



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

MARINA ALVES FREITAS

**EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO TABAGISMO E TUMORES CEREBRAIS NA
INFÂNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**CAMPINA GRANDE - PB
2019**

MARINA ALVES FREITAS

**EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO TABAGISMO E TUMORES CEREBRAIS NA
INFÂNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Médico.

Orientadora: Prof. Dra. Deborah Rose Galvão Dantas

**CAMPINA GRANDE – PB
2019**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

F866e

Freitas, Marina Alves.

Exposição pré-natal ao Tabagismo e tumores cerebrais na infância: uma revisão sistemática / Marina Alves Freitas – Campina Grande, 2019.

51f.; il.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2019.

Orientadora: Deborah Rose Galvão Dantas, Dra.

1.Tabagismo. 2.Tumores cerebrais. 3.Gravidez. I.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 618.2+613.84+616-006-053.31(043.3)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 8:30 horas do dia 18/06/2019, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Exposição Pré-natal ao Tabagismo e
unborn Cerebrais na Infância: Uma Revisão
 Sistemática

de autoria do(s) aluno(s):

Mariana Alves Freitas

sendo orientados por:

Deborah Rose Galvão Dantas

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Deborah Rose Galvão Dantas
Raunundo Antônio Batista Araújo
Marysa Pereira dos Santos

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Mariana Alves Freitas

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 25 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu APROVAR o trabalho, conferindo a nota final de 10,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

(ds)
Campina Grande, 18 junho 2019

Orientador

Deborah Rose Galvão Dantas

Titular 1

Raunundo Antônio Batista Araújo

Titular 2

Marysa Pereira dos Santos

Suplente

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os tumores cerebrais da infância são a principal causa de morte por câncer em crianças e, além de algumas síndromes genéticas e radiação ionizante, sua etiologia é amplamente desconhecida. O tabagismo parental, que é relativamente frequente, poderia desempenhar um papel na tumorigênese do câncer de sistema nervoso central e requer maior exploração. **OBJETIVO:** Observar se há associação entre exposição pré-natal ao tabagismo parental e a ocorrência de tumores cerebrais na infância. **MÉTODO:** Revisão sistemática com análise secundária de dados de estudos coorte e caso-controle, sobre exposição pré-natal ao tabagismo e tumores cerebrais na infância, utilizando-se os descritores: “tumores cerebrais”, “gravidez”, “tabagismo” em português e seus correspondentes em inglês, nos Bancos de Dados Virtuais: LILACS, MEDLINE, PubMed e Scielo nos idiomas português, inglês e espanhol. **RESULTADOS:** Foi observada nenhuma ou fraca associação entre tumores cerebrais na infância e o tabagismo materno, sendo vista maior influência apenas em crianças com menos de 24 meses e entre 5 e 9 anos de idade. O sexo masculino e o tipo histológico astrocitoma foram os mais implicados após estratificação. Outra associação mais expressiva foi observada entre crianças com tumores cerebrais cujos pais fumaram no período de um ano antes do parto e durante a gestação, independentemente do número de cigarros fumados ao dia por eles. Tal relação se viu ainda maior quando analisada em grupos etários de crianças com menos de 4 anos. Sendo, mais uma vez, o astrocitoma o tipo histológico mais fortemente associado. Já o consumo de mais de 15 cigarros dia por implicou no aumento do risco para ependimomas e tumores embrionários. **CONCLUSÃO:** Houve um maior risco de desenvolvimento de tumores cerebrais na infância através do tabagismo paterno, em detrimento do materno, o que pode apontar, assim, para a possibilidade do tabagismo paterno atuar não apenas na exposição do feto ao tabagismo passivo, mas também como indutor de alterações epigenéticas do espermatozoide humano.

PALAVRAS-CHAVE: Tabagismo; Tumores cerebrais; Gravidez.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Childhood brain tumors are the leading cause of cancer death in children and, in addition to some genetic syndromes and ionizing radiation, their etiology is largely unknown. Parental smoking, which is relatively frequent, could play a role in tumorigenesis of cancer of the central nervous system and requires further exploration. **OBJECTIVE:** To observe whether there is an association between prenatal exposure to parental smoking and the occurrence of brain tumors in childhood. **METHODS:** Systematic review with data from cohort and case-control studies on prenatal exposure to smoking and brain tumors in childhood using the descriptors: "tumores cerebrais", "gravidez", "tabagismo" and their correspondents in English, in the Virtual Databases: LILACS, MEDLINE, PubMed and Scielo in the Portuguese, English and Spanish languages. **RESULTS:** There were no or weak association between childhood brain tumors and maternal smoking, being seen greater influence only in children less than 24 months and between 5 and 9 years of age. Astrocytomas and the male sex were the most involved after stratification. Another more significant association was observed among children with brain tumors whose parents smoked within one year before birth and during gestation, regardless of the number of cigarettes smoked per day. This relationship was even greater when analyzed in age groups of children younger than 4 years. Again, astrocytoma was the most strongly associated histologic type. Already the consumption of more than 15 cigarettes a day implied in the increased risk for ependymomas and embryonic tumors. **CONCLUSION:** There was a greater risk of developing childhood brain tumors through paternal smoking, to the detriment of the maternal, which may point to the possibility of paternal smoking act not only in the exposure of the fetus to passive smoking but also as inducer of epigenetic changes in human sperm.

KEYWORDS: Smoking; Brain tumors; Pregnancy

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca	Casos
Co	Controles
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICCC-3	<i>International Classification of Childhood Cancer Third Edition</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IARC	International Agency for Research on Cancer
OMS	Organização Mundial da Saúde
SMBR	<i>Swedish Medical Birth Register</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TCI	Tumores Cerebrais na Infância
USA	<i>United States of America</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Prevalência de consumo de tabaco no Brasil, em homens e mulheres, em diferentes períodos.

Tabela 2 Evolução das localizações de câncer com relação causal com o tabagismo.

Tabela 3 Descrição dos artigos selecionados para estudo.

Tabela 4 Associação entre o tabagismo materno durante a gestação e o risco de tumores cerebrais na infância em estudos caso-controle.

Tabela 5 Risco relativo para TCI associado com tabagismo materno durante gestação.

Tabela 6 Associação entre o tabagismo paterno durante a gestação e o risco de tumores cerebrais na infância.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo Geral	12
2.2	Objetivos Específicos	12
3	JUSTIFICATIVA	13
4	REFERENCIAL TEÓRICO	14
5	METODOLOGIA	19
5.1.	Desenho do estudo	19
5.2.	Estratégia para pesquisa	19
5.3.	Critérios de inclusão e exclusão	19
5.3.1.	Critérios de Inclusão	19
5.3.2.	Critérios de Exclusão	19
5.4.	Critérios de sistematização	19
5.5.	Análise dos dados	20
5.6	Seleção dos artigos	20
5.7.	Aspectos éticos	21
6	RESULTADOS	22
6.1	Qualidade da descrição dos artigos	22
6.2	Populações de estudo	23
6.3	Tabagismo materno	24
6.4	Tabagismo paterno	25
6.5	Estratificação por grupo etário ao diagnóstico	26
6.6	Estratificação por grupos histológicos	27
7	DISCUSSÃO	28
8	CONCLUSÃO	31
9	SUGESTÕES	32
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
	ANEXOS	36

1 INTRODUÇÃO

O câncer pediátrico pode ser considerado uma doença rara quando comparada com o câncer do adulto, mas vem se tornando tanto nos países desenvolvidos, quanto no Brasil, importante causa de mortalidade entre as crianças e adolescentes. No Brasil, os óbitos por câncer entre crianças, adolescentes e adultos jovens correspondem à segunda causa de morte (INCA, 2016).

Os tumores cerebrais da infância estão entre os mais comuns tipos de cânceres em lactentes e crianças, perdendo apenas para malignidades hematológicas, sendo responsáveis por aproximadamente 20 a 25% do total de diagnósticos de tumores pediátricos primários. A sobrevida, após diagnóstico e tratamento em 5 anos, varia de 10% a 90% para vários subtipos histológicos (HUANG *et al.*, 2014).

A incidência de tumores do sistema nervoso central (incluindo os tumores cerebrais) está aumentando progressivamente e as taxas de sobrevida pouco melhoraram, quando comparadas às demais neoplasias. Não se sabe se a incidência está de fato aumentando, ou se as melhorias na capacidade diagnóstica são responsáveis pelo aumento das taxas de incidência observadas. Acredita-se que 20% dos tumores não são diagnosticados em razão da ausência da incorporação de novas tecnologias em saúde e da infraestrutura adequada (DESMEULES; MIKKELSEN; MAO, 1992; PAPATHOMA *et al.*, 2015).

Os tumores cerebrais da infância são a principal causa de morte por câncer em crianças e, além de algumas síndromes genéticas e radiação ionizante, sua etiologia é amplamente desconhecida (MILNE *et al.*, 2013). A maioria dos tumores cerebrais em crianças e adolescentes não está associada a quaisquer fatores de risco conhecidos: simplesmente aparecem sem motivo aparente (BRASIL, 2017).

Tumores do sistema nervoso central (comumente denominados tumores cerebrais) são os tumores sólidos mais comuns na infância (0-14 anos) e como já foi citado, são a principal causa de mortalidade por câncer nessa faixa etária. Embora vários estudos tenham esclarecido a patogênese molecular dos tumores cerebrais nos últimos anos, persiste a incerteza em relação aos fatores de risco que contribuem para sua etiologia. Os únicos fatores de risco causais bem estabelecidos para tumores cerebrais na infância incluem síndromes genéticas e exposição à radiação ionizante. No entanto, o pico da doença na infância indica fatores de risco perinatais e de vida precoce como suas possíveis causas (GEORGAKIS *et al.*, 2019).

Sob essa perspectiva, uma série de fatores ambientais têm sido investigados como potenciais fatores de risco, mas a maioria dos achados foram inconclusivos (BRASIL, 2017). Alguns estudos ao redor do mundo indicam que crianças filhas de mães fumantes podem ter risco maior de desenvolver tumor cerebral, mas são hipóteses que ainda exigem confirmação (MILNE *et al.*, 2013).

O fumo do tabaco contém várias dezenas de compostos que são reconhecidamente carcinogênicos. Em vários estudos, a análises de tecido placentário e de cordão umbilical de fetos humanos expostos ao tabagismo materno confirmaram a passagem de metabólitos do tabaco e carcinógenos através da placenta. Estudos em animais demonstraram que os precursores nitrogenados são carcinógenos efetivos do sistema nervoso central em várias espécies, especialmente quando a exposição é transplacentária (NORMAN; HOLLY; PRESTON-MARTIN, 1996). Devido à barreira hematoencefálica incompleta, os neurocarcinógenos são, assim, mais propensos a causar tumores no cérebro quando a exposição ocorre no útero ao invés de mais tarde na vida (RICE; WARD, 1982).

O tabagismo é a principal causa de câncer em todo o mundo, e os constituintes do tabaco atravessam rapidamente a placenta e são encontrados no sangue do cordão e nos tecidos fetais. Logo, fumar durante a gravidez é um fator de risco plausível para o câncer infantil, o que demanda que mais estudos prospectivos sejam publicados (HECK *et al.*, 2016).

Existe, em alguns estudos, a hipótese de que alguns tipos de câncer podem começar durante os primeiros estágios do desenvolvimento fetal. A exposição ao tabagismo durante a gestação poderia levar a mutações de DNA e danos citogênicos. Portanto, o tabagismo parental, que é relativamente frequente, poderia desempenhar um papel na tumorigênese do câncer de sistema nervoso central e requer maior exploração (HUANG *et al.*, 2014).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Observar se há associação entre exposição pré-natal ao tabaco parental e a ocorrência de tumores cerebrais na infância.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a prevalência dos tumores cerebrais entre crianças que os desenvolveram na infância, no Brasil e no mundo, comparando-as;
- Verificar se há associação entre o tabagismo parental e os tumores cerebrais nessas crianças;
- Traçar o perfil epidemiológico da população envolvida.

3 JUSTIFICATIVA

O tabagismo parental, que é relativamente frequente, pode desempenhar um papel importante na tumorigênese dos cânceres de sistema nervoso central em crianças e requer maior exploração. (HUANG *et al.*, 2014).

Existem escassos estudos no Brasil e no mundo que abordam essa temática. Assim, é mandatória a investigação epidemiológica na etiologia dos tumores do SNC, uma vez que tal informação levará à prevenção primária desta doença, se forem observados fatores de risco evitáveis, como a exposição pré-natal ao tabaco (NORMAN; HOLLY; PRESTON-MARTIN, 1996).

