



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS DA SAÚDE



COTININA URINÁRIA COMO UM BIOMARCADOR DE EXPOSIÇÃO  
À FUMAÇA DE CIGARRO ENTRE INDIVÍDUOS COM ASMA  
EM SALVADOR-BA

Gabriela Pimentel Pinheiro

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2017

Ficha catalográfica fornecida pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA

G725 Pimentel Pinheiro, Gabriela  
COTININA URINÁRIA COMO UM BIOMARCADOR DE EXPOSIÇÃO À FUMAÇA  
DE CIGARRO ENTRE INDIVÍDUOS COM ASMA EM SALVADOR-BA / Gabriela  
Pimentel Pinheiro. -- Salvador, 2017.  
159 f.

Orientador: Álvaro A. Cruz.  
Coorientadora: Carolina Souza-Machado.  
Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciências  
da Saúde) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de  
Medicina, 2017.

1. Asma. 2. Tabagismo. 3. Cotinina. I. A. Cruz, Álvaro. II.  
Souza-Machado, Carolina. III. Título.

CDU: 616.248:613.84



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS DA SAÚDE



COTININA URINÁRIA COMO UM BIOMARCADOR DE EXPOSIÇÃO  
À FUMAÇA DE CIGARRO ENTRE INDIVÍDUOS COM ASMA  
EM SALVADOR-BA

Gabriela Pimentel Pinheiro

Professor-orientador: Álvaro A. Cruz

Co-orientadora: Carolina Souza-Machado

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, da área de concentração em Medicina e doenças respiratórias.

Salvador (Bahia), 2017

## **COMISSÃO EXAMINADORA**

### Membros Titulares:

- . Ana Carla Carvalho Coelho (Presidente), Professora adjunta, Doutora da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia.
- . Rosana Nunes de Abreu Franco, Doutora em Medicina pela Universidade Federal da Bahia.
- . Rafael Stelmach, Livre-docente, Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### Membros Suplentes:

- . Constança Margarida Sampaio Cruz, Professor-adjunto, Doutora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
- . Álvaro A. Cruz, Professor titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Coordenador do Núcleo de Excelência em Asma.

“Há três caminhos para o fracasso: não se ensinar o que se sabe, não praticar o que se ensina e não perguntar o que se ignora.”

(São Beda, Século VIII)

Dedico este trabalho: a Deus, a minha mãe, ao meu esposo, aos familiares e amigos, por todo estímulo e compreensão, e aos meus orientadores pelo incentivo e credibilidade. Sem este apoio nada seria possível!

**Fontes de Financiamento:**

1. Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB);
2. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - Edital PRONEX 020/2009, auxílio 6353 PNX 0018/200;
3. Bolsa de estudos da Fundação CAPES do Ministério da Educação.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Álvaro A. Cruz, professor titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, pelas orientações, incentivo, oportunidades, confiança e aprendizado proporcionados.

Às equipe de pesquisa, Enfermeira Ms. Andréia Guedes e Enfermeira Liranei Limoeiro, pelo apoio e amizade durante esta jornada.

Às professoras e coorientadoras Enfermeira Dr<sup>a</sup>. Carolina Souza-Machado e Dr<sup>a</sup>. Constança Cruz, pelos esclarecimentos, contribuições e paciência ao ensinar.

Ao Programa de Controle da Asma na Bahia (ProAr), por estar sempre disponível às equipes de pesquisa e pela contribuição no recrutamento dos pacientes com asma grave.

À equipe do Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia (NEA), pelo profissionalismo e colaboração indispensável na coleta de dados, proporcionando condições para realização deste trabalho.

À coordenadora do NEA Juliana Viana, pelos momentos de estímulo e auxílio constante no processo de coleta de dados e análise das amostras de urina, obrigada pela parceira.

Ao estatístico Valmar Bião pela orientação e auxílio no processo de análise estatística dos dados.

Ao Professor Dr. Sergio Telles de Oliva, responsável pelo Laboratório de Química Analítica Ambiental (LAQUAM) do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia pela análise da cotinina urinária e por todo o suporte na organização e preparação dos protocolos de análise.

Aos químicos Ms. Diego Vasconcellos e Ives Pereira da Luz Júnior e graduando em química pela Universidade Federal da Bahia, Yvonbergues Ramon dos Santos Silva, colaboradores do LAQUAM do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, pela brilhante participação no processo de análise da cotinina urinária.

Ao professor Dr. Ricardo David Couto e toda equipe do Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Farmácia de Universidade Federal da Bahia, pela contribuição nas análises laboratoriais da creatinina urinária.

À equipe do Centro de Referência em Alergia e Pneumologia (CEAR), especialmente à coordenadora, Ms. Gil Lima, pelo apoio e flexibilidade.

À fisioterapeuta Dr<sup>a</sup>. Paula Almeida e enfermeira Dr<sup>a</sup>. Ana Carla Coelho, pela generosidade e ajuda no processo de análise e por me ajudar na construção do conhecimento.



Ao professor Dr. Eduardo Ponte, pelos ensinamentos e contribuições imprescindíveis no desenvolvimento da dissertação.

À Dr<sup>a</sup> Luane Mello pelo apoio e excelentes considerações para melhoria desta dissertação, agradeço a paciência e aprendizado.

Às enfermeiras Ione Lão e Lanna Filardi do Hospital São Rafael, pela generosidade e apoio no início desta jornada, permitindo que hoje chegasse à conclusão deste projeto.

À funcionária Ana Cibele e Elisângela do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde por toda ajuda fornecida.

À amiga e enfermeira Maria Rita S. Araújo, pela revisão de formatação.

À banca examinadora pelas sugestões e correções a este trabalho.

## ÍNDICE

<b>Índice de Tabelas</b> .....	12
<b>Índice de Gráficos</b> .....	13
<b>Índice de Figuras</b> .....	15
<b>Lista de Abreviaturas e Siglas</b> .....	16
<b>I. Resumo</b> .....	17
<b>II. Objetivos</b> .....	18
II.1. Objetivo Geral.....	18
II.2. Objetivos Específicos.....	18
<b>III. Introdução</b> .....	19
<b>IV. Revisão de literatura</b> .....	22
IV.1. Descrição da Asma.....	22
IV.2. Epidemiologia da Asma.....	23
IV.3. Epidemiologia do Tabagismo.....	24
IV.4. Asma e Tabagismo.....	26
IV.4.1. Tabagismo como fator de risco para a asma.....	26
IV.4.2. Consequências do tabagismo entre asmáticos.....	28
IV.4.3 Exposição à fumaça secundária do tabaco entre asmáticos.....	29
IV.4.4. Cessação do tabagismo e seus benefícios.....	29
IV.4.5. Ferramentas de avaliação da exposição ao tabagismo.....	32
IV.5. Cotinina, o metabólito da nicotina.....	34
IV.5.1. Fatores influenciadores no metabolismo da cotinina.....	36
IV.5.2. Pontos de corte para determinação da exposição ao tabagismo.....	37
<b>V. Casuística, material e métodos</b> .....	38
V.1. Delineamento do estudo.....	38
V.2. Local do estudo.....	38
V.3. Seleção e amostragem.....	38
V.4. Poder do estudo.....	43
V.5. Procedimentos de pesquisa e coleta de dados.....	44
V.6. Hipóteses.....	54
V.7. Variáveis utilizadas.....	54
V.8. Análise estatística.....	54
V.9. Considerações éticas.....	56
V.10. Instituição Financiadora.....	56
<b>VI. Artigo</b> .....	57
<b>VII. Resultados gerais</b> .....	83
VII.1. Características sociodemográficas da amostra.....	83
VII.2. Exposição à fumaça secundária do cigarro nas últimas 24 horas.....	87
VII.3 Histórico de exposição ao tabagismo.....	87
VII.4. Teste diagnóstico da cotinina urinária.....	92
VII.5. Comparação entre o autorrelato e pontos de corte da cotinina urinária.....	96
<b>VIII. Discussão</b> .....	103
<b>IX. Perspectivas de estudo</b> .....	118
<b>X. Conclusões</b> .....	119
<b>XI. Considerações finais</b> .....	120
<b>XII. Summary</b> .....	122
<b>XIII. Referências bibliográficas</b> .....	123

<b>XIV. Anexos.....</b>	<b>132</b>
ANEXO 1. Ficha padronizada para auditoria de prontuários dos pacientes do ProAR.....	132
ANEXO 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	133
ANEXO 3. Ficha clínica para avaliação médica.....	135
ANEXO 4. Questionário adaptado do Ministério da Saúde – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis (VIGITEL, 2010) e Questionário do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE).....	142
ANEXO 5. Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa.....	146
ANEXO 6. Resumos publicados em anais de congressos.....	149
ANEXO 7. Regras para publicação de artigos em periódico –Jornal Brasileiro de Pneumologia.....	151
ANEXO 8. Carta ao editor.....	157
ANEXO 9. Comprovante de submissão.....	158

## ÍNDICE DE TABELAS

### Artigo

**Tabela 1.** Características sociodemográficas da amostra de acordo com o autorrelato do hábito tabágico..... 77

**Tabela 2.** Descrição da exposição ao tabagismo de acordo com o Questionário do Ministério da Saúde – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis (VIGITEL, 2010), Questionário do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) e resultados de cotinina urinária em  $\mu\text{g/g}$ ..... 78

**Tabela 3.** Cotinina urinária ( $\mu\text{g/g}$  de creatinina), entre 1341 participantes estudados de acordo com o status de tabagismo autorrelatado..... 79

### Resultados gerais

**Tabela 1.** Características sociodemográficas de 1341 participantes de acordo com a classificação da asma avaliados entre 2013 e 2015, em Salvador-Ba..... 84

**Tabela 2.** Características sociodemográficas de 1341 participantes de acordo com o autorrelato de exposição ao tabagismo classificados através da avaliação médica..... 85

**Tabela 3.** Características da população estudada conforme autorrelato obtido pelo questionário VIGITEL, 2010..... 86

**Tabela 4.** Níveis de cotinina urinária em  $\mu\text{g/g}$ , entre 1341 participantes estudados de acordo com o status de tabagismo autorrelatado durante a avaliação médica..... 90

**Tabela 5.** Descrição da exposição ao tabagismo de acordo com o Questionário do Ministério da Saúde – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis (VIGITEL, 2010), Questionário do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) e resultados de cotinina urinária em  $\mu\text{g/g}$ ..... 91

**Tabela 6.** Indicadores de validade dos pontos de corte da cotina urinária ( $\mu\text{g/g}$ ) para tabagismo ativo das curvas ROC número 1, 2 e 3, tomando com padrão ouro o autorrelato, em pacientes com asma grave, asma leve/moderada e sem asma, avaliados entre 2013 e 2015 em Salvador-Ba..... 94

**Tabela 7.** Classificação do tabagismo entre fumantes e não fumantes autodeclarados de acordo com vários pontos de corte da cotinina urinária ( $\mu\text{g/g}$ )..... 98

**Tabela 8.** Índice de concordância entre o autorrelato de tabagismo ativo e resultados de cotinina urinária de acordo com os pontos de corte da cotinina urinária, entre 1341 participantes do estudo..... 99

**Tabela 9.** Índice de concordância entre o autorrelato de tabagismo ativo e resultados de cotinina urinária acima de  $196,98 \mu\text{g/g}$ , entre indivíduos sem asma, indivíduos com asma

leve/moderada e indivíduos com asma grave..... 100

**Tabela 10.** Comparação entre participantes supostos falso negativos e verdadeiros negativos adotando o ponto de corte da cotinina urinária de 196,98µg/g. Supostos falsos negativos: níveis elevados de cotinina e autorrelato negativo. Verdadeiros negativos: níveis baixos de cotinina e autorrelato negativo..... 101

**Tabela 11.** Comparação entre participantes supostos falso negativos e verdadeiros positivos adotando o ponto de corte da cotinina urinária de 196,98µg/g. Supostos falsos negativos: níveis elevados de cotinina e autorrelato negativo. Verdadeiros positivos: níveis altos de cotinina e autorrelato positivo..... 102

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

### Artigo

<b>Gráfico 1.</b> Resultados de cotinina urinária entre tabagistas diários.....	40
<b>Gráfico 2.</b> Resultados de cotinina urinária entre tabagistas ocasionais.....	48
<b>Gráfico 3.</b> Resultados de cotinina urinária entre tabagistas ex-tabagistas.....	49
<b>Gráfico 4.</b> Resultados de cotinina urinária entre tabagistas não tabagistas.....	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

### Casuística, material e métodos

<b>Figura 1.</b> Diagrama de recrutamento da amostra.....	40
<b>Figura 2.</b> Esquema de preparo de 1 litro de eluente.....	48
<b>Figura 3.</b> Ilustração do sistema de agitação.....	49
<b>Figura 4.</b> Ilustração do sistema de centrifugação.....	49
<b>Figura 5.</b> Ilustração do sistema de secagem.....	50
<b>Figura 6.</b> Preparo para injeção.....	50
<b>Figura 7.</b> Esquematização ilustrada da marcha analítica no processamento da urina.....	51
<b>Figura 8.</b> Ilustração do equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência (A) e coluna utilizada (B).....	52
<b>Figura 9.</b> Curvas ROC para cotinina urinária ( $\mu\text{g/g}$ ) na identificação de tabagismo ativo considerando-se como padrão ouro o autorrelato dos participantes do estudo. A Curva ROC 1 foi construída considerando os participantes sem asma, a curva ROC 2 incluiu aqueles sem asma e com diagnóstico de asma leve/moderada e a curva ROC 3 incluiu todos os participantes do estudo, inclusive os asmáticos graves.....	93
<b>Artigo</b>	
<b>Figura 1.</b> Diagrama de recrutamento da amostra.....	76

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>CLAE</b>	Cromatografia líquida de alta eficiência
<b>CNPq</b>	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
<b>COex</b>	Monóxido de carbono no ar exalado
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<b>EGEA</b>	<i>Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma</i> (Estudo Epidemiológico sobre Genética e Ambiente na Asma)
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)
<b>ETS</b>	<i>Environmental Tobacco Smoke</i> (Poluição Tabágica Ambiental)
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FAPESB</b>	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia
<b>FN</b>	Falso Negativo
<b>GC</b>	Cromatografia gasosa
<b>GINA</b>	<i>Global Initiative for Asthma</i> (Iniciativa Global contra a Asma)
<b>HPLC</b>	Cromatografia líquida de alta performance
<b>ICC</b>	Insuficiência cardíaca congestiva
<b>ICS</b>	Corticosteróides inalatórios
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia Estatística
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PeNSE</b>	Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar
<b>PNCT</b>	Programa Nacional de Controle do Tabagismo
<b>PPgCS</b>	Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde
<b>ProAR</b>	Programa para o Controle da Asma na Bahia
<b>PTA</b>	Poluição Tabágica Ambiental
<b>RIA</b>	Radioimunoensaio
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
<b>RPM</b>	Rotações por minuto
<b>SAS</b>	Secretaria de atenção à saúde
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>UFBA</b>	Universidade Federal da Bahia
<b>VIGITEL</b>	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis
<b>VN</b>	Verdadeiro Negativo
<b>VP</b>	Verdadeiro Positivo



## I. RESUMO

**Introdução:** O tabagismo é um fator de risco para morbimortalidade entre asmáticos. A avaliação da exposição à fumaça do cigarro pode ser realizada por meio de autorrelato, entretanto a análise de biomarcadores para exposição à nicotina, tais como a cotinina, um metabólito da nicotina, pode ser mais preciso. **Objetivos:** Comparar informações sobre exposição ao tabagismo por meio do autorrelato e da dosagem de cotinina urinária para verificar a proporção de indivíduos com asma que omitem seus hábitos tabagistas e determinar a especificidade e sensibilidade do método objetivo, tomando como padrão ouro o autorrelato. **Métodos:** Estudo transversal em que foram coletadas informações por meio de questionários e mensuração da cotinina urinária entre 2013 e 2015. A sensibilidade e especificidade da cotinina foram calculadas por meio da curva Receiver Operator (ROC). **Resultados:** Foram estudados 1341 pacientes, 498 com asma grave, 417 com asma leve/moderada e 426 sem asma. A média de idade em anos foi de 52,0 em asmáticos graves, 35,0 em asmáticos leve/moderada e 44,0 no grupo sem asma. A cotinina urinária apresentou altos valores de sensibilidade e especificidade (78,8% e 97,8%) e uma boa acurácia (0,894), VPP de 74,3% e VPN de 98,2%. Observou-se provável classificação equivocada do hábito tabagista entre 4,7% dos asmáticos graves e 2,2% dos asmáticos leves/moderados. **Conclusões:** O autorrelato identifica com facilidade fumantes, porém a medida da cotinina urinária pode ser útil no rastreamento de sujeitos que omitem o hábito tabagista, especialmente nos asmáticos graves, onde há maior ocorrência de classificações inadequadas.

**Palavras chave:** 1. Asma; 2. Tabagismo; 3. Cotinina.

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1. Objetivo Geral**

Comparar informações subjetivas sobre tabagismo (questionários padronizados) com medidas objetivas de exposição à fumaça do cigarro (cotinina urinária) para identificar inconsistências no autorrelato dos pacientes.

### **II.2. Objetivos Específicos**

1. Verificar a sensibilidade, especificidade e valores preditivos da cotinina urinária, tomando como padrão ouro o autorrelato dos participantes;
2. Descrever as informações sobre tabagismo ativo segundo os questionários padronizados e relacioná-las com as medidas objetivas de exposição ao tabaco (cotinina urinária).

### III. INTRODUÇÃO

O tabagismo é um importante fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas, inclusive a asma, cuja prevalência é estimada em 1 a 16% da população mundial (GINA, 2016b). Globalmente, o hábito de fumar leva a cerca de 6 milhões de óbitos ao ano, caracterizando-se atualmente, como uma das principais causas de mortes evitáveis (WHO, 2015). No Brasil, observa-se uma prevalência de 15% de tabagismo (IBGE, 2014), e estima-se que em Salvador, uma capital da região Nordeste, 7% da população adulta seja tabagista e 5,4% esteja exposta à fumaça secundária do cigarro em seus domicílios (Brasil, 2014b).

A exposição tabágica impacta diretamente nas condições clínicas dos asmáticos, elevando a frequência de sibilância (Schvartsman et al., 2013) e exacerbações da doença (Chilmonczyk et al., 1993), levando a falta de controle, declínio da função pulmonar, obstrução persistente das vias aéreas e menor sensibilidade ao tratamento com corticosteróides. A exposição ativa ou passiva às substâncias da fumaça do cigarro, contribui para o aumento da prevalência da asma e eleva a mortalidade entre seus portadores (Polosa & Thomson, 2013).

Apesar dos riscos do tabagismo serem bem conhecidos e vários estudos demonstrarem seus efeitos negativos entre asmáticos, existem informações limitadas sobre sua ação na inflamação das vias aéreas de pacientes com asma. Investiga-se sua co-ocorrência e interação com a asma, que parecem muito importantes quando se avalia a progressão da asma. A cessação do tabagismo deve ser um dos principais objetivos no tratamento de asmáticos fumantes (Polosa & Thomson, 2013).

A exposição ao tabagismo pode ser avaliada através do autorrelato dos pacientes e

da mensuração de marcadores biológicos como o monóxido de carbono no ar exalado, carboxihemoglobina sanguínea, tiocionato, nicotina e cotinina, que podem ser mensurados na saliva, plasma e urina (Haufrond & Lision, 1998).

A cotinina é o marcador mais recomendado pela literatura, por não sofrer influência de outras exposições, já que é um produto específico da metabolização da nicotina (Kim H et al., 2004). Cerca de 70 a 80% da nicotina absorvida é biotransformada em cotinina, e será excretada em parte pela urina (10 – 15%), tornando o fluído biológico mais utilizado na sua mensuração (Bramer & Kallungal, 2003). A cotinina tem uma meia-vida longa (19-40 horas) (Benowitz et al., 1983; Etzel et al., 1985; Jacob et al., 1988) pela baixa excreção renal, o que facilita sua detecção através de análises laboratoriais, preenchendo aos pré-requisitos de especificidade (Malafatti & Martins, 2009). Estudos realizados nos EUA, Canadá, Brasil e Japão (Benowitz, 1996; Florescu et al., 2009; Machado et al., 2011; Matsumoto et al., 2012) demonstram a importância da utilização de medidas objetivas na mensuração da exposição ao tabagismo e recomendam a cotinina como o biomarcador padrão-ouro para determinar esta exposição (Kim et al., 2004).

A cotinina é encontrada em concentrações detectáveis em vários materiais biológicas (Dahr, 2004), a exemplo o plasma, saliva, cabelo e unhas, entretanto a mais estudada é a urina (Tuomi et al., 1999). Para melhorar a confiabilidade dos estudos que utilizam a dosagem da cotinina, alguns autores recomendam a sua correção pela creatinina urinária devido à influência da função renal, fluxo urinário e pH da urina nas taxas de cotinina urinária excretadas (Watts et al., 1990; Benowitz et al., 2009b).

Utiliza-se o autorrelato com maior frequência para identificação do tabagismo pela facilidade e baixo custo, entretanto, um estudo realizado com portadores de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em São Paulo aponta que o uso de

medidas objetivas para mensuração da exposição ao tabagismo é mais preciso (Stelmach et al., 2015). Em sua amostra, houve discordância entre os métodos objetivos e autorrelato em 38% dos participantes, sugerindo que eles podem dar respostas aos questionários ou aos médicos que diferem da realidade da exposição, levando a subnotificação do tabagismo ativo. O ideal é que haja uma associação entre o método subjetivo e o método objetivo para garantir que fumantes atuais sejam todos identificados, especialmente entre portadores de enfermidades respiratórias crônicas tais como asma e DPOC (Hellemons et al., 2015).

## **IV. REVISÃO DE LITERATURA**

### **IV.1. Descrição da Asma**

A asma é uma doença heterogênea e complexa que engloba fenótipos variados, afetando adultos e crianças. Caracteriza-se por inflamação crônica das vias aéreas e um dos seus eventos fisiopatológicos é a obstrução destas vias, provocando limitação variável do fluxo aéreo expiratório. Em geral associa-se a hiperresponsividade das vias aéreas a estímulos diretos ou indiretos (Busse & Lemanske Junior, 2001; GINA, 2016a).

Suas manifestações clínicas são caracterizadas por sintomas como sibilos, dispnéia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Isto ocorre quando a via aérea é exposta a fatores precipitantes variados, tais como: exercícios físicos, infecções respiratórias, exposição a alérgenos (ácaros, pelo de animal, fungos, pólen), poluentes, fortes emoções e especialmente a fumaça de cigarro (GINA 2016a).

A causalidade da enfermidade envolve predisposição genética multigênica, fenômenos epigenéticos, exposição a alérgenos ou a irritantes, e infecções respiratórias virais (GINA, 2015). A classificação da asma através de fenótipos permite uma melhor compreensão desta causalidade, as características divergentes entre os grupos resultam de processos fisiopatológicos diferentes que podem definir a resposta terapêutica e explicar a falta de controle da doença (Moore et al., 2010).

Entre os fenótipos mais comuns identificados estão: asma alérgica, associado à hereditariedade. Caracteriza-se por uma via aérea eosinofílica e boa resposta à corticoterapia; asma não alérgica, com perfil celular do escarro diferenciado, podendo ser neutrofílico, eosinofílico ou paucigranulocítico, e resposta nem sempre satisfatória

aos corticosteróides inalatórios (ICS); asma de início tardio, desencadeada na fase adulta, acometendo especialmente mulheres. Apresentam sintomas mais graves, requerendo maiores doses de ICS, em geral apresentam-se refratários ao tratamento; asma com limitação fixa do fluxo aéreo, decorrente da duração prolongada da doença, devido à remodelação da parede das vias aéreas; e asma com obesidade, com características inflamatórias eosinofílicas e sintomas mais intensos (GINA, 2016a).

A asma pode ser classificada de acordo com o seu controle e gravidade. O controle da asma deve ser avaliado de acordo com a intensidade de sintomas, frequência de uso de broncodilatador de curta duração, limitações para realização de atividades físicas e intensidade de limitação ao fluxo aéreo, podendo ser controlada, parcialmente controlada e não controlada (SBPT, 2012). A classificação baseada na gravidade de acordo com os princípios da GINA (2002) foi categorizada em asma intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave. A avaliação da gravidade é avaliada retrospectivamente, investigando a frequência de exacerbações e dose de corticosteróides necessária para o controle da doença, por ser uma característica variável, deve ser avaliada rotineiramente para direcionar o ajuste adequado do tratamento controlador.

#### **IV.2. Epidemiologia da Asma**

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns, com uma estimativa de 334 milhões de indivíduos afetados em todo o mundo (Global Asthma Network, 2014). É uma doença cuja prevalência vem aumentando em países em desenvolvimento e não se conhece com clareza aspectos essenciais da sua causalidade múltipla. Atinge atualmente de 1 a 16% da população mundial (GINA, 2016b), causando 346.000 mortes anualmente (Lozano et al., 2012). Apesar das mortes causadas pela doença serem raras,

trata-se em sua maioria de mortes evitáveis (Global Asthma Network, 2014). Estima-se que no Brasil, 20 milhões de indivíduos apresentem a doença (SBPT, 2012).

Dados globais mostram que ocorrem sintomas em 14% das crianças e 8,6% de jovens adultos no mundo, mas somente 4,5% tem diagnóstico ou estão em tratamento (Global Asthma Network, 2014). No Brasil, a prevalência de sintomas da asma entre adolescentes é de 23,2%, destes, apenas 12,4% têm diagnóstico da asma (Barreto et al., 2014).

Além disto, os gastos com a asma são elevados, em pacientes com asma grave estas despesas consomem aproximadamente 25% da renda familiar (SBPT, 2012). Em um estudo realizado após implantação de um programa para controle da asma grave em Salvador (Bahia) observou-se que houve uma redução de 29% para 2% no percentual da renda familiar utilizada no tratamento da asma e o custo total com a asma reduziu em 91% (Franco et al., 2008).

### **IV.3. Epidemiologia do Tabagismo**

O tabagismo é reconhecido mundialmente como uma doença crônica resultante da dependência da nicotina e um fator de risco para mais de 50 doenças. É responsável pelo aumento na frequência de doenças crônicas, que são causadoras de 63% de todas as mortes no mundo, tais como cânceres, diabetes, doenças pulmonares e cardiovasculares (WHO, 2013). É uma doença considerada pediátrica, uma vez que 90% dos fumantes iniciam seu hábito antes dos 19 anos (INCA, 2016).

A epidemia global do tabagismo tem agora proporções de pandemia, com cerca de 1,3 bilhões de usuários (Asma et al., 2015). No Brasil, em 2010, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou uma taxa de fumantes em cerca de 18% da população. O tabaco é responsável por mais de 6 milhões de mortes anualmente, destas



mais de 600 mil decorrem da exposição secundária à fumaça do cigarro por não fumantes, ameaçando as condições de saúde pública e impactando significativamente nos custos para a sociedade e sobrecarrega para o sistema de atenção à saúde (WHO, 2015a).

Sua prevalência vem reduzindo progressivamente, entretanto, ainda mostra-se expressiva em certas regiões e grupos populacionais mais vulneráveis (Brasil, 2014a; IBGE, 2014). O Ministério da Saúde adotou a meta de redução no consumo do tabaco em 30% até 2025 conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2015b).

Em estudos realizados com adolescentes, determinou-se prevalências de tabagismo entre 11,7% e 12,1%, e o início do hábito tabágico se deu em média aos 15 anos. A experimentação neste período é um fator importante para o desenvolvimento da dependência à nicotina e pode haver grande influência do meio de convívio e consumo de cigarro por familiares e amigos destes adolescentes (Malcon et al., 2003; Abreu et al., 2011; Fernandes et al., 2016).

De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) (2015), 18,4% de escolares avaliados experimentaram o cigarro, 26,2% dos escolares do 9º ano referiram que pelo menos um dos seus responsáveis era fumante (IBGE, 2016). Esta realidade reafirma que o processo de combate ao tabagismo deve se iniciar desde a infância, evitando a exposição e contato de crianças com adultos tabagistas e intensificando o processo educacional entre os jovens e suas famílias.

Em contrapartida às consequências avassaladoras do hábito tabágico, o combate ao tabagismo tem avançado e atualmente 90% dos países adotam ações de vigilância com o apoio do Sistema Global de Vigilância do Tabagismo (Asma et al., 2015). No mundo aproximadamente 18% da população são hoje protegidas por leis antifumo. A

OMS, objetivando ajudar a implementação de políticas antitabagistas, determinou em 2008 seis medidas de controle que foram denominadas como MPOWER: **M**onitorizar o uso do tabaco e políticas de prevenção; **P**roteger as pessoas da fumaça do cigarro; **O**ferecer ajuda para cessação do tabagismo; **A**lertar (*Warn*) para os perigos do tabagismo; **R**eforçar (*Enforce*) proibição da propaganda do cigarro; e **A**umentar (*Raise*) os impostos sobre o cigarro e produtos relacionados (WHO, 2016).

Após a implantação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco, em 2006, no Brasil, houve um declínio no consumo do cigarro (Brasil, 2014a; WHO, 2016). Entre as medidas adotadas, o aumento dos impostos especiais de consumo sobre os cigarros causou maior impacto na prevalência do tabagismo. Entre 1989 e 2010 os índices reduziram em 46%, a previsão é de que a prevalência de tabagismo diminua para aproximadamente 10% até 2050 (Levy et al., 2012; WHO, 2015a).

#### **IV.4. Asma e Tabagismo**

Embora muito se saiba sobre a natureza e apresentação da asma, consideravelmente menos informações científicas estão disponíveis sobre a coocorrência e interação entre asma e tabagismo. Apesar de os riscos do cigarro à saúde serem bem conhecidos, as taxas de tabagismo mantêm-se altas. A prevalência de indivíduos fumantes com asma é semelhante à população em geral (Precht et al., 2003).

##### *IV.4.1. Tabagismo como fator de risco para a asma*

De acordo com a OMS (2002), o tabagismo constitui-se um fator de risco para o desenvolvimento da asma. Existem evidências de que o tabagismo ativo ou a exposição secundária à fumaça do cigarro podem estar relacionados ao aparecimento e a manutenção da asma (McLeish & Zvolensky, 2010).

A evidência epidemiológica de associação causal entre o tabagismo ativo e asma é controversa. No entanto, a maioria dos estudos que investigaram associação temporal entre o tabagismo e o desenvolvimento da asma indicam maior risco para o aparecimento da asma entre aqueles que fumam e apontam para uma maior prevalência da asma entre fumantes, especialmente mulheres (Polosa & Thomson, 2013).

O impacto negativo da exposição é descrito desde a gestação até a fase adulta. A exposição ao tabagismo intrauterina é associada ao diagnóstico médico de asma em crianças, assim como a exposição a ETS (*Environmental Tobacco Smoke*) após o nascimento associam-se a história de sibilância, despertar noturno e visitas à emergência na infância (Gilliland et al. 2001).

A exposição a fumaça secundária do cigarro, seja pré-natal ou após o nascimento, associa-se a um maior risco de desenvolver sintomas da asma na infância. O tabagismo materno durante a gravidez aumenta o risco de asma na criança quando comparado com a exposição somente após o nascimento (Pietinalho et al., 2009; GINA, 2015). Avaliou-se também a relação entre o consumo do tabaco na adolescência e seus efeitos e observou-se que o tabagismo é um fator de risco importante para sintomas de asma entre os adolescentes (Gómez et al., 2009). Assim como o tabagismo ativo, a exposição à fumaça secundária do cigarro entre os adolescentes também está associada ao desenvolvimento da asma e piora dos sintomas, levando a um aumento da hiperresponsividade brônquica e nasal (Annesi-Maesano et al., 2004).

