1987.

84 - Russell MAH and Feyerband C. Blood and urinary nicotine in non-smokers. Lancet, 25:179-181, 1975.

85 - Russell MAH and Feyerband C. Nicotine concentrations in urine and saliva of smokers and non-smokers. Brit. Med. J, 284:1002-1004, 1982.

86 - Rylander E, Pershagen G, Curvall M, Kazemi-Vala E. Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Urinary Excretion of Cotinine and Nicotine in Children. Acta Paediatrica Scand, 78:449-450, 1989.

87 - Santos BG, Seligman R, Friedman R e Goldfield H. Tabagismo e índice de Apgar, peso do neonato, peso da placenta e outros fatores correlatos. Rev. Ass. Med. RGS, 25:204-208, 1981.

88 - Sasson IM, Haley NJ, Hoffmann D, Wynder EL, Hellberg D, Nilsson S. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix. Smoke constituents in cervical mucus. New Engl. J. Med, 312:315-316, 1985.



89 - Schwartz-Biechenback D, Schulte-Hobein B and Ast D. Smoking and passive smoking during pregnancy and early infancy. Effects on birthweight, lactation period and Cotinine concentration in mother's milk and infants urine. Toxic. Lett, 35:73-81, 1987.

90 - Simpson WJ and Linda L.. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. Am. J. Obstet. Gynecol, 73:808-814, 1957.

91 - Sepkovic DW, Haley NJ, Hoffmann D. Elimination From the Body of Tobacco Products by Smokers and Passive Smokers. JAMA, 256:863, 1986.

92 - Sontag LW. The effect of cigarette smoking during pregnancy upon the fetal heart rate. Amer. J. Obstet. Gynecol, 29:77, 1935.

93 - Tager IB, Weiss TS, Muñoz A, Rosner B and Speizer FE. Longitudinal study of the effects of maternal smoking on pulmonary function in children. New Engl. J. Med. 309:699-703, 1983.

94 - Thompson SG, Stone R, Nanchahal K, Wald NT. Relation of urinary Cotinine concentrations to cigarette smoking and to exposure to other people's smoke. Thorax, 45:156-161, 1990.

95 - US Department of Health and human services.  
The health consequences of involuntary smoking. A report of  
the Surgeon General.

96 - US Department of Health and human services.  
The health consequences of smoking for women. A report of  
the Surgeon General.

97 - Van Vunakis H, Langone JJ and Milunsky A.  
Nicotine and Cotinine in the amniotic fluid of smokers in  
the second trimester of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol.  
120:64-66, 1974.

98 - Wald NJ, Boreham J, Bailey A: Urinary  
Cotinine as marker of breathing other people's tobacco  
smoke. Lancet, 1:230-231, 1984.

99 - Wald NJ, Nanchahal X, Thompson SG: Ads  
breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer?  
Brit. Med. J, 293:1217-1222, 1986.

100 - Watson ID. Rapid analysis of nicotine and  
Cotinine in the urine of smokers by isocratic high  
performance liquid chromatography. J. Chromatogr, 143:203-  
206, 1977.

101 - Wilcox RG, Hughes J, Roland J. Verification of smoking history in patients after infarction using urinary nicotine and cotinine measurements. Br. Med. J, 2:1026-1028, 1979.

102 - Wingerd J and Schoen EJ. Factors influencing length at birth and height at five years. Pediatrics, 53:737, 1974. -

103 - White JR and Froeb HF. Small-airways dysfunction in non-smokers chronically exposed to tobacco smoke. New Engl. J. Med, 302:720-723, 1980.

104 - Woodward A, Grgurinovich N, Ryan P. Breast-feeding and smoking hygiene. Major influences on Cotinine in urine of smoker's infants. J. Epidemiol. Community Health, 40:309-315, 1986.

105 - Wright AL, Holberg C, Martinez FD, Taussig LM and Group Health Medical Associates. Relationship of parenteral smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illnesses in infancy. J. Pediatr, 118:207-214, 1991.