4 REFERENCIAL TEÓRICO

O tabagismo é considerado um problema de saúde pública mundial e tem sido reconhecido como uma doença crônica causada pela dependência química dos fumantes à nicotina presente nos produtos de tabaco (INCA, 2017). Estima-se que existam, no mundo, cerca de 1 bilhão de fumantes que consomem cerca de 6 trilhões de cigarros todos os anos. Desse total, 80% estão em países em desenvolvimento (DROPE *et al.*, 2018).

De acordo com a OMS, cerca de 6 milhões de pessoas morrem por ano em razão do tabagismo e 603 mil mortes são causadas pelo tabagismo passivo. O consumo de tabaco é uma das mais importantes causas evitáveis de morte prematura no mundo. Apenas no século XX, a epidemia de tabaco matou cerca de 100 milhões de pessoas, e, caso as tendências de consumo sejam mantidas, no século XXI, poderá causar o óbito de cerca de 1 bilhão de pessoas (WHO, 2008).

Em 2008, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em conjunto com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), conduziu inquérito sobre tabagismo em maiores de 15 anos de idade. Foi constatado que 17,2% da população brasileira fazia uso regular de tabaco, equivalente a 25 milhões de pessoas (WÜNSCH FILHO *et al.*, 2010).

Tabela 1 - Prevalência de consumo de tabaco no Brasil, em homens e mulheres, em diferentes períodos.

População/Ano	Faixa etária	Referência	Prevalência	
			Homens	Mulheres
Inquéritos Populacionais no Brasil				
1989	15 anos ou mais	Brasil, 1990	40,3	26,2
2003	15 anos ou mais	INCA, 2004	27,0	18,4
2008	15 anos ou mais	IBGE, 2008	21,6	13,1

Fonte: Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas (WÜNSCH FILHO *et al.*, 2010).

A fumaça do tabaco contém aproximadamente 172 substâncias tóxicas, incluindo três poluentes ao ar exterior, 33 poluentes atmosféricos perigosos, 47 substâncias químicas restritas e consideradas como resíduos perigosos e 67 agentes cancerígenos para seres humanos e animais (INCA, 2017).

De acordo com Drope *et al.* (2018), o tabagismo causa exposição a uma mistura letal de mais de 7.000 substâncias químicas tóxicas, incluindo pelo menos 70

substâncias cancerígenas conhecidas que podem danificar quase todos os sistemas de órgãos do corpo humano.

Vale salientar que os danos ao organismo humano provenientes do tabagismo não afetam apenas as pessoas que fumam, mas também as não fumantes, que vivem sob poluição pela fumaça de cigarros nos domicílios, nos ambientes de trabalho, de lazer, escolas e demais espaços públicos fechados. A fumaça inalada pelos fumantes passivos ou involuntários é responsável por grande parte das doenças tabaco-relacionadas incidentes nestes indivíduos (WÜNSCH FILHO *et al.*, 2010).

Pesquisas realizadas sobre os danos causados pela exposição à fumaça do tabaco no ambiente demonstram que não existem níveis seguros de exposição para fumantes e não fumantes e evidenciam que o percentual de mortalidade pelo tabagismo passivo é de 47% de mulheres, 28% de crianças e 26% de homens (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2017).

O tabagismo passivo afeta globalmente 40% das crianças, 35% das mulheres e 33% dos homens não fumantes e expostos à fumaça dos derivados do tabaco (OBERG *et al.*, 2011). Com relação ao Brasil, dados do estudo multicêntrico *Vigilância de Tabagismo em Escolares* (VIGESCOLA, 2004), apontaram que a proporção dos escolares que estão expostos à fumaça do tabaco fora de casa, variou de 67% a 41% (INCA, 2017).

Entre os fumantes passivos, estima-se que existam 2 bilhões de pessoas, das quais, 700 milhões são crianças. A exposição à fumaça ambiental do tabaco gera efeitos negativos no desenvolvimento das crianças, especialmente no crescimento fetal, causando baixo peso ao nascer, síndrome da morte súbita na infância e parto prematuro (HAMMOND; ROWEELL, 2001).

Drope *et al.* (2018) corroboram com tal relação, quando demonstram que os malefícios do tabaco começam antes do nascimento: mulheres grávidas que fumam, dão à luz bebês com maior risco de distúrbios congênitos, câncer, doenças pulmonares e morte súbita.

Desde a primeira relação estabelecida entre consumo de cigarros e câncer de pulmão no início da década de 50 do século XX, os estudos epidemiológicos têm continuamente identificado novas localizações de câncer com vinculações causais com o uso do tabaco, que hoje ascende a 20 diferentes tipos de tumor (tabela 2). Mesmo os não fumantes, expostos à fumaça do tabaco nos ambientes que vivenciam

no dia a dia, estão sob maior risco de desenvolverem câncer (WÜNSCH FILHO *et al.*, 2010).

Com o envelhecimento populacional e a redução da mortalidade por doenças infecciosas, transição demográfica e epidemiológica, observa-se que, apesar da diminuição das taxas de mortalidade, todos os tipos de cânceres relacionados ao tabaco subiram na escala classificatória entre todas as causas de morte no Brasil (JOSÉ *et al.*, 2017).

Tabela 2 - Evolução das localizações de câncer com relação causal com o tabagismo.

Publicação (Ano)	Tumores para os quais há evidências suficientes
IARC Monographs, Volume 38 (IARC, 1986)	Trato respiratório, trato digestivo superior, pâncreas, pelvis renal, bexiga
IARC Monographs, Volume 83 (IARC, 2004)	Pulmão, boca, naso-, oro-, e hipofaringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, esôfago (adeno e espinocelular), estômago, pâncreas, fígado , rins (corpo e pélvis), uretra , bexiga, colo uterino , medula óssea
IARC Monographs, Volume 100, parte E, 2010 (Secretan <i>et al.</i> 2009).	Pulmão, boca, naso-, oro-, e hipofaringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, esôfago (adeno e espinocelular), estômago, colorretal , pâncreas, fígado, rins (corpo e pélvis), uretra, bexiga, colo uterino, ovário (mucinoso) , medula óssea (leucemia mielóide)

Fonte: Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas (WÜNSCH FILHO *et al.*, 2010).

É nesse cenário que as implicações de exposições a determinados fatores de risco ambientais em fases precoces da vida (intrauterina e infância) para a saúde na vida adulta, inclusive ocorrência de câncer, têm sido objeto crescente de pesquisa na epidemiologia moderna.

O tabagismo passivo pode se iniciar na fase de vida intrauterina, pois a mulher grávida que fuma, ou mesmo não fazendo uso do tabaco, mas convivendo com pessoas fumantes, pode induzir repercussões deletérias ao feto, pela condução de substâncias tóxicas através do cordão umbilical. Em vários estudos, a análises de tecido placentário e de cordão umbilical de fetos humanos expostos ao tabagismo materno, confirmaram a passagem de metabólitos do tabaco e carcinógenos através da placenta (NORMAN; HOLLY; PRESTON-MARTIN, 1996).

O câncer entre crianças e adolescentes (de 0 a 19 anos) é considerado raro quando comparado com o câncer em adultos, correspondendo a um intervalo de 1% e 4% de todos os tumores malignos na maioria das populações. Nos países em desenvolvimento, onde a população de crianças chega a 50%, essa proporção do câncer infantil representa de 3% a 10% do total de neoplasias. Já nos países desenvolvidos, essa proporção diminui, chegando a cerca de 1% (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

No Brasil, corresponde entre 2% e 3% de todos os tumores malignos registrados, podendo-se estimar portanto, a ocorrência de aproximadamente 12.600 novos casos de câncer entre crianças e adolescentes até os 19 anos em 2016 (INCA, 2016). Os óbitos por câncer entre crianças, adolescentes e adultos jovens correspondem à segunda causa de morte nessa faixa etária (INCA, 2016).

O câncer infanto-juvenil possui uma classificação própria, utilizada mundialmente, dividindo-se em 12 grupos com seus respectivos subgrupos: I) leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas; II) linfomas e neoplasias reticuloendoteliais; III) tumores do SNC e miscelânea de neoplasias intracranianas e intraespinhais; IV) tumores do sistema nervoso simpático; V) retinoblastoma; VI) tumores renais; VII) tumores hepáticos; VIII) tumores ósseos malignos; IX) sarcomas de partes moles; X) neoplasias de células germinativas, trofoblásticas e outras gonadais; XI) carcinomas e outras neoplasias malignas epiteliais; XII) outros tumores malignos não especificados (INCA, 2016).

Os tumores do sistema nervoso central (comumente denominados tumores cerebrais) são os tumores sólidos mais comuns na infância (0-14 anos) e a principal causa de mortalidade por câncer nessa faixa etária (GEORGAKIS *et al.*, 2019). Entre os mais comuns tipos de cânceres em lactentes e crianças, os tumores cerebrais da infância perdem apenas para malignidades hematológicas, sendo responsáveis por aproximadamente 20 a 25% do total de diagnósticos de tumores pediátricos primários. A sobrevida, após diagnóstico e tratamento em 5 anos, varia de 10% a 90% para vários subtipos histológicos (HUANG *et al.*, 2014).

Embora vários estudos tenham esclarecido a patogênese molecular dos tumores cerebrais nos últimos anos, existe incerteza em relação aos fatores de risco que contribuem para sua etiologia. Os únicos fatores de risco causais bem estabelecidos para tumores cerebrais na infância incluem síndromes genéticas e exposição à radiação ionizante. No entanto, o pico da doença na infância indica fatores de risco

perinatais e de vida precoce, como possíveis causas desses tumores cerebrais (GEORGAKIS *et al.*, 2019).

Uma série de fatores ambientais têm sido investigados como potenciais fatores de risco, mas a maioria dos achados são inconclusivos (BRASIL, 2017). Em uma revisão da literatura que examinou os fatores de risco para tumores cerebrais adultos, a maioria dos estudos encontrou pouca relação entre o tabagismo ativo e tumores cerebrais (NORMAN; HOLLY; PRESTON-MARTIN, 1996). No entanto, alguns estudos ao redor do mundo indicam que crianças filhas de mães fumantes podem ter risco maior de desenvolver tumor cerebral (MILNE *et al.*, 2013).

Os constituintes do tabaco atravessam rapidamente a placenta e são encontrados no sangue do cordão e nos tecidos fetais. Devido à barreira hematoencefálica incompleta, os neurocarcinógenos são mais propensos a causar tumores no cérebro quando a exposição ocorre no útero, ao invés de mais tarde na vida (RICE; WARD, 1982). Logo, fumar durante a gravidez seria um fator de risco plausível para o câncer infantil, o que demanda que mais estudos prospectivos sejam publicados (HECK *et al.*, 2016).

Oldereid *et al.* (2018) em revisão sistemática recente, reuniu 14 estudos que exploraram a associação entre tabagismo paterno antes e durante a gestação e tumores cerebrais. Todos os 14 estudos foram incluídos em uma metanálise, que demonstrou haver uma associação significativa entre tabagismo paterno e tumores cerebrais, concluindo que o tabagismo paterno pode estar associado a um pequeno aumento de tumores cerebrais na infância.

5 METODOLOGIA

5.1. Desenho do estudo

Revisão sistemática de estudos do tipo Caso-controle, Coorte e Revisão Sistemática da Literatura, sobre exposição pré-natal ao tabaco e sua associação com tumores cerebrais na infância.

5.2. Estratégia para pesquisa

Neste estudo, a busca de artigos nos bancos de dados LILACS, MEDLINE, Pubmed e Scielo, ocorreu através da utilização dos seguintes descritores: “*Gravidez*”, “*Tumores cerebrais*”, “*Tabagismo*”, bem como seus correspondentes em inglês: “*Pregnancy*”, “*Brain tumors*”, “*Smoking*”.

5.3. Critérios de inclusão e exclusão

5.3.1. Critérios de Inclusão

Artigos completos e publicados entre os anos de 1995 e 2019, em português, inglês e espanhol, que abranjam a exposição pré-natal ao tabaco e sua provável associação com o desenvolvimento de tumores cerebrais na infância, disponíveis para consulta nos bancos de dados supracitados.

5.3.2. Critérios de Exclusão

Artigos repetidos ou que não se adequaram a todos os critérios de inclusão.

5.4. Critérios de sistematização

A estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados seguiu o modelo preconizado por Figueiredo & Tavares-Neto (2001). As variáveis elencadas para a extração de dados dos estudos, a fim de sistematizar os artigos mais adequados para a elaboração da revisão sistemática da literatura, foram:

- Variáveis relacionadas ao estudo: título, autor, ano de publicação, país, tipo de estudo.

- Variáveis relacionadas aos resultados do estudo: população do estudo, idade e sexo da população estudada, idade da população quando foi feito o diagnóstico, tipo histológico dos tumores, fumo passivo ou ativo por parte das genitoras durante a gestação.