Em um estudo realizado entre suecos adultos, avaliou-se a história de tabagismo e a data do diagnóstico de asma e os resultados indicaram o dobro do risco de desenvolver asma entre indivíduos que relataram tabagismo prévio por pelo menos três anos antes do diagnóstico de asma (Flodin et al., 1995). Um estudo de coorte retrospectivo avaliou o efeito do tabagismo nas taxas de incidência de asma entre

indivíduos com asma e rinite alérgica e indivíduos com rinite alérgica sem asma com idades entre 18 e 40 anos. Os resultados indicaram um aumento em 3 vezes o do risco de desenvolver asma entre os tabagistas (Polosa et al., 2008).

#### *IV.4.2. Consequências do tabagismo entre asmáticos*

O paciente asmático tabagista sofre os efeitos deletérios da exposição ao tabaco através do agravamento da doença e pior resposta ao tratamento. Há estudos que demonstram os efeitos nocivos do tabagismo na asma, os possíveis mecanismos inflamatórios subjacentes, opções de cuidado para esses pacientes e indicações de terapias futuras (Thomson et al., 2004; SBPT, 2008).

Os mecanismos fisiopatológicos para a influência deletéria do tabagismo sobre a asma parecem se relacionar com a inflamação das vias aéreas. Existem informações limitadas sobre os efeitos do tabagismo na inflamação da vias aérea em asmáticos, porém vários estudos demonstram os efeitos negativos do seu hábito na função pulmonar, controle da asma e resposta ao tratamento com corticosteróides. Além disso, os efeitos para as crianças são ainda maiores quando há exposição à fumaça do cigarro durante a gravidez (Thomson et al., 2004).

Muitos estudos evidenciam a significativa diminuição do nível de controle da asma em indivíduos tabagistas, indicando maior morbidade da asma. Além disso, tabagismo ativo tem efeito prejudicial na probabilidade de exacerbações. Quando comparados asmáticos fumantes e não fumantes, indivíduos tabagistas com asma apresentam mais sintomas graves, maiores taxas de hospitalizações, diminuição da função pulmonar e um comprometimento da resposta terapêutica a corticosteróides inalatório e oral, além de um aumento no risco de morte (Polosa & Thomson, 2013).

Além de relacionar-se fortemente com o descontrole da doença, a gravidade da asma é maior entre fumantes. Tal como acontece no tabagismo, a exposição à fumaça

secundária do cigarro também é responsável por um pior controle da asma entre adultos e crianças, resultando em piora dos sintomas e maior utilização de cuidados de saúde (Polosa & Thomson, 2013).

#### *IV.4.3. Exposição à fumaça secundária do tabaco entre asmáticos*

Embora em muitas situações a intensidade de exposição à fumaça secundária do cigarro seja menor, o impacto desta exposição na saúde é tão significativo quanto o consumo ativo do tabaco. Seus efeitos deletérios no quadro clínico da população asmática são significativos, dificultando o controle da doença e levando ao aumento do número de exacerbações e visitas aos serviços de saúde (Willers et al., 2000). Recomenda-se que esta exposição seja combatida, especialmente entre asmáticos jovens e de baixa renda, onde ocorre com maior frequência (Kit et al., 2013).

#### *IV.4.4. Cessação do tabagismo e seus benefícios*

Vários estudos comprovam a dificuldade no controle da asma nos indivíduos tabagistas ativos e ex-tabagistas. Por outro lado, demonstrou-se que em uma semana de cessação do tabagismo os fumantes com asma obtiveram uma significativa melhora da função pulmonar além de uma queda na contagem de neutrófilos no escarro e uma redução da resistência aos corticosteróides (Chaudhuri et al., 2006). Desta forma, a cessação do tabagismo pode influenciar na melhora dos sintomas e da função pulmonar (Thomson et al., 2004).

As baixas taxas de sucesso em programas de cessação do tabagismo destacam a necessidade de melhorar as estratégias de cuidados para com estes pacientes. Poucos estudos têm examinado o papel da cessação do tabagismo sobre os desfechos da asma. Encontra-se entre os resultados dos estudos publicados uma melhora significativa na responsividade das vias aéreas após a cessação do tabagismo (Polosa & Thomson,

2013).

Tal qual informado anteriormente, estudos para avaliar uma melhor abordagem terapêutica de asmáticos fumantes também são escassos. As condições clínicas e o acompanhamento médico dos pacientes asmáticos são fatores que podem influenciar na redução do tabagismo ativo (Dias-Júnior et al., 2009).

Um estudo realizado com adolescentes asmáticos demonstrou que a baixa adesão ao tratamento da asma relaciona-se com a um maior risco de tabagismo, reforçando a necessidade da assistência em saúde eficaz, no tratamento e prevenção das patologias (Precht et al., 2003). Manter uma atenção especial no acompanhamento de indivíduos com doenças crônicas que são negativamente influenciadas pela exposição ao tabagismo propiciará um melhor controle e qualidade de vida destes indivíduos através da redução da exposição e consumo do cigarro.

A influência do ambiente de convívio para o início e manutenção do tabagismo demonstrou-se decisivo, necessitando de ações de controle do tabagismo nas famílias e entre amigos dos fumantes, especialmente tratando-se de adolescentes. A redução da exposição destes indivíduos é um fator importante para desestímulo e deve ser realizado através de intervenções educativas eficazes, com alcance domiciliar e escolar, objetivando prevenir o tabagismo e a exposição ao ETS (*Environmental Tobacco Smoke*) (Guo et al., 2010).

Sabe-se que os fatores genéticos também podem influenciar no perfil de consumo do cigarro, desde a sua iniciação até o processo de cessação (Arinami et al., 2000). A enzima CYP2A6, produzida no fígado, é responsável pelo metabolismo da nicotina e sua produção é regulada pelo gene CYP2A6, cujos polimorfismos podem diminuir sua expressão e determinar menor dependência à nicotina. Desta forma os indivíduos que iniciam o tabagismo tardiamente, tem maior facilidade na cessação e

consomem menos cigarros e por um menor período de tempo. No Brasil estas alterações são mais frequentes entre os brancos, seguidos dos pardos e negros (Vasconcelos et al., 2005). Além da influência étnica, existem drogas que podem inibir ou potencializar a ação da enzima CYP2A6, influenciando as concentrações de nicotina metabolizada (Bramer & Kallungal, 2003).

No Brasil, o Ministério da Saúde, determinou diretrizes através do Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT), que buscam tratar clinicamente a patologia, implementando campanhas educativas, acompanhamento médico e farmacológico na saúde básica (Brasil, 2014a). Apesar de ser um dos países com menor prevalência de tabagistas no mundo e apresentar significativas reduções no consumo e doenças relacionadas ao cigarro, o combate ao tabaco mantém-se um grande desafio.

De acordo com as Diretrizes para Cessação do Tabagismo (SBPT, 2008), os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação clínica e mensuração do grau de dependência ao tabaco. Os aspectos psicológicos, como motivação para mudança comportamental, também devem ser investigados, para que sejam tomadas condutas terapêuticas adequadas ao perfil de cada paciente (ex.: terapia comportamental cognitiva, terapia de reposição de nicotina e antidepressivos). Estudos relacionam a participação em terapias de manutenção ao sucesso da cessação do tabagismo, entretanto, particularidades de cada paciente podem dificultar esse processo. (França et al., 2015).

Um ensaio clínico realizado na Nova Zelândia demonstrou que a utilização de cigarros eletrônicos pode ser uma opção eficaz no processo de cessação do tabagismo, apresentando uma boa aceitabilidade entre os fumantes quando comparados à terapia de reposição de nicotina, tornando-se assim, uma alternativa para auxiliar no combate desta epidemia (Bullen et al., 2013). Nos EUA, avaliando-se pacientes com e sem asma em

processo de cessação de tabagismo, observou-se que os asmáticos demonstraram uma persistência maior dos sintomas de abstinência à nicotina, sendo uma população que pode se beneficiar com a terapia de reposição da nicotina e acompanhamento psicológico no tratamento de cessação do tabagismo (McLeish et al., 2016).

#### *IV.3.5. Ferramentas de avaliação da exposição ao tabagismo*

A estimativa da frequência de tabagismo entre asmáticos resulta geralmente do autorrelato do paciente. Entretanto, um estudo realizado em São Paulo com 51 pacientes com asma e 53 com DPOC demonstrou através da comparação entre o autorrelato e medidas objetivas para mensuração da exposição à nicotina (monóxido de carbono exalado e cotinina urinária) que houve desacordo entre a negação do tabagismo e os valores determinados como indicativos de tabagismo ativo nas medidas objetivas, indicando que os participantes possivelmente omitem o hábito tabágico (Stelmach et al., 2015).

A aplicação de questionários para obtenção de informações sobre o hábito de fumar é uma ferramenta importante para avaliar exposição à fumaça do tabaco, entretanto, alguns autores sugerem que esta deve ser associada à análise de biomarcadores específicos (Connor et al., 2009; Lupsa et al., 2015). A identificação de marcadores de exposição ao tabagismo permitem uma estimativa do grau de exposição à fumaça do cigarro. A cotinina é o principal metabólito da nicotina e é amplamente utilizado como marcador biológico de exposição à fumaça (Benowitz, 1996; Dempsey et al., 2002; Zielińska-Danch et al., 2007).

Entre os métodos específicos de mensuração da exposição à nicotina, está a análise da cotinina urinária. Benowitz, demonstrou em uma revisão de literatura em 1996, que entre os possíveis biomarcadores para determinar exposição ao tabagismo, a



cotina é considerado padrão-ouro para mensurar esta exposição, e assim mantém-se até a atualidade (Kim et al., 2004; Florescu et al., 2009).

Investigações acerca da co-ocorrência e interação do tabagismo com a asma são muito importantes quando se avalia a progressão da doença e sua cessação deve ser um dos objetivos no tratamento de asmáticos fumantes (Polosa & Thomson, 2013). Diante disto, apoderar-se de uma técnica de mensuração objetiva do tabagismo, pode ser uma boa estratégia para uma melhor identificação de pacientes que fumam, evitando possíveis desinformações.

A utilização de biomarcadores para avaliação do hábito tabágico é mais confiável visto que os pacientes podem ser relutantes em informar estes hábitos ou até mesmo ter dificuldade em lembrar a quantidade de exposição à fumaça do cigarro (Zielińska-Danch et al., 2007), representando o método mais preciso para mensurar a exposição quando comparada ao autorrelato (Mateos-Vílchez et al., 2014).

Mesmo quando assegurado o anonimato na aplicação do questionário sobre os hábitos tabágicos, existe tendência à discrepância entre o autorrelato e os níveis de cotina urinária, especialmente em grupos populacionais vulneráveis, a exemplo gestantes e portadores de doenças crônicas como asma e DPOC. Desta forma, a utilização de questionários deve ser associada a aferição de biomarcadores, representado a forma mais completa para avaliar a exposição à fumaça do cigarro (Jhun et al., 2010).

Reforçando a importância desta associação, um estudo transversal conduzido com 60 adultos na unidade de terapia intensiva comparou a exposição à fumaça do cigarro através de biomarcadores, dentre eles a cotina urinária, associado ao autorrelato dos pacientes. Constatou-se que a análise da exposição através de marcadores biológicos fornece informações significativamente mais precisa e objetiva sobre a exposição em comparação à história de tabagismo relatado (Hsieh et al., 2011).

A determinação da cotinina urinária como biomarcador para avaliação da exposição ao tabagismo tem sido recomendada em várias situações como monitorar a exposição à fumaça do cigarro, avaliação do impacto dos programas de cessação do tabagismo, monitorização na gravidez e de alguns grupos de risco (Haufroid & Lision, 1998).

#### **IV.5. Cotinina, o metabólito da nicotina**

Os produtos derivados da queima do cigarro podem ser divididos em partículas e gases. Entre os componentes da fase gasosa pode-se citar o benzeno, formaldeído, monóxido de carbono e dióxido de carbono; na fase particulada destaca-se a nicotina (Taioli, 2008). Mais de 4000 compostos já foram identificados na fumaça do cigarro, entre os quais a nicotina destaca-se como principal alcaloide (Haufroid & Lision, 1998).

A nicotina é um alcaloide vegetal e sua fonte principal é a planta do tabaco. Quimicamente constitui-se em uma amina terciária composta de anéis de piridina e pirrolidina, tendo por produtos da sua biotransformação a nicotina, N-óxido, nornicotina, norcotinina, cotinina N-óxido, trans-3'-hidroxicotinina e 5 hidroxicotinina, sendo a cotinina o principal metabólito da nicotina (Tutka et al., 2005).

A cotinina urinária tem sido recomendada como uma medida quantitativa da ingestão de nicotina e, assim, como um marcador da exposição à fumaça do cigarro em seres humanos. A relação dose-resposta pode ser estabelecida entre a magnitude da exposição ao tabagismo e a excreção de cotinina na urina. Os níveis urinários de cotinina permitem diferenciar nitidamente o fumante ativo do indivíduo exposto à fumaça secundária do cigarro sendo amplamente utilizado em estudos epidemiológicos (Kim et al., 2004).

Estima-se que 70 - 80% da nicotina absorvida é biotransformada em cotinina,

seu principal metabólito, por ação enzimática, que ocorre principalmente no fígado (Benowitz et al., 2009a). A meia-vida da cotinina é de aproximadamente 19 horas no corpo (enquanto da nicotina é de 2 – 3 horas), como consequência da sua eliminação lenta, a cotinina tem um nível relativamente constante (Malafatti & Martins, 2009). Devido a estas características, a cotinina é considerada atualmente na literatura o biomarcador padrão ouro para avaliar exposição à fumaça do cigarro (Benowitz, 1996; Florescu et al., 2009; Lupsa et al., 2015).

A cotinina caracteriza-se por ser um biomarcador com alta especificidade e sensibilidade e pode ser mensurada em alguns fluidos orgânicos, tais como sangue, urina e saliva, além de unha ou cabelo sendo sua concentração, nestes materiais, diretamente proporcional ao grau de exposição à nicotina; a cotinina urinária qualifica-se como melhor indicador para avaliar exposição à fumaça do cigarro (Benowitz, 1996; Lupsa et al., 2015).

Entre as vantagens da mensuração da cotinina urinária, pode-se citar a possibilidade de estimar exposição recente à fumaça do cigarro e exibir concentrações em níveis mais elevados do que em outros fluidos biológicos, o que reflete maior sensibilidade (Avila-Tang et al., 2013) além de ser coletada de forma não invasiva (Zielińska-Danch et al., 2007). A medida da cotinina na urina quando corrigida pela concentração da creatinina urinária torna este método mais acurado para avaliar o grau de exposição do que a cotinina plasmática. Dessa forma, a urina aparece como fluido biológico mais adequado para detectar a exposição à fumaça do cigarro inclusive em situações de baixo nível de exposição (Benowitz et al., 2009b).

Existem distintos métodos analíticos para a determinação da nicotina e cotinina em fluidos biológicos: radioimunoensaio (RIA) (Catri et al., 1979), cromatografia gasosa (GC) (Jacob et al., 1981), *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)

(Bjercke et al., 1986), cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (Machacek & Jiang, 1986).

#### *IV.5.1. Fatores influenciadores no metabolismo da cotinina*

Diversos fatores influenciam no metabolismo da nicotina e cotinina, tais como:

- Diferenças raciais: indivíduos negros tem maior nível de cotinina do que brancos (Wilson et al., 200);
- Dieta: vários alimentos, como chá preto, tomates, batatas e couve, contém pequenas quantidades de nicotina que pode indicar erroneamente exposição à fumaça do cigarro (Davis et al., 1991; Domino et al., 1993);
- Idade: os recém-nascidos tem eliminação prolongada de nicotina, mas eliminação semelhante de cotinina e outros metabólitos conjugados, que pode ser resultado da diferença da ação da enzima CYP2A6 responsável pelo metabolismo destas substâncias (Dempsey et al., 2000) além disso, idosos tendem a ter a depuração da nicotina reduzida quando comparada aos adultos (Benowitz et al., 2009a);
- Gravidez: a depuração metabólica da cotinina é marcadamente acelerada durante a gravidez, resultando numa meia vida mais curta comparada as mulheres não grávidas (Dempsey et al., 2002);
- Sexo: mulheres tem o metabolismo mais elevado quando comparado aos homens, usuários de contraceptivos orais que acelera a liberação destas substâncias, o que sugere que o metabolismo pode ser influenciado pelo quantitativo de hormônios sexuais;
- Indivíduos com insuficiência renal grave tem a depuração metabólica da nicotina reduzida em 50% quando comparado aos indivíduos com função

renal normal (Benowitz et al., 2009a).

#### *IV.5.2. Pontos de corte para determinação da exposição ao tabagismo*

Um aspecto importante para estimar a exposição à fumaça do cigarro é o estabelecimento dos pontos de corte para diferenciação mais objetiva dos diferentes níveis de exposição a partir da concentração de cotinina urinária; fatores que influenciam nos níveis de cotinina na urina devem ser analisados a fim de garantir uma melhor diferenciação da população estudada (Zielińska-Danch et al., 2007).

O estudo descritivo realizado com 446 moradores voluntários saudáveis numa área central da Itália usou como ponto de corte para identificação do fumante a concentração de 100 µg de cotinina por g de creatinina urinário (Tranfo et al., 2016). A fim de identificar o status tabágico, é de grande auxílio estimar os pontos de corte da cotinina urinária, que permite a diferenciação mais objetiva da população em não fumantes, fumantes expostos a fumaça secundária do cigarro e fumantes atuais (Zielińska-Danch et al., 2007).

## **V. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS**

### **V.1. Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo de corte transversal realizado a partir de um estudo de caso controle envolvendo pacientes com diagnóstico de asma e sem asma, desenvolvido entre 2013 e 2015.

### **V.2. Local do estudo**

A coleta de dados foi realizada no Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia, um centro de pesquisa especializado em asma localizado na cidade de Salvador da Bahia, vinculado ao ambulatório central de referência do Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR), um programa de assistência, ensino e pesquisa que oferece ao paciente com asma grave medicação gratuita e atendimento multiprofissional, bem como atividades educativas em asma, desde 2003 (Ponte et al.,2007).

### **V.3. Seleção e amostragem**

Foram avaliados 1341 participantes por amostragem probabilística do tipo sistemática , destes 426 participantes não tinham asma e foram alocados no grupo “sem asma” e 915 participantes tinham o diagnóstico de asma e foram classificados em dois grupos de acordo com a gravidade da doença: 417 foram alocados em um grupo de pacientes com asma leve/moderada e 498 em um grupo com asma grave.

Foram incluídos sujeitos de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos, residentes em Salvador ou região metropolitana, usuários do Sistema Único de

Saúde (SUS) e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); não foram incluídos indivíduos consanguíneos de outros participantes do estudo, participantes com diagnóstico de comorbidades que dificultam avaliação do controle da asma: outras doenças respiratórias, histórico de acidente vascular cerebral (AVC), doença neurológica, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), miopatias, doenças psiquiátricas, neoplasia avançada e história de tabagismo maior que 10 anos/maço. Foram excluídos aqueles que não forneceram amostra de urina (Figura 1).

#### *Participantes com Asma Grave*

Os participantes com asma grave foram oriundos da coorte do Programa para o Controle de Asma da Bahia (ProAR) e estavam em acompanhamento regular há pelo menos 6 meses antes da inclusão no estudo. A classificação da gravidade da asma foi determinada inicialmente por um pneumologista ao ingressarem no programa, considerando os critérios da Global Initiative for Asthma (GINA, 2002) e da Portaria SAS/MS nº 1.012, de 20 de dezembro de 2002 (Brasil, 2002).

Para a seleção de indivíduos para este estudo, foi realizada uma auditoria dos registros clínicos e exames complementares encontrados nos prontuários dos pacientes do ProAR. Estes registros foram analisados por dois especialistas, e, em caso de divergências quanto ao diagnóstico e classificação adequados, um terceiro especialista foi consultado. Para validação do diagnóstico e classificação da gravidade da asma foram considerados os critérios da GINA de 2012 e 2002, respectivamente.

## DIAGRAMA DE RECRUTAMENTO

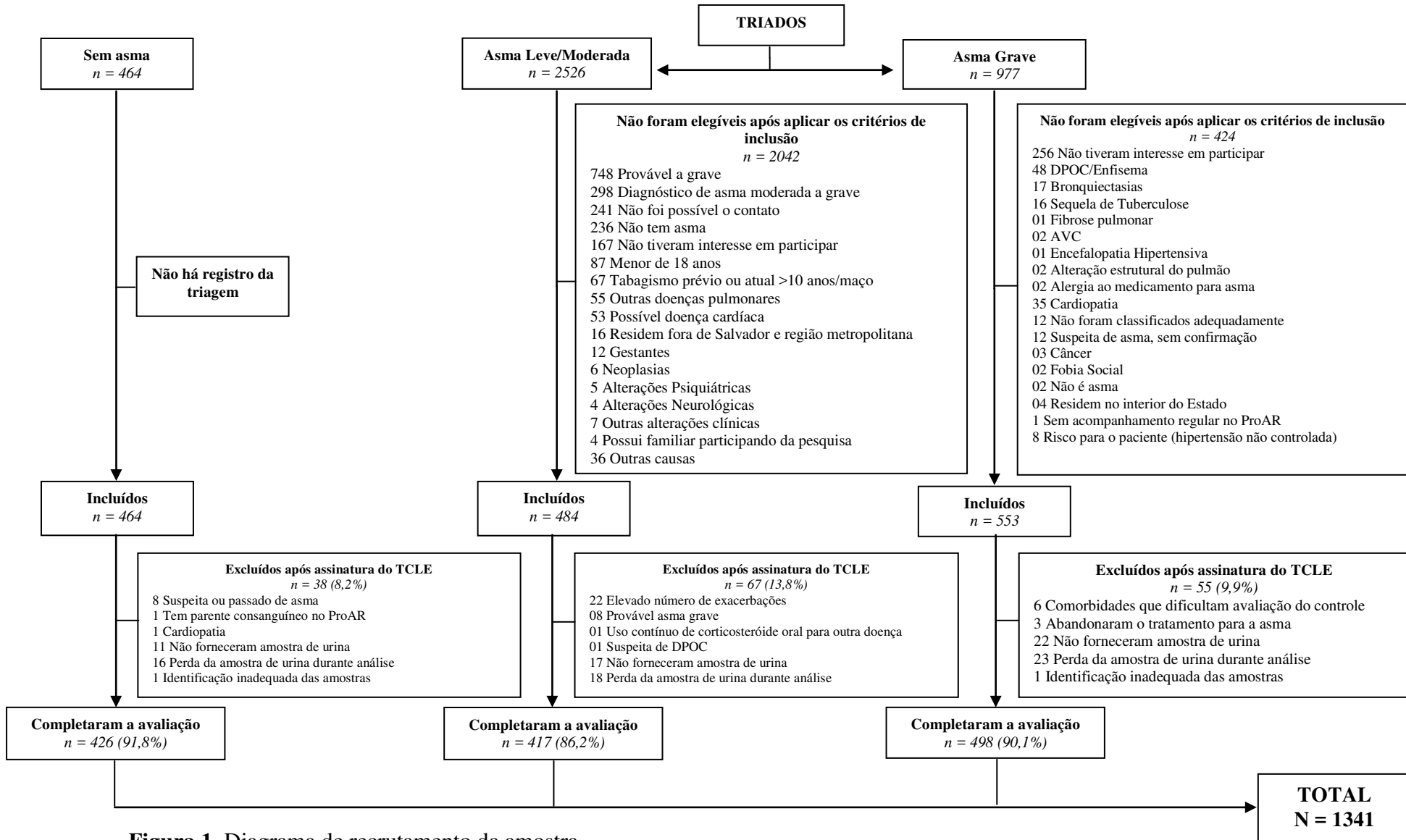


Figura 1. Diagrama de recrutamento da amostra



Durante a revisão dos prontuários dos pacientes com asma grave previamente não tratados previamente acompanhados no ProAR foi preenchida uma ficha padronizada com as seguintes opções de resposta:

A) O paciente tem asma confirmada e apresenta quadro de obstrução brônquica reversível confirmado por espirometria com obstrução reversível;

B) O paciente provavelmente tem asma, mas não foi encontrada obstrução reversível;

C) O paciente tem suspeita de asma, mas o quadro não é típico e não há obstrução reversível;

D) O paciente não tem asma.

Foram elegíveis para o estudo os pacientes cujas opções A ou B foram assinaladas e então o auditor foi arguido sobre a classificação da gravidade da asma no momento da admissão no ProAR (Anexo 1).

Em resumo, o diagnóstico da asma foi confirmado quando o paciente teve história de dispneia recorrente que melhora espontaneamente ou com broncodilatador (GINA, 2012). O relato de chiado nos episódios de dispneia e o achado de distúrbio ventilatório obstrutivo reversível com broncodilatador reforçaram o diagnóstico. Os pacientes com história clínica típica de asma, sem outra enfermidade respiratória, também foram incluídos no presente estudo, ainda que não fosse demonstrada reversibilidade.

Foram analisados 977 prontuários. Após o processo, 949 pacientes considerados elegíveis para participar do estudo, foram contatados via telefone e convidados a comparecer ao Núcleo de Excelência em Asma. Destes, 553 concordaram em assinar TCLE e compareceram ao centro de pesquisa em data programada.

Os indivíduos com asma grave participaram de reuniões onde o TCLE era apresentado e discutido entre a equipe de pesquisa, médico do estudo e pacientes, após

compreensão de todos os termos os pacientes eram convidados a assinar o TCLE e realizar os procedimentos de pesquisa. Neste momento a equipe solicitava indicações de indivíduos com asma leve/moderada e sem asma para posterior contato e convite para o estudo.

Durante uma avaliação clínica, realizada por um especialista treinado na visita, os critérios de seleção foram reavaliados a fim de evitar inclusões inadequadas. Entre os indivíduos com asma grave que assinaram o TCLE, 06 (1,1%) apresentavam comorbidades excludentes do estudo, 3 (0,5%) relataram abandono do tratamento e 22 (3,9%) não forneceram amostra de urina, sendo excluídos. Além destes, 24 (4,3%) pacientes foram retirados das análises por perda da amostra de urina durante a mensuração da cotinina, totalizando 55 (9,9%) exclusões.

#### *Participantes com asma leve/moderada e sem asma*

Os pacientes com asma leve/moderada e sem asma foram oriundos da comunidade, usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns foram recrutados por demanda espontânea e por indicações de outros participantes do estudo. A maioria dos participantes deste grupo foi recrutada ativamente por divulgação do estudo em meios de comunicação e locais públicos, principalmente transportes em massa, bem como busca ativa em áreas de grande circulação e eventos sociais.

Estes pacientes entraram em contato com a nossa central de atendimentos via telefone ou foram contatados a partir de indicação em fichas cadastrais de outros participantes. Durante este contato foi realizada uma pré-triagem, por uma equipe devidamente treinada que verificava se os indivíduos cumpriam os critérios de seleção e então os convidava a comparecer no Núcleo de Excelência em Asma em data programada para participar do estudo.

Foram contatados por telefone 2526 indivíduos, dos quais 402 preenchem aos critérios de inclusão para o grupo com asma leve/moderada e foram incluídos na pesquisa. Ademais, 82 participantes foram recrutados e incluídos através da indicação de outros participantes durante as avaliações médicas e reuniões, totalizando uma amostra de 484 pacientes com asma leve/moderada.

Dos 484 sujeitos com asma leve a moderada, 67 (13,8%) foram excluídos após a assinatura do TCLE: 22 (4,5%) apresentaram múltiplas exacerbações nos últimos 12 meses, 08 (1,6%) não tinham asma leve a moderada, mas asma grave, 01 (0,2%) por uso contínuo de corticosteroide oral para outras doenças, 01 (0,2%) por suspeita de DPOC e 17 (3,5%) por não fornecer amostra de urina. Além disto, 18 (3,7%) indivíduos foram excluídos das análises por problemas com as amostras durante o processo de mensuração da cotinina urinária. Enfim, o grupo foi composto por 417 (86,2%) dos indivíduos inicialmente recrutados.

No grupo de indivíduos sem asma foram incluídos 464 participantes, na sua maioria indicados por participantes do estudo. Após avaliação médica, 08 (1,7%) foram excluídos por suspeita ou histórico de asma no passado, 01 (0,2%) por apresentar parente consanguíneo participando do estudo, 01 (0,2%) cardiopata, 11 (2,3%) por não forneceram amostra de urina e 17 (3,6%) devido a perda das amostras durante o processo de análise, totalizando 426 (91,8%) participantes.

#### **V.4. Poder do estudo**

Este estudo foi realizado como parte de um programa mais amplo de pesquisa que envolveu um estudo de caso-controle e o cálculo amostral inicial considerou outros objetivos. Entretanto, realizou-se um cálculo amostral *a posteriori* para identificar se a amostra de pacientes foi suficiente para conferir poder ao estudo.

Considerando a prevalência de tabagismo em adultos na cidade de Salvador em 7,0% (Brasil, 2014b) e um Intervalo de Confiança de 95%, através de um cálculo para amostragem aleatória simples (Andrade & Ziecker, 1997) seria necessária uma amostra de aproximadamente 110 indivíduos para atingir um poder de 95% com significância de 0,05 em um estudo de testes diagnósticos.

#### **V.5. Procedimentos de pesquisa e coleta de dados**

Os procedimentos deste estudo foram realizados durante a avaliação de participantes de um estudo de caso-controle realizado no Núcleo de Excelência em Asma vinculado à Universidade Federal da Bahia (UFBA) cujo título é “Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave”.

Ao chegarem ao centro de pesquisa, os sujeitos foram conduzidos para a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2), onde todas as dúvidas e esclarecimentos foram realizados. Após a decisão dos participantes em ingressar no estudo, sucedeu-se a assinatura do TCLE.

Os indivíduos foram orientados durante o agendamento da consulta a coletar a primeira urina do dia, realizando higienização prévia e desprezando o primeiro jato antes da coleta. Após a assinatura do TCLE as amostras foram recolhidas pela equipe de enfermagem e transferidas para tubos específicos para congelamento. Todas as amostras foram identificadas com as iniciais, data de nascimento do participante e o número de registro no estudo.

As amostras de urina foram armazenadas em um freezer a uma temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  e a seguir encaminhadas imediatamente após serem descongeladas ao Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia para mensuração da creatinina urinária e ao Laboratório de Química Analítica Ambiental do Instituto de Química

da Universidade Federal da Bahia para mensuração da cotinina urinária.

Os pacientes foram atendidos por um pneumologista para validação do diagnóstico e classificação da gravidade da asma de acordo com a os parâmetros da Global Initiative of Asthma (GINA, 2002; GINA, 2012). Todos os critérios de seleção foram verificados neste momento, além disto, foi realizada uma avaliação clínica completa, com anamnese e exame físico, e coleta de informações sociodemográficas dos participantes, como etnia, idade, nível de escolaridade, renda familiar e sexo; registro de uso de medicamentos, co-morbidades associadas e condições de moradia.

#### *Autorrelato de tabagismo*

O hábito tabagista dos participantes foi verificado em dois momentos, por meio da avaliação médica e da aplicação de questionários específicos. No primeiro momento o médico especialista arguiu o paciente a respeito do seu hábito, preenchendo uma ficha clínica, a fim de coletar as seguintes informações: história de tabagismo atual ou pregressa, número de cigarros consumidos por dia e duração do consumo (em anos), bem como a exposição secundária à fumaça do cigarro. O cálculo de anos/maço foi realizado pelo médico ao fim da consulta (Anexo 3).

