



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Exposição Passiva ao Fumo Ambiental do Tabaco como Factor de Risco para a Otite Média em Crianças**

Andreia Sofia Carvalho Basílio

---

**MAIO'2018**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Exposição Passiva ao Fumo Ambiental do Tabaco como Factor de Risco para a Otite Média em Crianças**

Andreia Sofia Carvalho Basílio

**Orientado por:**

Dr. Marco Alveirinho Simão

---

**MAIO'2018**

## Resumo

A exposição passiva das crianças ao fumo ambiental do tabaco (FAT) é um factor de risco independente, modificável e que contribui directamente para a otite média (OM). Nos primeiros anos de vida existe maior susceptibilidade para o desenvolvimento de OM, havendo também maior vulnerabilidade ao FAT.

As crianças portuguesas encontram-se entre os jovens europeus mais expostos ao FAT, principalmente em casa.

Vários compostos presentes no FAT provocam alterações estruturais nas barreiras físicas do tracto respiratório, assim como alterações imunológicas, predispondo ao desenvolvimento de infecções, como a OM.

De acordo com a evidência disponível, são os pais e familiares a principal fonte de exposição para a criança, predominantemente no carro e em casa. Vários estudos concluem que o tabagismo materno constitui o factor de risco mais importante para o surgimento de OM nas crianças com maior tendência para a cronicidade e, conseqüentemente, com necessidade de tratamento cirúrgico. Verifica-se ainda que, a OM tende a recorrer mesmo após a realização de timpanostomia.

Assim sendo, a OM, e a morbilidade a ela inerente, enquanto secundárias à exposição ao FAT, constituem um problema major de saúde pública que acarreta um grande impacto social, económico e familiar. Este facto alerta para a necessidade de implementação de medidas anti-tabaco efectivas que permitam criar ambientes livres de tabaco, mitigando a acção nefasta do FAT na saúde das crianças.

Os pediatras, os médicos de medicina geral e familiar e outros profissionais de saúde, encontram-se numa posição privilegiada para sensibilizar e proporcionar assistência aos pacientes e às suas famílias na educação, prevenção, redução e cessação do tabagismo.

O objectivo principal desta revisão bibliográfica consiste em rever a evidência disponível referente à associação entre a exposição passiva das crianças ao FAT e o desenvolvimento de OM.

**Palavras chave:** Crianças, Otite média, Exposição ao fumo ambiental do tabaco; Tabagismo passivo

O trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

## **Abstract**

The passive exposure of children to environmental tobacco smoke (ETS) is an independent and modifiable risk factor, directly associated to otitis media (OM). During the first years of life there is a higher susceptibility to the development of OM, as well as a greater vulnerability to passive smoking exposure.

Portuguese children are among the young Europeans more exposed to ETS, especially at home.

Many components of tobacco smoke produce immunological and structural changes in the physical barriers of the respiratory tract, which inevitably is inclined to develop infections, such as OM.

Based on available evidence, parents and family are the main source of exposure, especially in cars and at home. Many studies establish maternal smoking as the main risk factor for OM in children, leading to chronicity, and therefore to surgical treatment. There is also evidence of recurrent OM even after tympanostomy.

OM and its morbidity, while secondary to ETS exposure, represents a major public health concern, with not only a social and economic impact but also an impact on families. This fact raises awareness for the need of implementation of effective anti-tobacco measures that will allow to create smoke free environments, mitigating the harmful effects of ETS on children's health.

Pediatricians, general practitioners and other health care professionals are found to be in a privileged position to sensitize and to assist patients and their families with education, in prevention, and in the cessation of smoking.

The aim of this paper is to present a review of the literature published about the relationship between children's passive ETS exposure and the development of OM.

**Key words:** Children, Otitis Media, Environmental tobacco smoke exposure; Passive smoking

# Índice

Siglas .....	6
Índice de Figuras .....	7
Índice de Tabelas .....	7
Introdução.....	8
As crianças e o tabagismo passivo em Portugal.....	11
Etiologia e epidemiologia da Otite Média (OM).....	13
Factores de Risco.....	16
Exposição passiva ao Fumo Ambiental do Tabaco (FAT) como factor de risco para OM .....	18
Exposição ao FAT e infecções – Patogénese .....	22
Marcadores da exposição ao FAT .....	25
Ambientes livres de FAT.....	26
Conclusão .....	28
Agradecimentos.....	30
Referências .....	31

## **Siglas**

FAT -	Fumo Ambiental do Tabaco
OM -	Otite Média
OMA -	Otite Média Aguda
OMS -	Otite Média Serosa
TE -	Trompa de Eustáquio
ORL -	Otorrinolaringologia
TP -	Tabagismo Passivo
TM -	Tabagismo Materno
TPA -	Tabagismo parental
UMA -	Unidades Maço Ano
TRS -	Tracto respiratório superior
SOE -	Socioeconómico
3m -	3 meses

## **Índice de Figuras**

Figura 1: Factores de Risco para Otite Média (OM).....	16
--	----

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1: Patogénese possível das infecções associadas à exposição ao FAT .....	22
---	----

## **Introdução**

O tabaco constitui um importante problema de saúde pública, representando um dos principais factores de risco contribuintes para a carga global de doenças. Os custos excessivos em saúde e associados a perda de produtividade, realçam o seu elevado impacto financeiro para o indivíduo, a economia e sociedade.<sup>[1, 2]</sup>

Globalmente, mais de 1 milhão de pessoas fumam tabaco. Em Portugal, em 2015, cerca de 19.9% da população era fumadora.

Este hábito é uma das causas preveníveis de morte e, contribui para que a população não fumadora esteja vulnerável ao tabagismo passivo (TP).<sup>[1]</sup>

Em 2004, em todo o mundo, 40% das crianças e um terço da população adulta estavam regularmente expostos ao fumo ambiental do tabaco (FAT). Estima-se que todos os anos morrem, prematuramente, mais de 600 mil não fumadores devido à exposição ao FAT, sendo 28% desses, crianças. A carga da doença provocada pelo TP alcança os 10.9 milhões de Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (AVAI's), dos quais 61% são em crianças.<sup>[3,4]</sup> Deste modo, verifica-se que esta forma de exposição contribui significativamente para a morbilidade e mortalidade neste grupo etário.

Nos Estados Unidos, cerca de metade das crianças com idades entre os 3 e os 11 anos são expostas ao FAT regularmente, constituindo o grupo etário com maior taxa de exposição.<sup>[5, 6]</sup>

Os indivíduos não fumadores podem ser expostos ao tabaco através da exposição em segunda ou terceira mão. O fumo em segunda mão, fumo passivo ou FAT diz respeito ao fumo proveniente da ponta do cigarro acesa, assim como do fumo exalado pelo fumador, contendo uma concentração superior de alguns compostos nocivos em comparação ao fumo inalado pelo fumador.<sup>[7, 8]</sup> Nesta forma de exposição existe uma mistura dinâmica de mais de 7 mil químicos, sendo mais de 250 destes considerados carcinogénicos ou tóxicos.<sup>[9]</sup>

A exposição em terceira mão corresponde à matéria residual do fumo do tabaco que fica nas superfícies, no pó, na roupa, na pele e no cabelo, podendo ser absorvida através da pele, da ingestão, e por inalação. Para além dos compostos presentes no FAT, formam-se outros, biologicamente activos, a partir de reacções químicas entre as partículas do FAT

e os elementos atmosféricos.<sup>[10, 11]</sup> As crianças apresentam um risco superior de acumulação destas partículas nocivas, visto que a poeira ambiental (contendo as referidas partículas) se encontra em maior concentração e mais próxima do nível do chão (paredes, carpetes, pisos...), onde as crianças passam grande parte do seu tempo.<sup>[12, 13]</sup>

As crianças podem ser expostos ao tabaco de diversas formas, seja no período pré-natal (mãe fumadora ou sujeita à exposição ao FAT) ou na infância e adolescência (enquanto fumador activo ou através do tabagismo passivo).<sup>[14]</sup>

O risco de exposição depende da susceptibilidade individual, do tempo de exposição, da frequência da mesma, da concentração dos químicos no FAT (dependente do número de fumadores presentes), da proximidade entre fumadores e não fumadores e das dimensões e ventilação do espaço <sup>[15, 16]</sup>

Várias descobertas permitiram estabelecer uma ligação entre fumar tabaco e consequências adversas para a saúde, factos que se tornaram mundialmente conhecidos em 1964 com a publicação *Smoking and Health: "Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service."*, esclarecendo que não existe um nível seguro de exposição ao FAT.<sup>[17]</sup> De acordo com Repace e outros (1982), não existe um limiar para a exposição ao FAT, abaixo do qual os níveis de risco sejam aceitáveis face aos tóxicos e carcinogéneos presentes no ar. Desta forma, o FAT não pode ser adequadamente controlado por ventilação ou separação espacial dos fumadores e não fumadores. Tais medidas podem até contribuir para disseminar as partículas pelas infra-estruturas.<sup>[8, 18, 19]</sup>

A exposição ao FAT é responsável por mortalidade e morbidade elevadas na União Europeia.<sup>[20]</sup>

Existe evidência, robusta e consensual de que a exposição ao FAT é prejudicial para a saúde do ser humano, nomeadamente na infância.<sup>[3, 6, 8, 15, 21, 22]</sup> A maioria dos efeitos prejudiciais desta exposição revela uma relação linear dose-resposta, em que existe um aumento regular do risco em função do aumento da exposição.<sup>[20]</sup>

A associação entre o TP e o desenvolvimento de otite média (OM) na criança pode ser encontrada numa ampla e conclusiva bibliografia de estudos epidemiológicos. <sup>[8, 14, 22-27]</sup>

O TP constitui a principal causa prevenível de OM em crianças e, conseqüentemente, das principais causas de prescrição antibiótica.<sup>[28-30]</sup>

A OM é uma condição prevalente na infância e, representa um problema major de saúde pública e da criança, relacionado com morbilidade e custos económicos (directos e indirectos) importantes. O reconhecimento e controle dos vários factores de risco têm um papel vital para a prevenção e tratamento adequado desta patologia.<sup>[31]</sup>

Muitos fumadores ainda desconhecem ou prestam pouca atenção às consequências do uso do tabaco para si, para as suas famílias e para os que os rodeiam. Outros, apesar de conscientes dessas consequências, têm dificuldade em deixar de fumar, secundária à natureza aditiva da nicotina.