A qualidade de informação disponibilizada em cada artigo foi avaliada e classificada de acordo com a classificação proposta abaixo:

- Classe A - 100% das variáveis;
- Classe B - de 86 a 99% das variáveis;
- Classe C - de 71 a 85% das variáveis;
- Classe D - de 51 a 70% das variáveis;
- Classe E - de 50 ou menos das variáveis pesquisadas.

Cada artigo foi analisado por duas observadoras (autora e orientadora) e quando houve discordância, realizou-se reunião para a tomada da decisão final.

5.5. Análise dos dados

Os dados obtidos foram tabulados no *software* Excel, versão 2010, e analisados no ambiente computacional SPSS versão 22, através da análise descritiva.

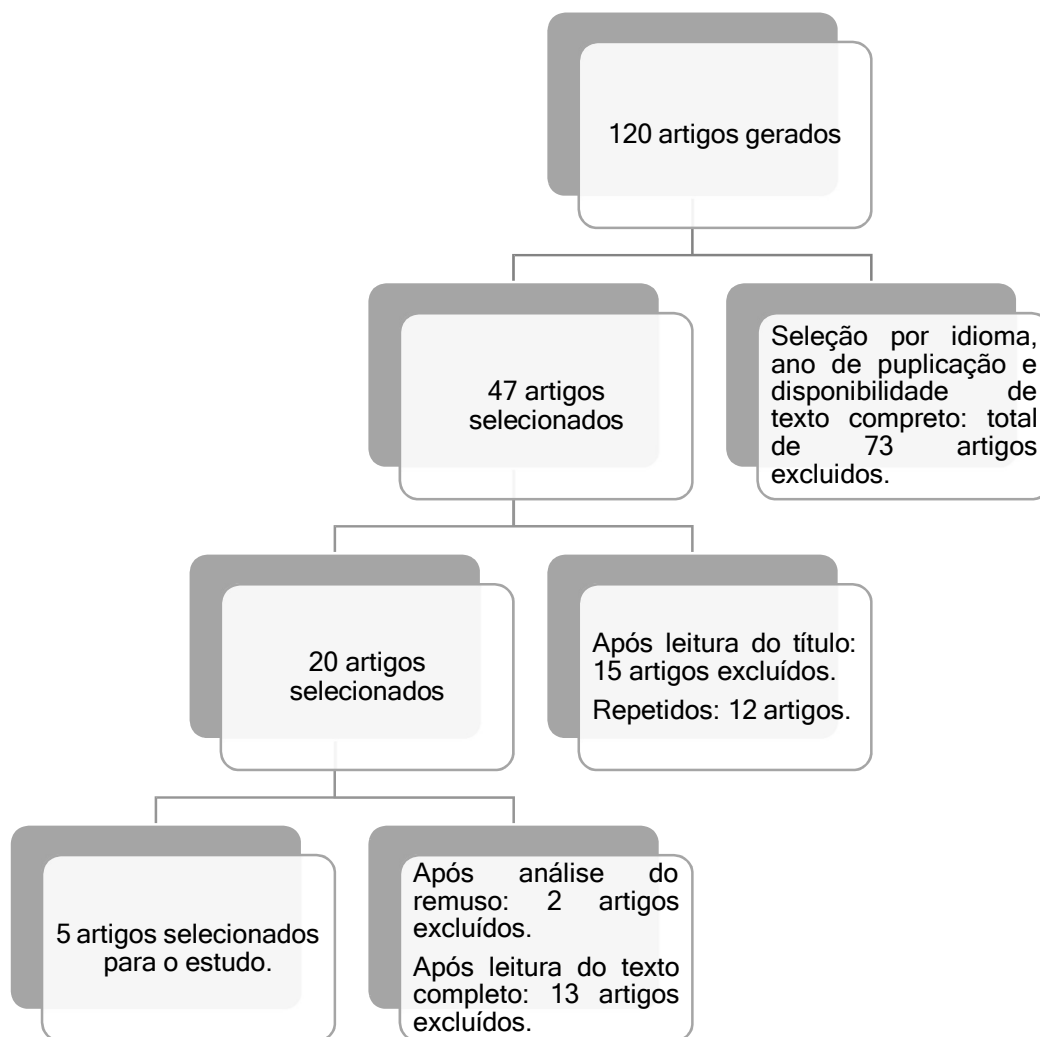
5.6 Seleção dos artigos

Inicialmente foram encontrados 120 documentos após pesquisa utilizando os termos mencionados anteriormente, sendo: 58 artigos no banco de dados PubMed; 61 no MEDLINE; 1 no LILACS; e 0 no Scielo.

Ao limitar a pesquisa em relação ao período pretendido (1995- 2019), idioma (português, inglês e espanhol), bem como disponibilidade do texto completo em meios eletrônicos, foram selecionados 47 artigos potencialmente relevantes para serem analisados pelo título, resumo e texto completo.

Duas análises independentes foram realizadas, de modo que 15 artigos foram excluídos pelo título, 02 foram excluídos pela análise do resumo, 13 foram excluídos após análise do texto completo e 12 eram repetidos. Dessa forma, totalizaram-se 05 artigos selecionados para este estudo, de acordo com o que é visto na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma do estudo



5.7. Aspectos éticos

Como o presente estudo trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura, em que os dados já são conhecidos e públicos, não houve necessidade de aprovação pelo Conselho de Ética em Pesquisa (CEP).

6 RESULTADOS

6.1 Qualidade da descrição dos artigos

Os estudos selecionados foram agrupados de acordo com a classificação proposta por Figueiredo & Tavares-Neto (2001), de tal maneira que 04 encontram-se na categoria A (BAILEY *et al.*, 2017; TETTAMANTI *et al.*, 2016; MILNE *et al.*, 2013; NORMAN; HOLLY; PRESTON-MARTIN, 1996) e 01 na categoria B (FILIPPINI *et al.*, 2002).

Tabela 3 - Descrição dos artigos selecionados para estudo.

Título	Autoria e ano de publicação	Local(s) de pesquisa	Revista	Tipo de estudo	Período do estudo
Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption and the risk of childhood brain tumours: the ESTELLE and ESCALE studies (SFCE, France).	BAILEY <i>et al.</i> , 2017	França	Cancer Causes & Control.	Caso-controle	2003-2004 2011-2012
Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: Results from a Swedish cohort study.	TETTAMANTI <i>et al.</i> , 2016	Suécia	Cancer Epidemiology.	Coorte	1983-2010
Parental smoking and risk of childhood brain tumors.	MILNE <i>et al.</i> , 2013	Austrália	International Journal Of Cancer.	Caso-controle	2005-2010
Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: The Search international case-control study.	FILIPPINI <i>et al.</i> , 2002	Paris, França; Milão, Itália; Valência, Espanha; Israel; Manitoba, Canada; Los Angeles, São Francisco e Seattle, USA; e Nova Gales do Sul, Austrália	International Journal Of Cancer.	Caso-controle	Anos 80 e início da década de 90.
Prenatal exposure to tobacco smoke and childhood brain tumors: Results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study.	NORMAN <i>et al.</i> , 1996	Los Angeles, São Francisco e Seattle, USA.	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention,	Caso-controle	1984-1991

Fonte: Dados da pesquisa.

Foi estudado um total de 3.609 casos de tumores cerebrais em pacientes entre 0 e 19 anos. Dentre os 5 estudos, 1 foi do tipo coorte e 4 do tipo caso-controle. Todos eles foram multicêntricos, incluindo populações de países da Europa, América do Norte e Oceania. Quanto ao período em que decorreram as pesquisas, duas foram

realizadas entre as décadas de 80 e 90, outras duas entre 2003 e 2012, e uma única entre 1983 e 2010. Esses estudos foram publicados entre 1996 e 2017.

6.2 Populações de estudo

No que se refere às populações de estudo, Bailey *et al.* (2017) utilizaram os estudos ESTILLE e ESCALA, ambos com casos diretamente identificados pelo *Registro Nacional Francês de Câncer Infantil*. A definição de caso para eles, foi a de qualquer criança diagnosticada com tumor intracraniano, grupo diagnóstico III, de acordo com a *International Classification of Childhood Cancer Third Edition (ICCC-3)*. Os casos elegíveis foram crianças com menos de 15 anos, que residissem na França continental ao momento do diagnóstico, o que gerou 510 casos, após exclusão dos inelegíveis.

The *Australian Study of Childhood Brain Tumors*, foi um estudo nacional de base populacional, caso-controle, conduzido entre 2005 e 2010 para investigar fatores de risco nutricionais, ambientais e genéticos para tumores cerebrais na infância. Foram incluídos dados de todos os 10 Centros de Tratamento Oncológico Pediátrico da Austrália, recrutados assim que os diagnósticos foram realizados nos centros. Milne *et al.* (2013) exploraram os 302 casos elegíveis desse estudo que apresentavam informações disponíveis quanto à exposição ao tabagismo.

Para Filippini *et al.* (2002), os casos potencialmente elegíveis eram aqueles com diagnóstico recente para tumores cerebrais primários. Casos foram obtidos a partir dos registros de câncer de bases populacionais em Manitoba, Valência, Los Angeles, São Francisco, Seattle e Nova Gales do Sul. Já casos em Israel foram apurados a partir dos registros dos Departamentos de Neurocirurgia e em Paris e Milão, registros hospitalares foram a fonte. A idade limite variou de acordo com o centro, indo desde os 14 aos 19 anos. Após a compilação de dados desses nove centros, foi estabelecida uma amostra com um total de 1.218 pacientes.

Os casos do estudo de Norman *et al.* (1996) foram identificados através de três bases populacionais de registros de tumores, localizadas em Los Angeles, São Francisco e Seattle. Foram considerados elegíveis todos os pacientes com menos de 20 anos, que eram residentes da região abrangida por cada centro e que tinham um tumor primário maligno do cérebro, nervos cranianos ou meninges cranianas, de qualquer tipo histológico, diagnosticados entre 1984 e 1991. Do total de pacientes

elegíveis, 540 participaram do estudo. As genitoras responderam a questionários sobre tabagismo passivo e ativo antes e durante a gestação, assim como os genitores.

Diferentemente dos outros estudos já citados, Tettamanti *et al.* (2016) fizeram um estudo um coorte, que incluiu todas as crianças nascidas entre 1983 e 2010 na Suécia e que foram registradas no *Swedish Medical Birth Register* (SMBR) Desde de 1973, informações sobre os cuidados pré-natais, obstétricos e neonatais são ali catalogadas, e a partir de 1983, informações sobre tabagismo materno passaram a ser coletadas durante as visitas pré-natais. O SMBR está conectado ao Registro Nacional de Câncer e ao Registro da Causa de Morte através de números de identidade pessoal únicos, que permitiram a recuperação de dados sobre o diagnóstico de câncer e a data da morte dos pacientes.

As crianças inclusas no estudo foram acompanhadas desde o nascimento até o primeiro dos seguintes eventos: diagnóstico de tumor cerebral, outro diagnóstico de câncer, morte, emigração, 15º aniversário ou final de acompanhamento (31 de dezembro de 2010). Foi possível identificar assim, 1.039 casos de tumores cerebrais dentro dos critérios de elegibilidade determinados por esse estudo.

6.3 Tabagismo materno

Em relação à obtenção de informações sobre o fumo passivo ou ativo por parte das genitoras durante a gestação, Bailey *et al.* (2017), Filippini *et al.* (2002), e Norman *et al.* (1996) recolheram esses dados através de entrevistas pessoais e/ou telefônicas. Em casos positivos, foi procurado saber o consumo médio diário de cigarros e se havia fumo ativo por parte dos genitores (pais). Quando possível, os pais também foram entrevistados e questionados quanto ao número de cigarros e sua proximidade com a genitora. Milne *et al.* (2013) enviou questionários com perguntas que se assemelhavam as utilizadas nas entrevistas dos outros estudos. Por fim, Tettamanti *et al.* (2016) fez uso das informações coletadas pelo SMBR.

Nos citados estudos, foi demonstrado que o tabagismo materno durante a gravidez tem pouco ou quase nenhum efeito sobre o risco de tumores cerebrais na infância (tabelas 4 e 5). Tettamanti *et al.* (2016): (RR = 1,14, IC95% 0,91-1,42) e Bailey *et al.* (2017): (OR 1,07; 95% IC 0,84, 1,35), apesar de haverem obtido em análises brutas um maior risco de tumores cerebrais na infância, não observaram significância em análise estatística mais detalhada (**Tabela 4 e Tabela 5**).

Tabela 4 - Associação entre o tabagismo materno durante a gestação e o risco de tumores cerebrais na infância em estudos caso-controle.

