



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

***Os outcomes* do tabagismo nas doenças cardiovasculares**

Tiago André da Conceição Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues

Covilhã, fevereiro de 2017

Agradecimentos

Aos meus pais, irmã e avós.

À minha namorada.

Aos meus amigos.

Ao meu orientador.

Resumo

Introdução: desde 2008 que o tabagismo é considerado pela *World Health Organisation* a primeira causa prevenível de doença, incapacidade e morte prematura nos países mais desenvolvidos e tem relação direta com seis das primeiras oito causas de morte a nível global. Se o paradigma atual não for alterado, prevê-se que a mortalidade continue a aumentar. Este estudo tem o objetivo de analisar o impacto do tabaco na mortalidade de doentes que sofreram enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, comparando as duas realidades com ênfase nos benefícios da cessação ou diminuição do consumo, sublinhando o papel dos profissionais de saúde.

Métodos: pesquisa bibliográfica na base de dados *Pubmed*.

Resultados: nos doentes de enfarte, 7 dos 15 artigos analisados relatam uma realidade em que fumadores e ex-fumadores têm taxas de mortalidade por todas as causas menores que os nunca fumadores e os restantes 8 mostram que nunca ou ex-fumadores estão em vantagem em comparação com fumadores contínuos. Em relação aos doentes com doença cerebrovascular, 4 dos 8 artigos concluem que fumadores têm piores registos de sobrevivência na comparação com os não fumadores e os outros 4 associam a ligação ao tabaco à menor mortalidade.

Conclusões: O *smoker's paradox* que está descrito na literatura pode realmente acontecer e é efetivamente aplicado tanto nos doentes de enfarte como de doença cerebrovascular, apesar de existirem evidências em artigos de que o tabaco um papel negativo independente na sobrevivência daqueles que o consomem. A cessação tabágica trás benefício nesta análise, sendo este tão mais marcado quanto mais precoce o abandono. Mesmo para os doentes que continuaram a fumar, a diminuição do consumo tem impacto positivo tanto na sobrevivência como no prognóstico dos eventos cardiovasculares.

Palavras-chave

Tabaco; doença coronária; doença cerebrovascular; prognóstico; cessação tabágica.

Abstract

Introduction: Tobacco use is considered by the World Health Organisation since 2008 as the first preventable cause of disease, incapacity and premature death in the developed countries and has a straight relationship with 6 of the first 8 leading causes of death worldwide. If we don't change this paradigm the prediction is a continuous rise in mortality. This analysis aims to study the outcomes of tobacco in the mortality of patients with acute myocardial infarction or stroke, comparing the two worlds with emphasis on the benefits of smoking cessation or decrease of consumption, highlighting the role of health professionals.

Methods: Pubmed research.

Results: in patients with myocardial infarction, 7 from the 15 analysed articles relate smoking and former-smoking with a lower all cause mortality rates when compared with never-smokers and the remaining 8 articles show that former or never smokers have advantage when compared with continuous smokers. When cerebrovascular disease is considered, 4 of the 8 analysed articles show that smokers have higher all cause mortality rate in the comparison with nonsmokers and the remaining 4 relate tobacco use with lower mortality.

Conclusions: The smoker's paradox, which is described in the literature, can really take place and is actually applied in myocardial infarction and stroke patients, although there are proofs in some articles that smoking has an independent negative role on the survival of smokers. Smoking cessation brings benefits in this analysis, being those as marked as the earlier is the abandonment. Even in patients that continue smoking, a decrease in the consumed quantity has benefits in the survival and prognosis of cardiovascular events.

Keywords

Tobacco, coronary disease, cerebrovascular disease, prognosis, smoking cessation.

Índice

1. Introdução	1
1.1. Objetivo	2
2. Material e Métodos	3
3. Impacto do <i>status</i> tabágico no Enfarte Agudo do Miocárdio	4
3.1. Impacto na mortalidade a curto e longo prazos	4
3.2. Impacto na recorrência de MACE	10
4. Impacto do <i>status</i> tabágico no Acidente Vascular Cerebral	11
4.1. Impacto na mortalidade a curto e longo prazos	11
4.2. Impacto na recuperação do AVC	15
5. Comparação das duas realidades	16
6. A importância da cessação	17
7. Conclusões	20
8. Limitações	21
9. Referências	22
10. Anexos	25

Lista de Figuras

Figura 1. Mortalidade a longo-termo de acordo com o *status* tabágico após o evento coronário (p=0.032).

Figura 2. Sobrevivência após AVC segundo a história tabágica.

Figura 3. Risco relativo de mortalidade por todas as causas a 12 anos por quantidade consumida.

Figura 1. Risco relativo a 9 anos de mortalidade por todas as causas segundo a idade de cessação em comparação com nunca-fumadores.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Outcomes aos 30 dias e aos 12 meses baseados no status tabágico.

Tabela 2. Incidência (por 1000 pacientes anos) e risco relativo de *outcomes* clínicos *major* segundo o status tabágico após o EAM.

Lista de Acrónimos

WHO	<i>World Health Organization</i>
GHO	<i>Global Health Observatory</i>
DGS	Direção Geral de Saúde
RR	Risco Relativo
OR	<i>Odds Ratio</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
STEMI	<i>ST-Elevation Myocardial Infarction</i>
NSTEMI	<i>Non ST-Elevation Myocardial Infarction</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Events</i>
HTA	Hipertensão Arterial
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
DAP	Doença Arterial Periférica
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>

1. Introdução

O tabagismo é considerado pela WHO, desde 2008, a primeira causa evitável de doença, incapacidade e morte prematura nos países mais desenvolvidos e tem relação direta com seis das primeiras oito causas de morte a nível global. Deste comportamento resultaram, no século XX, mais de 100 milhões de mortes e, caso a tendência comportamental se mantenha, prevê-se a morte de mil milhões de pessoas no século em que vivemos, segundo a mesma fonte. Esta Organização avança ainda que 22% dos indivíduos com mais de 15 anos são fumadores, num total estimado de mais de 1.1 biliões de pessoas. Com base nestes números são naturais os esforços e preocupações das organizações nacionais e internacionais acerca desta temática.

No âmbito da realidade portuguesa, está em voga o Plano Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo, que levado a cabo pela DGS já conta com três edições (2013, 2014, 2015), numa tentativa louvável de melhor conhecer e caracterizar o consumo tabágico dos portugueses, bem como fatores determinantes e tendências futuras - só com base nestes pressupostos se podem delinear estratégias de controlo e prevenção e objetivos adaptados a uma sociedade dinâmica.

Segundo dados publicados pela DGS, a situação em Portugal parece ter vindo a sofrer uma evolução positiva, ao longo dos últimos anos, com a diminuição em quase um ponto percentual na percentagem de fumadores com quinze ou mais anos, desde 2005/2006 (20.9%) até 2014 (20.0%). Acompanhando essa tendência, a prevalência de ex-fumadores na população, no mesmo período de tempo, aumentou de 16.0% para 21.7%. Apesar disso, há que tem em atenção que a percentagem de nunca-fumadores diminuiu quase 5 pontos percentuais, aumentando-se assim a quantidade de iniciantes do comportamento.

Assim o foco deve ser posto na prevenção e cessação tabágicas, algo que este trabalho pretenderá enfatizar, de forma a proteger a população das consequências mais graves de doenças relacionadas com o tabaco, como as cardiovasculares (objeto de estudo nesta monografia, nas entidades enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral), respiratórias e oncológicas.