De acordo com Cuthbertson and Britton (2010), não sermos capazes de proteger as crianças da exposição ao FAT representa uma potencial calamidade para a sua saúde futura <sup>[22]</sup> Segundo os mesmos, as crianças têm o direito de crescer num ambiente saudável e seguro, tendo o governo e os pais a obrigação moral de o providenciar. Não obstante, os estudos mostram que ainda existe uma elevada prevalência de crianças expostas ao FAT.

Esta revisão bibliográfica tem como objectivo rever a evidência disponível referente à associação entre a exposição passiva das crianças ao FAT e o desenvolvimento de OM. Nesta, é abordada a etiologia, epidemiologia da OM e os seus factores de risco, em particular o FAT; a exposição ao FAT pelas crianças portuguesas; a vulnerabilidade das crianças a este factor de risco; os locais onde estas são frequentemente expostas; a possível patogénese; os marcadores da exposição ao FAT; e por fim, a importância e as medidas a adoptar para diminuir a referida patologia enquanto consequência do TP.

## **As crianças e o tabagismo passivo em Portugal**

Precioso e outros (2005), através de um questionário realizado a 1141 alunos entre os 12 e os 16 anos, aferiram que 38% dos alunos estavam diária ou ocasionalmente expostos ao FAT, secundário ao fumo originado pelos familiares próximos.<sup>[32,33]</sup> Noutro estudo, numa amostra de 237 casais, os resultados indicam que mais de metade dos pais fumam na presença dos filhos, sendo que 8.7% das mães e 21.3% dos pais fumam diária ou ocasionalmente no domicílio, e em 4.6% dos domicílios ambos os progenitores fumam. É possível concluir que 23.4% das crianças deste estudo estão diária ou ocasionalmente expostas ao fumo passivo no domicílio.<sup>[34]</sup> Segundo outro estudo, a prevalência do consumo de tabaco pelos pais, relatada pelas crianças é elevada.<sup>[35]</sup>

De acordo com o estudo Eurobarómetro(2006), 41% dos portugueses (que responderam ao inquérito) fumam no interior do carro, expondo terceiros, e 13% fazem-no na presença de crianças.<sup>[36]</sup>

O estudo DEMOCOPHES (*Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human biomonitoring on European Scale*) avaliou a distribuição de determinados biomarcadores (como a cotinina), analisados no cabelo e na urina, numa amostra de 120 mães (<45anos) e 120 crianças (6-11anos) dos 17 países europeus participantes. Os seus resultados demonstraram que as crianças mais novas (6-8 anos) estão sujeitas a níveis de exposição superiores comparativamente às crianças mais velhas (9-11anos). Constatou-se que o nível dos biomarcadores detectados nas crianças apresenta uma forte correlação com os presentes nas mães, sugerindo uma exposição comum aos determinados *stressores* ambientais.

A cotinina é um metabolito da nicotina, formado após a entrada desta no corpo humano. É um biomarcador confiável da exposição ao FAT e pode ser detectada até vários dias após a inalação. O presente estudo veio confirmar que os níveis de cotinina presentes nas crianças, reflectem os hábitos tabágicos dos adultos que com elas convivem. As crianças expostas diariamente ao FAT registam valores 5 vezes superiores aos das crianças que nunca foram expostas. Portugal é um dos países cujos níveis de cotinina na urina das crianças se encontram acima da média dos valores do estudo. Assim, podemos inferir que as crianças portuguesas se encontram entre os jovens europeus mais expostos ao FAT.<sup>[37]</sup>

De acordo com o estudo INAsma(2013), 26.6% da população portuguesa e 36.7% das crianças portuguesas estão expostas ao FAT no domicílio.<sup>[38]</sup>

Um estudo, realizado em 2014 no âmbito de uma dissertação de mestrado em medicina, teve como principal objectivo caracterizar a exposição de crianças ao FAT no distrito de Lisboa, numa amostra de 949 crianças (8-13 anos). Neste, constatou-se que 46% dos pais e 38% das mães fumavam, dos quais 28% e 25% fumavam em casa, respectivamente. A exposição das crianças ao FAT foi de 49.6% no domicílio e 35.1% no carro. Deste modo, é possível concluir que uma proporção significativa de crianças se encontra exposta ao FAT, existindo uma relação significativa entre a referida exposição e ser filho de progenitores fumadores.<sup>[39]</sup>

## **Etiologia e epidemiologia da Otite Média (OM)**

O termo OM significa a existência de inflamação da mucosa do ouvido médio. Divide-se em dois outros: infecção aguda (OMsupurativa ou aguda) e inflamação acompanhada de efusão (não supurativa, secretória ou OM com efusão). Ambas se encontram interligadas, uma vez que após uma infecção aguda geralmente surge inflamação residual com efusão, que por sua vez, predispõe a infecções recorrentes. O pico de incidência e prevalência desta patologia é entre os 6 e os 18 meses.<sup>[43]</sup> O seu diagnóstico é baseado na clínica e na otoscopia. A OM crónica supurativa refere-se à infecção persistente e consequente perfuração da membrana timpânica.<sup>[44]</sup>

A OM é uma das doenças mais frequentes nas crianças, podendo estar associada a morbilidade significativa. Esta patologia contribui para um grande número de consultas médicas e é uma causa frequente de prescrição antibiótica, aumentando as taxas de utilização de antibióticos (AB) e favorecendo o surgimento de resistências.<sup>[30, 40-42]</sup> Muitas vezes é a causa de realização de cirurgias (miringotomia com inserção de tubos transtimpânicos e adenoidectomia) em crianças. Deste modo se constata o seu importante impacto social, económico (custos directos e indirectos de tratamento, tempo despendido e absentismo escolar e laboral) e familiar.<sup>[40]</sup>

A otite média aguda (OMA) acompanha-se de sinais ou sintomas não específicos de instalação recente nomeadamente, otalgia, otorreia, febre, irritabilidade, vómitos, diarreia ou recusa alimentar.<sup>[30]</sup> Existe inflamação e líquido no ouvido médio com protrusão da membrana timpânica (MT). A OMA recorrente corresponde a 3 ou mais episódios em 6 meses ou 4 ou mais episódios no último ano.<sup>[42, 43, 45, 46]</sup> Esta afecta 10 a 20% das crianças com 12 meses.<sup>[29]</sup>

Na criança, a OMA é uma das principais causas de infecção bacteriana, sendo que nos três primeiros anos de vida, 80 a 90% têm pelo menos um episódio, e um terço tem dois ou mais episódios.<sup>[27, 47]</sup> Os agentes etiológicos mais frequentes incluem o *S.pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.<sup>[48]</sup> Frequentemente, esta patologia pode ser causada por vírus, principalmente o vírus sincicial respiratório, coronavírus, parainfluenza, influenza e adenovírus.<sup>[49]</sup>

Diversas meta-análises sugerem que a cura da OMA, na sua maioria, ocorre sem necessidade de AB, sendo que os benefícios destes são modestos (sem efeito na taxa de

recorrência ou nas complicações), podendo a sua utilização associar-se ao aumento de efeitos adversos (reações alérgicas, efeitos gastrointestinais, resistência bacteriana e alteração da flora nasofaríngea).<sup>[40, 42, 48, 51-54]</sup>

Estima-se que sem tratamento, em 80% das crianças com OMA, o alívio da dor e da febre ocorra entre 2 a 3 dias, sendo que em cerca de 70% há remissão completa do quadro em 1 a 2 semanas.<sup>[55]</sup>

De acordo com a norma de orientação clínica - Diagnóstico e Tratamento da Otite Média Aguda na Idade Pediátrica, a atitude de observação, sem prescrição de AB imediata, pode ser adoptada perante crianças com idade igual ou superior a 6 meses e, sem quadro clínico grave (ausência de persistência de sintomas na reavaliação às 48/72h ou agravamento dos mesmos, otorreia, otite recorrente, otite bilateral e idade igual ou inferior a 2 anos).<sup>[42]</sup>

Parece haver maior benefício dos AB em crianças com menos de 2 anos e OMA bilateral ou em crianças com otorreia, assim como para o tratamento de episódios de OMA no contexto de OM recorrente.<sup>[42, 56, 57]</sup>

A otite média serosa (OMS) corresponde à inflamação da mucosa ouvido médio, associada a colecção de líquido sem sinais ou sintomas sugestivos de infecção aguda, podendo a MT apresentar uma aparência normal. A persistência de líquido no ouvido médio, diminui a motilidade da membrana timpânica e constitui uma barreira à condução do som.<sup>[42, 43, 46]</sup>

A OMS é uma patologia prevalente e uma causa importante de perda auditiva nas crianças.<sup>[29]</sup> Representa também uma causa comum de realização de terapêutica cirúrgica.<sup>[58]</sup>

As crianças apresentam susceptibilidade aumentada à OMS, uma vez que a função da trompa de eustáquio (TE) ainda é imatura e, pela maior frequência de infecções do tracto respiratório superior.<sup>[59]</sup> Crianças com OMS estão 5 vezes mais sujeitas a episódios de OMA.<sup>[60]</sup>

A ausência de sintomas agudos, dificulta a estimativa da prevalência desta doença. Estima-se que aproximadamente 90% das crianças tenham 1 episódio de OMS antes da idade escolar, estando o pico de incidência entre os 6 meses e os 4 anos.

