**Tabagismo e doenças cardiovasculares**

**Ilana de Castro Scheiner Nogueira1, Aline Virginia Alves2, Alice Pereira Duque1,2, Gabriela Maria Costa Oliveira2, Fernanda Celente2, Isadora Motta1, Nayara Carvalho Goretti1, Carolina Nigro di Leone1, Luiz Fernando Rodrigues Junior1, 2,Ana Carolina Azevedo Carvalho2,3**

1Programa de Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares, Instituto Nacional de Cardiologia. Rio de Janeiro, Brasil.

2Laboratório de Biofísica Cardiovascular, Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brasil;

3 Curso de Fisioterapia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia. Rio de Janeiro, Brasil.

E-mail: ilanacontatos@gmail.com

Recebido em: 07/06/2019

Aceito para publicação em: 12/06/2019

Publicado em: 28/06/2019

Resumo

Atualmente, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa mundial de morbidade e mortalidade. Dentre as DCV, de maior incidência e prevalência, destacam-se a doença arterial coronariana (DAC); a insuficiência cardíaca; a angina; o infarto agudo domiocárdio (IAM); as doenças valvares; as arritmias; a hipertensão arterial sistêmica e a doença vascular periférica. Estudos, com fatores de risco associados às DCV, apontam o tabagismo como o principal preditor de morte súbita cardíaca por isquemia miocárdica, aumento de doença arterial periférica e acidentes vasculares cerebrais. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o cigarro mata por ano cerca de 5,4 milhões de pessoas no mundo, mais do que a soma das vítimas de tuberculose, malária e AIDS. No Brasil, o tabagismo é responsável por aproximadamente 45% das mortes dos homens, com menos 65 anos, e 55% das mulheres com mais de 65 anos. Estima-se que o tabagismo seja mundialmente responsável por aproximadamente 6 milhões de mortes prematuras, ou seja, óbitos causados por doenças relacionadas ao tabagismo em indivíduos que, sem o fumo, teriam outra causa de morte. A primeira doença associada ao uso de tabaco foi o câncer de pulmão, contudo, atualmente, não apenas as doenças pulmonares, mas outros agravos à saúde estão relacionados ao tabagismo, como as doenças cardiovasculares.

**1. Introdução**

As doenças cardiovasculares (DCV) podem ser definidas como as doenças que afetam o coração ou os vasos sanguíneos, incluindo: doença coronariana (doença dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco); doença cerebrovascular (doença dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro); doença arterial periférica (doença dos vasos sanguíneos que irrigam os membros superiores e inferiores); doença cardíaca reumática (danos no músculo do coração e válvulas cardíacas devido à febre reumática causada por bactérias estreptocócicas), cardiopatia congênita (malformações na estrutura do coração existentes desde o momento do nascimento); trombose venosa profunda e embolia pulmonar ( coágulos sanguíneos nas veias das pernas, que podem se desalojar e se mover para o coração e pulmões) (1).

Atualmente, as DCV são a principal causa mundial de morbidade e mortalidade. Dentre as DCV de maior incidência e prevalência destacam-se a doença arterial coronariana (DAC), a insuficiência cardíaca, a angina, o infarto agudo do miocárdio (IAM), as doenças valvares, as arritmias, a hiper-tensão arterial sistêmica e a doença vascular periférica (1,2)

Diversos são os fatores de risco relacionados às DCV, sendo eles modificáveis ou não-modificáveis. Os não modificáveis são aqueles relacionados ao histórico familiar, idade, sexo e raça. Os modificáveis são aqueles que podem ser eliminados por mudanças no estilo de vida como a dislipidemia, o etilismo, a hiperglicemia, a obesidade, o sedentarismo e o tabagismo (3).

O tabagismo, que é definido pela psicopatologia como toxicomania caracterizada pela dependência psicológica do consumo de tabaco (4), é considerado como um dos fatores de risco mais relevantes para as DCV. Sendo praticado ativamente por cerca de 1,4 bilhões de pessoas em todo mundo, e passivamente por mais 2 bilhões, é considerado uma das principais causas evitáveis, de doenças e morte prematura(5).

