

Artigo de Revisão

Tabagismo e variação ponderal: a fisiopatologia e genética podem explicar esta associação?*

Smoking and changes in body weight: can physiopathology and genetics explain this association?

Raquel Chatkin¹, José Miguel Chatkin²

Resumo

O tabagismo é a principal causa de morte prevenível na maioria dos países, inclusive no Brasil. Parar de fumar é uma estratégia importante para reduzir a morbidade e mortalidade associada às doenças tabaco-relacionadas. Sabe-se da relação inversa entre uso de nicotina e peso corporal, onde o índice de massa corporal tende a ser menor em fumantes quando comparados aos não fumantes. Além disso, abstinência tabágica resulta em aumento de peso, sendo que ex-fumantes geralmente aumentam de 5 a 6 kg, mas cerca de 10% adquirem mais de 10 kg. O tratamento farmacológico para a cessação do tabagismo pode atenuar este ganho de peso. O aumento de peso na cessação do tabagismo como contributivo à epidemia de obesidade é pouco estudado. Nos EUA, calcula-se que a fração 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 mostrando que a dopamina e serotonina diminuem a ingestão alimentar. A administração de nicotina por qualquer via eleva agudamente os níveis destes neurotransmissores no cérebro, causando menor necessidade de ingestão energética e diminuindo o apetite. Além disso, a nicotina tem efeito direto no metabolismo do tecido adiposo, influenciando a taxa de ganho ponderal após a cessação do tabagismo. A leptina, grelina e neuropeptídeo Y são peptídeos que podem contribuir para esta relação inversa entre nicotina e índice de massa corporal, em um papel ainda não determinado como conseqüente ou causador das variações ponderais.

Descritores: Tabagismo; Alterações do peso corporal; Nicotina; Índice de massa corporal; Leptina; Hormônios peptídicos/grelina.

Abstract

Tobacco use is the leading preventable cause of death in most countries, including Brazil. 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. 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% 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, the rate of obesity attributable to smoking cessation has been estimated at approximately 6.0% and 3.2% 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.

Keywords: Smoking; Body weight changes; Nicotine; Body mass index; Leptin; Peptide hormones/ghrelin.

* Trabalho realizado no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS. Faculdade de Medicina, Pós Graduação, Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Nutricionista do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Professor Titular de Medicina Interna. Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: José Miguel Chatkin. Hospital São Lucas da PUCRS, Faculdade de Medicina, Av. Ipiranga, 6690, 3º andar, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel 55 51 3336-5043. Fax 55 51 3320-3378. E-mail: jmchatkin@pucrs.br

Recebido para publicação 10/5/2007. Aprovado, após revisão, em 13/8/2007.

Introdução

O tabagismo é um sério problema de saúde pública na maioria dos países. Está relacionado à cerca de 400.000 mortes anuais e cerca de um terço da população adulta é fumante.⁽¹⁾ Em vários países, este número está diminuindo. Em 2002, aproximadamente 23% da população adulta dos Estados Unidos era fumante, prevalência semelhante a do Brasil.^(1,2) Dados mais recentes apontam que, em ambos os países, o percentual de tabagistas baixou para 18,4 e 16,2%, respectivamente.⁽³⁻⁵⁾ A proporção de fumantes tem aumentado principalmente em populações de baixa renda e baixo nível educacional, um fenômeno que se repete entre os países de menor desenvolvimento em comparação aos mais desenvolvidos. Estima-se que cerca de 70% dos fumantes, nos próximos 20 anos, serão habitantes de países não desenvolvidos, invertendo a situação atual, em que a maioria encontra-se em países de primeiro mundo.⁽⁶⁾

Campanhas de esclarecimento da população sobre os malefícios do fumo têm sido amplamente difundidas como forma de combate a esta adição ou dependência. Outras medidas como controle da propaganda, combate ao contrabando, elevação de taxas e impostos para majorar o preço final do cigarro e restrições cada vez maiores a fumar em locais públicos têm contribuído para os ainda incipientes indícios de controle do tabagismo em vários países.

