



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO
DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

O TABAGISMO E O PESO CORPORAL

LUIS MIGUEL DIAS VIOLANTE

2011

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Fernando Santos, um Muito Obrigado pela orientação do meu trabalho na medida de tudo aquilo que o mesmo exigiu: obrigado pelos conhecimentos científicos que me transmitiu, pela maturidade e disponibilidade, pelo optimismo, confiança e preocupação.

À Dra. Marisa Violante, um Obrigado especial pelo apoio e orientação que me fez sentir a partir da disponibilidade constante ao longo de mais este meu percurso que acompanhou.

Aos meus Pais, pelo amor, confiança, dedicação e paciência. A eles devo o todo que é tudo: obrigado pelo significado figurado de optimismo, persistência e coragem.

À minha Irmã, pela cumplicidade, pela presença intemporal, pela paciência preocupada, pela força e dedicação. Obrigado pelo sentido exigente e inigualável de companheirismo. Obrigado, Mana!

À minha Família, pelo acompanhamento diário reflectido em confiança, carinho e preocupação. Obrigado pelos passos do meu percurso que sei apoiarem incondicionalmente.

Aos meus Amigos: aos que me acompanharam, aos que me acompanham, aos que estão persistentemente presentes e aos que já fizeram parte da minha vida. A Eles, que sabem

ser sem esperar, um Obrigado individual ao gesto complexo e singular de me ensinar a Viver.

“Aconteça o que acontecer, aprendo. Ganho sempre.”

Marguerite Yourcenar

ABREVIATURAS

EUA	Estados Unidos da América
OMS	Organização Mundial de Saúde
WHO	World Health Organization
WHO MONICA	World Health Organization Monitoring Cardiac Disease
IOTF	International Obesity Task Force
ADEXO	Associação de Doentes Obesos e Ex-obesos de Portugal
IMC	Índice de Massa Corporal
DM	Diabetes Mellitus
CKK	Colecistoquinina
NPY	Neuropeptídeo Y
AgRP	Peptídeo Agouti
Alfa-MSH	Hormona Estimulante de Melanócitos alfa
CART	Transcrito relacionado à Cocaína e à Anfetamina
CRH	Hormona Libertadora de Corticotropina
GLP 1	Glucagon-like-peptide 1
IL	Interleucina
TNF-α	Factor de Necrose Tumoral alfa
GHRH	Hormona Libertadora de Hormona do Crescimento
GIP	Polipeptídeo Inibitório Gástrico
CRH	Hormona Libertadora da Corticotropina
TRH	Hormona Libertadora da Tirotropina
DST's	Doenças Sexualmente Transmissíveis

RESUMO

Parar de fumar é uma estratégia importante para reduzir a morbidade e mortalidade associada às doenças tabaco-relacionadas. É conhecida a relação inversa entre uso de nicotina e peso corporal, onde o índice de massa corporal tende a ser menor em fumadores quando comparados aos não fumadores. Nos fumadores, os depósitos de gordura tendem a ser do tipo central, factor de risco já bem determinado para doenças cardiovasculares, diabetes e aumento da mortalidade em geral. Além disso, a abstinência tabágica resulta em aumento de peso, sendo que ex-fumadores geralmente aumentam de 5 a 6 kg, mas cerca de 10% adquirem mais de 10 kg. O tratamento farmacológico para a cessação tabágica pode atenuar este ganho de peso. O aumento de peso na cessação do tabagismo como contributo à epidemia de obesidade é pouco estudado. Nos EUA e também na Europa, calcula-se que a fracção do problema atribuível à cessação do tabagismo seja de 6% para homens e 3,2% para mulheres. Os mecanismos não são claros, mas há evidências que mostram que a dopamina e a serotonina diminuem a ingestão alimentar. A administração de nicotina por qualquer via eleva agudamente os níveis destes neurotransmissores no cérebro, o que leva à menor necessidade de ingestão energética e diminuição do apetite. Além disso, a nicotina tem efeitos directos no metabolismo do tecido adiposo, influenciando a taxa de ganho ponderal após a cessação tabágica. A leptina, grelina e neuropeptídeo Y são peptídeos que podem contribuir para esta relação inversa entre nicotina e índice de massa corporal, num papel ainda não determinado como consequente ou causador das variações ponderais. O excesso de peso é um dos principais problemas de saúde pública da actualidade, apresentando etiologia multifactorial. Entre os determinantes fisiológicos do controle do peso e do apetite, estão factores neuro-endócrinos,

adipocitários e intestinais. No sistema nervoso central, a insulina e a leptina interagem com receptores hipotalâmicos, favorecendo a saciedade. Indivíduos obesos têm maiores concentrações séricas destas hormonas mas a maior parte apresenta resistência à sua acção. Os peptídeos intestinais, combinados com outros sinais, podem estimular (grelina e orexina) ou inibir (CCK, leptina e oximodulina) a ingestão alimentar. Todos actuam nos centros hipotalâmicos, que são os grandes responsáveis pelo comportamento alimentar.

Palavras-Chave: Tabagismo; Alterações do peso corporal; Nicotina; Índice de massa corporal; Leptina; Hormonas peptídicas

ABSTRACT

Smoking cessation is an important strategy for reducing the morbidity and mortality associated with tobacco-related diseases. An inverse relationship between nicotine use and body weight has been reported, in which body weight tends to be lower among smokers than among nonsmokers. In smokers, fat deposits tend to be of central, well-known risk factor for certain cardiovascular diseases, diabetes and increased mortality in general. Smoking abstinence results in an increase in body weight for both males and females. On average, sustained quitters gain from 5 to 6 kg, although approximately 10 percent gain more than 10 kg. Pharmacological treatment for smoking cessation attenuates weight gain. The importance of smoking cessation as a contributing cause of the current obesity epidemic has been little studied. In the USA and Europe, the rate of obesity attributable to smoking cessation has been estimated at approximately 6.0 and 3.2 percent for males and females, respectively. Although the mechanisms are unclear, there is evidence that dopamine and serotonin are appetite suppressants. The administration of nicotine, regardless of the delivery system, acutely raises the levels of these neurotransmitters in the brain, reducing the need for energy intake and consequently suppressing appetite. In addition, nicotine has a direct effect on adipose tissue metabolism, influencing the rate of weight gain following smoking cessation. Leptin, ghrelin and neuropeptide Y are substances that might constitute factors involved in the inverse relationship between nicotine and body mass index, although their roles as determinants or consequences of this relationship have yet to be determined. Overweight is currently one of the main problems of public health, presenting multifactorial etiology. The main involved factors in the control of weight and appetite are neuronal, endocrine, adiposity and intestinal. In the central nervous

system, insuline and leptine interact with hypothalamic receivers favoring the satiety. Individuals with obesity have high seric concentrations of these hormones and present resistance to their action. The intestinal peptides, associated with other signals, can stimulate (greline and orexine) or inhibit (CKK, leptine and oxymodulin) the food intake. All act in the hypothalamic centers, that are the major responsible for the nutrititional behavior.

Keywords: Smoking, body weight changes; Nicotine; Body mass index, leptin, peptide hormones; Obesity, weight control, satiety and appetite.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	2
ABREVIATURAS.....	5
RESUMO	6
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	11
CONTROLO DA INGESTÃO ALIMENTAR	14
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE O TABAGISMO	20
<input type="checkbox"/> Tabagismo em Portugal	20
<input type="checkbox"/> Tabagismo no mundo.....	23
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE OBESIDADE	24
<input type="checkbox"/> Obesidade no Mundo	24
<input type="checkbox"/> Obesidade em Portugal	27
TABAGISMO E PESO CORPORAL	29
MECANISMOS DO GANHO DE PESO NA CESSAÇÃO TABÁGICA	32
DISTRIBUIÇÃO DE TECIDO ADIPOSEO E NICOTINA.....	36
LEPTINA, GRELINA, NEUROPEPTÍDIO Y E AS SUAS RELAÇÕES COM O TABAGISMO	41
CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

INTRODUÇÃO

O tabagismo é um sério problema de saúde pública no nosso país. Está relacionado com milhares de mortes anuais e cerca de um terço da população adulta é fumadora (Mackay J. *et al*, 2002).

Nas classes sociais, os valores oscilam entre os 24,5% de fumadores entre as classes alta e média alta e os 7,2% junto dos indivíduos da classe baixa. Porém, nestes, a proporção de fumadores tem aumentado principalmente devido ao baixo nível educacional. Considera-se portanto um fenómeno de divergência e rutura entre classes baixas e classes altas e entre países de menor desenvolvimento face aos mais desenvolvidos (Frieden TR *et al*, 2007). Estima-se que cerca de 70% dos fumadores, nos próximos 20 anos, serão habitantes de países não desenvolvidos, invertendo a situação actual, em que a maioria se encontra em países de primeiro mundo (Jha P *et al*, 2000).

Campanhas de esclarecimento da população sobre os malefícios do tabaco têm sido amplamente difundidas como forma de combate a esta adicção ou dependência. Outras medidas como controlo da propaganda, combate ao contrabando, elevação de taxas e impostos para majorar o preço final do tabaco e restrições cada vez maiores a fumar em locais públicos têm contribuído para os ainda incipientes indícios de controlo do tabagismo em vários países (Jha P *et al*, 2000). No entanto, estas medidas só produzirão efeitos em saúde pública a longo prazo. Para conseguirmos um impacto em intervalo de tempo mais curto, o método mais eficaz é o desenvolvimento de estratégias que levem à cessação do tabagismo. Porém, este não é um alvo fácil de ser atingido. A maioria das pessoas nicotino-dependentes relata querer parar de fumar, mas menos de 15% obtém sucesso a longo prazo (Yudkin P *et al*, 2003).

O aumento ponderal decorrente da cessação do tabagismo é uma das dificuldades apontadas para a manutenção da abstinência, principalmente em mulheres. Além disso, o aumento de peso pode diminuir o benefício a ser obtido nos parâmetros funcionais respiratórios (Chinn S *et al*, 2005). O excesso de peso também constitui um problema de natureza estética e psicológica.

A obesidade é uma doença multifactorial que vem assumindo proporções epidémicas tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento, o que lhe confere grande importância como problema de saúde pública (James PT *et al*, 2001; O'Brien PE *et al*, 2002). Tal facto deve-se à grande associação existente entre o excesso de gordura corporal e o aumento de morbimortalidade, particularmente quando o excesso de gordura é de predomínio central, pois essa condição aumenta enormemente o risco de se desenvolver doença arterial coronária, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, doença pulmonar obstrutiva, osteoartrite e alguns tipos de carcinomas (Wild SH *et al*, 2006; Hanson RL *et al*, 2002; Kong C *et al*, 2001)

Os dados disponíveis apontam para uma influência do tabagismo na evolução do peso corporal, a ponto do conhecimento deste facto constituir argumento para os fumadores que não querem entrar no programa de cessação tabágica que se está a desenvolver a nível das instituições de saúde (Yudkin P *et al*, 2003). Nesse sentido interessa conhecer os mecanismos através dos quais os produtos inalados do tabaco, em especial a nicotina, interferem com o metabolismo em geral e o metabolismo energético em particular, uma vez que a identificação desses mecanismos permitir-nos-á interpretar esta relação entre tabagismo e peso corporal e tornar-nos-á mais aptos a estabelecer uma estratégia que possa contrariar este efeito indesejável que pode acompanhar a cessação tabágica.

O peso corporal é função dos balanços de energia e de nutrientes ao longo do tempo. O balanço energético resulta da diferença entre o nível calórico determinado pela ingestão de macronutrientes e o gasto energético relativo ao metabolismo basal, à actividade física e à termogénese dos alimentos. Assim, o balanço energético positivo persistente resultará em aumento de peso corporal, maioritariamente na forma de gordura, enquanto o balanço energético negativo resultará num efeito oposto (Bessesen DH, 2008).