Imprescindível será compreender o papel fisiopatológico deste comportamento a nível cardiovascular, que *Ali et al.*, dizem provocar a ativação e agregação plaquetares, aumento do fibrinogénio, trombina, desregulação da atividade fibrinolítica endógena (alterações hemostáticas e da coagulação), vasoconstricção (disfunção endotelial) e aumento do hematócrito (1). Segundo *Nakagawa et al.*, aos anteriores mecanismos parece somar-se ainda o stress oxidativo que inclui peroxidação lipídica (2), tendo no seu último fim o dano arterial

(aterosclerose e dano estrutural), com conseqüente trombose e isquemia (3). A disfunção endotelial induzida pelo tabaco está associada ainda à diminuição de células endoteliais progenitoras e a alterações da sua diferenciação e atividade, sugerindo que o tabagismo possa levar ao atraso da restauração da estrutura após dano (4).

1.1 Objetivo

Analisar de forma crítica artigos acerca do impacto do *status* tabágico no prognóstico das entidades patológicas enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, comparando as duas realidades.

Destacar a função do profissional de saúde como promotor desta no aconselhamento para a cessação tabágica, movendo esforços para que a população reconheça os ganhos que pode ter com a cessação deste comportamento.

2. Material e métodos

O presente trabalho foi elaborado com recurso a pesquisa bibliográfica na base de dados *Pubmed*, utilizando para o efeito combinações das palavras e expressões “*long-term outcomes*”, “*smoking*”, “*cardiovascular outcomes*”, “*cardiovascular risk*”, “*myocardial infarction*” e “*stroke*”. Foi dada preferência a artigos com menos de 5 anos, que constituem grande parte da bibliografia, apesar de não ter havido restrição temporal da pesquisa. Os artigos apresentados na pesquisa foram restringidos aos idiomas inglês, português e espanhol.

Foram usadas ainda páginas web da DGS e da WHO.

3. Impacto do *status* tabágico no Enfarte Agudo do Miocárdio

3.1 Impacto na mortalidade a curto e longo prazos

Após análise cuidada de um conjunto de artigos relevantes, procede-se à descrição das informações nucleares de cada um deles no que à mortalidade diz respeito:

Em *Bastos-Amador et al.*, aos 30 dias a taxa de mortalidade foi de 3.10% para os fumadores contínuos, 4.90% para os ex-fumadores e 7.80% para os nunca fumadores (5). Neste estudo, após ajuste, a cessação do comportamento tabágico (ex-fumadores) quando comparado com os fumadores contínuos mostra uma proteção não significativa dos primeiros.

Ali et al. analisaram as taxas de mortalidade aos 30 dias de dois grupos de indivíduos: fumadores, onde se incluíam aqueles que deixaram de fumar até 12 meses antes do comparando-a com a taxa de mortalidade de não fumadores, neste caso os nunca fumadores e os desistentes há 12 ou mais meses precedentes do evento - os primeiros tiveram taxas de 2.70% enquanto que os últimos tiveram taxas de 5.20% (1).

No estudo realizado por *Goto et al.*, aos 30 dias após a ocorrência do EAM, morreram 1.30% dos fumadores contra 3.30% dos nunca-fumadores. Aos 12 meses, os primeiros tiveram uma taxa de mortalidade de 2.90% e os segundos de 5.00% (4). Todos estes resultados foram obtidos sem tratamento de variáveis como idade, características do enfarte e perfis de risco dos doentes - após ajuste destas, a diferença nas taxas de mortalidade deixa de ser evidente.

Em *Rakowski et al.*, 1 mês após o evento coronário, os fumadores contínuos tiveram 2.30% de taxa de mortalidade, enquanto que a taxa de mortalidade dos nunca fumadores foi quase 3 vezes maior, de 6.60%. Ao ano, fumadores contínuos tiveram taxa de 3.30% e nunca fumadores uma taxa de 9.50%, sem ajuste (6).

Segundo dados recolhidos por *Robertson. et al.*, aos 30 dias os nunca fumadores tiveram taxas de mortalidade 1.60% e os fumadores contínuos taxas de 1.30%. Aos 12 meses, os nunca fumadores registaram taxas de 4.00% comparando com os 3.20% fumadores contínuos (7).

	Nonsmoker (n = 9,614)	Smokers (n = 3,943)	p Value
30-day death	155 (1.6)	50 (1.3)	0.14
30-day MI	492 (5.1)	203 (5.1)	0.94
Q-wave MI	100 (1.0)	45 (1.1)	0.60
Non-Q-wave MI	395 (4.1)	158 (4.0)	0.79
30-day urgent TVR	228 (2.4)	109 (2.8)	0.18
30-day death or MI	606 (6.3)	245 (6.2)	0.84
30-day composite ischemia	742 (7.7)	302 (7.7)	0.91
30-day major bleeding	476 (5.0)	157 (4.0)	0.016
1-yr death	386 (4.0)	125 (3.2)	0.027

Values are n (%).

Tabela 2. Outcomes aos 30 dias e aos 12 meses baseados no status tabágico (adaptado de Robertson et al.) (7)

No estudo de *Kang et al.*, aos 12 meses pós-EAM, a taxa de mortalidade dos fumadores contínuos foi de 5.40% em comparação com taxas de 9.90% dos nunca fumadores (8). Neste estudo não foi tido em conta se houve ou não alteração do comportamento tabágico após o EAM, quer no que toca à quantidade quer ao padrão de consumo.

Surinach et al. dão, em resultados por 100 doentes-ano, e ao longo de um *follow-up* de 14 meses, maior valor de mortalidade à categoria de nunca fumadores, 5.4, em comparação com os 3.5 dos fumadores contínuos e aos 2.2 dos ex-fumadores (9). De assinalar que aqui, sem tratamento, os ex-fumadores tiveram menor mortalidade em comparação com os fumadores contínuos. Neste estudo, a idade média de mortes foi de 68 anos para os fumadores, 72 para ex-fumadores e 81 para nunca fumadores.

No estudo realizado por *Boggon et al.*, aos 90 dias após o EAM, o risco relativo de mortalidade por todas as causas dos desistentes após o evento coronário é de 0.49, sendo a unidade o RR dos fumadores contínuos no mesmo período de tempo (10).

Outcome	Smokers n=645	Incidence in smokers	Quitters n=320	Incidence in quitters	Relative rate
Mortality					
All cause	149	105.1 (89.5–123.5)	43	50.2 (37.3–67.7)	0.49 (0.35–0.69)
Cancer	30	21.2 (14.8–30.3)	6	7.0 (3.2–15.6)	0.33 (0.14–0.80)
Cardiovascular	58	40.9 (31.6–52.9)	25	29.2 (19.7–43.2)	0.73 (0.46–1.17)
Respiratory	25	17.6 (11.9–26.11)	4	4.7 (1.8–12.5)	0.27 (0.09–0.78)
Repeat ACS	44	22.5 (16.7–30.2)	15	14.1 (8.5–23.4)	0.65 (0.36–1.17)
Stroke	19	15.1 (9.6–23.6)	7	8.9 (4.2–18.7)	0.59 (0.25–1.41)
Heart failure	28	22.8 (15.7 – 33.0)	15	19.2 (11.6–31.8)	0.86 (0.46–1.61)
MACE	185	167.8 (145.3–193.8)	69	98.0 (77.4–124.0)	0.61 (0.46–0.80)

MACE: major adverse cardiac event.

Tabela 2. Incidência (por 1000 pacientes anos) e risco relativo de *outcomes* clínicos *major* segundo o *status* tabágico após o EAM (adaptado de *Boggon et al.*) (10).

Segundo *Twardella et al.*, aos 12 meses após o primeiro EAM, os riscos relativos de mortalidade num segundo evento cardiovascular é de 1 para os fumadores contínuos, 0.64 para aqueles que deixaram de fumar antes do primeiro evento cardiovascular, 0.71 para aqueles que cessaram o comportamento após o evento primário e 0.44 para nunca fumadores (11).