Entretanto, estas medidas só produzirão efeitos em saúde pública a longo prazo. Para um impacto em intervalo de tempo mais curto, o método mais eficaz é a cessação do tabagismo. No entanto, este não é um alvo fácil de ser atingido, principalmente em países como o Brasil, com escassos recursos em saúde pública.⁽⁷⁾ A maioria das pessoas nicotino-dependentes relata querer parar de fumar, mas menos de 15% obtém sucesso a longo prazo.⁽⁸⁾

O aumento ponderal decorrente da cessação do tabagismo é uma das dificuldades apontadas para a manutenção da abstinência, principalmente em mulheres. Além disso, o ganho de peso pode diminuir o benefício a ser obtido nos parâmetros funcionais respiratórios.⁽⁹⁾ Além disso, os depósitos de gordura tendem a ser do tipo central, fator de risco já bem determinado para doenças cardiovasculares, diabete e aumento da mortalidade em geral.

Este texto pretende avaliar o estado atual deste problema e suas repercussões para a saúde.

Tabagismo e peso corporal

A inter-relação entre tabagismo e peso corporal já está sedimentada através de vários estudos bem delineados e publicados, em sua maioria, na década de 90.^(10,11)

Fumantes freqüentemente apresentam menores índices de massa corporal, quando comparados a não fumantes, pareados por sexo e idade. Além disso, grandes estudos epidemiológicos transversais, alguns clássicos neste assunto, observaram significativa relação inversa entre o uso regular de tabaco e o peso corporal, sendo que este tende a ser mais baixo entre os fumantes quando comparados aos não fumantes.^(12,13)

A cessação do tabagismo resulta em aumento de peso corporal tanto em homens como em mulheres, e mais de 75% dos fumantes ganham peso ao tornarem-se abstinentes.^(14,15)

O ganho médio de peso atribuído ao ato 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, atualmente 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-fumantes podem engordar mais de 10 kg.⁽¹⁰⁾

Embora a maioria dos relatos sobre o ato 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 de fumar.⁽¹⁰⁾

Assim, segundo um estudo,⁽¹⁶⁾ o incremento 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-tabagistas engordaram mais do que 10 kg após cinco anos do estudo, embora uma revisão mais recente dos dados mostrou que o aumento médio possa ter sido maior, da ordem de 9,7 kg em cinco anos entre 5887 fumantes avaliados.⁽¹⁷⁾

Detectou-se que o risco para ganho de peso é mais alto durante os primeiros dois primeiros anos após parar de fumar.⁽¹⁰⁾ Por outro lado, em outro estudo,⁽¹⁵⁾ ao avaliarem mulheres pré-menopausadas, 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 fatores de risco para maior ganho de peso são: sexo feminino, descendência afro-americana, idade menor de 55 anos, fumantes de mais de 20 cigarros por dia, baixo status socioeconômico e baixa condição socioeconômica.⁽¹⁸⁾

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 contributória da epidemia de obesidade em alguns países.^(16,19) Nos Estados Unidos, calcula-se que a fração de obesidade atribuível à cessação do tabagismo esteja na ordem de 6 e 3% para homens e mulheres, respectivamente.⁽²⁰⁾

Enquanto alguns estudos mostram que o aumento de peso após a cessação possa ser um fator relacionado à recaída,^(21,22) outros estudos vão mais além, apontando a associação entre incrementos mais significativos de peso após a cessação como fator preditivo de menores taxas de manutenção de abstinência.⁽²³⁻²⁵⁾

A maioria das informações ligando abstinência tabágica e aumento ponderal, entretanto, pode ser questionada do ponto de vista de metodologia de estudo, já que poucos estudos foram desenhados especificamente para avaliar esta eventual associação. Assim, a maioria das publicações apresenta vieses metodológicos, como a não validação bioquímica do status tabágico (através da cotinina sérica ou do monóxido de carbono no ar exalado), 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.⁽¹⁷⁾

Além disso, os estudos geralmente são conduzidos com populações selecionadas, como a inclusão de pacientes apenas do sexo feminino,⁽²⁶⁾ de fumantes participantes de programas de cessação,^(21,27) de grupo específicos da sociedade, como militares,⁽²⁸⁾ sem levar em conta variações regionais ou entre países,⁽²⁹⁾ entre outras situações.