Foi considerado como tabagista atual, aquele paciente que se autodeclarou consumidor do cigarro diariamente ou ocasionalmente. Os participantes que nunca fumaram ou relataram história prévia de tabagismo foram classificados como não tabagistas ou tabagistas progressos. Foram considerados expostos à fumaça secundária do cigarro aqueles que informaram alguma exposição no ambiente domiciliar, laboral e/ou ambientes público.

Após a realização de todos os procedimentos descritos, foram aplicados questionários adaptados para avaliar a exposição do sujeito ao tabaco. Os participantes foram arguidos em

uma sala reservada, por uma equipe de entrevistadores devidamente treinada.

O autorrelato dos participantes acerca do nível de exposição ao tabaco foi investigado por meio de dois questionários:

1. Questionário do Ministério da Saúde – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis (Brasil, 2010), utilizando apenas as questões referentes ao tabagismo, para avaliar o tabagismo ativo dos participantes, dividido em três categorias: exposição ao fumo ativo, fumo pregresso e cálculo de anos de tabagismo (Anexo 4);

2. Questionário do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) utilizado no Censo 2010 (Brasil, 2011) para avaliar a exposição passiva à fumaça do cigarro, dividido em três domínios: o primeiro abordou através de 7 questões a exposição domiciliar; o segundo investiga, através de quatro questões, a exposição ao tabaco no ambiente escolar e/ou laboral àqueles sujeitos que exercem atividades extradomiciliares; e por fim, o terceiro domínio contempla através de três questões, exposições alheias aos casos supracitados, como em ambientes e transportes públicos (Anexo 4).

#### *Mensuração da cotinina urinária*

As análises da cotinina urinária ocorreram entre junho e outubro de 2015. A cotinina urinária foi mensurada segundo procedimentos descritos por Cattaneo et al., (2006). Foi utilizado um cromatógrafo líquido de alta eficiência Agilent® Infinity 1290, equipado com uma coluna Zorbax Eclipse XDB-C8 (4,6mm x 150mm x5µm) e detector UV-Vis ( $\lambda=260\text{nm}$ ), volume de injeção de 20 µL e um fluxo isocrático da fase móvel de 0,4 mL.min<sup>-1</sup>. A metodologia foi validada utilizando os parâmetros descritos pela resolução n° 899 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Brasil, 2003).

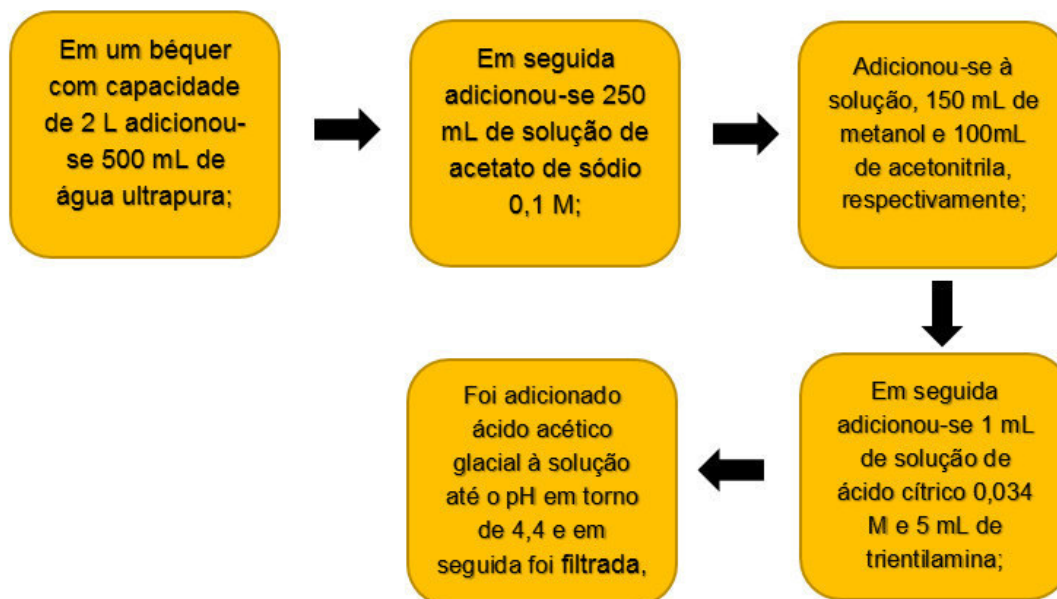
O método em questão apresentou uma boa linearidade na faixa de trabalho (0-1500  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ), mostrou-se seletivo ao analito em questão, além de apresentar percentagens (DRP) aceitáveis para os parâmetros precisão intermediária e repetitividade (3,2 e 6,4% respectivamente) considerando-se um padrão de cotinina em urina de 50  $\mu\text{g.L}^{-1}$ . A exatidão foi avaliada através da percentagem de recuperação utilizando-se padrões de 50 e 500  $\mu\text{g.L}^{-1}$ , sendo encontrados os valores de recuperação de  $98,29 \pm 7,20\%$  e  $103,4 \pm 7,20\%$ , respectivamente. Os limites de detecção e quantificação foram 6,46 e 19,59  $\mu\text{g.L}^{-1}$ , respectivamente.

Atualmente, o método de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é considerado o mais indicado para a mensuração da cotinina urinária, devido a sua maior sensibilidade e especificidade, bem como o baixo custo nas análises, quando comparado a outros métodos (Peterson et al., 2010). O CLAE foi validado no Brasil em 2007, e os resultados demonstraram que os parâmetros de linearidade, precisão, limite de detecção, exatidão e estabilidade, foram satisfatórios, demonstrando a confiabilidade do método para a mensuração da cotinina urinária (Cattaneo et al., 2006)

Utilizou-se como eluente para a determinação de cotinina, uma solução tampão aquosa de acetato de sódio, metanol e acetonitrila, com adição de tetilamina, componente responsável por evitar a co-eluição da cafeína e cotinina, uma solução de ácido cítrico (1M) e ácido acético glacial, para manter a solução com pH em torno de 4,30 (Figura 2). A partir da solução padrão de cotinina com concentração de 1000  $\text{mg.L}^{-1}$ , foi feita uma diluição de 1 mL da solução para 10 mL, em metanol, com auxílio de balão volumétrico de 10 mL, resultando em uma solução de 100  $\text{mg.L}^{-1}$  de cotinina (solução estoque).

Foi utilizado como padrão interno o 2-fenilimidazol, visto que apresenta propriedades próximas da cotinina em um tempo de retenção diferente, além de apresentar uma boa taxa de

recuperação (Cattaneo et al., 2006). A solução do 2-fenilimidazol foi preparada a partir do sólido dessa substância com 99% de pureza, a qual foi solubilizada em metanol à uma concentração de  $1 \text{ mg.L}^{-1}$ .



**Figura 2.** Esquema de preparo de 1 litro de eluente.

Após a completa liquefação (no caso das amostras armazenadas a temperatura de  $-70$  °C), a urina foi centrifugada por um período de 10 minutos, a fim de decantar qualquer material sólido presente, a partir daí o primeiro passo no processamento da urina foi a extração da cotinina da solução aquosa (urina) para o diclorometano, esse passo foi seguido pela secagem do extrato (pré-concentração), reconstituição com o eluente e injeção em cromatógrafo.

Para a extração tomou-se a alíquota de 2 mL de urina, transferida para um tubo de centrifuga previamente identificado, ao qual foi adicionado  $25 \mu\text{L}$  de uma solução de



hidróxido de sódio 10 M e 100  $\mu$ L da solução estoque do padrão 2-fenilimidazol. À solução resultante foi adicionado 4 mL de diclorometano, pesado em balança analítica para compensar a perda por volatilidade e agitada por 40 minutos em agitador do tipo vortex VX-200 (Figura 3).

Após agitação, os tubos contendo a mistura bifásica foram centrifugados durante um período de 10 minutos a 3000 RPM, esta etapa favoreceu a formação de duas fases bem distintas, a fase aquosa na parte superior e a fase orgânica na parte inferior (Figura 4).

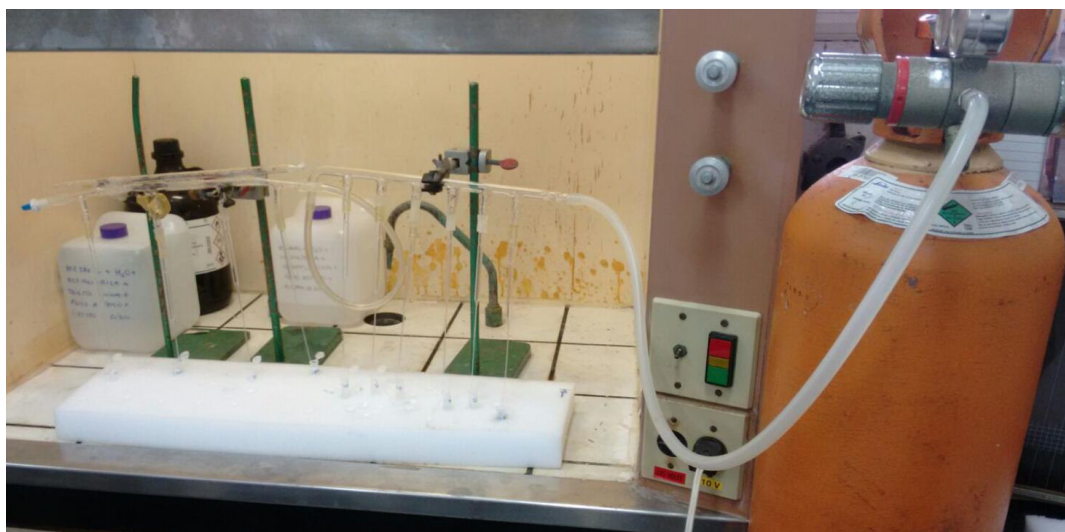


**Figura 3.** Ilustração do sistema de agitação.



**Figura 4.** Ilustração do sistema de centrifugação.

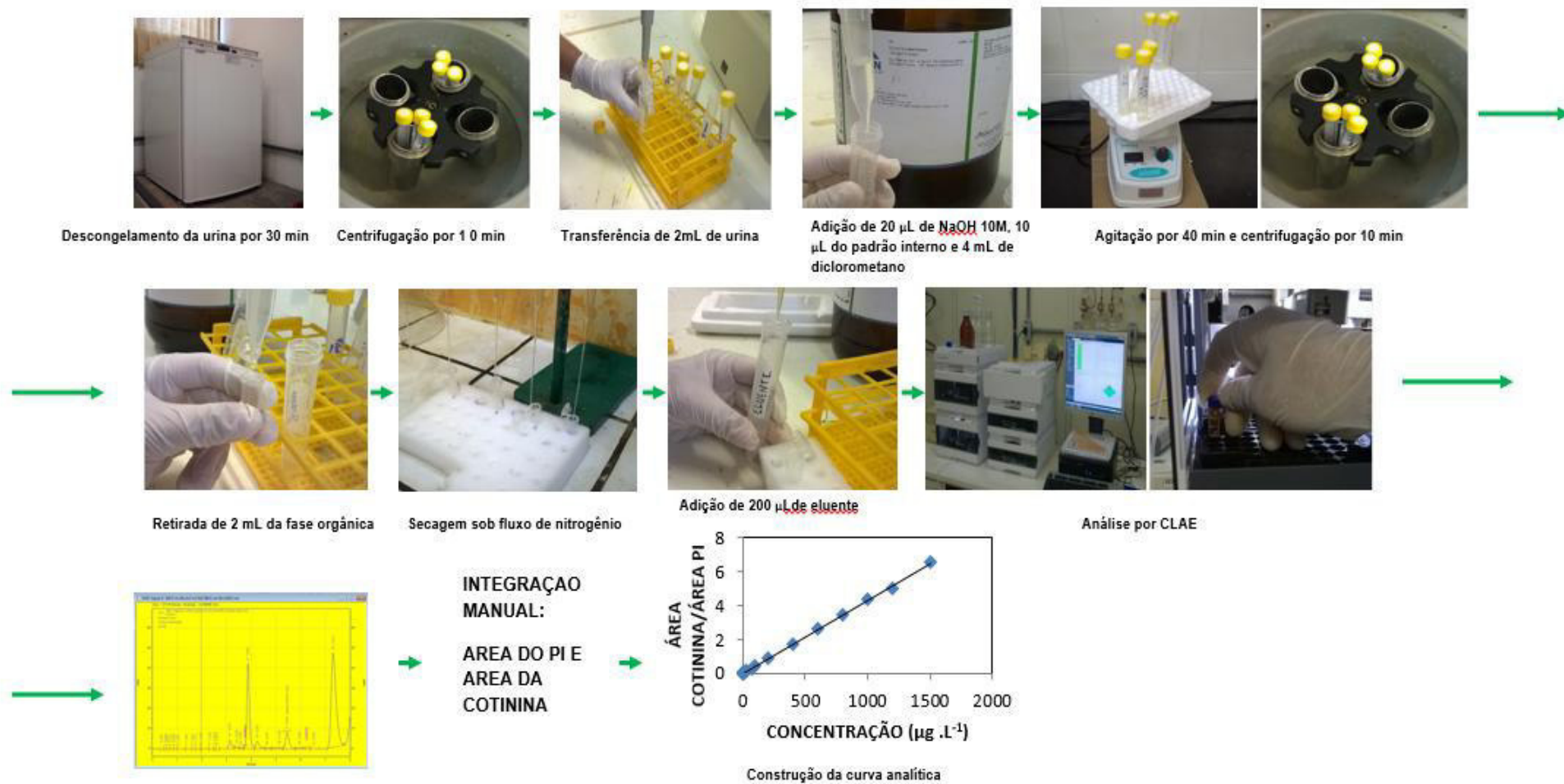
Um volume de 2 mL da fase orgânica foi transferido para um microtubo com capacidade de 2 mL da marca Eppendorff, previamente identificado. O microtubo contendo a solução de diclorometano foi levada para secagem em fluxo de nitrogênio (Figura 5). Após a secagem completa do extrato, foi feita a reconstituição com 200 $\mu$ L do eluente o qual foi transferido para um vial âmbar, com capacidade de 2 mL e por fim foi levado para injeção no equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência (Figura 6). O esquema resumido da marcha analítica, descrita acima, é ilustrado pela figura 7.



**Figura 5.** Ilustração do sistema de secagem.



**Figura 6.** Preparo para injeção.



**Figura 7.** Esquematização ilustrada da marcha analítica no processamento da urina.

Para a separação e mensuração da cotinina foi utilizado equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência Agilent® Infinity 1290, equipado com uma coluna Zorbax Eclipse XDB-C8 (4,6mm x 150mm x5µm) da Agilent e detector UV-Vis, cujo comprimento de onda foi mantido em 260 nm. Utilizou-se um volume de injeção de 20 µL e um fluxo da fase móvel (eluente) de 0,4 mL. min<sup>-1</sup> correspondendo a uma pressão média do sistema de 160 bar. A figura 8 mostra de forma ilustrativa o equipamento (A) e a coluna (B) utilizados.



**Figura 8.** Ilustração do equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência (A) e coluna utilizada (B).

#### *Mensuração da creatinina urinária*

Os níveis da cotinina urinária relacionam-se diretamente a alguns fatores biológicos, como a função renal, o fluxo e o pH da urina. Para garantir maior precisão nos resultados analisados, foi realizada a correção dos valores da cotinina urinária pela creatinina urinária, evitando variações decorrentes de fluxo e diluição urinários. Neste caso, após equiparar as unidades de medida, realizou-se a correção do valor da cotinina

pela creatinina urinária, obtendo-se assim a relação cotinina/creatinina urinária expressa em  $\mu\text{g/g}$  (Watts et al., 1990).

Para realizar as análises laboratoriais as amostras foram retiradas do freezer a  $-70^{\circ}\text{C}$  e descongeladas em um recipiente com isolamento térmico por aproximadamente 1h50min, em seguida foram encaminhada ao laboratório de Química Analítica Ambiental da Universidade Federal da Bahia. Foi realizada agitação manual em movimentos circulares e 2 ml de urina foram encaminhados ao laboratório de Bioquímica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia para análise da creatinina urinária.

A creatinina urinária foi mensurada utilizando o kit de ensaio creatinina K, as leituras foram realizadas à  $510\text{ nm}$ , no tempo de 30 e 90 segundos em um espectrofotômetro com cubeta termostaticada a  $37^{\circ}\text{C}$ . Utilizou-se o equipamento automatizado BT 3000 PLUS, fabricado pelo Wiener lab group.

O frasco com as amostras de urina foram golpeados para desprender o material liofilizado e foram adicionados 5 mL de água deionizada ou destilada à temperatura de  $22-28^{\circ}\text{C}$  e então golpeado suavemente com os dedos, o frasco foi deixado em repouso por 10 minutos e posteriormente homogeneizado. A creatinina e outros componentes do soro reagem com a solução de picrato em meio alcalino, formando um complexo de cor vermelha que é medido fotometricamente. A adição de um acidificante abaixa o pH para 5,0, promovendo a decomposição do picrato de creatinina, permanecendo inalterada a cor derivada dos cromogênios, que também é medida fotometricamente. A diferença entre as duas leituras fornece o valor da creatinina urinária.

## **V.6. Hipóteses**

### *Hipótese nula*

Portadores de asma grave apresentam resultados de cotinina urinária coerentes com o autorrelato de tabagismo ativo.

### *Hipótese alternativa*

Portadores de asma grave apresentam resultados de cotinina urinária discordantes do autorrelato de tabagismo ativo.

## **V.7. Variáveis utilizadas**

V.7.1. Sociodemográficas: idade, sexo, nível de escolaridade, renda familiar, estado civil e cor autorreferida;

V.7.2. Exposição ao tabagismo: resultados da cotinina urinária e tabagismo autorrelatado através da avaliação médica (atual, progresso e não tabagista) e através dos Questionário do Ministério da Saúde – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis (VIGITEL) (Brasil, 2010) e Questionário do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Brasil, 2011).

## **V.8. Análise estatística**

Os dados coletados foram processados pelo *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0. Foram aplicados os testes de Shapiro Wilk e Kolmogorov Smirnov para determinar a natureza da distribuição das variáveis.

Foi realizada análise descritiva das variáveis: variáveis contínuas foram

apresentadas por meio de média (desvio padrão) quando a distribuição foi gaussiana e mediana (intervalo interquartil 25 – 75) quando a distribuição foi não gaussiana. As variáveis categóricas foram expressas por frequências absolutas e relativas. Utilizou-se o teste do Qui-quadrado para comparar proporções, o teste de Kruskal-Wallis para comparação entre as variáveis contínuas de distribuição não normal entre mais de 2 grupos e o teste de Mann-Whitney U para comparações entre dois grupos independentes.

Foi calculado o índice de concordância (Índice Kappa) entre o autorrelato de tabagismo atual coletado pelo médico e o coletado pelo entrevistador. A seguir, foi avaliado índice de concordância do tabagismo atual obtido pelo autorrelato (método subjetivo) e o obtido pela cotinina urinária (método objetivo).

Foi realizada a regressão logística multivariada objetivando identificar a influência de possíveis variáveis confundidoras como renda familiar, nível de escolaridade, estado civil, idade, sexo e cor autorreferida na ocorrência de tabagismo autodeclarado.

Todos os indivíduos que apresentaram resultados de cotinina urinária abaixo do limite de detecção do método de análise laboratorial foram identificados no banco de dados com o valor 1. Foram apresentadas as medianas considerando apenas indivíduos com cotinina urinária acima do limite de detecção, ou seja, maior que 1.

Para avaliar a sensibilidade e especificidade do método de mensuração da cotinina urinária considerou-se como padrão ouro o autorrelato dos pacientes durante a consulta médica. Construíram-se três curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) por meio da representação gráfica da taxa de sensibilidade contra 1-especificidade, com três grupos de indivíduos diferentes: 1. Apenas participantes sem asma; 2. Participantes sem asma e com asma leve/moderada; 3. Todos os participantes. Foi determinada a



acurácia do teste e área sob a curva ROC, demonstrando a proporção de resultados corretos, bem como os valores preditivos positivo e negativo de cada curva, a fim de definir um ponto de corte ideal para o tabagismo ativo.

Para identificar o se o nível de exposição à fumaça secundária do cigarro interfere de forma estatisticamente significativa nos valores da cotinina urinária foi aplicado o teste de Kruskal Wallis considerando apenas indivíduos que negaram tabagismo atual, estes foram estratificados de acordo com o relato de exposição à fumaça secundária do cigarro nas últimas 24 horas em não expostos, expostos por menos de 4 horas/dia em todos os ambientes e expostos por mais de 4 horas/dia em pelo menos um ambiente.

#### **V.9. Considerações éticas**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia sob o parecer nº 099/2009 e aditivo nº 032/2014 (Anexo 5), e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

#### **V.10. Instituição Financiadora**

O estudo “Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave” foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) e CNPq, em Edital PRONEX, Termo Outorgante nº PNX0018/2009.



**VI. ARTIGO**

**ARTIGO**

**Tabagismo ativo entre asmáticos.  
Avaliação por autorrelato e dosagem de cotinina urinária.**

Jornal Brasileiro de Pneumologia

(submetido, *vide* Normas de Publicação no Anexo 7, carta ao Editor, no Anexo 8  
comprovante de submissão em Anexo 9)

**Tabagismo ativo entre asmáticos.****Avaliação por autorrelato e dosagem de cotinina urinária.**

Active smoking among asthmatics.

Evaluation by self-report and dosage of urinary cotinine.

Gabriela Pimentel Pinheiro<sup>1</sup>, Carolina de Souza-Machado<sup>2</sup>, Andréia Guedes Oliva Fernandes<sup>3</sup>, Liranei Limoeiro Lima<sup>4</sup>, Diego da Silva Vasconcellos<sup>5</sup>, Ives Pereira da Luz Júnior<sup>6</sup>, Yvonbergues Ramon dos Santos Silva<sup>7</sup>, Valmar Bião Lima<sup>8</sup>, Sérgio Telles de Oliva<sup>9</sup>, Constança Margarida Sampaio Cruz<sup>10</sup>, Álvaro Augusto Cruz<sup>11</sup>.

1 Enfermeira. Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pesquisadora do Núcleo de Excelência em Asma/Programa para o Controle da Asma na Bahia (NEA/ProAR – UFBA)

2 Doutorado em Medicina e Saúde. Universidade Federal da Bahia (UFBA)  
Enfermeira do Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR – UFBA)  
Professora Adjunta da Escola de Enfermagem da UFBA.

3 Enfermeira. Mestre em Medicina e Saúde pelo Programa de Pós Graduação em Medicina em Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA).  
Pesquisadora do Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

4 Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia (UFBA).  
Pesquisadora do Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

5 Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal da Bahia (UFBA).

6 Graduando em Química na Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Laboratório de Química Analítica e Ambiental. Instituto de Química (UFBA).

7 Bacharel em química pela Universidade Federal da Bahia (UFBA).

8 Estatístico do Núcleo de Excelência em Asma/Programa para o Controle da Asma na Bahia (NEA/ProAR - UFBA)

9 Doutorado em Química. Universidade Federal da Bahia (UFBA). Departamento de Química Analítica, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)

10 Professora Adjunta da Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Coordenadora de pesquisa Multidisciplinar das Obras Sociais Irmã Dulce. Hospital Santo Antônio.

11 Professor Titular da Faculdade de Medicina da Bahia. Coordenador do Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

**Autor responsável:**

Gabriela Pimentel Pinheiro (pimentelgabriela@yahoo.com.br)

Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR)

Centro de Saúde Carlos Gomes - Rua Carlos Gomes 270, 7º. andar- 40060-330 Salvador  
- Bahia, Brazil. Phone: +55 71 3321 8467

**Fontes de financiamento:**

CNPq e FAPESB (Edital PRONEX 020/2009, auxílio 6353 PNX 0018/2009), Brazil.

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever a frequência de tabagismo ativo entre pacientes com asma segundo questionários padronizados, e relacioná-la com medidas objetivas de exposição à fumaça do cigarro, por meio de medidas da cotinina urinária. **Métodos:** Estudo transversal realizado com 1341 indivíduos: 498 com asma grave, 417 com asma leve a moderada e 426 sem asma. O tabagismo foi identificado por meio do autorrelato, utilizando questionários, e pela mensuração da cotinina urinária. **Resultados:** Observou-se que 55 (4,1%) dos participantes autodeclararam-se tabagistas atuais, destes, 5 eram asmáticos graves, 17 asmáticos leves/moderados e 33 não tinham asma. Os maiores níveis de cotinina foram identificados entre os tabagistas com hábitos diários. Alguns não fumantes autodeclarados e tabagistas pregressos apresentaram resultados elevados de cotinina urinária, especialmente entre os asmáticos graves, o que sugere omissão do hábito atual de fumar. A carga tabágica entre os fumantes e a proporção de ex-tabagistas foram maiores entre pacientes com asma grave do que nos com asma leve a moderada, o que sugere que o tabagismo pode ser um fator de risco para asma grave. **Conclusões:** O tabagismo atual ou pregressão está associado a asma grave. A cessação do tabagismo é essencial entre os asmáticos que fumam, especialmente nos casos graves. A sua investigação deve ser cuidadosa e complementada por avaliação objetiva, quando haja dúvida, tal como a mensuração da cotinina urinária, que permite a identificação de tabagistas que omitem o seu hábito.

**Descritores:** Asma. Tabagismo. Cotinina.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the frequency of active smoking among patients with asthma according standardized questionnaires, and to relate it to objective measures of exposure to cigarette smoke through urinary cotinine measurements. **Methods:** A cross-sectional study was carried out with 1341 individuals: 498 with severe asthma, 417 with mild to moderate asthma and 426 without asthma. Smoking was identified through self-report, using questionnaires, and measuring urinary cotinine. **Results:** It was observed that 55 (4.1%) of the participants self-declared themselves current smokers, 5 of them were severe asthmatics, 17 were mild/moderate asthmatics and 33 had no asthma. The highest levels of cotinine were identified among smokers with daily habits. Some self-reported nonsmokers and previous smokers had high urinary cotinine results, especially among severe asthmatics, suggesting they may be hiding their current smoking. The smoking burden among smokers and the proportion of former smokers was higher among patients with severe asthma than those with mild to moderate asthma, suggesting that smoking may be a risk factor for severe asthma. **Conclusions:** Current or pre-existing smoking is associated with severe asthma. Smoking cessation is essential among asthmatics who smoke, especially in severe cases. Investigation of smoking among subjects with asthma must be careful and complemented by some objective evaluation, when there is doubt, such as urinary cotinine measurement, which allows the identification of smokers who omit their habit.

**Key words: Asthma. Smoking. Cotinine.**

## Introdução

O tabagismo é uma importante epidemia, com grande impacto na mortalidade, morbidade e custos para a saúde, sendo responsável por mais de 6 milhões de mortes ao ano (1). Atualmente 14,7% da população mundial é tabagista (2). Em Salvador da Bahia uma proporção de 7,0% da população refere tabagismo ativo (3).

A exposição ao cigarro é um fator de risco para o desenvolvimento e agravamento das Doenças Respiratórias Crônicas (DRC), tais como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (4). A asma é uma doença crônica com alta prevalência, variando entre 1 e 16% da população mundial (5). Em Salvador, 13,4% dos adolescentes apresentam a doença (6).

Em São Paulo encontrou-se uma frequência de 3% de tabagismo atual e 33% progresso entre pacientes asmáticos (7). O tabagismo relaciona-se diretamente com a falta de controle e maior gravidade da asma, aumentando o risco de exacerbações, de declínio da função pulmonar e dispneia persistente (8). Observa-se também limitação na resposta ao tratamento com corticosteroides nos asmáticos que fumam (9). Entre as intervenções recomendadas para o controle da asma, recomenda-se a cessação do tabagismo e a exposição à fumaça secundária do cigarro (8).

Há pacientes que omitem que fumam (10). A mensuração da cotinina, um metabólito da nicotina, na urina, pode permitir a identificação de exposição à fumaça do cigarro. É uma técnica confiável e específica (11-15). Tem a vantagem de permitir identificar exposição ocorrida muitas horas antes da sua mensuração, devido à meia-vida da

cotina de aproximadamente 19 horas. É importante atentar-se a fatores que podem influenciar nos resultados da cotina, como etnia, utilização de medicamentos ou alimentos contendo nicotina (16).

O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de tabagismo ativo entre pacientes com asma em Salvador e grupo de comparação com indivíduos sem asma, usando questionários padronizados e medida objetiva de exposição à fumaça do cigarro por meio da dosagem da cotina urinária. Este relato preliminar descreve as frequências observadas e compara os resultados.

## **Métodos**

### **Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal envolvendo participantes com diagnóstico de asma e grupo de comparação sem asma. Os pacientes com asma foram classificados de acordo com a gravidade da doença em leve, moderada e grave, considerando os critérios da Global Initiative for Asthma (GINA) de 2002 (17). Este estudo foi conduzido entre 2013 e 2015, no Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia em Salvador, vinculado ao Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR).

### **Seleção e Amostragem**

Foram selecionados 1501 indivíduos, e após avaliação dos critérios de inclusão, um

total de 1341 indivíduos completaram as avaliações e foram incluídos, dos quais 915 tinham diagnóstico de asma e foram classificados em dois grupos de acordo com a gravidade da doença: 417 foram alocados no grupo “asma leve/moderada” e 498 no grupo “asma grave”. Os participantes com asma grave (previamente não tratada) foram oriundos da coorte do ProAR e estavam em tratamento regular há pelo menos 6 meses antes da inclusão no estudo; 426 participantes não tinham asma e foram alocados no grupo “sem asma”.

Os pacientes com asma leve/moderada e sem asma foram recrutados na comunidade por divulgação de anúncios em meios de comunicação e áreas públicas de grande circulação, em transportes em massa, e indicações de outros participantes do estudo.

Foram incluídos participantes de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos, que residem em Salvador ou região metropolitana, usuários do Sistema Único de Saúde (SUS); não foram incluídos pacientes com diagnóstico de comorbidades que dificultam avaliação do controle da asma e história de tabagismo maior que 10 anos/maço na admissão ao ProAR, pela dificuldade de diagnóstico diferencial com DPOC. Foram excluídos aqueles que após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) não forneceram amostra de urina, ou após auditoria e avaliação do investigador principal do estudo não preenchiam a algum dos critérios de inclusão.

#### *Participantes com asma grave*

O diagnóstico dos pacientes com asma grave foi validado em auditoria realizada por dois *experts*, durante a fase de seleção, considerando os critérios de diagnóstico de asma



da GINA (2012) (18). Para a classificação da gravidade da asma, utilizaram-se os parâmetros da GINA (2002) (17). Em caso de divergências quanto ao diagnóstico e classificação da gravidade, um terceiro *expert* foi consultado. Após um processo de avaliação dos pacientes com asma grave previamente não tratada da coorte do ProAR, 949 pacientes preencheram aos critérios de inclusão e foram convidados a participar via telefone. Destes, 553 compareceram ao centro de pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram clinicamente reavaliados pelo médico do estudo. 55 indivíduos foram excluídos, totalizando uma amostra de 498 participantes neste grupo. O diagrama de recrutamento encontra-se na Figura 1.

#### *Participantes com asma leve/moderada e sem asma*

Os pacientes com asma leve/moderada e sem asma foram contatados via telefone para uma pré-triagem, onde foram avaliados os critérios de seleção e então convidados a comparecer para os procedimentos do estudo. Foram realizados 2526 contatos, destes, 484 indivíduos com asma leve/moderada atenderam aos critérios de seleção e foram incluídos no estudo após confirmação do diagnóstico por médico, mas ao final, apenas 417 completaram todas as avaliações estabelecidas para este inquérito. Foram incluídos 464 indivíduos sem asma, mas apenas 426 completaram todas as avaliações estabelecidas para este inquérito (Figura 1).