A quantidade de alimentos ingerida está na dependência do complexo sistema de controlo da ingestão alimentar, sendo este sistema um dos alvos da nicotina e eventualmente de outros produtos de inalação do tabaco (Klein LC *et al*, 2004). Os outros alvos situam-se a nível dos diferentes metabolismos. Assim, sabemos que a nicotina aumenta a energia dispendida e pode reduzir o apetite ao actuar sobre alguns dos mediadores que intervêm no controlo da ingestão alimentar o que explica a tendência que os fumadores teriam de apresentar um peso inferior ao dos não fumadores e a cessação tabágica poder ser acompanhada de ganho ponderal (Klein LC *et al*, 2004).

Atendendo à dimensão destes dois problemas de saúde pública, a obesidade e o tabagismo, e à interferência mútua que há entre eles e que é sentida quando procuramos aplicar estratégias de intervenção para cada um, reveste-se de muito interesse procurar aprofundar os conhecimentos a este nível, no sentido de melhor interpretar o modo como essas interferências se estabelecem tornando possível o desenvolvimento de estratégias mais adequadas à sua correcção. Isto constitui o objectivo deste trabalho de revisão e para o desenvolver fomos fazer uma pesquisa bibliográfica a bases de dados, PubMed/ MedLine usando as seguintes palavras chave: Tabagismo; Alterações do peso corporal; Nicotina; Índice de massa corporal; Leptina; Hormonas peptídicas.

CONTROLO DA INGESTÃO ALIMENTAR

Os circuitos centrais no cérebro baseiam-se nos sinais periféricos indicadores dos níveis de saciedade e de armazenamento energético e também nos sinais oriundos do córtex cerebral (mecanismos emocionais e de recompensa).

Neste contexto, o hipotálamo ocupa um local central no controlo da ingestão alimentar na medida que recebe os sinais aferentes do tubo digestivo e do tronco cerebral e processa os sinais eferentes que modulam a ingestão alimentar e os gastos energéticos (Kalra *et al*, 1999). Essa via de comunicação entre cérebro e periferia relativamente à homeostasia energética é feita por peptídeos (**Figura 1**).

O hipotálamo subdivide-se em vários núcleos que comunicam entre si através de vias neuronais que estão organizadas em rede e a partir das quais são gerados circuitos orexígenos e anorexígenos que vão influenciar a ingestão alimentar e o gasto energético (Morley JE, 1987). São eles: núcleo arqueado, núcleo paraventricular, núcleo ventromedial, núcleo dorsomedial e área lateral hipotalâmica (Kalra, 1997; Kalra *et al*, 1999).

A estimulação das diferentes áreas do hipotálamo regula a ingestão alimentar através de dois centros: centro da fome (associado à área lateral do hipotálamo) e centro da saciedade (localizado no núcleo ventromedial). A estimulação do centro da fome induz à ingestão alimentar e a sua inativação leva a uma inibição alimentar, levando por vezes à anorexia e à eventual desnutrição. Por outro lado, a estimulação do centro da saciedade leva à inibição da ingestão ao passo que a sua inativação promove a hiperactividade hipotalâmica ligada à sensação de fome, de modo que o indivíduo passa a ter um apetite voraz, o que pode resultar em balanço energético positivo com eventual ganho de peso (Bernardis *et al*, 1996; White BD *et al*, 1998). Sabe-se hoje, que estes

centros não trabalham alternadamente. Na verdade, o centro da fome está sempre activado e pode ser momentaneamente inibido pelo centro da saciedade (Burton-Freeman B, Gietzen DW *et al*, 1997).

O hipotálamo recebe informações do córtex cerebral, do tronco cerebral e da periferia (Kalra, 1997). O córtex cerebral estabelece interação com o hipotálamo que funciona como receptor de estímulos provenientes do meio externo captados através de órgãos sensoriais como o paladar, o olfato, a visão e a audição, que pode afectar o estado corporal e o comportamento alimentar (Brooks CM, Koizumi K *et al*, 1980). Por outro lado, o hipotálamo também recebe sinais periféricos provenientes do tracto gastrointestinal através de hormonas intestinais, do pâncreas através da insulina, do fígado e ainda de hormonas circulantes, em particular hormonas adrenais, esteróides gonadais e hormonas derivadas do tecido adiposo (Morley JE, 1987).

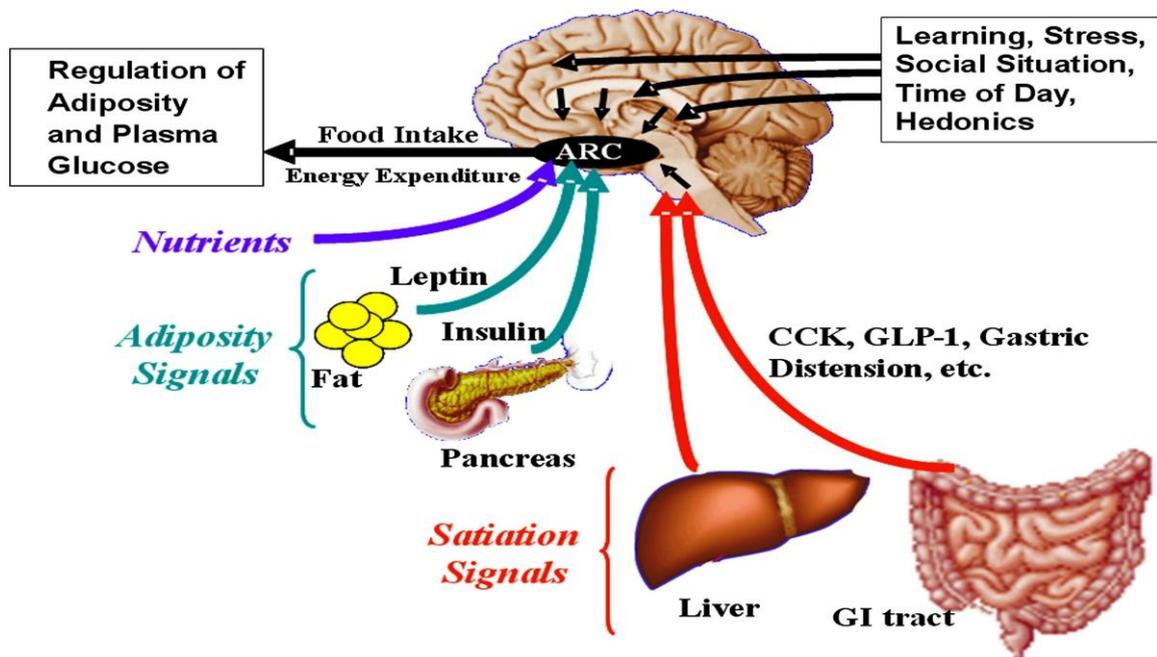


Figura 1: Papel central do hipotálamo no controlo da ingestão alimentar (adaptado de Cupples WA, et al, 2005 Am J Physiol).

A compreensão actual do sistema envolvido nesta regulação sugere que, no hipotálamo, há dois grandes grupos de neuropeptídeos envolvidos nos processos orexígenos e anorexígenos (Sainsbury *et al*, 2002) (**Quadro 1**). Os neuropeptídeos orexígenos são o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo agouti (AgRP); já os neuropeptídeos anorexígenos são a hormona estimulante de melanócitos alfa (Alfa-MSH) e o transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART). Segundo Sainsbury *et al*. (2002), os neurónios que expressam esses neuropeptídeos interagem com cada um dos outros e também, com vectores periféricos (como a leptina, insulina, grelina e glucocorticóides), actuando na regulação do controlo alimentar e do gasto energético.

O Neuropeptídeo Y (NPY) é, portanto, um peptídeo orexígeno encontrado no cérebro e no sistema nervoso autónomo (Adrian TE, Allen JM *et al*, 1983) cujo principal efeito é o aumento da ingestão alimentar e a diminuição da actividade física (Billington CJ *et al*, 1991; Hastings JA, Morris MJ *et al*, 2004).

Por outro lado, o hipotálamo além destas respostas eferentes, recebe informação proveniente da periferia e é, nesta medida, que leptina e insulina são elementos críticos dessa dinâmica e são secretados em proporção à massa adiposa (Woods *et al*, 1998). Pode-se então afirmar que a homeostase energética é controlada por um sistema neuro-humoral que minimiza o impacto de pequenas flutuações no balanço energético.

A leptina, produzida no tecido adiposo branco, actua nos receptores expressos no hipotálamo para promover a sensação de saciedade e regular o balanço energético (Suyeon e Moustadid-Moussa, 2000). Diversos trabalhos sugerem que a leptina actua no sistema nervoso central através de mediadores como o neuropeptídeo Y, o peptídeo agouti (AgRP), a hormona libertadora de corticotropina (CRH), a hormona estimulante dos melanócitos (MSH), a colecistocinina (CKK), entre outros. Em altas concentrações

sélicas, a leptina não consegue actuar devido à resistência que acaba por limitar o seu efeito anoréxico (Woods *et al*, 1998).

A insulina é produzida pelas células beta do pâncreas, e a sua concentração sérica também é proporcional à adiposidade. Com o seu efeito anabólico, a insulina aumenta a captação de glicose, e a queda da glicémia é um estímulo para o aumento do apetite (Woods *et al*, 1998). Por outro lado, estudos experimentais demonstraram que a insulina tem uma função essencial no sistema nervoso central para incitar a saciedade, aumentar o gasto energético e regular a acção da leptina (Schwartz, 2000). A glucagon-like-peptide (GLP 1) actua a nível do pâncreas controlando a secreção de insulina, inibindo a secreção de glucagina e ainda inibindo o esvaziamento gástrico promovendo, assim, uma sensação de saciedade prolongada (Verdich *et al*, 2001).

Indivíduos obesos têm elevadas concentrações de insulina e leptina. A administração destas hormonas não é alternativa viável de tratamento, justamente em função da resistência que é resultante de altas concentrações sélicas. Além disso, deve-se registar que a insulina tem o efeito periférico de aumentar a captação de glicose e lípidos, levando à queda da glicémia e ao conseqüente apetite de rebote, além de favorecer o aumento das reservas de gordura, respectivamente (Woods *et al*, 1998).

Factores que se libertam no SNC e que estimulam a ingestão alimentar	Factores que se libertam no SNC e que inibem a ingestão alimentar
<ul style="list-style-type: none"> -neuropeptídeo Y -peptídeo agouti -orexinas A e B -MCH -Galanina -GHRH -β-endorfina -Dinorfina -GABA -Noradrenalina 	<ul style="list-style-type: none"> -melanocortina -CART -CRH -TRH -Neurotensina -peptídeo galanina-like -oxitocina -GLP-1 -serotonina -prolactina -neuromedina U
Sinais orexígenos periféricos	Sinais anorexígenos periféricos
<ul style="list-style-type: none"> -grelina 	<ul style="list-style-type: none"> -leptina, obestatina, adiponectina -insulina e amilina -colecistoquinina, peptídeo YY -GLP-2, GIP -estrogénios -citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN)

Quadro 1: Neuropeptídeos e hormonas que controlam a ingestão alimentar (adaptado de Cupples WA, et al, 2005 Am J Physiol)

Ainda no controlo da ingestão alimentar, outro sinal periférico determinante na resposta hipotalâmica é a absorção, ou mesmo a presença de alimento no tracto gastrointestinal, que contribui para a modulação do apetite e para a regulação de energia (Verdich *et al*, 2001). O tracto gastrointestinal possui diferentes tipos de células

secretoras de peptídeos que, combinados a outros sinais, regulam o processo digestivo e actuam no sistema nervoso central para a regulação da fome e da saciedade. A sinalização ocorre por meio de nervos periféricos (como pelas fibras vagais aferentes) e por meio de receptores (Guido, 2004). Dos peptídeos gastrointestinais envolvidos em todo este processo de regulação, destaca-se particularmente a importância da grelina, que é secretada por células A/X da mucosa gástrica e é um dos mais importantes sinalizadores para o início da ingestão alimentar. A sua concentração mantém-se alta nos períodos de jejum e nos períodos que antecedem as refeições, caindo imediatamente após a alimentação, o que também sugere um controlo neuronal (Kojima M, 1999; Konturek *et al*, 2004). A grelina, além de aumentar o apetite, também estimula as secreções digestivas e a motilidade gástrica (Konturek *et al*, 2004). Existem evidências actuais que sugerem que a infusão de grelina exógena pode aumentar a ingestão alimentar em 30% por suprimir a saciedade pós-prandial (Konturek *et al*, 2004) e que o aumento da concentração de grelina diminui a acção da leptina, e vice-versa (Berazzoni *et al*, 2003).