Mecanismos de ganho de peso na cessação do tabagismo

A procura do entendimento dos mecanismos que relacionam o aumento de IMC e a cessação do fumo tem sido intensa nos últimos anos. A partir

desse conhecimento, poder-se-á tentar controlar tal ganho ponderal, para que este não seja um fator de risco para a recaída e para que um eventual sobrepeso, ou mesmo obesidade, não acrescente risco para doenças crônicas no ex-fumante.⁽³⁰⁾

A ação do fumo 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.⁽³¹⁾ Em humanos, o tabagismo aumenta a atividade adrenérgica, o que induz termogênese e a consequente redução de peso corporal. Pacientes sob uso de terapia de reposição nicotínica, em processo de abandono do fumo, apresentam retardo no aumento de peso. Quando a medicação é suspensa, os pacientes reiniciam a aumentar de peso.^(30,32,33)

A inalação de nicotina através da fumaça do cigarro promove a elevação aguda da concentração no cérebro de alguns neurotransmissores, como dopamina e serotonina, substâncias inibidoras da ingestão de alimentos.⁽¹⁴⁾ Assim, provavelmente por este mecanismo, o fumante tem seu apetite diminuído.

Apesar de o detalhamento dos mecanismos acima descritos não estar totalmente claro, a maioria dos estudos mostra que a cessação do tabagismo parece resultar em ganho ponderal principalmente através do aumento da ingestão calórica, embora possa ocorrer aumento ponderal sem aumento de calorias ingeridas.⁽¹⁸⁾ Nesta situação de cessação do tabagismo, ocorre uma diminuição da taxa metabólica basal, podendo variar entre 4 e 16%, o que representa menos de 40% do ganho ponderal.⁽¹⁸⁾

Em um estudo,⁽³⁴⁾ relatou-se que o gasto energético atribuível à inalação de nicotina durante atividade física leve era maior que o dobro do gasto durante o repouso, respectivamente 0,51 e 0,23 kJ/kg/h. O aumento de peso ao cessar o fumo, consequentemente, pode ser diferente entre tabagistas de mesma carga nicotínica se o maior consumo de cigarros acontecia durante o repouso ou durante as atividades diárias.

Outro aspecto a ser considerado é o efeito direto da nicotina sobre o metabolismo do tecido adiposo, ocorrendo maior oxidação de lipídeos em relação aos não fumantes, o que ajuda a explicar um menor IMC destes em relação aos não fumantes.^(18,35)

Na fase de cessação, há o consumo preferencial de alimentos especialmente ricos em gorduras e

açúcares.⁽³⁶⁾ Além deste aumento na ingestão lipídica durante este processo, outros mecanismos estão em estudo, como as alterações na lipase lipoproteica, necessitando ainda confirmação.⁽¹⁸⁾

Mais recentemente, tem sido investigado o valor de recompensa ou de gratificação obtida com determinados alimentos em fumantes e não fumantes. Em ex-fumantes recentes, foram detectadas modificações neuroquímicas, possivelmente na rota dopaminérgica, relacionadas a polimorfismos genéticos específicos. Os genótipos mais estudados com este comportamento alterado são o DRD2-A1 e SLC6-A3.^(37,38)

O binômio apetite/saciedade é regulado por centros cerebrais, que, por sua vez, estão sob a regência de diversos fatores intrínsecos. A relação de alguns desses fatores, como a serotonina e a dopamina com a nicotina, já foi descrita acima. Para outros, como leptina, grelina, neuropeptídios de efeito anorexígeno e orexígeno, entre estes particularmente o neuropeptídio Y (NPY), esta relação apenas começou a ser estudada.