**A origem do tabaco**

O tabaco é um produto de origem natural, extraído a partir do processamento das folhas de plantas da espécie *Nicotiana tabacum*, originária da América Central, descoberta nas proximidades da cidade de Tobaco, região de Yucatán, por volta de 1520 (6,7). Era utilizado pelo povo indígena de forma recreativa como fumo no formato de cigarro de palha, para espantar mosquitos e em rituais religiosos, levado pelos exploradores europeus se difundiu pelo mundo(9).

**Tabagismo como doença crônica**

Desde 1997, o tabagismo está classificado como doença crônica não transmissível (DCNTs), incluído na Classificação Internacional de Doenças Crônicas (CID-10) da Organização Mundial da Saúde (OMS (9), por conta da alta influência, causada pela dependência de nicotina, substância que apresenta forte poder em remodelar a biologia e fisiologia cerebral(10,11). A fumaça do cigarro é uma mistura de mais de 4.000 substâncias, tendo duas fases, uma gasosa e outra particulada(10,11). A fase gasosa tem em sua composição, monóxido de carbono, amônia formaldeído, acetaldeído, acroleina, entre outros(12). E a fase particulada contem a nicotina e alcatrão que é composto por mais de 40 substâncias cancerígenas (5).

**Substâncias encontradas no cigarro e sua nocividade**

O consumo do tabaco em forma de cigarros expõe os usuários a mais de 4.720 (quatro mil setecentos e vinte) componentes, de resíduos de pesticida a elementos para melhorar o seu aspecto, como umectantes (propileno glicol, glicerol, sorbitol), flavorizantes e intensificastes (cacau, alcaçuz, mentol, extratos de frutas) além de diversos açucares e compostos de amônio (7).

Além da nicotina e o alcatrão, bastante conhecidas, outros componentes extremante nocivos à saúde humana são encontrados no cigarro. Pode-se citar o plutônio, metal com potencial cancerígeno e prejudicial à função renal. Os cigarros têm outras composições radioativas como: carbono 14, urânio e chumbo. Resíduos de pesticidas também são encontrados, por exemplo, o dediclorodifeniltricloroetano (DDT), associada a gastrite, úlcera e câncer no sistema digestivo(6).

A dependência química está associada à nicotina. Quando aspirada chega ao cérebro em 8 segundos (9). O alcatrão é um composto de mais de 40 substâncias comprovadamente cancerígenas, formado a partir da combustão dos derivados do tabaco. Entre elas, o arsênio, níquel, benzopireno, cádmio, resíduos de agrotóxicos, substâncias radioativas, como o Polônio 210, acetona, naftalina e até fósforo P4/P6(13).

**A epidemiologia do tabagismo**

A OMS estima que as mortes relacionadas ao tabagismo estejam em cerca de 5,4 milhões por ano, mais do que a soma das vítimas de tuberculose, malária e Aids. De acordo com o inquérito aproximadamente em mais uma década esse número pode vir quase dobrar (13).

O consumo regular de tabaco começou na América e se disseminou pelo mundo através dos europeus, que hoje são, em sua maioria, países ricos e altamente desenvolvidos, justamente nesses países recentemente houve uma queda no consumo do tabaco, pela taxação de imposto altíssima atribuída ao cigarro chegando a quase dobrar o seu valor bruto, além de um grande investido em ações educativas, saúde e normas restringindo o consumo de tal droga em ambientes fechados (10).

No Brasil, onde se atinge a marca de 6º cigarro vendido mais barato no mundo, aproximadamente 45% das mortes dos homens com menos 65 anos e 55% das mulheres com mais de 65 anos, tem o tabagismo como responsável, somente em 2014, a lei, que foi chamada de antifumo, trouxe a restrição eliminando o cigarro dos ambientes fechados, porém não veio fortemente acompanhada de significativa diminuição do consumo de tabaco e diferentemente dos países desenvolvidos, o consumo aumentou em países pobres e em desenvolvimento principalmente entre as pessoas com menor escolaridade ( 10,11).

