

stricto
SENSU

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM CLÍNICA MÉDICA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Gustavo Chatkin

**Avaliação da medida da concentração de
monóxido de carbono no ar exalado em
pacientes com DPOC**

Porto Alegre
2009

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina – Hospital São Lucas

Avaliação da medida da concentração de monóxido de carbono no ar exalado em pacientes com DPOC

Dissertação para conclusão do Curso de Pós Graduação em
Medicina e Ciências da Saúde em Nível de Mestrado
Área de concentração: Clínica Médica

Mestrando: Dr. Gustavo Chatkin

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Chatkin

Janeiro 2009

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

C494a Chatkin, Gustavo

Avaliação do status tabágico em portadores de DPOC através da medida da concentração de monóxido de carbono no ar exalado / Gustavo Chatkin. Porto Alegre: PUCRS, 2009.

ix, 57 f.: graf. tab.

Orientação: Prof. Dr. José Miguel Chatkin.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Clínica Médica.

1. MONÓXIDO DE CARBONO. 2. TABAGISMO. 3. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA. 4. ABANDONO DO HÁBITO DE FUMAR. 5. ADULTO. 6. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO. 7. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Chatkin, José Miguel. II. Título.

C.D.D. 616.24

C.D.U. 616.24:613.84(043.3)

N.L.M. WF 600

GUSTAVO CHATKIN

Avaliação da medida da concentração de monóxido de carbono no ar exalado em pacientes com DPOC

Dissertação para conclusão do Curso de Pós Graduação em
Medicina e Ciências da Saúde em Nível de Mestrado
Área de concentração: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Sergio Saldanha Menna Barreto

Prof. Dr. José da Silva Moreira

Prof. Dr. Carlos Cezar Fritscher

Dedicatória

**Dedico este trabalho a minha esposa Luciana que, através do
companheirismo e amor, estabelece base sólida para os meus ideais.**

**E, ao meu orientador, exemplo de pai, médico e profissional,
legados a ser seguidos.**

Agradecimentos

À minha mãe, Vânia, que com extrema dedicação materna faz das minhas conquistas um caminho menos árduo;

À minha irmã, Raquel, companheira fundamental nessa jornada;

Aos meus cunhados, cunhada e sogros, pelo apoio e carinho transmitido ao longo dos anos;

A todos os membros do serviço de pneumologia da PUCRS, pessoas importantes na minha formação acadêmica nos últimos anos;

Às enfermeiras Mariana, Edna e Nóris, profissionais dedicadas, fundamentais na aplicação e construção desse trabalho;

A todos acadêmicos, bolsistas, de medicina e farmácia, pela participação ativa na coleta dos dados deste trabalho;

Aos funcionários do laboratório de função pulmonar do Hospital São Lucas, pelo valioso apoio técnico na realização dos exames;

RESUMO

INTRODUÇÃO: A medida do monóxido de carbono exalado tem sido usada para confirmar o status tabágico em programas de cessação tabágica, mas a aplicabilidade do método ainda é motivo de questionamento em algumas situações clínicas, especialmente na DPOC.

OBJETIVO: Estudar a influência da DPOC na mensuração do monóxido de carbono no ar exalado

MATERIAIS E MÉTODOS: Tabagistas freqüentadores dos ambulatórios Hospital São Lucas da PUCRS entre setembro de 2007 e setembro de 2008 foram convidados a participar do estudo com delineamento tipo transversal controlado. Responderam questionário para verificação de suas características epidemiológicas, coletaram cotinina urinária (padrão ouro) e fizeram medição do COex e espirometria. Foram agrupados conforme o diagnóstico clínico-espirométrico de DPOC. Os dados foram colocados em banco de dados. Realizada análise descritiva e analítica dos dados coletados.

RESULTADOS: Foram avaliados 190 tabagistas, dos quais 74 (38,95%) tinham DPOC. Todos os pacientes participantes tinham cotinina maior que 50ng/ml. Os pacientes com diagnóstico de DPOC apresentaram idade superior aos do grupo sem DPOC ($64 \pm 7,3$ anos e $49,1 \pm 8,0$ anos, respectivamente), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os dois grupos nas variáveis sexo e escolaridade ($p > 0,05$). A média de consumo de tabaco foi maior nos pacientes com DPOC do que os sem DPOC, sendo 38(26 a 56) e 36(27 a 48) maços-anos, respectivamente. ($p = 0,167$). Em pacientes com DPOC, os valores do COex não ajustado e posteriormente ajustado para as variáveis estudadas foi de $15,8 \pm 1,0$ ppm e $17,8 \pm 1,3$ ppm respectivamente. Em voluntários sem DPOC, os valores de COex foi de $17,4 \pm 0,6$ ppm e $17,5 \pm 1,1$ ppm, respectivamente sem ajuste e após feito ajuste para as variáveis consideradas. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

CONCLUSÃO: Esse estudo mostrou que o COex, além de ser um método acessível e de fácil manuseio, não apresenta diferença estatisticamente significativa em fumantes com ou sem DPOC. Desse modo, parece não haver nenhuma restrição relevante para a sua aplicabilidade em pacientes com DPOC.

Abstract

Introduction: Carbon monoxide concentration in the exhaled air has been used to confirm the tobacco status of patients in programs of tobacco cessation. Its applicability is still a reason for questioning in different clinical situations, as in COPD.

Objective: To analyze the COPD influence in carbon monoxide in the air exhaled measurement.

Material and Methods: Tobacco users attending to the Outpatient Clinics of São Lucas Hospital - PUCRS who have agreed to take part in this study were grouped according to their COPD. Each participant answered a questionnaire for checking its demographical characteristics, collected urine for urinary cotinine (gold standard) and COex measurement was performed. The design of the study was a controlled cross sectional one. Data was kept in a database. Descriptive and analytical analysis of database was carried.

Results: 190 tobacco user patients were analyzed, of whom 74 (38.9%) were COPD patients. Every patient taking part on the study had cotinine higher than 50ng/ml. In both groups, the number of women was higher than the number of men, 62% in the group were DPOC and 61% were not DPOC. The average age of the patients was $64,0 \pm 7,3$ years old and $49,1 \pm 8,0$ years old for COPD and not COPD volunteers, respectively. In COPD patients, the not adjusted COex values were $15,8 \pm 1,0$ ppm. After adjustment for the studied variables the value was $17,8 \pm 1,3$ ppm. In not COPD volunteers, the COex values were of $17,4 \pm 0,6$ ppm and $17,5 \pm 1,1$ ppm, respectively without adjustment and after adjustment being made for the considered variables. These differences were not statistically significant.

Conclusion: This study has shown that COex, apart from being an accessible method and of easy handling, can be used in COPD patients with the same cut-off levels adopted for non COPD patients.

Lista de Tabelas e Figuras

Tabela 1: Variáveis demográficas e relacionados ao tabagismo em fumantes com DPOC e sem DPOC / 28

Tabela 2: Concentração de monóxido de carbono no ar exalado em fumantes com e sem DPOC / 28

Figura 1: Gráfico de dispersão de pontos representando a relação entre a cotinina urinária e o monóxido de carbono (CO) no ar exalado entre fumantes (cotinina urinária > 50 ng/dL) com e sem DPOC / 29

Figura 2: Gráfico de *boxplot* representando a distribuição do monóxido de carbono exalado em fumantes (cotinina urinária > 50 ng/dL) com e sem DPOC / 30

Sumário

1 Introdução / 3

2 Fundamentação Teórica / 6

2.1 Monitorização Biológica do Status Tabágico / 6

2.2 Medida da Cotinina / 8

2.3 Medida da Concentração de Monóxido de Carbono no Ar Exalado (COex) / 10

2.4 Limitações Gerais do Método COex / 13

2.4.1 Limitações do Método na Presença de Processo Inflamatório /13

2.4.2 Limitações da Medida do COex em Pacientes com DPOC /14

3 Hipótese Operacional /17

4 Objetivos / 18

4.1 Objetivo Geral / 18

5 Materiais e Métodos /18

5.1 Delineamento / 18

5.2 População em Estudo / 18

5.2.1 Critérios de Inclusão / 19

5.2.2 Critérios de Exclusão / 19

5.3 Procedimentos / 19

5.3.1 Medida Concentração do Monóxido de Carbono no Ar Exalado (COex) / 20

5.3.2 Medida da Cotinina Urinária / 20

5.3.3 Espirometria / 21

5.4 Coleta de Dados / 21

5.5 Análise dos dados / 21

5.6 Considerações Bioéticas / 22

6 Resultados / 23

7 Discussão / 28

8 Conclusões / 31

9 Referências / 32

10 Anexos / 38

1 Introdução

Embora nas últimas décadas os malefícios do tabagismo tenham sido amplamente divulgados, mais de 1/3 da população mundial acima de 15 anos ainda continuam usando alguma forma de tabaco, correspondendo a 1,2 bilhões de pessoas.(1;2)

Ao longo do século passado, ocorreram importantes mudanças nas tendências do consumo de fumo, principalmente conforme o gênero, idade de início e a classe social em vários países do mundo. Desde que o tabagismo foi introduzido na sociedade, a proporção de homens fumantes tem sido mais elevada do que a de mulheres. Porém, mais recentemente, sua prevalência no sexo masculino começa a declinar principalmente em países desenvolvidos, mas também em alguns países em desenvolvimento. As mulheres, em alguns países como Estados Unidos, Canadá e Austrália, já apresentam tendência de redução na proporção de usuárias de tabaco e também no consumo, fato ainda não observado em países em desenvolvimento, como o Brasil. (3)

A Organização Mundial de Saúde estima que o número de fumantes passe para 1,6 bilhões em 2030. (4) Apesar desses números elevados, entre os anos de 1989 e 2003 houve declínio da prevalência mundial de fumantes de 35% para 22,4%, atingindo queda de 2,5% ao ano. Foi possível notar também diminuição mais acentuada na população jovem, possivelmente efeito de intensos programas anti-tabágicos dirigidos para essa parcela população. (5)

Dados brasileiros, obtidos entre pessoas de 15 ou mais anos de idade, residentes em 15 capitais brasileiras e no Distrito Federal, a prevalência de tabagismo variou entre 12,9 e 25,2%. Os homens apresentaram prevalências mais elevadas do que as mulheres em todas as capitais. Em Porto Alegre, encontraram-se as maiores proporções de fumantes, tanto no sexo masculino quanto no feminino, e em Aracaju, as menores. (6)

Na área metropolitana de São Paulo, o Projeto Platino, realizado em 2002, evidenciou prevalência de 24% de tabagistas com mais de 40 anos de idade, sendo 30% dos homens e 19% das mulheres.(7)

No Brasil, estima-se que cerca de 200.000 mortes/ano são decorrentes do tabagismo(3;4), enquanto o número de mortes mundiais anuais atribuíveis ao tabagismo aumente de 4,9 para 10 milhões, sendo 70% em países em desenvolvimento . É esperado que 50% das pessoas, em todo o mundo, que comecem a fumar na adolescência percam a vida em decorrência do consumo tabágico. (8)

O tabagismo está intimamente relacionado a uma série de danos para saúde, prejudicando, muitas vezes de forma irreversível, o bem estar das pessoas. É fato que 90% dos casos de câncer de pulmão, 80% dos casos de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e 33% dos casos de infarto agudo do miocárdio estão relacionados ao tabagismo. Quase todas as neoplasias têm sua incidência aumentada nos fumantes, principalmente as de pulmão, boca, faringe, laringe, estômago, pâncreas, rim, bexiga, mama e colo de útero. As gestantes fumantes têm risco aumentado de gravidez tubária, deslocamento prematuro de placenta, abortamento, retardo de desenvolvimento entre outras alterações. Outras conseqüências diretas ou indiretas do tabagismo são DPOC, pneumonias de repetição, úlcera péptica, osteoporose, aneurismas arteriais e muitas outras situações. (8-10)

O tratamento para a cessação do tabagismo é uma das medidas reconhecidas como eficaz na prevenção de doenças tabaco-relacionado e é feita através de dois eixos fundamentais, as medidas cognitivo-comportamentais, visando o componente psico-emocional, e o tratamento farmacológico, visando o componente bioquímico da dependência nicotínica. Essas modalidades de tratamento devem ser aplicadas de forma conjunta, mas individualmente adaptadas para cada paciente, buscando abstinência completa da adição tabágica. (9;10)

O tratamento farmacológico disponível até o momento é baseado na reposição nicotínica (através de gomas ou adesivos), no uso de antidepressivos e, mais recentemente, por uma droga de ação específica em receptores nicotínicos, a vareniclina.