Artigo	Tipo de exposição	Ca/Co*	OR**	95% IC***
<i>BAILEY</i> et al., 2017	Sim	106/615	1,07	(0,84-1,35)
	Não	404/2486		
<i>MILNE</i> et al., 2013	Sim	51/157	0,89	(0,61-1,31)
	Não	249/780		
<i>FILIPPINI</i> et al., 2002	Sim	210/422	0,9	(0,8-1,1)
	Não	1006/1800		
<i>NORMAN</i> et al., 1996	Sim	92/152	0,98	(0,72-1,3)
	Não	241/387		

Fonte: Dados da pesquisa. Abreviaturas: *Ca/Co: Casos/Controles; **OR: Odds Ratio (Razão de Chances); ***IC: Intervalo de Confiança

Tabela 5 – Risco relativo para TCI associado com tabagismo materno durante gestação.

Genitoras	Casos de TCI*	Risco Relativo Bruto**	95% IC***
Não fumantes	805	1	
1-9 cigarros/dia	147	1,12	(0.94-1.33)
10+ cigarros/dia	87	1,14	(0.91-1.42)

Fonte: Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: Results from a Swedish cohort study (TETTAMANTI et al., 2016). Abreviaturas: *TCI: Tumores Cerebrais da Infância; **RRB: Risco Relativo Bruto; ***IC: Intervalo de Confiança.

6.4 Tabagismo paterno

Quanto à exposição ao tabagismo paterno durante o ano que precedeu o parto, Bailey *et al.* (2017) encontraram evidências de uma fraca associação entre tal exposição e a prevalência de TCI (**Tabela 6**). A Razão de Chances (RC) para TCI com relação a qualquer quantidade de cigarros fumados pelo genitor neste período de tempo, foi de 1,25 (IC 95%, 1,03 - 1,52), e entre aqueles que fumaram mais de 15 cigarros por dia, foi de 1,44 (IC 95% 1,13 - 1.84). A associação pareceu variar com a idade da criança ao diagnóstico. Quando as análises foram estratificadas em quatro grupos etários, as RC foram elevadas em crianças menores de 2 anos (RC 1,76; IC95% 1,11 - 2,78) e entre 2 e 4 anos (RC 1,40, IC 95% 1,97 - 2,01).

O risco global para TCI não foi significativamente associado ao tabagismo paterno nas análises conduzidas por Milne *et al.* (2013), Filippini *et al.* (2002), e Norman *et al.* (1996) (**Tabela 6**). Já Tettamanti *et al.* (2016) não incluíram em seu trabalho dados sobre o tabagismo paterno durante a gestação dos casos estudados em seu coorte.

Tabela 6 - Associação entre o tabagismo paterno durante a gestação e o risco de tumores cerebrais na infância.

Artigo	Tipo de exposição		Ca/Co	OR	95% IC
BAILEY et al., 2017		Sim	243/1360	1,25	(1,03-1,52)
		Não	249/1680		
MILNE et al., 2013	Tabagismo paterno durante a gestação e/ou	Sim	71/202	1,04	(0,74-1,46)
		Não	171/588		
FILIPPINI et al., 2002	no ano que antecedeu o parto.	Sim	487/901	1,0	(0,9-1,1)
		Não	728/1317		
NORMAN et al., 1996		Sim	174/238	1,2	(0,90-1,5)
		Não	241/387		

Fonte: Dados da pesquisa. Abreviaturas: *Ca/Co: Casos/Controles; **OR: Odds Ratio (Razão de Chances); ***IC: Intervalo de Confiança

6.5 Estratificação por grupo etário ao diagnóstico

Bailey *et al.* (2017) observaram que a associação entre o tabagismo paterno e o risco para TCI pareceu variar de acordo com a idade das crianças no momento do diagnóstico, RC: 1.52 (95% IC 1.14 - 2.02) entre crianças dos 0-4 anos e 1.06 (95% CI 0.81 - 1.38) entre os 5-14 anos. Quando a análise foi estratificada em 4 grupos etários, a RC aumentou para as crianças abaixo dos 2 anos, (RC 1.76, 95% CI 1.11, 2.78) e entre os 2-4 anos (RC 1.40, 95% CI 1.97, 2.01), o que não se viu em crianças mais velhas.

Em consonância com esse achados, Filippini *et al.* (2002), observaram que para crianças diagnosticadas com TCI aos 0-1 anos de idade, houve aumento do risco relacionado à exposição pelo tabagismo paterno (OR 1.7; IC 95% 1.0 -2.9). Crianças com tumores cerebrais diagnosticadas até os dois anos de idade também apresentaram RC elevada com relação ao tabagismo materno, de acordo com Milne *et al.*, (2013).

Tettamanti *et al.* (2016) obteve resultados positivos quando restringiu a análise à crianças entre 5-9 de idade, observando um aumento em 50% do risco para TCI entre as crianças do sexo masculino cujas mães fumaram mais de 10 cigarros por dia durante a gestação (RR+ 1,50, 95% IC 0,96 – 2,34), sem achar associação semelhante para o sexo feminino. Por fim, Norman *et al.*, (1996) ao estratificar pela idade no momento do diagnóstico, não encontraram associação consistente em nenhum dos grupos etários.

6.6 Estratificação por grupos histológicos

Nenhuma associação foi encontrada por Bailey *et al.* (2017) entre o tabagismo materno durante a gravidez e algum dos tipos histológicos descritos pelo ICCC – 3. Já a RC para o tabagismo paterno e astrocitomas foi de 1,86 (IC 95% 1,26 – 2,74), permanecendo elevado entre os fumantes de menos 10 cigarros ao dia. Entre os pais que relataram um consumo superior a 15 cigarros ao dia, também foi visto um aumento do risco para ependimomas e tumores embrionários.

Tettamanti *et al.* (2016) encontraram um aumento em 47% do risco para astrocitomas entre crianças do sexo masculino, cujas mães fumavam mais de 15 cigarros/dia, no entanto, sem demonstrar significância estatística (RR = 1,47 IC 0,93 – 2,32). Quando a amostra foi estratificada por faixa etária, o elevado consumo materno de cigarros durante a gravidez foi associado com um aumento em 90% do risco para astrocitoma em crianças entre 5-9 anos de idade (RR = 1,90, IC 95% 1,15 – 3,13). Esse mesmo grupo, quando submetido a nova estratificação por sexo, demonstrou um risco ainda maior (RR = 2,0 IC 95% 1,02 – 3,91) para astrocitomas entre as do sexo masculino.

Ao estratificar os dados por tipo histológico do tumor, Milne *et al.*, (2013), Filippini *et al.* (2002) e Norman *et al.*, (1996) não encontraram associações consistentes entre o tabagismo e qualquer tipo de tumor diagnosticado.

7 DISCUSSÃO

Analisando-se estudos prévios a respeito da associação entre tabagismo materno ativo ou passivo durante a gestação e ocorrência de TCI, a maioria não encontrou associação significativa (HECK *et al.*, 2016; VIENNEAU *et al.*, 2016 e NORMAN; HOLLY; PRESTON-MARTIN, 1996). Metanálises publicadas em 2002 e 2014 (HUNCHAREK; KUPELNICK; KLASSEN, 2002; HUANG *et al.*, 2014) reportaram também haver pouca ou nenhuma associação entre tabagismo materno durante a gestação e a ocorrência de tumores cerebrais na infância.

No entanto, quando estratificados por idade da criança ao momento do diagnóstico, Milne *et al.*, (2013) encontraram uma indicação de que o tabagismo materno antes ou durante a gravidez estava associado a um risco maior de TCI em crianças com menos de 24 meses de idade.

Segundo Tettamanti *et al.* (2016), o tabagismo materno durante a gestação foi associado a um aumento do risco de tumor cerebral e Astrocitoma apenas entre crianças de 5 a 9 anos de idade: esse aumento poderia ser determinado pelo tabagismo materno durante a gestação em combinação com o tabagismo materno durante os primeiros anos de vida da criança, uma vez que essas duas exposições podem estar correlacionadas. Outra explicação para esse achado é que os TCI induzidos pelo tabagismo durante a gestação poderiam ter um longo tempo de indução, ou seja, o tempo entre a exposição e o início da doença seria maior, e por essa razão poderiam ser diagnosticados apenas mais tarde na vida.

O tabagismo paterno durante o período gestacional e/ou prévio à gravidez foi associado a um aumento do risco para TCI em apenas um dos estudos analisados nesse trabalho (BAILEY *et al.*, 2017). Tal achado é suportado por duas metanálises previamente citadas (BOFFETTA; TRÉDANIEL; GRECO, 2000 e HUANG *et al.*, 2014). A mais recente delas reportou uma RC de 1.1 (IC 95% 1,0 – 1,2) para o tabagismo paterno durante a gestação. Em recente revisão sistemática e metanálise, Oldereid *et al.* (2018) também mostrou um pequeno, porém significativo aumento do risco para tumores cerebrais em crianças cujos pais fumaram.

Bailey *et al.* (2017) observaram ainda que a associação entre o tabagismo paterno e o risco para TCI pareceu variar de acordo com a idade das crianças no momento do diagnóstico. O risco aparentemente aumentou no grupo de crianças entre 0 e 4 anos, sendo mais expressivo entre aquelas que tiveram seu diagnóstico nos

primeiros dois anos de vida. Em consonância com esse achados, em um dos estudos analisados (FILIPPINI *et al.*, 2002), observou que para crianças diagnosticadas com TCI entre 0-1 ano de idade houve aumento do risco relacionado ao tabagismo paterno (OR 1.7; IC 95% 1.0 -2.9).

Os achados indicam um papel maior do tabagismo paterno na incidência de TCI, o que pode apontar para algo além da exposição materna, uma vez que é improvável que a exposição da mãe e, portanto, do feto ao fumo passivo seja mais relevante do que o próprio fumo materno.

A explicação para esses achados pode ainda guardar relação com as evidências demonstradas em estudos laboratoriais que descreveram a fumaça do cigarro como um mutagênico de células germinativas (DEMARINI, 2012) e o fumo como indutor de alterações epigenéticas do esperma humano (MARCZYLO *et al.*, 2012), trazendo plausibilidade à ideia de que o risco seria mais evidente entre as crianças mais novas. Com relação ao maior risco de desenvolvimento de Astrocitoma em crianças do sexo masculino, não encontramos estudos na literatura que possam explicar a razão para tal fato.

É interessante ressaltar que a maioria dos estudos utilizados foram estudos de caso-controle, que avaliaram a exposição retrospectivamente, levantando questão do *viés de memória*. Esse permite uma influência em ambas as direções. As mães de casos podem relatar em excesso seu hábito de fumar durante a gravidez, porque consideram o tabagismo um fator de risco relevante a ser relatado, ou de forma contrária, podem subnotificá-lo, porque não querem ser acusadas de terem feito mal aos seus filhos (SOUSA; COTA, 2016; ALMEIDA; GOULART, 2017).

Além disso, lembrar-se de eventos que ocorreram durante o intervalo entre a gestação e a entrevista pode ser uma fonte potencial de *viés* em estudos retrospectivos. Nesse tipo de estudo, pode ser difícil para os pais lembrarem corretamente sua situação de tabagismo 10 ou mesmo 20 anos antes da entrevista do estudo, levando a uma classificação indiferenciada do *status* de exposição, que resultaria em uma subestimação do efeito do tabagismo durante a gravidez sobre o risco de TCI (SOUSA; COTA, 2016; ALMEIDA; GOULART, 2017).

Por fim, como sugerido por Tettamanti *et al.* (2016), o fato de as taxas de tabagismo haverem diminuído substancialmente durante os últimos 10 anos pode ter atenuado o efeito geral do tabagismo durante a gestação como risco para TCI,

repercutindo assim nos resultados gerados pelas pesquisas realizadas na última década.

8 CONCLUSÃO

Observaram-se escassos estudos na literatura sobre o tema, havendo uma diversidade de metodologias que dificultaram a sua análise em conjunto.

Encontrou-se fraca associação entre tabagismo materno durante a gestação e tumores cerebrais na infância. Tal associação se viu aumentada apenas quando maior foi o número de cigarros consumidos por dia e quando menor foi a faixa etária das crianças no momento do diagnóstico. Encontrou-se ainda uma maior associação entre o tabagismo paterno durante a gestação e TCI. Ao se estratificar por grupos etários, a influência do tabagismo paterno no risco para TCI mostrou-se maior entre as crianças mais jovens (0 – 4 anos de vida).

Com relação ao tipo histológico do tumor, foi encontrada uma associação entre consumo materno de mais de 15 cigarros ao dia e aumento em 47% do risco de desenvolver Astrocitoma, risco esse que aumentava em 90% na faixa etária dos 5 aos 9 anos de idade.

Com o tabagismo paterno, observou-se um aumento do risco de desenvolver Astrocitoma, sendo que o consumo de mais de 15 cigarros, associou-se também ao risco aumentado de desenvolver outros tumores, como Ependimomas e Tumores Embrionários, principalmente em crianças mais novas, na faixa de 0 a 4 anos.