No estudo de *Hammal et al.*, num follow-up de 12 meses de doentes tratados com procedimentos de revascularização ou farmacológico, os desistentes após o evento coronário obtiveram melhores resultados de sobrevivência em comparação com os fumadores contínuos. No caso de o doente ter sido tratado com procedimento invasivo (revascularização), os fumadores contínuos tiveram taxas de mortalidade aos 12 meses de 11%, enquanto que os que cessaram o comportamento registaram taxas de 5%. Nos doentes cujo EAM foi tratado farmacologicamente, os fumadores contínuos tiveram taxas de mortalidade de 12% e os desistentes de 7% (12).

Segundo *Jeong et al.*, aos 30 dias, as mulheres fumadoras registaram taxas de mortalidade de 2.40% enquanto que as ex-fumadoras tiveram taxas a rondar o ponto percentual. Aos 12 meses, as taxas de mortalidade atingiram valores de 4.50% e 2.20%, respetivamente (13).

Em *Alvarez et al.*, após um follow-up médio de 14 meses, os resultados revelaram que os ex-fumadores após o evento primário tiveram um RR de 0.21 em comparação com o RR de 1 dos fumadores contínuos (14). Concluíram ainda que nos doentes que sofreram EAM, a cessação tabágica começa a interferir positivamente com a sobrevivência logo a partir dos 6 meses de abstinência do comportamento.

Kinjo et al. concluíram no seu estudo que 3 anos após o acidente coronário, os indivíduos que cessaram o consumo tabágico depois do EAM tiveram uma taxa de mortalidade por todas as

causas de quase metade da dos fumadores contínuos, sendo que os primeiros tiveram 3.00% e os segundos 5.20% (15).

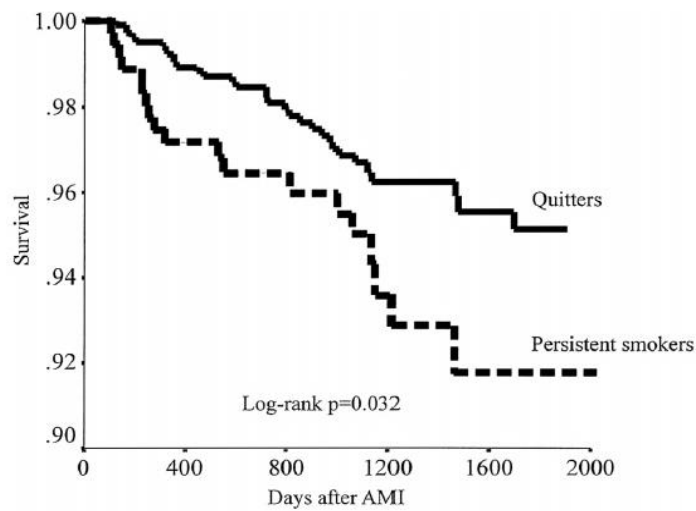


Figura 2. Mortalidade a longo-termo de acordo com o *status* tabágico após o evento coronário ($p=0.032$) (adaptado de *Kinjo et al.*) (15).

Em *Chen et al.*, 6 anos após o EAM, e tendo os fumadores contínuos o RR de mortalidade de 1, os desistentes antes do evento coronário tiveram RR de 0.58 e os desistentes após o evento coronário RR de 0.15 (16). Assim, segundo estes resultados, deixar de fumar é sempre benéfico em termos de mortalidade em comparação com a continuação do consumo.

Gerber et al., com um *follow-up* de 13 anos e feito o ajuste de multivariáveis, obtiveram riscos relativos de mortalidade de nunca fumadores, desistentes antes e desistentes após o evento coronário de 0.57, 0.52 e 0.60 respectivamente, em comparação com a unidade, que é o RR do grupo dos fumadores contínuos (3).

A questão mais importante que emerge da análise do conjunto dos 15 artigos supracitados é se realmente os hábitos tabágicos têm alguma influência como fator independente de mortalidade. Na tentativa de responder a essa questão, há estudos que defendem prontamente que o tabagismo é realmente um fator de risco independente de mortalidade a longo prazo (7, 15, 17, 18), para além de ser fator de risco para o acontecimento do acidente coronário em si (13).

Após a comparação dos diferentes estudos, podemos dividir os respectivos em dois grandes grupos: aqueles em que os fumadores e ex-fumadores tiveram taxas de mortalidade por todas as causas menores que os nunca fumadores e que dão corpo à teoria do *smoker's paradox* (ou paradoxo dos fumadores, que defende que os fumadores podem ter benefícios na sobrevivência em comparação com os não fumadores, ao contrário do que seria de esperar), 7

deles, e aqueles em que os ex-fumadores (seja antes ou depois do evento coronário) estiveram mais protegidos que os fumadores contínuos, 8 dos artigos analisados.

Parece um despautério que, sendo o tabagismo um fator de risco independente de mortalidade (7, 15, 17, 18), existam relatos de que atuais e ex-fumadores tenham vantagem na comparação com nunca fumadores na mortalidade por todas as causas (1, 4-9), por vezes mesmo após ajuste de multivariáveis (8). Não obstante a incoerência, estudos avançam possíveis explicações para estes achados.

A primeira explicação, e aquela que é transversal no conjunto dos artigos que favorecem o *smoker's paradox*, é que as características base dos grupos (fumadores atuais, ex-fumadores e nunca fumadores) possam conferir alguma vantagem ao grupo dos fumadores e ex-fumadores em comparação com nunca fumadores. Admitindo então que existam resultados que possam favorecer os fumadores em alguns dos estudos, após ajuste de multivariáveis como idade, co morbilidades, perfis de risco cardiovasculares e características do enfarte (sejam exemplos a lesão de múltiplos vasos ou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo), o fator protetor do tabaco na mortalidade a curto prazo acaba por ser atenuado ou mesmo desaparecer, aumentando a suspeição de que esta proteção possa ser devida a outras características dos indivíduos (4, 6, 9).

Na altura do EAM, os fumadores tendem a ser em média entre 7 e 10 anos mais novos que os não fumadores (6, 8, 16, 17), e um dos estudos sugere que a idade é o fator mais significativo de prognóstico a curto prazo (5). Estará isso também relacionado com o facto de terem menos co morbilidades como HTA, diabetes, dislipidémia, história de EAM prévio, anemia, doença renal (4, 7, 8, 17, 18), apesar de terem maior probabilidade de sofrerem de DPOC (18), o que poderá ter impacto na mortalidade.

É de salientar que o *follow-up* dos estudos analisados que mostram a existência do *smoker's paradox* não ultrapassa em caso algum os 14 meses, algo que deve ser tido em consideração nesta análise por ser um período relativamente curto.

Depois disso, podem estar implicadas diferenças na fisiopatologia do EAM entre fumadores e não fumadores - como o tabaco promove um estado de pró-coagulação sanguínea, a maioria dos fumadores sofre com doença vascular trombo-oclusiva (STEMI) que responde melhor ao tratamento trombolítico intravenoso em contexto de urgência ou a cura espontânea em comparação com o NSTEMI, mais comum dos mais idosos e com mais co morbilidades (7, 9).

Outros fatores devem ser tidos em conta, como o facto de o tabaco induzir citocromo P4501A2, o que melhora a resposta ao clopidogrel e pode levar a uma maior sobrevivência destes (5). Pode também acontecer que os fumadores morram mais antes da admissão

hospitalar (16) ou que os estudos analisados tenham erros de metodologia que justifiquem tais resultados (12).