**Efeitos prejudiciais à saúde geral**

Estima-se que o tabagismo seja mundialmente responsável por aproximadamente 6 milhões de mortes prematuras. Essa morte prematura representa os óbitos causados por doenças relacionadas ao tabagismo em indivíduos que, sem o fumo, teriam outra causa de morte (14). A primeira doença associada ao uso de tabaco foi o câncer de pulmão, em 1950. Atualmente, não apenas o câncer, mas outros agravos à saúde estão relacionados ao tabagismo, como as doenças cardiovasculares e as doenças pul-monares (15).

De acordo com a Associação Americana do Coração (do inglês, *American Heart Association*), o tabagismo é um dos sete fatores de comportamento controláveis que são capazes de prevenir o desenvolvimento das doenças cardio-vasculares14. Além disso, o tabagismo é o principal fator de risco prevenível para o desenvolvimento de aterosclerose (16), intimamente interligadas à Doença Arterial Coronariana e ao Acidente Vascular Cerebral, que são as duas principais causas de morte no mundo (17).

Dentre os cerca de 4800 componentes do cigarro, aproximadamente 100 possuem propriedades carcinogênicas e/ou mutagênicas, ressaltando sua relação com o desenvolvimento de neoplasias. Os tipos de câncer que têm sido relacionados ao tabagismo são o câncer de pulmão, bexiga; cavidade oral; esôfago; cólon; pâncreas; mama; laringe; rim e a leucemia mieloide aguda (18).

Estão associadas, também ao uso do cigarro, as alterações pulmonares, como a doença pulmonar obstrutiva crônica, a bronquite crônica e o enfisema pulmonar. De forma complementar, o tabagismo contribui para o aumento do estresse oxidativo (15) e se apresenta como fator de risco para a cegueira, surdez; dor; osteoporose; doença vascular periférica; doença de Alzheimer; demência vascular; disfunção erétil; infertilidade; aborto espontâneo e morte neonatal (18), sendo considerado um importante problema de saúde global (19).

**Impactos a saúde cardiovascular**

O tabaco aumenta o risco das doenças cardiovasculares, sendo o risco de morte o dobro para fumantes e aumentando consideravelmente nos ditos fumantes passivos. Estudos, com fatores de risco associados à doença cardiovascular, apresentam o tabagismo como um dos preditores de morte súbita cardíaca, por isquemia miocárdica, aumento de doença arterial periférica e acidentes vasculares cerebrais pela aceleração do processo arteriosclerótico, não só nas coronárias, mas em diferentes territórios arteriais (1,20). Em maio de 2018, a OMS, no dia mundial contra o tabaco, fez um alerta para a importante ligação do consumo de cigarro e os malefícios a saúde no geral, mas principalmente a saúde cardiovascular. Demonstrando a importância de ações educativas para o conhecimento da população dos riscos não só do câncer, mas do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

**Mecanismos patofisiológicos do tabaco nas doenças cardiovasculares**

A nicotina que se apresenta como maior substância orgânica, presente no cigarro, aumenta as catecolaminas plasmáticas que modificam o tônus vascular gerando alterações hemodinâmicas. Outro composto como o monóxido de carbono (CO) que é proveniente da fase gasosa (combustão), tem certa afinidade com a hemoglobina (Hb) existente nos glóbulos vermelhos do sangue, que transportam oxigênio para todos os órgãos do corpo. A ligação do CO com a hemoglobina forma o composto chamado carboxihemoglobina, que dificulta a oxigenação do sangue, privando alguns órgãos do oxigênio e diretamente relacionado com a aterogênese (13,14).