O fato de que houve um maior risco de desenvolvimento de TCI através do tabagismo paterno, em detrimento do materno, aponta para a possibilidade do tabagismo paterno atuar não apenas expondo o feto ao tabagismo passivo, mas também como indutor de alterações epigenéticas do esperma humano.

9 SUGESTÕES

Tendo em vista as dificuldades já relatadas quanto a se utilizar dados de estudos retrospectivos, sugerimos a realização de estudos prospectivos melhor desenhados, com ênfase na relação de risco entre a exposição e a idade ao diagnóstico.

Evidências do tabagismo com efeito mutagênico sobre células germinativas, assim como indutor de alterações epigenéticas do esperma humano também representam pontos que necessitam de maiores esclarecimentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Carlos Podalirio Borges de; GOULART, Bárbara Niegia Garcia de. How to avoid bias in systematic reviews of observational studies. **Revista Cefac**, [s.l.], v. 19, n. 4, p.551-555, ago. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1982-021620171941117>.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts & figures 2014**. Atlanta: American Cancer Society, 2014.

BAILEY, Helen D. et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption and the risk of childhood brain tumours: the ESTELLE and ESCALE studies (SFCE, France). **Cancer Causes & Control**, [s.l.], v. 28, n. 7, p.719-732, 5 maio 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-017-0900-4>.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Protocolo de diagnóstico precoce para oncologia pediátrica**. Brasília: 1º edição, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição. Brasília, DF, 2012.

BOFFETTA, Paolo; TRÉDANIEL, Jean; GRECO, Antonia. Risk of Childhood Cancer and Adult Lung Cancer after Childhood Exposure to Passive Smoke: A Meta-Analysis. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 108, n. 1, p.73-82, jan. 2000.

DEMARINI, David M.. Declaring the existence of human germ-cell mutagens. **Environmental And Molecular Mutagenesis**, [s.l.], v. 53, n. 3, p.166-172, 20 fev. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/em.21685>.

DESMEULES, M.; MIKKELSEN, T.; MAO, Y. Increasing incidence of primary malignant brain tumors: influence of diagnostic methods. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 84, n. 6, p. 442-445, 1992.

DROPE, Jeffrey et al. **The Tobacco Atlas**. 6. ed. Atlanta: American Cancer Society, 2018.

FIGUEIREDO, G. C.; TAVARES-NETO, J. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou série de casos. *Revista Brasileira de Ortopedia*, São Paulo, v. 36, p. 407-411, 2001

FILIPPINI, Graziella et al. Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: The Search international case-control study. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 100, n. 2, p.206-213, 14 jun. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.10465>.

GEORGAKIS, Marios K. et al. Perinatal and early life risk factors for childhood brain tumors: Is instrument-assisted delivery associated with higher risk?. **Cancer Epidemiology**, [s.l.], v. 59, p.178-184, abr. 2019. Elsevier

HAMMOND, R; ROWEELL, A. Trust Us: We're the Tobacco Industry. London: Action on Smoking and Health, 2001.

HECK, Julia E. et al. Smoking in pregnancy and risk of cancer among young children: A population-based study. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 139, n. 3, p.613-616, 15 abr. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.30111>.

HUANG, Yi et al. A Meta-Analysis of Parental Smoking and the Risk of Childhood Brain Tumors. **Plos One**, [s.l.], v. 9, n. 7, p.102910-102910, 24 jul. 2014.

HUNCHAREK, Michael; KUPELNICK, Bruce; KLASSEN, Henry. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. **Journal Of Neuro-oncology**, [s.l.], v. 57, n. 1, p.51-57, 2002. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1015734921470>.

IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. **IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum** 2004; 83: 1-1438.

IARC. Tobacco smoking. **IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum** 1986; 421

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Tabagismo passivo: a importância de uma legislação que gere ambientes 100% livres de fumaça de tabaco: nota técnica. Rio de Janeiro, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil**: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2016

JOSÉ, Bruno Piassi de São et al. Mortalidade e incapacidade por doenças relacionadas à exposição ao tabaco no Brasil, 1990 a 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.75-89, maio 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050007>.

MARCZYLO, Emma L. et al. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: A potential transgenerational epigenetic concern?. **Epigenetics**, [s.l.], v. 7, n. 5, p.432-439, maio 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.4161/epi.19794>.

MILNE, Elizabeth et al. Parental smoking and risk of childhood brain tumors. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 133, n. 1, p.253-259, 13 fev. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28004>.

NORMAN, Mary A. et al. Prenatal Exposure to Tobacco Smoke and Childhood Brain Tumors: Results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [s. L.], v. 5, p.127-133, fev. 1996.

NORMAN, Mary A.; HOLLY, Elisabeth A.; PRESTON-MARTIN, Susan. Childhood Brain Tumors and Exposure to Tobacco Smoke. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [s. l.], v. 5, n. 2, p.85-91, fev. 1996.

OBBERG, M. et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. **Lancet**, Amsterdam, v. 377, n. 9760, p. 139-46, 2011.

OLDEREID, Nan B et al. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, [s.l.], v. 24, n. 3, p.320-389, 15 fev. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy005>.

PAPATHOMA, P. et al. Childhood central nervous system tumours: Incidence and time trends in 13 Southern and Eastern European cancer registries. **Eur.J.Cancer**, v. 51, n. 11, p. 1444-1455, 2015.

SECRETAN, Béatrice et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. **The Lancet Oncology**, [s.l.], v. 10, n. 11, p.1033-1034, nov. 2009. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70326-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70326-2).

SOUSA, Marcos Roberto de; COTA, Gláucia Fernandes. How to read a scientific article? **Revista Médica de Minas Gerais**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.1781-1781, jan. 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20160081>.

TETTAMANTI, Giorgio et al. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: Results from a Swedish cohort study. **Cancer Epidemiology**, [s.l.], v. 40, p.67-72, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.11.009>.

VIENNEAU, Danielle et al. A multinational case-control study on childhood brain tumours, anthropogenic factors, birth characteristics and prenatal exposures: A validation of interview data. **Cancer Epidemiology**, [s.l.], v. 40, p.52-59, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.11.006>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO report on the global tobacco epidemic, 2008**: the MPOWER package. Geneva, 2008.

WÜNSCH FILHO, Victor et al. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s.l.], v. 13, n. 2, p.175-187, jun. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-790x2010000200001>.

ANEXOS

Artigo produzido para submissão em revista

EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO TABAGISMO E TUMORES CEREBRAIS NA INFÂNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Autora: Prof. Dra. Deborah Rose Galvão Dantas – Universidade Federal de Campina Grande

Coautora (Correspondente): Marina Alves Freitas – Acadêmica - Medicina - Universidade Federal de Campina Grande. Endereço: Rua Manoel Belo, nº33, Catolé, Campina Grande – PB. Endereço eletrônico: marinalvesfreitas@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os tumores cerebrais da infância são a principal causa de morte por câncer em crianças e, além de algumas síndromes genéticas e radiação ionizante, sua etiologia é amplamente desconhecida. O tabagismo parental, que é relativamente frequente, poderia desempenhar um papel na tumorigênese do câncer de sistema nervoso central e requer maior exploração. **OBJETIVO:** Observar se há associação entre exposição pré-natal ao tabagismo parental e a ocorrência de tumores cerebrais na infância. **MÉTODO:** Revisão sistemática com análise secundária de dados de estudos sobre exposição pré-natal ao tabaco e tumores cerebrais na infância, utilizando-se os descritores: “tumores cerebrais”, “gravidez”, “tabagismo” em português e seus correspondentes em inglês, nos Bancos de Dados Virtuais: LILACS, MEDLINE, PubMed e Scielo nos idiomas português, inglês e espanhol. **RESULTADOS:** Observamos fraca associação entre tumores cerebrais da infância e tabagismo materno, com uma maior relevância nas crianças de menor faixa etária. Outra associação, agora mais expressiva, foi vista entre crianças cujos pais fumaram no período de um ano antes do parto/durante a gestação e tumores cerebrais na infância, aumentando essa relação de acordo com o maior número de cigarros consumidos por dia e com a menor faixa etária da criança quando ocorreu o diagnóstico. **CONCLUSÃO:** Houve um maior risco de desenvolvimento de tumores cerebrais na infância através do tabagismo paterno, em detrimento do materno, podendo apontar, assim, para a possibilidade do tabagismo atuar não apenas na exposição do feto ao tabagismo passivo, mas também como indutor de alterações epigenéticas do esperma humano

DESCRITORES: Gravidez. Tabagismo. Tumores cerebrais.

PRENATAL EXPOSURE TO SMOKING AND CHILDHOOD BRAIN TUMORS: A SYSTEMATIC REVIEW.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Childhood brain tumors are the leading cause of cancer death in children and, in addition to some genetic syndromes and ionizing radiation, their etiology is largely unknown. Parental smoking, which is relatively frequent, could play a role in tumorigenesis of cancer of the central nervous system and requires further exploration. **OBJECTIVE:** To observe whether there is an association between prenatal exposure to parental smoking and the occurrence of brain tumors in childhood. **METHOD:** Systematic review with secondary analysis of data from studies about prenatal exposure to tobacco smoke and childhood brain tumors, using the descriptors: "tumores cerebrais", "gravidez", "tabagismo" in Portuguese and their correspondents in English, in Virtual Databases: LILACS, MEDLINE, PubMed and Scielo in the Portuguese, English and Spanish languages. **RESULTS:** We observed a weak association between childhood brain tumors and maternal smoking, with a greater relevance

in children of lower ages. Another association, now more expressive, was seen among children whose parents smoked within one year before childbirth / during pregnancy and childhood brain tumors, increasing this ratio according to the largest number of cigarettes consumed per day and the lowest age when the diagnosis was made. CONCLUSION: There was a higher risk of developing childhood brain tumors through paternal smoking, to the detriment of maternal smoking, and could thus point to the possibility that smoking may act not only on exposure of the fetus to passive smoking, but also as an inducer of changes in epigenetic of the human sperm.

KEYWORDS: Brain tumors. Pregnancy. Smoking

1 INTRODUÇÃO

O câncer pediátrico pode ser considerado uma doença rara quando comparada com o câncer do adulto, mas vem se tornando tanto nos países desenvolvidos, quanto no Brasil, importante causa de mortalidade entre as crianças e adolescentes. No Brasil, os óbitos por câncer entre crianças, adolescentes e adultos jovens correspondem à segunda causa de morte (1).

Os tumores cerebrais da infância estão entre os mais comuns tipos de cânceres em lactentes e crianças, perdendo apenas para malignidades hematológicas, sendo responsáveis por aproximadamente 20 a 25% do total de diagnósticos de tumores pediátricos primários. A sobrevivência, após diagnóstico e tratamento em 5 anos, varia de 10% a 90% para vários subtipos histológicos (2).

Embora vários estudos tenham esclarecido a patogênese molecular dos tumores cerebrais nos últimos anos, persiste a incerteza em relação aos fatores de risco que contribuem para sua etiologia. Os únicos fatores de risco causais bem estabelecidos para tumores cerebrais na infância incluem síndromes genéticas e exposição à radiação ionizante. No entanto, o pico da doença na infância indica fatores de risco perinatais e de vida precoce como suas possíveis causas (3).

Sob essa perspectiva, uma série de fatores ambientais têm sido investigados como potenciais fatores de risco, mas a maioria dos achados foram inconclusivos. Alguns estudos ao redor do mundo indicam que crianças filhas de mães fumantes podem ter risco maior de desenvolver tumor cerebral, mas são hipóteses que ainda exigem confirmação (4).

O fumo do tabaco contém várias dezenas de compostos que são reconhecidamente carcinogênicos. Em vários estudos, a análise de tecido placentário e de cordão umbilical de fetos humanos expostos ao tabagismo materno confirmaram a passagem de metabólitos do tabaco e carcinógenos através da placenta. Estudos em animais demonstraram que os precursores nitrogenados são carcinógenos efetivos do sistema nervoso central em várias espécies, especialmente quando a exposição é transplacentária (5). Devido à barreira hematoencefálica incompleta, os neurocarcinógenos são, assim, mais propensos a causar tumores no cérebro quando a exposição ocorre no útero ao invés de mais tarde na vida (4,5).

O tabagismo é a principal causa de câncer em todo o mundo, e os constituintes do tabaco atravessam rapidamente a placenta e são encontrados no sangue do cordão e nos tecidos fetais. Logo, fumar durante a gravidez é um fator de risco plausível para o câncer infantil, o que demanda que mais estudos prospectivos sejam publicados (6).