A recaída tabágica foi, também, considerada fator independente de risco de mortalidade por todas as causas em doentes que sofreram EAM (com RR de 3.1 aos 12 meses, em comparação com os indivíduos que, após cessação, continuaram abstinentes) e a recaída precoce amplifica o impacto na mortalidade, com recaídas antes dos 10 dias pós EAM a multiplicarem o risco de morte em 5 vezes (19). Com um *follow-up* de 12 meses, propõe-se que o aumento da idade (aumento do risco de recaída em 3.4%) e o género feminino (aumento do risco de recaída em 23%) são fatores preditores independentes de recaída tabágica (19). Este mesmo estudo defende ainda que diabéticos e doentes que realizaram reabilitação cardíaca tiveram maior probabilidade de permanecer abstinentes, com diminuição do risco de recaída de 21% no primeiro grupo e 26% no segundo. O aconselhamento para a cessação deverá então ser feito ativamente antes e após a ocorrência de síndromes coronárias agudas e com acompanhamento após a alta, bem como suporte farmacológico quando necessário.

3.2 Impacto na recorrência de MACE

Há evidência de que a continuação dos hábitos tabágicos após o EAM é, também, fator de risco independente para a recorrência de MACE (13, 20). Quando comparados a não-fumadores, os fumadores contínuos têm um RR de MACE de 2.4 (20). Um outro estudo aponta, na mesma comparação, e após ajuste de multivariáveis, para valores de RR de 1.74, quando após um follow-up de 8 meses, as mulheres fumadoras tiveram taxa de MACE de 6.8% e as não fumadoras taxas de 4.9% (13). Quando comparamos fumadores contínuos com doentes que deixaram de fumar após o EAM, logo aos 3 meses de cessação nota-se uma descida de 39% no risco de ocorrência de MACE (10). 28% é a quantidade de risco acrescido que têm os fumadores num *follow-up* de 5 anos pós EAM comparando com não fumadores (18).

Ainda assim, não é um tema consensual na comunidade científica, uma vez que tanto aos 30 dias como aos 12 meses pós EAM, há registos de que os fumadores tiveram menos taxas de MACE comparando com não fumadores (4); contudo, os resultados do último estudo, após sofrerem ajuste de multivariáveis não revelaram diferenças evidentes - provavelmente, a explicação para estes resultados pode seguir os mesmos pressupostos do *smoker's paradox* na mortalidade de doentes que sofreram EAM.

O perfil do doente com maior probabilidade de vir a desenvolver MACE depois do EAM inclui o tabagismo persistente, a doença coronária de múltiplos vasos, a apresentação de diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o desuso da terapia de reperfusão na agudização da doença coronária (20).

4. Impacto do *Status* tabágico no Acidente Vascular Cerebral

4.1 Impacto na mortalidade a curto e longo prazos

Após análise cuidada de um conjunto de artigos relevantes, procede-se à descrição das informações nucleares de cada um deles no que à mortalidade diz respeito:

No estudo realizado por *Ali et al.*, os resultados apontam para que no primeiro mês de *follow-up*, os fumadores (grupo constituído por fumadores atuais e desistentes < 1 ano antes do AVC) tenham uma taxa de mortalidade por todas as causas de 6.50%, enquanto que os não fumadores (nunca fumadores e desistentes >1 ano antes do AVC) tenham taxas de 13.20%. A análise uni variável mostrou que a idade está muito relacionada com a mortalidade (67.9 anos na média dos sobreviventes e 77.1 anos na média dos que morreram), independentemente do *status* tabágico. Outros preditores positivos de morte foram o género feminino, HTA, doença coronária, DAP, maior NIHSS e pneumonia intra-hospitalar. A análise ajustada dá uma proteção aos fumadores na mortalidade intra-hospitalar com OR de 0.64 (21).

Um outro estudo de *Ali et al.*, onde são comparados os mesmos grupos descritos acima aos 30 dias de evolução pós AVC atribui aos fumadores uma taxa de mortalidade por todas as causas de 3.50% e aos não fumadores taxas de 5.80%. A OR, depois de ajustada para o tabagismo, passou de 0.56 para 0.86. Este mesmo artigo mostrou, tal como o artigo acima descrito, que a variável idade é realmente importante no que à mortalidade diz respeito (1).

Surinach et al., no estudo que realizaram e com um *follow-up* de médio 14 meses atribui aos fumadores contínuos uma mortalidade de 0.7/100 doentes-anos, aos ex-fumadores 3.4/100 doentes-anos e 4.7/100 doentes-anos para nunca fumadores. É importante ainda assinalar que a idade média de morte por todas as causas foi cerca de 68 anos para os fumadores, 72 para ex-fumadores e 81 para nunca fumadores (9).

A revisão bibliográfica de *Lars Peter Kammergaard* conclui que, sem ajuste, fumadores tenham taxa de mortalidade de 54.30% e não fumadores taxa de 59.20%. Após ajuste de variáveis como a severidade do AVC, idade e diferenças nos perfis de risco cardiovasculares, o tabagismo foi associado ao pior prognóstico entre fumadores e não fumadores com OR de 1,20 (22).

Num estudo com acompanhamento aos 30 dias, 3 meses e 12 meses após o acidente cerebral, *Edjoc et al.* obtiveram os seguintes resultados: aos 30 dias, fumadores contínuos registaram

OR de 0.49 (0.96 após ajuste) e ex-fumadores OR de 0.47 (0.74 após ajuste) em comparação com os nunca fumadores. Dois meses depois, fumadores contínuos tiveram OR de 0.50 (1.07 ajustados) e ex-fumadores de 0.55 (0.85 ajustados). Nos 12 meses pós AVC, a OR dos fumadores contínuos subiu para 0.56 (1.19 após ajuste) e a dos ex-fumadores para 0.64 (0.95 após ajuste). Depois de analisar os dados (sem ajuste) podemos pensar que o tabagismo parece ter efeito protetor na mortalidade, por ter sempre OR inferiores a 1. No entanto, após ajuste para idade, sexo, gravidade do AVC e co morbilidades, o efeito protetor do tabaco desapareceu para os fumadores contínuos aos 3 e 12 meses (23).

Alvarez et al. no seu estudo com follow-up de 14 meses após o AVC obteve, em resultados por 100 doentes-anos, mortalidades de 2.18/100 doentes-anos para os fumadores contínuos em comparação com o nulo de mortalidade registado pelos ex-fumadores que deixaram após a entrada no estudo, isto é, após o acontecimento do AVC (14).

Após acompanhamento dos doentes aos 5 anos após AVC, *Levine et al.* mostram que fumadores contínuos têm RR de mortalidade por todas as causas de 1.36 e ex-fumadores RR de 1.15 em comparação com os nunca fumadores. Assim sendo, deixar de fumar permite ganhos de 15% na mortalidade por todas as causas aos 5 anos. Já se o foco fosse a mortalidade por cancro, os resultados são mais assustadores, com fumadores contínuos a terem RR de 3.83 e ex-fumadores RR de 2.35 em comparação com nunca fumadores (24).

O último artigo analisado pertence a *Nakagawa et al.* e refere-se a um *follow-up* médio de 6 anos após o acidente vascular cerebral. Neste, fumadores contínuos tiveram taxas de mortalidade por todas as causas de 6.70% ao ano, comparando com os 3.00% ao ano correspondentes ao grupo de ex-fumadores e 2.60% ao ano dos nunca fumadores. A sobrevivência a longo-termo foi significativamente mais pequena nos doentes com ligação ao tabaco que nos nunca fumadores (71% em comparação com 85%). História de tabagismo, independentemente da idade, do tratamento anti-trombótico e dos Scores CHADS2 e CHA2DS2-VASc, foi fator preditivo de mortalidade por todas as causas com HR de 2.7 e morte por AVC (HR 4.7) (2).