Com relação aos efeitos deletérios, sobre a resposta vasomotora das artérias, estudos prévios demonstram uma redução imediata da constrição das artérias coronarianas epicárdicas e um aumento na resistência do vaso(21).

Outros estudos que avaliam as propriedades elásticas arteriais mostram redução na complacência nas artérias carótida e braquial (1,21).

***Doença aterosclerótica***

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica (22), caracterizada pelo depósito de placas de ateroma na camada íntima vascular que progressivamente atingem a camada média e adventícia (23). Sua etiologia multifatorial é relacionada, principalmente, a fatores ambientais e hábitos de vida (24,26).

O endotélio é, estruturalmente, um tecido simples que possui uma funcionalidade complexa e fundamental na integridade da parede dos vasos sanguíneos. Sua atividade o torna um componente ativo na manutenção da parede arterial e homeostase vascular, atuando como barreira de permeabilidade seletiva na síntese, metabolização e secreção de substâncias (26,27). Há um importante papel da resposta inflamatória frente a injúrias endoteliais, que geram, como resposta, sinalizações para diferentes células do sistema imune e contribuem, posteriormente, para alterações no endotélio como enrijecimento da parede vascular e formação de placas ateroscleróticas (6).

Entre os fatores de risco mais evidenciados na literatura encontram-se: dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, diabetes *mellitus*, história familiar, síndrome metabólica e ingestão de álcool, os quais corroboram para aumento da disfunção endotelial e progressão da doença aterosclerótica (20,25,26).

O início das lesões ocorre com o acúmulo de agregados lipoproteicos na túnica íntima em locais predispostos à lesão. (30) O LDL (*low density lipoprotein*) oxidado (OxLDL) participa da formação desses agregados, visto que, ao sofrer uma modificação oxidativa pelas espécies reativas de oxigênio passa a não ser reconhecido pelo receptor de LDL. Com isso, o OxLDL tende a se acumular nos tecidos, adquirindo mais propriedades pró-inflamatórias e pró-aterogênicas (31).

Posteriormente, os monócitos aderem à superfície do endotélio, transmigram do endotélio para a íntima, proliferam-se, diferenciam-se em macrófagos e endocitam as lipoproteínas locais, se tornando “*foamcells*” (células espumosas ou macrófagos saturados com colesterol). Quando sofrem morte celular, expõem seu conteúdo lipídico formando o núcleo necrótico da lesão. Esses locais de núcleo necrótico acumulam células musculares lisas que migram da camada média vascular e secretam elementos fibrosos. A partir disso, são desenvolvidas as placas oclusivas que crescem inicialmente em direção à túnica adventícia e, em seguida, se expandem em direção ao endotélio, comprometendo o lúmen vascular (30).

Dessa forma, a placa aterosclerótica ou placa de ateroma é formada por um processo contínuo e dinâmico, que estimula novamente monócitos a se aderirem e migrarem, aumentando a área de lesão (30). Ela possui uma composição variável, mas que majoritariamente apresenta uma capa fibrosa, células musculares lisas, leucócitos mononucleares (12), debris celulares, colesterol, células espumosas, cálcio, componentes da matriz extracelular e o núcleo necrótico. Variações em sua composição podem torná-la mais suscetível à ruptura, predispondo eventos trombóticos (32).

A dislipidemia e o tabagismo compreendem cerca de dois terços do risco de desenvolvimento de doença ateros-clerótica (24), sendo o tabagismo o maior fator de risco prevenível para o seu desenvolvimento. Ele contribui para a inflamação vascular e para a perda da homeostase endotelial. A nicotina, um dos principais componentes do cigarro, promove liberação de catecolaminas, aumentando a frequência cardíaca e a pressão arterial sistêmica, contribuindo hemodinamicamente para a evolução da aterosclerose (16). Além disso, a nicotina também gera aumento da proliferação celular endotelial, induz a formação de redes de capilares (neovascularização), gera aumento da agregação plaquetária e contribui para a proliferação de células musculares lisas vasculares, processos envolvidos na progressão da placa aterosclerótica (16).