Existe, em alguns estudos, a hipótese de que alguns tipos de câncer podem começar durante os primeiros estágios do desenvolvimento fetal. A exposição ao tabagismo durante a gestação poderia levar a mutações de DNA e danos citogenéticos. Portanto, o tabagismo parental, que é relativamente frequente, poderia desempenhar um papel na tumorigênese do câncer de sistema nervoso central e requer maior exploração (2).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O tabagismo é considerado um problema de saúde pública mundial e tem sido reconhecido como uma doença crônica causada pela dependência química dos fumantes à nicotina presente nos produtos de tabaco (7). Estima-se que existam, no mundo, cerca de 1 bilhão de fumantes que consomem cerca de 6 trilhões de cigarros todos os anos. Desse total, 80% estão em países em desenvolvimento (8).

De acordo com a OMS, cerca de 6 milhões de pessoas morrem por ano em razão do tabagismo e 603 mil mortes são causadas pelo tabagismo passivo. O consumo de tabaco é uma das mais importantes causas evitáveis de morte prematura no mundo. Apenas no século XX, a epidemia de tabaco matou cerca de 100 milhões de pessoas, e, caso as tendências de consumo sejam mantidas, no século XXI, poderá causar o óbito de cerca de 1 bilhão de pessoas (9).

Em 2008, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em conjunto com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), conduziu inquérito sobre tabagismo em maiores de 15 anos de idade. Foi constatado que 17,2% da população brasileira fazia uso regular de tabaco, equivalente a 25 milhões de pessoas (10).

Tabela 1 - Prevalência de consumo de tabaco no Brasil, em homens e mulheres, em diferentes períodos.

População/Ano	Faixa etária	Referência	Prevalência	
			Homens	Mulheres
Inquéritos Populacionais no Brasil				
1989	15 anos ou mais	Brasil, 1990	40,3	26,2
2003	15 anos ou mais	INCA, 2004	27,0	18,4
2008	15 anos ou mais	IBGE, 2008	21,6	13,1

Fonte: Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas (WÜNSCH FILHO *et al.*, 2010).

A fumaça do tabaco contém aproximadamente 172 substâncias tóxicas, incluindo três poluentes ao ar exterior, 33 poluentes atmosféricos perigosos, 47 substâncias químicas restritas e consideradas como resíduos perigosos e 67 agentes cancerígenos para seres humanos e animais (7).

O tabagismo causa exposição a uma mistura letal de mais de 7.000 substâncias químicas tóxicas, incluindo pelo menos 70 substâncias cancerígenas conhecidas que podem danificar quase todos os sistemas de órgãos do corpo humano (8).

Vale salientar que os danos ao organismo humano provenientes do tabagismo não afetam apenas as pessoas que fumam, mas também as não fumantes, que vivem sob poluição pela fumaça de cigarros nos domicílios, nos ambientes de trabalho, de lazer, escolas e demais espaços públicos fechados. A fumaça inalada pelos fumantes passivos ou involuntários é responsável por grande parte das doenças tabaco-relacionadas incidentes nestes indivíduos (10).

Pesquisas realizadas sobre os danos causados pela exposição à fumaça do tabaco no ambiente demonstram que não existem níveis seguros de exposição para fumantes e não fumantes e evidenciam que o percentual de mortalidade pelo tabagismo passivo é de 47% de mulheres, 28% de crianças e 26% de homens (7).

O tabagismo passivo afeta globalmente 40% das crianças, 35% das mulheres e 33% dos homens não fumantes e expostos à fumaça dos derivados do tabaco (11). Com relação ao Brasil, dados do estudo multicêntrico *Vigilância de Tabagismo em Escolares* (VIGESCOLA, 2004), apontaram que a proporção dos escolares que estão expostos à fumaça do tabaco fora de casa, variou de 67% a 41% (7).

Entre os fumantes passivos, estima-se que existam 2 bilhões de pessoas, das quais, 700 milhões são crianças. A exposição à fumaça ambiental do tabaco gera efeitos negativos no desenvolvimento das crianças, especialmente no crescimento fetal, causando baixo peso ao nascer, síndrome da morte súbita na infância e parto prematuro (12). Drope *et al.* (2018) corroboram com tal relação, quando demonstram que os malefícios do tabaco começam antes do nascimento: mulheres grávidas que fumam, dão à luz bebês com maior risco de distúrbios congênitos, câncer, doenças pulmonares e morte súbita.

Desde a primeira relação estabelecida entre consumo de cigarros e câncer de pulmão no início da década de 50 do século XX, os estudos epidemiológicos têm continuamente identificado novas localizações de câncer com vinculações causais com o uso do tabaco, que hoje ascende a 20 diferentes tipos de tumor (tabela 2). Mesmo os não fumantes, expostos à fumaça do tabaco nos ambientes que vivenciam no dia a dia, estão sob maior risco de desenvolverem câncer (10).

Com o envelhecimento populacional e a redução da mortalidade por doenças infecciosas, transição demográfica e epidemiológica, observa-se que, apesar da diminuição

das taxas de mortalidade, todos os tipos de cânceres relacionados ao tabaco subiram na escala classificatória entre todas as causas de morte no Brasil (13).

Tabela 2 - Evolução das localizações de câncer com relação causal com o tabagismo.

Publicação (Ano)	Tumores para os quais há evidências suficientes
IARC Monographs, Volume 38 (IARC, 1986)	Trato respiratório, trato digestivo superior, pâncreas, pelvis renal, bexiga
IARC Monographs, Volume 83 (IARC, 2004)	Pulmão, boca, naso-, oro-, e hipofaringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, esôfago (adeno e espinocelular), estômago, pâncreas, fígado , rins (corpo e pélvis), uretra , bexiga, colo uterino , medula óssea
IARC Monographs, Volume 100, parte E, 2010 (Secretan et al. 2009).	Pulmão, boca, naso-, oro-, e hipofaringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, esôfago (adeno e espinocelular), estômago, colorretal , pâncreas, fígado, rins (corpo e pélvis), uretra, bexiga, colo uterino, ovário (mucinoso) , medula óssea (leucemia mielóide)

Fonte: Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas (10).

É nesse cenário que as implicações de exposições a determinados fatores de risco ambientais em fases precoces da vida (intrauterina e infância) para a saúde na vida adulta, inclusive ocorrência de câncer, têm sido objeto crescente de pesquisa na epidemiologia moderna.

O tabagismo passivo pode se iniciar na fase de vida intrauterina, pois a mulher grávida que fuma, ou mesmo não fazendo uso do tabaco, mas convivendo com pessoas fumantes, pode induzir repercussões deletérias ao feto, pela condução de substâncias tóxicas através do cordão umbilical. Em vários estudos, a análises de tecido placentário e de cordão umbilical de fetos humanos expostos ao tabagismo materno, confirmaram a passagem de metabólitos do tabaco e carcinógenos através da (5).

O câncer entre crianças e adolescentes (de 0 a 19 anos) é considerado raro quando comparado com o câncer em adultos, correspondendo a um intervalo de 1% e 4% de todos os tumores malignos na maioria das populações. Nos países em desenvolvimento, onde a população de crianças chega a 50%, essa proporção do câncer infantil representa de 3% a 10% do total de neoplasias. Já nos países desenvolvidos, essa proporção diminui, chegando a cerca de 1% (14).

No Brasil, corresponde entre 2% e 3% de todos os tumores malignos registrados, podendo-se estimar portanto, a ocorrência de aproximadamente 12.600 novos casos de câncer entre crianças e adolescentes até os 19 anos em 2016. Os óbitos por câncer entre crianças, adolescentes e adultos jovens correspondem à segunda causa de morte nessa faixa etária (1).

O câncer infanto-juvenil possui uma classificação própria, utilizada mundialmente, dividindo-se em 12 grupos com seus respectivos subgrupos: I) leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas; II) linfomas e neoplasias reticuloendoteliais; III) tumores do SNC e miscelânea de neoplasias intracranianas e intraespinhais; IV) tumores do sistema nervoso simpático; V) retinoblastoma; VI) tumores renais; VII) tumores hepáticos; VIII) tumores ósseos malignos; IX) sarcomas de partes moles; X) neoplasias de células germinativas, trofoblásticas e outras gonadais; XI) carcinomas e outras neoplasias malignas epiteliais; XII) outros tumores malignos não especificados (1).

Os tumores do sistema nervoso central (comumente denominados tumores cerebrais) são os tumores sólidos mais comuns na infância (0-14 anos) e a principal causa de mortalidade por câncer nessa faixa etária (3). Entre os mais comuns tipos de cânceres em lactentes e crianças, os tumores cerebrais da infância perdem apenas para malignidades hematológicas, sendo responsáveis por aproximadamente 20 a 25% do total de diagnósticos de tumores pediátricos primários. A sobrevida, após diagnóstico e tratamento em 5 anos, varia de 10% a 90% para vários subtipos histológicos (2).

Embora vários estudos tenham esclarecido a patogênese molecular dos tumores cerebrais nos últimos anos, existe incerteza em relação aos fatores de risco que contribuem para sua etiologia. Os únicos fatores de risco causais bem estabelecidos para tumores cerebrais na infância incluem síndromes genéticas e exposição à radiação ionizante. No entanto, o pico da doença na infância indica fatores de risco perinatais e de vida precoce, como possíveis causas desses tumores cerebrais (3).

Uma série de fatores ambientais têm sido investigados como potenciais fatores de risco, mas a maioria dos achados são inconclusivos (7). Em uma revisão da literatura que examinou os fatores de risco para tumores cerebrais adultos, a maioria dos estudos encontrou pouca relação entre o tabagismo ativo e tumores cerebrais (5). No entanto, alguns estudos ao redor do mundo indicam que crianças filhas de mães fumantes podem ter risco maior de desenvolver tumor cerebral (4).

Os constituintes do tabaco atravessam rapidamente a placenta e são encontrados no sangue do cordão e nos tecidos fetais. Devido à barreira hematoencefálica incompleta, os neurocarcinógenos são mais propensos a causar tumores no cérebro quando a exposição ocorre no útero, ao invés de mais tarde na vida (4,5). Logo, fumar durante a gravidez seria um fator de risco plausível para o câncer infantil, o que demanda que mais estudos prospectivos sejam publicados (6).

Oldereid *et al.* (2018) em revisão sistemática recente, reuniu 14 estudos que exploraram a associação entre tabagismo paterno antes e durante a gestação e tumores cerebrais. Todos os 14 estudos foram inclusos em uma metanálise, que demonstrou haver uma associação

significativa entre tabagismo paterno e tumores cerebrais, concluindo que o tabagismo paterno pode estar associado a um pequeno aumento de tumores cerebrais na infância.

3 METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Revisão sistemática de estudos do tipo Caso-controle, Coorte e Revisão Sistemática da Literatura, sobre exposição pré-natal ao tabaco e sua associação com tumores cerebrais na infância.

3.2. Estratégia para pesquisa

Neste estudo, a busca de artigos nos bancos de dados LILACS, MEDLINE, Pubmed e Scielo, ocorreu através da utilização dos seguintes descritores: “*Gravidez*”, “*Tumores cerebrais*”, “*Tabagismo*”, bem como seus correspondentes em inglês: “*Pregnancy*”, “*Brain tumors*”, “*Smoking*”.

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

3.3.1. Critérios de Inclusão

Artigos completos e publicados entre os anos de 1995 e 2019, em português, inglês e espanhol, que abranjam a exposição pré-natal ao tabaco e sua provável associação com o desenvolvimento de tumores cerebrais na infância, disponíveis para consulta nos bancos de dados supracitados.

3.3.2. Critérios de Exclusão

Artigos repetidos ou que não se adequaram a todos os critérios de inclusão.

3.4. Critérios de sistematização

A estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados seguiu o modelo preconizado por Figueiredo & Tavares-Neto (2001). As variáveis elencadas para a extração de dados dos estudos, a fim de sistematizar os artigos mais adequados para a elaboração da revisão sistemática da literatura, foram:

- Variáveis relacionadas ao estudo: título, autor, ano de publicação, país, tipo de estudo.
- Variáveis relacionadas aos resultados do estudo: população do estudo, idade e sexo da população estudada, idade da população quando foi feito o diagnóstico, tipo histológico dos tumores, fumo passivo ou ativo por parte das genitoras durante a gestação.

A qualidade de informação disponibilizada em cada artigo foi avaliada e classificada de acordo com a classificação proposta abaixo:

- Classe A - 100% das variáveis;
- Classe B - de 86 a 99% das variáveis;
- Classe C - de 71 a 85% das variáveis;

- Classe D - de 51 a 70% das variáveis;
- Classe E - de 50 ou menos das variáveis pesquisadas.

Cada artigo foi analisado por duas observadoras (autora e orientadora) e quando houve discordância, realizou-se reunião para a tomada da decisão final.

3.5. Análise dos dados

Os dados obtidos foram tabulados no *software* Excel, versão 2010, e analisados no ambiente computacional SPSS versão 22, através da análise descritiva.