Por ser o tabagismo uma doença complexa e sua abordagem exigir a integração de diversos componentes, as medidas psicossociais, não-medicamentosas, são também indispensáveis para o tratamento do fumante. (11)

A confirmação bioquímica do status tabágico do fumante é fundamental para a categorização segura de fumantes e não fumantes e para o acompanhamento do processo de cessação do tabagismo(12). Não são raros os casos em que os pacientes afirmam abstinência, sem que ela realmente seja verdadeira, ou seja, apenas questionamentos quanto ao comportamento tabágico tendem a subestimar a real prevalência do tabagismo.(12-14)

Entre os marcadores bioquímicos para verificação do status tabágico estão a medida da concentração de monóxido de carbono no ar exalado (COex) e a dosagem da cotinina sérica, urinária ou salivar.(15)

A cessação tabágica, mesmo em pacientes com doença pulmonar já instalada, e entre elas a DPOC, também necessita do monitoramento objetivo dos pacientes que estão tentando abandonar o tabagismo.(16)

A DPOC é uma doença inflamatória dos pulmões causada pela inalação repetitiva de gases nocivos aos pulmões, sendo a fumaça do tabaco o agressor mais importante. A cessação do tabagismo é a única medida até os dias atuais que pode modificar a progressão da doença. Sendo assim, é importante o monitoramento com segurança da abstinência tabágica.(17).

A complexidade da fisiopatogenia da DPOC e seu envolvimento na avaliação dos resultados do COex tem gerado dúvidas, acreditando-se que sua presença possa ter potencial confundidor para a definição do ponto de corte que classifique fumantes e não fumantes. A presença da inflamação, estresse oxidativo, remodelamento estrutural, alteração nas trocas gasosas e obstrução ao fluxo aéreo, como veremos, são fatores que podem interferir na interpretação da leitura do COex. (18-20)

Mesmo nas diretrizes mais recentes sobre tratamento da adição e do acompanhamento do status tabágico, há discrepância na eleição dos pontos de corte dos vários marcadores bioquímicos. (9;10;21) Entre as dificuldades citadas, está a indefinição do ponto de corte do COex em pacientes com DPOC. Alguns autores sugerem aumento no valor do ponto de corte nesses pacientes, mas ainda sem consenso definido. (19;20;22)

Tendo em vista os danos à saúde que a dependência nicotínica causa, é crescente a demanda por métodos que permitam avaliar com segurança a exposição ao tabaco, principalmente em pacientes em tratamento para cessar de fumar. Sendo a DPOC uma doença comum entre tabagistas, verificar se é

possível manter o mesmo ponto de corte do COex adotado para fumantes sem DPOC e estudar alguns eventuais fatores intervenientes passa a ser parte essencial no tratamento da adição tabágica e manutenção da abstinência.

2 Fundamentação Teórica

2.1 Monitorização Biológica do Status Tabágico:

É reconhecido que as informações obtidas através dos questionários específicos para tabagismo tendem a subestimar a frequência real de fumantes(14), em consequência à pressão que o paciente possa sentir não só de seus familiares e amigos, mas também do médico que o está tratando(14;20;23).

Em princípio, há pouca dúvida da fidedignidade das respostas aos questionários aplicados na visita inicial de um paciente que está começando tratamento para cessação tabágica. Entretanto, durante o seguimento, percentagem considerável de fumantes esconde o seu real status tabágico. (24)

Inúmeros estudos têm mostrado esta discrepância entre a informação obtida diretamente pelos fumantes e os resultados encontrados nos marcadores biológicos. A prevalência de pacientes que afirmam não estar mais fumando varia entre 3-10%, sendo que as maiores proporções são encontradas em levantamentos realizados em ambulatórios específicos para tratamento do tabagismo e as menores proporções em inquéritos populacionais. (14;24)

As gestantes, em especial, são um grupo que costuma omitir seu real status tabágico, principalmente por medo da desaprovação médica, social e familiar. Boyd e cols (25) ao validarem um questionário sobre tabagismo aplicado em 107 gestantes que se declararam ex-fumantes, em ambulatório de pré-natal, encontraram discrepância entre as informações obtidas pelo questionário e a cotinina salivar de 26,2%.

Lewis e cols (26) encontraram 18% de discrepância entre os dados de um questionário e o valor da cotinina plasmática. Nesse mesmo estudo, a prevalência de fumantes foi significativamente subestimada pelo questionário quando comparada às detectadas através da cotinina plasmática, 24,7% e 36,1% respectivamente ($p < 0,001$).

Seguindo a mesma linha do estudo acima citado, Vartiainen e cols(27), compararam os dados de informação do paciente com os da cotinina plasmática em 5846 pacientes de um banco de dados da Finlândia. Entre aqueles que se declararam fumantes atuais, 97% dos homens e 94% das mulheres tinham valores de cotinina plasmática acima do ponto de corte proposto, corroborando a informação clínica. A discrepância encontrada foi de 2,5% e 2,7% para homens e mulheres, respectivamente, que se declararam nunca fumantes, mas apresentavam níveis de cotinina aumentados. Outro dado interessante é que 6% dos homens e 5% das mulheres que se declararam ex-fumantes (cessação de no mínimo 30 dias antes do estudo) tinham níveis de cotinina também aumentados.

Caraballo e cols (28) estudaram o tabagismo de aproximadamente 2000 adolescentes entre 12-17 anos de idade em uma cidade dos Estados Unidos. Entre os adolescentes que se declararam não-fumantes, 2,7% tinham valores de cotinina sérica acima do ponto de corte.

Essa mesma discrepância também foi detectada em um relato obtido a partir de banco de dados de 3 países. Na Polônia, verificou-se que, usando cotinina salivar como padrão ouro, 4,4% dos que afirmavam não estar fumando, apresentava níveis aumentados do marcador. Nos Estados Unidos e na Inglaterra, usando cotinina plasmática, a discrepância entre o questionário e o marcador foi de 0,6% e 2,8% naqueles dois países, respectivamente. (29)

Frente a estas informações, nas últimas duas décadas, um número crescente de estudos epidemiológicos usando biomarcadores de exposição tabágica, tanto ativa quanto passiva, surgiu na literatura.

Diferentes métodos e indicadores têm sido propostos para o monitoramento biológico dos pacientes em tratamento para a cessação do fumo. De uma forma geral, todo tipo de amostra (sangue, urina, saliva, ar exalado) pode ser usado para o monitoramento, dependendo mais da estrutura do centro que estiver aplicando tal monitorização.(30) A dosagem de cotinina urinária, salivar e plasmática, embora precisos, são métodos que exigem equipamento laboratorial, pessoal especificamente treinado ou carece de resultado imediato, fator importante para avaliar a veracidade da informação dada pelo paciente no momento da consulta.(31-35)

Consensos atuais sobre cessação do tabagismo, como o publicado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (10), salienta a importância do

uso de marcadores de status tabágico, no auxílio do abandono ao tabagismo, entre eles a cotinina sérica, urinária e salivar, assim como o COex.

A dosagem da cotinina, metabólito da nicotina, possui melhor sensibilidade e especificidade como marcador tabágico em relação a outros marcadores, principalmente por possuir uma meia-vida mais longa. Não é, entretanto, um método disponível ainda em todos os centros, e há dificuldades técnicas no seu uso prática rotineira. (31)

2.2 Medida da Cotinina:

A monitorização bioquímica do status tabágico não é uma preocupação recente. Já em 1987, Jarvis e cols (36), relatam o uso da cotinina plasmática, salivar e urinária para confirmar abstinência tabágica, encontrando sensibilidade de 97% e especificidade de 99%.

A cotinina, principal metabólito da nicotina, pode ser medida no sangue, saliva ou urina. Possui meia-vida de aproximadamente 20-40 horas, mas dependendo do grau e tipo da exposição, pode ser mais prolongada, podendo ser usada como marcador até 2 ou 3 dias após uso de nicotina(31). Cerca de 80% da nicotina inalada é absorvida pelo sangue e transformada em cotinina. Sua mensuração é considerada como padrão ouro para definir comportamento tabágico, por ser quase que específica para uso de nicotina. As poucas exceções referem-se à exposição ocupacional a folhas de tabaco ou produtos de nicotina e ao uso de alguma forma terapêutica de reposição nicotínica. Os níveis usados como ponto de corte tanto para a cotinina plasmática como para salivar são de 15ng/ml enquanto para a urinária é de 50ng/ml.(37)

A Society of Research in Nicotine and Tobacco (SRNT) (38), em 2001, procurou definir os melhores pontos de corte da cotinina plasmática, concluindo que valores acima de 14ng/ml indicam tabagismo ativo. Tais níveis tendem a subestimar o número de fumantes reais em inquéritos populacionais, pelo que sugerem baixar o ponto de corte para 3,0 ng/ml, com o que a sensibilidade e a especificidade passam a ser de 96% e de 97%, respectivamente.

Assim como os outros marcadores, a dosagem da cotinina também possui limitações. O uso concomitante de certas medicações pode elevar seus valores, como as várias formas de reposição nicotínica e isoniazida. (38) Gestantes

metabolizam a cotinina mais rapidamente que as não gestantes, devendo então ser considerado que sua meia-vida fica reduzida. (38) Há diferenças no seu metabolismo também entre diferentes etnias, sendo que em afro-americanos e chineses a metabolização se dá de forma mais lenta.(28)

O nível salivar de cotinina está relacionado com o número de cigarros fumados, sendo que sua concentração aumenta linearmente com o consumo de até 20 cigarros/dia, estabilizando a partir desse número. O método não é capaz de diferenciar o tipo de cigarro consumido. (32)

O uso de kit para medição rápida da cotinina salivar é um método que vem sendo aperfeiçoado. Parece ser válido, altamente sensível e específico para validação do comportamento tabágico, mas ainda carece de avaliação definitiva. (39)

A cotinina urinária é uma alternativa não invasiva, não requerendo punção venosa, com sensibilidade e especificidade perto dos 100%. Sua concentração é mais elevada na urina do que em outros fluidos biológicos, uma vez que a principal via de excreção da cotinina é a renal. Além disto, níveis urinários de cotinina podem ser detectados por até 60 horas depois de cessada a exposição(38).

Devido principalmente à interferência de muitos componentes presentes na urina (eritrócitos, bilirrubina, nicotina ácida, nicotinamida, entre outros) que podem influenciar nas reações colorimétricas, e a possibilidade dos métodos imunológicos apresentarem reações cruzadas, a cromatografia líquida de alta eficiência, processo descrito mais adiante neste trabalho, é a técnica de escolha para a quantificação de cotinina. (40)

O uso da cotinina urinária também foi avaliado em pacientes com insuficiência renal crônica, tendo sido evidenciado que, mesmo nesses pacientes, este metabólito urinário sofre pouca influência da doença de base, pelo que o método passou a ser também utilizado para diferenciar fumantes de não fumantes em nefropatas. (35)

Além de marcador de tabagismo ativo, a cotinina urinária também pode ser usada como marcador de exposição passiva ao tabaco. Em estudo de casos e controles realizado em cachorros, foi verificado que os animais expostos à fumaça de cigarro de seus donos tinham cotinina urinária detectada, enquanto que nos animais não expostos tal marcador não foi encontrado. (41)

Também em humanos submetidos à fumaça ambiental de cigarro, os níveis foram 1,5 vezes maiores em não fumantes que vivem com fumantes quando comparados a não fumantes que convivem com pessoas não tabagistas. (33)

2.3 Medida da Concentração de Monóxido de Carbono no Ar Exalado (COex):

A medida do monóxido de carbono no ar exalado (COex) tem sido a mais utilizada na prática clínica e em pesquisas para cessação do tabagismo por ser método não invasivo, de baixo custo e com resultado imediato. (42;43)

O monóxido de carbono (CO) é um gás com forte afinidade com a hemoglobina, dando origem à carboxi-hemoglobina. Apresenta meia-vida de aproximadamente 6 horas, podendo permanecer no sangue por mais tempo se a fonte produtora do gás se mantiver presente, como poluição ambiental ou exposição ocupacional. No entanto, a causa mais freqüente de elevação no COex decorre do tabagismo ativo. (12) O principal sítio onde o CO é identificado são os alvéolos, mas também pode ser encontrado na via aérea alta (nariz e seios paranasais). Por isso, muitas vezes facilita a contaminação do meio ambiente e aumentando os níveis no momento da mensuração do gás (22)

O medidor de COex está comercialmente disponível, é de fácil instrumentação, baixo custo e a avaliação da carboxi-hemoglobina pode ser inferida pelo mesmo dispositivo.(38) Esses equipamentos têm sido largamente usados em diferentes centros de tratamento de adição tabágica, mas os valores de corte vêm sendo amplamente discutidos. (22)

Têm sido apontados diferentes níveis de corte do COex conforme o tipo de estudo e população avaliados. Assim, quando está sendo estudada a prevalência de fumantes em determinadas populações, por precisar-se de sensibilidade maior, tal ponto geralmente é escolhido em torno de 5 ou 6 ppm. Por outro lado, quando os estudos visam acompanhar fumantes em processo de cessação do tabagismo, necessitando-se de maior especificidade, utilizam-se valores mais altos, entre 8 e 10ppm.(14)

Assim, estudo em amostra brasileira que avaliou a freqüência de tabagismo em um hospital geral da cidade de São Paulo, utilizando o COex como

marcador, os autores consideraram 6 ppm como ponto de corte entre fumantes e não-fumantes.(44)

Santos e cols(43), também usando valor de corte de COex igual a 6 ppm, encontraram sensibilidade de 77% e especificidade de 96% em uma população de voluntários (funcionários, usuários e visitantes) do Instituto do Coração em São Paulo. Nesse estudo, foi também encontrada correlação positiva entre o número de cigarros e o valor de COex.