A maioria dos episódios cura espontaneamente em 3 meses. Constata-se um decréscimo progressivo das taxas de resolução com a crescente duração da patologia e número de

recaídas, sendo que 30% a 40% das crianças têm OMS recorrente.<sup>[40]</sup> A cronicidade desta patologia contribui para um aumento do risco de lesão estrutural da membrana timpânica.<sup>[57]</sup> A estes casos associam-se efeitos adversos desta patologia, como perda auditiva e consequentes atraso de aquisição de linguagem e problemas educacionais. Tal, deve-se ao facto de as fases críticas de aprendizagem e de desenvolvimento da linguagem coincidirem com a altura de apresentação da patologia.<sup>[61-64]</sup> Notavelmente, esta patologia influencia a qualidade de vida da criança e seus familiares.

É aconselhada uma atitude de observação da criança (que não se encontre em risco de problemas de linguagem e aprendizagem) nos três meses após o diagnóstico.<sup>[40, 64]</sup> A reavaliação periódica será importante enquanto persistir a OMS. Caso tal não seja possível ou a criança apresente risco de sequelas, o risco associado à terapêutica cirúrgica (timpanostomia com ou sem adenoidectomia) pode ser inferior ao risco da observação contínua.<sup>[45]</sup>

Quer a prevenção, como o correcto e atempado tratamento destas patologias dependem do conhecimento dos seus factores de risco.

## Factores de Risco

A OM é uma doença multifactorial que resulta de uma interacção entre a carga microbiana e a resposta imune. A carga microbiana relaciona-se com os factores extrínsecos como a existência de irmãos mais velhos, a estação do ano, a frequência em infantário, o estado vacinal pneumocócico, a ausência ou curto período (menos de 3 meses) de amamentação, a exposição ao FAT, OM precoce (antes dos 6 meses), o baixo status socioeconómico e infecção do TRS. Por outro lado, a resposta imune associa-se a factores intrínsecos como a idade, a predisposição genética, a existência de atopia e o sexo masculino.

A TE desempenha um papel central, pois tem uma função protectora contra microorganismos patogénicos que ascendem da nasofaringe, permite o equilíbrio de pressões entre o ouvido médio e o ar ambiente, e a *clearance* das secreções do ouvido médio. A sua disfunção, assim como a maior susceptibilidade das crianças a infeções do TRS favorecem o desenvolvimento de OMA (Figura 1) [29, 65]

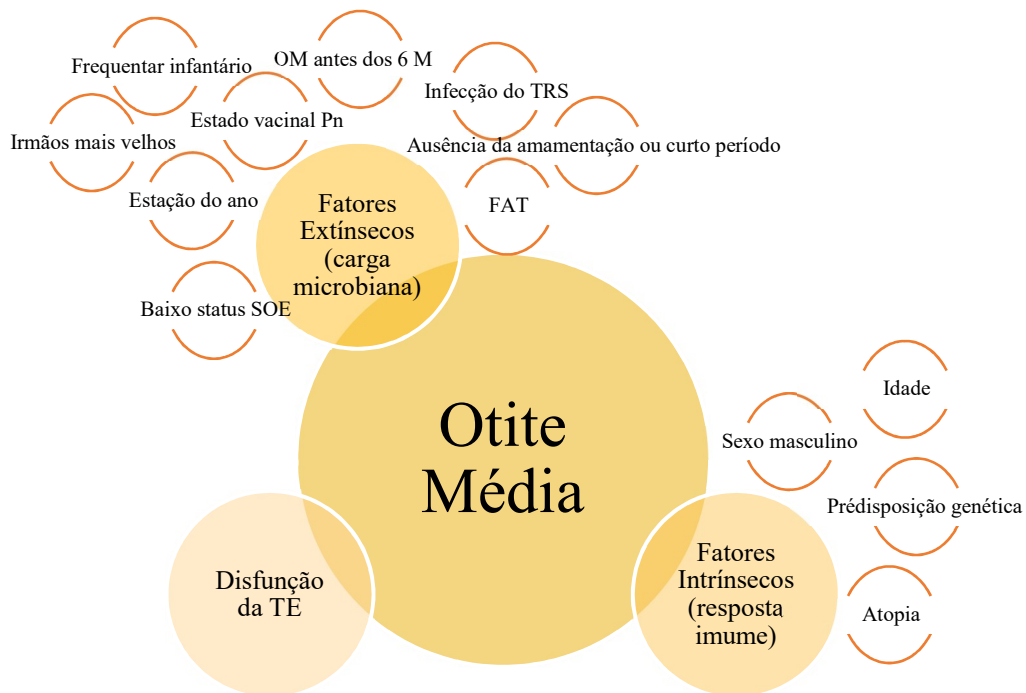


Figura 1: Factores de Risco para Otite Média (OM)

[29, 42, 43, 66, 67]

TE – Trompa de Eustáquio; Pn – pneumocócico; 3m – 3 meses; FAT – Fumo ambiental do Tabaco; 6m – 6 meses;  
SOE – socioeconómico; TRS – Tracto respiratório superior

A idade é um dos factores de risco mais decisivos para o desenvolvimento de OM, sendo que nos primeiros anos de vida as crianças desenvolvem esta patologia mais frequentemente após infecções virais do tracto respiratório superior (TRS).<sup>[68]</sup> A sua susceptibilidade pode ser explicada pela fraca imunidade protectora nos primeiros anos de vida e, pelo facto da TE ser mais curta, mais mole e horizontal e, menos funcional, podendo potenciar a ascensão de microrganismos patogénicos da nasofaringe para o ouvido médio. A maturação da TE consiste num processo gradual que pode explicar a diminuição da frequência de OM após os 6-7 anos.<sup>[65, 67]</sup>

## **Exposição passiva ao Fumo Ambiental do Tabaco (FAT) como factor de risco para OM**

No âmbito do tema desta revisão bibliográfica, será abordado em maior pormenor o FAT enquanto factor de risco para OM e para a cronicidade desta patologia.

A exposição ao FAT constitui um importante risco, comum e prevenível, para a nossa saúde. A evidência revela uma associação entre a exposição ao FAT pelas crianças e o desenvolvimento de infecções bacterianas ou virais do TRS e inferior, como OM, pneumonia e bronquite.<sup>[21, 70, 71, 78, 79]</sup>

A exposição de crianças ao FAT é um problema grave e prevalente. Apesar da vasta evidência do papel do FAT na saúde das crianças, uma grande proporção destas continua exposta. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, cerca de metade das crianças a nível mundial (700 milhões) respira ar contaminado pelo fumo do tabaco.<sup>[80]</sup>

Desde 1983 que o TP tem sido associado ao aumento da prevalência de patologia do ouvido médio.<sup>[69–72]</sup> Subsequentemente, surgiram vários estudos epidemiológicos avaliando a associação entre a exposição ao FAT pelas crianças e patologias do foro da Otorrinolaringologia (ORL), tendo a evidência sido matéria de revisões periódicas.<sup>[8, 22, 73–77]</sup>

Em 1988, Richardson, afirmou que o TP, a longo termo, constituía um factor de risco para a OM em crianças.<sup>[81]</sup> Outros estudos, referem igualmente associação entre estas variáveis.<sup>[23, 25]</sup>

Em 1989, Hinton constatou que crianças com um cuidador fumador têm maior probabilidade de necessitarem de terapêutica cirúrgica para OMS, e de terem antecedentes cirúrgicos para a referida patologia, sugerindo a resistência da OMS, neste contexto, à terapêutica adequada.<sup>[82]</sup>

Em 1996 numa metanálise sobre os factores de risco para OMA, constatou-se que o tabagismo parental (TPA) favorecia o desenvolvimento de OMA nas crianças.<sup>[83]</sup>

Numa metanálise publicada em 1998, os autores concluíram que era provável haver uma relação causal entre o TPA e o desenvolvimento de OMA e crónica, OMS e a necessidade de cirurgia para as mesmas.<sup>[76]</sup>

No mesmo ano, Adair-Bischoff e outros, publicaram um estudo caso controlo para determinar a associação entre a exposição ao FAT e OM em crianças do pré-escolar. Concluíram que a exposição ao FAT, nesta amostra, se associava a antecedentes de OM recorrente ou persistente e que, a referida associação apresentava um padrão sugestivo de uma relação dose-resposta face ao número de cigarros fumados por dia pela mãe. [70] Outro estudo também realça a existência de uma relação directa entre as unidades maço/ano (UMA) dos pais e a prevalência de OMS nas crianças. [63]

Em 1999, um relatório do *National Cancer Institute*, evidenciou que os dados epidemiológicos existentes apoiavam uma robusta relação entre o TP em casa e o desenvolvimento de OM, principalmente em crianças com idade inferior a 2 anos. [74]

Já em 2001 outro estudo caso controlo concluiu que a exposição ao FAT aumentava o risco de OMS e de OM recorrente. [84] Resultado que é corroborado por outros estudos. [8, 85, 86]

Em 2004, DiFranza e outros, revela que a exposição ao FAT se encontra associada de forma independente com o aumento de incidência de patologia do ouvido médio. [87]

De acordo com o relatório publicado em 2006 pelo *US Surgeon General*, a evidência disponível era suficiente para depreender a existência de uma relação causal entre o TPA e a patologia do ouvido médio (OMA, OMS, recorrência e cronicidade das mesmas) nas crianças. [8] Segundo o mesmo, é em casa que as crianças estão mais significativamente expostas ao FAT, sendo este o local onde passam mais tempo. [8, 88] Aproximadamente 1 em cada 5 crianças coabita com um fumador. [5]

Vários estudos concluem que o TM (quem geralmente passa mais tempo com a criança) é o factor de risco mais importante para o surgimento de OM nas crianças, estando este risco fortemente associado a OM crónica com necessidade de tratamento cirúrgico. [22, 73, 89, 90] Hammarén-Malmi e outros (2007) revelaram que o TM se associa a um aumento de risco em 4 vezes de OMA recorrente após timpanostomia. [89, 91] Sugerem ainda que, a cessação tabágica, pelos pais, após a timpanostomia, pode reduzir o risco de nova OMA.