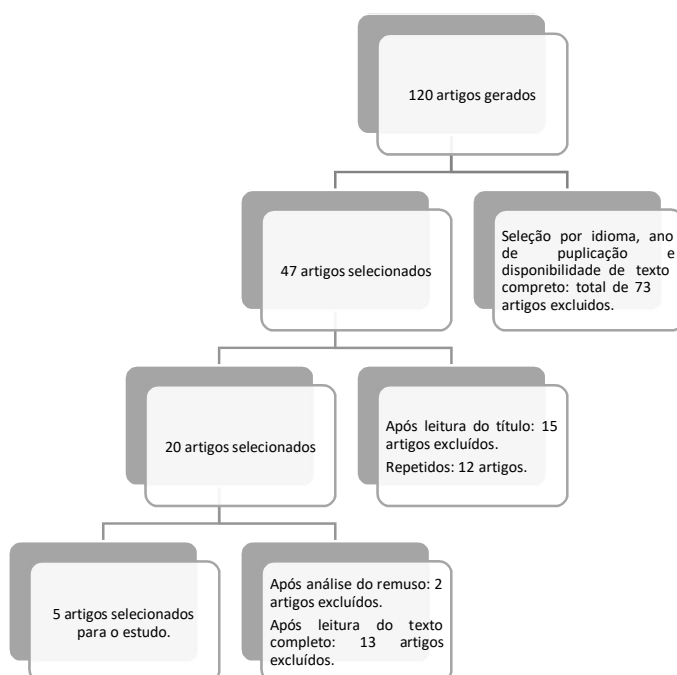
3.6 Seleção dos artigos

Inicialmente foram encontrados 120 documentos após pesquisa utilizando os termos mencionados anteriormente, sendo: 58 artigos no banco de dados PubMed; 61 no MEDLINE; 1 no LILACS; e 0 no Scielo.

Ao limitar a pesquisa em relação ao período pretendido (1995- 2019), idioma (português, inglês e espanhol), bem como disponibilidade do texto completo em meios eletrônicos, foram selecionados 47 artigos potencialmente relevantes para serem analisados pelo título, resumo e texto completo.

Duas análises independentes foram realizadas, de modo que 15 artigos foram excluídos pelo título, 02 foram excluídos pela análise do resumo, 13 foram excluídos após análise do texto completo e 12 eram repetidos. Dessa forma, totalizaram-se 05 artigos selecionados para este estudo, de acordo com o que é visto na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma do estudo



3.7. Aspectos éticos

Como o presente estudo trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura, em que os dados já são conhecidos e públicos, não houve necessidade de aprovação pelo Conselho de Ética em Pesquisa (CEP).

4 RESULTADOS

4.1 Qualidade da descrição dos artigos

Os estudos selecionados foram agrupados de acordo com a classificação proposta por Figueiredo & Tavares-Neto (2001), de tal maneira que 04 encontram-se na categoria A (4,15-17) e 01 na categoria B (18).

Foi estudado um total de 3.609 casos de tumores cerebrais em pacientes entre 0 e 19 anos. Dentre os 5 estudos, 1 foi do tipo coorte e 4 do tipo caso-controle. Todos eles foram multicêntricos, incluindo populações de países da Europa, América do Norte e Oceania. Quanto ao período em que decorreram as pesquisas, duas foram realizadas entre as décadas de 80 e 90, outras duas entre 2003 e 2012, e uma única entre 1983 e 2010. Esses estudos foram publicados entre 1996 e 2017.

4.2 Populações de estudo

No que se refere às populações de estudo, Bailey *et al.* (2017) utilizaram os estudos ESTILLE e ESCALA, ambos com casos diretamente identificados pelo *Registro Nacional Francês de Câncer Infantil*. A definição de caso para eles, foi a de qualquer criança diagnosticada com tumor intracraniano, grupo diagnóstico III, de acordo com a *International Classification of Childhood Cancer Third Edition* (ICCC-3). Os casos elegíveis foram crianças com menos de 15 anos, que residissem na França continental ao momento do diagnóstico, o que gerou 510 casos, após exclusão dos inelegíveis.

The *Australian Study of Childhood Brain Tumors*, foi um estudo nacional de base populacional, caso-controle, conduzido entre 2005 e 2010 para investigar fatores de risco nutricionais, ambientais e genéticos para tumores cerebrais na infância. Foram incluídos dados de todos os 10 Centros de Tratamento Oncológico Pediátrico da Austrália, recrutados assim que os diagnósticos foram realizados nos centros. Milne *et al.* (2013) exploraram os 302 casos elegíveis desse estudo que apresentavam informações disponíveis quanto à exposição ao tabagismo.

Para Filippini *et al.* (2002), os casos potencialmente elegíveis eram aqueles com diagnóstico recente para tumores cerebrais primários. Casos foram obtidos a partir dos registros de câncer de bases populacionais em Manitoba, Valência, Los Angeles, São Francisco, Seattle e Nova Gales do Sul. Já casos em Israel foram apurados a partir dos registros dos Departamentos de Neurocirurgia e em Paris e Milão, registros hospitalares foram

a fonte. A idade limite variou de acordo com o centro, indo desde os 14 aos 19 anos. Após a compilação de dados desses nove centros, foi estabelecida uma amostra com um total de 1.218 pacientes.

Os casos do estudo de Norman *et al.* (1996) foram identificados através de três bases populacionais de registros de tumores, localizadas em Los Angeles, São Francisco e Seattle. Foram considerados elegíveis todos os pacientes com menos de 20 anos, que eram residentes da região abrangida por cada centro e que tinham um tumor primário maligno do cérebro, nervos cranianos ou meninges cranianas, de qualquer tipo histológico, diagnosticados entre 1984 e 1991. Do total de pacientes elegíveis, 540 participaram do estudo. As genitoras responderam a questionários sobre tabagismo passivo e ativo antes e durante a gestação, assim como os genitores.

Diferentemente dos outros estudos já citados, Tettamanti *et al.* (2016) fizeram um estudo um coorte, que incluiu todas as crianças nascidas entre 1983 e 2010 na Suécia e que foram registradas no *Swedish Medical Birth Register* (SMBR) Desde de 1973, informações sobre os cuidados pré-natais, obstétricos e neonatais são ali catalogadas, e a partir de 1983, informações sobre tabagismo materno passaram a ser coletadas durante as visitas pré-natais. O SMBR está conectado ao Registro Nacional de Câncer e ao Registro da Causa de Morte através de números de identidade pessoal únicos, que permitiram a recuperação de dados sobre o diagnóstico de câncer e a data da morte dos pacientes.

As crianças incluídas no estudo foram acompanhadas desde o nascimento até o primeiro dos seguintes eventos: diagnóstico de tumor cerebral, outro diagnóstico de câncer, morte, emigração, 15º aniversário ou final de acompanhamento (31 de dezembro de 2010). Foi possível identificar assim, 1.039 casos de tumores cerebrais dentro dos critérios de elegibilidade determinados por esse estudo.

4.3 Tabagismo materno

Em relação à obtenção de informações sobre o fumo passivo ou ativo por parte das genitoras durante a gestação, Bailey *et al.* (2017), Filippini *et al.* (2002), e Norman *et al.* (1996) recolheram esses dados através de entrevistas pessoais e/ou telefônicas. Em casos positivos, foi procurado saber o consumo médio diário de cigarros e se havia fumo ativo por parte dos genitores (pais). Quando possível, os pais também foram entrevistados e questionados quanto ao número de cigarros e sua proximidade com a genitora. Milne *et al.* (2013) enviou questionários com perguntas que se assemelhavam as utilizadas nas entrevistas dos outros estudos. Por fim, Tettamanti *et al.* (2016) fez uso das informações coletadas pelo SMBR.

Nos citados estudos, foi demonstrado que o tabagismo materno durante a gravidez tem pouco ou quase nenhum efeito sobre o risco de tumores cerebrais na infância (tabelas 4 e 5). Tettamanti *et al.* (2016): (RR = 1,14, IC95% 0,91-1,42) e Bailey *et al.* (2017): (OR 1,07; 95% IC 0,84, 1,35), apesar de haverem obtido em análises brutas um maior risco de tumores

cerebrais na infância, não observaram significância em análise estatística mais detalhada (**Tabela 4 e Tabela 5**).

Tabela 3 - Associação entre o tabagismo materno durante a gestação e o risco de tumores cerebrais na infância em estudos caso-controle.

Artigo	Tipo de exposição	Ca/Co*	OR**	95% IC***
BAILEY et al., 2017	Sim	106/615	1,07	(0,84-1,35)
	Não	404/2486		
MILNE et al., 2013	Sim	51/157	0,89	(0,61-1,31)
	Não	249/780		
FILIPPINI et al., 2002	Tabagismo materno durante a gestação	Sim	0,9	(0,8-1,1)
		Não		
NORMAN et al., 1996	Sim	92/152	0,98	(0,72-1,3)
	Não	241/387		

Fonte: Dados da pesquisa. Abreviaturas: *Ca/Co: Casos/Controles; **OR: Odds Ratio (Razão de Chances); ***IC: Intervalo de Confiança

Tabela 4 – Risco relativo para TCI associado com tabagismo materno durante gestação.

Genitoras	Casos de TCI*	Risco Relativo Bruto**	95% IC***
Não fumantes	805	1	
1-9 cigarros/dia	147	1,12	(0.94-1.33)
10+ cigarros/dia	87	1,14	(0.91-1.42)

Fonte: Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: Results from a Swedish cohort study (TETTAMANTI et al., 2016). Abreviaturas: *TCI: Tumores Cerebrais da Infância; **RRB: Risco Relativo Bruto; ***IC: Intervalo de Confiança.

4.4 Tabagismo paterno

Quanto à exposição ao tabagismo paterno durante o ano que precedeu o parto, Bailey *et al.* (2017) encontraram evidências de uma fraca associação entre tal exposição e a prevalência de TCI (**Tabela 6**). A Razão de Chances (RC) para TCI com relação a qualquer quantidade de cigarros fumados pelo genitor neste período de tempo, foi de 1,25 (IC 95%, 1,03 - 1,52), e entre aqueles que fumaram mais de 15 cigarros por dia, foi de 1,44 (IC 95% 1,13 - 1,84). A associação pareceu variar com a idade da criança ao diagnóstico. Quando as análises foram estratificadas em quatro grupos etários, as RC foram elevadas em crianças menores de 2 anos (RC 1,76; IC95% 1,11 - 2,78) e entre 2 e 4 anos (RC 1,40, IC 95% 1,97 - 2,01).

O risco global para TCI não foi significativamente associado ao tabagismo paterno nas análises conduzidas por Milne *et al.* (2013), Filippini *et al.* (2002), e Norman *et al.* (1996) (**Tabela 6**). Já Tettamanti *et al.* (2016) não incluíram em seu trabalho dados sobre o tabagismo paterno durante a gestação dos casos estudados em seu coorte.

Tabela 5 - Associação entre o tabagismo paterno durante a gestação e o risco de tumores cerebrais na infância.

Artigo	Tipo de exposição	Ca/Co	OR	95% IC
BAILEY et al., 2017	Sim	243/1360	1,25	(1,03-1,52)
	Não	249/1680		
MILNE et al., 2013	Sim	71/202	1,04	(0,74-1,46)
	Não	728/1317		
FILIPPINI et al., 2002	Tabagismo paterno durante a gestação e/ou no ano que antecedeu o parto.			
	Não	171/588	1,2	(0,90-1,5)
NORMAN et al., 1996	Sim	487/901	1,0	(0,9-1,1)
	Não	241/387		

Fonte: Dados da pesquisa. Abreviaturas: *Ca/Co: Casos/Controles; **OR: Odds Ratio (Razão de Chances); ***IC: Intervalo de Confiança

4.5 Estratificação por grupo etário ao diagnóstico

Bailey *et al.* (2017) observaram que a associação entre o tabagismo paterno e o risco para TCI pareceu variar de acordo com a idade das crianças no momento do diagnóstico, RC: 1.52 (95% IC 1.14 - 2.02) entre crianças dos 0-4 anos e 1.06 (95% CI 0.81 - 1.38) entre os 5-14 anos. Quando a análise foi estratificada em 4 grupos etários, a RC aumentou para as crianças abaixo dos 2 anos, (RC 1.76, 95% CI 1.11, 2.78) e entre os 2-4 anos (RC 1.40, 95% CI 1.97, 2.01), o que não se viu em crianças mais velhas.

Em consonância com esse achados, Filippini *et al.* (2002), observaram que para crianças diagnosticadas com TCI aos 0-1 anos de idade, houve aumento do risco relacionado à exposição pelo tabagismo paterno (OR 1.7; IC 95% 1.0 -2.9). Crianças com tumores cerebrais diagnosticadas até os dois anos de idade também apresentaram RC elevada com relação ao tabagismo materno, de acordo com Milne *et al.*, (2013).