Desse modo, conforme o Consenso Brasileiro de Tratamento do Tabagismo de 2008, publicado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, o COex é um método que deve ser usado e o ponto de corte deve ser 6 ppm para que tenha boa sensibilidade. (10)

Também na literatura internacional sobre o assunto, dentro deste tipo de delineamento, são encontrados níveis de corte que vão de 3 a 8 ppm, como se pode ver em alguns exemplos a seguir.

Cropsey e cols(45), avaliando o método COex em 374 pacientes institucionalizados, verificaram que o ponto de corte que determinava melhor sensibilidade e especificidade foi de 3 ppm, com valores de 98,1% e 95,8%, respectivamente.

Em pacientes com DPOC, ao procurar definir o status tabágico utilizando três diferentes equipamentos, Christenhusz e cols(46) encontraram 5 ppm como melhor ponto de corte, atingindo 88% de sensibilidade e 92% de especificidade.

Pearce e cols (13) sugerem que a utilização do ponto de corte de 6 ppm poderia ocasionar perda de um grande número de fumantes ativos, devendo novos estudos serem conduzidos na procura de um melhor ponto de corte

Em 2007, Brunnhuber e cols (47), em uma análise sobre evidências e práticas sobre cessação tabágica, sugerem o ponto de corte de 6 ppm. Nessa mesma publicação, apontam para uma possível diferenciação conforme o tipo de nicotina contida nos cigarros utilizados. Os valores apontados seriam de 7-10 ppm, 10-20 ppm e maior do que 20 ppm conforme a categorização de nicotina como leve, moderada ou pesada, respectivamente. Deveci e cols (48) avaliaram voluntários sadios, fumantes ou não com tabagistas passivos. Usando ponto de corte 6,5 ppm, a sensibilidade e a especificidade encontradas foi de 90% e 83%, respectivamente.

Javors e cols (42) concluíram que, usando 8 ppm como ponto de corte para diferenciar fumantes de não-fumantes, o método tinha sensibilidade de 41% e especificidade de 98%, evidenciando que muitos fumantes poderiam ser equivocadamente classificados.

Por outro lado, na perspectiva de reconhecer os fumantes freqüentadores de ambulatório especializado em cessação do tabagismo, mas ainda não abstinentes, Chatkin e cols (23) encontraram que a média do COex para os fumantes foi de 14.7 +/- 9.4 ppm, enquanto a média dos não fumantes foi 4.3 +/- 2.5 ppm. Nesse estudo, verificaram que com COex abaixo de 8ppm, a razão de verossimilhança foi menor que 1 de estarem fumando e que o melhor valor para diferenciar fumantes de não fumantes foi obtido com concentrações em 11 ppm ou mais, elevando a razão de verossimilhança para 63.80 (IC95% 16.1-253.1).

Em outro estudo(49), o mesmo grupo de investigadores avaliou taxas e preditores de desfechos no tratamento do tabagismo utilizando ponto de corte do COex de 10 ppm, conseguiram diferenciar fumantes de não-fumantes adequadamente. Desse modo, passaram a usar rotineiramente o valor de 10ppm para fumantes “sadios” e puderam estudar a eficácia comparativa de tratamentos antitabagismo (49;50).

O uso de 10 ppm tem sido bastante difundido na literatura principalmente em trabalhos oriundos de clínicas especializadas em cessação de tabagismo. Assim, diversas publicações sobre tratamento medicamentoso de tabagismo usam 10 ppm como ponto de corte, inclusive as recentes publicações comparando o uso da vareniclina com outras medicações, ainda estão mantendo tal ponto de corte para comprovar abstinência tabágica. (51)

Mas não só em fumantes ditos “sadios”. Para estudar a associação de DPOC com sucesso no abandono ao tabagismo, Bednarek e cols (52) utilizaram 10 ppm como ponto de corte entre fumantes e não fumantes.

Frente a essa heterogeneidade de critérios quanto à monitorização tabágica, a SRNT (38), em uma análise sobre verificação de status tabágico, sugere que o ponto de corte do COex deve variar entre 8 e 10ppm, enquanto West e cols (30), revisando ensaios clínicos sobre cessação tabágica, propuseram usar 9 ppm como valor de corte para COex.

De qualquer modo, a conclusão é que a separação categórica entre fumantes e não fumantes pode não ser tão simples como aparenta, mesmo

usando métodos bioquímicos plenamente validados. A crescente importância e necessidade de marcadores seguros e fácil realização justificam estudos para melhor entendimento de seus empregos em nosso meio.

2.4 Limitações Gerais do Método COex:

O método COex apresenta limitações, pois resultados falsos positivos podem ser detectados em pacientes que estão sob influência de poluição gerada pelo tráfego e tabagismo passivo. Nestas situações, não é confirmada abstinência pelo método, mesmo que o paciente negue veementemente o consumo tabágico, assim confundindo a avaliação da eficácia do tratamento(38).

Outra limitação é que o tempo de detecção do CO é limitado, aproximadamente 6 horas, bastante curto, mas podendo se estender até 24 horas dependendo de fatores externos e ambientais, como referido anteriormente (38)

Além disso, a mensuração depende de outros fatores, como atividade física, frequência respiratória no momento da medição, horas de sono (a meia-vida do CO durante o sono varia entre 4 e 8 horas, enquanto durante atividades diárias normais é de 2 horas) e, como já referido, tabagismo passivo(38)

Outra dificuldade que pode aumentar a leitura dos níveis de COex é a exposição a gases poluentes em ambientes fechados, tornando-se um fator de confusão no momento de definir o status tabágico. (38)

2.4.1 Limitações do Método na Presença de Processo Inflamatório:

A análise dos biomarcadores exalados permite o acompanhamento da inflamação e do estresse oxidativo no trato respiratório em asma, DPOC, bronquiectasias, doenças intersticiais e fibrose cística, sendo que nessas doenças o COex está aumentado. (53)

Além destas situações clínicas e das dificuldades gerais relatadas na sessão anterior, a mensuração do COex pode também sofrer interferência da obstrução do fluxo aéreo, diminuindo a confiabilidade do resultado encontrado. (54)

O nível de COex poderá estar aumentado em tabagistas com DPOC por elevação do estresse oxidativo, causado pela reação inflamatória encontrada na

doença. Há desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes nesses pacientes, principalmente em exacerbações agudas.(55)

Pacientes com asma apresentam níveis do COex aumentados, que se reduzem com o controle da doença.(20) Entretanto, esse achado não é unânime, tornando a relação COex e asma ainda contraditória, tanto para monitorização da inflamação quanto para acompanhamento de status tabágico.(56)

Grover e Kumar (57), ao procurar definir o COex como marcador de gravidade em asmáticos sob uso de corticóide inalatório, encontraram níveis aumentados de COex tanto na asma leve quanto moderada. Após quatro semanas de tratamento, verificaram redução da concentração do marcador, porém sem significância estatística quando comparadas ao grupo controle. Tal publicação reforça a idéia do processo inflamatório interferir na avaliação do COex, mostrando a dificuldade em definir ponto de corte, assim como sua aplicação na comprovação da abstinência tabágica, na concomitância de algumas doenças e do uso de certos medicamentos, como o corticóide inalatório.

Também há relatos de outras doenças em que o processo inflamatório possui presença significativa e que podem intervir na avaliação do CO exalado. Na síndrome da apnéia-hipopnéia do sono há grande envolvimento inflamatório e acúmulo de oxidantes, interferindo nos níveis de COex, prejudicando o acompanhamento de abstinência tabágica. (58)

Do mesmo modo, pacientes com fibrose cística possuem importante componente inflamatório e estudos têm evidenciado sua influência no aumento do COex.(59) No entanto, em outra publicação, não houve aumento do gás em pacientes com tal doença. (56)

2.4.2 Limitações da Medida do COex em Pacientes com DPOC

A DPOC é uma doença crônica em que há resposta inflamatória do pulmão pela exposição prolongada a gases nocivos, principalmente oriundos das substâncias do tabaco. Há evidências que a DPOC não é doença somente restrita à via aérea, mas atinge de forma sistêmica, afetando sistema músculo-esquelético, cardiovascular, metabólico e endocrinológico. (18)

A resposta inflamatória anormal das vias aéreas e dos pulmões, associadas ao desequilíbrio entre proteinases/antiproteinases e ao estresse

oxidativo leva às alterações estruturais da DPOC. O processo destrutivo altera as trocas gasosas. Essas mudanças, que podem ser encontradas nas vias aéreas, parênquima pulmonar e vasculatura, incluem inflamação crônica e mudanças estruturais resultantes de auto-reparos repetidos. (18)

As principais mudanças no enfisema estão no parênquima pulmonar que, além do aumento do número das células inflamatórias, ocorre importante dilatação e destruição dos bronquíolos respiratórios, com comprometimento associado dos sacos alveolares, dificultando as trocas gasosas, inclusive a do CO. (60)

Além das alterações citadas acima, o estresse oxidativo parece ter importante participação no mecanismo inflamatório na DPOC. Os oxidantes são gerados por fumaça dos gases nocivos inalados pelo pulmão, principalmente oriundos do cigarro, e liberados de células inflamatórias ativadas, como macrófagos e neutrófilos. Entre as principais conseqüências induzidas pelo estresse oxidativo, está a diminuição de antioxidantes naturais, inativação de antiproteases e estimulação de secreção mucóide. (60)

Todo esse complexo processo inflamatório, ao longo da via aérea, pode interferir na interpretação da medida do COex. Montuschi e cols (19) evidenciaram que os níveis de COex eram maiores em fumantes com DPOC do que em ex-fumantes também com DPOC, sugerindo relação direta com o processo inflamatório. Nesse mesmo estudo, não foi encontrada relação entre a função pulmonar do paciente com DPOC e os níveis do COex, tanto no VEF1 quanto na CVF. (19)

Paredi e cols(61), salientam que até 2000, havia escassez de estudos controlados que evidenciassem o efeito dos corticóides inalatórios nas medidas do COex. Os mesmos autores, em delineamento transversal na mesma publicação, mediram os níveis de COex em 22 pacientes com DPOC estável, dos quais 12 foram tratados com corticóide inalatório. Tanto os pacientes que usaram medicação inalatória e aqueles que não a usaram tinham valores similares de COex, mas maiores do que os pacientes sem DPOC.

A inflamação das vias aéreas aumenta com a progressão da doença e com o aumento do número de exacerbações. Assim, os níveis de CO exalado se mantêm elevados, mesmo em pacientes que já cessaram o tabagismo, mas portadores de DPOC. (62) Frente a esse quadro, questiona-se se o COex seja um

bom marcador para acompanhamento de abstinência tabágica na presença de DPOC. (19;62)

Em estudo realizado por Sato e cols(20), o melhor ponto de corte do COex em pacientes com DPOC foi de 11 ppm, sugerindo que o processo inflamatório basal da doença tenha influência no aumento médio da concentração do gás exalado. Nesse mesmo estudo, foi sugerido que, em pacientes asmáticos fumantes, o ponto de corte do COex seja de 10ppm, também conseqüente ao processo inflamatório.

Revisão sobre o uso de biomarcadores exalados em pacientes com DPOC ressalta a importância do processo inflamatório envolvido por elevarem o CO exalado (22). Em outra revisão semelhante, é destacada a mesma dificuldade quanto à medida e definição de ponto de corte dos níveis de COex, sugerindo que esses níveis aumentados são também encontrados em fumantes sem DPOC. (62)

A difusão do CO, em nível alvéolo-capilar, está reduzida em pacientes enfisematosos, sendo fator indicativo de doença pela perda da superfície alveolar e destruição do leito capilar pulmonar. Assim, a confiabilidade da monitorização do status tabágico, nestes pacientes, através do COex estaria prejudicada pela diminuição de área efetiva de trocas gasosas. No entanto, a correlação entre a extensão do enfisema e a difusão pelo CO não é perfeita, pois pacientes com grandes áreas de enfisema podem apresentar difusão do CO próxima da normalidade. (60)

Porém, pacientes com DPOC, apresentando extenso enfisema, visto à tomografia de alta resolução, apresentam maior inflamação, quando comparados àqueles com enfisema menos grave, podendo também ser mais um fator de confusão na análise do COex nessa população. (63)

Outra dificuldade também encontrada para uso do COex em pacientes com DPOC é a não clareza da relação dos níveis de COex com a função pulmonar, mais especificamente o VEF1, ou seja, se a gravidade da doença interfere nos valores do CO(64)

Frente à disseminação da adição tabágica, impõe-se abordagem padronizada na rotina clínica ambulatorial, visando acompanhamento da interrupção do tabagismo. Faz parte dessa abordagem a verificação do status tabágico. O uso do COex é uma das formas mais simples dessa verificação.

Assim, entender suas limitações e potenciais fatores de confusão são fundamentais para avaliação correta da evolução dos tabagistas. Buscar esclarecimentos para a utilização adequada do COex em uma parcela específica de pacientes com DPOC, face as dificuldades acima demonstradas, foi o motivo principal desse estudo

3 Hipótese Operacional:

H0: A medida do monóxido de carbono exalado não é influenciada pela presença de DPOC

H1: A medida do monóxido de carbono exalado é influenciada pela presença de DPOC

4 Objetivos

4.1 Objetivo Geral:

Estudar o monóxido de carbono no ar exalado como marcador de tabagismo em pacientes com DPOC.