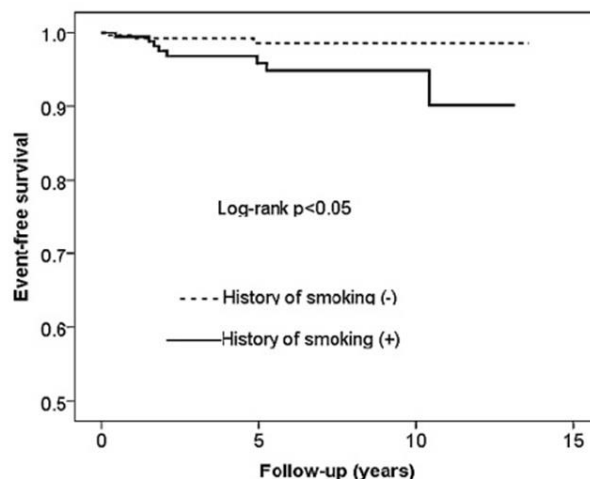


Figura 3. Sobrevivência após AVC segundo a história tabágica (adaptado de *Nakagawa et al.*) (2).

À semelhança do que aconteceu com a análise de artigos relativos ao EAM, no caso dos artigos analisados para o AVC surge a necessidade de perceber se o consumo tabágico terá algum impacto independente na mortalidade daqueles que lhe fazem uso próprio. Na tentativa de responder a essa questão, há estudos que se apressam em defender que o tabaco é, realmente, fator independente de mortalidade nos doentes com AVC (1, 2, 22, 25, 26). Um estudo sobre a ligação ao tabaco e a mortalidade, em que os fumadores e não fumadores foram agrupados em pares da mesma idade, numa tentativa de eliminar a variável idade da equação, aponta para valores de risco de mau prognóstico (isto é, morte, Escala de Rankin modificada > 3 ou Index Barthel < 60 aos 90 dias) acrescido de 2.11 para os primeiros (25).

A somar ao ponto supracitado, há evidências também de que o tabaco seja um dos fatores de risco para o acontecimento do próprio acidente vascular cerebral (26, 27), dependendo este risco do tipo de AVC, claro está, mas avançando com um RR de 1.50 para o AVC total entre fumadores e não fumadores, e reforçando uma relação dose dependente (26). *Kammersgaard et al.* referem ainda que o risco estimado de AVC é aumentado entre 2-5 vezes entre fumadores e não-fumadores após ajuste para outros fatores de risco.

Assim sendo, após a análise global destes 8 artigos, podemos separar, no que toca à mortalidade, os resultados por eles obtidos em 2 grandes conjuntos: aqueles em que os fumadores têm piores registos de sobrevivência na comparação com os não fumadores, correspondentes aos últimos 4 dos 8 artigos, e aqueles cujos resultados associam a ligação ao tabaco à menor mortalidade na mesma comparação (dão corpo à teoria do *smoker's paradox*), os restantes 4. À semelhança do que acontece para o tabaco, no *smoker's paradox*, há até quem proponha um *obesity paradox* (21), que não interessa aprofundar neste trabalho.

A explicação para resultados que atribuem vantagem na sobrevivência aos fumadores (*smoker's paradox*) tentará agora ser discutida. É importante não esquecer que todos os resultados dos 4 artigos respetivos são apresentados sem ajuste, uma vez que após ajuste de fatores clínicos a força desta correlação esmorece (22-24). Num deles, a associação foi mesmo invertida após ajuste, uma vez que aos 12 meses, a OR de mortalidade dos fumadores passa 0.56 para OR de 1.19 (23) e apesar da inversão não se verificar nem aos 30 nem aos 90 dias, continua a haver pelo menos um enfraquecer na força de associação. Num outro estudo, o ajuste de variáveis atribui ao tabagismo uma OR de mortalidade por todas as causas de 1.20 em comparação com não fumadores (22).

Não esqueçamos também que a diferença de idades médias entre doentes fumadores e não fumadores terá que ser tida em consideração nesta análise. *Ali et al.* demonstrou no seu estudo que a idade, numa análise de uni variáveis, teve grande impacto na mortalidade - 67.9 anos na média dos sobreviventes e 77.1 anos na média dos que morreram. No estudo de *Edjoc et al.* a idade média do acontecimento do AVC é 61.8 nos fumadores, 72.8 nos ex-fumadores e 73.2 nos nunca-fumadores. Em *Levine et al.* os fumadores eram doentes mais novos com

média de 61.6 anos comparativamente com os 71.8 anos dos nunca-fumadores. Assim sendo, os fumadores, por serem em média 10 anos mais novos que os não fumadores, podem ter vantagem na sobrevivência.

É importante relembrar ainda que o período de acompanhamento dos estudos analisados cujos resultados podem demonstrar a existência do *smoker's paradox* não ultrapassa os 14 meses, período que parece estreito para retirar as conclusões mais realistas.

Outro ponto que importa salientar corresponde à resposta ao tratamento: é que segundo *Ali et al.*, também no AVC isquémico a oclusão nos fumadores é tendencialmente por trombose, que, à semelhança do EAM, responde melhor à terapêutica trombolítica ou a dissolução espontânea, sendo esta mais uma possível explicação para este *smoker's paradox*. Um outro aspeto que pode ser somado a esta equação é o facto dos fumadores poderem receber um tratamento mais agressivo na hospitalização, o que poderá conduzir a um melhor prognóstico (1).

4.2 Impacto na recuperação do AVC

Um dos estudos analisados avaliava ainda o impacto do tabagismo na recuperação do AVC. Concluiu então que aos 90 dias, o RR de evolução desfavorável (definido pelo NIHSS ≥ 5 aos 90 dias) foi 2.57 vezes superior no grupo de fumadores quando comparados com os não fumadores. Para além da privação tabágica, scores NIHSS menores na altura da admissão hospitalar e lesão cerebral única (fumar ou não fumar só teve impacto na recuperação de indivíduos com lesões múltiplas) foram significativamente associados a prognósticos favoráveis (NIHSS ≤ 4 aos 90 dias) (27).

Não obstante que sejam dados colhidos apenas de um artigo, os resultados galardoaram os indivíduos sem ligação ao tabaco com tendencialmente melhores recuperações em relação aos fumadores. Estes resultados devem encorajar uma pesquisa mais aprofundada em relação a este tema, que se prevê difícil pela falta de definição internacional e universal do que é o bom prognóstico desta patologia e devido à enorme panóplia de fatores que o podem influenciar, com diferentes resultados entre si (27).

5. Comparação das duas realidades

Finda a análise dos artigos, chega o momento de fazer a comparação dos resultados dos dois mundos.

Se a intenção principal deste trabalho era a de estudar se o tabagismo teria efeitos diretos independentes na mortalidade dos fumadores, tanto nos doentes com EAM como nos doentes que sofreram AVC essa resposta parece ser afirmativa.

Apesar disso, o *smoker's paradox* tem o seu lugar na literatura, especialmente quando são considerados artigos com períodos de acompanhamento mais estreitos (neste estudo esses resultados foram vistos até um máximo de 14 meses de *follow-up* médio). Este *smoker's paradox* parece acontecer, se nos basearmos nos artigos estudados, tanto para doentes de enfarte como para doentes com doença cerebrovascular (9). Também as explicações avançadas tanto nos primeiros como nos segundos parecem ser bastante semelhantes: a variável idade tem um papel fundamental na mortalidade por todas as causas - os fumadores, por serem mais novos (no EAM entre 7 e 10 anos, apesar de alguns artigos chegarem aos 13 anos (1, 6, 8, 16, 17) e no AVC em média 10 anos) e terem perfis de risco cardiovascular mais favoráveis em comparação com os não fumadores acabam por tirar vantagem da sobrevivência numa análise de mortalidade por todas as causas a curto prazo. Um dos pontos que dá força a esta teoria é que, tanto em doentes com EAM como nos doentes com AVC, aquele que parecia ser um potencial efeito protetor do tabagismo acaba por ser atenuado (ou mesmo invertido em alguns casos) após ajuste de multivariáveis (4, 6, 9, 22, 23, 24).