Como consequência, a aterosclerose pode culminar com trombose e estenose (23), ocluindo artérias e obstruindo o fluxo sanguíneo cardíaco, cerebral e de membros inferiores, gerando respectivamente, a Doença Arterial Coronariana (DAC), o Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico e a Doença Vascular Periférica (DVP) (33) e culminando com lesões isquêmicas de alta repercussão clínica (23). Em virtude disso, interromper o tabagismo torna-se benéfico e pode reduzir em 70% o risco de mortalidade pelas consequências da doença aterosclerótica29.

***Doença arterial coronariana***

O tabagismo está associado de forma significativa e independente com a presença e com a extensão da aterosclerose coronariana, bem como um risco aumentado de doença arterial coronariana (DAC) não obstrutiva e obstrutiva em comparação a não tabagistas (34). Os fatores de risco com maior associação à DAC, segundo estudo de Duarte et al (35), são a idade e o sexo dos pacientes, sendo a associação mais expressiva para as idades mais avançadas e para os pacientes masculinos. Dos fatores de risco modificáveis, os que apresentam maior associação com a presença de eventos coronários é o diabetes mellitus (DM) e a dislipidemia no homem, e o DM na mulher. Separando ainda por faixas etárias específicas, destacam-se o tabagismo para homens jovens (< 40 anos), o DM e o tabagismo para mulheres entre 40 e 50 anos. A exposição ao cigarro parece alterar o equilíbrio de fatores antitrombóticos, pró-trombóticos e fatores profibrinolíticos/antifibrinolíticos por afetar as funções das células endoteliais (CE), plaquetas, fibrinogênio e fatores de coagulação (36,37).

As CE têm grande importância na homeostase vascular mantendo o equilíbrio entre os fatores de vasodilatação e vasoconstricção, fatores trombóticos e antitrombóticos e fatores fibrinolíticos e antifibrinolíticos. Dentre as moléculas vasodilatadoras, o óxido nítrico (NO) parece estar reduzido em humanos expostos ao cigarro, alterando a expressão e a atividade endotelial. O NO não é apenas é uma molécula vasorreguladora, mas também ajuda a regular inflamação, adesão leucocitária, ativação plaquetária e trombose. Portanto, uma alteração na biossíntese de NO causaria efeitos primários e secundários sobre a progressão de eventos trombóticos (21,37).

Também, já foi demonstrado que fumantes têm um maior conteúdo lipídico extracelular nas placas ateroscleróticas. A exposição ao cigarro, ou o tabagismo, parece aumentar o processo inflamatório e a neovascularização dentro da placa, levando à hemorragia e aumento do nucleo de necrose (21). Fumantes parecem apresentar valores de triglicerídeos mais elevados que não fumantes e ex-fumantes e baixos valores de colesterol HDL (34).

Além disso, a exposição ao cigarro pode causar um aumento da atividade simpática, levando a um aumento da pressão arterial, frequência cardíaca e vasoespasmo, criando uma zona de alta tensão mecânica perto de uma região vulnerável. Todos esses fatores juntos podem causar instabilidade da placa que contribui para sua ruptura e início de um processo de trombose patológica, dependendo do equilíbrio local da ativação plaquetária, fatores antitrombóticos e pró-trombóticos e profibrinolíticos e antifibrinolíticos (21).

A exposição ativa ou passiva ao cigarro promove trombose em múltiplos leitos vasculares, afetando a função das células endoteliais, plaquetas, fibrinogênio e fatores de coagulação. Apesar de os mecanismos responsáveis ​​por estas alterações permanecerem incertos, as evidências atuais apontam para maior estresse oxidativo mediado por radicais livres e a perda do efeito protetor do NO desempenhando um papel central nas doenças trombóticas mediante exposição ao cigarro (21). Um estudo mostrou que valores de proteína C-reativa de alta sensibilidade ≥3 mg/L e, particularmente, Escore de cálcio > 100 identificaram fumantes de alto risco para doença cardiovascular e que estes indivíduos podem se beneficiar mais da cessação do tabagismo (36).