5 Materiais e Métodos

5.1 Delineamento:

Estudo transversal controlado, com análise descritiva e analítica. A posição do investigador foi apenas observacional.

5.2 População em Estudo:

Pacientes fumantes, freqüentadores dos ambulatórios do Hospital São Lucas da PUCRS foram divididos em 2 grupos, conforme o diagnóstico clínico e espirométrico de DPOC(17). A coleta dos dados ocorreu entre setembro de 2007 e setembro de 2008.

5.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes fumantes, independentemente da idade e sexo. Foi considerado fumante o indivíduo que fumou no mínimo cem cigarros na vida e atualmente fuma diariamente ou ocasionalmente(10) No presente estudo, foi necessária ainda a confirmação bioquímica do status tabágico através da dosagem de cotinina urinária maior ou igual a 50ng/ml.

5.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os indivíduos que apresentavam:

- História de atopia (asma, rinite), de infecção respiratória recente ou de uso de corticóide nas últimas quatro semanas.
- Qualquer tipo de neoplasia ou tratamento para tal nos últimos 6 meses.
- Doença auto-imune em atividade.
- Exacerbação da doença nas últimas 4 semanas.
- Distúrbios psiquiátricos.
- Analfabetos.
- Recusa em assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.3 Procedimentos:

Depois de informados quanto aos objetivos e procedimentos relacionados com o estudo, foi realizado o processo de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos voluntários. A seguir, respondiam a questionário padronizado do Ambulatório de Auxílio à Cessação de Tabagismo do Hospital São Lucas da PUCRS com dados demográficos, sexo, idade, comorbidades, uso de medicações, informações adicionais sobre seu tabagismo (número de cigarros fumados, tempo total de fumo, teste de dependência nicotínica de Fagerstrom-TDNF)

Os voluntários realizavam medida de CO, cotinina urinária e espirometria de acordo com técnicas descritas a seguir e colhiam material para dosagem de cotinina urinária.

O tempo decorrido desde o último cigarro fumado foi padronizado em até 60 minutos e todos os procedimentos foram realizados no início da manhã, para que eventuais diferenças de carga tabágica não fossem exageradas.

5.3.1 Medida da Concentração do Monóxido de Carbono no Ar Exalado (COex)

A medida do COex foi feita através do analisador MicroCO Meter, da Micro Medical LTDA, que se vale de um sensor eletroquímico. Para tal, o voluntário inspirava profundamente e prendia a respiração por 20 segundos, enquanto que o pesquisador dava início à contagem regressiva de 10 segundos, período

necessário para ocorrer o equilíbrio do CO alveolar. A seguir, com os lábios no bocal do aparelho, o voluntário realizava expiração lenta e completa. A medida de COex era registrada no visor do analisador, sendo expressa em partes por milhão (ppm), após o término dessa manobra.

5.3.2 Medida da Cotinina Urinária

Na dosagem de cotinina urinária, utilizada como padrão-ouro para a confirmação do status tabágico dos indivíduos, considerou-se 50ng/ml como ponto de corte. Foi realizada através de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), no Instituto de Toxicologia da PUCRS. Para tal, utilizaram-se 2 ml de amostra, 0,025ml de hidróxido de sódio 10M e 0,1ml de solução de padrão interno (2-fenilimidazol 10mcg/ml). Adicionou-se 4ml de diclorometano como solvente de extração. Após 40 minutos de homogeneização e 15 minutos de centrifugação, separou-se 2 ml da fase orgânica, que foi evaporado em temperatura ambiente sob fluxo de ar comprimido. Ressuspendeu-se com 0,2 ml da fase móvel (água ultra pura, metanol, acetonitrila, acetato de sódio 0,1M, ácido cítrico, trietilamina e ácido acético glacial) e injetou-se em no equipamento HPLC-UV com bomba isocrática e coluna de fase reversa C8. O tempo de corrida foi de oito minutos. A concentração de cotinina urinária foi calculada pela sua absorbância em 260nm, levando-se em consideração área do pico e a curva de calibração (r superior 0,99). (40)

5.3.3 Espirometria

A espirometria foi realizada no laboratório de função pulmonar do Hospital São Lucas da PUCRS para avaliação da obstrução ao fluxo aéreo e classificação do DPOC. Utilizou-se espiromômetro Vitalograph Vmax series, da SensorMedics, devidamente calibrado. Dois técnicos em espirometria do laboratório de função pulmonar do Hospital São Lucas, capacitados e treinados para realização do exame, foram responsáveis pelas manobras do exame com o paciente.

A técnica do exame foi realizada de acordo com as Diretrizes para testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia(65). O paciente antes do exame foi orientado a ficar em repouso por pelo menos 10 minutos, enquanto lhe eram explicadas detalhadamente as manobras que deveria fazer a seguir. Na vigência de sintomas ou sinais de exacerbação o exame era adiado e o paciente encaminhado para avaliação pelo investigador para eventual re-ingresso ou exclusão do estudo. Todos os pacientes realizaram o procedimento sentado e com uso de clipe nasal.

5.4 Coleta de Dados:

A coleta de dados foi realizada por meio de um questionário padronizado, aplicado durante a consulta do paciente nos Ambulatórios. Os voluntários eram identificados numericamente, preservando-lhes o anonimato, e suas informações organizadas em um banco de dados. Foram considerados também os registros da folha de evolução no prontuário médico para eventuais informações adicionais e confirmação de outras.

5.5 Análise dos dados

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão e, na presença de assimetria, foram apresentadas através da mediana e da amplitude interquartil (percentil 25 a percentil 75). Dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais. A comparação dos dados quantitativos entre os grupos foi feita utilizando-se o teste t de Student para amostras independentes; nos dados categóricos utilizou-se o teste do qui-quadrado. Para o ajuste dos

potenciais efeitos confundidores e avaliação de seu impacto nos níveis de monóxido de carbono utilizaram-se um modelo de análise de covariância. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$. Os dados foram processados com o auxílio do programa SPSS versão 11.5.

5.6 Considerações Bioéticas:

O presente trabalho não apresentou em nenhum aspecto algum risco de morte ou contaminação para os pacientes. Todos os participantes foram informados e esclarecidos com detalhes a respeito do estudo. Fornecido um termo de consentimento escrito explicitando todos os detalhes do trabalho para que avaliem o interesse em participar, conforme já descrito previamente. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS.

6 Resultados

Foram considerados elegíveis 190 fumantes, dos quais 74 (38,95%) tinham o diagnóstico de DPOC. Todos voluntários tiveram seu status tabágico sugerido pela informação do indivíduo e confirmado através de níveis urinários de cotinina maiores que 50 ng/ml. Os pacientes com cotinina menor que este valor foram excluídos, mesmo que alegassem ser fumantes.

As características demográficas dos voluntários de acordo com a presença ou não de DPOC estão descritas na Tabela 1. Os pacientes com diagnóstico de DPOC apresentaram idade superior aos do grupo sem DPOC ($64 \pm 7,3$ anos e $49,1 \pm 8,0$ anos, respectivamente), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os dois grupos nas variáveis sexo e escolaridade ($p > 0,05$).

A média de consumo de tabaco foi maior nos pacientes com DPOC do que nos sem DPOC, sendo 38(26 a 56) e 36(27 a 48) maços-anos, respectivamente. ($p = 0,167$).

Quanto à idade de início do tabagismo, a mediana de idade entre os pacientes com DPOC foi de 22 (16 a 36) anos, enquanto entre os pacientes sem DPOC foi de 19 (16 a 23) anos ($p < 0,001$).

Em fumantes com DPOC e sem DPOC, os valores de cotinina não apresentaram diferença estatisticamente significativa, ambos com valores muito acima de 50 ng/ml, confirmando o status de fumante. A mediana da cotinina urinária em pacientes com DPOC foi de 982ng/ml (608 a 1524) e de pacientes sem DPOC foi de 1139 (737 a 1792) ($P = 0,25$).

Tabela 1
Variáveis demográficas e relacionados ao tabagismo
em fumantes* com DPOC e sem DPOC, n=190

Variáveis	Fumantes c/DPOC (n=74)	Fumantes s/DPOC (n=116)	p
Idade, anos	64,0±7,3	49,1±8,0	<0,001 ^[1]
Sexo masculino, nº (%)	28 (38)	45 (39)	0,999 ^[2]
Até 8 anos de estudo, nº (%)	72 (97)	102 (89)	0,063 ^[2]
Maços/ano	38 (26 a 56)	36 (27 a 48)	0,167 ^[1]
Idade de início, anos	22 (16 a 36)	19 (16 a 23)	<0,001 ^[1]
Cigarros/dia	20 (20 a 30)	20 (20 a 40)	0,074 ^[1]
Cotina urinária, ng/mL	982 (608 a 1524)	1139 (737 a 1792)	0,247 ^[1]

Dados apresentados como média±desvio padrão, contagem (percentual) ou mediana (P25 a P75). DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. p: significância estatística pelos testes [1]: t de Student ou [2]: qui-quadrado. * (cotina urinária \geq 50 ng/dL)

Conforme se pode verificar na Tabela 2, o COex médio em pacientes com DPOC foi 15,8±1,0 ppm. Nos indivíduos sem DPOC foi de 17,4±0,6 ppm (p=0,167). Quando os dados foram ajustados por análise de covariância (sexo, idade, escolaridade, nº de cigarros/dia e cotina urinária), nos pacientes com DPOC o resultado passou a ser 17,8±1,3 ppm e nos pacientes sem DPOC de 17,5±1,1 ppm. Em ambas as análises não houve significância estatística (p=0,850).

Tabela 2
 Concentração de monóxido de carbono no ar exalado em fumantes*
 com e sem DPOC, n=190

Variáveis	Fumantes	Fumantes	p
	c/DPOC n = 74	s/DPOC n = 116	
CO exalado, ppm	15,8±1,0	17,4±0,6	0,167 ^[1]
CO exalado ajustado, ppm	17,8±1,3	17,5±1,1	0,850 ^[2]

Dados apresentados como média±erro padrão. p: significância estatística pelos testes [1]: t de Student ou [2]: análise de covariância, ajustando para o efeito dos fatores sexo, idade, escolaridade, nº de cigarros/dia e cotinina urinária. *cotinina urinária \geq 50 ng/ml

Na figura 1, apresentam-se mediante gráfico de dispersão de pontos, os valores de cotinina urinária, todos acima de 50ng/ml, confirmando o status tabágico dos voluntários. Mesmo assim, 20 pacientes classificados bioquimicamente como fumantes, em um total de 190, apresentaram valores de COex abaixo de 10 ppm, valor de corte para classificar como tabagista por este método. Do grupo com DPOC, 12 voluntários tinham valores entre 2 e 9 ppm, nos sem DPOC tinham valores entre 3 e 9 ppm.

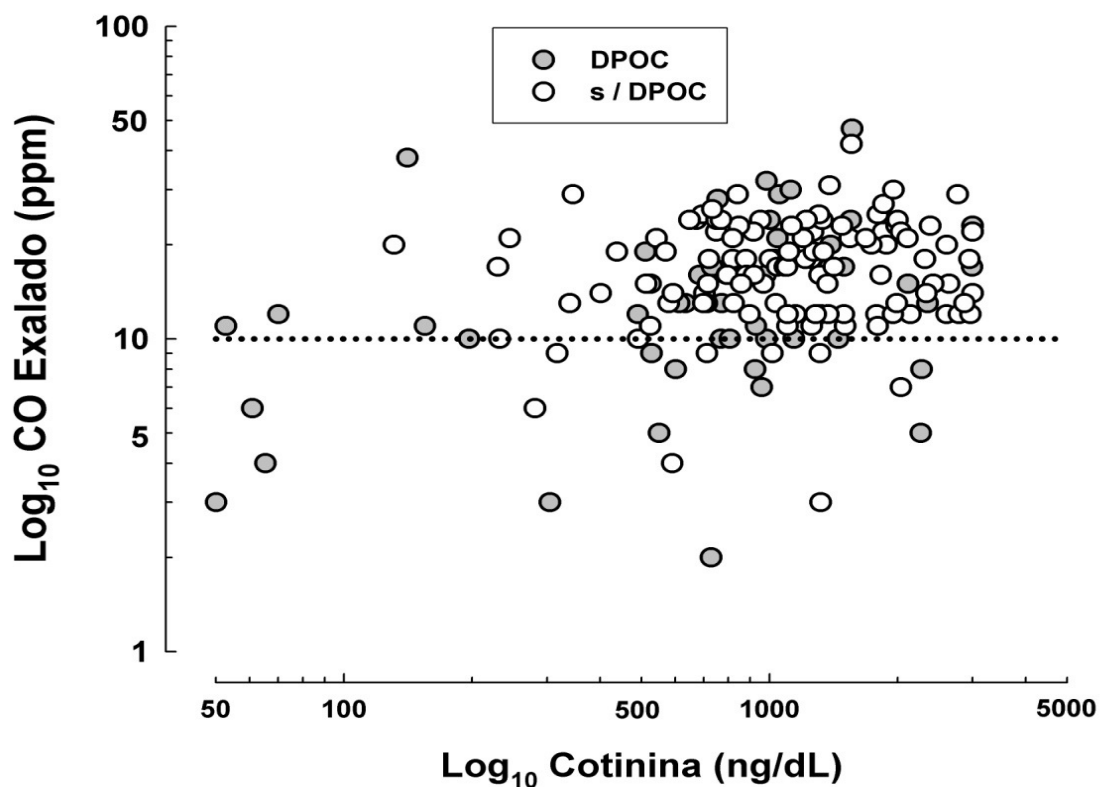


Figura 1 – Gráfico de dispersão de pontos representando a relação entre a cotinina urinária e o monóxido de carbono (CO) no ar exalado entre fumantes (cotinina urinária ≥ 50 ng/dL) com e sem DPOC

Na figura 2, verifica-se a distribuição dos valores de COex entre os pacientes com e sem DPOC. Há clara equivalência entre os grupos, evidenciando também intersecção entre eles, configurando não haver diferença estatística entre a distribuição de pontos.