Leptina, grelina, neuropeptídio Y e suas relações com o tabagismo

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

Trata-se de um hormônio peptídico liberado pelo tecido adiposo que sinaliza ao cérebro as informações sobre o tamanho do estoque de gorduras e sobre o estado nutricional do organismo. A leptina, também denominada de hormônio da saciedade, liga-se aos receptores hipotalâmicos, modulando a liberação de neuropeptídios de efeito anorexígeno e orexígeno.^(39,40) Tal sinalização é captada no sistema nervoso central que, através da liberação de neurotransmissores específicos, leva, conforme a situação, à atenuação ou ao aumento da ingestão de alimento, o que está associado ao respectivo aumento ou à diminuição da atividade metabólica. Esta cadeia de eventos resulta na redução ou no incremento do peso, tendendo a acontecer o retorno do equilíbrio corpóreo.

Entretanto, indivíduos com padrões similares de adiposidade podem exibir marcadas diferenças nos níveis séricos de leptina,⁽⁴¹⁾ indicando que esta seqüência de eventos pode não ser tão linear nem similar em todas as pessoas. Este fato é mais difícil-

mente explicado se mais um fator estiver envolvido, como o tabagismo.

Seguindo esta linha de raciocínio, os tabagistas 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 fumantes em comparação ao dos não fumantes, pois ao se ligar com seus receptores hipotalâmicos, a leptina promoveria a liberação dos neurotransmissores anorexígenos, ocorrendo a diminuição do peso corporal.⁽³⁹⁾

O uso crônico de tabaco poderia aumentar a leptina sérica por dois mecanismos principais: sua maior produção ou a diminuição de sua depuração renal. Além disso, a nicotina poderia induzir à liberação de corticóides das adrenais, influenciando por sua vez a leptinemia, em um complicado sistema de auto-regulação.⁽⁴⁰⁾ Outra explicação para os níveis mais altos de leptina em fumantes poderia ser a diminuição da sensibilidade hipotalâmica ao hormônio, em uma forma de resistência, levando ao rompimento do sistema de auto-regulação.⁽³⁹⁾ Há vários relatos que corroboram esta possibilidade.^(39,40,42)

Entretanto, o achado de leptina sérica aumentada em tabagistas não é unânime na literatura.^(18,40) Em alguns estudos^(43,44) demonstrou-se níveis significativamente mais baixos deste hormônio em fumantes quando comparados a não fumantes, após o ajuste do IMC, sexo e idade, em achado oposto ao que seria esperado. A divergência de resultados também foi registrada em alguns estudos,^(45,46) 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. Em alguns estudos,^(40,47) foi descrito um aumento significativo da concentração plasmática nesta situação, ao invés de redução, como seria esperado. Tampouco a associação inversa entre os níveis de leptina e a graduação de fome após o abandono do fumo pôde ser demonstrada.⁽¹⁴⁾

É possível que vieses ocorridos nos vários estudos, como no desenho do projeto de investigação, desconsiderando o possível papel de diferentes etnias, faixas etárias e estado de saúde dos participantes, entre outros, possa explicar estas discrepâncias.⁽⁴⁷⁾ Tampouco tem sido considerada a

eventual relação entre o nível de leptina sérico e a dose de nicotina inalada, isto é, não foi feita a correção para o número de cigarros usados por dia e para o número de inalações profundas em cada cigarro (tragadas).

Em um estudo,⁽⁴⁷⁾ 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 o resultado do aumento da massa gorda causada pela abstinência tabágica.

Outra possível explicação poderia ser que o tabagismo aumentasse a sensibilidade à leptina e, em um sistema de retroalimentação, controlaria a deposição de gorduras, levando à diminuição dos níveis de leptina. Portanto, a nicotina indiretamente modificaria os níveis de leptina e causaria a manutenção do baixo IMC.