***Doença venosa periférica***

Insuficiência venosa crônica (IVC) pode ser definida como o conjunto de manifestações clínicas causadas pela anormalidade (refluxo, obstrução ou ambos) do sistema venoso periférico (superficial, profundo ou ambos), geralmente acometendo os membros inferiores (38,39). Os sintomas mais comuns de doença vascular crônica DVC são: dor, pesoou cansaço nas pernas, além de edemanos membros inferiores, principalmente durante a tarde, queimação, cãibras noturnas e coceira (39).

A IVC possui uma alta prevalência e morbidade mundial, impondo aos indivíduos, portadores dessa afecção, um importante impacto na qualidade de vida (38,40). Estudos internacionais apontam que até 80% da população pode apresentar graus mais leves de IVC, os graus intermediários podem variar de 20 a 64% e a evolução para os estágios mais severos entre 1 e 5 %. Essa prevalência pode variar entre países, pois é dependente da exposição aos fatores de risco intrínsecos e extrínsecos de cada região (38,39).

Dentre os fatores de riscos importantes, podemos citar: ter história familiar positiva de doença venosa crônica (DVC), maiores índices de massa corporal (IMC), idade, o sexo feminino, não realizar exercício regular, número de gravidezes, reposição hormonal, número de horas em pé ou sentado, por dia, usar pílulas anticoncepcionais e fumar (38,39).

O tabagismo é considerado como um fator importante no estresse oxidativo, hipóxia tecidual e dano endotelial. O mecanismo fisiopatológico envolvido no desenvolvimento da insuficiência venosa dos membros inferiores, causada pela exposição ao tabaco, ainda não é totalmente elucidado. Acredita-se que a hipóxia tecidual através da fixação de monóxido de carbono e óxido nítrico nas hemoglobinas possam ser o caminho para os esclarecimentos (41).

Alguns autores sugerem que a hipóxia ativaria as células endoteliais, levando à produção de fatores pró-inflamatórios, dentro da parede dos vasos, resultando em aumento da permeabilidade capilar, alterações inflamatórias e induzindo ao edema. Além disso, assumiu-se que os muitos efeitos nocivos do fumo do tabaco seriam devido aos danos oxidativos diretos a substâncias biológicas e ativação de células fagocitárias que, por sua vez, gerariam espécies reativas de oxigênio, podendo assim, contribuir para o dano endotelial e inflamação local responsável por distúrbios microvascular que ocorrem na insuficiência venosa (41).

***Doença cerebrovascular***

A agressão vascular promovida pelo tabagismo está relacionada às variadas substâncias químicas, principalmente pelo aumento da produção de radicais livres, presente na fumaça do cigarro, promovendo inflamação e disfunção do endotélio vascular e o desenvolvimento do processo aterosclerótico (22). O tabagismo também promove o surgimento de um estado pró-coagulante marcado por aumento dos níveis de fibrinogênio, agregação plaquetária, hematócrito e redução da atividade fibrinolítica (22). Além disso, o tabagismo diminui o fluxo sanguíneo cerebral, o que pode aumentar ainda mais o risco de formação de coágulos e consequentemente de acidente vascular encefálico (AVE), nesse caso, isquêmico (23).

Evidências científicas têm mostrado que sobre o sistema nervoso central, a nicotina age, através de várias vias neuroquímicas e diferentes receptores, estimulando a liberação de catecolaminas, levando a importantes consequências cardiovasculares. Além disso, leva a um aumento na lipoproteína de baixa densidade, diminuindo a lipoproteína de alta densidade através da mobilização de ácidos graxos livres, intensificando a vasoconstrição e acelerando a progressão da lesão das células epiteliais do sangue e da aterosclerose (24,25).