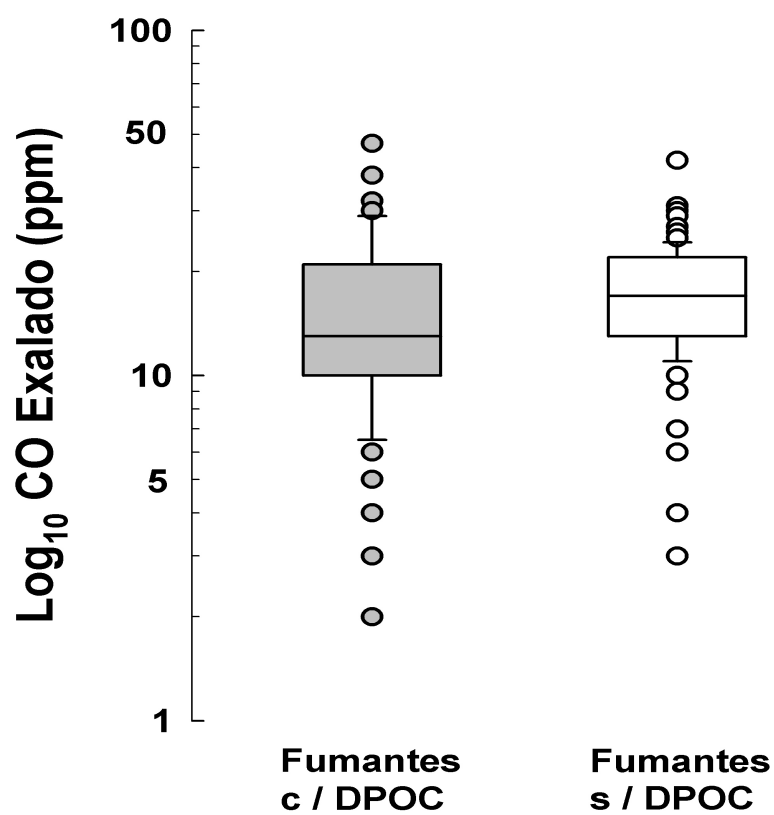


Figura 2 – Gráfico de *boxplot* representando a distribuição do monóxido de carbono exalado em fumantes (cotinina urinária > 50 ng/dL) com e sem DPOC.

7 Discussão

O presente trabalho evidencia que a avaliação do status tabágico em pacientes com DPOC através do método de dosagem da concentração de monóxido de carbono no ar exalado pode utilizar os mesmos critérios aplicados em fumantes sem DPOC.

Ainda que se possa encontrar na literatura (19;20) sugestões de modificações de pontos de corte de COex para categorizar os indivíduos em fumantes ou não fumantes, a análise dos presentes resultados aponta para que sejam mantidos os critérios tradicionais utilizados no acompanhamento de cessação tabágica.

Tais divergências entre critérios são atribuídas a vários fatores. Assim, tipo de delineamento do estudo, tipo de pacientes incluídos, presença de inflamação em via aérea em graus variados de gravidade, alterações variadas na arquitetura pulmonar e graus distintos de obstrução ao fluxo aéreo são alguns dos itens mais citados. (19;20;22) . Isto leva inclusive alguns autores como Sato e cols(20) a preferirem que o ponto de corte de COex seja alterado para 11 ppm. No entanto, o fato de encontrar, na presente amostra, valores de COex semelhantes tanto para fumantes com DPOC quanto para não DPOC, sugere que se possa manter em 10 ppm, por se tratar de um delineamento que exige boa especificidade.

Apesar de haver evidências(10;20;43;44) que apontem preferencialmente para o uso de COex de 6 a 8ppm para a distinção entre fumantes e não fumantes, optou-se por manter o ponto de corte de 10ppm. O uso desse valor está relacionado com estudos que visam acompanhamento de cessação tabágica em ambulatórios específicos, assim necessitando maior especificidade, ao contrário quando o estudo for de prevalência de fumantes em determinadas populações a sensibilidade deve ser maior, assim necessitando reduzir o COex.(14)

Apesar de todos os pacientes apresentarem confirmação bioquímica de serem fumantes através da cotinina urinária, alguns voluntários, em ambos os grupos estudados, apresentaram níveis de COex menor que 10 ppm. Como informado previamente, o CO é um gás com meia-vida curta(12), e possivelmente os valores baixos detectados nesses pacientes tenha relação com o tempo do

último cigarro fumado ter sido desavisadamente maior do que o previsto, mesmo que tal intervalo de tempo tenha sido padronizado em 60 minutos.

O inverso não foi detectado, isto é, eventuais fumantes com cotinina urinária menor que 50ng/ml, pois este foi um critério de exclusão de indivíduos.

Algumas características dos pacientes aqui estudados merecem consideração. Assim, a população de fumantes no mundo vem sofrendo, nos últimos anos, importantes mudanças quanto às suas características demográficas, sendo uma das mais importantes a diminuição da prevalência entre os homens e o aumento relativo entre as mulheres, principalmente em países em desenvolvimento(3). Na população aqui apresentada, essa tendência também foi observada, visto que tanto em pacientes com DPOC ou sem DPOC registrou-se maior número de fumantes mulheres. No entanto, o predomínio do sexo feminino aqui detectado pode ser explicado por um eventual viés de seleção, já que as mulheres procuram auxílio médico muito mais freqüentemente que os homens para cessação do tabagismo, seja por reconhecerem mais facilmente a necessidade de ajuda profissional para o abandono do tabagismo (49;66-68)

Ainda quanto às características demográficas, a amostra de pacientes com DPOC apresentou média de idade superior aos pacientes sem a doença, em acordo com o que é descrito na literatura(7). Além disso, apenas 3% dos pacientes com DPOC apresentaram mais de 8 anos de estudo, informação também consentânea com a literatura, a de a freqüência de DPOC é inversa ao grau de escolaridade do fumante.

Entre os pontos fortes deste estudo, pode-se destacar o tamanho da amostra, em número adequado de participantes com e sem DPOC, suficiente para os estudos estatísticos, assim como a completa informação demográfica no banco de dados. Mesmo sendo um estudo com delineamento que necessitava que os procedimentos fossem todos feitos no mesmo turno, não houve perda de pacientes durante a coleta de dados.

Quanto aos marcadores tabágicos, a confirmação da possibilidade de utilização do COex também nos pacientes com DPOC foi um ponto forte do estudo, visto que seu uso pode ajudar significativamente o clínica a identificar o real status tabágico de seu paciente. A possibilidade de usar a dosagem da concentração de cotinina na urina como padrão-ouro, só é possível em poucos centros no país, com técnica adequada.

As eventuais limitações que pudessem ter interferido nos resultados da cotinina urinária foram contornadas, com a não inclusão de indivíduos no estudo que estivessem sob uso de alguma medicação ou tinham doenças que pudessem interferir na sua mensuração.

Este trabalho apresenta limitações. Uma delas é a não comparação dos resultados com dados de pacientes com DPOC não fumantes, mais corretamente classificados como ex-fumantes. Com isso, teria sido possível, definir melhor se as alterações agudas ocasionadas pelos componentes da fumaça do cigarro interferem no ponto de corte do COex.

Outra limitação a ser considerada é a não categorização dos voluntários conforme a gravidade funcional da DPOC para avaliar sua eventual influência nos resultados de COex. Com isso, poderiam ter sido estudados os efeitos crônicos do uso de tabaco e suas conseqüências morfo-fisiológicas nos pontos de corte do COex.

O uso do COex como marcador de abstinência tabágica é uma realidade crescente nos ambulatórios de tratamento do tabagismo, principalmente pela sua fácil aplicabilidade e resultado imediato. (42;43). No presente estudo, tal afirmação foi facilmente comprovada, já que não houve dificuldade dos pacientes em fazerem as manobras necessárias, com o resultado sendo obtido de modo imediato.

Assim, este estudo pode demonstrar que o COex é um método acessível e de fácil manuseio em ambulatórios de cessação tabágica, além de não haver nenhuma restrição relevante quanto a sua aplicabilidade em pacientes com DPOC. Espera-se que alguns desdobramentos, como os mencionados acima, possam completar as informações para que se possa usar amplamente e com plena convicção o método como marcador de tabagismo e ou de abstinência tabágica em qualquer tipo de doença respiratória.

8 CONCLUSÕES

O estudo da medida da concentração de monóxido de carbono no ar exalado em pacientes com DPOC aqui apresentado permitiu concluir que os valores de monóxido de carbono no ar exalado de fumantes com DPOC são estatisticamente semelhantes aos encontrados em fumantes sem DPOC.

Tal afirmação foi possível pela semelhança da maioria das características basais dos dois grupos estudados, inclusive em seu comportamento tabágico mensurado principalmente pela concentração de cotinina urinária. Além disso, encontrou-se associação entre o valor de cotinina urinária e o de monóxido de carbono no ar exalado.

9 Referências

Referências

(1) Vollset ES, Tverdal A, Gjessing H. Smoking and deaths between 40 and 70 years of age in women and men. *Ann Inter Med* 2006; 144:381-389.

(2) World Health Organization. WHO Framework convention on tobacco control. 2005. Geneve, Switzerland, WHO.

Ref Type: Report

(3) Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Brazil: smoking data (Brasil: tabagismo dados e números). <http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=dadosnum&link=brasil.htm> . 2007.

Ref Type: Electronic Citation

(4) World Health Organization. WHO Report on Global Tobacco Epidemic 2008: The MPOWER package. World Health Organization, editor. 1-582. 2008. Geneve , World Health Organization.

Ref Type: Report

(5) Monteiro CA, Cavalcante TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull World Health Organ* 2007; 85(7):527-34.

(6) Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Prevalência do tabagismo no Brasil: dados de inquéritos epidemiológicos em capitais brasileiras. www.inca.gov.br/inquerito . 2004.

Ref Type: Electronic Citation

(7) Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366(9500):1875-81.

(8) Fagerström K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002; 62(Suppl 2):1-9.

(9) Fiore MC, Jáen CR, Baker TB, Bailey W, Benowitz N, Curry S et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: Public Health Service, 2008.

(10) Reichert J, de Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales Mda P et al. Brazilian smoking cessation guidelines 2008 (Diretrizes para a cessação do tabagismo no Brasil). *J Bras Pneumol* 2008; 34(10):845-80.

(11) Sutherland G. Smoking: can we really make a difference? *Heart* 2003; 89(Suppl 2):25-7.

(12) Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *CHEST* 2000; 117:758-763.

- (13) Pearce MS, Hayes L, Newcastle Heart Project, Newcastle Thousand Families Study. Self-reported smoking status and exhaled carbon monoxide: results from two population-based epidemiologic studies in the North of England. *CHEST* 2005; 128(3):1233-8.
- (14) Rebagliato M. Validation of self reported smoking: editorial. *J Epidemiol Commun Health* 2002; 56:164-165.
- (15) Jatlow P, Toll BA, Leary V, Krishnan-Sarin S, O'Malley SS. Comparison of expired carbon monoxide and plasma cotinine as markers of cigarette abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2008; 98(3):203-9.
- (16) Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, Gratziou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29(2):390-417.
- (17) GOLD Executive Committee. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention. www.goldcopd.org. 2008.

Ref Type: Electronic Citation

- (18) Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008; 31(6):1334-56.
- (19) Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *CHEST* 2001; 120(2):496-501.
- (20) Sato S, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Oga T, Hajiro T et al. Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD. *CHEST* 2003; 124(5):1749-54.
- (21) Raw M, Anderson P, Batra A, Dubois G, Harrington P, Hirsch A et al. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. *Tob Control* 2002; 11(1):44-6.
- (22) van Beurden WJ, Dekhuijzen PN, Smeenk FW. Exhaled biomarkers in COPD: their potential role in diagnosis, treatment and prognosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57(5-6):258-67.
- (23) Chatkin JM, Fritscher L, de Abreu C, Cavalet-Blanco D, Chatkin G, Wagner M et al. Exhaled carbon monoxide as a marker for evaluating smoking abstinence in a Brazilian population sample. *Prim Care Respir J* 2007; 16(1):36-40.
- (24) Barrueco M, Jimenes-Ruiz CA, Palomo L, Torrecilla M, Romero P, Riesco JA. Veracity of smokers' response regarding abstinence at smoking cessation clinics. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(3):135-140.
- (25) Boyd NR, Windsor RA, Perkins LL, Lowe JB. Quality of measurement of smoking status by self-report and saliva cotinine among pregnant women. *Matern Child Health J* 1998; 2(2):77-83.