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE O TABAGISMO

▪ Tabagismo em Portugal

O consumo de tabaco é um factor de risco importante para diversas doenças, em especial as do aparelho respiratório e do aparelho cardiovascular (Cardoso C, Plantier T, 2008). A finalidade deste trabalho é a de contribuir para o conhecimento da epidemiologia da exposição ao tabaco na população portuguesa, através da análise dos dados obtidos pelo Inquérito Nacional de Saúde realizado entre 2005 e 2006.

Neste trabalho a população portuguesa é caracterizada quanto à prevalência de fumadores, ex-fumadores e não-fumadores e, também, quanto à exposição e atitudes face ao fumo de tabaco. Estas características são desagregadas segundo o sexo, a idade, a região de residência, o estado civil, o grau de instrução e a condição perante o trabalho.

Os resultados revelaram que 20,9% da população residente em Portugal (incluindo as regiões autónomas dos Açores e Madeira) era fumadora à data da entrevista (sexo masculino: 30,9%; sexo feminino: 11,8%), e que 18,7% fumava diariamente. Mais de metade dos homens fumava, ou já tinha fumado (56,9%), ao contrário das mulheres que, na grande maioria, nunca o tinha realizado (81,3%). Entre os homens, o grupo etário dos 35 aos 44 anos, tinha uma prevalência de fumadores diários (41,4%) superior à de não fumadores (33,6%). Já entre as mulheres, a prevalência de fumadoras diárias era sempre inferior à de não fumadoras, aumentando com a idade até ao grupo dos 35 a 44 anos de idade, onde atingia o valor máximo de 19,1% (Instituto Nacional de Saúde, 2007).

Após remoção do efeito ocasionado pela diferente estrutura etária, a prevalência mais elevada de homens que fumavam diariamente foi observada na Região Autónoma

dos Açores (31,0%) seguida do Alentejo (29,9%). Estas foram, aliás, as duas únicas regiões onde a prevalência de fumadores diários, padronizada para a idade, excedeu a prevalência de não fumadores, entre os homens. Já entre as mulheres, a prevalência mais elevada de consumo diário de tabaco ocorreu na Região de Lisboa e Vale do Tejo (15,4%) seguida do Algarve (12,8%) (Instituto Nacional de Saúde, 2007).

A relação entre o consumo diário de tabaco e o nível de escolaridade no sexo masculino, eliminado o efeito da diferente estrutura etária, revelou maiores prevalências nos indivíduos com menores níveis de instrução. A prevalência máxima de fumadores diários, de cerca de 28%, foi observada no grupo com menos de 5 anos de escolaridade completa e no grupo com 7 a 9 anos de escolaridade, decrescendo a partir daí até uma prevalência mínima de 20,3% naqueles com mais de 12 anos de escolaridade completada. Já no sexo feminino, excepção feita para o grupo com mais de 12 anos de escolaridade, a prevalência de mulheres que fumavam diariamente aumentava com o nível de instrução (Instituto Nacional de Saúde, 2007).

Relativamente ao estado civil, observou-se que os indivíduos divorciados tinham as proporções padronizadas para a idade mais elevadas de consumo diário de tabaco em ambos os sexos (sexo masculino: 46,0%; sexo feminino: 21,4%) (Instituto Nacional de Saúde, 2007).

Quanto à situação perante o emprego, a proporção mais elevada de fumadores diários, padronizada para a idade, foi observada entre os desempregados em ambos os sexos (sexo masculino: 45,3%; sexo feminino: 21,8%) (Instituto Nacional de Saúde, 2007).

Na totalidade da população, a maior parte dos homens (60,5%) e das mulheres (76,8%) referiu ter estado pouco ou nenhum tempo da semana, exposto ao fumo do tabaco em espaços fechados. Já a fracção da população masculina que conviveu com o

fumo alheio durante a maior parte do tempo ou durante a totalidade do tempo, foi ligeiramente superior (6,2%) do que a fracção feminina correspondente (4,2%) (Instituto Nacional de Saúde, 2007).

A quase totalidade (mais de 99%) dos fumadores regulares de ambos os sexos fumaram diariamente nas duas semanas anteriores à entrevista, sendo o cigarro a forma de consumo mais utilizada. Em média, os homens fumavam mais cigarros por dia (20 cigarros) do que as mulheres (13 cigarros). Este indicador destacou-se na Região Autónoma dos Açores, que evidenciou os consumos médios diários mais elevados (homens: 23 cigarros; mulheres: 16 cigarros) (Instituto Nacional de Saúde, 2007).

A proporção dos fumadores que reduziu o consumo de tabaco relativamente ao que consumia nos dois anos anteriores à entrevista, foi maior nas mulheres (17,1%) do que nos homens (14,8%) (Instituto Nacional de Saúde, 2007).

Por outro lado, a idade média de início de consumo de tabaco foi de 17 anos no sexo masculino e 18 anos no sexo feminino (Instituto Nacional de Saúde, 2007).

À data do inquérito, cerca de metade (48,8%) dos fumadores diários já havia tentado deixar de fumar (mulheres: 50,1%; homens: 45,2%). A idade média de cessação do consumo de tabaco por parte dos ex-fumadores foi de 38 anos nos homens e de 29 anos nas mulheres. O receio de problemas de saúde foi o motivo mais frequentemente evocado pelos ex-fumadores e fumadores para deixar de fumar, ou tentar deixar de fumar (homens: 39,2%; mulheres: 32,4%) (Instituto Nacional de Saúde, 2007).

Quanto ao comportamento dos fumadores, os resultados indicaram que muitos (44,3% dos homens e 36,4% das mulheres) nunca evitam fumar na presença de não fumadores. Também, mais de metade dos não fumadores (68,8% dos homens e 67,8% das mulheres) referiram nunca pedir aos fumadores para evitar fumar na sua presença (Instituto Nacional de Saúde, 2007).

- **Tabagismo no mundo**

Calcula-se que 1 em cada 3 adultos em todo o Mundo são fumadores. Estima-se que haja 1 000 milhões de homens fumadores e 250 milhões de mulheres fumadoras em todo o Mundo - o número de mulheres fumadoras tem vindo a aumentar (World Health Organization, 2009).

Em todo o Mundo são fumados mais de 15 mil milhões de cigarros por dia! Portugal, ao contrário de outros países industrializados, viu aumentar o consumo de cigarros entre 1981 e 1991 em mais de 10% (Villalbi JR *et al*, 2001).

A mortalidade associada ao consumo de tabaco tem vindo a aumentar acentuadamente. Assim, enquanto que em 1950 o consumo de tabaco terá sido responsável por 300 000 mortes em todo o Mundo, em 1975 o número de mortes devidas ao tabaco foi superior a 1 milhão e em 2000 pensa-se que 5 milhões de mortes terão sido devidas ao consumo de tabaco. Para 2025 a estimativa é de 10 milhões de mortes devidas ao consumo de tabaco (a maioria das quais nos países menos desenvolvidos) (World Health Organization, 2009).

As vantagens são imediatas e tanto maiores quanto mais tempo se está sem fumar. Assim, basta 1 dia para melhorar a tensão arterial. Se um fumador estiver 1 ano sem fumar reduz o excesso de risco de enfarte para metade; se estiver 5 anos sem fumar o risco de acidente vascular torna-se igual ao dos não-fumadores; se estiver 10 anos sem fumar o risco de cancro do pulmão reduz-se para metade; se estiver 15 anos sem fumar o risco de enfarte e de morte torna-se idêntico ao dos não-fumadores (World Health Organization, 2009).

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE OBESIDADE

Segundo um estudo realizado pela OMS, cerca de 300 milhões de pessoas actualmente são obesas. Nauru, ilha no Pacífico apresenta os maiores índices de obesidade (80% de sua população sofre de obesidade, sendo que o país onde há mais subnutrição é a Somália, onde 75,02% da população sobrevive com fome). Países como Barbados, EUA, Brasil confrontam-se com problemas relacionados com a expressão de excesso ponderal na sua população (James PT *et al*, 2001).

▪ Obesidade no Mundo

O mundo vive hoje a epidemia da obesidade, uma doença que cresce em proporções alarmantes. Apesar dos poucos dados epidemiológicos disponíveis, a maioria dos países desenvolvidos já identificou o problema e estão, juntos, dimensionando a eclosão desta doença (Popkin B, 1998).

Prevalências em adultos

1. Mundo

Segundo a International Obesity Task Force (IOTF) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de um bilião de pessoas no mundo têm excesso de peso (**Figura 2**). Desses, 300 milhões de pessoas são obesas (IOTF IMC ≥ 30). Esta situação está a ficar incontrolável uma vez que se estima que daqui a 10 anos, 50 % da população mundial estará afectada por este excesso de peso (Popkin B, 1998; WHO, 1997).

2. Estados Unidos

Lideram a prevalência com 60 milhões de pessoas obesas (30 % da sua população) (Popkin B, 1998; WHO, 1997).

3. Europa

A situação apresenta-se similar, a prevalência de obesidade nos adultos varia de 10% em Itália a 26% no Chipre. Um em cada cinco indivíduos em Inglaterra, Finlândia, Alemanha, Hungria e República Checa são obesos (IMC>30) (Popkin B, 1998; WHO, 1997).

A IOTF estima que nos países da União Europeia, mais de 200 milhões de adultos têm sobrepeso ou são obesos. Nos países de leste e nos do sul da Europa 10-25% da população são obesos (WHO, 1997).

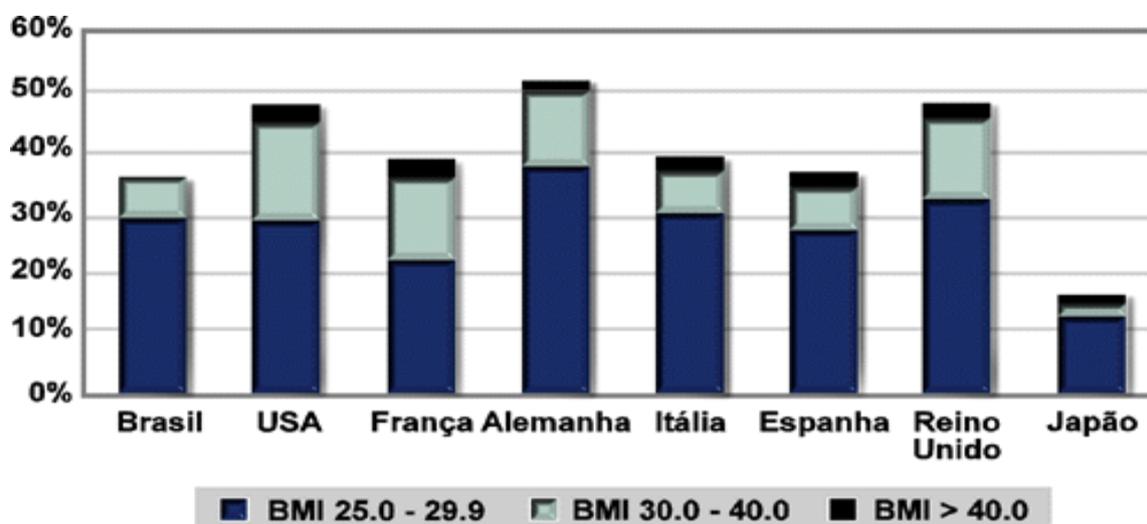


Figura 2: Estimativa da prevalência geral do sobrepeso e da obesidade em vários países (IOTF, 2007).