Numa revisão sistemática e metanálise, publicada em 2011, sobre o TPA e o risco de OM nas crianças, viver com um fumador está associado a um aumento significativo do risco, sendo este maior para o tabagismo materno (TM). Verificou-se um forte impacto desta exposição na necessidade de terapêutica cirúrgica por patologia do ouvido médio.

Concluiu-se ainda que, episódios frequentes de infecção do ouvido médio em crianças podem ser directamente atribuíveis à exposição ao FAT no domicílio.<sup>[73]</sup>

Em 2014, uma metanálise de 24 estudos avaliou quais os factores de risco que significativamente contribuem para o desenvolvimento de OM crónica e recorrente, constatando que o TP aumenta significativamente o risco de recorrência e cronicidade da OM.<sup>[77]</sup>

Um estudo caso controlo, publicado em 2016, verificou que o TPA é um factor de risco para o desenvolvimento de OMA mais graves em crianças com menos de 12 anos.<sup>[92]</sup> Já em 2004, DiFranza e outros sugeriam que a gravidade dos efeitos adversos da exposição ao FAT aumentava com o aumento da exposição.<sup>[79]</sup>

Como referido anteriormente, as crianças são mais susceptíveis ao desenvolvimento de OM, especialmente as mais novas. O TP é um factor de risco modificável e de grande impacto nesta doença, que aumenta a vulnerabilidade das crianças a ele expostas.

As crianças são vulneráveis aos produtos tóxicos presentes no FAT, por factores inerentes ao seu organismo ainda em desenvolvimento. Estes incluem o facto de o seu aparelho respiratório (com menor desenvolvimento das vias respiratórias) ser mais sensível aos produtos tóxicos ambientais; terem maior frequência respiratória (inalam um maior volume diário de fumo); o seu organismo (com imaturidade do sistema enzimático e dos mecanismos de *clearance*) apresentar uma capacidade menor de metabolização de substâncias tóxicas; e terem baixo desenvolvimento do sistema imunitário.<sup>[13, 15, 86]</sup> Por estas razões, mesmo baixos níveis de exposição aos compostos do FAT constituem um perigo potencial para a sua saúde.<sup>[16]</sup>

A sua vulnerabilidade é também potenciada por factores extrínsecos, pois enquanto dependentes dos pais/cuidadores, pouco autónomas e sem capacidade de se defender, as crianças passam grandes períodos de tempo com os cuidadores. Como tal, se o fumador as expuser, são obrigadas a estar em ambientes com FAT por períodos de tempo superiores ao adulto não fumador. As crianças estão a maioria do seu tempo próximo do chão, sujeitando-se a uma maior proximidade de superfícies com maior concentração compostos nocivos do FAT.<sup>[15]</sup>

Para além da exposição domiciliar, as crianças também estão sujeitas ao TP no carro, local onde, num curto período de tempo, podem ser detectadas concentrações muito

elevadas de FAT se alguém fumar no seu interior, mesmo com as janelas abertas.<sup>[16, 93, 94]</sup> Neste ambiente, as concentrações de FAT são muito superiores quando comparadas com casas de não fumadores, de fumadores e bares com fumadores.<sup>[16, 95]</sup>

Desta forma, a principal fonte de exposição para a criança são os pais e familiares, predominantemente no carro e em casa (locais onde as restrições ao tabaco são voluntárias).<sup>[13, 35, 80, 87, 96, 97]</sup>

Encontra-se documentada a associação entre fumar em casa e a persistência de níveis elevados de toxinas do tabaco para além do período do tabagismo activo.<sup>[8, 97]</sup> Estas toxinas assumem a forma de partículas, que se depositam nas superfícies e de componentes voláteis tóxicos que pairam no ar durante dias ou meses (exposição em terceira mão).<sup>[15, 97, 98]</sup> Assim, fumar numa divisória polui todo o ar em casa e não apenas na respectiva divisória.<sup>[8]</sup>

Muitos familiares para proteger a criança da exposição directa ao fumo do tabaco procuram fumar exclusivamente fora de ambientes fechados. No entanto, a possibilidade de um contacto próximo com a criança ou com o seu ambiente, pode expô-la a remanescentes do fumo do tabaco presentes na roupa e pele do fumador, aumentando o risco de OM, mesmo na ausência de exposição directa.<sup>[89]</sup>

A exposição ao FAT pode interferir negativamente em todas as fases do desenvolvimento da criança, incluindo na vida intra-uterina. O TP e activo durante a gravidez produz efeitos adversos nos filhos destas mães. Praticamente todos os órgãos em desenvolvimento parecem ser afectados. Quando o tabagismo está presente durante a gravidez e após o parto, os efeitos da exposição ao FAT podem ser aditivos.<sup>[72, 79]</sup>

A elevada concordância entre o TM no período pré e pós natal torna difícil avaliar e separar os efeitos do tabagismo durante a gravidez dos decorrentes pelo tabagismo após o parto, quanto ao risco da criança desenvolver OM.<sup>[73]</sup>

Desta forma, para a redução do peso que a OM comporta na infância, é vital a prevenção primária com redução dos factores de risco.<sup>[73]</sup>

## **Exposição ao FAT e infecções – Patogénese**

Vários estudos sugerem que os constituintes do FAT produzem alterações estruturais nas barreiras físicas do tracto respiratório, bem como efeitos imunológicos (imunidade humoral e celular), predispondo ao desenvolvimento de infecções. Estas alterações incluem inflamação e fibrose, aumento da permeabilidade da mucosa, disfunção mucociliar, aumento da aderência dos microorganismos patogénicos e disrupção do epitélio respiratório. Diversos estudos mostram que a nicotina pode favorecer a aderência dos microorganismos patogénicos à superfície da mucosa e apresentar uma acção tóxica directa sobre o epitélio mucociliar e outras células do sistema imune. Tal poderá resultar num prolongamento da inflamação e na congestão das vias aéreas, possibilitando a colonização bacteriana. [72, 91, 100–104]

Tabela 1: Patogénese possível das infecções associadas à exposição ao FAT

Tipo de alterações		Efeitos do FAT
Alterações estruturais	Epitélio respiratório	Acção tóxica; dirupção do epitélio da mucosa respiratória; aumento da permeabilidade da mucosa
	Função mucociliar	Fraca clearance mucociliar; estase ciliar
	Glicoproteínas - mucinas	Hipersecreção de muco; maior viscosidade das efusões; disfunção do transporte mucociliar
Sistema imune	Sistema fagocítico (polimorfonucleares, macrófagos/monócitos)	Depressão dos mecanismos de quimiotaxia, migração e fagocitose
	Células T	Inibição das células Th1 e estimulação das células Th2, com produção aumentada de IL4, IL5, IL10, IL13, favorecendo uma reacção inflamatória crónica
	Células B	Inibição das células Th1; diminuição da produção de IgG e IgA;
	Células NK	Inibição das células NK; diminuição da actividade citotóxica
Factores microbiológicos	Aderência bacteriana	Aumento da aderência à superfície da mucosa
	Alterações na flora da nasofaringe	Maior número de microorganismos patogénicos, com diminuição da flora comensal.

\*Adaptado de [72, 91]

Ainda que não sejam totalmente compreendidos os mecanismos que interligam a exposição ao FAT e o desenvolvimento de OM, pensa-se que o FAT contém substâncias que podem induzir inflamação directa ou indirectamente na mucosa do ouvido médio. Através destes mecanismos o TPA pode predispor à OM nas crianças.<sup>[82]</sup>

Hinton, sugere, em 1989, que o TP pode ter um efeito indirecto sobre as adenoides, como o aumento de tamanho e, conseqüente a obstrução física da TE, e maior libertação de mediadores inflamatórios pelos mastócitos presentes nas adenoides (com subsequente metaplasia do epitélio da TE para um epitélio secretor, favorecendo alterações na produção e consistência do muco e, conseqüentemente, disfunção mucociliar).<sup>[105]</sup>

O FAT constitui uma mistura complexa de compostos químicos, dos quais, vários foram identificados como mutagénicos e carcinogénicos, desempenhando efeitos biológicos através da inflamação e stress oxidativo, favorecendo alterações no DNA dos tecidos alvo.<sup>[106, 107]</sup> O fumo do tabaco contém numerosos compostos voláteis orgânicos (CVO), como o benzeno, os quais são responsáveis pela maioria das reacções tóxicas e inflamatórias associadas ao tabagismo.<sup>[108-113]</sup>

Um estudo publicado em 2017 analisou a associação entre a exposição aos CVO e a recorrência de OMS em crianças. Este constatou que o TP era significativamente mais prevalente no grupo de crianças com OMS e, que os níveis de um biomarcador da exposição ao benzeno (t,t-MA, metabolito do benzeno) eram igualmente superiores no mesmo grupo. Assim, sugere que os níveis do referido biomarcador podem ser indicativos de OMS nas crianças, sendo provável que os CVO induzam uma resposta inflamatória no ouvido médio que conduza ao desenvolvimento de OMS.<sup>[112]</sup>

O primeiro passo na patogénese da OM corresponde à colonização das vias aéreas superiores por microorganismos patogénicos. A OM surge com a migração desses da nasofaringe para o ouvido médio, através da TE.<sup>[42, 114, 115]</sup> Os primeiros episódios de OM e a OM recorrente associam-se à colonização precoce de lactentes com estes microrganismos.<sup>[116]</sup>

Os tóxicos presentes no FAT aumentam a susceptibilidade a infecções do ouvido, por facilitarem a invasão do mesmo por microrganismos colonizadores da nasofaringe, através de pelo menos 4 processos (inflamação prolongada e congestão das vias aéreas; estase ciliar e disfunção da TE; aderência dos microrganismos à superfície do epitélio; função imune local deprimida).<sup>[72]</sup>