- (26) Lewis SJ, Cherry NM, McL Niven R, Barber PV, Wilde K, Povey AC. Cotinine levels and self-reported smoking status in patients attending a bronchoscopy clinic. *Biomarkers* 2003; 8 (3-4):218-28.
- (27) Vartiainen E, Seppala T, Lillsunde P, Puska P. Validation of self report smoking by serum cotinine measurement in a community-based study. *J Epidemiol Commun Health* 2002; 56:167-170.
- (28) Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF. Self-reported cigarette smoking vs. serum cotinine among U.S. adolescents. *Nicotine Tob Res* 2004; 6(1):19-25.
- (29) West R, Zatonski W, Przewozniak K, Jarvis MJ. Can we trust national smoking prevalence figures? Discrepancies between biochemically assessed and self-reported smoking rates in three countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(4):820-2.
- (30) West R, Hajek P, Stead L, Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction* 2005; 100(3):299-303.
- (31) Benowitz NL. The use of biologic fluid samples in assessing tobacco smoke consumption. In: Grabowski J, Bell CS, editors. *Measurement in the analysis and treatment of smoking behavior*. Washington, DC, USA: US Department of Health and Human Services, 2005: 6-26.
- (32) Blackford AL, Yang G, Hernandez-Avila M, Przewozniak K, Zatonski W, Figueiredo V et al. Cotinine concentration in smokers from different countries: relationship with amount smoked and cigarette type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(10):1799-804.
- (33) Etter JF, Vu Duc T, Perneger TV. Saliva cotinine levels in smokers and nonsmokers. *Am J Epidemiol* 2000; 151(3):251-8.
- (34) Figueiredo VC, Szklo M, Szklo AS, Benowitz N, Lozana JA, Casado L et al. Determinants of salivary cotinine level: a population-based study in Brazil. *Rev Saude Publica* 2007; 41(6):954-62.
- (35) Jones-Burton C, Vessal G, Brown J, Dowling TC, Fink JC. Urinary cotinine as an objective measure of cigarette smoking in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 22(7):1950-4.
- (36) Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Saloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am J Public Health* 1987; 77(11):1435-8.
- (37) Benowitz NL, Jacob P. Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on nicotine and cotinine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:653-659.
- (38) SRNT Sub-committee on biochemical verification. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine Tob Res* 2002; 4(2):149-59.

- (39) Montalto NJ, Wells WO. Validation of self-reported smoking status using saliva cotinine: a rapid semiquantitative dipstick method. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(9):1858-62.
- (40) Cattaneo R, Alegretti AP, Sagebin FR, Abreu CM, Petersen GO, Chatkin JM. Validação do método para determinação de cotinina em urina por cromatografia líquida de alta eficiência. *Revista Brasileira de Toxicologia* 2006; 19:25-31.
- (41) Roza MR, Viegas CA. The dog as a passive smoker: effects of exposure to environmental cigarette smoke on domestic dogs. *Nicotine Tob Res* 2007; 9(11):1171-6.
- (42) Javors MA, Hatch JP, Lamb RJ. Cut-off levels for breath carbon monoxide as a marker for cigarette smoking. *Addiction* 2005; 100(2):159-67.
- (43) Santos UP, Gannam S, Abe JM, Esteves PB, Freitas F^o M, Wakassa TB et al. Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco (Use of breath carbon monoxide as an indicator of smoking status). *J Pneumol* 2001; 27:7-12.
- (44) de Oliveira MV, de Oliveira TR, Pereira CA, Bonfim AV, Filho FS, Voss LR. Smoking among hospitalized patients in a general hospital. *J Bras Pneumol* 2008; 34(11):936-41.
- (45) Cropsey KL, Eldridge GD, Weaver MF, Villalobos GC, Stitzer ML. Expired carbon monoxide levels in self-reported smokers and nonsmokers in prison. *Nicotine Tob Res* 2006; 8(5):653-9.
- (46) Christenhusz L, de Jongh F, van der Valk P, Pieterse M, Seydel E, van der Palen J. Comparison of three carbon monoxide monitors for determination of smoking status in smokers and nonsmokers with and without COPD. *J Aerosol Med* 2007; 20(4):475-83.
- (47) Brunnhuber K, Cummings KM, Feit S, Sherman S, Woodcock J. Putting evidence into practice: smoking cessation. <http://clinicalevidence.bmj.com/downloads/smoking-cessation.pdf> [acessado 2007 July 28]. 2007. BMJ Publishnig Group. 28-7-2008.
- Ref Type: Electronic Citation
- (48) Deveci SE, Deveci F, Açık Y, Ozan AT. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respir Med* 2004; 98(6):551-6.
- (49) Chatkin JM, Abreu CM, Haggstram FM, Wagner MB, Fritscher CC. Abstinence rates and predictors of outcome for smoking cessation: Do Brazilian smokers need special strategies? *Addiction* 2004; 99(6):778-784.
- (50) Haggstram FM, Chatkin JM, Sussenbach-Vaz E, Cesari DH, Fam CF, Fritscher CC. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(3):205-9.
- (51) Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial

- agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1):56-63.
- (52) Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, Czajkowska-Malinowska M, Regula J, Mieszko-Filipczyk G et al. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax* 2006; 61(10):869-73.
- (53) Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest* 2006; 130(5):1541-6.
- (54) Togores B, Bosch M, Agusti AGN. The measurement of exhaled carbon monoxide is influenced by airway obstruction. *Eur Respir J* 2000; 15:177-180.
- (55) Mak JC. Pathogenesis of COPD. Oxidative-antioxidative imbalance. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(4):368-74.
- (56) Zetterquist W, Marteus H, Johannesson M, Nordval SL, Ihre E, Lundberg JO et al. Exhaled carbon monoxide is not elevated in patients with asthma or cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20(1):92-9.
- (57) Grover RS, Kumar R. Exhaled carbon monoxide levels: as a marker of clinical severity and control of asthma. *J Asthma* 2008; 45(8):677-80.
- (58) Petrosyan M, Perraki E, Simoes D, Koutsourelakis I, Vagiakis E, Roussos C et al. Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2008; 12(3):207-15.
- (59) Paredi P, Leckie MJ, Horvath I. Changes in exhaled carbon monoxide and nitric oxide levels following allergen challenge in patients with asthma. *Eur Respir J* 1999; 13:48-52.
- (60) Hogg JC. Lung structure and function in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(5):467-79.
- (61) Paredi P, Kharitonov SA, Leak D, Ward S, Cramer D, Barnes PJ. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Journal Resp Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 1):369-73.
- (62) Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, Magnussen H, Page CP, Postma D et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(1):6-14.
- (63) Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61(12):1037-42.
- (64) Ramírez-Prieto MT, García-Río F, Villamor J. Role of oxidative stress in respiratory diseases and its monitoring. *Med Clin* 2006; 127(10):386-96.
- (65) Pereira CA, Neder JA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal de Pneumologia* 2002; 28(s3):s1-s238.

- (66) Chatkin JM, Abreu CM, Haggstram FM, Blanco DC, Rodini V, Martins D et al. Exhaled CO: is 10 PPM a reliable threshold value to confirm current smoking? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:19s.
- (67) Chatkin JM, Abreu CM, Blanco DC, Tonietto R, Scaglia N, Wagner MB et al. No gender difference in effectiveness of smoking cessation treatment in a Brazilian real-life setting . *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases* 2006; 10(5):499-503.
- (68) Santos SR, Gonçalves MS, Leitão Filho SS, Jardim JR. Perfil dos fumantes que procuram um centro de cessação de tabagismo (Profile of smokers seeking a smoking cessation program). *J Bras Pneumol* 2009; 34(9):695-701.

ANEXOS

Porto Alegre, 20 de janeiro de 2009

Ilmo.Sr

Prof. Dr. José Antônio Baddini Martinez
MD Editor do Jornal Brasileiro de Pneumologia

Senhor Editor:

Vimos por desta submeter o manuscrito AVALIAÇÃO DA MEDIDA DA
CONCENTRAÇÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO NO AR EXALADO EM
PACIENTES COM DPOC para apreciação e eventual publicação.

Para tanto, informamos que se trata de artigo original, não foi submetido a outro
periódico e os autores participaram efetivamente na elaboração do trabalho.

Atenciosamente,

Gustavo Chatkin

Endereço para correspondência:

Gustavo Chatkin

Av.Ipiranga 6690 conjunto 501

Centro Clínico da PUCRS

Porto Alegre 90610-000

e-mail: gustavochatkin@hotmail.com

**Avaliação da medida da concentração de monóxido de carbono no ar
exalado em pacientes com DPOC**

Dr. Gustavo Chatkin¹

Dr. José Miguel Chatkin¹

Dr Mario Wagner¹

**1 Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do
Sul**

Endereço para correspondência:

Gustavo Chatkin

Av.Ipiranga 6690 conjunto 501

Centro Clínico da PUCRS

Porto Alegre 90610-000

e-mail: gustavochatkin@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A medida do monóxido de carbono exalado tem sido usada para confirmar o status tabágico em programas de cessação tabágica, mas a aplicabilidade do método ainda é motivo de questionamento em algumas situações clínicas, especialmente na DPOC.

OBJETIVO: Estudar a influência da DPOC na mensuração do monóxido de carbono no ar exalado

MATERIAIS E MÉTODOS: Tabagistas freqüentadores dos ambulatórios Hospital São Lucas da PUCRS entre setembro de 2007 e setembro de 2008 foram convidados a participar do estudo com delineamento tipo transversal controlado. Responderam questionário para verificação de suas características epidemiológicas, coletaram cotinina urinária (padrão ouro) e fizeram medição do COex e espirometria. Foram agrupados conforme o diagnóstico clínico-espirométrico de DPOC. Os dados foram colocados em banco de dados. Realizada análise descritiva e analítica dos dados coletados.

RESULTADOS: Foram avaliados 190 tabagistas, dos quais 74 (38,95%) tinham DPOC. Todos os pacientes participantes tinham cotinina maior que 50ng/ml. Os pacientes com diagnóstico de DPOC apresentaram idade superior aos do grupo sem DPOC ($64\pm 7,3$ anos e $49,1\pm 8,0$ anos, respectivamente), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os dois grupos nas variáveis sexo e escolaridade ($p > 0,05$). A média de consumo de tabaco foi maior nos pacientes com DPOC do que os sem DPOC, sendo 38(26 a 56) e 36(27 a 48) maços-anos, respectivamente. ($p = 0,167$). Em pacientes com DPOC, os valores do COex não ajustado e posteriormente ajustado para as variáveis estudadas foi de $15,8\pm 1,0$ ppm e $17,8\pm 1,3$ ppm respectivamente. Em voluntários sem DPOC, os valores de COex foi de $17,4\pm 0,6$ ppm e $17,5\pm 1,1$ ppm, respectivamente sem ajuste e após feito ajuste para as variáveis consideradas. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

CONCLUSÃO: Esse estudo mostrou que o COex, além de ser um método acessível e de fácil manuseio, não apresenta diferença estatisticamente significativa em fumantes com ou sem DPOC. Desse modo, parece não haver nenhuma restrição relevante para a sua aplicabilidade em pacientes com DPOC.

Abstract

Introduction: Carbon monoxide concentration in the exhaled air has been used to confirm the tobacco status of patients in programs of tobacco cessation. Its applicability is still a reason for questioning in different clinical situations, as in COPD.

Objective: To analyze the COPD influence in carbon monoxide in the air exhaled measurement.

Material and Methods: Tobacco users attending to the Outpatient Clinics of São Lucas Hospital - PUCRS who have agreed to take part in this study were grouped according to their COPD. Each participant answered a questionnaire for checking its demographical characteristics, collected urine for urinary cotinine (gold standard) and COex measurement was performed. The design of the study was a controlled cross sectional one. Data was kept in a database. Descriptive and analytical analysis of database was carried.

Results: 190 tobacco user patients were analyzed, of whom 74 (38.9%) were COPD patients. Every patient taking part on the study had cotinine higher than 50ng/ml. In both groups, the number of women was higher than the number of men, 62% in the group were DPOC and 61% were not DPOC. The average age of the patients was $64,0 \pm 7,3$ years old and $49,1 \pm 8,0$ years old for COPD and not COPD volunteers, respectively. In COPD patients, the not adjusted COex values were $15,8 \pm 1,0$ ppm. After adjustment for the studied variables the value was $17,8 \pm 1,3$ ppm. In not COPD volunteers, the COex values were of $17,4 \pm 0,6$ ppm and $17,5 \pm 1,1$ ppm, respectively without adjustment and after adjustment being made for the considered variables. These differences were not statistically significant.

Conclusion: This study has shown that COex, apart from being an accessible method and of easy handling, can be used in COPD patients with the same cut-off levels adopted for non COPD patients.