Outra hipótese para explicar o *smoker's paradox* e que é comum ao EAM e ao AVC reside na fisiopatologia da doença. O mecanismo de ação do tabaco tende a produzir alterações hemostáticas e de coagulação, por aumento do hematócrito, ativação e agregação plaquetares, aumento do fibrinogénio, trombina e desregulação da atividade fibrinolítica endógena (1, 2). Provoca ainda stress oxidativo que inclui peroxidação lipídica, aumento do consumo de oxigénio e disfunção vasomotora/endotelial (2, 28), que acabam também por culminar no dano estrutural e aterosclerose. Há ainda estudos que comprovam que o tabaco está independentemente associado a melhores respostas a tratamentos de recanalização e reperfusão (1).

Não pode ser descurada, igualmente, que erros de estudo possam explicar este tipo de achados, pelo que nas duas patologias esta hipótese deva ser excluída antes de qualquer tipo de ilações.

6. A importância da cessação

Este trabalho não faria sentido se nele não houvesse espaço para abordar o tema da cessação tabágica e as suas consequências para o indivíduo e, obviamente, para a comunidade.

Há razões para crer que a referenciação dos doentes para os serviços de reabilitação tabágica não atinge níveis satisfatórios, especialmente nos grupos sociais mais pobres (12). Deve ficar registado também que o aconselhamento tabágico que os médicos de família podem oferecer, associado ao acompanhamento e intervenção farmacológica adequada pode dobrar a efetividade se comparada com aconselhamento apenas (10) ou melhorar os resultados quando comparados com intervenções breves (tipo publicidade) (15), pelo que se deve lutar para que o processo se torne mais eficiente.

Deve esclarecer-se que a descontinuação do hábito tabágico é uma medida de prevenção secundária muito efetiva na redução da mortalidade e pode ter mais benefício do que qualquer outra medida de saúde pública ou tratamento farmacológico, para além de ser custo-efetiva e melhorar tanto a qualidade de vida como o risco de recorrências (5, 12, 19). Tal poderá ser atribuído ao facto de que os efeitos deletérios do consumo, entre elas a trombogénese e a disfunção endotelial, sejam altamente reversíveis com a cessação (20). Estima-se ainda que a associação entre o consumo e o evento cardiovascular seja dose-dependente e cumulativa com outros fatores de risco (5).

Alguns estudos apontam para diminuições de mortalidade por todas as causas na ordem dos 30%-40% (6, 10, 19, 20, 29) quando se comparam mortalidades de ex-fumadores em relação aos fumadores contínuos. O estudo de *Cordero et al.* avança, em doentes de EAM com um acompanhamento de 2 anos, para uma redução da mortalidade atribuída ao tabagismo a rondar os 75% e uma redução na recorrência do evento coronário de 44% (29). Já em relação aos doentes com AVC, aqueles que deixaram de fumar após o evento cerebral vêm o risco de recorrência do AVC diminuir aos 24 meses e ficar ao nível dos nunca fumadores em 5 anos, com diminuição da mortalidade por todas as causas em 43% em comparação com fumadores contínuos (26).

Claro que, sendo tida em conta a relação dose dependente, a idade de início do consumo é importante para tentar prever a influência na mortalidade anos depois, tendo grande influência nesta (30), o que nos pode levar a pensar que quanto mais cedo o indivíduo conseguir interromper o comportamento, maiores benefícios obterá para si mesmo (20).

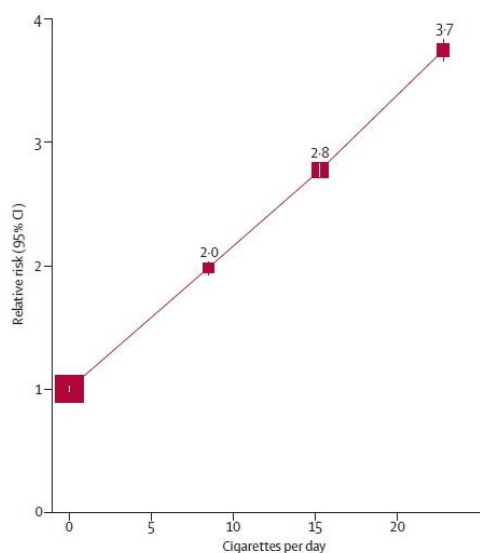


Figura 4. Risco relativo de mortalidade por todas as causas a 12 anos por quantidade consumida (adaptado de Pirie *et al.*) (30).

No estudo de *Gerber et al.*, os fumadores que deixaram de fumar antes dos 30 anos evitaram a maior parte do risco dos fumadores contínuos, aqueles que interromperam antes dos 50 anos quase diminuíram para metade o risco associado ao tabaco e mesmo aqueles que deixaram de fumar aos 60 tiveram benefícios (3). Já no estudo de *Pirie et al.*, as pessoas que deixaram de fumar antes dos 25 anos tiveram mortalidade por todas as causas quase igual à dos não fumadores e mesmo deixando de fumar aos 50 anos, os ex-fumadores reduzem o seu risco de mortalidade por todas as causas em pouco mais de 2/3 comparando com os fumadores contínuos (30). É importante reforçar a ideia de que mesmo nos doentes mais idosos está mostrado o benefício da cessação (31), mesmo que sejam estes os doentes com mais dificuldade de adesão a medidas de cessação tabágica (10).

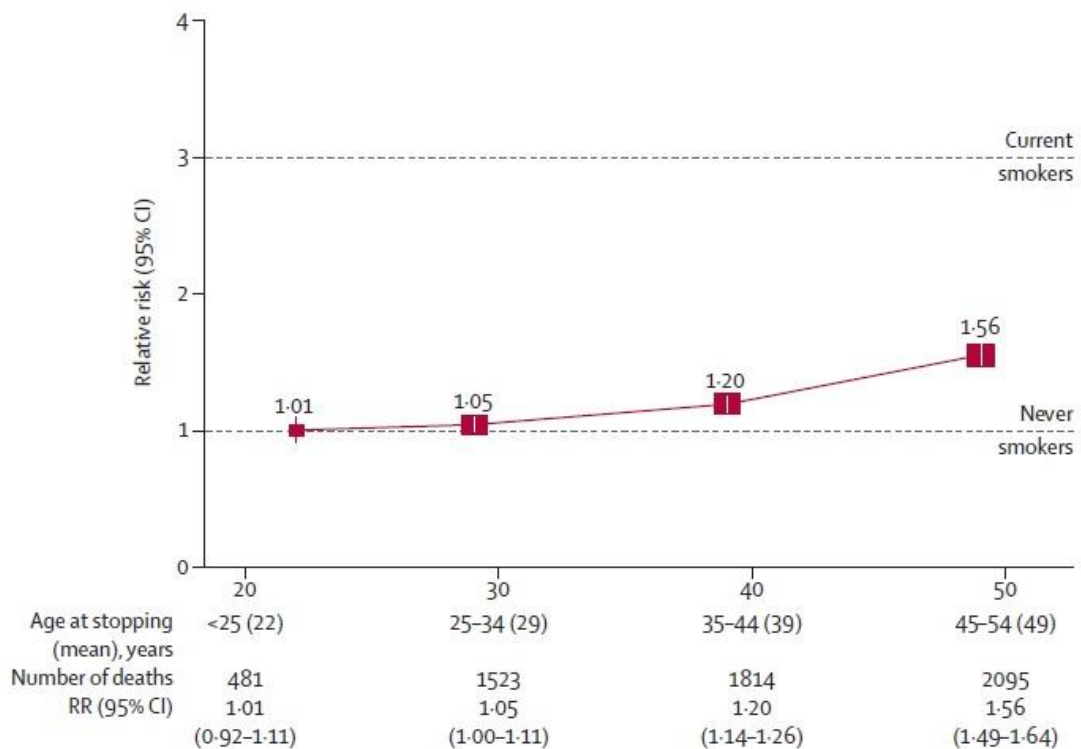


Figura 5. Risco relativo a 9 anos de mortalidade por todas as causas segundo a idade de cessação em comparação com nunca-fumadores (adaptado de Pirie et al.) (30).