Nos Estados Unidos, a prevalência da obesidade dobrou nos últimos 20 anos (WHO, 1997). Hoje, 30% da população tem excesso de peso, 15% são obesos e cerca de 3% obesos com alto risco (WHO, 1997). Na Europa, a tendência apresenta-se a mesma. A Obesidade só perde para o Tabagismo, como propulsora de doenças e mortes prematuras. A obesidade faz mortes. Estima-se que, nos Estados Unidos, a obesidade e demais doenças associadas matam 300 mil pessoas/ano (**Figura 3**) (WHO, 1997).

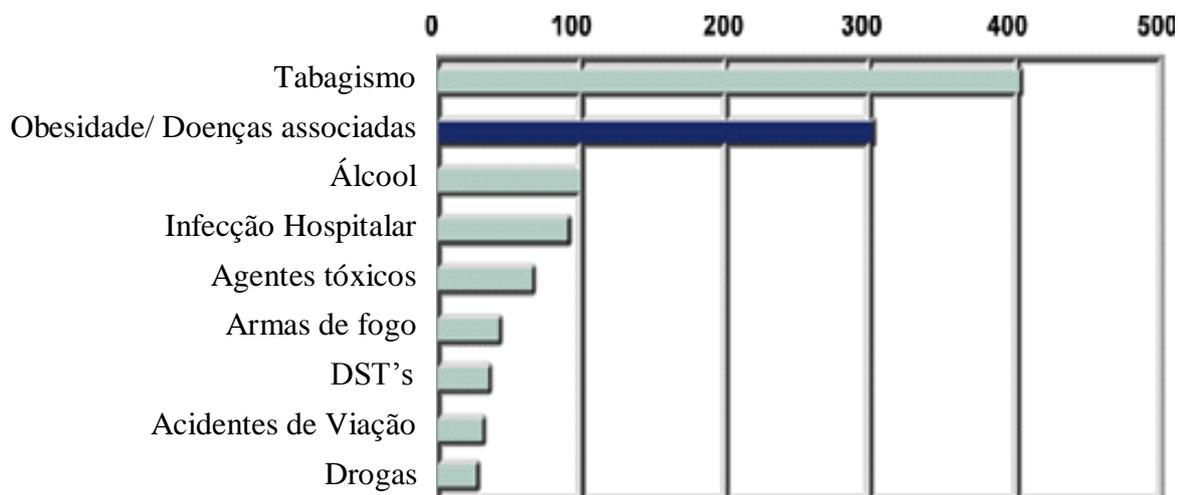


Figura 3: Mortes/ano nos Estados Unidos (em milhares) que poderiam ser evitadas com prevenção e/ou tratamento (WHO, 1997).

Destaca-se aqui alguns países (**Figura 4**), que hoje reúnem dados sobre obesidade, nos quais podemos observar que os homens compreendem a maioria dos casos de obesos e obesos de risco (IMC acima de 30) (WHO, 1997).

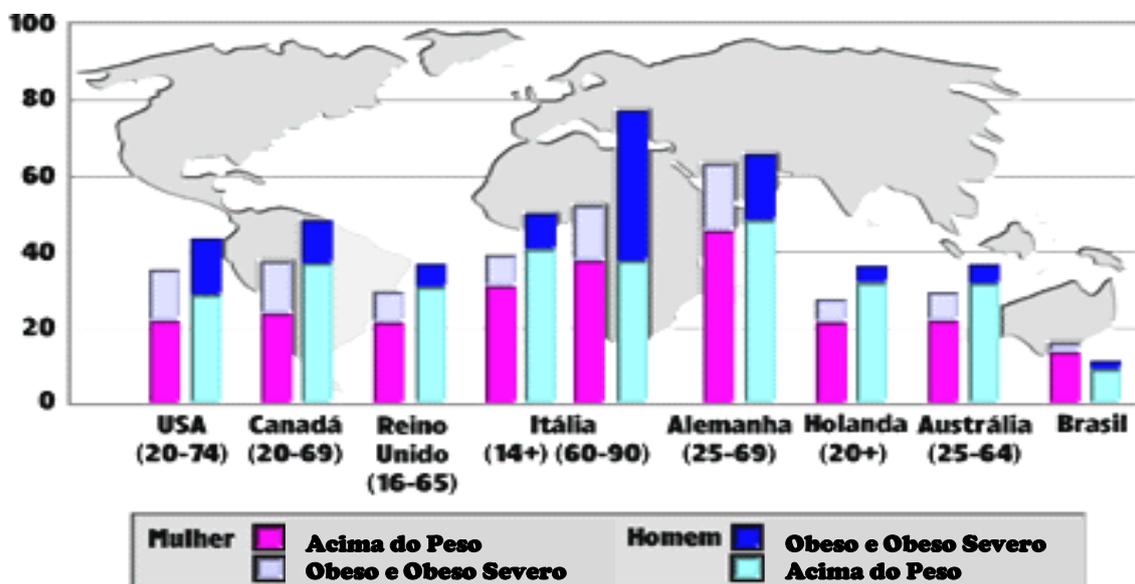


Figura 4: Obesidade em alguns Países, nos homens e nas mulheres (adaptado de Popkin B, 1998).

A Organização Mundial de Saúde reúne informações económicas, psicossociais e de saúde que reafirmam a problemática: caminhamos para uma epidemia assustadora no século XXI! Segundo a mesma fonte, quase 10% dos orçamentos de saúde em países ocidentais estão hoje relacionados à obesidade (WHO, 1997).

No entanto, o custo directo do diagnóstico, tratamento e controlo da obesidade dentro dos Sistemas de Saúde só tem sido avaliado em alguns países até à data. Ao mesmo tempo, a metodologia varia tão consideravelmente que tem sido difícil comparar estes custos em relação aos vários países, e extrapolar resultados de um país para o outro (Popkin B, 1998). No entanto é seguro afirmar que 2-8% dos custos com a Saúde, nos Países Ocidentais é atribuído à obesidade (WHO, 1997). Isto representa uma maior fracção, gasta dos orçamentos da Saúde comparativamente, por exemplo, com o tratamento do cancro. O impacto potencial destes recursos dos sistemas de saúde em países menos desenvolvidos é ainda mais severo. Nos Estados Unidos sabe-se que 117 milhões de dólares por ano, é gasto por conta da Obesidade e suas complicações, correspondendo sensivelmente a 8% dos gastos da Saúde; no Canadá e na Austrália esta percentagem ronda os 2,4%, e nos países da Europa de 1 a 5% (Popkin B, 1998; WHO, 1997).

▪ **Obesidade em Portugal**

Em Portugal, a taxa de prevalência da pré-obesidade e obesidade é de 53,6 por cento, acima dos 18 anos de idade . Deste valor global, 14,2 por cento refere-se a casos de obesidade. Por outro lado, a prevalência da pré-obesidade e obesidade em idade pré-escolar, escolar e adolescente é de 31 por cento, com 10 por cento de casos de obesidade (ADEXO, 2010). Estes números salientam a necessidade de haver uma mudança de atitude para que a doença deixe de ser um risco para a saúde.

Em Portugal tem-se apontado que 3,5% do Gasto Total com a Saúde está relacionada com a obesidade (*ADEXO, 2010*). Dados do Instituto Nacional de Saúde mostram que em Portugal o total de custos com a obesidade atinge os 235 milhões de euros. E não será muito difícil chegar a estes valores se pensarmos que existe 1,5 milhões de pessoas obesas no nosso país e 4 milhões tem excesso de peso, nos medicamentos que um obeso terá que tomar para baixar a tensão, para diminuir o colesterol, para controlar a sua Diabetes Mellitus, para já não falar da sua baixa produtividade e as suas idas ao médico. Esta situação ainda se torna mais alarmante quando sabemos que esta epidemia tem sido de difícil controlo e cada vez mais pessoas se tornam obesas no nosso país, prevendo-se que no ano de 2025 metade da nossa população venha a ser obesa (*ADEXO, 2010*).

TABAGISMO E PESO CORPORAL

A inter-relação entre tabagismo e peso corporal está perfeitamente estabelecida através de vários estudos bem delineados e publicados, na sua maioria, na década de 90 (Froom P *et al*, 1998; Klesges RC *et al*, 1997).

Os fumadores frequentemente apresentam menores índices de massa corporal, quando comparados a não fumadores, emparelhados por sexo e idade. Além disso, grandes estudos epidemiológicos transversais, alguns clássicos neste assunto, observaram uma significativa relação inversa entre o uso regular de tabaco e o peso corporal, sendo que este tende a ser mais baixo entre os fumadores quando comparados aos não fumadores (Albanes D *et al*, 1987; Klesges RC *et al*, 1998).

A cessação tabágica resulta em aumento de peso corporal tanto em homens como em mulheres, e mais de 75% dos fumadores ganham peso ao tornarem-se abstinentes (Klein LC *et al*, 2004; Pomerleau CS *et al*, 2000). Constituindo este facto, muitas vezes, um obstáculo à adesão aos programas de cessação tabágica.

O ganho médio de peso atribuído ao acto de parar de fumar é de 2,8 kg e de 3,8 kg em homens e mulheres, respectivamente. Através de revisão sistemática da literatura, actualmente estima-se que o ganho médio de peso corporal em indivíduos que param de fumar pode chegar a 5 ou 6 kg, sendo que 13% dos ex-fumadores podem aumentar o seu peso em mais de 10 kg (Froom P *et al*, 1998).

Embora a maioria dos registos sobre o acto de parar de fumar aponte para ganho de peso a médio e longo prazo, outros estudos mostram que o período mais crítico é o imediatamente após a interrupção do hábito tabágico (Froom P *et al*, 1998).

Assim, segundo um estudo (O'Hara P *et al*, 1998), o aumento ponderal foi de 5,2 e 4,9 kg para mulheres e homens, respectivamente, no primeiro ano após parar, com

um adicional de 3,4 e 2,6 kg nos anos seguintes. Nesse estudo, cerca de 1/3 dos ex-fumadores experimentaram um aumento ponderal superior a 10 kg após cinco anos de cessação tabágica, embora uma revisão mais recente dos dados tenha mostrado que o aumento médio possa ter sido maior (Eisenberg D *et al*, 2006).

Há evidências de que o risco para aumento de peso é mais alto durante os dois primeiros anos após cessação tabágica (Froom P *et al*, 1998). Num outro estudo (Pomerleau CS *et al*, 2000), ao avaliarem mulheres pré-menopausicas, observou-se que já depois de uma semana de abstinência começava a ser detectada diferença significativa no índice de massa corporal (IMC) dessas pacientes.

Os principais factores de risco para maior ganho de peso são: sexo feminino, descendência afro-americana, idade inferior a 55 anos, fumadores de mais de 20 cigarros por dia quando optam pela cessação tabágica, baixo status socioeconómico (Filozof C *et al*, 2004).

É possível que este problema de aumento do IMC após a cessação do tabagismo tenha repercussões além dos aspectos individuais. O eventual impacto em saúde pública começa a ser avaliado como causa favorecedora da epidemia de obesidade em alguns países (O'Hara P *et al*, 1998; Duncan BB *et al*, 2003). Nos Estados Unidos e na Europa, calcula-se que a fracção de obesidade atribuível à cessação do tabagismo esteja na ordem de 6 e 3% para homens e mulheres, respectivamente (Flegal KM *et al*, 1995).

Enquanto alguns estudos mostram que o aumento de peso após a cessação possa ser um factor associado à recaída (Borrelli B *et al*, 2001; Pisinger C, 2007), outros estudos vão mais além, apontando a associação entre aumentos mais marcados de peso após a cessação como factor preditivo de menores taxas de manutenção de abstinência (Hall SM *et al*, 1992; Pomerleau CS, 2001; Swan GE, 1995).