#### **Procedimentos de pesquisa e coleta de dados**

Este estudo faz parte de um projeto de pesquisa cujo título é “Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave”, realizado no Núcleo de Excelência em

Asma da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Durante o agendamento da consulta o sujeito foi orientado a coletar a primeira urina do dia, realizando higienização prévia e desprezando o primeiro jato antes da coleta. Após a assinatura do TCLE as amostras de urina foram entregues, identificadas e armazenadas em um freezer a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Em seguida, os pacientes foram atendidos por um especialista para checagem validação do diagnóstico, classificação da gravidade da asma, anamnese e coleta de informações sociodemográficas. Neste momento também foram questionados quanto à exposição ao tabagismo, e uso de medicamentos. Nenhum dos participantes fazia terapia a base de nicotina.

#### *Autorrelato da exposição ao tabagismo*

As informações de exposição ao tabagismo foram coletadas pela aplicação de dois questionários adaptados: 1. Questionário Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis (VIGITEL) (19), utilizando apenas as questões referentes ao tabagismo, para avaliar o tabagismo dos participantes; 2. Questionário do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) utilizado no Censo 2010 (20) para avaliar a exposição à fumaça secundária do cigarro, dividido em três domínios: exposição domiciliar, exposição no ambiente escolar e/ou laboral e exposições em transportes e ambientes públicos.

Foi considerado como tabagista atual, aquele paciente que se autodeclarou consumidor do cigarro diariamente ou ocasionalmente. Os participantes que relataram história prévia de tabagismo com cessação autorreferida foram classificados como ex-tabagistas.

### *Mensuração da cotinina urinária*

As amostras de urina foram descongeladas e encaminhadas imediatamente ao Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Farmácia para mensuração da creatinina urinária e ao Laboratório de Química Analítica Ambiental do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia para mensuração da cotinina urinária.

A cotinina urinária foi mensurada segundo procedimento descrito por Cattaneo et al., 2006 (21). Foi utilizado um cromatógrafo líquido de alta eficiência Agilent® Infinity 1290, equipado com uma coluna Zorbax Eclipse XDB-C8 (4,6mm x 150mm x5µm) e detector UV-Vis ( $\lambda=260\text{nm}$ ), volume de injeção de 20 µL e um fluxo isocrático da fase móvel de 0,4 mL.min<sup>-1</sup>. A metodologia foi validada utilizando os parâmetros descritos pela resolução n° 899 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (22). O método de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é indicado para a mensuração do metabólito, devido a sua sensibilidade e especificidade, permitindo a determinação de baixas concentrações de cotinina, bem como o baixo custo nas análises, quando comparado a outros métodos (23). Os limites de detecção e quantificação foram 6,46 e 19,59 µg.L<sup>-1</sup>, respectivamente.

Os níveis da cotinina urinária relacionam-se diretamente a alguns fatores biológicos, como a função renal, o fluxo e o pH da urina. Para garantir maior precisão nos resultados analisados, foi realizada a correção dos valores da cotinina urinária pela creatinina urinária, evitando variações decorrentes de fluxo e diluição urinários. Após equiparar as unidades de medida, realizou-se a correção do valor da cotinina pela creatinina urinária, obtendo-se assim a relação cotinina/creatinina urinária expressa em

$\mu\text{g/g}$  (24).

A creatinina urinária foi mensurada utilizando o kit de ensaio creatinina K, com leituras a 510 nm, no tempo de 30 e 90 segundos em um espectrofotômetro com cubeta termostaticada a 37°C. Utilizou-se o equipamento automatizado BT 3000 PLUS, fabricado pelo Wiener Lab Group.

### **Poder do estudo**

Este estudo foi realizado a partir de informações coletadas para um outro estudo, com delineamento caso-controle, cujo cálculo amostral inicial considerou objetivos diversos. Entretanto, realizou-se um cálculo amostral a *posteriori* para avaliar se a amostra foi suficiente para conferir poder ao estudo. Considerando-se a prevalência de tabagismo em adultos na cidade de Salvador em 7,0% (3) e um Intervalo de Confiança de 95%, através de um cálculo de amostragem aleatória simples (25) seria necessária uma amostra de aproximadamente 110 indivíduos para atingir um poder de 95% com significância de 0,05 em um estudo de prevalência.

### **Análise estatística**

Os dados coletados foram processados pelo *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0. Foram aplicados os testes de Shapiro Wilk e Kolmogorov Smirnov para determinar a natureza da distribuição das variáveis. As variáveis contínuas foram apresentadas em média  $\pm$  desvio padrão se a distribuição foi gaussiana e mediana

(intervalo interquartil 25 – 75) se a distribuição não foi gaussiana; as variáveis categóricas foram expressas através do N absoluto e percentagem válida. Utilizou-se o teste do Qui-quadrado para comparar proporções e o teste de Kruskal-Wallis para comparação entre as variáveis contínuas, posto que a maioria dos dados analisados não teve distribuição normal.

### **Considerações éticas**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da MCO - Universidade Federal da Bahia sob o parecer nº 099/2009 e aditivo nº 032/2014.

### **Resultados**

Foram avaliados 1341 pacientes, divididos em três grupos: asma grave (498), asma leve/moderada (417) e sem asma (426). As características dos participantes foram descritas de acordo com a exposição ao tabagismo na Tabela 1.

Entre os não tabagistas atuais, 440 (34,3%) informaram algum tipo de exposição à fumaça secundária do cigarro nas últimas 24h no ambiente domiciliar, laboral e/ou em locais e transportes públicos.

Observou-se que 55 (4,1%) dos participantes declararam tabagismo ativo. Destes, 32 (2,4%) informaram consumo diário e 23 (1,7%) consumo ocasional do cigarro (Tabela 1). A tabela 2 traz informações detalhadas sobre o consumo de cigarro de cada grupo de estudo. Entre os tabagistas atuais, os asmáticos graves e os participantes sem asma

fumaram por um maior período que aqueles com asma leve a moderada.

Observa-se nos 3 grupos que o consumo do cigarro se iniciou predominantemente durante a adolescência. Considerando-se os tabagistas atuais e pregressos, observa-se que o início entre os asmáticos graves (15 anos) ocorreu mais cedo quando comparados aos asmáticos leve/moderado (18 anos) ( $P < 0.001$ ).

Entre os fumantes atuais, observa-se uma maior carga tabágica entre os asmáticos graves (25,5 anos/maço), quando comparados aos asmáticos leve a moderado e sem asma (1,3 e 7,7 anos/maço, respectivamente).

Os pacientes que fazem consumo diário do cigarro apresentam uma cotinina urinária mais elevada, 758,2 (433,2 – 2066,8  $\mu\text{g/g}$ ) que aqueles com consumo ocasional, 97,1 (30,7 – 1036,9  $\mu\text{g/g}$ ) (Tabela 3). Entre os fumantes com hábito diário, todos possuem cotinina urinária positiva, apesar de haver uma variação entre estes valores. Entre os que referiam tabagismo ocasional, 8 indivíduos tiveram resultados abaixo do limite detecção. Chama atenção entre os tabagistas diários e ocasionais, cotininas urinárias mais elevadas entre os asmáticos graves quando comparados aos demais grupos.

Entre os indivíduos que negaram tabagismo atual (1286/95,9%), 273 (21,3%) eram tabagistas pregressos. Entre ex-tabagistas autorelatados, percebe-se medianas mais elevadas de cotinina urinária: 44,9 (17,4 – 147,9  $\mu\text{g/g}$ ) quando comparados com os que nunca fumaram, 24,2 (10,9 – 58,5  $\mu\text{g/g}$ ). Entre os ex-tabagistas autorrelatados, o grupo com asma grave teve medianas de cotinina urinária mais elevadas que os demais grupos de estudo (Tabela 3). A representação gráfica das medianas de cotinina estão nos

Gráficos 1 a 4.

Entre os asmáticos graves observa-se uma tendência a níveis de cotinina urinária elevada entre os ex-tabagistas autorelatados. A cotinina urinária entre os que fumaram no passado foi de 62,5 (19,2 – 409,5  $\mu\text{g/g}$ ), mais elevada que nos participantes com asma leve/moderada e sem asma, em que as medianas da cotinina foram de 30,3 (13,0 – 110,3) e 40,9 (9,9 – 129,1)  $\mu\text{g/g}$ , respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

### **Discussão**

Encontramos 4,1% dos indivíduos autodeclarados tabagistas. Entre tabagistas que faziam consumo diário do cigarro, identificaram-se níveis de cotinina urinária elevados. Os tabagistas pregressos também apresentaram valores de cotinina urinária mais elevados. Os pacientes com asma grave que relatavam tabagismo pregresso tinham maiores níveis de cotinina urinária que os tabagistas pregressos dos demais grupos. A proporção de asmáticos graves com passado de tabagismo é superior à dos outros grupos, enquanto a proporção de pacientes com asma leve a moderada com passado de tabagismo é menor. A frequência de tabagismo ativo entre os participantes estudados foi abaixo do encontrado entre adultos em Salvador (3).

Observamos uma maior frequência de tabagismo atual entre os indivíduos sem asma quando comparados àqueles com asma. Os asmáticos graves declararam fumar no presente numa frequência menor que os asmáticos leves a moderados. As baixas frequências de tabagismo atual autorrelatado entre os asmáticos, já descritas na

literatura, podem decorrer do impacto do consumo do tabaco nas condições clínicas e qualidade de vida destes indivíduos. O paciente com asma teria uma menor tendência a manter o hábito tabagista devido à sua enfermidade, assim como, o acompanhamento em centros de pneumologia também poderia ser um importante fator para a redução do tabagismo entre os asmáticos. Entretanto, a possibilidade de omissão do hábito tabágico entre os asmáticos tem que ser considerada (7, 10). Em contraposição ao comentário anterior, chama atenção a história de tabagismo pregresso mais frequente entre os pacientes com asma grave que entre pessoas sem asma ou com asma leve a moderada, o que sugere que o tabagismo pregresso foi um fator de risco para a asma grave, entre asmáticos que fumam.

Observa-se entre os indivíduos fumantes ou ex-fumantes, que o hábito tabagista teve início na adolescência, assim como descrito em estudos realizados por Malcon et al. (2003) (26) e Abreu et al. (2011) (27). Na amostra estudada, observou-se a idade do início do tabagismo mais baixa no grupo com asma grave. O asmático grave começou a fumar, aproximadamente, aos 15 anos e o asmático leve a moderado aos 18 anos.

Chama atenção que os indivíduos com asma leve a moderada, fumantes atuais ou pregressos, apresentem mediana de anos de tabagismo menores que aqueles com asma grave. Esta observação sugere que, entre os asmáticos graves, o tabagismo pode ter relação da causalidade com a gravidade da doença. Podemos discutir, que ao contrário, os asmáticos leve/moderados fumaram menos que os asmáticos graves e os indivíduos sem asma, porque a asma não lhes permitia fumar, constituindo o que se chama de causalidade reversa. No entanto, chamamos atenção para o fato do desenho do presente estudo ser de corte transversal, o que não permite determinar relação de causa e efeito



entre a exposição e o desfecho ora estudados.

A mediana da carga tabágica em anos/maço entre os fumantes atuais e ex-fumantes com asma grave foi de 25,5 e 4,4 anos/maço, respectivamente, consideravelmente maior que no grupo de tabagistas atuais com asma leve a moderada, o que reforça os comentários do parágrafo anterior a respeito de uma possível relação causal entre tabagismo e asma grave. Os tabagistas com asma grave fumaram e ainda fumam mais que os pacientes com asma leve a moderada. Os pacientes com asma leve a moderada fumaram e fumam menos que os indivíduos do grupo de comparação sem asma.

Neste estudo foram observadas variações na cotinina urinária entre os grupos comparados. Entre aqueles fumantes que informaram consumo diário do cigarro, as medianas são mais elevadas que entre os que fazem uso esporádico, exceto nos asmáticos graves. Variações sugerem que o número de cigarros por dia e o perfil de consumo destes indivíduos podem interferir nos níveis de cotinina urinária, de maneira que indivíduos que não fumam diariamente tendem a apresentar valores de cotinina menores. Por outro lado, fumantes crônicos que consomem um maior número de cigarros tem aumento deste metabólito no organismo (28). Apesar destas variações, uma única mensuração da cotinina é considerada suficiente para identificar o status de exposição à fumaça do cigarro entre os indivíduos, mesmo podendo subestimar exposições em longo prazo (29).

Estudos (30, 31) demonstram que entre participantes que apresentam situações clínicas que sofrem diretamente a influência do tabaco há uma tendência a uma discrepância entre o autorrelato e análise de biomarcadores específicos para exposição ao cigarro, tal

como a cotinina, o que indica possível omissão do hábito tabágico por parte dos pacientes. Neste estudo, pode-se observar níveis elevados de cotinina urinária entre alguns indivíduos que não declararam tabagismo atual, especialmente aqueles com história pregressa de tabagismo e portadores de asma grave, alertando-nos quanto a possibilidade de alguns indivíduos transmitirem informações falsas para a equipe de saúde, tal como relatado anteriormente (10).

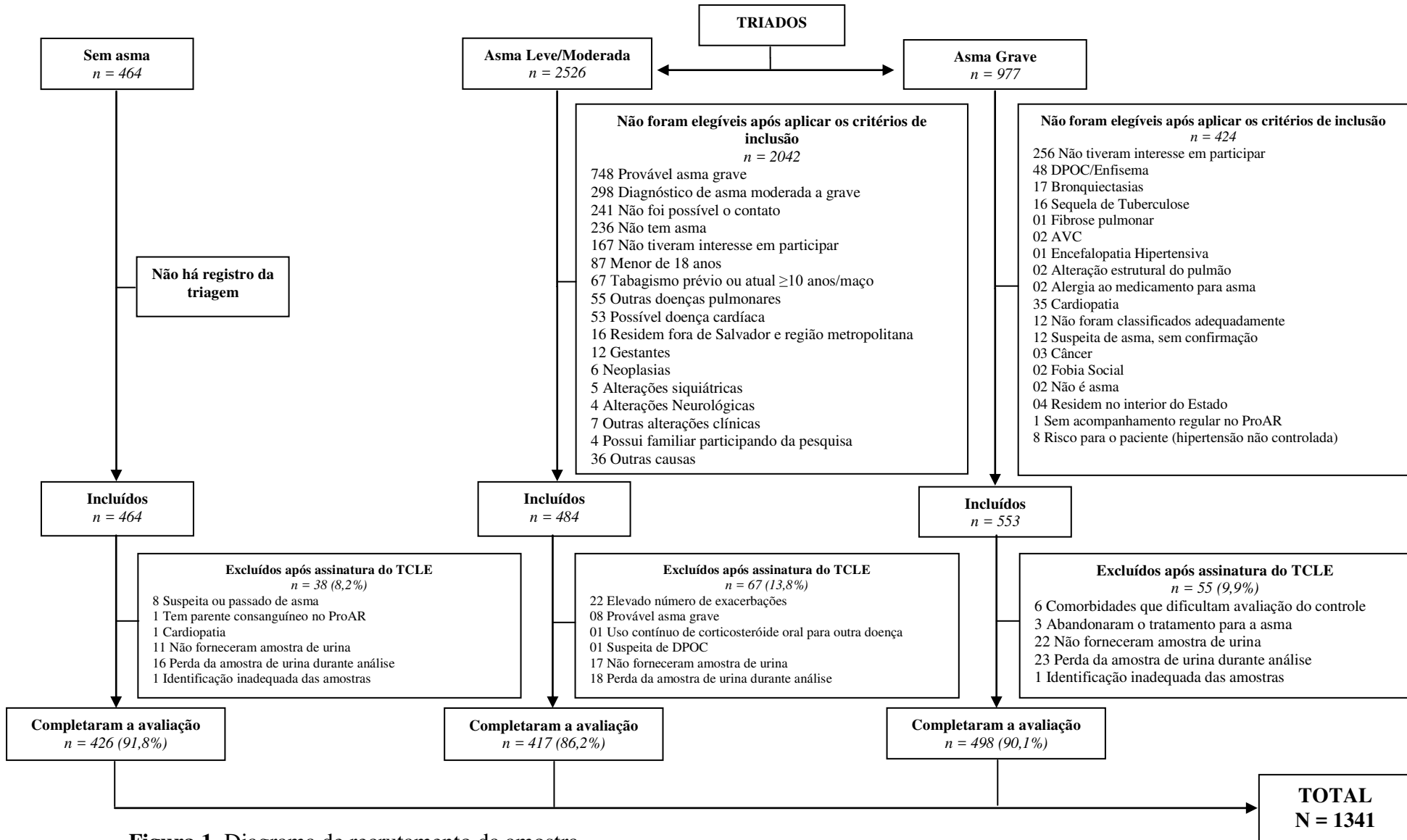
O tabagismo é capaz de conferir mau prognóstico à asma, sendo responsável por uma menor resposta aos corticosteroides inalatórios, aumento dos sintomas e visitas a emergência, internações e gastos com tratamento, bem como piora na qualidade de vida destes pacientes. Sabe-se que a cessação do consumo e exposição ao cigarro pode melhorar as condições clínicas dos indivíduos asmáticos (9, 32).

A principal limitação do estudo foi a baixa frequência de tabagistas atuais da nossa amostra, reduzindo o poder das análises de subgrupos. A proporção de ex-tabagistas no grupo de asma grave (27%) é consideravelmente maior que nos outros grupos, o que destaca o tabagismo pregresso como um fator possivelmente associado a maior gravidade da asma. No recrutamento de pacientes com asma excluíamos os que referiam para a assistente de pesquisa uma carga tabágica maior ou igual a 10 anos/maço. Este fato, objetivando evitar confusão com casos de DPOC e manter os grupos com asma grave e leve a moderada semelhantes nos critérios de inclusão e não inclusão, certamente gerou um viés na sua comparação com o grupo sem asma. No entanto, este viés favoreceria uma carga tabágica menor no grupo com asma, o que não foi observado no grupo com asma grave, reforçando a validade interna da nossa observação. Não haveria viés na comparação asma grave *versus* asma leve a moderada, todavia. Verifica-

se pacientes com asma e carga tabágica superior ao limite estabelecido para não inclusão no processo de seleção. O questionamento inicial pelo telefone ou pessoalmente foi realizado pela(o) assistente de pesquisa. A partir daí o paciente foi avaliado por questionários padronizados e por consulta médica e resolvemos não excluir pacientes de acordo com as informações colhidas após a inclusão no estudo.

Num estudo de corte transversal entre pacientes asmáticos de diferentes níveis de gravidade e grupo de comparação sem asma, em Salvador da Bahia, Brasil, observamos baixa frequência de tabagismo atual autorrelatado, especialmente entre os pacientes com asma grave. Contudo, encontramos maior proporção de ex-tabagistas neste grupo e uma mediana mais elevada de cotinina urinária, quando comparada ao grupo de pacientes com asma leve a moderada, o que nos indica a possibilidade de omissão do hábito tabágico. A avaliação destes indivíduos deve ser feita com base em uma investigação minuciosa, identificando o perfil de consumo e exposição secundária à fumaça do cigarro, podendo ser complementada por exames específicos para investigar tabagismo atual.

## DIAGRAMA DE RECRUTAMENTO



**Figura 1.** Diagrama de recrutamento da amostra

**Tabela 1.** Características sociodemográficas da amostra de acordo com o autorrelato do hábito tabágico.

<b>Características</b>	<b>tabagista n = 55 n (%)</b>	<b>ex-tabagista n = 273 n (%)</b>	<b>não tabagista n = 1013 n (%)</b>
<b>Classificação</b>			
Sem asma	33 (60,0%)	84 (30,8%)	309 (30,5%)
Asma leve/moderada	17 (39,9 %)	56 (20,5%)	344 (34,0%)
Asma grave	5 (9,1%)	133 (48,7%)	360 (35,5%)
<b>Sexo</b>			
Feminino	40 (72,7%)	199 (72,9%)	862 (85,1%)
<b>Média de Idade (anos)</b>			
± DP*	41,2 ± 13,1	51,5 ± 12,2	43,1±14,4
<b>Renda Familiar (R\$)</b>			
M (P <sub>25-75</sub> )	850,00 (678,00 – 1500,00)	830,00 (700,00 – 1400,00)	1000,00 (720,00 – 1500,00)
<b>Estado civil</b>			
Solteiro(a)	38 (69,1%)	108 (39,6%)	439 (43,3%)
Casado(a)/UE †	10 (18,2%)	111 (40,7%)	429 (42,3%)
Divorciado(a)	6 (10,9%)	37 (13,5%)	79 (7,8%)
Viúvo(a)	1 (1,8%)	17 (6,2%)	66 (6,5%)
<b>Nível de escolaridade</b>			
Sem instrução	3 (5,5%)	16 (5,9%)	25 (2,5%)
Primário	6 (10,9%)	71 (26,0%)	110 (10,9%)
Ginásio	15 (27,3%)	67 (24,5%)	189 (18,7%)
2º grau	24 (43,6%)	99 (36,3%)	521 (51,4%)
Superior	7 (12,7%)	20 (7,3%)	168 (16,6%)
<b>Cor autorreferida</b>			
Preta	23 (41,8%)	90 (33,0%)	436 (43,0%)
Parda	31 (56,4%)	156 (57,1%)	486 (48,0%)
Outras ‡	1 (1,8%)	27 (9,9%)	91 (9,0%)

**Nota:** (\*) DP - Desvio Padrão; (\*\*) M(P<sub>25-75</sub>) – Mediana (Percentil 25 – 75); (†) UE - União estável; (§) Outras - branca, indígena e amarela; (§) Resultados da cotinina urinária sem indivíduos abaixo do limite de detecção.

**Tabela 2.** Descrição da exposição ao tabagismo de acordo com o Questionário do Ministério da Saúde – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis (VIGITEL, 2010), Questionário do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) e resultados de cotinina urinária em µg/g.

<b>Características</b>	<b>Tabagista atual (N=55) M(P<sub>25-75</sub>)**</b>	<b>Tabagista progresso (N=273) M(P<sub>25-75</sub>)**</b>	<b>P*</b>
<b>Idade em que começou a fumar</b>			
Asma grave	20,0 (13,5 – 23,5)	15,0 (13,0 – 18,0)	0,20
Asma leve/moderada	18,0 (16,5 – 20,5)	18,0 (15,0 – 20,8)	0,25
Sem asma	17,0 (15,0 – 19,8)	16,0 (14,0 – 18,0)	0,20
<b>Idade em que parou de fumar</b>			
Asma grave	-	31,5 (23,0 – 40,0)	-
Asma leve/moderada	-	30,0 (24,0 – 59,0)	-
Sem asma	-	32,0 (25,0 – 40,0)	-
<b>Tentaram parar de fumar n(%)</b>			
Asma grave	3 (60,0%)	-	-
Asma leve/moderada	6 (35,3%)	-	-
Sem asma	11 (34,4%)	-	-
<b>Tempo de tabagismo (anos)</b>			
Asma grave	33,0 (8,5 – 43,5)	15,0 (5,3 – 24,0)	0,14
Asma leve/moderada	10,0 (6,0 – 18,0)	11,3 (3,0 – 14,5)	0,07
Sem asma	27,5 (16,3 – 37,0)	10,2 (7,0 – 25,0)	<0,01
<b>Nº de cigarros/dia</b>			
Asma grave	2,0 (1,5 – 12,5)	6,0 (3,0 – 20,0)	0,18
Asma leve/moderada	2,0 (1,0 – 4,0)	5,0 (3,0 – 10,0)	<0,01
Sem asma	5,0 (3,0 – 9,5)	10,0 (3,0 – 20,0)	0,03
<b>Quantidade de anos/maço</b>			
Asma grave	25,5 (0,4 – 36,9)	4,4 (1,2 – 16,8)	0,52
Asma leve/moderada	1,3 (0,2 – 4,0)	1,2 (0,8 – 7,0)	0,25
Sem asma	7,7 (2,5 – 18,4)	8,0 (1,3 – 19,8)	0,89
<b>Cotina urinária (µg/g)<sup>†</sup></b>			
Asma grave	807,8 (49,1 – 3239,3)	62,5 (19,2 – 409,5)	0,03
Asma leve/moderada	41,1 (4,1 – 201,6)	30,3 (13,0 – 110,1)	0,27
Sem asma	598,3 (219,8 – 2027,8)	40,9 (9,9 – 129,1)	<0,01
<b>Exposição à fumaça secundária do cigarro nas últimas 24h - n(%)</b>			
Asma grave	4 (80,0%)	59 (44,4%)	0,12
Asma leve/moderada	10 (58,8%)	24 (42,9%)	0,25
Sem asma	24 (72,7%)	29 (34,5%)	<0,01

**Nota:** (\*) Teste qui-quadrado para variáveis categóricas e teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas; (\*\*) M(P<sub>25-75</sub>) – Mediana (Percentil 25 – 75); (†) Cotinina urinária sem os resultados abaixo do limite de detecção.

**Tabela 3.** Cotinina urinária ( $\mu\text{g/g}$  de creatinina), entre 1341 participantes estudados de acordo com o status de tabagismo autorrelatado.

Status de tabagismo	Número de participantes		Cotínina urinária ( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>†</sup>	
	n/N	% de n/N	Mediana (P <sub>25-75</sub> ) <sup>*</sup>	P <sup>**</sup>
<b>Tabagista Diário</b>				
Asma grave	2/498	0,4	930,4 (807,8 – 1053,1)	0,35
Asma leve/moderada	7/417	1,7	140,4 (11,9 – 2189,7)	
Sem asma	23/426	5,4	710,8(499,1 – 2357,7)	
Total de tabagistas diários	32/1341	2,4	758,2 (433,2 – 2066,8)	
<b>Tabagista Ocasional</b>				
Asma grave	3/498	0,6	2761,3 (97,1 – 5425,5)	0,17
Asma leve/moderada	10/417	2,4	41,1 (16,2 – 129,1)	
Sem asma	10/426	2,3	635,1 (32,3 – 3945,0)	
Total de tabagistas ocasionais	23/1341	1,7	97,1 (30,7 – 1036,9)	
<b>Ex-tabagista</b>				
Asma grave	133/498	26,7	62,5 (19,2 – 409,5)	0,17
Asma leve/moderada	56/417	13,4	30,3 (13,0 – 110,3)	
Sem asma	84/426	19,7	40,9 (9,9 – 129,0)	
Total de ex-tabagistas	273/1341	20,4	44,9 (17,4 – 147,9)	
<b>Não tabagista</b>				
Asma grave	360/498	72,3	27,7 (14,3 – 69,5)	<0,01
Asma leve/moderada	344/417	82,5	14,3 (6,8 – 39,9)	
Sem asma	309/426	72,5	28,2 (11,4 – 67,3)	
Total de não tabagistas	1013/1341	75,5	24,2 (10,9 – 58,5)	

**Nota:** (\*) P<sub>25-75</sub> – Percentil 25 – 75; (\*\*) P value entre os grupos asma grave, asma leve/moderada e sem asma (Teste Kruskal Wallis); (†) Mediana sem indivíduos abaixo do limite de detecção.

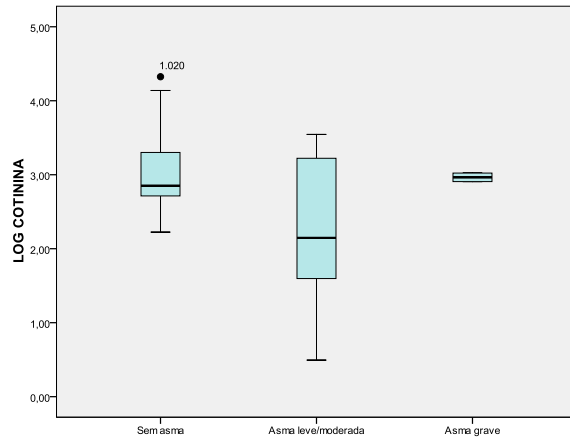


Gráfico 1. Resultados de cotinina urinária entre tabagistas diários

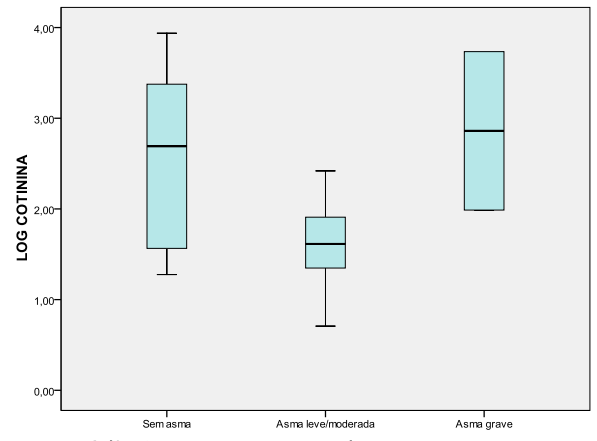


Gráfico 2. Resultados de cotinina urinária entre tabagistas ocasionais

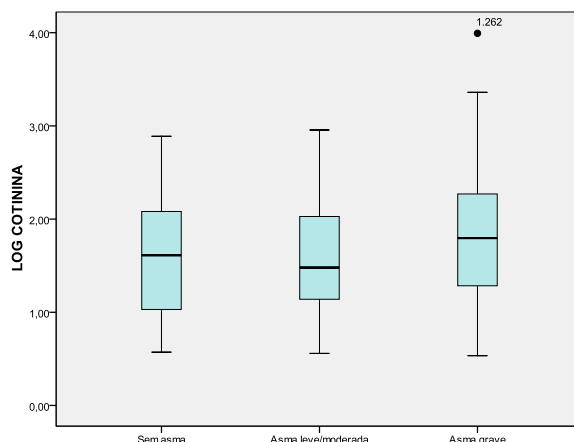


Gráfico 3. Resultados de cotinina urinária entre ex-tabagistas

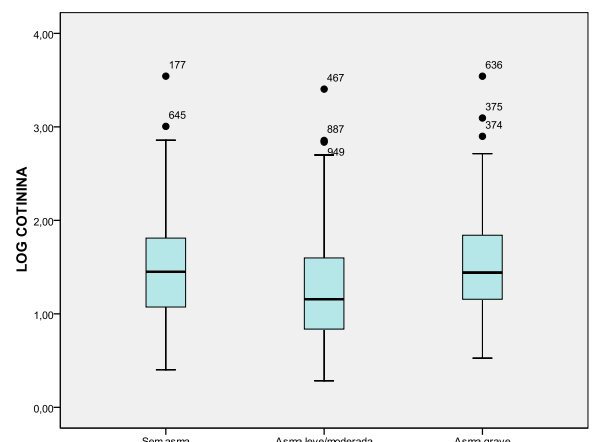


Gráfico 4. Resultados de cotinina urinária entre os não tabagistas



## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking. WHO; 2015.
2. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2015: raising taxes on tobacco. WHO; 2015.
3. Brasil. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde: Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2014 (VIGITEL). In: Saúde MdSSdVe, editor. Brasília, DF2014.
4. World Health Organization. WHO strategy for prevention and control of chronic respiratory diseases. WHO; 2002.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: online appendix. GINA; 2016.
6. Barreto ML, Ribeiro-Silva RC, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. . Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). Rev Bras Epidemiol. 2014;17(1):106-15.
7. Dias-Júnior AS, Pinto RC, Angelini L, Fernandes FL, Cukier A, Stelmach R. Prevalence of active and passive smoking in a population of patients with asthma. . J Bras Pneumol. 2009;35(3):261-5.
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA; 2016.
9. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. Eur Respir J. 2013;41(3):716-26.
10. Stelmach R, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Athanazio RA, Rached SZ, Prado GF, Cukier A. Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patients telling us the truth? . ? J Bras Pneumol. 2015;41(2):124-32.
11. Kim H, Lim Y, Lee S, Park S, Kim C, Hong C, Shin D. Relationship between environmental tobacco smoke and urinary cotinine levels in passive smokers at their residence. J Expo Anal Environ Epidemiol. 2004;14(1):65-70.
12. Benowitz, NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. Epidemiol Rev. 1996;18(2):188-204.
13. Florescu A, Ferrence R, Einarson T, Selby P, Soldin O, Koren G. Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: focus on developmental toxicology. Ther Drug Monit. 2009;31(1):14-30.
14. Matsumoto M, Inaba Y, Yamaguchi I, Endo O, Hammond D, Uchiyama S, Suzuki G. Smoking topography and biomarkers of exposure among Japanese smokers: associations with cigarette emissions obtained using machine smoking protocols. Environ Health Prev Med. 2013;18(2):95-103.
15. Machado J de B, Plínio Filho VM, Petersen GO, Chatkin JM. Quantitative effects of tobacco smoking exposure on the maternal-fetal circulation. BMC Pregnancy and Childbirth. 2011;31(11):24.
16. Bramer SL, Kallungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. Biomarkers. 2003;8(3-4):187-203.