Tornando-se impossível manter a abstinência tabágica, a recaída precoce está associada a um prognóstico mais sombrio quando comparada com recaídas tardias (10) e, neste caso, mesmo a redução da quantidade fumada por dia parece merecer destaque. Após ajuste de outros fatores, como *status* socioeconômico, fatores de risco tradicionais e características do EAM, cada redução de 5 cigarros/dia para os que continuaram a fumar reduz o risco de morte em 11% comparado com os fumadores que não reduziram o número de cigarros diários (3). Já outro estudo aponta para, nos mesmos pressupostos, uma diminuição do risco de mortalidade com *hazard ratio* de 0.28 após ajuste de multivariáveis (16).

As preocupações voltam-se agora para outro tema relevante - a exposição ao tabagismo passivo. Apesar dos malefícios parecerem ser menos marcados que o fumo ativo, crê-se não haver um nível seguro de exposição ao fumo passivo uma vez que os efeitos começam mesmo a baixas doses e parece haver igualmente um padrão de dose-resposta. Segundo a meta-análise de Fischer et al., pessoas expostas regularmente ao fumo passivo têm quase 1/3 do risco de incidência de EAM de uma pessoa que fume 20 cigarros/dia, apesar da inalação de toxinas ser diminuta em comparação com o tabagismo ativo (32). A realidade da incidência do AVC parece ser semelhante, com um aumento de 25% no risco de incidência do acidente cerebral entre expostos e não expostos ao fumo passivo (26).

7. Conclusões

Depois deste estudo pode concluir-se que o *smoker's paradox* descrito na literatura pode realmente acontecer tanto nos doentes com EAM como nos doentes de AVC. Ainda assim, pensa-se que este possa ser explicado por um conjunto de variáveis não relacionadas com o tabagismo, com a idade a assumir papel de destaque. Não obstante o fator protetor que o tabagismo poderia ter parece ser a de perder força com o tempo, chegando mesmo ao ponto em que deixa de se verificar e até se torna independentemente ligado ao risco acrescido de mortalidade (nos doentes de ambas as patologias), algo que deve ser estudado em projetos futuros, que devem ter o cuidado de acompanhar os doentes durante períodos mais largos.

A longo termo, os doentes que abandonaram o consumo tabágico parecem receber benefícios entre os 30%-40% (6, 10, 19, 20, 29) na taxa de mortalidade por todas as causas quando comparados com fumadores contínuos. A cessação é tão mais benéfica quanto mais precoce for, mas mesmo nos indivíduos mais idosos mostra ter benefícios. O aconselhamento feito pelos profissionais de saúde, para além de motivacional, deve ser acompanhado de apoio farmacológico sempre que necessário, e tanto o profissional de saúde como o indivíduo devem estar em sintonia quanto aos objetivos a atingir. Também nos indivíduos que continuaram a fumar, a diminuição do consumo mostra melhorias na sobrevivência a longo prazo.

O impacto do tabagismo na recorrência de MACE nos doentes com EAM parece assumir um papel independente no aumento desta taxa, apesar de alguns registos até aos 12 meses mostrarem que fumadores podem ter taxas menores que não fumadores, algo que deve ser objecto de estudo em trabalhos vindouros.

Uma vez que os dados em relação à recuperação dos indivíduos com AVC neste trabalho são escassos, seria importante rever esta temática em outros trabalhos, apesar de haver a evidência que não fumadores tenham recuperações melhores em relação aos fumadores.

8. Limitações

Esta análise tem algumas limitações, entre elas o facto de ter sido analisada a mortalidade por todas as causas e não apenas a mortalidade cardiovascular, pelo que os resultados podem estar enviesados por mortes não diretamente relacionadas com o consumo tabágico. Para além disso, a modificação do padrão de consumo que pode ocorrer após EAM ou AVC não foi tida em conta em alguns dos estudos e pode ser um dado importante. Nos casos em que se estudou a influência do consumo após o evento CV, os dados foram na sua maioria obtidos por inquérito, que pode ser um fator de adultério dos dados estudados. O ajuste de multivariáveis que a maioria dos estudos fez pode não ser igual em cada um deles, levando a suposições irrealistas. Por fim, os artigos analisados relatam as realidades dos países de onde são originários e que podem ser diferentes em relação aos dados do nosso país, pelo que estudos futuros no território nacional podem oferecer uma noção mais precisa e adequada à nossa realidade.

9. Referências

1. Ali SF, Smith EE, Reeves MJ, Zhao X, Xian Y, Hernandez AF, et al. Smoking Paradox in Patients Hospitalized With Coronary Artery Disease or Acute Ischemic Stroke: Findings From Get With The Guidelines. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2015;8(6 Suppl 3):S73-80.
2. Nakagawa K, Hirai T, Ohara K, Fukuda N, Numa S, Taguchi Y, et al. Impact of persistent smoking on long-term outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of cardiology*. 2015;65(5):429-33.
3. Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, Benyamini Y, Drory Y, Israel Study Group on First Acute Myocardial I. Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction a population-based cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(25):2382-7.
4. Goto K, Nikolsky E, Lansky AJ, Dangas G, Witzembichler B, Parise H, et al. Impact of smoking on outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the HORIZONS-AMI Trial). *The American journal of cardiology*. 2011;108(10):1387-94.
5. Bastos-Amador P, Almendro-Delia M, Muñoz-Calero B, Blanco-Ponce E, Recio-Mayoral A, Reina-Toral A, et al. The tobacco paradox in acute coronary syndrome. The prior cessation of smoking as a marker of a better short-term prognosis. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2016;216(6):301-7.
6. Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, Dubiel JS, Dudek D. Impact of smoking status on outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012;34(3):397-403.
7. Robertson. JO, Ebrahimi. R, Lansky. AJ, Mehran. R, Stone. GW, Lincoff. AM. Impact of Cigarette Smoking on Extent of Coronary Artery Disease and Prognosis of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes An Analysis From the AQUIITY Trial (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;7(4):887-9.
8. Kang SH, Suh JW, Choi DJ, Chae IH, Cho GY, Youn TJ, et al. Cigarette smoking is paradoxically associated with low mortality risk after acute myocardial infarction. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2013;15(7):1230-8.
9. Surinach JM, Álvarez LR, Coll R, Carmona JA, Sanclemente C, Aguillar E, et al. Differences in cardiovascular mortality in smokers, past-smokers and non-smokers Findings from the FRENA registry. *European Journal of Internal Medicine*. 2009:522-6.