É possível ainda que os resultados conflitantes entre os níveis séricos de leptina e o status tabágico possam ser explicados por resposta diferente dos receptores do hormônio, isto é, polimorfismos genéticos poderiam determinar a alteração no funcionamento do receptor de leptina. Variações genéticas no receptor de leptina têm sido relacionadas com sobrepeso ou mesmo obesidade,⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾ mas ainda não com a cessação do tabagismo.

Em um estudo,⁽⁴¹⁾ os autores encontraram interação do tabagismo com determinados genótipos específicos e a leptina circulante, sugerindo que a herança genética poderia explicar, ainda que parcialmente, as diferenças nos níveis de leptina em fumantes, não fumantes 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 gênero, menopausa, fase do ciclo hormonal e tipo de adiposidade central ou periférica, as quais precisarão ser controladas no delineamento dos futuros estudos.⁽⁵²⁾

Achados conflitantes têm sido registrados 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,⁽⁵³⁾ orexinas,⁽⁵⁴⁾ e grelina.⁽⁴⁷⁾

Desse modo, a administração parenteral de nicotina em ratos diminuiu marcadamente a ingestão de alimentos através da inibição da síntese de NPY, um dos hormônios que aumenta o apetite; um efeito

similar ocorre com a inalação de nicotina.^(31,55) Além disso, é possível que haja inter-relação direta dos níveis de leptina com os de NPY, isto é, quando um dos neuropeptídeos aumenta, o outro tenderia a diminuir em um esquema de retroalimentação.

O fumante, portanto, ingeriria menos alimentos devido à maior atividade de leptina (ou de seus receptores), com conseqüente captação deste hormônio no hipotálamo, paralelamente à diminuição da liberação de NPY, levando a sensação de saciedade. Por outro lado, a falta de nicotina, por ocasião da cessação do tabagismo, ocasionaria decréscimo da leptinemia e, conseqüentemente, diminuição dos seus efeitos inibitórios sobre o NPY. Isso resultaria em aumento da produção deste neuropeptídeo e, por conseguinte, do apetite.⁽⁵⁶⁾

A grelina, peptídeo produzido no estômago, é outro agente envolvido nos fenômenos saciedade-fome por ser indutor do apetite, em uma ação que se acredita que seja mediada pelo NPY. Alguns estudos mostraram que o nível sérico deste hormônio pode ter relação com o status tabágico do paciente, mas não com o número de cigarros fumados por dia.⁽⁵⁷⁾

Mais recentemente, foi demonstrado que a concentração plasmática de leptina aumentava e a de grelina diminuía após a cessação do tabagismo.⁽⁴⁷⁾ 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 fumo, possivelmente relacionada a efeitos diretos da falta de nicotina no sistema nervoso central.⁽⁴⁷⁾

O papel dos polimorfismos genéticos

Além de todos estes mecanismos acima delineados, há indícios inequívocos de que variações genéticas tenham também seu papel neste emaranhado de fenômenos. Assim, mutações de um único nucleotídeo no gene regulador da produção de leptina (resultando em uma proteína truncada) ou no gene do receptor da leptina (resultando em uma terminação prematura do domínio intracelular) já foram demonstrados como responsáveis pela obesidade mórbida em ratos e também em alguns casos de obesidade em humanos,⁽⁵⁶⁾ embora a obesidade não seja uma desordem monogênica.⁽⁵⁸⁾

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 de leptina, ao contrário do gene da leptina, é altamente polimórfico, ou seja, vários polimorfismos de troca de um único nucleotídeo têm sido descritos neste gene. Alguns estudos mostram a associação do polimorfismo Q223R com IMC, sobrepeso e obesidade.^(40,50,59) No entanto, 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 fumantes.⁽⁴⁹⁾

Considerações finais

Do exposto, podem-se arrolar as seguintes considerações:

- 1) Existe associação inversa entre tabagismo e peso corporal/IMC, e esta relação é dose-dependente, isto é, quanto maior a quantidade de cigarros fumados, menor é o IMC;
- 2) A cessação do tabagismo, na maioria dos casos, promove ganho de peso nos primeiros momentos do processo. Este aumento de peso é mais significativo em mulheres;
- 3) O aumento de peso pode ser um fator de risco para o sucesso do abandono do tabagismo, principalmente em mulheres;
- 4) Ainda que os mecanismos desta associação inversa tabagismo/IMC não estejam totalmente claros, há evidências de que, durante o processo de cessação do fumo, ocorra uma modificação no metabolismo lipídico, com maior aporte de lipídeos e menor oxidação de gordura;
- 5) A nicotina parece ser o agente primariamente envolvido nesses fenômenos por ação em determinados neurotransmissores que atuam no controle e na regulação do apetite e da saciedade no hipotálamo;
- 6) Modificações genéticas possivelmente estão implicadas nestes eventos; alguns estudos, ainda em fase inicial, apontam para os polimorfismos que regem a leptina ou os receptores de leptina;
- 7) A relação do sistema leptina-grelina-NPY, que regula a saciedade/fome, com tabagismo/cessação do tabagismo ainda é controversa e seu real papel pode ser secundário, como consequência e não como causa da modificação ponderal;
- 8) O tratamento com reposição de nicotina, associado ou não à bupropiona, tem demonstrado resultados satisfatórios para o controle do peso durante a cessação do tabagismo; e
- 9) Ainda não se tem respostas claras e definitivas para ligar o tabagismo ou a cessação do fumo com a variação ponderal através da genética, embora existam evidências de que este é um caminho promissor de pesquisa.

Referências

1. Mackay J, Eriksen M. The tobacco atlas. Brighton: World Health Organization, 2002. p. 17.
2. Carlini EA, Galduroz JCF, Noto AR, Nappo AS. I levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país. São Paulo: CEBRID/UNIFESP; 2002.
3. Frieden TR, Bloomberg MR. How to prevent 100 million deaths from tobacco. *Lancet*. 2007;369(9574):1758-61.
4. Galduroz JCF, Noto AR, Fseca AM, Carlini EA. V levantamento nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras. São Paulo: UNIFESP/CEBRID; 2004.
5. Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2006. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2006. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. p. 92.
6. Jha P, Chaloupka F. Tobacco control in developing countries. Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 512.
7. Chatkin JM, Mariante de Abreu C, Haggström FM, Wagner MB, Fritscher CC. Abstinence rates and predictors of outcome for smoking cessation: do Brazilian smokers need special strategies? *Addiction*. 2004;99(6):778-84.
8. Yudkin P, Hey K, Roberts S, Welch S, Murphy M, Walton R. Abstinence from smoking eight years after participation in randomised controlled trial of nicotine patch. *BMJ*. 2003;327(7405):28-9.
9. Chinn S, Jarvis D, Melotti R, Luczynska C, Ackermann-Liebrich U, Anto JM, et al. Smoking cessation, lung function, and weight gain: a follow-up study. *Lancet*. 2005;365(9471):1629-35; discussion 1600-1.
10. Froom P, Melamed S, Benbassat J. Smoking cessation and weight gain. *J Fam Pract*. 1998;46(6):460-4.
11. Klesges RC, Winders SE, Meyers AW, Eck LH, Ward KD, Hultquist CM, et al. How much weight gain occurs following smoking cessation? A comparison of weight gain using both continuous and point prevalence abstinence. *J Consult Clin Psychol*. 1997;65(2):286-91.

12. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health.* 1987;77(4):439-44.
13. Klesges RC, Ward KD, Ray JW, Cutter G, Jacobs DR Jr, Wagenknecht LE. 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.* 1998;66(6):987-93.
14. Klein LC, Corwin EJ, Ceballos RM. Leptin, hunger, and body weight: Influence of gender, tobacco smoking, and smoking abstinence. *Addict Behav.* 2004;29(5):921-7.
15. Pomerleau CS, Pomerleau OF, Namemek RJ, Mehringer AM. Short-term weight gain in abstaining women smokers. *J Subst Abuse Treat.* 2000;18(4):339-42.
16. O'Hara P, Connett JE, Lee WW, Nides M, Murray R, Wise R. Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. *Am J Epidemiol.* 1998;148(9):821-30.
17. Eisenberg D, Quinn BC. Estimating the effect of smoking cessation on weight gain: an instrumental variable approach. *Health Serv Res.* 2006;41(6):2255-66.
18. Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev.* 2004;5(2):95-103.
19. Duncan BB. 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; 2003. p. 410-3.
20. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med.* 1995;333(18):1165-70.
21. Borrelli B, Spring B, Niaura R, Hitsman B, Papandonatos G. Influences of gender and weight gain on short-term relapse to smoking in a cessation trial. *J Consult Clin Psychol.* 2001;69(3):511-5.
22. Pisinger C, Jorgensen T. Weight concerns and smoking in a general population: the Inter99 study. *Prev Med.* 2007;44(4):283-9.
23. Hall SM, Tunstall CD, Vila KL, Duffy J. Weight gain prevention and smoking cessation: cautionary findings. *Am J Public Health.* 1992;82(6):799-803.
24. Pomerleau CS, Zucker AN, Stewart AJ. Characterizing concerns about post-cessation weight gain: results from a national survey of women smokers. *Nicotine Tob Res.* 2001;3(1):51-60.
25. Swan GE, Carmelli D. Characteristics associated with excessive weight gain after smoking cessation in men. *Am J Public Health.* 1995;85(1):73-7.
26. Perkins KA, Marcus MD, Levine MD, D'Amico D, Miller A, Broge M, et al. Cognitive-behavioral therapy to reduce weight concerns improves smoking cessation outcome in weight-concerned women. *J Consult Clin Psychol.* 2001;69(4):604-13.
27. Borrelli B, Mermelstein R. The role of weight concern and self-efficacy in smoking cessation and weight gain among smokers in a clinic-based cessation program. *Addict Behav.* 1998;23(5):609-22.
28. Vander Weg MW, Klesges RC, DeBon M. Relationship between smokeless tobacco use and body weight in young adult military recruits. *Nicotine Tob Res.* 2005;7(2):301-5.
29. Chatkin JM, Abreu CM, Blanco DC, Tonietto R, Scaglia N, Wagner MB, et al. No gender difference in effectiveness of smoking cessation treatment in a Brazilian real-life setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(5):499-503.
30. Pisinger C, Jorgensen T. Waist circumference and weight following smoking cessation in a general population: the Inter99 study. *Prev Med.* 2007;44(4):290-5.
31. Chen H, Vlahos R, Bozinovski S, Jones J, Anderson GP, Morris MJ. Effect of short-term cigarette smoke exposure on body weight, appetite and brain neuropeptide Y in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(4):713-9.
32. Dale LC, Schroeder DR, Wolter TD, Croghan IT, Hurt RD, Offord KP. Weight change after smoking cessation using variable doses of transdermal nicotine replacement. *J Gen Intern Med.* 1998;13(1):9-15.
33. Doherty K, Militello FS, Kinnunen T, Garvey AJ. Nicotine gum dose and weight gain after smoking cessation. *J Consult Clin Psychol.* 1996;64(4):799-807.
34. Perkins KA, Epstein LH, Marks BL, Stiller RL, Jacob RG. The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity. *N Engl J Med.* 1989;320(14):898-903.
35. Ferrara CM, Kumar M, Nicklas B, McCrone S, Goldberg AP. Weight gain and adipose tissue metabolism after smoking cessation in women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(9):1322-6.
36. Burke JP, Hazuda HP, Stern MP. Rising trend in obesity in Mexican Americans and non-Hispanic whites: is it due to cigarette smoking cessation? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(12):1689-94.
37. Epstein LH, Wright SM, Paluch RA, Leddy JJ, Hawk LW Jr, Jaroni JL, et al. Relation between food reinforcement and dopamine genotypes and its effect on food intake in smokers. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1):82-8.
38. Lerman C, Berrettini W, Pinto A, Patterson F, Crystal-Mansour S, Wileyto EP, et al. Changes in food reward following smoking cessation: a pharmacogenetic investigation. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;174(4):571-7.
39. Nicklas BJ, Tomoyasu N, Muir J, Goldberg AP. Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism.* 1999;48(6):804-8.
40. Perkins KA, Fonte C. Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels. *Nicotine Tob Res.* 2002;4(4):459-66.
41. Martin LJ, Kissebah AH, Sonnenberg GE, Blangero J, Comuzzie AG; 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.* 2003;27(3):334-40.
42. Eliasson B, Smith U. Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. *Eur J Clin Invest.* 1999;29(2):145-52.
43. Hodge AM, Westerman RA, de Courten MP, Collier GR, Zimmet PZ, Alberti KG. Is leptin sensitivity the link between smoking cessation and weight gain? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(1):50-3.
44. Wei M, Stern MP, Haffner SM. Serum leptin levels in Mexican Americans and non-Hispanic whites: association with body mass index and cigarette smoking. *Ann Epidemiol.* 1997;7(2):81-6.
45. Larsson H, Ahren B. Smoking habits and circulating leptin in postmenopausal non-obese women. *Diabetes Obes Metab.* 1999;1(1):57-9.
46. Donahue RP, Zimmet P, Bean JA, Decourten M, DeCarlo Donahue RA, Collier G, et al. Cigarette smoking, alcohol use, and physical activity in relation to serum leptin levels