Introdução

Embora nas últimas décadas os malefícios do tabagismo tenham sido amplamente divulgados, mais de 1/3 da população mundial acima de 15 anos ainda continuam usando alguma forma de tabaco, correspondendo a 1,2 bilhões de pessoas.(1;2)

O tratamento para a cessação do tabagismo é uma das medidas reconhecidas como eficaz na prevenção de doenças tabaco-relacionado e é feita através de dois eixos fundamentais, as medidas cognitivo-comportamentais, visando o componente psicoemocional, e o tratamento farmacológico, visando o componente bioquímico da dependência nicotínica. Essas modalidades de tratamento devem ser aplicadas de forma conjunta, mas individualmente adaptadas para cada paciente, buscando abstinência completa da adição tabágica. (9;10)

A confirmação bioquímica do status tabágico do fumante é fundamental para a categorização segura em fumantes e não fumantes e para o acompanhamento do processo de cessação do tabagismo(12). Não são raros os casos em que os pacientes afirmam abstinência, sem que ela realmente seja verdadeira, ou seja, apenas questionamentos quanto ao comportamento tabágico tendem a subestimar a real prevalência do tabagismo.(12-14).

Em princípio, há pouca dúvida da fidedignidade das respostas aos questionários aplicados na visita inicial de um paciente que está começando tratamento para cessação tabágica. Entretanto, durante o seguimento, percentagem considerável de fumantes esconde o seu real status tabágico. (24)

Entre os marcadores bioquímicos para verificação do status tabágico, os métodos mais utilizados são a medida da concentração de monóxido de carbono no ar exalado (COex) e a dosagem da cotinina sérica, urinária ou salivar, considerada como padrão-ouro, por sua especificidade e sensibilidade.(15) A medida do monóxido de carbono no ar exalado tem sido a mais utilizada na prática clínica e em pesquisas para cessação do tabagismo por ser método não invasivo, de baixo custo e com resultado imediato. (16;17)

A cessação tabágica, mesmo em pacientes com doença pulmonar já instalada, e entre elas a DPOC, também necessita do monitoramento.(16)

A complexidade da fisiopatogenia da DPOC e seu envolvimento na avaliação dos resultados do COex tem gerado dúvidas, acreditando-se que sua presença possa ter potencial confundidor para a definição do ponto de corte que classifique fumantes e não fumantes. A presença da inflamação, estresse oxidativo, remodelamento estrutural, alteração nas trocas gasosas e obstrução ao fluxo aéreo, como veremos, são fatores que podem interferir na interpretação da leitura dos resultados do COex. (18-20)

Mesmo nas diretrizes mais recentes sobre tratamento da adição e acompanhamento do status tabágico, há discrepância na eleição dos pontos de corte dos vários marcadores bioquímicos em algumas situações. (9;10;21) Entre elas, a indefinição do ponto de corte do COex em pacientes com DPOC. Mais recentemente, alguns autores passaram até a sugerir aumento no valor do ponto de corte para esses pacientes, mas ainda sem consenso definido. (19;20;22)

Tendo em vista os danos à saúde que a dependência nicotínica causa, é crescente a demanda por métodos que permitam avaliar com segurança a exposição ao tabaco, principalmente em pacientes em tratamento para cessar de fumar. Sendo a DPOC uma doença comum entre tabagistas, verificar se é possível manter o mesmo ponto de corte do COex adotado para fumantes sem DPOC e estudar alguns eventuais fatores intervenientes passa a ser parte essencial para adequação do tratamento da adição tabágica e da manutenção da abstinência.

Materiais e Métodos

Em um delineamento transversal controlado, fumantes freqüentadores dos ambulatórios do Hospital São Lucas da PUCRS, em Porto Alegre, RS foram convidados a participarem do estudo.

A definição de fumantes seguiu orientação das Diretrizes para Cessação do Tabagismo da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (4) em que o fumante ativo é aquele que fumou no mínimo cem cigarros na vida e atualmente fuma diariamente ou ocasionalmente. No presente estudo, foi necessária a confirmação bioquímica do status tabágico através da dosagem de cotinina urinária maior ou igual a 50ng/ml. (18)

Pacientes fumantes, freqüentadores dos ambulatórios do Hospital São Lucas da PUCRS foram divididos em 2 grupos, conforme o diagnóstico clínico e

espirométrico de DPOC(11). A coleta dos dados ocorreu entre setembro de 2007 e setembro de 2008. Foram incluídos pacientes fumantes, independentemente da idade e sexo. Foram excluídos os indivíduos que apresentavam história de atopia (asma, rinite), de infecção respiratória ou de uso de corticóide nas últimas quatro semanas. Também foram excluídos casos com doenças sistêmicas graves como neoplasias em atividade ou tratamento recente (últimos 6 meses). As doenças auto-imunes e transtornos psiquiátricos também foram critérios de exclusão, assim como a recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Depois de informados quanto aos objetivos e procedimentos relacionados ao estudo, foi realizado o processo de assinatura do TCLE pelos voluntários. A seguir, respondiam a questionário com dados demográficos, sexo, idade, comorbidades, uso de medicações, informações adicionais sobre seu tabagismo (número de cigarros fumados, tempo total de fumo, teste de dependência nicotínica de Fagerstrom- TDNF)

Os voluntários realizavam medida de CO, cotinina urinária e espirometria de acordo com técnicas descritas a seguir e colhiam material para dosagem de cotinina urinária. O tempo decorrido desde o último cigarro fumado foi padronizado em até 60 minutos e todos os procedimentos foram realizados no início da manhã, para que eventuais diferenças de carga tabágica não fossem exageradas.

A medida do COex foi feita através do analisador MicroCO Meter, da Micro Medical LTDA, que se vale de um sensor eletroquímico. Para tal, o voluntário inspirava profundamente e prendia a respiração por 20 segundos, enquanto que o pesquisador dava início à contagem regressiva de 10 segundos, período necessário para ocorrer o equilíbrio do CO alveolar. A seguir, com os lábios no bocal do aparelho, o voluntário realizava expiração lenta e completa. A medida de COex era registrada no visor do analisador, sendo expressa em partes por milhão (ppm), após o término dessa manobra.

A coleta de dados foi realizada por meio de um questionário padronizado, aplicado durante a consulta do paciente nos ambulatórios do HSL. Os voluntários eram identificados numericamente, preservando-lhes o anonimato, e suas informações organizadas em um banco de dados. Foram considerados também

os registros da folha de evolução no prontuário médico para eventuais informações adicionais e confirmação de outras.

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão e na presença de assimetria foram apresentadas a mediana e a amplitude interquartil (percentil 25 a percentil 75). Dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais. A comparação dos dados quantitativos entre os grupos foi feita utilizando-se o teste t de Student para amostras independentes e nos dados categóricos utilizamos o teste do qui-quadrado. Para o ajuste dos potenciais efeitos confundidores e avaliação de seu impacto nos níveis de monóxido de carbono utilizou-se um modelo de análise de covariância. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$. Os dados foram processados com o auxílio do programa SPSS versão 11.5.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS.

Resultados

Foram considerados elegíveis 190 fumantes, dos quais 74 (38,95%) tinham o diagnóstico de DPOC. Todos voluntários tiveram seu status tabágico sugerido pela informação do indivíduo e confirmado através de níveis urinários de cotinina maiores que 50 ng/ml. Os pacientes com cotinina menor que este valor foram excluídos, mesmo que alegassem ser fumantes.

As características demográficas dos voluntários de acordo com a presença ou não de DPOC estão descritas na Tabela 1. Os pacientes com diagnóstico de DPOC apresentaram idade superior aos do grupo sem DPOC ($64 \pm 7,3$ anos e $49,1 \pm 8,0$ anos, respectivamente), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os dois grupos nas variáveis sexo e escolaridade ($p > 0,05$).

A média de consumo de tabaco foi maior nos pacientes com DPOC do que os sem DPOC, sendo 38(26 a 56) e 36(27 a 48) maços-anos, respectivamente. ($p=0,167$). Quanto à idade de início do tabagismo, a mediana de idade entre os pacientes com DPOC foi de 22 (16 a 36) anos, enquanto entre os pacientes sem DPOC foi de 19 (16 a 23) anos ($p < 0,001$).

Em fumantes com DPOC e sem DPOC, os valores de cotinina não apresentaram diferença estatisticamente significativa, ambos com valores muito

acima de 50 ng/ml, confirmando o status de fumante. A mediana da cotinina urinária em pacientes com DPOC foi de 982ng/ml (608 a 1524) e de pacientes sem DPOC foi de 1139 (737 a 1792) ($P=0,25$).

Conforme se pode verificar na Tabela 2, o COex médio em pacientes com DPOC foi $15,8\pm 1,0$ ppm. Nos indivíduos sem DPOC foi de $17,4\pm 0,6$ ppm ($p=0,167$). Quando os dados foram ajustados por análise de covariância (sexo, idade, escolaridade, nº de cigarros/dia e cotinina urinária), nos pacientes com DPOC o resultado passou a ser $17,8\pm 1,3$ ppm e nos pacientes sem DPOC de $17,5\pm 1,1$ ppm. Em ambas as análises não houve significância estatística ($p=0,850$).

Na figura 1, apresentam-se mediante gráfico de dispersão de pontos, os valores de cotinina urinária, todos acima de 50ng/ml, confirmando o status tabágico dos voluntários. Mesmo assim, 20 pacientes classificados bioquimicamente como fumantes, em um total de 190, apresentaram valores de COex abaixo de 10 ppm, valor de corte para classificar como tabagista por este método. Do grupo com DPOC, 12 voluntários tinham valores entre 2 e 9 ppm, nos sem DPOC tinham valores entre 3 e 9 ppm.

Na figura 2, verifica-se a distribuição dos valores de COex entre os pacientes com e sem DPOC. Há clara equivalência entre os grupos, evidenciando também intersecção entre eles, configurando não haver diferença estatística entre a distribuição de pontos.

Discussão

O presente trabalho evidencia que a avaliação do status tabágico em pacientes com DPOC através do método de dosagem da concentração de monóxido de carbono no ar exalado pode utilizar os mesmos critérios aplicados em fumantes sem DPOC.

Ainda que se possa encontrar na literatura (19;20) sugestões de modificações de pontos de corte de COex para categorizar os indivíduos com DPOC em fumantes ou não fumantes, a análise dos presentes resultados sugere que sejam mantidos os critérios tradicionais utilizados no acompanhamento de cessação tabágica.

Tais divergências entre critérios são atribuídas a vários fatores. Assim, tipo de delineamento do estudo, tipo de pacientes incluídos, presença de inflamação em via aérea em graus variados de gravidade, alterações variadas na arquitetura pulmonar e graus distintos de obstrução ao fluxo aéreo são alguns dos itens mais citados. (19;20;22). Isto leva inclusive alguns autores como Sato e cols(20) a preferirem que o ponto de corte de COex seja alterado para 11 ppm. No entanto, o fato de encontrar, na presente amostra, valores de COex semelhantes tanto para fumantes com DPOC quanto para os que não tem DPOC, sugere que se possa manter em 10 ppm.

Apesar de haver evidências (10;20;43;44) que apontem preferencialmente o uso de COex de 6 a 8ppm para a distinção entre fumantes e não fumantes, optou-se por manter o ponto de corte de 10ppm. O uso desse valor está relacionado ao delineamento do presente estudo que visou acompanhamento de cessação tabágica em ambulatórios específicos, assim necessitando maior especificidade, ao contrário de estudos de prevalência de fumantes em determinadas populações, quando a sensibilidade deve ser maior, assim necessitando reduzir o COex.(14)

Apesar de todos os pacientes apresentarem confirmação bioquímica de serem fumantes através da cotinina urinária, alguns voluntários, em ambos os grupos estudados, apresentaram níveis de COex menor que 10 ppm. O CO é um gás com meia-vida curta(12), e possivelmente os valores baixos detectados nesses pacientes tenha relação com o tempo do último cigarro fumado ter sido desavisadamente maior do que o previsto, mesmo que tal intervalo de tempo tenha sido padronizado em até 60 minutos. O inverso não foi detectado, isto é, eventuais fumantes com cotinina urinária menor que 50ng/ml, pois este foi um critério de exclusão de indivíduos para o estudo.

Algumas características dos pacientes aqui apresentados merecem consideração. Assim, à semelhança do aumento relativo do tabagismo entre as mulheres, principalmente em países em desenvolvimento que se percebe nos últimos anos (3), na população aqui apresentada, essa tendência também foi observada, visto que tanto em pacientes com DPOC como nos sem DPOC registrou-se maior número de fumantes mulheres. No entanto, o predomínio do sexo feminino aqui detectado pode ser explicado por um eventual viés de

seleção, já que as mulheres comprovadamente procuram auxílio médico muito mais freqüentemente que os homens para cessação do tabagismo (49;66-68)

Ainda quanto às características demográficas, a amostra de pacientes com DPOC apresentou média de idade superior aos pacientes sem a doença, em acordo com o que é descrito na literatura(7). Além disso, apenas 3% dos pacientes com DPOC apresentaram mais de 8 anos de estudo, informação também consentânea com a literatura, a de a freqüência de DPOC é inversa ao grau de escolaridade do fumante.