17. Global Initiative for Asthma. Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA; 2002.
18. Global Initiative for Asthma . Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA; 2012.
19. Brasil. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde: Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2010 (VIGITEL). In: Saúde MdSSdVe, editor. Brasília, DF2010.
20. Brasil. Pesquisa especial de tabagismo – PETab: relatório Brasil. In: (OPAS) MdSINdCIOP-AdS, editor. Rio de Janeiro2011.
21. Cattaneo R, Alegretti AP, Segebin FR, Abreu CM, Petersen GO, Chatkin JM, Thiesena FV. Validação do método para determinação de cotinina em urina por cromatografia líquida de alta eficiência. Revista brasileira de toxicologia. 2006;19(1):25-31.
22. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, (2003).
23. Petersen GO, Leite CE, Chatkin JM, Thiesen FV. as a biomarker of tobacco exposure: development of a HPLC method and comparison of matrices. J Sep Sci. 2010;33(4-5):516-21.
24. Watts RR, Langone JJ, Knight GJ, Lewtas J, Watts RR, Langone JJ, Knight GJ, Lewtas J. Cotinine analytical workshop report: consideration of analytical methods for determining cotinine in human body fluids as a measure of passive exposure to tobacco smoke. Environ Health Perspect. 1990;84:173-82.
25. Andrade ALSS, Ziecker F. Métodos de investigação epidemiológicas em doenças transmissíveis 1, editor. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde/Fundação Nacional de saúde/Centro Nacional de Epidemiologia; 1997.
26. Malcon MC, Menezes AB, Chatikin M. Prevalence and risk factors for smoking among adolescents. Revista de Saúde Pública. 2003;37(1):1-7.
27. Abreu MN, Souza CF, Caiaffa WT. Smoking among adolescents and young adults in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: the influence of family setting and social group. Cad Saude Publica. 2011;27(5):935-43.
28. Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF, Mowery PD. Factors associated with discrepancies between self-reports on cigarette smoking and measured serum cotinine levels among persons aged 17 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Epidemiol. 2001;153(8):807-14.
29. Lee K, Lim S, Bartell S, Hong YC. Interpersonal and temporal variability of urinary cotinine in elderly subjects. Int J Hyg Environ Health. 2011;215(1):46-50.
30. 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.
31. Man CN FA, Harn GL, Lajis R, Samin AS, Omar M, Awang R, Bayanuddin NA. Correlation between urinary nicotine, cotinine and self-reported smoking status among educated young adults. Environ Toxicol Pharmacol. 2009;28(1):92-6.
32. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. Eur Respir J. 2004;24(5):822-33.

## VII. RESULTADOS GERAIS

### VII.1. Características sociodemográficas da amostra

Dos 1501 participantes, 160 foram excluídos após a assinatura do TCLE por não preencherem algum critério de seleção ou indisponibilidade da amostra de urina, totalizando 1341 participantes. Os indivíduos foram estratificados de acordo com o diagnóstico da asma em pacientes com asma grave (498), com asma leve/moderada (417) e participantes sem asma (426). O diagrama de seleção descreve detalhadamente o processo de recrutamento, inclusão e exclusão, e está representado na Figura 1.

Os participantes foram caracterizados de acordo com os grupos de comparação (Tabela 1) e exposição ao tabagismo determinada pela avaliação médica (Tabela 2) e Questionário VIGITEL (2010) (Tabela 3).

Houve uma predominância do sexo feminino em toda amostra, correspondente a 82,1% e a média de idade foi de  $44,7 \pm 14,3$  anos. A média de idade de acordo com os grupos foi de  $52,0 \pm 13,4$  nos pacientes com asma grave,  $36,8 \pm 12,8$  nos asmáticos leves/moderados e  $44,0 \pm 12,3$  nos participantes sem asma. A renda familiar entre os grupos foi de aproximadamente 1 ½ salário mínimo, menor no grupo com asma grave. O grupo com asma leve a moderada apresenta faixa etária menor e exerce atividade extradomiciliar com maior frequência (73,4%), entre os participantes sem asma e asmáticos graves, 62,9% e 44,0%, respectivamente, exerciam atividade extradomiciliar.

Dos participantes com asma grave e sem asma, 43,4% e 42,5%, respectivamente, eram casados, e 56,4% dos asmáticos leves/moderados eram solteiros. Em relação ao grau de escolaridade, entre todos os grupos houve uma predominância de 2º grau completo ou incompleto. A maior parte da amostra autorreferiu a cor parda e preta, não havendo diferença significativa entre os grupos. As características

sociodemográficas da amostra de acordo com o diagnóstico da asma estão representadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas de 1341 participantes de acordo com a classificação da asma avaliados entre 2013 e 2015, em Salvador-Ba.

Características	asma grave	asma leve/moderada	sem asma
	(n = 498)	(n = 417)	(n = 426)
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Sexo</b>			
Feminino	407 (81,7%)	322 (77,2%)	372 (87,3%)
<b>Média de idade</b>			
(anos) ± DP*	52,0 ± 13,4	36,8±12,8	44,0±12,3
<b>Renda Familiar (R\$)</b>			
M (P <sub>25-75</sub> )**	800,00	1000,00	1000,00
	(680,00 – 1422,00)	(788,00 – 1725,00)	(680,00 – 1500,00)
<b>Estado civil</b>			
Solteiro(a)	175 (35,1%)	235 (56,4%)	175 (41,1%)
Casado(a)/UE <sup>†</sup>	216 (43,4%)	153 (36,7%)	181 (42,5%)
Divorciado(a)	55 (11,0%)	22 (5,3%)	45 (10,6%)
Viúvo(a)	52 (10,4%)	7 (1,7%)	25 (5,9%)
<b>Nível de escolaridade</b>			
Sem instrução	35 (7,0%)	3 (0,7%)	6 (1,4%)
Primário	117 (23,5%)	23 (5,5%)	47 (11,0%)
Ginásio	118 (23,7%)	55 (13,2%)	98 (23,0%)
2º grau	197 (39,5%)	215 (51,5%)	232 (54,5%)
Superior	31 (6,2%)	121 (29,0%)	43 (10,1%)
<b>Cor autorreferida</b>			
Preta	194 (39,0%)	184 (44,1%)	171 (40,1%)
Parda	257 (51,6%)	196 (47,0%)	220 (51,6%)
Outras <sup>‡</sup>	47 (9,4%)	37 (8,9%)	35 (8,1%)

**Nota:** (\*)DP - Desvio padrão. (\*\*) M (P<sub>25-75</sub>) – Mediana (Percentil 25-75); (†) UE - União estável; (‡) Outras - Branca, indígena e amarela.

**Tabela 2.** Características sociodemográficas de 1341 participantes de acordo com o autorrelato de exposição ao tabagismo classificados através da avaliação médica.

Características	tabagista atual	ex-tabagista	não tabagista
	(n = 53)	(n = 271)	(n = 1016)
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Classificação</b>			
Sem asma	33 (62,3%)	79 (29,2%)	313 (30,8%)
Asma leve/moderada	15 (28,3%)	61 (22,5%)	341 (33,6%)
Asma grave	5 (9,4%)	131 (48,3%)	362 (35,6%)
<b>Sexo</b>			
Feminino	38 (71,7%)	202 (74,5%)	860 (84,6%)
<b>Média de Idade</b>			
(anos) ± DP*	41,4 ± 13,4	51,6 ± 12,1	43,1±14,4
<b>Renda Familiar (R\$)</b>			
M (P <sub>25-75</sub> )**	900,00	800,00	1000,00
	(689,00 – 1500,00)	(700,00 – 1480,50)	(720,00 – 1500,00)
<b>Estado civil</b>			
Solteiro(a)	37 (69,8%)	106 (39,1%)	442 (43,5%)
Casado(a)/UE <sup>†</sup>	10 (18,9%)	110 (40,6%)	429 (42,2%)
Divorciado(a)	5 (9,4%)	36 (13,3%)	81 (8,0%)
Viúvo(a)	1 (1,9%)	19 (7,0%)	64 (6,3%)
<b>Nível de escolaridade</b>			
Sem instrução	3 (5,7%)	15 (5,5%)	26 (2,6%)
Primário	6 (11,3%)	72 (26,6%)	109 (10,7%)
Ginásio	14 (26,4%)	66 (24,4%)	191 (18,8%)
2º grau	23 (43,4%)	96 (35,4%)	524 (51,6%)
Superior	7 (13,2%)	22 (8,1%)	166 (16,3%)
<b>Cor autorreferida</b>			
Preta	22 (41,5%)	93 (34,3%)	433 (42,6%)
Parda	30 (56,6%)	152 (56,1%)	491 (48,3%)
Outras <sup>‡</sup>	1 (1,9%)	26 (9,6%)	92 (9,1%)

**Nota:** (\*) DP - Desvio padrão; (\*\*) M (P<sub>25-75</sub>) – Mediana ( Percentil 25 – 75); (†) UE - União estável; (‡) Outras - Branca, indígena e amarela.

**Tabela 3.** Características da população estudada conforme autorrelato obtido pelo questionário VIGITEL, 2010.

<b>Características</b>	<b>tabagista diário (n = 32) n (%)</b>	<b>tabagista ocasional (n = 23) n (%)</b>	<b>ex-tabagista (n = 273) n (%)</b>	<b>não tabagista (n = 1013) n (%)</b>
<b>Classificação</b>				
Sem asma	23 (71,9%)	10 (43,5%)	84 (30,8%)	309 (30,5%)
Asma leve/moderada	7 (21,9 %)	10 (43,5%)	56 (20,5%)	344 (34,0%)
Asma grave	2 (6,2%)	3 (13,0%)	133 (48,7%)	360 (35,5%)
<b>Sexo</b>				
Feminino	27 (84,4%)	13 (56,5%)	199 (72,9%)	862 (85,1%)
<b>Média de Idade</b>				
(anos) ± DP*	44,9 ± 12,6	36,0±12,3	51,5 ± 12,2	43,1±14,4
<b>Renda Familiar (R\$)</b>				
M (P <sub>25-75</sub> )**	724,00 (530,00 – 1100,00)	1200,00 (830,00 – 1633,50)	830,00 (700,00 – 1400,00)	1000,00 (720,00 – 1500,00)
<b>Estado civil</b>				
Solteiro(a)	22 (68,8%)	16 (69,6%)	108 (39,6%)	439 (43,3%)
Casado(a)/UE †	5 (15,6%)	5 (21,7%)	111 (40,7%)	429 (42,3%)
Divorciado(a)	4 (12,5%)	2 (8,7%)	37 (13,5%)	79 (7,8%)
Viúvo(a)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	17 (6,2%)	66 (6,5%)
<b>Nível de escolaridade</b>				
Sem instrução	3 (9,4%)	0 (0,0%)	16 (5,9%)	25 (2,5%)
Primário	4 (12,5%)	2 (8,7%)	71 (26,0%)	110 (10,9%)
Ginásio	9 (28,1%)	6 (26,1%)	67 (24,5%)	189 (18,7%)
2º grau	14 (43,7%)	10 (43,5%)	99 (36,3%)	521 (51,4%)
Superior	2 (6,2%)	5 (21,7%)	20 (7,3%)	168 (16,6%)
<b>Cor autorreferida</b>				
Preta	14 (43,8%)	9 (39,1%)	90 (33,0%)	436 (43,0%)
Parda	18 (56,2%)	13 (56,5%)	156 (57,1%)	486 (48,0%)
Outras ‡	0 (0,0%)	1 (4,4%)	27 (9,9%)	91 (9,0%)

**Nota:** (\*) DP - Desvio Padrão; (\*\*) M (P<sub>25-75</sub>) – Mediana ( Percentil 25 – 75); (†) UE - União estável; (‡) Outras - Branca, Índigena e Amarela. P – Teste de Kruskal Wallis.

## VII.2. Exposição à fumaça secundária do cigarro nas últimas 24 horas

Entre os participantes não tabagistas, 441 (34,2%) informaram alguma exposição à fumaça secundária do cigarro nas últimas 24 horas, 30,8 % pertenciam ao grupo sem asma, 34,6% ao grupo com asma leve/moderada e 36,7% ao grupo com asma grave. Destes, 373 (84,6%) informaram estar expostos habitualmente a menos de 4 horas/dia em seu domicílio, trabalho ou transporte público, e 68 (15,4%) referem exposição mais intensa, de 4 horas ou mais por dia em pelo menos um dos ambientes citados anteriormente. Observou-se que não há diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,566$ ) entre os níveis de cotinina urinária encontrados no grupo de não fumantes e o tempo de exposição à fumaça secundária do cigarro.

## VII.3. Histórico de exposição ao tabagismo

A exposição ao tabagismo foi avaliada em dois momentos: durante a avaliação médica e por uma equipe de entrevistadores através da aplicação dos questionários VIGITEL, 2010 (Brasil, 2010) e IBGE, 2010 (Brasil, 2011). Em relação ao autorrelato de tabagismo atual, observou-se um índice de concordância muito alto entre as duas avaliações, com um valor de Kappa de 0,961 ( $P = 0,019$ ).

A análise multivariada demonstrou que ser casado ou união estável e apresentar segundo grau completo são fatores de proteção para o tabagismo ativo autodeclarado [OR 0,288 (0,135 – 0,609) e OR 0,365 (0,191 – 0,698)].

Considerando o relato dos pacientes no momento da avaliação médica, dos 1341 participantes, 53 (4,0%) declararam-se fumantes atuais. Entre eles, observou-se uma menor prevalência entre pacientes diagnosticados com asma (28,3% e 9,4% em asmáticos leves/moderados e graves, respectivamente) quando comparados aos sem asma (62,3%). A história de tabagismo progresso foi informada por 271 (20,2%) dos

participantes do estudo, sendo mais elevada entre os indivíduos com asma grave 131 (48,3%), seguido dos sem asma 79 (29,2%) e asmáticos leves/moderados 61 (22,5%).

Nas respostas ao questionário de tabagismo VIGITEL (2010), houve uma pequena diferença entre o número de indivíduos que se autodeclarou fumante atualmente: 55 (4,1%) dos participantes estudados declararam tabagismo ativo. Entre eles, 32 (2,4%) informaram consumo diário e 23 (1,7%) consumo ocasional do cigarro. A mediana da cotinina urinária foi mais elevada entre os consumidores diários do tabaco quando comparados aos consumidores ocasionais. Observou-se uma variabilidade entre os valores de cotinina urinária entre os tabagistas ocasionais, em que 8 indivíduos tiveram resultados abaixo do limite detecção.

Entre os tabagistas autodeclarados, os níveis da cotinina urinária apresentam-se elevados, destacando-se os participantes sem asma, 710,8  $\mu\text{g/g}$  (449,4 – 2365,5) e os asmáticos graves, 930,4  $\mu\text{g/g}$  (274,8 – 4332,4). Entre os asmáticos leves/moderados, o nível da cotinina foi de 50,9  $\mu\text{g/g}$  (14,1 – 767,1) (Tabela 4).

Entre os tabagistas progressos, as medianas de cotinina urinária encontradas nos asmáticos graves foram mais elevadas que nos demais grupos. Entre os participantes com asma grave com história de tabagismo no passado, a mediana de cotinina foi de 69,2  $\mu\text{g/g}$  (19,0 – 297,8), mais elevada que a mediana dos indivíduos sem asma, 43,5  $\mu\text{g/g}$  (12,8 – 136,6). Apesar dos asmáticos classificados como leve/moderado não apresentarem resultados tão alarmantes, mantiveram uma tendência a resultados de cotinina urinária mais elevados, com mediana similar àqueles sem asma.

Nos participantes que não relataram história de tabagismo atual ou progresso, a tendência a medianas mais elevadas se manteve entre os asmáticos graves, 31,8  $\mu\text{g/g}$  (15,3 – 89,9), com valores próximos aos indivíduos sem asma, 29,0  $\mu\text{g/g}$  (12,2 – 70,7).

Quanto ao padrão de consumo de cigarros investigado por meio do questionário



VIGITEL (2010), observa-se que os tabagistas diários consumiram 3 vezes mais cigarros por dia que os ocasionais, apresentando medianas de 6,0 (4,0 – 10,0) e 2,0 (1,0 – 3,0), respectivamente. Considerando os grupos de estudo, dos tabagistas diários a mediana de cigarros fumados diariamente foi de 6,5 (4,8 – 11,3) entre os saudáveis, 4,0 (1,0 – 10,0) entre os amânicos leves/moderados e 11,0 (2,0 – 20,0) entre os asmáticos graves. Entre aqueles que relatam consumo ocasional do cigarro, as medianas foram de 2,5 (1,0 – 3,3); 2,0 (1,0 – 2,0); e 2,0 (1,0 -5,0) cigarros/dia, respectivamente. Observa-se que houve um maior consumo de cigarros por dia entre os participantes com asma grave que fumavam regularmente.

Entre todos os pacientes estudados com história de tabagismo progressivo, o consumo diário de cigarros foi de 6,5 (3,0 – 20,0) unidades/dia. Ao avaliarmos os grupos de acordo com o diagnóstico e gravidade da asma, verificamos que os participantes com asma leve/moderada consumiam menos cigarros diários, 5,0 (3,0 – 10,0), que aqueles com asma grave e sem asma, 6,0 (3,0 – 20,0) e 10,0 (3,0 – 20,0) cigarros/dia.

Em relação a carga tabágica entre aqueles que fumam ou já fumaram no passado, a maior mediana foi encontrada entre os asmáticos graves, 4,5 (1,2 – 18,0) anos/maço, quando comparados aos participantes com asma leve a moderada, 1,2 (0,06 – 5,4) anos/maço. Entre os indivíduos sem asma que fumam ou já fumaram em algum momento da vida, o consumo foi de 8,0 (1,8 – 18,5) anos/maço. Como se pode visualizar na Tabela 5, daqueles participantes que autorrelataram tabagismo ativo, os asmáticos graves e os participantes sem asma informaram um período de manutenção do hábito maior que aqueles com asma leve/moderada. Percebem-se entre os três grupos que o consumo do cigarro se iniciou principalmente no período da adolescência. Considerando-se os tabagistas atuais e progressivos, observa-se que o início entre os asmáticos graves (15 anos) ocorreu mais cedo quando comparados aos asmáticos

leve/moderado (18 anos) ( $P < 0,001$ ). Entre eles, 60% dos participantes com asma grave, 35% com asma leve/moderada e 34% sem asma informaram que já tentaram parar de fumar em algum momento.

**Tabela 4.** Níveis de cotinina urinária em  $\mu\text{g/g}$ , entre 1341 participantes estudados de acordo com o status de tabagismo autorrelatado durante a avaliação médica.

Status de tabagismo	número de participantes (n = 1341)		cotina urinária ( $\mu\text{g/g}$ )	$P^\dagger$
	n/N	% de n/N	mediana <sup>‡</sup> (P 25 – 75)	
<b>Não tabagista</b>				
Asma grave	362/498	72,7	31,8 (15,3 – 89,9)	<0,01
Asma leve/moderada	341/417	81,8	15,8 (8,4 – 45,8)	
Sem asma	313/426	73,6	29,0 (12,2 – 70,7)	
Total de não tabagistas	1016/1341	75,76	23,7 (10,7 – 58,2)	
<b>Ex-tabagista</b>				
Asma grave	131/498	26,3	69,2 (19,0 – 297,8)	0,02
Asma leve/moderada	61/417	14,6	43,3 (15,3 – 114,3)	
Sem asma	79/426	18,6	43,5 (12,8 – 136,6)	
Total de ex-tabagistas	271/1341	20,21	51,4 (18,5 – 147,4)	
<b>Tabagista atual</b>				
Asma grave	5/498	1,0	930,4 (274,8 – 4332,4)	0,07
Asma leve/moderada	15/417	3,6	50,9 (14,1 – 767,1)	
Sem asma	33/426	7,8	710,8 (449,4 – 2365,5)	
Total de tabagistas atuais	53/1341	3,95	588,0 (121,1 – 1820,9)	

**Nota:** (\*) P – Percentil 25 - 75 (†) P value entre os grupos asma grave, asma leve/moderada e sem asma (Teste Kruskal Wallis); P value entre o total de não tabagistas, ex-tabagistas e tabagistas atuais <0,01 (Teste qui-quadrado);(‡) Mediana sem indivíduos abaixo do limite de detecção.

**Tabela 5.** Descrição da exposição ao tabagismo de acordo com o Questionário do Ministério da Saúde – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis (VIGITEL, 2010), Questionário do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) e resultados de cotinina urinária em µg/g.

<b>Características</b>	<b>Tabagista atual (N=55) M(P<sub>25-75</sub>)**</b>	<b>Tabagista progresso (N=273) M(P<sub>25-75</sub>)**</b>	<b>P*</b>
<b>Idade em que começou a fumar</b>			
Asma grave	20,0 (13,5 – 23,5)	15,0 (13,0 – 18,0)	0,20
Asma leve/moderada	18,0 (16,5 – 20,5)	18,0 (15,0 – 20,8)	0,25
Sem asma	17,0 (15,0 – 19,8)	16,0 (14,0 – 18,0)	0,20
<b>Idade em que parou de fumar</b>			
Asma grave	-	31,5 (23,0 – 40,0)	-
Asma leve/moderada	-	30,0 (24,0 – 59,0)	-
Sem asma	-	32,0 (25,0 – 40,0)	-
<b>Tentaram parar de fumar n(%)</b>			
Asma grave	3 (60,0%)	-	-
Asma leve/moderada	6 (35,3%)	-	-
Sem asma	11 (34,4%)	-	-
<b>Tempo de tabagismo (anos)</b>			
Asma grave	33,0 (8,5 – 43,5)	15,0 (5,3 – 24,0)	0,14
Asma leve/moderada	10,0 (6,0 – 18,0)	11,3 (3,0 – 14,5)	0,07
Sem asma	27,5 (16,3 – 37,0)	10,2 (7,0 – 25,0)	<0,01
<b>Nº de cigarros/dia</b>			
Asma grave	2,0 (1,5 – 12,5)	6,0 (3,0 – 20,0)	0,18
Asma leve/moderada	2,0 (1,0 – 4,0)	5,0 (3,0 – 10,0)	<0,01
Sem asma	5,0 (3,0 – 9,5)	10,0 (3,0 – 20,0)	0,03
<b>Quantidade de anos/maço</b>			
Asma grave	25,5 (0,4 – 36,9)	4,4 (1,2 – 16,8)	0,52
Asma leve/moderada	1,3 (0,2 – 4,0)	1,2 (0,8 – 7,0)	0,25
Sem asma	7,7 (2,5 – 18,4)	8,0 (1,3 – 19,8)	0,89
<b>Cotinina urinária (µg/g)<sup>†</sup></b>			
Asma grave	807,8 (49,1 – 3239,3)	62,5 (19,2 – 409,5)	0,03
Asma leve/moderada	41,1 (4,1 – 201,6)	30,3 (13,0 – 110,1)	0,27
Sem asma	598,3 (219,8 – 2027,8)	40,9 (9,9 – 129,1)	<0,01
<b>Exposição à fumaça secundária do cigarro nas últimas 24h - n(%)</b>			
Asma grave	4 (80,0%)	59 (44,4%)	0,12
Asma leve/moderada	10 (58,8%)	24 (42,9%)	0,25
Sem asma	24 (72,7%)	29 (34,5%)	<0,01

**Nota:** (\*) Teste qui-quadrado para variáveis categóricas e teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas; (\*\*) M(P<sub>25-75</sub>) – Mediana (Percentil 25 – 75); (†) Cotinina urinária sem os resultados abaixo do limite de detecção.

#### **VII.4. Teste diagnóstico da cotinina urinária**

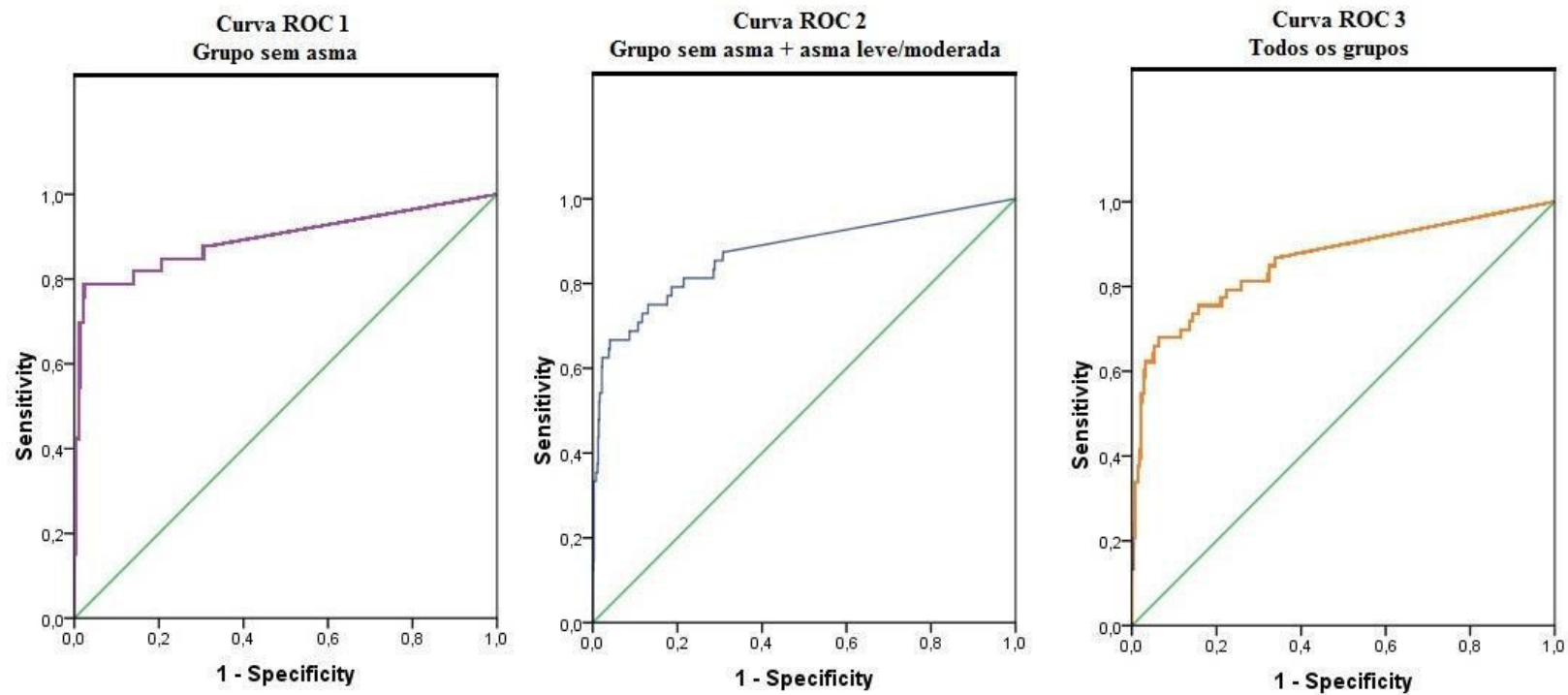
Após análise da cotinina urinária, 63,5% das amostras apresentaram resultados abaixo do limite de detecção e foram considerados na construção da curva ROC, padronizou-se usar um valor de 1  $\mu\text{g/g}$  para estes pacientes para as análises estatísticas. Os resultados dos indivíduos que se autodeclararam fumantes atuais no momento da entrevista com o médico foram utilizados como padrão ouro na construção de três curvas ROC, permitindo a avaliação de cinco pontos de corte para a identificação do tabagismo ativo, com valores de sensibilidade e especificidade diferenciados. As curvas ROC estão representadas na Figura 9 e os indicadores de validade de cada ponto de corte estão descritos na Tabela 6.

##### *Curva ROC 1*

A curva ROC 1 foi construída com os resultados de cotinina urinária e autorrelato dos participantes que não tem doença respiratória (sem asma). O ponto de corte com maior acurácia foi de 196,98  $\mu\text{g/g}$ , apresentando sensibilidade e especificidade elevadas (78,8% e 97,7%, respectivamente). A área sob a curva ROC foi de 0,894 (IC 95%: 0,817 – 0,972;  $p < 0,01$ ), ou seja, em 89,4% das vezes em que for utilizado, o teste de cotinina urinária irá discriminar os verdadeiros positivos e verdadeiros negativos. Os valores preditivos positivo e negativo foram: 74,3% e 98,2%.

##### *Curva ROC 2*

A curva ROC teve como amostra, os participantes sem asma e com asma leve/moderada, apresenta um cenário diferenciado quanto ao ponto de corte de maior acurácia, sendo 16,18  $\mu\text{g/g}$  o ponto situado a maior distância da linha de 45°, com sensibilidade e especificidade de 79,2% e 81,5%, respectivamente. Foi selecionado para



**Figura 9.** Curvas ROC para cotinina urinária ( $\mu\text{g/g}$ ) na identificação de tabagismo ativo considerando-se como padrão ouro o autorrelato dos participantes do estudo. A Curva ROC 1 foi construída considerando os participantes sem asma, a curva ROC 2 incluiu aqueles sem asma e com diagnóstico de asma leve/moderada e a curva ROC 3 incluiu todos os participantes do estudo, inclusive os asmáticos graves.

**Tabela 6.** Indicadores de validade dos pontos de corte da cotina urinária ( $\mu\text{g/g}$ ) para tabagismo ativo das curvas ROC número 1, 2 e 3, tomando com padrão ouro o autorrelato, em pacientes com asma grave, asma leve/moderada e sem asma, avaliados entre 2013 e 2015 em Salvador-Ba.