Parte das informações associando abstinência tabágica e aumento ponderal, entretanto, pode ser questionada do ponto de vista metodológico de estudo, já que poucos estudos foram desenhados especificamente para avaliar esta eventual associação. De facto, algumas das publicações apresentam vieses metodológicos, como a não validação bioquímica do status tabágico (determinação de nicotina no soro ou quantificação de monóxido de carbono no ar expirado), relato de altura e peso apenas pelo próprio paciente em dados nem sempre confiáveis, períodos curtos de seguimento, avaliação pontual de prevalência dos percentuais de abstinência sem a utilização de taxas continuadas de abstinência e delineamentos transversais em detrimento de estudo de coortes (Eisenberg D *et al*, 2006). No entanto, foram feitos numerosos estudos cruzados que mostraram que o IMC é mais baixo nos fumadores do que nos não fumadores (Albanes D *et al*, 1987; Klesges RC *et al*, 1998). No World Health Organization Monitoring Cardiac Disease (WHO MONICA), em 42 populações estudadas o IMC era mais baixo nos fumadores que nos não fumadores (Molarius A, Seidell JC *et al*, 1997).

MECANISMOS DO GANHO DE PESO NA CESSAÇÃO TABÁGICA

Em termos gerais, a cessação tabágica associa-se a um aumento de peso. Esta realidade traduz-se e é explicada com base no balanço energético que resulta da diferença entre o nível calórico determinado pela ingestão de macronutrientes e o gasto energético relativo ao metabolismo basal, à actividade física e à termogénese dos alimentos. De facto, no fumador abstinente a ingestão de macronutrientes aumenta, a taxa metabólica basal e a capacidade de realizar actividade física diminuem, assim como também diminui a termogénese. Deste modo, é a soma de todos estes factores que contribui para um balanço energético persistentemente positivo, que resultará em aumento de peso corporal no fumador que se sujeita aos programas de cessação tabágica (Klein LC *et al*, 2004; Pomerleau CS *et al*, 2000).

A procura da compreensão dos mecanismos que relacionam o aumento de IMC e a cessação do tabagismo tem sido intensa nos últimos anos. A partir desse conhecimento, poder-se-á tentar controlar tal ganho ponderal, para que este não seja um factor de risco para a recaída e para que um eventual excesso de peso, ou mesmo obesidade, não acrescente risco para doenças crónicas no ex-fumador (Pisinger C *et al*, 2007).

A acção do tabaco no peso corporal parece ser mediada pela nicotina. Estudos experimentais em animais indicam que a administração desta substância induz à diminuição do peso corporal, provavelmente em consequência da supressão do apetite (Chen H *et al*, 2005). Em humanos, o tabagismo aumenta a actividade adrenérgica, o que induz termogénese e consequentemente aumento dos gastos energéticos levando ao eventual balanço energético negativo com redução do peso corporal. Pacientes sob uso de terapia de reposição nicotínica, em processo de abandono do tabaco, apresentam

atraso no aumento de peso. Quando a medicação é suspensa, os pacientes experimentam um aumento de peso mais acentuado (Dale LC, 1998; Doherty K *et al*, 1996).

A inalação de nicotina através do tabaco promove a elevação aguda da concentração de alguns neurotransmissores no cérebro, como dopamina e serotonina, responsáveis pela sensação de bem-estar que o fumador experimenta sendo simultaneamente inibidores da ingestão alimentar (Klein LC *et al*, 2004). Assim, e muito provavelmente por este mecanismo, o fumador tem o seu apetite diminuído.

Outro mecanismo apontado por alguns autores é a diminuição de eficiência metabólica causada pela nicotina uma vez que esta interfere na acção de certas vitaminas e minerais (Klein LC *et al*, 2004).

Na cessação tabágica efeitos iniciais relacionados com a abstinência, como insónia e ansiedade podem aumentar nível de ingestão alimentar. Por outro lado, pode haver também alterações ao nível das aferências sensoriais provenientes do olfacto e do paladar capazes de modificar igualmente o comportamento alimentar (Brooks CM, Koizumi K *et al*, 1980).

Apesar de o detalhe dos mecanismos acima descritos não estar totalmente claro, a maioria dos estudos mostra que a cessação tabágica parece resultar em ganho ponderal principalmente através do aumento da ingestão calórica, embora possa ocorrer aumento ponderal sem aumento de calorias ingeridas, o que poderá ser em parte explicado pela influência da nicotina na termogénese (Filozof C *et al*, 2004). Nesta situação de cessação do tabagismo, o que se verifica é uma diminuição da taxa metabólica basal, podendo variar entre 4 e 16%, o que representa menos de 40% do ganho ponderal (Filozof C *et al*, 2004).

Num outro estudo (Perkins KA *et al*, 1989), relatou-se que o gasto energético atribuível à inalação de nicotina em fumadores com actividade física leve era maior que

o dobro do gasto em fumadores altamente sedentários, respectivamente 0,51 e 0,23 kJ/kg/h. O aumento de peso ao cessar o tabagismo, conseqüentemente, pode ser diferente entre fumadores com a mesma carga nicotínica se o consumo tabágico acontece associado a estilo de vida sedentário ou a alguma actividade física diária. Neste contexto, maiores níveis de actividade física aquando da cessação tabágica poderá compensar em parte estes diferenciais.

Outro aspecto a ser considerado é o efeito directo da nicotina sobre o metabolismo do tecido adiposo, ocorrendo maior oxidação de lípidos em relação aos não fumadores, o que ajuda a explicar um menor IMC destes em relação aos não fumadores (Filozof C *et al*, 2004; Ferrara CM, 2001).

Mais recentemente, tem sido investigado o valor de recompensa ou de gratificação obtida com determinados alimentos em fumadores e não fumadores. Em ex-fumadores recentes, foram detectadas modificações neuroquímicas, possivelmente na via dopaminérgica, relacionadas com polimorfismos genéticos específicos. Os genótipos mais estudados com este comportamento alterado são o DRD2-A1 e SLC6-A3 (Epstein LH, 2004; Lerman C *et al*, 2004).

O binómio apetite/saciedade é regulado por centros cerebrais, que, por sua vez, estão sob a regência de diversos factores intrínsecos. A relação de alguns desses factores, como a serotonina e a dopamina com a nicotina, já foi referida acima. Ultimamente têm surgido alguns dados que indiciam o envolvimento da leptina e grelina, hormonas de efeito anorexígeno e orexígeno respectivamente, nos mecanismos que levam a nicotina a interferir com a evolução do peso corporal (Lee H *et al*, 2006).

Estas influências da nicotina nos diferentes mediadores intervenientes no controlo da ingestão alimentar pode ajudar a entender os dados epidemiológicos avançados por alguns estudos, que apontam para um consumo preferencial de alimentos

particularmente ricos em gorduras e açúcares como forma de compensação pela sensação de desconforto gerado pela abstinência, na fase de cessação (Burke JP, 2000). Além desse aumento na ingestão lipídica durante este processo, outros mecanismos estão em estudo, como as alterações na lipase lipoproteica. Porém, este é um dado que necessita ainda de confirmação (Filozof C *et al*, 2004).

DISTRIBUIÇÃO DE TECIDO ADIPOSO E NICOTINA

Há uma crescente evidência que o tabagismo ao mesmo tempo que faz diminuir o IMC conduz a uma maior acumulação de gordura a nível visceral e a um aumento da insulino-resistência. De facto, há evidências seguras de que o tabagismo aumenta o risco de obesidade central e pode causar ou agravar a Síndrome Metabólica em fumadores (Willi C *et al*, 2007).

Esta realidade foi comprovada em estudos que mostraram alterações dos componentes da Síndrome Metabólica nessa população. Esses fumadores apresentavam, globalmente, características de síndrome de resistência à insulina, incluindo colesterol HDL baixo, níveis elevados de triglicédeos, elevações nos níveis de VLDL, glicémias em jejum elevadas, aumento do inibidor do activador do plasminogénio e microalbuminúria (Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, Anyaoku V *et al*, 2001). Sendo assim, o tabagismo aumenta o risco de Síndrome Metabólica e de Diabetes Mellitus Tipo 2 (Attvall S *et al*, 1993) e deste modo a diminuição do risco associado à diminuição do IMC em fumadores é largamente ultrapassado pelo aumento de risco determinado pela acumulação de gordura abdominal.

O tabagismo é um forte factor de risco para aterosclerose e doenças cardiovasculares, com uma relação dose-dependente bem identificada. Os fumadores têm anormalidades no metabolismo de lipoproteínas e na função endotelial. Além disso, há indícios de que os fumadores correm um risco maior que os não fumadores de se tornarem resistentes à insulina e hiperinsulinémicos. O tabagismo é pois considerado um fator de risco modificável importante para desenvolvimento de Síndrome Metabólica (Willi C *et al*, 2007).

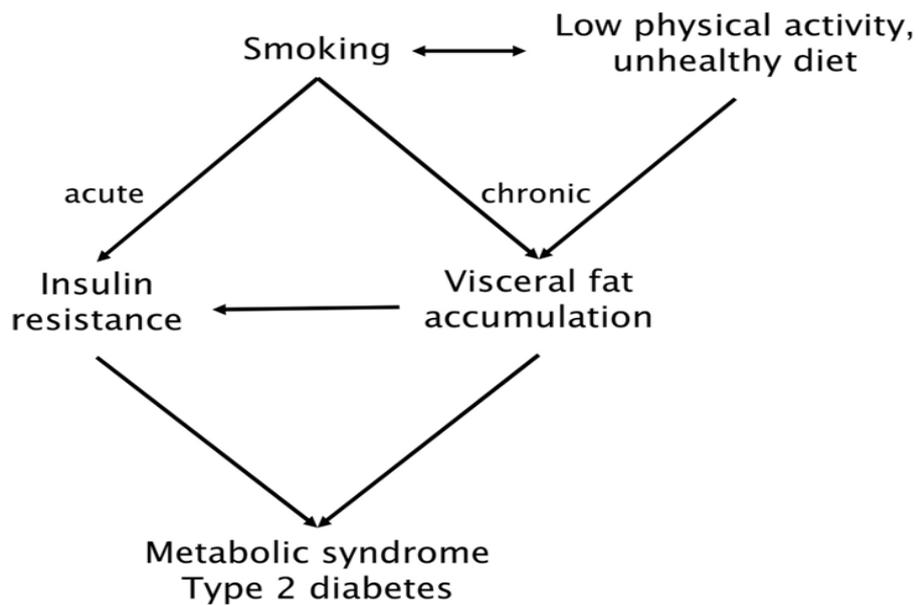
Este risco pode ser aferido por medições do perímetro abdominal. Este é unanimemente aceite como um indicador da quantidade de tecido visceral adiposo. A maior quantidade de tecido visceral adiposo está relacionada com o maior risco de Síndrome Metabólica, Diabetes e Doenças Cardiovasculares (Han TS, Sattar N, 2006). As evidências actuais sugerem que o perímetro abdominal é maior em fumadores do que em não fumadores e a ideia de que o perímetro abdominal está positivamente associado com o número de maços-anos de tabagismo ganha cada vez mais aceitação (Bamia C, 2004; Shimokata H, 1989). Em ex-fumadores, o perímetro abdominal é negativamente associado com o tempo decorrido desde a cessação tabágica. A combinação de um perímetro abdominal elevado com um IMC baixo, que alguns autores consideram um "paradoxo" (Jee SH *et al*, 2002), é mais frequente em fumadores do que em não fumadores. O perímetro abdominal está fortemente associado com a quantidade de tecido visceral adiposo (Han TS, Sattar N 2006), e esta é altamente influenciada pela concentração de cortisol plasmático (Pasquali R *et al*, 2000). Assim, relativamente aos mecanismos que levam ao aumento de gordura abdominal nos fumadores, pode-se atribuir este facto aos efeitos da nicotina na estimulação do sistema nervoso simpático que leva precisamente ao referido aumento dos níveis de cortisol plasmático, capazes de influenciar a quantidade de gordura visceral (Han TS, Sattar N, 2006; Pasquali R *et al*, 2000). Em apoio a este mecanismo existem estudos, em que se mostrou que os fumadores têm maior concentração de cortisol plasmático em jejum do que os não fumadores e que estes níveis elevados eram provavelmente consequência da estimulação da actividade do sistema nervoso simpático induzida pelo tabagismo (Yoshida T *et al*, 1999).