Tettamanti *et al.* (2016) obteve resultados positivos quando restringiu a análise à crianças entre 5-9 de idade, observando um aumento em 50% do risco para TCI entre as crianças do sexo masculino cujas mães fumaram mais de 10 cigarros por dia durante a gestação (RR= 1,50, 95% IC 0,96 – 2,34), sem achar associação semelhante para o sexo

feminino. Por fim, Norman *et al.*, (1996) ao estratificar pela idade no momento do diagnóstico, não encontraram associação consistente em nenhum dos grupos etários.

4.6 Estratificação por grupos histológicos

Nenhuma associação foi encontrada por Bailey *et al.* (2017) entre o tabagismo materno durante a gravidez e algum dos tipos histológicos descritos pelo ICC – 3. Já a RC para o tabagismo paterno e astrocitomas foi de 1,86 (IC 95% 1,26 – 2,74), permanecendo elevado entre os fumantes de menos 10 cigarros ao dia. Entre os pais que relataram um consumo superior a 15 cigarros ao dia, também foi visto um aumento do risco para ependimomas e tumores embrionários.

Tettamanti *et al.* (2016) encontraram um aumento em 47% do risco para astrocitomas entre crianças do sexo masculino, cujas mães fumavam mais de 15 cigarros/dia, no entanto, sem demonstrar significância estatística (RR = 1,47 IC 0,93 – 2,32). Quando a amostra foi estratificada por faixa etária, o elevado consumo materno de cigarros durante a gravidez foi associado com um aumento em 90% do risco para astrocitoma em crianças entre 5-9 anos de idade (RR = 1,90, IC 95% 1,15 – 3,13). Esse mesmo grupo, quando submetido a nova estratificação por sexo, demonstrou um risco ainda maior (RR = 2,0 IC 95% 1,02 – 3,91) para astrocitomas entre as do sexo masculino.

Ao estratificar os dados por tipo histológico do tumor, Milne *et al.*, (2013), Filippini *et al.* (2002) e Norman *et al.*, (1996) não encontraram associações consistentes entre o tabagismo e qualquer tipo de tumor diagnosticado.

5 DISCUSSÃO

Analisando-se estudos prévios a respeito da associação entre tabagismo materno ativo ou passivo durante a gestação e ocorrência de TCI, a maioria não encontrou associação significativa (6,16,19). Metanálises publicadas em 2002 e 2014 (2,20) reportaram também haver pouca ou nenhuma associação entre tabagismo materno durante a gestação e a ocorrência de tumores cerebrais na infância.

No entanto, quando estratificados por idade da criança ao momento do diagnóstico, Milne *et al.*, (2013) encontraram uma indicação de que o tabagismo materno antes ou durante a gravidez estava associado a um risco maior de TCI em crianças com menos de 24 meses de idade.

Segundo Tettamanti *et al.* (2016), o tabagismo materno durante a gestação foi associado a um aumento do risco de tumor cerebral e Astrocitoma apenas entre crianças de 5 a 9 anos de idade: esse aumento poderia ser determinado pelo tabagismo materno durante a gestação em combinação com o tabagismo materno durante os primeiros anos de vida da criança, uma vez que essas duas exposições podem estar correlacionadas. Outra explicação

para esse achado é que os TCI induzidos pelo tabagismo durante a gestação poderiam ter um longo tempo de indução, ou seja, o tempo entre a exposição e o início da doença seria maior, e por essa razão poderiam ser diagnosticados apenas mais tarde na vida.

O tabagismo paterno durante o período gestacional e/ou prévio à gravidez foi associado a um aumento do risco para TCI em apenas um dos estudos analisados nesse trabalho (15). Tal achado é suportado por duas metanálises previamente citadas (2,21). A mais recente delas reportou uma RC de 1.1 (IC 95% 1,0 – 1,2) para o tabagismo paterno durante a gestação. Em recente revisão sistemática e metanálise, Oldereid *et al.* (2018) também mostrou um pequeno, porém significante aumento do risco para tumores cerebrais em crianças cujos pais fumaram.

Bailey *et al.* (2017) observaram ainda que a associação entre o tabagismo paterno e o risco para TCI pareceu variar de acordo com a idade das crianças no momento do diagnóstico. O risco aparentemente aumentou no grupo de crianças entre 0 e 4 anos, sendo mais expressivo entre aquelas que tiveram seu diagnóstico nos primeiros dois anos de vida. Em consonância com esse achados, em um dos estudos analisados (18) observou que para crianças diagnosticadas com TCI entre 0-1 ano de idade houve aumento do risco relacionado ao tabagismo paterno (OR 1.7; IC 95% 1.0 -2.9).

Os achados indicam um papel maior do tabagismo paterno na incidência de TCI, o que pode apontar para algo além da exposição materna, uma vez que é improvável que a exposição da mãe e, portanto, do feto ao fumo passivo seja mais relevante do que o próprio fumo materno.

A explicação para esses achados pode ainda guardar relação com as evidências demonstradas em estudos laboratoriais que descreveram a fumaça do cigarro como um mutagênico de células germinativas (22) e o fumo como indutor de alterações epigenéticas do esperma humano (23), trazendo plausibilidade à ideia de que o risco seria mais evidente entre as crianças mais novas. Com relação ao maior risco de desenvolvimento de Astrocitoma em crianças do sexo masculino, não encontramos estudos na literatura que possam explicar a razão para tal fato.

É interessante ressaltar que a maioria dos estudos utilizados foram estudos de caso-controle, que avaliaram a exposição retrospectivamente, levantando questão do *viés de memória*. Esse permite uma influência em ambas as direções. As mães de casos podem relatar em excesso seu hábito de fumar durante a gravidez, porque consideram o tabagismo um fator de risco relevante a ser relatado, ou de forma contrária, podem subnotificá-lo, porque não querem ser acusadas de terem feito mal aos seus filhos (24,25). Além disso, lembrar-se de eventos que ocorreram durante o intervalo entre a gestação e a entrevista pode ser uma fonte potencial de *viés* em estudos retrospectivos. Nesse tipo de estudo, pode ser difícil para os pais relembrares corretamente sua situação de tabagismo 10 ou mesmo 20 anos antes

da entrevista do estudo, levando a uma classificação indiferenciada do *status* de exposição, que resultaria em uma subestimação do efeito do tabagismo durante a gravidez sobre o risco de TCI (19,20).

Por fim, como sugerido por Tettamanti *et al.* (2016), o fato de as taxas de tabagismo terem diminuído substancialmente durante os últimos 10 anos pode ter atenuado o efeito geral do tabagismo durante a gestação como risco para TCI, repercutindo assim nos resultados gerados pelas pesquisas realizadas na última década.

6 CONCLUSÃO

Observaram-se escassos estudos na literatura sobre o tema, havendo uma diversidade de metodologias que dificultaram a sua análise em grupo.

Encontrou-se fraca associação entre tabagismo materno durante a gestação e tumores cerebrais na infância. Tal associação se viu aumentada quando maior foi o número de cigarros consumidos por dia e quando menor foi a faixa etária das crianças no momento do diagnóstico. Encontrou-se ainda, uma maior associação entre o tabagismo paterno durante a gestação e TCI. Ao se estratificar por grupos etários, a influência do tabagismo paterno no risco para TCI mostrou-se ainda maior entre as crianças mais jovens (0 – 4 anos de vida).

Com relação ao tipo histológico do tumor, foi encontrada uma associação entre consumo materno de mais de 15 cigarros ao dia e aumento em 47% do risco de desenvolver Astrocitoma, risco que aumentava para 90% na faixa etária dos 5 aos 9 anos de idade.

Com o tabagismo paterno, observou-se um aumento do risco de desenvolver Astrocitoma quando o consumo era menor do que 10 cigarros ao dia, sendo que o consumo de mais de 15 cigarros, associou-se ao risco aumentado de desenvolver outros tumores, como Ependimomas e Tumores Embrionários, principalmente em crianças mais novas, na faixa de 0 a 4 anos de idade.

O fato de que houve um maior risco de desenvolvimento de TCI através do tabagismo paterno, em detrimento do materno: em menor faixa etária do diagnóstico; em associação com 3 tipos histológicos de TCI com menor quantidade de cigarros consumidos ao dia, pode apontar para a possibilidade do tabagismo atuar não apenas expondo o feto ao tabagismo passivo, mas também como indutor de alterações epigenéticas do esperma humano.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde B. Incidência , Mortalidade E Morbidade Hospitalar Por Câncer Em Crianças , Adolescentes E Adultos Jovens No Brasil: 2016. 1-412 p.
2. Huang Y, Huang J, Lan H, Zhao G, Huang C. A meta-analysis of parental smoking and

- the risk of childhood brain tumors. *PLoS One*. 2014;9(7).
3. Georgakis MK, Dessypris N, Papadakis V, Tragiannidis A, Bouka E, Hatzipantelis E, et al. Perinatal and early life risk factors for childhood brain tumors: Is instrument-assisted delivery associated with higher risk? *Cancer Epidemiol*. 2019;59(January):178-84.
 4. Milne E, Greenop KR, Scott RJ, Ashton LJ, Cohn RJ, De Klerk NH, et al. Parental smoking and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer*. 2013;133(1):253-9.
 5. Norman MA, Holly EA, Preston-Martin S. Childhood brain tumors and exposure to tobacco smoke. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]*. 1996;5(2):85-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8850267>
 6. Heck JE, Contreras ZA, Park AS, Davidson TB, Cockburn M, Ritz B. Smoking in pregnancy and risk of cancer among young children: A population-based study. *Int J Cancer*. 2016;139(3):613-6.
 7. INCA - Instituto Nacional do Câncer -. Notas técnicas para o controle do tabagismo. 2017. 1-40 p.
 8. Cahn WZ, Drope J, Hamill S, Islami F, Liber A, Nargis N, et al. The Tobacco Atlas, Sixth edition jeffrey drope and neil w. schluger, editors. 2018. 21-22, 25-26 p.
 9. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER package. Geneva; 2008.
 10. Wünsch Filho V, Mirra AP, López RVM, Antunes LF. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(2):175-87.
 11. Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: A retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011;377(9760):139-46.
 12. Crainer S. *Trust Us*. London Bus Sch Rev. 2015;26(2):12-3.
 13. José BP de S, Corrêa R de A, Malta DC, Passos VM de A, França EB, Teixeira RA, et al. Mortalidade e incapacidade por doenças relacionadas à exposição ao tabaco no Brasil, 1990 a 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(suppl 1):75-89.
 14. *Cancer Facts & Figures*. American Cancer Society. 2014.
 15. Bailey HD, Lacour B, Guerrini-Rousseau L, Bertozzi AI, Leblond P, Faure-Contier C, et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption and the risk of childhood brain tumours: the ESTELLE and ESCALE studies (SFCE, France). *Cancer Causes Control*. 2017;28(7):719-32.
 16. Norman MA, Holly EA, Ahn DK, Preston-Martin S, Mueller BA, Bracci PM. Prenatal exposure to tobacco smoke and childhood brain tumors: results from the United States West Coast childhood brain tumor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]*. 1996;5(2):127-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8850274>
 17. G. T, R. L, T. M, J. S, M. F. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: Results from a Swedish cohort study. *Cancer Epidemiol [Internet]*. 2016;40:67-72. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608852971%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.11.009%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=1877783X&id=doi:10.1016%2Fj.canep.2015.11.009&atitle=Maternal+smoking+during>
 18. Filippini G, Maisonneuve P, McCredie M, Peris-Bonet R, Modan B, Preston-Martin S, et al. Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco

- smoke: The search international case-control study. *Int J Cancer*. 2002;100(2):206-13.
19. Vienneau D, Infanger D, Feychting M, Schüz J, Schmidt LS, Poulsen AH, et al. A multinational case-control study on childhood brain tumours, anthropogenic factors, birth characteristics and prenatal exposures: A validation of interview data. *Cancer Epidemiol [Internet]*. 2016;40:52-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.11.006>
 20. Huncharek M, Kupelnick B, Klassen H. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. *J Neurooncol [Internet]*. 2002;57(1):51-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12125967>
 21. Boffetta P, Trédaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2000;108(1):73-82.
 22. DeMarini DM. Declaring the existence of human germ-cell mutagens. *Environ Mol Mutagen [Internet]*. 2012 Apr;53(3):166-72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/em.21685>
 23. Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC, Gant TW, Marczylo TH. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: A potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics*. 2012;7(5):432-9.
 24. Almeida CPB de, Goulart BNG de. How to avoid bias in systematic reviews of observational studies. *Rev CEFAC [Internet]*. 2017;19(4):551-5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462017000400551&lng=en&tlng=en
 25. Sousa MR De. Como interpretar um artigo científico? How to read a scientific article? 2016;1-8.