Indicadores de validade	sem asma +	todos os grupos	todos os grupos	sem asma +	sem asma
	leve/moderado	N = 1341	N = 1341	leve/moderado	n = 426
	n = 843			n = 843	
pontos de corte da cotinina urinária ( $\mu\text{g/g}$ )					
	16,18 $\mu\text{g/g}$	27,55 $\mu\text{g/g}$	91,65 $\mu\text{g/g}$	126,95 $\mu\text{g/g}$	196,98 $\mu\text{g/g}$
<b>Sensibilidade</b>	79,2%	75,5%	67,9%	66,7%	78,8%
<b>Especificidade</b>	81,5%	83,0%	93,0%	96,0%	97,7%
<b>AuROC*</b>	0,872 (0,807 – 0,936)	0,859 (0,795 – 0,922)	0,859 (0,795 – 0,922)	0,872 (0,807 – 0,936)	0,894 (0,817 – 0,972)
<b>Acurácia</b>	81,4%	82,7%	92,0%	94,3%	96,2%
<b>Valor Preditivo (+)</b>	20,5%	15,4%	28,6%	50,0%	74,3%
<b>Valor Preditivo (-)</b>	98,5%	98,8%	98,6%	97,9%	98,2%
<b>Razão de Verossimilhança (+)</b>	4,3	4,4	9,7	16,5	34,3
<b>Razão de Verossimilhança (-)</b>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2
<b>Probabilidade Pós-Teste (+)</b>	24,3%	25,0%	42,0%	55,5%	72,1%
<b>Probabilidade Pós-Teste (-)</b>	1,9%	2,2%	2,5%	2,5%	1,6%
<b>P</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Nota: (\*) Área sob a curva ROC

avaliação, um segundo ponto de corte (126,95 µg/g), com uma redução da sensibilidade para 66,7% e aumento da especificidade para 96,0%. A área sob a curva ROC foi de 0,872 (IC 95%: 0,807 – 0,936;  $p < 0,01$ ). Os valores preditivos positivos encontrados para os pontos de corte 16,18 µg/g e 126,95 µg/g foram de 20,5% e 50,0%, respectivamente, e os valores preditivos negativos foram 98,5% e 97,9%.

### *Curva ROC 3*

A última curva construída considerou toda a amostra estudada, logo, contempla os três grupos de estudo (“sem asma”, “asma leve/moderada” e “asma grave”). O ponto de corte que apresentou maior equilíbrio entre sensibilidade (75,5%) e especificidade (83,0%) foi 27,55 µg/g. Semelhante ao que foi realizado na curva ROC anterior, um segundo ponto de corte foi definido, neste caso reduzimos a sensibilidade para 67,9% e a especificidade foi elevada para 93,0%, encontrando assim um ponto de corte de 91,65 µg/g. A curva ROC nº 3 apresentou valores preditivos positivos de 15,4% e 28,6% para os pontos de corte 27,55 µg/g e 91,65 µg/g, respectivamente. Os valores preditivos negativos foram semelhantes entre eles, 98,8% e 98,6%. A área sob a curva foi de 0,859 (IC 95%: 0,795 – 0,922;  $p < 0,01$ ).

### *Indicadores de validade das curvas ROC*

Os indicadores de validade das curvas foram analisados e apresentados na tabela 6, pode-se observar que a curva ROC 1 apresenta a melhor acurácia (96,2%) e área sob a curva (0,894). Este comportamento se reproduz com os demais indicadores descritos. Dessa maneira, foi o ponto de corte correspondente aos valores de sensibilidade e especificidade com mais apropriado equilíbrio entre si, sendo considerado o melhor discriminador para o tabagismo ativo.

### **VII.5. Comparação entre o autorrelato e pontos de corte da cotinina urinária**

Após a definição dos pontos de corte, a classificação dos participantes quanto à exposição ao tabagismo foi reavaliada. Nesta nova análise, invertemos os papéis: os resultados da cotinina urinária foram considerados como o padrão ouro para confrontar o autorrelato dos participantes com asma. O objetivo desta reavaliação foi identificar classificações inadequadas na declaração de tabagismo dos participantes com asma.

Observou-se que o autorrelato dos indivíduos com asma grave pode ser incompatível com as taxas de eliminação urinária da cotinina, sugerindo diagnósticos falsos negativos de tabagismo (o paciente diz que não fuma mas a cotinina é elevada), ou mais provavelmente, omissão do hábito de fumar. Diante da falta de confiabilidade do autorrelato de tabagismo entre os pacientes que tem asma grave, resolvemos adotar o ponto de corte obtido na análise da amostra de pacientes sem asma.

Na Tabela 7 descreve-se a proporção de classificações duvidosas decorrentes do autorrelato dos participantes do estudo quando comparados aos resultados laboratoriais da cotinina urinária que indicam o nível de exposição à nicotina.

Na amostra como um todo, 1288 indivíduos negaram tabagismo atual, dos quais 392 (30,4%) pertenciam ao grupo sem asma, 402 (31,2%) ao grupo com asma leve/moderada e 493 (38,3%) ao grupo com asma grave. Ao compararmos os resultados da cotinina entre os estratos estudados, verificou-se que houve uma classificação duvidosa do status de tabagismo mais frequentemente entre os indivíduos com asma, observou-se também, que entre os asmáticos, a maior gravidade da doença se relacionou com uma maior proporção de falsos negativos questionáveis, possivelmente relacionados à omissão do hábito de fumar.

Entre os 53 participantes do estudo que autodeclaram tabagismo também foi identificada falta de concordância com a cotinina urinária, possivelmente porque há os que não fumam diariamente. De acordo com as taxas encontradas baseadas nos pontos de corte



analisados, 20,7% a 37,7% dos participantes que fumam apresentaram valores de cotinina abaixo do ponto de discriminação para tabagismo ativo. A tabela 7 apresenta as proporções de classificação discordante correspondentes a cada ponto de corte detalhadamente.

O índice de Kappa entre os métodos de avaliação da exposição ao tabagismo foi calculado considerando os diferentes pontos de corte da cotinina urinária e o autorrelato dos participantes na consulta médica em toda a amostra avaliada. Na Tabela 8 pode-se verificar que houve uma maior concordância entre os dois métodos quando considera-se o ponto de corte de 196,98  $\mu\text{g/g}$ , embora esta concordância seja regular, apresentando um Kappa de 0,496. Analisando somente os indivíduos sem asma o Kappa é de 0,744. Na Tabela 9 explora-se as taxas de concordância considerando o ponto de corte determinado na curva ROC 1, de 196,98  $\mu\text{g/g}$ , entre os grupos de estudo. Entre os asmáticos a concordância foi menor: nos graves o índice kappa foi de 0,180, e nos leves/moderados, o índice kappa foi de 0,261.

Considerando o mesmo ponto de corte derivado da curva ROC 1 (196,98  $\mu\text{g/g}$ ), ou seja, dos participantes sem asma, observa-se entre os sujeitos que negam tabagismo atual, níveis de cotinina urinária acima do ponto de corte estabelecido em 41 (3,2%) dos 1341 pacientes estudados. Entre estes indivíduos, 23 (56,0%) tem asma grave, 9 (22,0%) tem asma leve/moderada e 9 (22,0%) não tem asma.

As características dos participantes asmáticos foram descritas e comparadas com aqueles cujo relato condiz com os níveis de cotinina mensurados na urina. Foram realizadas duas comparações, entre os indivíduos que tinham resultados de cotinina que indicavam tabagismo ativo e negaram o hábito tabágico, denominados, supostos falsos negativos (FN) e aqueles que informaram que não fumavam e não apresentaram resultados de cotinina urinária acima do ponto de corte, denominados verdadeiros negativos (VN). Comparamos também os supostos falsos negativos (FN) com aqueles que informaram que fumavam atualmente e apresentaram resultados de cotinina acima do esperado para tabagistas ativos, denominados

verdadeiros positivos (VP).

**Tabela 7.** Classificação do tabagismo entre fumantes e não fumantes autodeclarados de acordo com vários pontos de corte da cotinina urinária ( $\mu\text{g/g}$ ).

Ponto de corte da cotinina urinária	<b>amostra total (n = 1341)</b>			
	fumante* (n = 53)		não fumante* (n = 1288)	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
16,18 $\mu\text{g/g}$	42 (79,3)	66,5 – 88,0	288 (22,4)	20,2 – 24,7
27,55 $\mu\text{g/g}$	40 (75,5)	62,4 – 85,7	220 (17,1)	15,1 – 19,2
91,65 $\mu\text{g/g}$	36 (67,9)	54,5 – 78,9	90 (7,0)	5,7 – 8,5
126,95 $\mu\text{g/g}$	35 (66,0)	52,6 – 77,3	69 (5,4)	4,3 – 6,7
196,98 $\mu\text{g/g}$	33 (62,3)	48,8 – 74,1	41 (3,2)	2,4 – 4,3
Ponto de corte Cotinina urinária	<b>asma grave (n = 498)</b>			
	fumante* (n = 5)		não fumante* (n = 493)	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
16,18 $\mu\text{g/g}$	4 (80,0)	37,6 – 96,4	140 (28,4)	24,6 – 32,5
27,55 $\mu\text{g/g}$	4 (80,0)	37,6 – 96,4	105 (21,3)	17,9 – 25,1
91,65 $\mu\text{g/g}$	4 (80,0)	37,6 – 96,4	46 (9,3)	7,1 – 12,2
126,95 $\mu\text{g/g}$	3 (60,0)	23,1 – 88,2	37 (7,5)	5,5 – 10,2
196,98 $\mu\text{g/g}$	3 (60,0)	23,1 – 88,2	23 (4,7)	3,1 – 6,9
Ponto de corte Cotinina urinária	<b>asma leve/moderada (n = 417)</b>			
	fumante* (n = 15)		não fumante* (n = 402)	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
16,18 $\mu\text{g/g}$	10 (66,7)	41,7 – 84,8	61 (15,2)	12,0 – 19,0
27,55 $\mu\text{g/g}$	9 (60,0)	35,8 – 80,2	47(11,7)	8,9 – 15,2
91,65 $\mu\text{g/g}$	6 (40,0)	19,8 – 64,3	18 (4,5)	2,9 – 7,0
126,95 $\mu\text{g/g}$	6 (40,0)	19,8 – 64,3	12 (3,0)	1,7 – 5,1
196,98 $\mu\text{g/g}$	4 (26,7)	10,9 – 52,0	9 (2,2)	1,2 – 4,2
Ponto de corte Cotinina urinária	<b>sem asma (n = 426)</b>			
	fumante* (n = 33)		não fumante* (n= 393)	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
16,18 $\mu\text{g/g}$	28 (84,9)	69,1 – 93,4	87 (22,1)	18,3 – 26,5
27,55 $\mu\text{g/g}$	27 (81,8)	65,6 – 91,4	68 (17,3)	13,9 – 21,4
91,65 $\mu\text{g/g}$	26 (78,8)	62,3 – 89,3	26 (6,6)	4,6 – 9,5
126,95 $\mu\text{g/g}$	26 (78,8)	62,3 – 89,3	20 (5,1)	3,3 – 7,7
196,98 $\mu\text{g/g}$	26 (78,8)	62,3 – 89,3	9 (2,3)	1,2 – 4,3

**Nota:** (\*) Status de tabagismo autorrelatado durante avaliação médica

**Tabela 8.** Índice de concordância entre o autorrelato de tabagismo ativo e resultados de cotinina urinária de acordo com os pontos de corte da cotinina urinária, entre 1341 participantes do estudo.

		<b>ponto de corte da cotinina urinária (16,18 µg/g)</b>			
		tabagismo atual autodeclarado			
Cotina urinária		Sim	Não	TOTAL	P
	≥ 16,18 µg/g	42	288	330	0,03
	< 16,18 µg/g	11	1000	1011	
	TOTAL	53	1288	1341	
	Índice Kappa	0,162			
		<b>ponto de corte da cotinina urinária (27,55 µg/g)</b>			
		tabagismo atual autodeclarado			
Cotina urinária		Sim	Não	TOTAL	P
	≥ 27,55 µg/g	40	220	260	0,03
	< 27,55 µg/g	13	1068	1081	
	TOTAL	53	1288	1341	
	Índice Kappa	0,203			
		<b>ponto de corte da cotinina urinária (91,65 µg/g)</b>			
		tabagismo atual autodeclarado			
Cotina urinária		Sim	Não	TOTAL	P
	≥ 91,65 µg/g	36	90	126	0,05
	< 91,65 µg/g	17	1198	1215	
	TOTAL	53	1288	1341	
	Índice Kappa	0,367			
		<b>ponto de corte da cotinina urinária (126,95 µg/g)</b>			
		tabagismo atual autodeclarado			
Cotina urinária		Sim	Não	TOTAL	P
	≥ 126,95 µg/g	35	69	104	0,05
	< 126,95 µg/g	18	1219	1237	
	TOTAL	53	1288	1341	
	Índice Kappa	0,415			
		<b>ponto de corte da cotinina urinária (196,98 µg/g)</b>			
		tabagismo atual autodeclarado			
Cotina urinária		Sim	Não	TOTAL	P
	≥ 196,98 µg/g	33	41	74	0,06
	< 196,98 µg/g	20	1247	1267	
	TOTAL	53	1288	1341	
	Índice Kappa	0,496			

**Tabela 9.** Índice de concordância entre o autorrelato de tabagismo ativo e resultados de cotinina urinária acima de 196,98 µg/g, entre indivíduos sem asma, indivíduos com asma leve/moderada e indivíduos com asma grave.

		<b>grupo sem asma (n = 426)</b>			
		tabagismo atual autodeclarado			
	Cotina urinária	Sim	Não	TOTAL	P
	≥ 196,98 µg/g	26	9	35	
	< 196,98 µg/g	7	384	391	< 0,01
	TOTAL	33	393	426	
	Índice Kappa		0,744		

		<b>grupo com asma leve/moderada (n = 417)</b>			
		tabagismo atual autodeclarado			
	Cotina urinária	Sim	Não	TOTAL	P
	≥ 196,98 µg/g	4	9	13	
	< 196,98 µg/g	11	393	404	< 0,01
	TOTAL	15	402	417	
	Índice Kappa		0,261		

		<b>grupo com asma grave (n = 498)</b>			
		tabagismo atual autodeclarado			
	Cotina urinária	Sim	Não	TOTAL	P
	≥ 196,98 µg/g	3	23	26	
	< 196,98 µg/g	2	470	472	< 0,01
	TOTAL	5	493	498	
	Índice Kappa		0,180		

Conforme se verificou na tabela 10, entre os indivíduos FN (n = 32) e VN (n = 863) não houve diferença estatisticamente significativa na maioria das variáveis clínicas e sociodemográficas analisadas, demonstrando uma homogeneidade entre os grupos, exceto, no que se refere aos níveis de cotinina urinária e histórico de tabagismo no passado, observa-se uma frequência de 53,1% de tabagistas progressos entre os FN e 20,3% entre os VN.

Avaliando-se as características dos participantes FN e VP asmáticos, percebe-se uma maior heterogeneidade entre os grupos. Os FN são cerca de 10% mais velhos que os VP, além disto, informam início de tabagismo mais cedo que os VP, (16 e 21 anos, respectivamente). Observou-se que 100,0% dos VP eram expostos à fumaça secundária do cigarro em sua residência, taxa significativamente mais elevada que a encontrada entre os FN (15,6%) (Tabela 11).

**Tabela 10.** Comparação entre participantes supostos falso negativos e verdadeiros negativos adotando o ponto de corte da cotinina urinária de 196,98µg/g. Supostos falsos negativos: níveis elevados de cotinina e autorrelato negativo. Verdadeiros negativos: níveis baixos de cotinina e autorrelato negativo.

<b>Características</b>	<b>supostos falsos negativos (n = 32) n (%)</b>	<b>verdadeiros negativos (n = 863) n (%)</b>	<b>P<sup>§</sup></b>
<b>Grupo</b>			
Asma leve/moderada	9 (28,1%)	393 (45,5%)	0,05
Asma grave	23 (71,9%)	470 (54,4%)	
<b>Média de idade (anos) ± DP*</b>	45,9 ± 13,0	45,2 ± 15,2	0,76
<b>Sexo</b>			
Feminino	26 (81,3%)	692 (80,2%)	0,88
<b>Mediana de cotinina urinária (µg/g)</b>	788,6 (478,7 – 1219,6)	20,6 (10,8 – 52,4)	<0,01
<b>Idade em que começou a fumar (em anos)</b>	15,9 ± 5,9	16,6 ± 5,5	0,84
<b>Exposição à fumaça secundária do cigarro</b>			
Domicílio	5 (15,6%)	102 (11,8%)	0,52
Trabalho	4 (26,7%)	93 (19,0%)	0,46
<b>Exposição à fumaça secundária do cigarro (últimas 24h)</b>			
Leve/moderada	15 (46,9%)	257 (29,8%)	0,31
Intensa	0 (0,0%)	48 (5,6%)	

(\*) DP - Desvio padrão; (\*\*) M (P<sub>25-75</sub>) – Mediana ( Percentil 25 – 75); (§) Teste Mann Whitney-U

**Tabela 11.** Comparação entre participantes supostos falso negativos e verdadeiros positivos adotando o ponto de corte da cotinina urinária de 196,98µg/g. Supostos falsos negativos: níveis elevados de cotinina e autorrelato negativo. Verdadeiros positivos: níveis altos de cotinina e autorrelato positivo.

<b>Características</b>	<b>supostos falso negativos (n = 32 ) n (%)</b>	<b>verdadeiros positivos (n = 7) n (%)</b>	<b>P<sup>§</sup></b>
<b>Grupo</b>			
Asma leve/moderada	9 (28,1%)	3 (42,99%)	0,145
Asma grave	23 (71,9%)	4 (57,1%)	
<b>Média de idade (anos) ± DP*</b>	45,9 ± 13,1	50,0 ± 13,7	0,44
<b>Sexo</b>			
Feminino	26 (81,3%)	5 (71,4%)	0,57
<b>Nº de maços-ano M (P<sub>25-75</sub>)**</b>	5,4 (1,4 – 16,3)	5,0 (4,5 – 30,8)	0,29
<b>Mediana de cotinina urinária (µg/g) M (P<sub>25-75</sub>)**</b>	788,6 (478,7 – 1219,6)	1271,5 (807,8 – 1271,5)	0,09
<b>Idade em que começou a fumar (em anos)</b>	15,9 ± 5,9	21,4 ± 8,4	0,10
<b>Exposição à fumaça secundária do cigarro</b>			
Domicílio	5 (15,6%)	7 (100,0%)	<0,01
Trabalho	4 (26,7%)	1 (25,0%)	0,95
<b>Exposição à fumaça secundária do cigarro (últimas 24h)</b>			
Leve/moderada	15 (46,9%)	3 (42,9%)	0,01
Intensa	0 (0,0%)	3 (42,9%)	

(\*) DP - Desvio padrão; (\*\*) M (P<sub>25-75</sub>) – Mediana ( Percentil 25 – 75); (§) Teste Mann Whitney-U.

## VIII. DISCUSSÃO

Neste estudo, 4% de todos os participantes relataram tabagismo atual. Entre os grupos analisados, as menores frequências foram observadas entre os asmáticos. Todavia, as análises de cotinina urinária demonstraram altos índices de exposição à nicotina entre alguns participantes que negaram tabagismo atual, especialmente entre aqueles com diagnóstico de asma grave, seguindo-se daqueles com asma leve/moderada. Para investigar esta contradição, estabeleceram-se possíveis pontos de corte da cotinina urinária para determinar o tabagismo ativo, entre eles e a concentração 196,98  $\mu\text{g/g}$  foi a que apresentou melhor desempenho. Este ponto de corte foi obtido na avaliação do grupo sem asma, posto que suspeitamos que pacientes com asma nos omitissem os seus hábitos tabágicos. Ao comparar os métodos de avaliação do tabagismo que usamos, o autorrelato e a cotinina urinária, e aplicar o ponto de corte, observa-se que o autorrelato dos pacientes discordou dos níveis de cotinina urinária, principalmente entre os asmáticos graves. Na amostra estudada não se observou diferença significativa entre exposição à fumaça secundária do cigarro e níveis de cotinina urinária entre os não fumantes.

Entre os participantes estudados observa-se uma predominância do sexo feminino, como descrito na literatura (Rhodes et al., 2005). A prevalência da asma na idade adulta é mais elevada entre as mulheres, possivelmente em decorrência das influências hormonais (Carey et al., 2007), além disto, o sexo feminino relaciona-se a uma maior gravidade e risco de mortalidade devido a asma (Postma, 2007). Quanto à prevalência de tabagismo, os índices na população em geral são mais elevados entre homens (WHO, 2003; WHO, 2015b). Em Salvador, as prevalências de tabagismo na população geral variaram entre os homens (9,0%) e mulheres (5,4%) (Brasil, 2014b). No presente estudo, a frequência entre os sexos apresentou-se de forma distinta, sendo que 38 (6,3%) mulheres e 15 (3,5%) homens autodeclararam tabagistas, apesar de alguns estudos relatarem maiores índices de tabagismo entre mulheres

asmáticas (Precht et al., 2003; Guo et al., 2010).

Em relação à faixa etária, observam-se médias de idade mais elevadas entre os asmáticos graves ( $52,0 \pm 13,4$ ) quando comparados aos asmáticos leves/moderados ( $36,8 \pm 12,8$ ). O envelhecimento pode estar associado a uma piora na gravidade da asma (SBPT, 2012), o que pode explicar as diferenças encontradas entre os grupos. Os tabagistas apresentam média de idade aproximada ao grupo etário de maior consumo de tabaco identificado no país através do Questionário de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis (Brasil, 2014b).

Quanto à distribuição da renda familiar, houve uma homogeneidade entre eles, todos os grupos apresentam medianas de renda familiar mensal em até 2 salários mínimos, observa-se também que grande parte da população não tem nível superior. Os asmáticos graves apresentam nível de escolaridade inferior aos demais grupos. Na literatura há alguns relatos de que a asma seja mais comum entre indivíduos com menor renda e escolaridade, possivelmente pelas condições mais precárias de moradia e maior exposição a fatores desencadeantes da doença (Litonjua et al., 1999). De forma semelhante, o baixo nível de escolaridade também é considerado preditor para o aumento da prevalência do tabagismo, influenciando no início do hábito tabagista entre os asmáticos (Eisner et al., 2000). A maior parte dos tabagistas deste estudo tem 2º grau completo/incompleto. Na população geral brasileira há um maior consumo entre aqueles que estudaram de 0-8 anos (Brasil, 2014b).

Corroborando com a literatura, onde é esperada uma maior prevalência de asma entre indivíduos negros, no presente estudo indivíduos de cor da pele preta compuseram a grande parte da população analisada. A cor da pele negra relaciona-se também com um maior índice de mortalidade entre os asmáticos (Litonjua et al., 1999; Grant et al., 2000).

A exposição ao tabagismo foi mensurada em dois momentos durante a avaliação dos participantes do estudo, primeiramente foi questionada por um médico especialista. Entre os



indivíduos estudados, 53 (4,0%) informaram tabagismo ativo; a seguir, o dado foi coletado, juntamente com outras informações pela equipe de entrevistadores, por meio da aplicação de questionários padronizados específicos para o tabagismo e avaliação de exposição a fumaça secundária do cigarro, onde 55 (4,1%) dos indivíduos informaram tabagismo atual. O índice de concordância entre os dois instrumentos de coleta de informações do autorrelato de tabagismo foi excelente, apresentando um valor de Kappa de 0,961 ( $P=0,019$ ). Esta concordância demonstra uma confiabilidade nos métodos de aferição utilizados.

A frequência de tabagismo autodeclarado entre os asmáticos graves foi de 1,0% e entre os asmáticos leves/moderados foi de 3,6%, taxas menores que as encontradas em outras publicações. Um estudo realizado em São Paulo (SP) em 2009, com 100 participantes, demonstrou frequências de tabagismo de 5% entre asmáticos graves e 8% entre asmáticos leves (Dias-Junior et al., 2009). Em publicações internacionais as proporções de tabagistas entre os asmáticos são ainda mais elevadas, variando entre 17 e 35% (Silverman et al., 2003; Thomson et al., 2004; Dias-Junior et al., 2009; Jang et al., 2009). Acredita-se que haja uma relação direta entre o consumo do cigarro e descontrole da doença, e apesar desta amostra apresentar índices aquém da população geral, o tabagismo ainda é frequente entre indivíduos com asma, constituindo-se em uma barreira para o controle da doença.

No Brasil, observa-se um declínio expressivo da prevalência de fumantes adultos ao longo das últimas décadas. Em Salvador, 7,0% da população adulta é tabagista, uma das menores proporções entre as 27 capitais brasileiras (Brasil, 2014b). Este cenário favorável, provavelmente decorre das ações desenvolvidas pela Política Nacional de Controle do Tabaco. Após a implantação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco da Organização Mundial da Saúde em 2006, no Brasil foram adotadas medidas como o aumento dos impostos especiais de consumo sobre os cigarros, além da proibição da propaganda, obrigatoriedade de alertas nas embalagens e restrições nos pontos de venda, o que causou

grande impacto na redução desta prevalência (Brasil, 2014a; WHO, 2016).

Entre 1989 e 2013 a prevalência de tabagismo reduziu de 34,8% (Monteiro et al., 2007) para 14,7% (IBGE, 2014). De acordo com projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2015b), espera-se que em 2025 este percentil chegue a 12,0%. Na região Nordeste do país, estima-se uma prevalência de 14,2% (IBGE, 2014). Esta realidade pode influenciar na redução do tabagismo entre os asmáticos. Entretanto, outros fatores como a inserção do grupo de asmáticos graves em um programa especializado para controle da doença (ProAR), onde são desenvolvidas estratégias educativas contínuas, incluindo o combate ao tabagismo, bem como a própria condição clínica e impacto na qualidade de vida decorrentes do consumo do cigarro entre os asmáticos, podem influenciar favoravelmente os pacientes, reduzindo progressivamente o tabagismo entre estes asmáticos.

Entre os asmáticos graves estudados, 26,3% informaram tabagismo no passado, o dobro dos asmáticos leves/moderados (14,6%), dados concordantes à média de outros estudos, onde encontramos uma frequência entre 22 e 43% de tabagismo pregresso entre asmáticos (Silverman et al., 2003; Thomson et al., 2004; Dias-Júnior et al., 2009). Este consumo elevado no passado dos indivíduos com maior gravidade da asma sugere uma possível relação de causalidade. O tabagismo pregresso pode ser um fator de risco para asma grave. Como já foi descrito na literatura, a associação entre asma e tabagismo é perigosa e leva ao agravamento do quadro clínico e descontrole da doença (Polosa & Thomson, 2013). O impacto negativo desta exposição é descrito desde a gestação até a fase adulta. A exposição intrauterina ao tabagismo é associada ao diagnóstico médico de asma em crianças, assim como a exposição a PTA (Poluição Tabágica Ambiental) após o nascimento associam-se a história de sibilância, despertar noturno e visitas à emergência na infância (Gilliland et al., 2001).

Além de relacionar-se diretamente com o desenvolvimento da asma, o tabagismo é

capaz de conferir mau prognóstico à doença, aumentando a morbidade e a mortalidade entre os asmáticos. É responsável por uma pior resposta aos corticosteroides inalatórios, aumento dos sintomas da asma, de visitas à emergência, internações e gastos com tratamento, bem como piora na qualidade de vida destes pacientes. Sabe-se que a cessação do consumo e exposição ao cigarro pode melhorar as condições clínicas dos indivíduos asmáticos (Thomson et al., 2004; Polosa & Thomson, 2013). Diante disto reafirma-se a necessidade de combater o consumo do cigarro entre os pacientes com asma para garantir um melhor prognóstico da doença.

Os tabagistas atuais tem maior dificuldade com o tratamento adequado da asma e, além de sofrer o impacto do cigarro sobre controle da doença, negligencia os riscos que o tabagismo proporciona aos asmáticos (Thomson et al., 2004; Polosa & Thomson, 2013). As condições clínicas e o acompanhamento médico destes pacientes asmáticos são fatores que podem influenciar na redução do tabagismo ativo (Dias-Júnior et al., 2009).

O tabagismo é reconhecido como fator de risco para diversas outras enfermidades, tais como câncer e doenças cardiovasculares (WHO, 2002). Apesar do declínio progressivo da sua prevalência, o combate a este hábito deve ser contínuo e diário em toda a população. A sua cessação representa redução nos custos em saúde e melhora na qualidade de vida em vários aspectos (Comhair et al., 2011).

No Brasil, o Ministério da Saúde, determinou diretrizes através do Programa Nacional de Controle do Tabagismo, que buscam combater esta condição, implementando campanhas educativas, acompanhamento médico e farmacológico na atenção básica. Apesar de ser um dos países com menor prevalência de tabagismo no mundo e apresentar significativas reduções no consumo e doenças relacionadas ao cigarro, o combate ao tabaco mantém-se um grande desafio. O Brasil é atualmente o maior exportador e 3º maior produtor mundial de fumo (INCA, 2014).

Chama atenção que os indivíduos com asma leve a moderada, fumantes atuais ou pregressos, apresentem mediana de anos de tabagismo menores que aqueles com asma grave. Esta observação sugere que, entre os asmáticos graves, o tabagismo pode ter relação de causalidade com a gravidade da doença. Os dados sugerem que ao contrário, os asmáticos leve a moderados fumaram menos que os asmáticos graves e os indivíduos sem asma, porque a asma não lhes permitia fumar, constituindo o que se chama de causalidade reversa. No entanto, chamamos atenção para o fato do desenho do presente estudo ser de corte transversal, o que não permite determinar relação de causa e efeito entre a exposição e o desfecho ora estudados.

O fato de sujeitos com asma leve a moderada apresentarem médias de anos de tabagismo inferiores aos asmáticos graves pode decorrer da instabilidade da asma destes indivíduos, devido à falta de acompanhamento regular em um serviço especializado, bem como tratamento adequado. Uma vez que o consumo e exposição ao tabaco representam fatores que podem desencadear os sintomas e exacerbações da asma, estes pacientes supostamente instáveis e sub-tratados podem ser induzidos a fumar por um período menor que os demais grupos em busca de uma melhora clínica (causalidade reversa).

A mediana da carga tabágica em anos/maço entre os fumantes atuais e ex-fumantes com asma grave foi de 25,5 e 4,4, respectivamente, consideravelmente maior que no grupo de tabagistas atuais com asma leve a moderada, o que reforça os comentários do parágrafo anterior a respeito de uma possível relação causal entre tabagismo e asma grave.

Observa-se neste estudo que o tabagismo, entre os que ainda fumam ou já fumaram em algum momento de suas vidas, se iniciou principalmente na adolescência. O início da asma na adolescência associou-se a menor duração de tabagismo (Eisner et al., 2000), em estudo em que a população parou de fumar aproximadamente aos 30 anos. Esta observação pode refletir que a asma inibe o tabagismo. Estes dados condizem com avaliações realizadas

no estudo *Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma* (EGEA), onde a asma foi associada com a cessação do hábito tabagista mais cedo (Siroux et al., 2000).

Neste estudo, observaram-se níveis de cotinina urinária mais elevados, entre os tabagistas atuais autodeclarados, sendo mais altos entre os indivíduos com asma grave. Entretanto, altas taxas do metabólito também foram identificadas entre participantes que não relatam tabagismo atual entre os asmáticos grave, indicando uma discordância entre os métodos de análise aplicados: autorrelato e medida da cotinina urinária.

Entre aqueles fumantes que informaram consumo diário do cigarro, a cotinina urinária foi mais elevada que entre os que fazem uso esporádico. As variações retratam a importância da investigação do perfil de consumo deste indivíduo para aperfeiçoar a avaliação dos resultados, posto que indivíduos que não fumam diariamente tendem a apresentar valores de cotinina menores. Por outro lado, fumantes crônicos que consomem um maior número de cigarros tem propensão ao aumento deste metabólito no organismo (Caraballo et al., 2001). Apesar destas variações, uma única mensuração da cotinina é considerada suficiente para identificar o status de exposição à fumaça do cigarro entre os indivíduos (Lee et al., 2011).

Estudos (Boyd et al., 1998; Man et al., 2009; Stelmach et al., 2015) demonstram que entre participantes que apresentam situações clínicas que sofrem diretamente a influência do tabaco há uma tendência a uma discrepância maior entre o autorrelato e análise de biomarcadores específicos para exposição ao cigarro, como a cotinina, indicando possíveis omissões por parte dos pacientes. No presente estudo, pode-se observar níveis elevados de cotinina urinária entre alguns indivíduos que não declararam tabagismo atual, especialmente aqueles com história pregressa de tabagismo e portadores de asma grave, alertando quanto a possibilidade desta população transmitir informações falsas para a equipe de saúde.