Um outro mecanismo avançado envolve as hormonas sexuais. O tecido visceral adiposo em mulheres aumenta quando as concentrações de estrogénios diminuem e

aumentam as concentrações de testosterona, geralmente após a menopausa (Haarbo J *et al*, 1991). Em várias situações, a falta de estrogénios e o excesso de androgénios foi associado à acumulação de tecido adiposo visceral (Haarbo J *et al*, 1991). As mulheres fumadoras não apresentam alteração nas concentrações de estrogénios absolutos, mas têm concentrações de androgénios mais elevadas e uma menor biodisponibilidade de estrogénios do que as mulheres não fumadoras (Khaw KT *et al*, 1988). Nos homens, aumenta o tecido visceral adiposo quando as concentrações de testosterona diminuem, e a administração de testosterona em homens de meia-idade, reduz o tecido visceral adiposo por aumentar a lipólise, tal como foi sugerido em diversos estudos (Barrett-Connor E *et al*, 1987; Dai WS *et al*, 1988). Nos homens, o tabagismo provoca uma grande diminuição da concentração sérica de testosterona (Dai WS *et al*, 1988).

Globalmente, os dados disponíveis até então sugerem que, além do excesso de cortisol, um desequilíbrio entre hormonas sexuais femininas e masculinas em mulheres e uma diminuição na testosterona nos homens pode desempenhar um papel no efeito do tabagismo sobre o tecido visceral adiposo (Dai WS *et al*, 1988).

A resistência à insulina, a Síndrome Metabólica e a intolerância à glicose são considerados distúrbios com um fundo comum e uma inter-relação marcada. O tabagismo pode aumentar directamente a resistência à insulina (**Figura 5**). Esta resistência à insulina relacionada com tabagismo é, aparentemente, dose-dependente (Eliasson B *et al*, 1994). Por outro lado, a terapia de reposição nicotínica a longo prazo foi associada com hiperinsulinémia e resistência à insulina (Eliasson B *et al*, 1996). Em alguns estudos, foi possível perceber que em homens obesos, a sensibilidade à insulina aumentava 8 semanas após a cessação tabágica, apesar de ocorrer geralmente um aumento no peso corporal (Eliasson B *et al*, 1997).



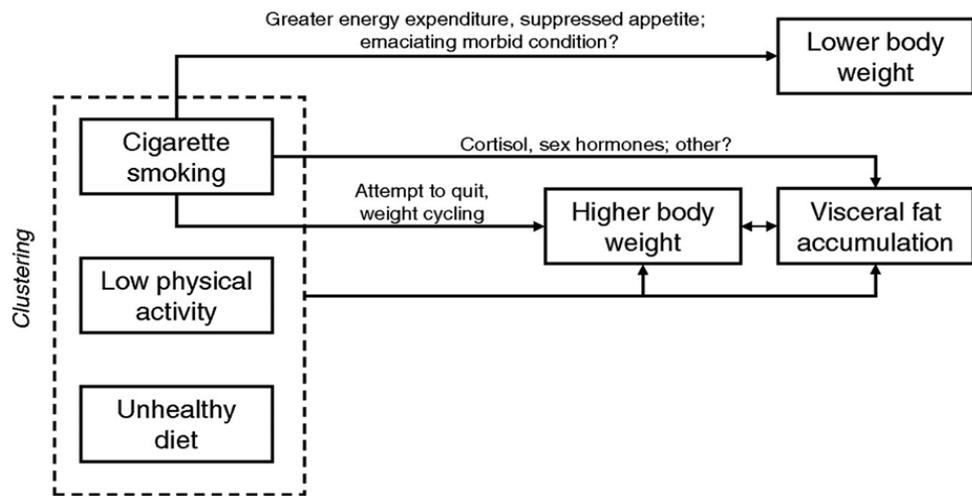
Chiolero A et al. Am J Clin Nutr 2008;87:801-809

©2008 by American Society for Nutrition

Figura 5: Relação entre tabagismo, insulino-resistência, acumulação de gordura visceral, Síndrome Metabólica e diabetes tipo 2. A associação entre tabagismo e deposição de gordura visceral pode ser parcialmente reforçada por baixo grau de atividade física e dieta pouco saudável frequentemente encontradas entre os fumadores.

O risco de diabetes tipo 2 é maior em fumadores do que em não fumadores. O risco de diabetes em ex-fumadores diminui progressivamente à medida que o tempo decorrido desde a cessação do tabagismo aumenta e retorna ao normal após alguns anos. O tabaco parece ser capaz de prejudicar o controle glicêmico e eventualmente agravar a resistência à insulina em pessoas com diabetes tipo 2 (Targher G, 1997).

Os possíveis mecanismos envolvidos na associação entre tabagismo, peso corporal e distribuição da gordura corporal, são apresentados na **Figura 6**.



Chiolero A et al. Am J Clin Nutr 2008;87:801-809

©2008 by American Society for Nutrition

Figura 6: Factores hipotéticos na relação entre tabagismo e peso corporal.

LEPTINA, GRELINA, NEUROPEPTÍDIO Y E AS SUAS RELAÇÕES COM O TABAGISMO

A leptina tem despertado interesse como eventual ligação entre o binómio apetite-saciedade, peso corporal e tabagismo.

Trata-se de uma hormona peptídica libertada pelo tecido adiposo que sinaliza ao cérebro as informações sobre a reserva de gordura e sobre o estado nutricional do organismo. A leptina, também denominada de hormona da saciedade, liga-se aos receptores hipotalâmicos, modulando a libertação de neuropeptídios de efeito anorexígeno e orexígeno (Nicklas BJ *et al*, 1999; Perkins KA, 2002). Tal sinalização é captada no sistema nervoso central que, através da libertação de neurotransmissores específicos, leva, conforme a situação, à atenuação ou ao aumento da ingestão alimentar, o que está associado ao respectivo aumento ou à diminuição da actividade metabólica. Esta cadeia de eventos resulta na redução ou no aumento do peso.

Entretanto, indivíduos com padrões similares de adiposidade podem exhibir marcadas diferenças nos níveis séricos de leptina (Martin LJ *et al*, 2003), indicando que esta sequência de eventos pode não ser tão linear nem similar em todas as pessoas. Este facto é mais dificilmente explicado se mais um factor estiver envolvido, como o tabagismo.

Seguindo este raciocínio, os fumadores alimentar-se-iam menos e apresentariam maior gasto energético devido às altas concentrações de leptina circulante, induzidas pela nicotina inalada. Seria razoável especular que níveis elevados de leptina sérica explicariam o IMC menor dos fumadores em comparação ao dos não fumadores, pois ao se ligar aos seus receptores hipotalâmicos, a leptina promoveria a libertação dos

neurotransmissores anorexígenos, ocorrendo assim diminuição do peso corporal (Nicklas BJ *et al*, 1999).

O uso crônico de tabaco poderia aumentar a leptina sérica por dois mecanismos principais: a sua maior produção ou a diminuição de sua depuração renal. Além disso, a nicotina poderia induzir a libertação de corticóides das Supra-Renais, influenciando por sua vez a leptinemia, num complexo sistema de auto-regulação (Perkins KA, 2002). Outra explicação para os níveis mais altos de leptina em fumadores poderia ser a diminuição da sensibilidade hipotalâmica à hormona, numa forma de resistência, levando à quebra do sistema de auto-regulação (Nicklas BJ *et al*, 1999). Há várias evidências que corroboram esta possibilidade (Nicklas BJ *et al*, 1999; Perkins KA, 2002; Eliasson B, 1999).

Porém, o achado de leptina sérica aumentada em fumadores não é unânime na literatura (Filozof C *et al*, 2004; Perkins KA, 2002). Em alguns estudos (Hodge AM *et al*, 1997; Wei M *et al*, 1997) demonstrou-se níveis significativamente mais baixos desta hormona em fumadores quando comparados a não fumadores, após o ajuste do IMC, sexo e idade, em evidência oposta ao que seria esperado. A divergência de resultados também foi registada em alguns estudos (Larsson H, 1999; Donahue *et al*, 1999), que apontaram que os níveis de leptina não estavam associados com o comportamento tabágico.

Esses resultados contraditórios permanecem quando são estudados os níveis de leptina após a cessação tabágica. Em alguns estudos (Perkins KA, 2002; Lee H *et al*, 2006), foi descrito um aumento evidente da concentração plasmática nesta situação, ao invés da sua redução, como seria esperado. Também a associação inversa entre os níveis de leptina e a gradação de apetite após o abandono do tabaco não pôde ser demonstrada (Klein LC *et al*, 2004).

Por outro lado, é possível que vieses ocorridos nos vários estudos, desconsiderando o possível papel de diferentes etnias, faixas etárias e estado de saúde dos participantes, entre outros, possa explicar estas discrepâncias (Lee H *et al*, 2006). Tão pouco tem sido considerada a eventual relação entre o nível de leptina sérico e a dose de nicotina inalada, isto é, não é feita a correcção/ajuste para o número de cigarros consumidos por dia e para o número de inalações profundas em cada cigarro.

Num outro estudo, ainda (Lee H *et al*, 2006), ao tentarem explicar os achados de leptina alta e grelina baixa dois meses após a cessação do tabagismo, os autores especularam que tais resultados não seriam a causa, mas sim o resultado do aumento de massa gorda causada pela abstinência tabágica.

Outra possível explicação poderia ser que o tabagismo aumentasse a sensibilidade à leptina e, num sistema de retrocontrolo (feedback system), controlaria a deposição de gorduras, levando à diminuição dos níveis de leptina. Portanto, a nicotina indirectamente modificaria os níveis de leptina e causaria a manutenção do baixo IMC.

É possível ainda que os resultados não concordantes entre os níveis séricos de leptina e o status tabágico possam ser explicados por resposta diferente dos receptores da hormona, isto é, polimorfismos genéticos poderiam determinar a alteração no funcionamento do receptor de leptina. Variações genéticas no receptor de leptina têm sido relacionadas com excesso de peso ou mesmo obesidade (Chagnon YC *et al*, 2000; Mattevi VS *et al*, 2002; Quinton ND *et al*, 2001; van Rossum CT *et al*, 2003), mas ainda não com a cessação do tabagismo.

Num outro estudo (Martin LJ *et al*, 2003), os autores encontraram interacção do tabagismo com determinados génotipos específicos e a leptina circulante, sugerindo que a herança genética poderia explicar, ainda que parcialmente, as diferenças nos níveis de leptina em fumadores, não fumadores ou em pacientes em processo de abandono.

Torna-se mais difícil chegar a uma conclusão devido a outras situações bastante comuns e que interferem nos níveis de leptina, tais como género, menopausa, fase do ciclo hormonal e tipo de adiposidade central ou periférica, as quais precisarão de ser controladas no delineamento de estudos futuros (Mantzoros CS, 1999).

Achados não concordantes têm sido registados não somente quanto à relação entre o tabagismo e os níveis séricos de leptina, mas também com os outros peptídeos reguladores da ingestão de alimentos, como NPY (Bishop C *et al*, 2002), orexinas (Li MD *et al*, 2000), e grelina (Lee H *et al*, 2006).

Desse modo, a administração parentérica de nicotina em ratos diminuiu substancialmente a ingestão de alimentos através da inibição da síntese de NPY, uma das hormonas que aumenta o apetite; um efeito semelhante ocorre com a inalação de nicotina (Chen H *et al*, 2005; Chen H *et al*, 2007). Além disso, é possível que haja inter-relação directa dos níveis de leptina com os de NPY, isto é, quando um dos neuropeptídeos aumenta, o outro tenderia a diminuir num mecanismo de retrocontrolo.

O fumador, deste modo, iria ingerir menos alimentos devido à maior actividade de leptina (ou dos seus receptores), com a consequente captação desta hormona no hipotálamo, paralelamente à diminuição da libertação de NPY, levando a sensação de saciedade. Por outro lado, a falta de nicotina, por ocasião da cessação tabágica, ocasionaria decréscimo da leptinémia e, consequentemente, diminuição dos seus efeitos inibitórios sobre o NPY. Isso resultaria em aumento da produção deste neuropeptídeo e, por conseguinte, do apetite (Jo YH *et al*, 2002).