A exposição ao FAT pode deprimir a função mucociliar da TE, contribuindo para a estase ciliar e diminuição da *clearance* mucociliar.<sup>[72]</sup> A inflamação prolongada, a congestão das vias aéreas e a estase ciliar conduzem à congestão da TE, com conseqüente disfunção, diminuição da *clearance* de secreções e desregulação da pressão do ouvido médio. Estes aspectos, acrescidos do facto de anatomicamente, a TE das crianças ser mais curta e horizontal, potenciam a vulnerabilidade destas às infecções.<sup>[29, 89]</sup> Segundo Straetemans e outros, a disfunção da ventilação da TE, associada a uma diminuída actividade do sistema imune, são factores relevantes para o desenvolvimento de OMS e para a sua recorrência.<sup>[59]</sup>

Greenberg e outros (2006) demonstraram que as crianças expostas ao FAT no domicílio estão sujeitas a maiores taxas de colonização por *S. pneumoniae*, o que pode explicar o risco aumentado de OM em crianças com pais fumadores.<sup>[117]</sup> Brook e Gober constataram que a nasofaringe de filhos de pais fumadores continha um elevado número de microorganismos patogénicos, similares aos da flora dos pais e de crianças predispostas a desenvolver OM.<sup>[118]</sup> Noutro estudo, os mesmos autores avaliaram o efeito da cessação tabágica na flora bacteriana da nasofaringe de fumadores, demonstrando que o elevado número de microorganismos patogénicos e o reduzido número de microorganismos comensais pode sofrer regressão a valores normais em 12 a 15 meses após a cessação tabágica.<sup>[119]</sup>

Recentemente foi demonstrado que a inflamação induzida pelo FAT nas células epiteliais do ouvido médio aumenta a expressão de genes (gene da mucina) e proteínas (mucina) que desempenham um papel importante na patogénese da OMS.<sup>[120-125]</sup> As mucinas (glicoproteínas), actuam como barreiras físicas através da produção de muco. A OMS está associada à hipersecreção de muco subsequente ao aumento das células caliciformes e glândulas, secundário à exposição crónica ao FAT. A elevada viscosidade das efusões pode levar à obstrução e distúrbios no transporte mucociliar. Assim, a sobreprodução de mucina no ouvido médio pode constituir um factor contributivo para a OM e para a sua cronicidade.<sup>[91, 125, 126]</sup>

## **Marcadores da exposição ao FAT**

A exposição ao FAT pode ser medida por métodos subjectivos (questionários) ou objectivos, sendo que os métodos subjectivos podem nem sempre ser fidedignos.<sup>[84]</sup>

Para determinar a exposição ao FAT, através de métodos objectivos, podem ser utilizados diversos marcadores, sendo a nicotina (na saliva, plasma ou urina) e a cotinina (na urina, plasma, saliva e no cabelo) os mais específicos.<sup>[127]</sup> A acumulação dos constituintes do tabaco no cabelo reflecte uma exposição sistémica a longo prazo.

A cotinina (um metabolito major da nicotina) constitui o marcador de eleição, pois é específica da exposição ao FAT e, apresenta uma semivida urinária mais longa que a nicotina. Estudos mostram que os níveis de cotinina urinários (método não invasivo e mais sensível que a análise à saliva) podem ser correlacionados com os níveis presentes no plasma.<sup>[8, 97, 128-130]</sup> Esta pode ser utilizada como um indicador de exposição prolongada, enquanto a nicotina apenas fornece informação de exposição recente.<sup>[84, 131]</sup> A cotinina atravessa livremente a placenta, acumulando-se nos tecidos fetais. Tanto este metabolito como a nicotina podem ser acumulados no leite materno.<sup>[132]</sup>

## **Ambientes livres de FAT**

Quer o tabagismo activo como o passivo constituem importantes problemas de saúde pública. Previamente, realçou-se que não existe um nível seguro de exposição ao FAT, sendo a evidência sobre os efeitos adversos desta exposição na saúde das crianças suficientemente forte para justificar uma intervenção activa para a eliminar.<sup>[8]</sup>

Fumar ao ar livre permite a disseminação das partículas tóxicas, favorecendo a exposição ao FAT por indivíduos não fumadores, incluindo as crianças, em espaços públicos sem políticas anti-tabaco. Este risco também existe na transição espaço fechado/ar livre, visto que os fumadores se colocam nas entradas dos edifícios, sujeitando as pessoas que lá passam ao FAT. Além disso, os sistemas de ventilação permitem que o FAT produzido nos espaços interiores destinados a fumadores seja transmitido para espaços ao ar livre, sendo que o inverso também pode ocorrer. Tal justifica que medidas parciais anti-tabaco (que reduzam em vez de eliminar) não sejam efectivas para eliminar a exposição ao FAT e as suas consequências nefastas para a saúde das crianças.<sup>[127]</sup>

Perante os factos, estudos sugerem recomendações para eliminar a exposição ao FAT, reduzir o uso de tabaco e prevenir a iniciação ao tabagismo. Estas devem visar medidas universais como:<sup>[35, 91]</sup>

- Ambientes livres de tabaco (quer no interior como exterior) em casa, no carro, na escola, no trabalho, nos locais de lazer e diversão e noutros locais públicos onde as crianças estejam presentes;
- Suporte para o tratamento da dependência e do uso do tabaco;
- Suporte (financeiro e de meios) para pesquisa e avaliação de medidas efectivas para prevenir e tratar o tabagismo;
- Implementação e cumprimento de medidas de controlo do tabagismo, baseadas na evidência;
- Atitudes proactivas devem ser tomadas por parte da escola e dos profissionais de saúde, no sentido de promover e apoiar a educação para a saúde, relativamente aos malefícios do tabaco e à importância da prevenção e cessação tabágica.
- Campanhas de educação para a saúde que realcem a vulnerabilidade das crianças à exposição ao FAT e os seus malefícios, desvendando os mitos e crenças desta exposição.

Um factor crucial na prevenção desta exposição para as crianças consiste na diminuição da prevalência do tabagismo dos cuidadores.

O padrão de exposição das crianças difere do dos adultos.<sup>[127]</sup> De acordo com a evidência exposta ao longo desta revisão, constata-se que é em casa e no carro que as crianças estão mais expostas ao FAT, locais onde esta proibição é voluntária, não garantindo ambientes livres de FAT.<sup>[8]</sup> Estes dados são importantes para a implementação de medidas preventivas e para a motivação dos cuidadores na promoção de ambientes livres de tabaco. Eventualmente, na área legislativa, poderá ser ponderada a proibição de fumar no interior dos automóveis pessoais, à semelhança da proibição de fumar nos transportes públicos.<sup>[35]</sup>

Os pediatras, médicos de medicina geral e familiar e outros profissionais de saúde, encontram-se numa posição privilegiada para sensibilizar e proporcionar assistência aos pacientes e às suas famílias na prevenção, na redução e na cessação do tabagismo.<sup>[133, 134]</sup> Os profissionais de saúde devem dedicar tempo a falar com os pais, auxiliando na adopção de estratégias para promover ambientes livre de FAT.

Restrições totais de fumar em casa associam-se a baixos níveis de marcadores bioquímicos de exposição ao FAT e a menores riscos de saúde para os não fumadores. <sup>[80, 128, 135, 136]</sup>

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a única medida, comprovadamente efectiva, para a protecção da saúde dos indivíduos dos efeitos nocivos do FAT corresponde à implementação de ambientes 100% livres de tabaco.<sup>[19]</sup>

Por vezes os fumadores não conseguem ou não estão preparados para deixar de fumar. Nestes é importante aconselhar medidas de higiene, como diminuir o número de cigarros, fumar sempre afastado da criança, promover medidas rigorosas anti-tabaco em casa e no carro, procurando reduzir a exposição em segunda e terceira mão. <sup>[137, 138]</sup>

Relativamente ao aleitamento materno, os profissionais de saúde devem aconselhar as mães fumadoras a iniciar e manter a amamentação, visto que os lactentes amamentados estão menos predispostos às infecções. A toxicidade do TM pode ser reduzida se as aconselharmos a fumar apenas imediatamente após o aleitamento ou pelo menos 90 min. antes do mesmo.<sup>[47, 139]</sup>

## **Conclusão**

O TP constitui a principal causa prevenível de OM nas crianças e, conseqüentemente, das principais causas de prescrição de AB. Nos primeiros anos de vida, as crianças apresentam maior susceptibilidade para o desenvolvimento de OM, devido a factores intrínsecos e extrínsecos. Estas são também mais vulneráveis ao FAT, por factores inerentes ao seu organismo ainda em desenvolvimento, bem como por serem dependentes dos cuidadores, pouco autónomas e não terem capacidade de se defender.

Vários compostos presentes no FAT provocam alterações estruturais nas barreiras físicas do tracto respiratório, assim como alterações imunológicas, predispondo ao desenvolvimento de infecções, como a OM. Estas alterações incluem inflamação e fibrose, aumento da permeabilidade da mucosa, disfunção mucociliar, aumento da aderência dos microorganismos patogénicos e disrupção do epitélio respiratório.

É consensual que não existe um nível seguro de exposição ao FAT, sendo que, na maioria dos efeitos adversos desta exposição, o risco aumenta em função do aumento da mesma.

De acordo com a evidência disponível, os pais e familiares constituem a principal fonte de exposição para a criança, predominantemente no carro e em casa (locais onde as restrições ao tabaco são voluntárias). Vários estudos concluem que o TM constitui o factor de risco mais importante para o surgimento de OM nas crianças. Este risco encontra-se fortemente associado a OM crónica com necessidade de terapêutica cirúrgica. Perante este factor de risco, a OM tende a recorrer mesmo após a realização de timpanostomia. Verificou-se também que existe uma relação directa entre as UMA dos pais e a prevalência de OM nas crianças.

Deste modo, a OM, e a morbilidade a ela inerente, enquanto secundárias à exposição ao FAT, constituem um problema major de saúde pública que acarreta impacto social, económico e familiar.