O monóxido de carbono (CO), que é inalado através do fumo, liga-se à hemoglobina para induzir a hipóxia, o que aumenta o número de glóbulos vermelhos, aumentando a viscosidade do sangue, tendo um impacto direto na trombose e na aterosclerose (26). Diante do exposto, por meio dessas ações, o tabagismo não causa apenas doenças coronarianas, mas também induz danos estruturais nas paredes arteriais, tem sido associado ao AVE isquêmico causado pela aterosclerose e pela hemorragia subaracnóidea, não traumática, causada pela formação e ruptura do aneurisma27.

**Conclusão**

O tabagismo é o principal fator de risco prevenível para o desenvolvimento de aterosclerose, relacionada à doença arterial coronariana e ao acidente vascular cerebral, que são as duas principais causas de morte no mundo. Portanto, torna-se relevante que os profissionais de saúde, nos diversos níveis de atenção, ressaltem a importância da interrupção do tabagismo como forma de prevenção das doenças cardiovasculares.

Referências

[1] Arija V, Villalobos F, Pedret R, Vinuesa A, Jovani D, Pascual G, et al. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. Health Qual Life Outcomes. 2018;16(1):184.

[2] Jardim TV, Sousa ALL, Povoa TR, Barroso WS, Chinem B, Jardim PCV. Comparison of Cardiovascular Risk Factors in Different Areas of Health Care Over a 20-Year Period. Arq Bras Cardiol. 2014;103(6):493-501.

[3] Lauria VT, Sperandio EF, Matheus AC, Silva RPd, Romiti M, Gagliardi ARdT, et al. High sedentary behavior and compromised physical capabilities in adult smokers despite the suitable level of physical activity in daily life. Rev bras cineantropom desempenho hum. 2017;19(1):62-73.

[4] Šagud M, Petrović B, Vilibić M, Mihaljević-Peleš A, Vuksan-Ćusa B, Radoš I, et al. The relationship among psychopathology, religiosity, and nicotine dependence in Croatian war veterans with posttraumatic stress disorder. Croat Med J. 2018;59(4):165-77.

[5] Borba ATd, Jost RT, Pohl HH, Nedel FB, Cardoso DM, Paiva DN. Influência do tabagismo ativo e passivo sobre a capacidade cardiorrespiratória. Fisioter Bras. 2012;13(3):231-7.

[6] Dave D, Saffer H. Demand for smokeless tobacco: role of advertising. J Health Econ. 2013;32(4):682-97.

[7] Yang G, Wang Y, Wu Y, Yang J, Wan X. The road to effective tobacco control in China. Lancet. 2015;385(9972):1019-28.

[8] Hammond D, Collishaw NE, Callard C. Secret science: tobacco industry research on smoking behaviour and cigarette toxicity. Lancet. 2006;367(9512):781-7.

[9] Gray NJ. Nicotine yesterday, today, and tomorrow: a global review. Nicotine Tob Res. 2014;16(2):128-36.

[10] Pinheiro Ferreira da Silva G. Tabagismo e promoção da saúde: desafios para o desenvolvimento de estratégias efetivas. Rev bras promoç saúde (Impr). 2018;31(1):1-2.

[11] Salisbury-Afshar E. Individual Behavioral Counseling for Smoking Cessation. Am Fam Physician. 2018;98(1):21-2.

[12] The scientific basis of tobacco product regulation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2007(945):1-112, back cover.

[13] Kowalska A, Stelmach W. [Influence of tobacco products' advertisements on behaviour of the 'Quit and Win' competition]. Przegl Lek. 2007;64(10):858-60.

[14] Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction. The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond. Circulation. 2010.

[15] Saha SP, Bhalla DK, Whayne TF, Gairola CG. Cigarette smoke and adverse health effects: An overview of research trends and future needs. The International Journal of Angiology : Official Publication of the International College of Angiology, Inc. 2007;16(3):77-83.

[16] Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2011;215(2):281-3.