- in a multiethnic population: The Miami Community Health Study. *Ann Epidemiol.* 1999;9(2):108-13.
47. Lee H, Joe KH, Kim W, Park J, Lee DH, Sung KW, et al. Increased leptin and decreased ghrelin level after smoking cessation. *Neurosci Lett.* 2006;409(1):47-51.
 48. Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, Gagnon J, Pérusse L, Chagnon M, et al. Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):29-34.
 49. Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(9):1179-85.
 50. Quinton ND, Lee AJ, Ross RJ, Eastell R, Blakemore AJ. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum Genet.* 2001;108(3):233-6.
 51. van Rossum CT, Hoebee B, van Baak MA, Mars M, Saris WH, Seidell JC. Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young Dutch adults. *Obes Res.* 2003;11(3):377-86.
 52. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999;130(8):671-80.
 53. Bishop C, Parker GC, Coscina DV. Nicotine and its withdrawal alter feeding induced by paraventricular hypothalamic injections of neuropeptide Y in Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;162(3):265-72.
 54. Li MD, Parker SL, Kane JK. Regulation of feeding-associated peptides and receptors by nicotine. *Mol Neurobiol.* 2000;22(1-3):143-65.
 55. Chen H, Hansen MJ, Jones JE, Vlahos R, Bozinovski S, Anderson GP, et al. Regulation of hypothalamic NPY by diet and smoking. *Peptides.* 2007;28(2):384-9.
 56. Jo YH, Talmage DA, Role LW. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J Neurobiol.* 2002;53(4):618-32.
 57. Bouros D, Tzouveleki A, Anevlavis S, Doris M, Tryfon S, Froudarakis M, et al. Smoking acutely increases plasma ghrelin concentrations. *Clin Chem.* 2006;52(4):777-8.
 58. Chatkin JM. The influence of genetics on nicotine dependence and the role of pharmacogenetics in treating the smoking habit. *J Bras Pneumol.* 2006;32(6):573-9. Review. English, Portuguese.
 59. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. 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.* 2001;86(9):4434-9.