A grelina, peptídeo produzido no estômago, é outro agente envolvido nos fenómenos saciedade-fome por ser indutor do apetite, numa acção que se acredita que seja mediada pelo NPY. Alguns estudos mostraram que o nível sérico desta hormona

pode ter relação com o status tabágico do paciente, mas não com o número de cigarros fumados por dia (Bouros D *et al*, 2006).

Mais recentemente, foi demonstrado que a concentração plasmática de leptina aumentava e a de grelina diminuía após a cessação do tabagismo (Lee H *et al*, 2006). Esses resultados, opostos ao que seria de se esperar, induzem a outra especulação, como a de que as modificações no sistema leptina-grelina-NPY produzidas em tecidos periféricos sejam secundárias e não a causa da variação ponderal após a cessação do tabagismo, possivelmente relacionada a efeitos directos da falta de nicotina no sistema nervoso central (Lee H *et al*, 2006). Naturalmente que a estas controvérsias, por vezes aparentes, não são alheias as condições/ mutações genéticas que podem estar implicadas, podendo conduzir a alterações na regulação da secreção destes peptídeos. De facto, além de todos os mecanismos anteriormente expostos, há indícios inequívocos de que variações genéticas tenham também o seu papel nesta diversidade de fenómenos. Assim, mutações de um único nucleótido no gene regulador da produção de leptina ou no gene do receptor da leptina já foram demonstrados como responsáveis pela obesidade acentuada em ratos e também em alguns casos de obesidade em humanos (Jo YH *et al*, 2002), embora a obesidade não seja uma desordem monogénica (Chatkin JM, 2006).

Os níveis de leptina aumentam com o aumento da quantidade de massa adiposa, sugerindo que, em humanos, a obesidade é um estado de resistência à leptina. Por isso, previamente sugeriu-se que a variação genética do receptor do locus da leptina e/ou defeitos pós-receptor possam ter papel significativo na fisiopatologia da obesidade humana.

O gene do receptor da leptina, ao contrário do gene da leptina, é altamente polimórfico, ou seja, vários polimorfismos de troca de um único nucleótido têm sido

descritos neste gene. Alguns estudos mostram a associação do polimorfismo Q223R com IMC, excesso de peso e obesidade (Perkins KA, 2002; Quinton ND *et al*, 2001; Yiannakouris N *et al*, 2001). Ainda assim, a sua relação com o tabagismo e o peso corporal ainda não foi relatada, embora tenha sido encontrada uma associação entre o polimorfismo Q223R e o aumento do IMC apenas em caucasianos não fumadores (Mattevi VS *et al*, 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A curto prazo, a nicotina aumenta as despesas de energia e pode reduzir o apetite, o que pode explicar porque os fumadores tendem a ter um peso corporal menor que os não fumadores e porque a cessação do tabagismo é frequentemente seguida por ganho de peso. Esta relação nem sempre se comporta de modo linear. Quando comparado o grande fumador com o fumador ligeiro/ moderado, os grandes fumadores tendem a ter peso maior. Esta aparente controvérsia pode ser justificada pelo facto de que estas são populações diferentes que comportam estilos de vida também completamente diferentes. De facto, pensa-se que a população dos grandes fumadores provavelmente reflete uma agregação de comportamentos de risco (por exemplo, com baixo grau de actividade física, má alimentação e tabagismo pesado), que é favorável ao ganho de peso. No entanto, esta diminuição do peso corporal que se verifica nos fumadores associa-se a um aumento da insulino-resistência que é determinada pelo ganho de gordura visceral que a nicotina induz, podendo levar deste modo, ao desenvolvimento ou agravamento de um quadro de Síndrome Metabólica. Assim, está perfeitamente identificado um mecanismo através do qual o tabagismo se associa a um aumento das taxas de morbilidade e mortalidade cardiovascular.

Esta relação entre tabagismo e peso corporal tem criado um obstáculo ao desenvolvimento de estratégias de cessação tabágica. Sabe-se que as preocupações sobre o ganho de peso pós-cessação tabágica pode dissuadir as pessoas, principalmente a população feminina, de parar de fumar; as pessoas devem ser instruídas de que fumar não é uma forma eficiente de controlar o peso corporal, não ajuda a prevenir a obesidade, e pode favorecer a acumulação de gordura visceral e aumentar o risco de Síndrome Metabólica e diabetes tipo 2. Deste modo, o benefício do controlo de peso

através da manutenção do hábito de fumar é fortemente suplantado pelo aumento de risco que a distribuição de gordura corporal, imposta pela nicotina, vem a determinar. A abordagem clínica e os programas de prevenção da obesidade e tabagismo devem ter em conta a complexa relação entre essas condições.

Em resumo, podemos sublinhar as seguintes considerações:

1. Vive-se hoje uma verdadeira epidemia mundial de obesidade que acarreta grandes e graves problemas de saúde nas pessoas e comporta altíssimo impacto nos orçamentos de saúde nos países ocidentais.
2. Assiste-se também a uma enorme prevalência do tabagismo por todo o mundo, situação que se instala muitas vezes ainda na infância e que contribui para alta morbidade e mortalidade que se verifica entre nós.
3. Existe uma relação inversa entre tabagismo e peso corporal/índice de massa corporal, e esta relação é dose-dependente, isto é, o índice de massa corporal diminui em paralelo com o aumento do número de cigarros consumidos.
4. A cessação tabágica causa, na maioria dos casos, aumento do peso corporal, por vezes significativo, no início do processo de abandono, sendo esse ganho mais evidente nas mulheres.
5. O aumento ponderal associado à cessação tabágica é uma das dificuldades apontadas à aplicação de estratégias procurando a abstinência.
6. Ainda que os mecanismos da relação inversa tabagismo/índice de massa corporal não sejam totalmente claros, existe evidências de que, durante o processo de cessação tabágica, ocorrem alterações profundas ao nível do metabolismo lipídico, com

aumento da reserva de gordura corporal e diminuição da oxidação dos mesmos depósitos.

7. A nicotina parece assumir o papel de agente primário envolvido nestes fenómenos devido aos efeitos que induz em certos neurotransmissores que actuam no controlo e na regulação do apetite e da saciedade, para além da sua influência na distribuição do tecido adiposo.

8. Modificações genéticas podem estar implicadas nestes eventos, e alguns estudos preliminares sugerem que polimorfismos que regulam a leptina ou receptores da leptina estão implicados.

9. A prevalência da Síndrome Metabólica e de Diabetes Mellitus têm paralelo com a epidemia de obesidade e deverão continuar a aumentar. O efeito do tabagismo sobre a resistência à insulina pode aumentar estas tendências deletérias.

10. Necessidade de esclarecer a opinião pública sobre as consequências da relação do tabagismo com o peso corporal e introduzir nas estratégias de cessação tabágica medidas que podem impedir ou contrariar a tendência do aumento ponderal a ela associada, conseguindo, deste modo, otimizar as consequências de cessação tabágica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adami GF, Civalleri D, Cella F, Marinari G, Camerine G, Papadia F, *et al* (2002) Relationship of serum leptin to clinical and anthropometric findings in obese patients. *Obesity Surgery*. 12(5):623-7.

ADEXO, Associação de Doentes Obesos e Ex-obesos de Portugal, 2010

Adrian TE, Allen JM, Bloom SR, Ghatei MA, Rossor MN, Roberts GW, Crow TJ, Tatemoto K and Polak JM (1983) Neuropeptide Y distribution in human brain. *Nature* 306, 584-586.

Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME (1987) Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health* 77(4):439-44.

Attvall S, Fowelin J, Lager I, Smith U (1993) Smoking induces insulin resistance – a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 233:327-32

Auwerx J, Staels B (1998) “Leptin”, *The Lancet*, vol. 351, pp. 737-42.

Bamia C, Trichopoulou A, Lenas D, Trichopoulos D (2004) Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28: 1091 –1096.

Barrett-Connor E, Khaw K (1989) Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Intern Med* 111: 783 –787.

Barrett-Connor E, Khaw KT (1987) Cigarette smoking and increased endogenous estrogen levels in men. *Am J Epidemiol* 126:187-92

Berazzoni R, Zanetti M, Stebel M, Biolo G, *et al* (2003) Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology* 124: 1188-92

Bernardis LL, Bellinger LL (1996) The lateral hypothalamic area revised: ingestive behavior. *Neurosci Biobehav Rev*; 20(2):189-287.

Bessesen DH (2008) Update on obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 93(6):2027-34.
Review

Billington CJ, Briggs JE, Grace M *et al* (1991) Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *American journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 260:R321-327.

Bishop C, Parker GC, Coscina DV (2002) Nicotine and its withdrawal alter feeding induced by paraventricular hypothalamic injections of neuropeptide Y in Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacology (Berl)* 162(3):265-72.

Borrelli B, Spring B, Niaura R, Hitsman B, Papandonatos G (2001) Influences of gender and weight gain on short-term relapse to smoking in a cessation trial. *J Consult Clin Psychol* 69(3):511-5.

Bouros D, Tzouvelekis A, Anevlavis S, Doris M, Tryfon S, Froudarakis M, *et al* (2006) Smoking acutely increases plasma ghrelin concentrations. *Clin Chem* 52(4):777-8.

Brooks CM, Koizumi K, Taleisnik S, Moyano HJ, Beltramino C, Deis RP, *et al* (1980) Sensory control of the hypothalamus and the neuroendocrine system. *Acta Physiol Latinoam*; 30:159-70.

Bullmore E, Farooqi I, Keogh J, *et al* (2007) "Leptin regulates striatal regions and human eating behavior", *Science*, vol. 317, pp. 1355.

Burke JP, Hazuda HP, Stern MP (2000) Rising trend in obesity in Mexican Americans and non-Hispanic whites: is it due to cigarette smoking cessation? *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(12):1689-94.

Burton-Freeman B, Gietzen DW, Schneeman BO (1997) Meal pattern analysis to investigate the satiating potential of fat, carbohydrate, and protein in rats. *Am J Physiol* 273(6 Pt2):R1916-22.

Cardoso C, Plantier T (2008) Acompanhamento estatístico e epidemiológico do consumo de tabaco em Portugal. Episcience. Lisboa.

Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, Gagnon J, Pérusse L, Chagnon M, *et al.* (2000) Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *J Clin Endocrinol Metab* 85(1):29-34.

Chatkin JM (2006) The influence of genetics on nicotine dependence and the role of pharmacogenetics in treating the smoking habit. *J Bras Pneumol* 32(6):573-9. Review. English, Portuguese.

Chen H, Hansen MJ, Jones JE, Vlahos R, Bozinovski S, Anderson GP, *et al* (2007) Regulation of hypothalamic NPY by diet and smoking. *Peptides* 28(2):384-9.

Chen H, Vlahos R, Bozinovski S, Jones J, Anderson GP, Morris MJ (2005) Effect of short-term cigarette smoke exposure on body weight, appetite and brain neuropeptide Y in mice. *Neuropsychopharmacology* 30(4):713-9.

Chinn S, Jarvis D, Melotti R, Luczynska C, Ackermann-Liebrich U, Anto JM, *et al* (2005) Smoking cessation, lung function, and weight gain: a follow-up study. *Lancet* 365(9471):1629-35; discussion 1600-1.

Chiolero A, Faeh D, Paccaud F and Cornuz J (2008) *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 87, No. 4, 801-809.

Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, Cauley JA (1988) Cigarette smoking and serum sex hormones in men. *Am J Epidemiol* 128:796-805

Dale LC, Schroeder DR, Wolter TD, Croghan IT, Hurt RD, Offord KP (1998) Weight change after smoking cessation using variable doses of transdermal nicotine replacement. *J Gen Intern Med* 13(1):9-15.

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, *et al* (2000) Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rat and human. *Endocrinology*. 141(11):4255-61.

Doherty K, Militello FS, Kinnunen T, Garvey AJ (1996) Nicotine gum dose and weight gain after smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 64(4):799-807.