10. Boggon R, Timmis A, Hemingway H, Raju S, Malvestiti FM, Van Staa TP. Smoking cessation interventions following acute coronary syndrome: a missed opportunity? *European journal of preventive cardiology*. 2014;21(6):767-73.
11. Twardella D, Rothenbacher D, Hahmann H, Wusten B, Brenner H. The underestimated impact of smoking and smoking cessation on the risk of secondary cardiovascular disease events in patients with stable coronary heart disease: prospective cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):887-9.
12. Hammal F, Ezekowitz JA, Norris Cm, Wild TC, Finegan BA. Smoking status and survival: impact on mortality of continuing to smoke one year after the angiographic diagnosis of coronary artery disease, a prospective cohort study. *BMC Cardiovascular disorders*. 2014.
13. Jeong YA, Jeong MH, Jeong HC, Ahn Y, Kim YJ, Kim CJ, et al. Impact of smoking on clinical outcomes in female patients with acute myocardial infarction. *Korean circulation journal*. 2015;45(1):22-7.
14. Alvarez LR, Balibrea JM, Surinach JM, Coll R, Pascual MT, Toril J, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *European journal of preventive cardiology*. 2013;20(3):486-95.
15. Kinjo K, Sat H, Sakata Y, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, et al. Impact of smoking status on Long-Term Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2005;69:7-12.
16. Chen T, Li W, Wang Y, Xu B, Guo J. Smoking Status on Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Cardiol*. 2012:570-4.
17. Chen KY, Rha SW, Li YJ, Jin Z, Minami Y, Park JY, et al. 'Smoker's paradox' in young patients with acute myocardial infarction. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2012;39(7):630-5.
18. Zhang Y-J, Iqbal J, van Klaveren D, Campos CM, Holmes DR, Kappetein AP, et al. Smoking Is Associated With Adverse Clinical Outcomes in Patients Undergoing Revascularization With PCI or CABG. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(11):1107-15.
19. Colivicchi F, Mocini D, Tubaro M, Aiello A, Clavario P, Santini M. Effect of Smoking Relapse on Outcome After Acute Coronary Syndromes. *The American journal of cardiology*. 2011;108(6):804-8.
20. Rallidis LS, Sakadakis EA, Tympas K, Varounis C, Zolindaki M, Dargres N, et al. The impact of smoking on long-term outcome of patients with premature (≤ 35 years) ST-segment elevation acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2015;169(3):356-62.
21. Ali SF, Smith EE, Bhatt DL, Fonarow GC, Schwamm LH. Paradoxical association of smoking with in-hospital mortality among patients admitted with acute ischemic stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(3):e000171.
22. Kammersgaard LP. Survival after stroke. *DANISH MEDICAL BULLETIN*. 2010.
23. Edjoc RK, Reid RD, Sharma M, Fang J, Registry of the Canadian Stroke N. The prognostic effect of cigarette smoking on stroke severity, disability, length of stay in hospital,

and mortality in a cohort with cerebrovascular disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013;22(8):e446-54.

24. Levine DA, Walter JM, Karve SJ, Skolarus LE, Levine SR, Mulhorn KA. Smoking and mortality in stroke survivors: can we eliminate the paradox? *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2014;23(6):1282-90.

25. Kumagai N, Okuhara Y, Iiyama T, Fujimoto Y, Takekawa H, Origasa H, et al. Effects of smoking on outcomes after acute atherothrombotic stroke in Japanese men. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;335(1-2):164-8.

26. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al. Factors Influencing the Decline in Stroke Mortality: A Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;45(1):315-53.

27. Kumagai N, Origasa H, Nagao T, Takekawa H, Okuhara Y, Yamaguchi T. Prognostic significance of smoking in patients with acute ischemic stroke within 3 months of onset. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013;22(6):792-8.

28. Pawar PP, Jones LG, Feller M, Guichard JL, Mujib M, Ahmed MI, et al. Association between smoking and outcomes in older adults with atrial fibrillation. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012;55(1):85-90.

29. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Cosín J, Galve E, Lekuona I, et al. Attitude and Efficacy of Cardiologists With Respect to Smoking in Patients After Acute Coronary Syndromes. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2012;65(8):719-25.

30. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *The Lancet*. 2013;381(9861):133-41.

31. Carreras G, Pistelli F, Falcone F, Carrozzi L, Martini A, Viegi G, et al. Reduction of risk of dying from tobacco-related diseases after quitting smoking in Italy. 2015.

32. Fischer F, Kraemer A. Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke. *BMC public health*. 2015;15:1202.

10. Anexos

NIHSS National Institute of Health Stroke Scale

Category	Score/Description	Date/Time Initials	
1a. Level of Consciousness (Alert, drowsy, etc.)	0 = Alert 1 = Drowsy 2 = Stuporous 3 = Coma		
1b. LOC Questions (Month, age)	0 = Answers both correctly 1 = Answers one correctly 2 = Incorrect		
1c. LOC Commands (Open/close eyes, make fist/let go)	0 = Obeys both correctly 1 = Obeys one correctly 2 = Incorrect		
2. Best Gaze (Eyes open - patient follows examiner's finger or face)	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation		
3. Visual Fields (Introduce visual stimulus/threat to pt's visual field quadrants)	0 = No visual loss 1 = Partial Hemianopia 2 = Complete Hemianopia 3 = Bilateral Hemianopia (Blind)		
4. Facial Paresis (Show teeth, raise eyebrows and squeeze eyes shut)	0 = Normal 1 = Minor 2 = Partial 3 = Complete		
5a. Motor Arm - Left 5b. Motor Arm - Right (Elevate arm to 90° if patient is sitting, 45° if supine)	0 = No drift 1 = Drift 2 = Can't resist gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement X = Untestable (Joint fusion or limb amp)	Left	
6a. Motor Leg - Left 6b. Motor Leg - Right (Elevate leg 30° with patient supine)	0 = No drift 1 = Drift 2 = Can't resist gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement X = Untestable (Joint fusion or limb amp)	Right	
7. Limb Ataxia (Finger-nose, heel down shin)	0 = No ataxia 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs	Left	
8. Sensory (Pin prick to face, arm, trunk, and leg - compare side to side)	0 = Normal 1 = Partial loss 2 = Severe loss	Right	
9. Best Language (Name item, describe a picture and read sentences)	0 = No aphasia 1 = Mild to moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute		
10. Dysarthria (Evaluate speech clarity by patient repeating listed words)	0 = Normal articulation 1 = Mild to moderate slurring of words 2 = Near to unintelligible or worse X = Intubated or other physical barrier		
11. Extinction and Inattention (Use information from prior testing to identify neglect or double simultaneous stimuli testing)	0 = No neglect 1 = Partial neglect 2 = Complete neglect		
TOTAL SCORE			

Escala de Rankin

Escala de Rankin

0	Assintomático
1	Sintomas não incapacitantes: capaz de realizar todas as tarefas habituais
2	Incapacidade ligeira: incapaz de realizar algumas tarefas que realizava anteriormente, mas independente nas actividades de vida diárias
3	Incapacidade moderada: sintomas que restringem significativamente o estilo de vida e/ou impedem independência completa nas actividades de vida diária; caminha sem ajuda
4	Incapacidade moderadamente grave: sintomas que tornam o doente claramente dependente, embora não necessitando de ajuda em todas as actividades de vida diária
5	Incapacidade grave; totalmente dependente, requerendo cuidados de terceiros, dia e noite
6	Morte

Índice de Barthel

Barthel Index Activity	Score
FEEDING 0 = unable 5 = needs help cutting, spreading butter, etc., or requires modified diet 10 = independent	
BATHING 0 = dependent 5 = independent (or in shower)	
GROOMING 0 = needs to help with personal care 5 = independent face/hair/teeth/shaving (implements provided)	
DRESSING 0 = dependent 5 = needs help but can do about half unaided 10 = independent (including buttons, zips, laces, etc.)	
BOWELS 0 = incontinent (or needs to be given enemas) 5 = occasional accident 10 = continent	
BLADDER 0 = incontinent, or catheterized and unable to manage alone 5 = occasional accident 10 = continent	
TOILET USE 0 = dependent 5 = needs some help, but can do something alone 10 = independent (on and off, dressing, wiping)	
TRANSFERS (BED TO CHAIR AND BACK) 0 = unable, no sitting balance 5 = major help (one or two people, physical), can sit 10 = minor help (verbal or physical) 15 = independent	