De acordo com o estudo DEMOCOPHES, as crianças portuguesas encontram-se entre os jovens europeus mais expostos ao FAT, principalmente em casa. Este facto alerta para a necessidade de implementação de medidas anti-tabaco efectivas que permitam criar ambientes livres de tabaco (principalmente em casa e no carro), de modo a mitigar a acção nefasta do FAT na saúde das crianças, assim como reduzir os custos em saúde.

Os pediatras, médicos de medicina geral e familiar e outros profissionais de saúde, encontram-se numa posição privilegiada para sensibilizar e proporcionar assistência aos pacientes e às suas famílias (nas quais os pais devem constituir o principal foco) na educação, prevenção, redução e cessação do tabagismo.

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Doutor Óscar Proença Dias e ao meu orientador de mestrado Dr. Marco Alveirinho Simão pela orientação, dedicação e atenção despendida na elaboração deste trabalho.

Ao meu namorado, aos meus pais e meu irmão pelo apoio incondicional, pela dedicação, força e coragem transmitidas. Por tudo.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, responsável pela minha formação em Medicina.

Lisboa, Maio 2018

## Referências

1. World Health Organization (2015) WHO Global report on trends in prevalence of tobacco smoking. Geneva.
2. Behan, D.F., Eriksen, M.P. and Lin, Y. (2005) Economic Effects of Environmental Tobacco Smoke. Schaumburg..
3. Öberg, M., Jaakkola, M.S., Woodward, A., Peruga, A. and Prüss-Ustün, A. (2011) Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: A retrospective analysis of data from 192 countries. *The Lancet*, 377, 139–146.
4. Öberg, M., Woodward, A., Jaakkola, M., Peruga, A. and Prüss-Ustün, A. (2011) Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke. [www.who.int/tobacco/publications/second\\_hand/global\\_estimate\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/tobacco/publications/second_hand/global_estimate_burden_disease/en/).
5. Homa, D., Neff, L., King, B., Caraballo, R., Bunnell, R., Babb, S., et al. (2015) Vital signs: disparities in nonsmokers' exposure to secondhand smoke--United States, 1999-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 64, 103–108.
6. Services, U.S.D. of H. and H. (2014) Advances in Knowledge of the Health Consequences of Smoking: from 1964-2014. Atlanta. <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/index.html#fullreport>.
7. Cancer, I.A. for R. on (2004) Tobacco smoke and involuntary smoking. *Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 83, 1438.
8. USDHHS (2006) The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the surgeon general. Atlanta. [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/sgr\\_2006/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/sgr_2006/index.htm).
9. Services, U.S.D. of H. and H. and Service, P.H. (2005) Report of Carcinogens.
10. Sleiman, M., Gundel, L.A., Pankow, J.F., Jacob, P., Singer, B.C. and Destailats, H. (2010) Formation of carcinogens indoors by surface-mediated reactions of nicotine with nitrous acid, leading to potential thirdhand smoke hazards. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 6576–6581. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142504>.
11. Rehan, V.K., Sakurai, R. and Torday, J.S. (2011) Thirdhand smoke: a new dimension to the effects of cigarette smoke on the developing lung. *AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology*, 301, L1–L8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478255>.
12. Dreyfuss, J.H. (2010) Thirdhand Smoke Identified as Potent, Enduring Carcinogen. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 60, 203–204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530799>.
13. Hwang, S.-H., Hwang, J.H., Moon, J.S. and Lee, D.-H. (2012) Environmental tobacco smoke and children's health. *Korean journal of pediatrics*, 55, 35–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375147>.
14. Organization, W.H. (2011) WHO REPORT on the global TOBACCO epidemic, 2011: Warning about the dangers of tobacco. Geneva.
15. Nunes, E. (2013) Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo 2012 – 2016. DGS, Lisboa.
16. Weisman, S.R. (2010) Kids, Cars and Cigarettes: Policy Options for Smoke-Free Vehicles. St. Paul Minnesota. <http://www.publichealthlawcenter.org/sites/default/files/resources/phlc-policybrief-kidscarssmoke-2010.pdf>.
17. United States. Surgeon General's Advisory

- Committee on Smoking and Health. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General. (1964) Smoking and Health. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General. <https://profiles.nlm.nih.gov/NN/B/B/M/Q/>.
18. Repace, J. and Lowrey, A. (1982) Tobacco smoke, ventilation, and indoor air quality. *ASHRAE trans*, 88, 895–914.
  19. WHO (2007) Protection from exposure to second-hand tobacco smoke. Policy recommendations. Geneva.
  20. Livro Verde. Por uma Europa sem fumo: opções estratégicas a nível comunitário. (2007) Bruxelas.
  21. Jones, L.L., Hashim, A., McKeever, T., Cook, D.G., Britton, J. and Leonardi-Bee, J. (2011) Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*, 12, 5. <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-12-5>.
  22. Cuthbertson, L. and Britton, J. (2010) Passive smoking and children's health. *Clinical Medicine*, 10, 113–114.
  23. Etzel, R.A., Pattishall, E.N., Haley, N.J., Fletcher, R.H. and Henderson, F.W. (1992) Passive smoking and middle ear effusion among children in day care. *Pediatrics*, 90, 228–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1641287>.
  24. Ey, J.L., Holberg, C.J., Aldous, M.B., Wright, A.L., Martinez, F.D. and Taussig, L.M. (1995) Passive smoke exposure and otitis media in the first year of life. *Pediatrics*, 95, 670–677.
  25. Kitchens, G.G. (1995) Relationship of environmental tobacco smoke to otitis media in young children. *The Laryngoscope*, 105, 1–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7760681>.
  26. Lieu, J.E.C. and Feinstein, A.R. (2002) Effect of gestational and passive smoke exposure on ear infections in children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 156, 147–154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11814376>.
  27. Paradise, J.L., Rockette, H.E., Colborn, D.K., Bernard, B.S., Smith, C.G., Kurs-Lasky, M., et al. (1997) Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics*, 99, 318–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9041282>.
  28. Hendley, J.O. (2002) Otitis Media. *New England Journal of Medicine*, 347, 1169–1174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12374878>.
  29. Rovers, M.M., Schilder, A.G.M., Zielhuis, G.A. and Rosenfeld, R.M. (2004) Otitis media. *The Lancet*, 363, 465–473.
  30. Ramakrishnan, K., Sparks, R.A. and Berryhill, W.E. (2007) Diagnosis and Treatment of Otitis Media. *American Family Physician*, 76, 1650–1658.
  31. Rovers, M.M. (2008) The burden of otitis media. *Vaccine*, 26, 10–12.
  32. Precioso, J., Calheiros, J. and Macedo, M. (2005) Exposición de niños a la contaminación ambiental por humo del tabaco en el domicilio. Un estudio transversal en Portugal. *Prevención del tabaquismo*, 7, 85–90.
  33. Precioso, J., Calheiros, J. and Macedo, M. (2006) Exposure of portuguese school aged children to environmental tobacco smoke. *Epidemiology*, 17, S265–S266.
  34. Campos, H., Precioso, J., Pereira Graça, M. and Samorinha, C. (2008) Hábitos tabágicos dos pais de alunos do 1.º Ciclo do ensino básico: Implicações para a intervenção. *Análise*

- Psicológica*, 26, 193.
35. Precioso, J., Araújo, A.C., Machado, J., Samorinha, C., Becoña, E., Ravara, S.B., et al. (2012) Exposição das crianças ao fumo ambiental do tabaco em casa e no carro. *Millenium*, 2012: 10.1016/S0873-2159(15)30006-4.
36. Commission, E. (2006) Attitudes of Europeans towards tobacco: Special Report Eurobarometer. Bruxelas. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/documents/ebs\\_239\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ebs_239_en.pdf).
37. Human biomonitoring on a European scale: a report of the DEMOCOPHES. (2012) *Layman's report*, 2012.
38. Pereira, A.M., Morais-Almeida, M., Sá e Sousa, A., Jacinto, T., Azevedo, L.F., Robalo Cordeiro, C., et al. (2013) Prevalência da exposição ao fumo ambiental do tabaco em casa e do tabagismo na população Portuguesa --- o estudo INAsma. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 19, 114–124.
39. Sousa, B.O. (2014) Caraterização da Exposição ao Fumo Ambiental de Tabaco em Crianças do Distrito de Lisboa. 2014.
40. Academy, A., Pediatricsamerican, O.F., Of, A., Physicians, F. and Media, A.O. (2004) American Academy Of Family Physicians Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. 113, 1451–1465.
41. World Health Organization Library Cataloguing-in-Publication Data: Protection from exposure to second-hand tobacco smoke. Policy recommendations.
42. George, M. (2014) Diagnóstico e Tratamento da Otitite Média Aguda na Idade Pediátrica Norma nº 007/2012 de 16/12/2012 atualizada a 28/10/2014. *DGS*, 2014.
43. Kerschner, J. (2007) Otitis media. In Kliegman, R., Behrman, R., Jenson, H., Stanton, B. (eds), Nelson textbook of pediatrics. saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 2632–2646.
44. Acuin J (2004) Chronic suppurative otitis media - Burden of Illness and Management Options. Geneva. [http://www.who.int/pbd/publications/Chronicsuppurativeotitis\\_media.pdf](http://www.who.int/pbd/publications/Chronicsuppurativeotitis_media.pdf) (30 September 2017).
45. American Academy of Family Physicians, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery and Effusion, A.A. of P.S. on O.M.W. (2004) Otitis Media With Effusion - Clinical Practice Guideline. *Pediatrics*, 113, 1412–1429.
46. Bluestone, C. (2008) Definitions, terminology, and classification. In Rosenfeld, R., BLuestone, C. (eds), Evidence-based otitis media., 2ª. BC Decker Inc, pp. 120–135.
47. Ladomenou, F., Kafatos, A., Tselentis, Y. and Galanakis, E. (2010) Predisposing factors for acute otitis media in infancy. *Journal of Infection*, 61, 49–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394772> (30 September 2017).
48. Coker, T.R., Chan, L.S., Newberry, S.J., Limbos, M.A., Suttorp, M.J., Shekelle, P.G., et al. (2010) Diagnosis, Microbial Epidemiology, and Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media in Children. *JAMA*, 304, 2161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21081729>.
49. Heikkinen, T., Thint, M. and Chonmaitree, T. (1999) Prevalence of Various Respiratory Viruses in the Middle Ear during Acute Otitis Media. *New England Journal of Medicine*, 340, 260–264. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920949>.
50. Silveira, H., Spratley, J., Lunet, N. and Paisclemente, M. (2003) Epidemiologia da Otitite Média Aguda nos Primeiros 18 Meses de Vida.