Para descrever com maior precisão as classificações inadequadas dos participantes entre tabagistas atuais ou não, foram determinados pontos de corte de cotinina urinária através

da construção de três curvas ROC. Estes pontos têm por finalidade identificar os níveis mínimos de cotinina urinária que indiquem exposição à fumaça do cigarro correspondente ao tabagismo.

Na literatura há uma grande variação entre os pontos de corte utilizados para identificar os diferentes níveis de exposição ao tabagismo, entre os estudos, existe também uma divergência em relação à correção da cotinina pela creatinina (Jatlow et al., 2003) e as unidades de medida a serem utilizadas. Desta forma não há uma padronização nos valores de referência utilizados para distinguir fumantes de não fumantes.

Entre estudos que mensuraram a cotinina urinária sem correção, os pontos de corte variam, 50 ng/ml (Jarvis et al., 1988), 100 ng/ml (Hobbs et al., 2005), 200 ng/ml (Bramer & Kallungal, 2003),  $550\mu\text{g/l}^{-1}$  (Zielinska-Danch et al., 2007). Valores acima de 500 ng/ml (Hobbs et al., 2005) e  $2100\mu\text{g/l}^{-1}$  (Zielinska-Danch et al., 2007) foram propostos para identificar tabagistas regulares. Quando buscamos pontos de corte referentes à relação cotinina/creatinina a discrepância entre os valores referenciados se mantém, fluando entre 100 ng/mg (Riboli et al., 1990; Lee et al., 2011), 550 ng/mg (Secker-Walker et al., 1997). Esta variabilidade pode decorrer das características específicas de cada população avaliada, fazendo-se necessário estudos que permitam uma caracterização e padronização dos valores de referência considerando as particularidades de cada população (Zielinska-Danch et al., 2007).

No presente estudo foram avaliados os indicadores de validade das curvas ROC e evidenciou-se que a partir do padrão ouro adotado a cotinina urinária se mostrou um teste válido, com bom desempenho para identificar o nível de exposição ao tabaco e classificação dos participantes avaliados em fumantes ou não fumantes. Entretanto é preciso considerar as características individuais de cada curva.

A curva ROC nº 1 (ponto de corte - 196,98  $\mu\text{g/g}$ ) apresenta maior sensibilidade e

especificidade, assim como melhores acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, quando comparada as demais curvas (Tabela 4). Além destas características, a curva foi desenhada considerando uma população sem asma. Estudos de base populacional desenvolvidos nos EUA em 2001 (Caraballo et al., 2001) e Noruega em 2010 (Kvalvik et al., 2012) demonstraram através da comparação do autorrelato do tabagismo ativo e análise da cotinina sérica uma classificação divergente da proporção de tabagistas de 1,4 e 2,0%, respectivamente. Estas taxas encontram-se aquém das encontradas em estudos envolvendo pacientes com comorbidades negativamente influenciadas pelo consumo do tabaco (Boyd et al., 1998; Man et al., 2009; Stelmach et al., 2015), tais como a asma. Considerando este comportamento, entre as curvas confeccionadas, a curva ROC 1 demonstra-se mais confiável devido ao menor risco de omissão no autorrelato.

As demais curvas envolveram os grupos com asma avaliados e à proporção que reduzimos o ponto de corte nas curvas ROC nº 2 e 3 ocorreu um aumento da sensibilidade e diminuição da especificidade do teste. Nesse sentido, podemos identificar um número maior de falsos positivos ao considerarmos como valores de referência para determinação de tabagismo 16,18 e 27,55  $\mu\text{g/g}$ . Sabe-se que falsos positivos são formas particularmente indesejáveis de má classificação, portanto, devem ser melhor investigados para avaliar a influência de fatores que podem elevar a cotinina, tais como a exposição à fumaça secundária do cigarro (Jarvis et al., 2008).

Apesar das diferenças encontradas entre os pontos de corte, observamos que cada grupo deve ser avaliado para que os valores de referência de exposição ao tabagismo sejam definidos. Um estudo realizado nos EUA, determinou como ponto de corte para identificação de tabagismo ativo 550 ng/mg (Secker-Walker et al., 1997). Entretanto, os pontos de corte não podem ser universais, pois dependem das características de cada população, havendo grande variabilidade nas taxas de cotinina urinária entre estes indivíduos (Zielinska-Danch et

al., 2007).

No presente estudo, foram identificados pontos de corte variados de acordo com os grupos estudados, a decisão do ponto ideal deve ser tomada considerando os objetivos da investigação clínica, a utilização de um ponto de corte mais rigoroso pode ser adotada em situações onde se devem evitar falsos negativos, considerando os pontos de corte com menores valores mais adequados.

Alguns dos aspectos a serem considerados para determinação de pontos de corte precisos em relação à exposição ao tabagismo são as características étnicas, interações genéticas, metabolismo da nicotina e consumo de medicamentos (Bramer & Kallungal, 2003) e alimentos contendo nicotina (Domino et al., 1993), que podem interferir nos níveis de cotinina eliminados. No presente estudo estas relações não foram exploradas.

A ingestão de alguns alimentos que contém nicotina em baixos níveis em sua constituição, tais como o chá preto, tomates, batatas e couve pode refletir na eliminação de cotinina urinária influenciando em seus resultados. Entretanto, na literatura, esta influência não é descrita como confundidora na determinação do tabagismo ativo devido aos baixos níveis de nicotina, podendo provocar resultados falsos positivos na investigação de baixa exposição a fumaça secundária do cigarro (Davis et al., 1991; Siegmound et al., 2001).

Na nossa amostra observamos um pequeno número de indivíduos que se declaram tabagistas atuais, 53 (4,0%) participantes. Além disto, 63,5% dos resultados da cotinina urinária foram abaixo do limite de detecção, uma taxa elevada em comparação a outros estudos (Nondhal et al., 2005). Diante destas condições, estudos mais específicos com amostra maior e de base populacional devem ser desenvolvidos a fim de encontrar valores de referência mais precisos na determinação da exposição ao tabagismo.

Além disto, mapear o consumo recente do tabaco pode aperfeiçoar os resultados de forma a melhorar o desempenho dos testes diagnósticos (Caraballo et al., 2004). É muito



importante conhecer o perfil da população, para que todos os aspectos que possam influenciar nos resultados sejam investigados, a exemplo as prevalências que em pequenas taxas reproduzem menores pontos de corte (Jarvis et al., 2008).

Ao comparar os métodos de identificação da exposição ao tabagismo ativo na amostra estudada por nós, observa-se incoerências entre o autorrelato e os resultados da cotinina urinária, especialmente entre os pacientes com diagnóstico de asma grave, sugerindo que foram obtidas informações inadequadas sobre o tabagismo com maior frequência que os demais indivíduos estudados como podemos verificar na tabela 5.

As porcentagens de classificações inadequadas são inversamente proporcionais ao ponto de corte adotado, quanto maior o ponto, menores são as taxas. Considerando o ponto mais elevado, 196,98  $\mu\text{g/g}$ , observa-se entre todos os indivíduos estudados que, 41 (3,2%) participantes apresentaram resultados de cotinina urinária que se relacionam fortemente com tabagismo ativo, embora tenham informado que não fumavam.

Entre os grupos, as menores taxas de falsos negativos ocorreram entre os participantes sem asma (2,3%) e com asma leve/moderada (2,2%), quando comparados aos asmáticos graves (4,7%). Os resultados diferem de um estudo realizado em 2015 na cidade de São Paulo-SP, que apesar de não ser exclusivo para asma, considera pacientes com patologias semelhantes, avaliou 104 indivíduos, 51 com diagnóstico de asma e 53 com DPOC, quando se comparou o autorrelato do tabagismo com resultados da cotinina urinária e monóxido de carbono no ar exalado (COex), verificou-se 38% de discordância entre o relato dos pacientes e a cotinina urinária, sendo 29% entre os asmáticos e 47% entre aqueles com DPOC, sugerindo altas proporções de desacordo entre os métodos de avaliação (Stelmach et al., 2015).

As diferenças entre os resultados podem decorrer das variações na prevalência de tabagismo atual em adultos nas capitais estudadas, 7,0% em Salvador e 14,1% em São Paulo (Brasil, 2014b), bem como à participação dos asmáticos graves deste estudo no Programa para

Controle da Asma na Bahia (ProAR), onde desenvolvem-se estratégias educativas multiprofissionais especializadas a fim de otimizar o tratamento destes pacientes incluindo o combate ao tabagismo.

Além de doenças respiratórias, outros grupos vulneráveis foram identificados como omissores de informações acerca do hábito tabagista, apresentando taxas mais elevadas que as encontradas neste estudo (Boyd et al., 1998; Lee et al., 2011). Um estudo realizado por Caraballo et al. (2004) demonstrou que os altos índices de cotinina urinária encontrados entre estes pacientes que não admitem ser fumantes sugerem tabagismo ativo, levando ao pressuposto de que eles omitiram esta informação.

Avaliando-se os resultados da cotinina urinária entre os 53 participantes tabagistas autodeclarados, considerando os diferentes pontos de corte, observa-se que 20,8% a 37,7% dos indivíduos apresentaram valores de cotinina urinária abaixo do determinado para identificar tabagismo ativo. Os dados corroboram com resultados encontrados em outros estudos (Caraballo et al., 2001; Caraballo et al., 2004; Kandel et al., 2006), onde não foram detectados níveis da cotinina que indicam tabagismo ativo entre alguns dos que afirmam que afirmaram ser fumantes.

Acredita-se que esta discrepância possa decorrer do perfil de consumo de cada indivíduo avaliado, podendo não ter sido exposto na semana que antecedeu a coleta da urina, o que interfere diretamente nos níveis excretados de cotinina urinária, já que sua meia vida é de aproximadamente 19h (Malafatti & Martins, 2009). O consumo de cigarro na última semana não foi questionado aos participantes do referido estudo, entretanto, sabe-se que 43,4% dos participantes tabagistas eram fumantes ocasionais e dificilmente o indivíduo irá declarar ser fumante erroneamente.

Entre os indivíduos estudados, observa-se uma semelhança entre os falsos negativos e verdadeiros negativos, assim como entre os falsos negativos e verdadeiros positivos,

observou-se entre os FN e VP diferença significativa em relação à exposição a fumaça secundária do cigarro no domicílio. Quanto à história de tabagismo progresso observa-se que a população que, possivelmente, omite o hábito tabagista atual, na sua maioria informa que fumou em algum momento da vida, refletindo a dificuldade em admitir a condição devido a questões de repressão social, observa-se também que aqueles com maior exposição domiciliar tendem a admitir o hábito de forma fidedigna, possivelmente devido a uma maior aceitação do meio de convívio (Zbikowski et al., 2002).

Um fator importante nas avaliações dos pacientes quanto ao hábito tabágico é a exposição à fumaça secundária do cigarro, em níveis elevados, esta exposição involuntária pode resultar em taxas de cotinina urinária elevadas. Apesar da excreção de cotinina entre os fumantes e não fumantes se dar em intensidades diferentes, geralmente cerca de 100 vezes maior em fumantes que entre não fumantes, sejam expostos ou não à fumaça secundária do cigarro (Malafatti & Martins, 2009), a exposição intensa pode provocar confusão na interpretação dos resultados. Estudos referem pontos de corte de até  $170 \mu\text{g/l}^{-1}$  para identificar exposição intensa à fumaça secundária do cigarro (Zielińska-Danch et al., 2007).

Verificou-se que a exposição à fumaça secundária do cigarro entre os indivíduos estudados que não eram tabagistas atuais não refletiu em valores de cotinina urinária significativamente diferente entre os não expostos, expostos com baixa a moderada intensidade e expostos intensamente. Entre os indivíduos que não declararam tabagismo, esta interferência não ocorreu tampouco, o que indica que houve omissão do hábito tabágico.

Entre os participantes do estudo, 41% daqueles que negaram ser fumantes admitiram exposição à fumaça secundária do cigarro, todavia, não houve uma associação entre esta exposição e as diferenças encontradas entre as fontes de informação acerca do tabagismo ativo (autorrelato e cotinina urinária).

Todavia, esta interferência foi descrita em publicações anteriores em que a exposição

secundária à fumaça do cigarro, especialmente em âmbito domiciliar, elevou as concentrações de cotinina, em geral como resultado de uma alta exposição (Caraballo et al., 2001). Sabe-se que não fumantes podem apresentar concentrações mensuráveis de cotinina devido a esta exposição e em alguns casos pode resultar em valores acima dos pontos de corte para tabagismo ativo (Jarvis et al., 2008).

Um estudo realizado para avaliar a sensibilidade e especificidade do autorrelato do tabagismo entre 432 estudantes de uma universidade na Espanha verificou que a interferência da exposição involuntária à fumaça do cigarro entre não fumantes elevou os níveis de cotinina, recomendando que esta exposição seja indagada para uma melhor interpretação dos resultados de testes objetivos. Verificou-se uma tendência a detecções positivas mais frequentes entre os não fumantes expostos à fumaça secundária do tabaco do que entre os não expostos (OR = 7,4) (Molina et al., 2010).

A interação entre o tabagismo e a asma, independente do nível de exposição, é comprovadamente nociva, leva a um pior controle dos sintomas, resistência ao tratamento com corticosteroides inalatórios, aumento da morbidade e mortalidade e declínio da função pulmonar, além de ser considerado um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença (Thomson et al., 2004; Stapleton et al., 2011).

Diante desta realidade a cessação do hábito tabagista deve ser um dos objetivos do tratamento do paciente com asma, a fim de garantir uma melhora no quadro clínico e na qualidade de vida destes indivíduos. Identificar adequadamente os asmáticos tabagistas é um desafio enfrentado nos consultórios e deve ser realizado com propriedade para garantir um tratamento adequado para estes pacientes.

A utilização de questionários como ferramenta para identificação do tabagismo ativo e passivo é recomendado na literatura. O autorrelato é capaz de identificar inicialmente aqueles pacientes que fumam ou estão expostos à fumaça secundária do cigarro, o método apresenta

sensibilidade e especificidade satisfatórias para identificar os hábitos tabagistas (Molina et al., 2010). Entretanto, faz-se necessário uma avaliação mais fidedigna de potenciais grupos de vulneráveis, cujo hábito tabágico está diretamente relacionado a uma piora do quadro clínico (Slattery et al., 1989) ou que estão em processo de cessação do tabagismo, podendo haver a omissão do hábito (Caraballo et al., 2004). Diante desta realidade a equipe de acompanhamento deve identificar a necessidade de uma avaliação objetiva para mensurar o nível de exposição deste sujeito, como a cotinina urinária.

Num estudo de corte transversal entre pacientes asmáticos de diferentes níveis de gravidade e grupo de comparação sem asma, em Salvador da Bahia, nordeste do Brasil, observamos baixa frequência de tabagismo atual autorrelatado, especialmente entre os pacientes com asma grave. Contudo, encontramos maior proporção de ex-tabagistas neste grupo e uma mediana mais elevada de cotinina urinária, quando comparada ao grupo de pacientes com asma leve a moderada, o que nos indica a possibilidade de omissão do hábito tabágico. A identificação de um ponto de corte para identificação do tabagismo foi realizada entre os participantes sem asma. Testando a acurácia do ponto de corte estabelecido para a cotinina urinária nos diversos grupos, observamos uma proporção maior de supostos falsos positivos entre os pacientes com asma grave que referiam ser ex-fumantes, o que é mais um indício para reforçar a nossa hipótese de que entre os pacientes com asma grave há indivíduos que omitem o seu tabagismo atual. A avaliação destes indivíduos deve ser feita com base em uma investigação minuciosa, identificando o perfil de consumo e exposição secundária à fumaça do cigarro, podendo ser complementada por exames específicos, como a mensuração da cotinina urinária para investigar tabagismo atual. A cessação do tabagismo em pacientes com asma deve melhorar a resposta ao tratamento e facilitar o controle da doença.

## **IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO**

O meu plano é realizar um doutorado no PPgCS da UFBA. Estou engajada em projetos que visam expandir as observações obtidas no programa de pesquisas do Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia. Do estudo caso-controle inicial teremos agora a coorte de asma grave e uma coorte de asma leve a moderada. Pretendemos investigar agora fatores genéticos e ambientais relacionados à falta de resposta ao tratamento da asma, bem como avaliar a estabilidade de fenótipos em nossas coortes. Um aspecto interessante relacionado ao nosso trabalho inicial é a alta frequência de exposição a poluição intradomiciliar pelo uso de fogões de lenha na infância, de uma proporção considerável dos nossos pacientes que nasceram em área rural. Pretendemos explorar mais detidamente este provável fator de risco para asma grave em nosso meio.

## X. CONCLUSÕES

1. O questionário padronizado para obter o autorrelato do paciente acerca da exposição ao tabagismo é uma técnica adequada para avaliação e identificação desta exposição em geral, mas há indícios de que alguns pacientes com asma grave omitem o seu tabagismo;

2. A mensuração da cotinina urinária é um método com boa sensibilidade e especificidade, e os pontos de corte a serem adotados podem variar de acordo com as características da população estudada e objetivo do instrumento de investigação. O ponto de corte que demonstrou melhor desempenho na população do estudo foi de 196,98  $\mu\text{g/g}$ .

3. As contradições entre as informações de tabagismo atual autorrelatadas e os níveis de cotinina urinária foram evidentes entre os pacientes asmáticos, especialmente entre os asmáticos graves com história de tabagismo pregresso, sugerindo uma possível omissão do hábito tabagista.

## **XI. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O tabagismo é uma doença crônica que afeta milhares de pessoas no mundo e assim como a asma, impacta negativamente na qualidade de vida e saúde da população. A dificuldade em identificar a população alvo para ações de cessação do tabagismo é descrita na literatura e a utilização de métodos mais precisos faz-se mais importante a cada dia, em particular entre pacientes com enfermidades cardio-respiratórias graves.

Observou-se neste estudo que a utilização de questionários especializados para obter o autorrelato é uma estratégia adequada para avaliar o tabagismo ativo em um momento inicial, num processo de triagem, que pode ser suficiente em situações em que os indivíduos não tem enfermidade crônica grave. Entretanto, métodos mais precisos para avaliar exposição ao tabagismo, tais como a cotinina urinária, são necessários, diante dos índices de omissão encontrados, em indivíduos com enfermidades cardio-respiratórias graves que negam tabagismo atual, especialmente entre os que referem história prévia de tabagismo.

A nossa amostra apresenta taxas de omissão aquém do relatado em outros estudos realizados no Brasil e em outros países. No entanto, o combate ao tabagismo entre os asmáticos persiste um grande desafio e a proporção de omissão do tabagismo atual requer cautela, fazendo-se necessária a adoção de métodos objetivos de investigação, tais como a mensuração da cotinina urinária. A identificação de tabagistas ativos entre pacientes com asma grave que não respondem ao tratamento integral, muda completamente a perspectiva de intervenção. Em vez de planejar o uso de medicações muito mais caras e de difícil acesso, a prioridade passa a ser a cessação do tabagismo através de acompanhamento multiprofissional e tratamento farmacológico, quando indicado.

A mensuração da cotinina urinária é um método com ótima sensibilidade e especificidade, e os pontos de corte a serem adotados podem variar de acordo com as características de prevalência da população estudada e o objetivo do teste. Em nossos



resultados observou-se que o ponto de corte de 196,98  $\mu\text{g/g}$  demonstrou os melhores indicadores de validade para identificar com acurácia os tabagistas ativos.

A prevalência do tabagismo ainda é elevada na população mundial, e pode impactar nos custos e uso de recursos de saúde pela população em geral, especialmente entre os asmáticos. Uma melhor identificação de tabagistas pode contribuir para implementação de ações e políticas de saúde mais eficazes e adequadas às características peculiares de cada subgrupo de asmáticos, direcionando a conduta médica e tratamento destes indivíduos, de forma a garantir um manejo mais seguro da asma grave e contribuir na redução do descontrole e sintomas da doença.

## **XII. SUMMARY**

**Introduction:** Smoking is a risk factor for morbidity and mortality among asthmatics. The exposure evaluation to cigarette smoke can be performed by self-report, however the analysis of biomarkers for exposure to nicotine, such as cotinine, a nicotine metabolite, may be more accurate **Objectives:** To compare information on exposure to smoking through self-report and urine cotinine dosage to verify the proportion of individuals with asthma who omit their smoking habits and to determine the specificity and sensitivity of the objective method, taking the self-report as the gold standard. **Methods:** Cross-sectional study in which information was collected through questionnaires and urinary cotinine mensurament between 2013 and 2015. The rates of sensitivity and specificity of cotinine were calculated using the Receiver Operator curve (ROC). **Results:** A total of 1341 patients were studied, 498 with severe asthma, 417 with mild / moderate asthma and 426 without asthma. The mean age in years was 52.0 in severe asthmatics, 35.0 in mild / moderate asthmatics and 44.0 in the non-asthma group. Urinary cotinine presented high values of sensitivity and specificity (78.8% and 97.8%) and good accuracy (0.894), PPV of 74.3% and NPV of 98.2%. There was a probable misclassification of smoking among 4.7% of severe asthmatics and 2.2% of mild / moderate asthmatics. **Conclusions:** Self-report easily identifies smokers, but urinary cotinine measurement may be useful in screening subjects who omit smoking, especially in severe asthmatics where there is a greater occurrence of inappropriate classifications.

**Keywords:** 1. Asthma; 2. Smoking; 3. Cotinine.

### XIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abreu MN, Souza CF, Caiaffa WT. Smoking among adolescents and young adults in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: the influence of family setting and social group. *Caderno de Saúde Pública*, Belo Horizonte 27(5):935-43, 2011.
2. Andrade ALSS, Ziecker F.1 ed., *Métodos de investigação epidemiológicas em doenças transmissíveis*. 1 ed., Organização Pan-Americana de Saúde/Fundação Nacional de saúde/Centro Nacional de Epidemiologia: Brasília, 1, 21-40p., Avaliação de testes diagnósticos., 1997.
3. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raheison C, Kopferschmitt C, Pauli G, Taytard A, Tunon de Lara M, Vervloet D, Charpin D. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clinical & Experimental Allergy*. 34(7):1017-23, 2004.
4. Arinami T, Ishiguro H, Onaivi ES. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. *European Journal of Pharmacology*. 27;410(2-3):215-26, 2000.
5. Asma S, Mackay J, Song SY, Zhao L, Morton J, Palipudi KM, et al., The GATS Atlas. *CDC Foundation*, Atlanta, GA, 2015.
6. Avila-Tang E, Elf JL, Cummings KM, Fong GT, Hovell MF, Klein JD, McMillen R, Winickoff JP, Samet JM. Assessing secondhand smoke exposure with reported measures. *Tobacco Control*, 22(3):156-63, 2013.
7. Barreto ML, Ribeiro-Silva RC, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil: Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE 2012). *Revista brasileira de epidemiologia*, 17(1): 106-15, 2014.
8. Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P 3rd, Jones RT, Osman AL. Cotinine disposition and effects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 34(5):604-11, 1983.
9. \_\_\_\_\_. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiologic Reviews*. 18(2):188-204, 1996.
10. \_\_\_\_\_, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 192:29-60, 2009a.
11. \_\_\_\_\_, Dains KM, Dempsey D, Herrera B, Yu L, Jacob P. Urine nicotine metabolite concentrations in relation to plasma cotinine during low-level nicotine exposure. *Nicotine & Tobacco Research*. 11(8):954-60, 2009b.
12. Bjercke RJ, Cook G, Rychlik N, Gjika HB, Van Vunakis H, Langone JJ. Stereospecific monoclonal antibodies to nicotine and cotinine and their use in enzyme-linked immunosorbent assays. *Journal of Immunological Methods*, 90(2):203-13, 1986.
13. Boyd NR, Windsor RA, Perkins LL, Lowe JB. Quality of measurement of smoking status by self-report and saliva cotinine among pregnant women. *Maternal and Child Health Journal*. 2(2):77-83, 1998.
14. Bramer SL, Kallungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. *Biomarkers*. 8(3-4):187-203, 2003.
15. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003.

16. \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). *Pesquisa especial de tabagismo – PETab: relatório Brasil*. Rio de Janeiro, 2011.
17. \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Programa Nacional de Controle do Tabagismo: Relatório de Gestão e Progresso 2011-2012*. Rio de Janeiro, 2014a.
18. \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Portaria Nº1.012 de 20 de dezembro de 2002. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, N. 248, Brasília-DF, 24 de dezembro de 2002.
19. \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde: Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2010 (VIGITEL)*, 2010.
20. \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde: Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2014 (VIGITEL)*, 2014b.
21. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 16;382(9905):1629-37, 2013.
22. Busse WW, Lemanske Junior RF. Asthma. *The New England Journal of Medicine*, 344: 350-62, 2001.
23. Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF, Mowery PD. Factors associated with discrepancies between self-reports on cigarette smoking and measured serum cotinine levels among persons aged 17 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *American Journal of Epidemiology*. 15;153(8):807-14, 2001.
24. \_\_\_\_\_, Giovino GA, Pechacek TF. Self-reported cigarette smoking vs. serum cotinine among U.S. adolescents. *Nicotine & Tobacco Research*. 6(1):19-25, 2004.
25. Carey MA, Card JW, Voltz JW, Arbes SJ Jr, Germolec DR, Korach KS, Zeldin DC. It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinology Metabolism*. 18(8):308-13, 2007.
26. Castro A, Monji N, Malkus H, Eisenhart W, McKennis H, Bowman ER. Automated radioimmunoassay of nicotine. *Clinica Chimica Acta*, 95(3):473-81, 1979.
27. Cattaneo R; Alegretti AP; Sagebin FR; Abreu CM; Petersen GO, Chatkin JM, Thiesena FV. Validação do método para determinação de cotinina em urina por cromatografia líquida de alta eficiência. *Revista brasileira de toxicologia*, 19(1):25-31, 2006.
28. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, McSharry CP, Thomson NC. Effects of Smoking Cessation on Lung Function and Airway Inflammation in Smokers with Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174: 127–33, 2006.
29. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Pulkkinen AJ, Haddow JE. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *New England Journal of Medicine*. 10;328(23):1665-9, 1993.
30. Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, Hammel J, Dweik RA, Teague WG, Meyers D, Ampleford EJ, Blecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Curran-

- Everett D, Israel E, Jarjour WN, Moore W, Peters SP, Wenzel S, Hazen SL, Erzurum SC. National Heart Lung Blood Institute Severe Asthma Research Program. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity. *PLoS One*. 4;6(5):e18574, 2011.
31. Connor GS, Schofield-Hurwitz S, Hardt J, Levasseur G, Tremblay M. The accuracy of self-reported smoking: a systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed smoking status. *Nicotine & Tobacco Research*, 11(1):12-24, 2009.
  32. Davis RA, Stiles MF, de Bethizy JD, Reynolds JH. Dietary nicotine: a source of urinary cotinine. *Food Chemical Toxicology*. 29(12):821-7, 1991.
  33. Dempsey D, Jacob P, Benowitz NL. Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics*, 301(2):594-8, 2002.
  34. \_\_\_\_\_, Jacob P, Benowitz NL. Nicotine metabolism and elimination kinetics in newborns. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 67(5):458-65, 2000.
  35. Dhar P. Measuring tobacco smoke exposure: quantifying nicotine/cotinine concentration in biological samples by colorimetry, chromatography and immunoassay methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1;35(1):155-68, 2004.
  36. Dias-Júnior SA, Pinto RC, Angelini L, Fernandes FL, Cukier A, Stelmach R. Prevalence of active and passive smoking in a population of patients with asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 35(3):261-5, 2009.
  37. Domino EF, Hornbach E, Demana T. The nicotine content of common vegetables. *New England Journal of Medicine*. 5;329(6):437, 1993.
  38. Eisner MD, Yelin EH, Katz PP, Shiboski SC, Henke J, Blanc PD. Predictors of cigarette smoking and smoking cessation among adults with asthma. *American Journal of Public Health*. 90(8):1307-11, 2000.
  39. Etzel RA, Greenberg RA, Haley NJ, Loda FA. Urine cotinine excretion in neonates exposed to tobacco smoke products in utero. *Journal of Pediatrics*. 107(1):146-8, 1985.
  40. Fernandes Sde S, Andrade CR, Caminhas AP, Camargos PA, Ibiapina Cda C. Prevalence of self-reported smoking experimentation in adolescents with asthma or allergic rhinitis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 42(2):84-7, 2016.
  41. Flodin U, Jonsson P, Ziegler J, Axelson O. An epidemiologic study of bronchial asthma and smoking. *Epidemiology*, 6:503-505, 1995.
  42. Florescu A, Ferrence R, Einarson T, Selby P, Soldin O, Koren G. Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: focus on developmental toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring*. 31(1):14-30, 2009.
  43. França SA, Neves AF, Souza TA, Martins NC, Carneiro SR, et al. Factors associated with smoking cessation. *Revista de saúde pública*. 49(10):1-8, 2015.
  44. Franco R, Nascimento HF, Santos AC, de Souza-Machado C, Ponte E, Souza-Machado A, Loureiro A, Barreto ML, Rodrigues LC, Cruz AA. Análises de custo efetividade do ProAR - Um programa modelo para controle de asma grave. *Gazeta Médica da Bahia*. 78(1):3-10, 2008.
  45. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 163(2):429-36, 2001.
  46. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2002.

47. \_\_\_\_\_. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2012.
48. \_\_\_\_\_. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2015.
49. \_\_\_\_\_. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016a.
50. \_\_\_\_\_. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: online appendix. 2016b.
51. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand, 2014.
52. Gómez M, Vollmer WM, Caceres ME, Jossen R, Baena-Cagnani CE. Adolescent smokers are at greater risk for current asthma and rhinitis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 13(8):1023-8, 2009.
53. Grant EN, Lyttle CS, Weiss KB. The relation of socioeconomic factors and racial/ethnic differences in US asthma mortality. *American Journal of Public Health*. 90(12):1923-5, 2000.
54. Guo SE, Ratner PA, Johnson JL, Okoli CT, Hossain S. Correlates of smoking among adolescents with asthma. *Journal of Clinical Nursing*. 19(5-6):701-11, 2010.
55. Haufroid V, Lison D. Urinary cotinine as a tobacco-smoke exposure index: a minireview. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 71(3):162-8, 1998.
56. Hellemons ME, Sanders JS, Seelen MA, Gans RO, Muller Kobold AC, van Son WJ, Postmus D, Navis GJ, Bakker SJ. Assessment of Cotinine Reveals a Dose-Dependent Effect of Smoking Exposure on Long-term Outcomes After Renal Transplantation. *Transplantation* 99(9):1926-32, 2015.
57. Hobbs SD, Wilmink AB, Adam DJ, Bradbury AW. Assessment of smoking status in patients with peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. 41(3):451-6, 2005.
58. Hsieh SJ, Ware LB, Eisner MD, Yu L, Jacob P 3rd, Havel C, Goniewicz ML, Matthay MA, Benowitz NL, Calfee CS. Biomarkers increase detection of active smoking and secondhand smoke exposure in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 39(1):40-5, 2011.
59. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro. *Pesquisa Nacional de Saúde, 2013: Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas*. Brasil, Grandes Regiões e unidades da Federação. Rio de Janeiro, 2014
60. \_\_\_\_, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro. *Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar, 2015*. Rio de Janeiro, 2016.
61. INCA, Instituto Nacional do Câncer. *Tabagismo*. In: A situação do câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao\\_cancer\\_brasil.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf)> . Acessado em: 22 de novembro de 2016.
62. \_\_\_\_, Instituto Nacional do Câncer. Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT), 2014. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/tire\\_duvidas\\_pnct\\_2014.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/tire_duvidas_pnct_2014.pdf)>. Acessado em: 10 de dezembro de 2016.
63. Jacob P, Wilson M, Benowitz NL. Improved gas chromatographic method for the determination of nicotine and cotinine in phbiologic fluids. *Journal of Chromatography*. 222(1):61-70, 1981.
64. Jacob P 3rd, Benowitz NL, Shulgin AT. Recent studies of nicotine metabolism in humans. *Pharmacology, Biochemistr and Behavior*. 30(1):249-53, 1988.