Donahue RP, Zimmet P, Bean JA, Decourten M, DeCarlo Donahue RA, Collier G, *et al* (1999) Cigarette smoking, alcohol use, and physical activity in relation to serum leptin levels in a multiethnic population: The Miami Community Health Study. *Ann Epidemiol* 9(2):108-13.

Duncan BB (2003) Smoking cessation in the development of obesity. In: Medeiros-Neto G, Halpern A, Bouchard C, editors. *Progress in obesity research*. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd p. 410-3.

Eisenberg D, Quinn BC (2006) Estimating the effect of smoking cessation on weight gain: an instrumental variable approach. *Health Serv Res* 41(6):2255-66.

Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U (1994) The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler* 14(12):1946-50.

Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U (1997) Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest* 27(5):450-6.

Eliasson B, Smith U (1999) Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. *Eur J Clin Invest* 29(2):145-52.

Eliasson B, Taskinen MR, Smith U (1996) Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation* 94(5):878–81.

Epstein LH, Wright SM, Paluch RA, Leddy JJ, Hawk LW Jr, Jaroni JL, *et al* (2004) Relation between food reinforcement and dopamine genotypes and its effect on food intake in smokers. *Am J Clin Nutr* 80(1):82-8.

Ferrara CM, Kumar M, Nicklas B, McCrone S, Goldberg AP (2001) Weight gain and adipose tissue metabolism after smoking cessation in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(9):1322-6.

Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A (2004) Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 5(2):95-103.

Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM (1995) The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 333(18):1165-70.

Fрати AC, Iniestra F, Raul-Ariza C (1996) Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 19:112-8

Frieden TR, Bloomberg MR (2007) How to prevent 100 million deaths from tobacco. *Lancet* 369(9574):1758-61.

Friedmann JM, Halaas JL (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395(22):763-70.

Froom P, Melamed S, Benbassat J (1998) Smoking cessation and weight gain. *J Fam Pract* 46(6):460-4.

Guido R, Leiter AB, Kopin AS, Bordi C, Solcia E (2004) The “normal” endocrine cell of the Gut: changing concepts and new evidences. *Annals of New York Academy of Sciences* 1014: 1-12.

Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C (1991) Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 40:1323.

Hall SM, Tunstall CD, Vila KL, Duffy J (1992) Weight gain prevention and smoking cessation: cautionary findings. *Am J Public Health* 82(6):799-803.

Han TS, Sattar N, Lean M (2006) ABC of obesity. Assessment of obesity and its clinical implications. *BMJ* 333(7570):695-8.

Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC (2002) Components of the “metabolic syndrome” and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 3120 –3127.

Hastings JA, Morris MJ, Lambert G, Lambert E and Esler M (2004) NPY and NPY Y1 receptor effects on noradrenaline overflow from the rat brain in vitro. *Regul Pept* 120, 107-112.

Henkin L, Bergman RN, Bowden DW, Ellsworth DL, Haffner SM, Langefeld CD, *et al* (2003) Genetic epidemiology of insulin resistance and visceral adiposity: The IRAS Family Study design and methods. *Ann Epidemiol.* 13(4):211–217.

Hodge AM, Westerman RA, de Courten MP, Collier GR, Zimmet PZ, Alberti KG (1997) Is leptin sensitivity the link between smoking cessation and weight gain? *Int J Obes Relat Metab Disord* 21(1):50-3.

Instituto Nacional de Saúde/Instituto Nacional de Estatística (2007) Consumo de tabaco na população portuguesa: análise dos dados do Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006: Destaque. INSA/INS, Lisboa.

James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M (2001) The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 9(suppl 4):228S–33S.

Jee SH, Lee SY, Nam CM, Kim MT (2002) Effect of smoking on the paradox of high waist-to-hip ratio and low body mass index. *Obes* (9):891-5.

Jha P, Chaloupka F (2000) Tobacco control in developing countries. Oxford: Oxford University Press p. 512.

Jha P, Chaloupka FJ (2000) The economics of global tobacco control *BMJ* 321(7257):358-61.

Jo YH, Talmage DA, Role LW (2002) Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J Neurobiol* 53(4):618-32.

Kalra SP (1997) Appetite and body weight regulation: is it all in the brain? *Neuron* 19: 227-30

Kalra SP, Bagnasco M, Otukonyong EE, Dube MG, Kalra PS (2003) Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. *Regul Pept.* 111(1-3):1-11

Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS (1999) Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Reviews*, 20(1): 68-100.

Khaw KT, Tazuke S, Barrett-Connor E (1988) Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N Engl J Med* 318:1705-9.

Klein LC, Corwin EJ, Ceballos RM (2004) Leptin, hunger, and body weight: Influence of gender, tobacco smoking, and smoking abstinence. *Addict Behav.* 29(5):921-7.

Klesges RC, Ward KD, Ray JW, Cutter G, Jacobs DR Jr, Wagenknecht LE (1998) The prospective relationships between smoking and weight in a young, biracial cohort: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J Consult Clin Psychol* 66(6):987-93.

Klesges RC, Winders SE, Meyers AW, Eck LH, Ward KD, Hultquist CM, *et al* (1997) How much weight gain occurs following smoking cessation? A comparison of

weight gain using both continuous and point prevalence abstinence. *J Consult Clin Psychol* 65(2):286-91.

Kojima M, Hosoda H, Date Y (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 402:656-60.

Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K (2001) Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth-hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metabol*. 12(3):118-22.

Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, Anyaoku V, *et al* (2001) Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Atherosclerosis* 156:373-8

Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, Anyaoku V, Hughes C, Robinson S, Richmond W, Elkeles RS (2001) Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 156: 373 –378.

Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T (2004) Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of Physiology and Pharmacology* 55: 137-54.

Larsson H, Ahren B (1999) Smoking habits and circulating leptin in postmenopausal non-obese women. *Diabetes Obes Metab* 1(1):57-9.

Lee H, Joe KH, Kim W, Park J, Lee DH, Sung KW, *et al* (2006) Increased leptin and decreased ghrelin level after smoking cessation. *Neurosci Lett* 409(1):47-51.

Lerman C, Berrettini W, Pinto A, Patterson F, Crystal-Mansour S, Wileyto EP, *et al* (2004) Changes in food reward following smoking cessation: a pharmacogenetic investigation. *Psychopharmacology (Berl)* 174(4):571-7.

Li MD, Parker SL, Kane JK (2000) Regulation of feeding-associated peptides and receptors by nicotine. *Mol Neurobiol* 22(1-3):143-65.

Mackay J, Eriksen M (2006) The tobacco atlas. Brighton: World Health Organization, p. 17.

Maffei MJ, Haalas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y *et al* (1995) Leptin levels in humans and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med.* 11(1):1155-61

Mantzoros CS (1999) The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 130(8):671-80.

Martin LJ, Kissebah AH, Sonnenberg GE, Blangero J, Comuzzie AG (2003) Metabolic Risk Complications of Obesity Genes Project. Genotype-by-smoking interaction for leptin levels in the Metabolic Risk Complications of Obesity Genes project. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27(3):334-40.

Mattevi VS, Zembruski VM, Hutz MH (2002) Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(9):1179-85.

Molarius A, Seidell JC, Kuulasmaa K, Dobson AJ and Sans S, for the WHO MONICA Project (1997) Smoking and relative body weight: an international perspective from the WHO MONICA Project. *J Epidemiol Community Health* 51:252-260.

Morley JE (1987) Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr Rev*; 8(3):256-87.

Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, *et al* (2001) Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol.* 280(5) R-1483-7.

Nicklas BJ, Tomoyasu N, Muir J, Goldberg AP (1999) Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism* 48(6):804-8.

O'Brien PE, Dixon JB (2002) The extent of the problem of obesity. *Am J Surg* 184(6B):4S-8S.

O'Hara P, Connett JE, Lee WW, Nides M, Murray R, Wise R (1998) Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. *Am J Epidemiol* 148(9):821-30.

Pasquali R, Vicennati V (2000) Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (suppl): S47-9.

Perkins KA, Epstein LH, Marks BL, Stiller RL, Jacob RG (1989) The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity. *N Engl J Med*. 320(14):898-903.

Perkins KA, Fonte C (2002) Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels. *Nicotine Tob Res*. 4(4):459-66.

Pisinger C, Jorgensen T (2007) Waist circumference and weight following smoking cessation in a general population: the Inter99 study. *Prev Med*. 44(4):290-5.

Pisinger C, Jorgensen T (2007) Weight concerns and smoking in a general population: the Inter99 study. *Prev Med*. 44(4):283-9.

Pomerleau CS, Pomerleau OF, Namenek RJ, Mehringer AM (2000) Short-term weight gain in abstaining women smokers. *J Subst Abuse Treat*. 18(4):339-42.

Pomerleau CS, Zucker AN, Stewart AJ (2001) Characterizing concerns about post-cessation weight gain: results from a national survey of women smokers. *Nicotine Tob Res*. 3(1):51-60.

Popkin B (1998) The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutrition Reviews*. 56: 4 106-114.

Quinton ND, Lee AJ, Ross RJ, Eastell R, Blakemore AI (2001) A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum Genet*. 108(3):233-6.

Sainsbury A, Cooney GJ, & Herzog H (2002) Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16(4): 623-37.

Sandoval DA, Davis SN (2003) Leptin: metabolic control and regulation. *J Diab Compl*. 17(2): 108-13.

Schwartz MV (2000) Staying slim with insulin in mind. *Science* 289: 2066-7.

Shimokata H, Muller DC, Andres R (1989) Studies in the distribution of body fat. Effects of cigarette smoking. *JAMA* (8):1169-73. 261.

Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, Magosin S, Stephens T, Heiman ML, *et al* (1996) Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 228(3):733-8.

Sítio oficial da International Obesity Task Force na internet www.ietf.org

Suyeon K, Moustaid-Moussa N (2000) Secretary, endocrine and autocrine/paracrine function of adipocyte. *Journal of Nutrition* 130: 3110S-315S.

Swan GE, Carmelli D (1995) Characteristics associated with excessive weight gain after smoking cessation in men. *Am J Public Health* 85(1):73-7.

Targher G (1997) Cigarette smoking decreases Insulin sensitivity. *Clin Endocrinol Metab* 82:3619-23.

van Rossum CT, Hoebee B, van Baak MA, Mars M, Saris WH, Seidell JC (2003) Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young Dutch adults. *Obes Res*. 11(3):377-86.

Verdich C, Toubro S, Buemann B, Madsen JL, Holst JJ, Astrup A (2000) International Journal of Obesity 25: 1206-14.

Villalbi JR, Tomaz Z, López MJ, Rodríguez M, Nebot M (2001) La cambiante epidemiología del tabaquismo: Barcelona 2001. Ver Clin Esp. 22004; 204:312-6

Wei M, Stern MP, Haffner SM (1997) Serum leptin levels in Mexican Americans and non-Hispanic whites: association with body mass index and cigarette smoking. Ann Epidemiol. 7(2):81-6.

White BD, Dean RG, Martin RJ (1998) Association between low levels of dietary protein, elevated NPY gene expression in the basomedial hypothalamus and increased food intake. Nutritional Neurosci 1(3):173-82.

WHO (1997) Obesity: preventing and managing the global epidemic, *in* Report of WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization.

Wild SH, Byrne CD (2006) ABC of Obesity. Risk factors for Diabetes and Coronary heart disease. BMJ 333:1009-11

Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J (2007) Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 298:2654-64.

Woods SC, Seeley RJ, Porte Jr D, Schwartz MW (1998) Signals that regulate food intake and energy homeostasis. Science 280: 1378-83.

World Health Organization (2009) Tobacco key facts, WHO, Geneva 2009.

Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS (2001) The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. J Clin Endocrinol Metab. 86(9):4434-9.

Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, *et al* (1999) Nicotine induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of obese mice. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 23:570-5.

Yudkin P, Hey K, Roberts S, Welch S, Murphy M, Walton R (2003) Abstinence from smoking eight years after participation in randomised controlled trial of nicotine patch. *BMJ* 327(7405):28-9.