- Acta Pediátrica Portuguesa*, 34, 327–332.
51. Lieberthal, A.S., Carroll, A.E., Chonmaitree, T., Ganiats, T.G., Hoberman, A., Jackson, M.A., et al. (2013) The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 131, e964-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439909>.
52. Hoberman, A., Paradise, J.L., Rockette, H.E., Shaikh, N., Wald, E.R., Kearney, D.H., et al. (2011) Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age. *New England Journal of Medicine*, 364, 105–115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21226576>.
53. Sanders, S., Glasziou, P.P., Del Mar, C.B. and Rovers, M.M. (2004) Antibiotics for acute otitis media in children. In Sanders, S. (ed), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, p. CD000219. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973951>.
54. Tähtinen, P.A., Laine, M.K., Huovinen, P., Jalava, J., Ruuskanen, O. and Ruohola, A. (2011) A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media. *N Engl J Med*, 364, 116–26. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1007174>.
55. Rosenfeld, R.M. and Kay, D. (2003) Natural history of untreated otitis media. In Rosenfeld, R.M., Bluestone, C. (eds), *Evidence-based otitis media*, 2<sup>a</sup>. BC Decker Inc., pp. 180–198.
56. Rovers, M.M., Glasziou, P., Appelman, C.L., Burke, P., McCormick, D.P., Damoiseaux, R.A., et al. (2007) Predictors of Pain and/or Fever at 3 to 7 Days for Children With Acute Otitis Media Not Treated Initially With Antibiotics: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *Pediatrics*, 119, 579–585. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332211>.
57. Granath, A. (2017) Recurrent Acute Otitis Media: What Are the Options for Treatment and Prevention? *Current Otorhinolaryngology Reports*, 5, 93–100.
58. US Environmental Protection Agency. (1992) Respiratory health effects of passive smoking (also known as exposure to secondhand smoke or environmental tobacco smoke - ETS). Washington DC.
59. Straetemans, M., van Heerbeek, N., Sanders, E. a M., Engel, J. a M., Schilder, A.G.M., Rijkers, G.T., et al. (2005) Immune status and eustachian tube function in recurrence of otitis media with effusion. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 131, 771–776.
60. Alho, O.P., Oja, H., Koivu, M. and Sorri, M. (1995) Chronic otitis media with effusion in infancy. How frequent is it? How does it develop? *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 121, 432–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7702818>.
61. Klausen, O., Møller, P., Holmefjord, A., Reisaeter, S. and Asbjørnsen, A. (2000) Lasting effects of otitis media with effusion on language skills and listening performance. *Acta oto-laryngologica. Supplementum*, 543, 73–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908983>.
62. Daly, K.A., Hunter, L.L. and Giebink, G.S. (1999) Chronic otitis media with effusion. *Pediatrics in review*, 20, 85–93; quiz 94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073070>.
63. Naini, A.S., Naini, A.S. and Vazirnezam, M. (2002) Parental Smoking and Risk of Otitis Media with Effusion among Children. 1, 25–27.
64. Rosenfeld, R.M., Shin, J.J., Schwartz, S.R., Coggins, R., Gagnon, L., Hackell, J.M., et al. (2016) Clinical Practice Guideline: Otitis Media

- with Effusion (Update). *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 154, S1–S41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2683294>
- 2 .
65. Bluestone, C. (1999) Eustachian tube function and dysfunction. In Rosenfeld, R., Bluestone, C. (eds), Evidence-based otitis media. BC Decker Inc, pp. 137–156.
66. Engel, J.A.M., Straetmans, M. and Zielhuis, G.A. (2005) Birth characteristics and recurrent otitis media with effusion in young children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 69, 533–540. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1576329>
- 3 .
67. Corbeel, L. (2007) What is new in otitis media? *European Journal of Pediatrics*, 166, 511–519. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1736417>
- 3 .
68. Nokso-Koivisto, J., Marom, T. and Chonmaitree, T. (2015) Importance of viruses in acute otitis media. *Current Opinion in Pediatrics*, 27, 110–115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2551457>
- 4 .
69. Kraemer, M.J., Richardson, M.A., Weiss, N.S., Furukawa, C.T., Shapiro, G.G., Pierson, W.E., et al. (1983) Risk factors for persistent middle-ear effusions. Otitis media, catarrh, cigarette smoke exposure, and atopy. *JAMA*, 249, 1022–1025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6681641>
70. Adair-Bischoff, C.E. and Sauve, R.S. (1998) Environmental tobacco smoke and middle ear disease in preschool-age children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 152, 127–133.
71. Strachan, D.P. and Cook, D.G. (1997) Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax*, 52, 905–914. <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.52.1.0.905>
72. Kum-Nji, P. (2006) Environmental Tobacco Smoke Exposure: Prevalence and Mechanisms of Causation of Infections in Children. *Pediatrics*, 117, 1745–1754. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2005-1886>
73. Jones, L.L. (2012) Parental Smoking and the Risk of Middle Ear Disease in Children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 166, 18. <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpediatrics.2011.158>
74. Institute, N.C. (1999) Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: The Report of the California Environmental Protection Agency. Smoking and Tobacco Control Monograph N10. Bethesda.
75. DiFranza, J.R. and Lew, R.A. (1996) Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics*, 97, 560–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632946>
76. Strachan, D.P. and Cook, D.G. (1998) Health effects of passive smoking. 4. Parental smoking, middle ear disease and adenotonsillectomy in children. *Thorax*, 53, 50–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9577522>
77. Zhang, Y., Xu, M., Zhang, J., Zeng, L., Wang, Y. and Zheng, Q.Y. (2014) Risk Factors for Chronic and Recurrent Otitis Media—A Meta-Analysis. *PLoS One*, 9, 1–9.
78. Lanari, M., Giovannini, M., Giuffré, L., Marini, A., Rondini, G., Rossi, G.A., et al. (2002) Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus

- infection risk factors and disease severity. *Pediatric Pulmonology*, 33, 458–465.
79. DiFranza, J.R., Aligne, C.A. and Weitzman, M. (2004) Prenatal and Postnatal Environmental Tobacco Smoke Exposure and Children's Health. *Pediatrics*, 113, 1007–1015.
80. Winicoff, J.P., Friebely, J., Tanski, S.E., Sherrod, C., Matt, G.E., Hovell, M.F., et al. (2009) Beliefs About the Health Effects of 'Thirdhand' Smoke and Home Smoking Bans. *Pediatrics*, 123, 74–79.
81. Richardson, M.A. (1988) Upper airway complications of cigarette smoking. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 81, 1032–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3286730>.
82. Hinton, A.E. (1989) Surgery for otitis media with effusion in children and its relationship to parental smoking. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*, 103, 559–561.
83. Uhari, M., Mäntysaari, K. and Niemelä, M. (1996) A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 22, 1079–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8783714>.
84. Ilicali, Ö.C., Keleş, N., Dèger, K., Sàgun, Ö.F. and Güldiken, Y. (2001) Evaluation of the Effect of Passive Smoking on Otitis Media in Children by an Objective Method: Urinary Cotinine Analysis. *The Laryngoscope*, 111, 163–167. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11192887>.
85. California Environmental Protection Agency: Air Resources Board (2005) Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant. *Tobacco Control*, June 24, 2005.
86. Pestana, E., Neves, P., Borges, M., Matias, D., Mendes, B. and Moreira, S. (2006) Tabagismo - do diagnóstico ao tratamento. LIDEL, Lisboa.
87. DiFranza, J.R., Aligne, C.A. and Weitzman, M. (2004) Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics*, 113, 1007–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15060193>.
88. Hawkins, S.S., Ph, D., Berkman, L. and Ph, D. (2011) Increased Tobacco Exposure in Older Children and Its Effect on Asthma and Ear Infections. *JAH*, 48, 647–650.
89. Hammarén-Malmi, S., Saxen, H., Tarkkanen, J. and Mattila, P.S. (2007) Passive smoking after tympanostomy and risk of recurrent acute otitis media. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 71, 1305–1310.
90. Jensen, R.G., Koch, A., Homøe, P. and Bjerregaard, P. (2013) Tobacco smoke increases the risk of otitis media among greenlandic inuit children while exposure to organochlorines remain insignificant. *Environment International*, 54, 112–118.
91. Yilmaz, G., Caylan, N.D. and Karacan, C.D. (2012) Effects of active and passive smoking on ear infections. *Current Infectious Disease Reports*, 14, 166–174.
92. Amani, S. and Yarmohammadi, P. (2016) Study of Effect of Household Parental Smoking on Development of Acute Otitis Media in Children Under 12 Years. *Global Journal of Health Science*, 8, 81. <http://www.ccsenet.org/journal/index.php/gjhs/article/view/50477>.
93. Sly, P.D., Deverell, M., Kusel, M.M. and Holt, P.G. (2007) Exposure to environmental tobacco smoke in cars increases the risk of persistent wheeze in adolescents. *The Medical journal of Australia*, 186, 322. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17371219>.