Entre os pontos fortes deste estudo, pode-se destacar a confirmação da possibilidade de utilização do COex também nos pacientes com DPOC foi o ponto forte principal do estudo, visto que seu uso pode ajudar significativamente o clínico a identificar o real status tabágico de seu paciente. A possibilidade de usar a dosagem da concentração de cotinina na urina como padrão-ouro, possível em poucos centros no país, também trouxe maior segurança aos investigadores.

O tamanho da amostra, em número adequado de participantes com e sem DPOC, suficiente para os estudos estatísticos, assim como a completa informação demográfica no banco de dados também é outro dos pontos fortes. Mesmo sendo um estudo com delineamento que necessitava que os procedimentos fossem todos feitos no mesmo turno, não houve perda de pacientes durante a coleta de dados.

As eventuais limitações que pudessem ter interferido nos resultados da cotinina urinária foram contornadas, como a não inclusão de indivíduos no estudo que estivessem sob uso de alguma medicação ou tinham doenças que pudessem interferir na sua mensuração.

Este trabalho apresenta limitações. Uma delas é a não comparação dos resultados com dados de pacientes com DPOC não fumantes, possivelmente mais corretamente classificados como ex-fumantes. Com isso, teria sido possível, definir melhor se as alterações agudas ocasionadas pelos componentes da fumaça do cigarro interfeririam no ponto de corte do COex.

Outra limitação a ser considerada é a não categorização dos voluntários conforme a gravidade funcional da DPOC para avaliar sua eventual influência nos resultados de COex. Com isso, poderiam ter sido estudados os efeitos crônicos

do uso de tabaco e suas conseqüências morfofisiológicas nos pontos de corte do COex.

O uso do COex como marcador de abstinência tabágica é uma realidade crescente nos ambulatórios de tratamento do tabagismo, principalmente pela sua fácil aplicabilidade e resultado imediato. (42;43). No presente estudo, tal afirmação foi facilmente comprovada, já que não houve dificuldade dos pacientes em fazerem as manobras necessárias, com o resultado sendo obtido de modo imediato.

Assim, este estudo pode demonstrar que o COex é um método acessível sem nenhuma restrição relevante quanto a sua aplicabilidade em pacientes com DPOC, além de ser de fácil manuseio em ambulatórios de cessação tabágica.

Tabela 1
Variáveis demográficas e relacionados ao tabagismo
em fumantes* com DPOC e sem DPOC, n=190

Variáveis	Fumantes c/DPOC (n=74)	Fumantes s/DPOC (n=116)	p
Idade, anos	64,0±7,3	49,1±8,0	<0,001 ^[1]
Sexo masculino, nº (%)	28 (38)	45 (39)	0,999 ^[2]
Até 8 anos de estudo, nº (%)	72 (97)	102 (89)	0,063 ^[2]
Maços/ano	38 (26 a 56)	36 (27 a 48)	0,167 ^[1]
Idade de início, anos	22 (16 a 36)	19 (16 a 23)	<0,001 ^[1]
Cigarros/dia	20 (20 a 30)	20 (20 a 40)	0,074 ^[1]
Cotina urinária, ng/mL	982 (608 a 1524)	1139 (737 a 1792)	0,247 ^[1]

Dados apresentados como média±desvio padrão, contagem (percentual) ou mediana (P25 a P75). DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. p: significância estatística pelos testes [1]: t de Student ou [2]: qui-quadrado. * (cotina urinária ≥ 50 ng/dL)

Tabela 2
 Concentração de monóxido de carbono no ar exalado em fumantes*
 com e sem DPOC, n=190

Variáveis	Fumantes	Fumantes	p
	c/DPOC n = 74	s/DPOC n = 116	
CO exalado, ppm	15,8±1,0	17,4±0,6	0,167 ^[1]
CO exalado ajustado, ppm	17,8±1,3	17,5±1,1	0,850 ^[2]

Dados apresentados como média±erro padrão. p: significância estatística pelos testes [1]: t de Student ou [2]: análise de covariância, ajustando para o efeito dos fatores sexo, idade, escolaridade, n° de cigarros/dia e cotinina urinária. *cotinina urinária \geq 50 ng/ml

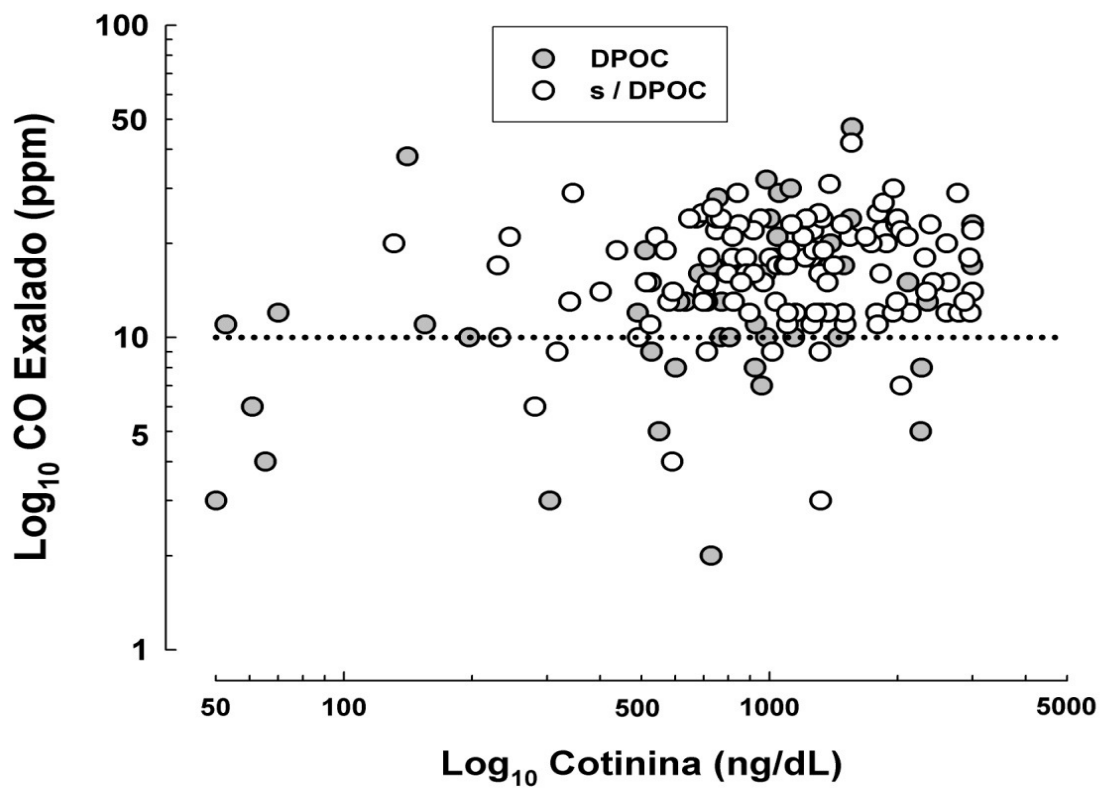


Figura 1 – Gráfico de dispersão de pontos representando a relação entre a cotinina urinária e o monóxido de carbono (CO) no ar exalado entre fumantes (cotinina urinária ≥ 50 ng/dL) com e sem DPOC

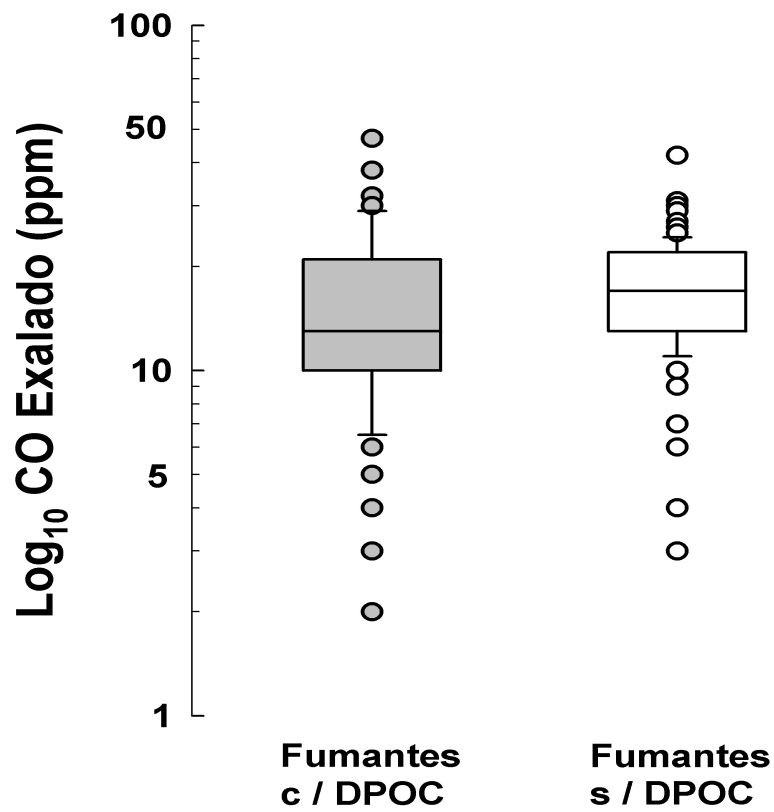


Figura 2 – Gráfico de *boxplot* representando a distribuição do monóxido de carbono exalado em fumantes (cotinina urinária > 50 ng/dL) com e sem DPOC.

Bibliografia

- (1) Vollset ES, Tverdal A, Gjessing H. Smoking and deaths between 40 and 70 years of age in women and men. *Ann Inter Med* 2006; 144:381-389.
- (2) World Health Organization. WHO Framework convention on tobacco control. 2005. Geneva, Switzerland, WHO.
- (3) Fiore MC, Jáen CR, Baker TB, Bailey W, Benowitz N, Curry S et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: Public Health Service, 2008.
- (4) Reichert J, de Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales Mda P et al. Brazilian smoking cessation guidelines 2008 (Diretrizes para a cessação do tabagismo no Brasil). *J Bras Pneumol* 2008; 34(10):845-80.
- (5) Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *CHEST* 2000; 117:758-763.
- (6) Pearce MS, Hayes L, Newcastle Heart Project, Newcastle Thousand Families Study. Self-reported smoking status and exhaled carbon monoxide: results from two population-based epidemiologic studies in the North of England. *CHEST* 2005; 128(3):1233-8.
- (7) Rebagliato M. Validation of self reported smoking: editorial. *J Epidemiol Commun Health* 2002; 56:164-165.
- (8) Chatkin JM, Fritscher L, de Abreu C, Cavalet-Blanco D, Chatkin G, Wagner M et al. Exhaled carbon monoxide as a marker for evaluating smoking abstinence in a Brazilian population sample. *Prim Care Respir J* 2007; 16(1):36-40.
- (9) Barrueco M, Jimenes-Ruiz CA, Palomo L, Torrecilla M, Romero P, Riesco JA. Veracity of smokers' response regarding abstinence at smoking cessation clinics. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(3):135-140.
- (10) Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, Gratziou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29(2):390-417.

- (11) GOLD Executive Committee. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention. www.goldcopd.org . 2008.
- (12) Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. CHEST 2001; 120(2):496-501.
- (13) Sato S, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Oga T, Hajiro T et al. Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD. CHEST 2003; 124(5):1749-54.
- (14) Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Prevalência do tabagismo no Brasil: dados de inquéritos epidemiológicos em capitais brasileiras. www.inca.gov.br/inquerito . 2004.
- (15) Fagerström K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. Drugs 2002; 62(Suppl 2):1-9.
- (16) Javors MA, Hatch JP, Lamb RJ. Cut-off levels for breath carbon monoxide as a marker for cigarette smoking. Addiction 2005; 100(2):159-67.
- (17) Santos UP, Gannam S, Abe JM, Esteves PB, Freitas F^o M, Wakassa TB et al. Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco (Use of breath carbon monoxide as an indicator of smoking status). J Pneumol 2001; 27:7-12.
- (18) SRNT Sub-committee on biochemical verification. Biochemical verification of tobacco use and cessation. Nicotine Tob Res 2002; 4(2):149-59.
- (19) Jatlow P, Toll BA, Leary V, Krishnan-Sarin S, O'Malley SS. Comparison of expired carbon monoxide and plasma cotinine as markers of cigarette abstinence. Drug Alcohol Depend 2008; 98(3):203-9.
- (20) Chatkin JM, Abreu CM, Haggstram FM, Wagner MB, Fritscher CC. Abstinence rates and predictors of outcome for smoking cessation: Do Brazilian smokers need special strategies? Addiction 2004; 99(6):778-784.
- (21) Chatkin JM, Abreu CM, Haggstram FM, Blanco DC, Rodini V, Martins D et al. Exhaled CO: is 10 PPM a reliable threshold value to confirm current smoking? Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:19s.
- (22) Chatkin JM, Abreu CM, Blanco DC, Tonietto R, Scaglia N, Wagner MB et al. No gender difference in effectiveness of smoking cessation treatment in a Brazilian real-life setting . International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases 2006; 10(5):499-503.

- (23) Santos SR, Gonçalves MS, Leitão Filho SS, Jardim JR. Perfil dos fumantes que procuram um centro de cessação de tabagismo (Profile of smokers seeking a smoking cessation program). *J Bras Pneumol* 2009; 34(9):695-701.
- (24) Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366(9500):1875-81.