[17] WHO WHO. Top ten causes of death worldwide. Media centre: World Health Organization; 2017.

[18] West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. Psychology & Health. 2017;32(8):1018-36.

[19] Jatoi I, Cummings KM, Cazap E. Global Tobacco Problem Getting Worse, Not Better. Journal of Oncology Practice. 2009;5(1):21-3.

[20] Akter S, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Kuwahara K, Okazaki H, et al. Smoking, Smoking Cessation, and Risk of Mortality in a Japanese Working Population　- Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. Circ J. 2018.

[21] Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(7):1460-7.

[22] Lüscher TF. Novel mechanisms of atherosclerosis and cardiovascular repair. Eur Heart J. 2016;37(22):1709-11.

[23] Insull W. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. Am J Med. 2009;122(1 Suppl):S3-S14.

[24] Polanczyk CA. Fatores de risco cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos! Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2005;84:199-201.

[25] Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2007;88:2-19.

[26] Storch AS, Mattos JDd, Alves R, Galdino IdS, Rocha HNM. Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações. *Int. j. cardiovasc. sci*2017.

[27] Gimbrone MA, Jr., Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2000;902:230-9; discussion 9-40.

[28] Berto SJP, Carvalhaes MABL, Moura ECd. Tabagismo associado a outros fatores comportamentais de risco de doenças e agravos crônicos não transmissíveis. Cadernos de Saúde Pública. 2010;26:1573-82.

[29] SANTOS FILHO RD, MARTINEZ TLdR. Fatores de risco paradoença cardiovascular: velhos e novos fatores de risco, velhos problemas Arq Bras Endocrinol Metab,São Paulo 2002. p. 212-4.

[30] Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000;407(6801):233-41.

[31] Levitan I, Volkov S, Subbaiah PV. Oxidized LDL: Diversity, Patterns of Recognition, and Pathophysiology. Antioxidants & Redox Signaling. 2010;13(1):39-75.

[32] Obaid DR, Calvert PA, Gopalan D, Parker RA, Hoole SP, West NE, et al. Atherosclerotic plaque composition and classification identified by coronary computed tomography: assessment of computed tomography-generated plaque maps compared with virtual histology intravascular ultrasound and histology. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(5):655-64.

[33] Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114(12):1852-66.

[34] Cheezum MK, Kim A, Bittencourt MS, Kassop D, Nissen A, Thomas DM, et al. Association of tobacco use and cessation with coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 2017;257:201-7.

[35] Duarte PS, Mastrocolla LE, Alonso G, Lima EV, Smanio PE, Oliveira MACd, et al. Associação entre fatores de risco para doença arterial coronariana e coronariopatia em pacientes submetidos a cintilografia de perfusão do miocárdio. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2007;88:304-13.

[36] McEvoy JW, Blaha MJ, DeFilippis AP, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG, et al. Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(3):700-9.

[37] Lanza GA, Spera FR, Villano A, Russo G, Di Franco A, Lamendola P, et al. Effect of smoking on endothelium-independent vasodilatation. Atherosclerosis. 2015;240(2):330-2.

[38] Musil D, Kaletova M, Herman J. Venous thromboembolism – prevalence and risk factors in chronic venousdisease patients. Phlebology [Internet]. 2017; 32:[135-40 pp.].

[39] Vuylsteke ME, Colman R, Thomis S, Guillaume G, Van Quickenborne D, Staelens I. An Epidemiological Survey of Venous Disease Among General Practitioner Attendees in Different Geographical Regions on the Globe: The Final Results of the Vein Consult Program. Angiology. 2018;69(9):779-85.

[40] Musil Da, Kaletova M, Herman J. Risk factors for superfi cial vein thrombosis in patients with primarychronic venous disease. Vasa2016.

[41] Gourgou S, Dedieu F, Sancho-Garnier H. Lower limb venous insufficiency and tobacco smoking: a case-control study. Am J Epidemiol. 2002;155(11):1007-15.