94. Jones, M.R., Navas-Acien, A., Yuan, J. and Breyse, P.N. (2009) Secondhand tobacco smoke concentrations in motor vehicles: a pilot study. *Tobacco control*, 18, 399–404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1970664> 2.
95. Backgrounder -Tobacco Smoke Concentrations in Cars (2008).
96. Matt, G.E., Bernert, J.T. and Hovell, M.F. (2008) Measuring Secondhand Smoke Exposure in Children: An Ecological Measurement Approach. *Journal of Pediatric Psychology*, 33, 156–175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1807916> 9.
97. Matt, G.E., Quintana, P.J.E., Hovell, M.F., Bernert, J.T., Song, S., Novianti, N., et al. (2004) Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tobacco control*, 13, 29–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1498559> 2.
98. Singer, B.C., Hodgson, A.T., Guevarra, K.S., Hawley, E.L. and Nazaroff, W.W. (2002) Gas-phase organics in environmental tobacco smoke. 1. Effects of smoking rate, ventilation, and furnishing level on emission factors. *Environmental science & technology*, 36, 846–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1191800> 6.
99. Csákányi, Z., Czinner, A., Spangler, J., Rogers, To. and Katona, G. (2012) Relationship of environmental tobacco smoke to otitis media (OM) in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 76, 989–993.
100. Holt, P.G. (1987) Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax*, 42, 241–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3303428> .
101. Dye, J.A. and Adler, K.B. (1994) Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax*, 49, 825–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8091331> .
102. Pabst, M.J., Pabst, K.M., Collier, J.A., Coleman, T.C., Lemons-Prince, M.L., Godat, M.S., et al. (1995) Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *Journal of periodontology*, 66, 1047–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683417> .
103. El Ahmer, O.R., Essery, S.D., Saadi, A.T., Raza, M.W., Ogilvie, M.M., Weir, D.M., et al. (1999) The effect of cigarette smoke on adherence of respiratory pathogens to buccal epithelial cells. *FEMS immunology and medical microbiology*, 23, 27–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1003054> 4 .
104. Brook, I. and Gober, A.E. (2005) Recovery of Potential Pathogens and Interfering Bacteria in the Nasopharynx of Smokers and Nonsmokers. *Chest*, 127, 2072–2075. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1594732> 2 .
105. Becker, C.G., Dubin, T. and Wiedemann, H.P. (1976) Hypersensitivity to tobacco antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73, 1712–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1064042> .
106. Sheffield, J.V.L. and Root, R.K. (2000) Smoking and Pneumococcal Infection. *New England Journal of Medicine*, 342, 732–734. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200003093421010> .
107. Patel, J.D. (2005) Lung cancer in women. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23, 3212–8.

108. Borgerding, M. and Klus, H. (2005) Analysis of complex mixtures--cigarette smoke. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*, 57 Suppl 1, 43–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16092717>.
109. Pazo, D.Y., Moliere, F., Sampson, M.M., Reese, C.M., Agnew-Heard, K.A., Walters, M.J., et al. (2016) Mainstream Smoke Levels of Volatile Organic Compounds in 50 U.S. Domestic Cigarette Brands Smoked With the ISO and Canadian Intense Protocols. *Nicotine & Tobacco Research*, 18, 1886–1894. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27113015>.
110. Sampson, M.M., Chambers, D.M., Pazo, D.Y., Moliere, F., Blount, B.C. and Watson, C.H. (2014) Simultaneous Analysis of 22 Volatile Organic Compounds in Cigarette Smoke Using Gas Sampling Bags for High-Throughput Solid-Phase Microextraction. *Analytical Chemistry*, 86, 7088–7095. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933649>.
111. Muñoz, C., Droppelmann, A., Erazo, M., Aceituno, P., Orellana, C., Parro, J., et al. (2016) Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: A cross-sectional study in bars and restaurants in Santiago, Chile. *American Journal of Industrial Medicine*, 59, 887–896. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27345600>.
112. Kim, S.Y., Son, B.-S., Park, H., Oh, S.H., Lee, J.H., Suh, M.-H., et al. (2017) Impact of environmental volatile organic compounds on otitis media in children: Correlation between exposure and urinary metabolites. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 93, 157–162.
113. Kwon, J.H., Kim, E., Chang, M.-H., Park, E.A., Hong, Y.-C., Ha, M., et al. (2015) Indoor total volatile organic compounds exposure at 6 months followed by atopic dermatitis at 3 years in children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 26, 352–358. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868723>.
114. Murphy, T.F. (2006) Otitis Media, Bacterial Colonization, and the Smoking Parent. *Clinical Infectious Diseases*, 42, 904–906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511751>.
115. Bogaert, D., de Groot, R. and Hermans, P. (2004) Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *The Lancet Infectious Diseases*, 4, 144–154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998500>.
116. Faden, H., Duffy, L., Wasielewski, R., Wolf, J., Krystofik, D. and Tung, Y. (1997) Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. Tonawanda/Williamsville Pediatrics. *The Journal of infectious diseases*, 175, 1440–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9180184>.
117. Greenberg, D., Givon-Lavi, N., Broides, A., Blancovich, I., Peled, N. and Dagan, R. (2006) The contribution of smoking and exposure to tobacco smoke to Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae carriage in children and their mothers. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42, 897–903.
118. Brook, I. and Gober, A.E. (2008) Recovery of Potential Pathogens in the Nasopharynx of Healthy and Otitis Media—Prone Children and Their Smoking and Nonsmoking Parents. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 117, 727–730. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1899849>

- 8.
119. Brook, I. and Gober, A.E. (2007) Effect of Smoking Cessation on the Microbial Flora. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 133, 135. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1730998>
120. Moon, S.K., Lim, D.J., Lee, H.K., Kim, H.N. and Yoo, J.H. (2000) Mucin gene expression in cultured human middle ear epithelial cells. *Acta oto-laryngologica*, 120, 933–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1120058>
121. Kerschner, J.E. (2007) Mucin Gene Expression in Human Middle Ear Epithelium. *The Laryngoscope*, 117, 1666–1676. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1766714>
122. Preciado, D., Lin, J., Wuertz, B. and Rose, M. (2008) Cigarette smoke activates NF kappa B and induces Muc5b expression in mouse middle ear cells. *The Laryngoscope*, 118, 464–71.
123. Preciado, D., Kuo, E., Ashktorab, S., Manes, P. and Rose, M. (2010) Cigarette smoke activates NFκB-mediated Tnf-α release from mouse middle ear cells. *The Laryngoscope*, 120, 2508–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2110843>
124. Charlesworth, J.C., Curran, J.E., Johnson, M.P., Göring, H.H., Dyer, T.D., Diego, V.P., et al. (2010) Transcriptomic epidemiology of smoking: the effect of smoking on gene expression in lymphocytes. *BMC Medical Genomics*, 3, 29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2063324>
125. Cho, J.-G., Woo, J.-S., Lee, H.-M., Jung, H.H., Hwang, S.-J. and Chae, S. (2009) Effects of Cigarette Smoking on Mucin Production in Human Middle Ear Epithelial Cells. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 73, 1447–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969212>
126. Tos, M. and Bak-Pedersen, K. (1975) Density Of Goblet Cells In Chronic Secretory Otitis Media: Findings In A Biopsy Material. *The Laryngoscope*, 85, 377–383. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1113605>
127. Bartholomew, K.S. (2015) Policy options to promote smokefree environments for children and adolescents. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 45, 146–181.
128. Johansson, A., Hermansson, G. and Ludvigsson, J. (2004) How should parents protect their children from environmental tobacco-smoke exposure in the home? *Pediatrics*, 113, e291–e295.
129. Greenberg, R.A., Haley, N.J., Etzei, R.A. and Loda, F.A. (1984) Measuring the Exposure of Infants to Tobacco Smoke. *New England Journal of Medicine*, 310, 1075–1078. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198404263101703>.
130. Eliopoulos, C., Klein, J., Phan, M.K., Knie, B., Greenwald, M., Chitayat, D., et al. (1994) Hair concentrations of nicotine and cotinine in women and their newborn infants. *JAMA*, 271, 621–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8301796>
131. Rylander, E., Pershagen, G., Eriksson, M. and Bermann, G. (1995) Parental smoking, urinary cotinine, and wheezing bronchitis in children. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 6, 289–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7619938>
132. Matta, S.G., Balfour, D.J., Benowitz, N.L., Boyd, R.T., Buccafusco, J.J., Caggiula, A.R., et al. (2007) Guidelines on nicotine dose selection for

- in vivo research. *Psychopharmacology*, 190, 269–319.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689696>  
1.
133. Committee on Environmental Health, Committee on Substance Abuse, Committee on Adolescence, and Committee on Native American Child Health. Tobacco Use: A Pediatric Disease. *Pediatrics*. 2009;124(5): 1474-1484 (2010) *Pediatrics*, 125, 861–861.  
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-0439>.
134. Fiore, M., Jaen, C. and Baker, T. (2008) Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD.
135. Hill, S.C. and Liang, L. (2008) Smoking in the home and children's health. *Tobacco Control*, 17, 32–37.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1821880>  
4.
136. Leung, G.M., Ho, L.-M. and Lam, T.-H. (2004) Secondhand Smoke Exposure, Smoking Hygiene, and Hospitalization in the First 18 Months of Life. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 158, 687.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1523706>  
9.
137. Pulley, K.R. and Flanders-Stepans, M.B. (2002) Smoking hygiene: an educational intervention to reduce respiratory symptoms in breastfeeding infants exposed to tobacco. *The Journal of perinatal education*, 11, 28–37.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727330>  
6.
138. Gilpin, E., Messer, K. and Pierce, J. (2006) Population effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation: What is associated with increased success? *Nicotine & Tobacco Research*, 8, 661–669.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700819>  
3.
139. Yılmaz, G., Hizli, Ş., Karacan, C., Yurdakök, K., Coşkun, T. and Dilmen, U. (2009) Effect of passive smoking on growth and infection rates of breast-fed and non-breast-fed infants. *Pediatrics International*, 51, 352–358.