65. Jang AS, Park JS, Lee JH, Park SW, Kim DJ, Uh ST, Kim YH, Park CS. The impact of smoking on clinical and therapeutic effects in asthmatics. *Journal of Korean Medical Science*. 24(2):209-14, 2009.
66. Jatlow P, McKee S, O'Malley SS. Correction of urine cotinine concentrations for creatinine excretion: is it useful? *Clinical Chemistry*. 49(11):1932-4, 2003.
67. Jarvis MJ, Russell MA, Benowitz NL, Feyerabend C. Elimination of cotinine from body fluids: implications for noninvasive measurement of tobacco smoke exposure. *American Journal of Public Health*. 78(6):696-8, 1988.
68. \_\_\_\_\_, Fidler J, Mindell J, Feyerabend C, West R. Assessing smoking status in children, adolescents and adults: cotinine cut-points revisited. *Addiction*. 103(9):1553-61, 2008.
69. Jhun HJ, Seo HG, Lee DH, Sung MW, Kang YD, Syn HC, Jun JK. Self-reported smoking and urinary cotinine levels among pregnant women in Korea and factors associated with smoking during pregnancy. *Journal of Korean Medical Science*. 25(5):752-7, 2010.
70. Kandel DB, Schaffran C, Griesler PC, Hu MC, Davies M, Benowitz N. Salivary cotinine concentration versus self-reported cigarette smoking: Three patterns of inconsistency in adolescence. *Nicotine and Tobacco Research*. 8(4):525-37, 2006.
71. Kim H, Lim Y, Lee S, Park S, Kim C, Hong C, Shin D. Relationship between environmental tobacco smoke and urinary cotinine levels in passive smokers at their residence. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 14(1):65-70, 2004.
72. Kit BK, Simon AE, Brody DJ, Akinbami LJ. US prevalence and trends in tobacco smoke exposure among children and adolescents with asthma. *Pediatrics*. 131(3):407-14, 2013.
73. Kvalvik LG, Nilsen RM, Skjærven R, Vollset SE, Midttun O, Ueland PM, Haug K. Self-reported smoking status and plasma cotinine concentrations among pregnant women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Pediatric Research*. 72(1):101-7, 2012.
74. Lee K, Lim S, Bartell S, Hong YC. Interpersonal and temporal variability of urinary cotinine in elderly subjects. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 215(1):46-50, 2011.
75. Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. *PLoS Medicine*. 9(11):e1001336, 2012.
76. Litonjua AA, Carey VJ, Weiss ST, Gold DR. Race, socioeconomic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence. *Pediatric Pulmonology*. 28(6):394-401, 1999.
77. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R,

- Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 15;380(9859):2095-128, 2012.
78. Lupsa IR, Nunes B, Ligocka D, Gurzau AE, Jakubowski M, Casteleyn L, Aerts D, Biot P, Den Hond E, Castaño A, Esteban M, Kolossa-Gehring M, Fiddicke U, Knudsen LE, Schoeters G, Reis MF. Urinary cotinine levels and environmental tobacco smoke in mothers and children of Romania, Portugal and Poland within the European human biomonitoring pilot study. *Environmental Research*. 141:106-17, 2015.
79. Machacek DA, Jiang NS. Quantification of cotinine in plasma and saliva by liquid chromatography. *Clinical Chemistry*, 32(6):979-82, 1986.
80. Machado J de B, Plínio Filho VM, Petersen GO, Chatkin JM. Quantitative effects of tobacco smoking exposure on the maternal-fetal circulation. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 31;11:24, 2011.
81. Malafatti L, Martins I. Aspectos analíticos da determinação de cotinina em matrizes biológicas. *Revista Brasileira de Toxicologia*. 22(1-2):9-20, 2009.
82. Malcon MC, Menezes AB, Chatkin M. Prevalence and risk factors for smoking among adolescents. *Revista de Saúde Pública*. 37(1):1-7, 2003.
83. Man CN, Fathelrahman AI, Harn GL, Lajis R, Samin AS, Omar M, Awang R, Bayanuddin NA. Correlation between urinary nicotine, cotinine and self-reported smoking status among educated young adults. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 28(1):92-6, 2009.
84. Mateos-Vílchez PM, Aranda-Regules JM, Díaz-Alonso G, Mesa-Cruz P, Gil-Barcenilla B, Ramos-Monserrat M, Moreno-Peral P, Castro-Barea J, Luna Del Castillo Jde D. [Smoking prevalence and associated factors during pregnancy in Andalucía 2007-2012]. *Revista Española de Salud Pública*, 88(3):369-81, 2014.
85. Matsumoto M, Inaba Y, Yamaguchi I, Endo O, Hammond D, Uchiyama S, Suzuki G. Smoking topography and biomarkers of exposure among Japanese smokers: associations with cigarette emissions obtained using machine smoking protocols. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 18(2):95-103, 2013.
86. McLeish AC, Zvolensky MJ. Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. *Journal of Asthma*, 47(4):345-61, 2010.
87. \_\_\_\_\_, Farris SG, Johnson AL, Bernstein JA, Zvolensky MJ. Evaluation of smokers with and without asthma in terms of smoking cessation outcome, nicotine



- withdrawal symptoms, and craving: Findings from a self-guided quit attempt. *Addictive Behaviors*. 63:149-54, 2016.
88. Molina AJ, Fernández D, Delgado M, Martín V. Sensitivity and specificity of a self-administered questionnaire of tobacco use; including the Fagerström test. *International Journal of Nursing Studies*. 47(2):181-9, 2010.
  89. 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 Organization*. 85(7):527-34, 2007.
  90. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, D'Agostino R Jr, Castro M, Curran-Everett D, Fitzpatrick AM, Gaston B, Jarjour NN, Sorkness R, Calhoun WJ, Chung KF, Comhair SA, Dweik RA, Israel E, Peters SP, Busse WW, Erzurum SC, Bleecker ER. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 15;181(4):315-23, 2010.
  91. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Schubert CR. A questionnaire for assessing environmental tobacco smoke exposure. *Environmental Research*. 97(1):76-82, 2005.
  92. Petersen GO, Leite CE, Chatkin JM, Thiesen FV. Cotinine as a biomarker of tobacco exposure: development of a HPLC method and comparison of matrices. *Journal of Separation Science*. 33(4-5):516-21, 2010.
  93. Pietinalho A, Pelkonen A, Ryttilä P. Linkage between smoking and asthma. *Allergy*, 64: 1722-27, 2009.
  94. Polosa R, Knoke JD, Russo C, Piccillo G, Caponnetto P, Sarv`a M, Proietti L, Al-Delaimy WK. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121:1428-34, 2008.
  95. \_\_\_\_\_, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *European Respiratory Journal*. 41(3):716-26, 2013.
  96. Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz AA. Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 33(1):15-9, 2007.
  97. Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. *Gender Medicine*. 4(B):133-46, 2007.
  98. Precht DH, Keiding L, Madsen M. Smoking patterns among adolescents with asthma attending upper secondary schools: a community-based study. *Pediatrics*. 111(5 Pt 1):562-8, 2003.
  99. Rhodes L, Moorman JE, Redd SC. Sex differences in asthma prevalence and other disease characteristics in eight states. *Journal of Asthma*. 42(9):777-82, 2005.
  100. Riboli E, Preston-Martin S, Saracci R, Haley NJ, Trichopoulos D, Becher H, Burch JD, Fontham ET, Gao YT, Jindal SK, et al. Exposure of nonsmoking women to environmental tobacco smoke: a 10-country collaborative study. *Cancer Causes Control*. 1(3):243-52, 1990.
  101. SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. *Jornal Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia*. 38(1):S1-S46, 2012.
  102. SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para cessação do tabagismo – 2008. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 34(10): 845-80, 2008.
  103. Schvartsman C, Farhat SC, Schvartsman S, Saldiva PH. Parental smoking patterns and their association with wheezing in children. *Clinics*. 68(7):934-9, 2013.
  104. Secker-Walker RH, Vacek PM, Flynn BS, Mead PB. Exhaled carbon monoxide and urinary cotinine as measures of smoking in pregnancy. *Addictive Behaviors*. 22(5):671-84, 1997.

105. Siegmund B, Leyden DE, Zikulnig E, Leitner E, Murkovic M, et al. The contribution of dietary nicotine and dietary cotinine to salivary cotinine levels as a nicotine biomarker. *Food chemistry*. 74:259-65, 2001.
106. Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest*. 123(5):1472-9, 2003.
107. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *European Respiratory Journal*. 15(3):470-7, 2000.
108. Slattery ML, Hunt SC, French TK, Ford MH, Williams RR. Validity of cigarette smoking habits in three epidemiologic studies in Utah. *Preventive Medicine*. 18(1):11-9, 1989.
109. Stapleton M, Howard-Thompson A, George C, Hoover RM, Self TH. Smoking and asthma. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 24(3):313-22, 2011.
110. Stelmach R, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Athanazio RA, Rached SZ, Prado GF, Cukier A. Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patients telling us the truth? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 41(2):124-32, 2015.
111. Taioli E. Gene-environment interaction in tobacco-related cancers. *Carcinogenesis*, 29(8):1467-74, 2008.
112. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *European Respiratory Journal*. 24(5):822-33, 2004.
113. Tranfo G, Pigini D, Paci E, Marini F, Bonanni RC. Association of exposure to benzene and smoking with oxidative damage to nucleic acids by means of biological monitoring of general population volunteers. *Environmental Science and Pollution Research (International)*. 2016.
114. Tuomi T, Johnsson T, Reijula K. Analysis of nicotine, 3-hydroxycotinine, cotinine, and caffeine in urine of passive smokers by HPLC-tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry*. 45(12):2164-72, 1999.
115. Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M. Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacological Reports*, 57(2):143-53, 2005.
116. Vasconcelos GM, Struchiner CJ, Suarez-Kurtz G. CYP2A6 genetic polymorphisms and correlation with smoking status in Brazilians. *Pharmacogenomics Journal*. 5(1):42-8, 2005.
117. Watts RR, Langone JJ, Knight GJ, Lewtas J. Watts RR, Langone JJ, Knight GJ, Lewtas J. Cotinine analytical workshop report: consideration of analytical methods for determining cotinine in human body fluids as a measure of passive exposure to tobacco smoke. *Environmental Health Perspectives*. 84:173-82, 1990.
118. WHO. World Health Organization. *Gender, Health and Tobacco*. Geneva, Switzerland, 2003.
119. \_\_\_\_\_. World Health Organization. *The WHO Framework Convention on Tobacco Control: an overview*. Geneva, Switzerland, 2015a.
120. \_\_\_\_\_. World Health Organization. *Tobacco* [Internet]. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>>. Acesso em: 20 de setembro de 2016. Geneva, Switzerland, 2016.
121. \_\_\_\_\_. World Health Organization. *WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking*. Geneva, Switzerland, 2015b.

122. \_\_\_\_\_. World Health Organization. *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2013: Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsors*. Geneva, Switzerland, 2013.
123. \_\_\_\_\_. World Health Organization. *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2015: raising taxes on tobacco*. Geneva, Switzerland, 2015c.
124. \_\_\_\_\_. World Health Organization. *WHO strategy for prevention and control of chronic respiratory diseases*. Geneva, Switzerland, 2002.
125. Willers S, Axmon A, Feyerabend C, Nielsen J, Skarping G, Skerfving S. Assessment of environmental tobacco smoke exposure in children with asthmatic symptoms by questionnaire and cotinine concentrations in plasma, saliva, and urine. *Journal of Clinical Epidemiology*. 53(7):715-21, 2000.
126. Wilson SE, Kahn RS, Khoury J, Lanphear BP. Racial differences in exposure to environmental tobacco smoke among children. *Environmental Health Perspective*, 113(3):362-7, 2005.
127. Zbikowski SM, Klesges RC, Robinson LA, Alfano CM. Risk factors for smoking among adolescents with asthma. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 30:279-87, 2002.
128. Zielińska-Danch W, Wardas W, Sobczak A, Szoltysek-Bołdys I. Estimation of urinary cotinine cut-off points distinguishing non-smokers, passive and active smokers. *Biomarkers*. 12(5):484-96, 2007.

## XIV. ANEXOS

### ANEXO 1. Ficha padronizada para auditoria de prontuários dos pacientes do ProAR

A = ASMA CONFIRMADA  
S = SUSPEITA DE ASMA

A Pv = ASMA PROVÁVEL  
N = NÃO É ASMA

NOME:

Admissão no ProAr:     /     /                      D. nascimento:     /     /                      Idade:  
Início dos sintomas:

Sintomas referidos:

( ) TOSSE                      ( ) CHIADO                      ( ) APERTO NO PEITO                      ( ) DISPNEIA/ FALTA DE AR  
( ) CARÁTER EPISÓDICO                      ( ) MELHORA COM USO DE BRONCODILATADOR

IgE TOTAL (     /     /     ):                      TESTES ALÉRGICOS (     /     /     )     resultado (     )

Outras Patologias:

( ) HAS controlada                      ( ) HAS não controlada                      ( ) DRGE                      ( ) DM                      ( ) RINITE  
( ) obesidade                      ( ) outras \_\_\_\_\_

Espirometria (data):                      /     /

VEF1 inicial:                                      VEF1 (pós beta 2)

( ) aumento de VEF1 > 12% e 200 ml  
( ) sem aumento significativo do VEF1  
( ) aumento da VCF > 350 ml

data	VEF1 inicial	VEF1 final	Aumento %	Aumento ML

Rx de tórax (data):     /     /

( ) normal  
( ) alterações inespecíficas \_\_\_\_\_

( ) compatível com outras patologias \_\_\_\_\_

Tomografia de tórax:     /     /                                      ( ) DPOC provável

Tabagista:

( ) não  
( ) sim  
( ) ex-fumante                      nº de cigarros/ dia:                      nº anos:                      anos/ maço:

## ANEXO 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** **“Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave”** **(para pessoas com asma) - Versão IV. De 06.11.12.**

Você está sendo convidado (a) para participar do estudo “**Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave**” cujo objetivo é estudar a asma grave e identificar os fatores pessoais e do ambiente que podem contribuir para esta forma da doença. Iremos investigar ainda possíveis sinais indicadores da asma grave, que possam servir como guias para o seu diagnóstico e tratamento. Por meio deste estudo poderemos obter resultados que contribuam para a prevenção e o controle da asma grave. A sua participação é voluntária e antes de decidir se irá ou não participar é importante que você entenda por que a pesquisa está sendo realizada e o que ela envolve. Por favor, dedique algum tempo para ler cuidadosamente as informações seguintes. Nos pergunte se houver qualquer coisa que não está clara ou se você precisar de mais informações. Utilize o tempo que for necessário para decidir se deseja participar do estudo. Se você decidir participar e depois se arrepender, não há nenhum problema.

#### **Procedimentos do Estudo:**

Você está sendo convidado pela equipe de pesquisadores do Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Gostaríamos de obter informações referentes à sua saúde prévia e atual. Você responderá a questionários para avaliação de saúde mental, controle da asma, qualidade de vida, padrão nutricional, exposição à fumaça do cigarro, sintomas de problemas no nariz e seios da face, depressão, sintomas de doença do refluxo gastro-esofágico e sonolência. Você realizará espirometria (exame do sopro), teste alérgico (pressão com estilete plástico sobre a pele) e exame da sua urina para obtermos informações a respeito do seu contato com fumaça de cigarro. Além disto, gostaríamos de fazer uma consulta médica, consulta com um dentista (para avaliação bucal e dentária) e avaliação laboratorial (exames de sangue, urina e fezes). Serão colhidos cerca de 60 ml de sangue (mais ou menos uma xícara das de cafézinho) para a realização de vários exames para avaliar a sua saúde e investigar alterações que possam orientar a prevenção e o tratamento da asma. A critério médico, poderá ser solicitada uma radiografia do tórax, uma citologia nasal ou uma tomografia computadorizada do tórax, para avaliar melhor os seus pulmões, e um eletrocardiograma para avaliar o seu coração. Do sangue colhido, uma parte será usada para estudos de genes que impliquem em risco para asma grave. Examinaremos a frequência de variações dos genes para tentar identificar características genéticas que predisponham à asma grave. Os genes investigados incluirão os que relacionam-se com inflamação e alergia (genes HLADTB1, IL-4R, IL-13, IL-33 e CD14), ou fragilidade epitelial (da pele e das mucosas) (ADRB2), potencialmente importantes para a asma. Outros genes importantes podem ser analisados para alcançarmos o objetivo do trabalho. Buscaremos adicionalmente a identificação de variações genéticas que nos informem sobre os seus antepassados para estudar se existe uma tendência relacionada com sua origem étnica (racial) predominante. As amostras de sangue para os estudos genéticos serão enviadas para a Universidade Johns Hopkins, nos Estados Unidos da América, onde serão avaliadas pela equipe da Professora Kathleen Barnes, uma das maiores autoridades mundiais em genética da asma, que tem colaborado conosco na investigação de fatores de risco para asma há 7 anos. Você pode decidir se deseja ou não ser informado sobre os resultados dos seus exames, inclusive dos estudos genéticos. A coleta de sangue pode ser repetida uma segunda vez, se houver algum problema com os resultados dos seus exames que necessite de esclarecimento. Outra pequena parte do sangue colhido será centrifugado para separar o soro, que vai ser guardado em um freezer de ultra baixa temperatura (-70°C) por muitos anos. Assim, poderemos fazer novos exames futuramente de acordo com a necessidade para esclarecimentos adicionais. Os pesquisadores assumem o compromisso de lhe repassar todas as informações sobre a sua avaliação e solicitar o seu consentimento para novos exames não previstos, no futuro, se esta for a sua opção. O prontuário médico contendo as suas informações será mantido no ProAR, em arquivo confidencial, ao qual não será permitido acesso de terceiros. Todos os seus exames encaminhados para fora do ProAR serão identificados por um código específico para impedir a sua identificação por outras pessoas. Poderá ser realizada também uma avaliação da inflamação dos seus brônquios e pulmões, por meio de escarro colhido após uma nebulização com soro hipertônico (água e sal) e lavagem do nariz com soro comum. Poderá ser necessária uma visita para avaliação do ar do ambiente em que você mora, obtido por meio de equipamento que irá coletar amostras do ar em sua casa.

#### **Segurança dos procedimentos e eventual desconforto:**

A experiência prévia indica que os exames aos quais você será submetido são seguros. Durante a realização do teste alérgico cutâneo você poderá apresentar coceira no braço. Muito raramente a reação pode se espalhar pelo corpo. Na realização da espirometria (exame do sopro) você poderá ter um desconforto no peito e tosse. Durante a coleta de sangue você poderá sentir dor no local. Algumas pessoas, ao sentir dor ou ver o sangue podem desmaiar. Mais raramente pode ocorrer uma inflamação no local em que houve a penetração da

agulha. Durante a nebulização para indução de escarro você poderá tossir, ter chiado e falta de ar. Durante a lavagem nasal com soro você pode engasgar e tossir. Todos os sintomas descritos são transitórios e você estará sendo acompanhado pela equipe de médicos e pesquisadores durante todos os momentos. A aplicação de questionários pode ser demorada e cansativa. Alguma pergunta pode ser difícil de responder ou lhe deixar encabulado(a). Você pode se recusar a responder a qualquer uma delas.

**Voluntariedade e Proteção Individual:**

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se quiser participar, deverá assinar este formulário e manter uma cópia com você. Se você mudar de idéia durante a pesquisa, poderá sair a qualquer momento. Sua decisão não comprometerá, em hipótese alguma, o cuidado e atenção que você recebe da equipe de saúde da UFBA. As suas despesas de transporte e alimentação relacionadas à participação neste projeto serão reembolsadas. Será assegurada a todos os participantes deste projeto de pesquisa a assistência e o acompanhamento aos problemas de saúde relacionados à asma, bem como a quaisquer problemas decorrentes dos procedimentos realizados no estudo, nas unidades do Sistema Único de Saúde que participam do projeto (Centro de Saúde Carlos Gomes, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos e Hospital Especializado Octávio Mangabeira). Ademais, está prevista indenização por parte da instituição responsável pelo desenvolvimento do projeto (Universidade Federal da Bahia) no caso de qualquer dano decorrente dos procedimentos da pesquisa.

**Confidencialidade e Controle:**

Sua participação neste estudo será estritamente confidencial. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação. Se você, a qualquer momento, tiver mais alguma dúvida relacionada ao estudo, favor contatar o **Dr. Álvaro A. Cruz, Tel.: 3013-8462**. Este projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana (CEP) da MCO-UFBA, coordenado pelo Professor Eduardo Martins Netto e situado na Maternidade Climério de Oliveira – Rua do Limoeiro, 137 Nazaré, Salvador – BA. Cabe ao CEP acompanhar a realização do estudo por meio de relatórios periódicos e eventuais visitas no sentido de zelar pelo cumprimento das leis brasileiras que regulamentam a realização de pesquisa em seres humanos. Se você tiver alguma dúvida ou queixa pode dirigir-se ao CEP pessoalmente ou fazer contato pelo telefone: **71 3283-9275**.

**Consentimento:**

Antes de assinar este documento, eu fui suficientemente informado (a) sobre o projeto de pesquisa: os objetivos, os perigos, o armazenamento de material para análises futuras e os benefícios que podem ocorrer quando eu estiver participando da pesquisa. Eu sei que posso desistir de participar a qualquer momento. Aceito participar voluntariamente da pesquisa.

Data	Assinatura do Paciente ou Representante Legal	Nome do Paciente
Data	Assinatura da Testemunha	Nome da Testemunha
Data	Assinatura do Investigador	Nome do Investigador

**ANEXO 3. Ficha clínica para avaliação médica**

**Ficha de Avaliação Clínica**

**1. Identificação e dados sociodemográficos.**

<b>Nome:</b>	Data da consulta __/__/__
Data de admissão no ProAR __/__/__	Nascimento __/__/__
Idade ____ anos	Gênero: ( 0 ) F ( 1 ) M
Renda familiar R\$: (99999.99)Não Respondeu	Profissão:

**1.1 Estado Civil:**

( 0 )Solteiro(a) ( 1 )Casado(a) ( 2 )União estável ( 3 )Divorciado/separado ( 4)Viúvo(a)

**1.2 Endereço do paciente:**

Ponto de Referência:

Telefone fixo:

Telefone celular:

Apelido:

Possui familiares cadastrados no Proar: ( 0 )não	( 1 )sim
Nome do familiar:	( 9 )NA

**1.3 Cor ou raça referida.**

( 0 )Branca	( 1 )Preta	( 2 )Parda
( 3 )Indígena	( 4 )Amarela	

**1.4 Escolaridade:**

até que série estudou? \_\_\_\_\_ (série do primário; ginásio; ensino médio)

(0) Analfabeto

(1) primário incompleto

(2) primário completo (1ª série a 4ª série)

(3) ginásio incompleto

(4) ginásio completo (5ª série a 8ª série)

(5) 2º grau incompleto

(6) 2º grau completo ( 1º ao 3º ano)

(7) superior incompleto

(8) superior completo ou mais

## 2. Critérios de inclusão e exclusão no estudo.

### 2.1 Critérios de inclusão:

1. Diagnóstico de asma      2. Maior que 18 anos      3. Residente em Salvador ou Lauro de Freitas
4. Em acompanhamento no ProAR há pelo menos 6 meses      5. Concordar em assinar o consentimento

Paciente preenche todos os critérios de inclusão?      ( 0 ) não      ( 1 ) sim

### 2.2 Critérios de exclusão:

**Paciente excluído**      ( 0 ) não      ( 1 ) sim, marcar sim no critério correspondente

1. Mulheres grávidas      ( 0 ) não      ( 1 ) sim
2. AVC, ICC, miopatia, doença pulmonar (além da asma) ou outras doenças que causam dispneia      ( 0 ) não      ( 1 ) sim
3. Alergia a medicações disponibilizadas para asma grave      ( 0 ) não ( 1 ) sim
4. Neoplasia avançada      ( 0 ) não      ( 1 ) sim

**Assinatura** \_\_\_\_\_

### 3. Histórico clínico

- Sibilos      ( 0 ) não      ( 1 ) sim
- Dispneia      ( 0 ) não      ( 1 ) sim
- Tosse      ( 0 ) não      ( 1 ) sim
- Aperto no peito      ( 0 ) não      ( 1 ) sim
- Melhora com broncodilatador      ( 0 ) não      ( 1 ) sim
- Histórico de sintomas compatíveis com asma:      ( 0 ) não      ( 1 ) sim
- Exame físico atual compatível com asma:      ( 0 ) não      ( 1 ) sim
- Lesões sugestivas de candidíase oral:      ( 0 ) não      ( 1 ) sim

### 4. Antropometria/ dados vitais:

**Dados coletados no dia da assinatura do TC**

**Data da coleta dos dados** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Procedimento	Valores	Rubrica do observador
PA sistólica		
PA diastólica		
Frequencia Cardíaca		



Frequencia Respiratória		
Saturação de O <sub>2</sub> (555.55-não mensurado)		
Altura		
Circunferência quadril		

**Dados coletados no dia da consulta Data da coleta dos dados** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Peso		
IMC		
Circunferência abdominal		
Circunferência pescoço		
<b>PFIO (Pico de fluxo inspiratório oral)</b>		
<b>PFIN (Pico de fluxo inspiratório nasal)</b>		
<b>Bioimpedância:</b> (0)abaixo (1)saudável (2)acima (3)obeso		

### 5. Raio X do torax:

solicitado no dia da assinatura do TCLE: ( 0 ) não ( 1 ) sim  
normal ou quase normal ( 0 ) não ( 1 ) sim ( 2 ) aguardando resultado  
data de realização do exame: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### 5.1 Tomografia de tórax compatível com asma

( 0 ) não ( 1 ) sim ( 2 ) não fez ( 3 ) aguardando resultado  
Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Outros exames: ( 0 ) não ( 1 ) sim

Se sim,especificar:

**6. Idade de início dos sintomas da asma:** \_\_\_\_\_ ( 99) não sabe

#### 6.1 Avaliação do controle da asma nas quatro últimas semanas:

<b>Características</b>	<b>Controlado (todos) ( )</b>	<b>Parcialmente Controlado ( )</b>	<b>Não controlado ( )</b>
<b>Sintomas diários</b>	Nenhum ou ≤ duas vezes/semana	> duas vezes/semana	
<b>Limitações das atividades</b>	Nenhuma	Qualquer	

<b>Despertar/Sintomas noturnos</b>	Nenhum	Qualquer	
<b>Necessidade de tratamento de resgate/alívio</b>	Nenhuma ou $\leq$ duas vezes/semana	> duas vezes/semana	
<b>Função pulmonar (PFE ou VEF1)</b>	Normal	<80% do predito, ou melhor valor	3 ou mais características da

**6.2 Número de ciclos de corticoide oral para asma no último ano:** \_\_\_\_ ( 99) não sabe

**6.3 Número de internações em hospital por asma no último ano:** \_\_\_\_ ( 99) não sabe

**6.4 Número de atendimentos em emergência por asma no último ano:** \_\_\_\_ ( 99) não sabe

**6.5 Internações em UTI alguma vez na vida?** ( 0 ) não ( 1 ) sim ( 9 ) não sabe

Se sim, alguma no último ano? ( 0 ) não ( 1 ) sim ( 9 ) NA , *se não ou não sabe em 6.5*

**6.6 Paciente relata exposição ambiental frequente que dificulta o controle da asma?**

( 0 ) não ( 1 ) sim Qual? \_\_\_\_\_ ( 9 ) NA

**6.7 Fogão de lenha:**

( 0 ) não ( 1 ) atual ( 2 ) pregresso Durante quantos anos? \_\_\_\_\_ (99) NA

**6.8 Exposição ocupacional?** ( 0 ) não ( 1 ) sim ( 2 ) pregresso Se Sim OU Progresso, especifique.

Qual \_\_\_\_\_ quanto anos? \_\_\_\_\_ (99) NA

Qual \_\_\_\_\_ quanto anos? \_\_\_\_\_ (99) NA

**6.9 Fumo ativo:**

( 0 ) não, NA nos próximos 3 itens e pule para 6.10

( 1 ) atual ( 2 ) pregresso

n° cigarros por dia \_\_\_\_\_ (999) NA

n° de anos de tabagismo \_\_\_\_\_ (999) NA anos/maço: \_\_\_\_\_ (999.99) NA

**6.10 Fumo passivo:**

( 0 ) não ( 1 ) sim

**7. Medicação em uso regular para asma nos últimos 3 meses**

- |                  |       |          |         |
|------------------|-------|----------|---------|
| 1. Budesonida    | _____ | mcg/dia  | ( 9 )NA |
| 2. Beclometasona | _____ | mcg/dia  | ( 9 )NA |
| 3. Fluticasona   | _____ | mcg/dia  | ( 9 )NA |
| 4. Formoterol    | _____ | mcg/dia  | ( 9 )NA |
| 5. Salmeterol    | _____ | mcg/dia  | ( 9 )NA |
| 6. Mometasona    | _____ | mcg/ dia | ( 9 )NA |
| 7. Ciclesonida   | _____ | mcg/ dia | ( 9 )NA |

**8. Adesão ao tratamento da asma no último mês (> 70% das doses utilizadas nas últimas semanas)**

Adesão ao tratamento estimada durante a consulta	( 0 )não	( 1 )sim
Adesão de acordo com registro da farmácia	( 0 )não	( 1 )sim

**9. Diagnóstico de rinite ( 0 )não, NA em 9.1, 9.2 e 9.3e pule para 10 ( 1 )sim****9.1 Gravidade da rinite de acordo com os critérios da iniciativa ARIA ( 9 )NA**

A rinite atrapalha o sono, impacta nas atividades diárias, do lazer, no esporte, na escola ou no trabalho?

( 0 ) Não (Rinite leve)

( 1 ) Sim (Moderada\grave)

A rinite incomoda < 4 x semana ou < 4 semanas?

( 0 )Não (Rinite persistente)

( 1 )Sim (Rinite intermitente)

**9.2 Medicação em uso regular para rinite nos últimos 3 meses**

- |                  |       |          |         |
|------------------|-------|----------|---------|
| 1. Budesonida    | _____ | mcg/ dia | ( 9 )NA |
| 2. Beclometasona | _____ | mcg/ dia | ( 9 )NA |
| 3. Fluticasona   | _____ | mcg/ dia | ( 9 )NA |
| 4. Mometasona    | _____ | mcg/ dia | ( 9 )NA |
| 5. Ciclesonida   | _____ | mcg/ dia | ( 9 )NA |

<b>9.3 Adesão ao tratamento da rinite no último mês (&gt;70% das doses utilizadas nas últimas semanas) Adesão estimada durante a consulta</b>	( 0 ) não	( 1 ) sim	( 9 ) NA
---	-----------	-----------	----------

## 10. Refluxo gastroesofágico

Paciente tem sintomas sugestivos de refluxo gastroesofágico? ( 0 ) não, *NA no próximo item, em 10.1, 10.2 e pule para 11*) ( 1 ) sim

Os sintomas de refluxo gastroesofágico são importantes atualmente? ( 0 ) não ( 1 ) sim ( 9 ) NA

### 10.1 Medicação em uso regular para RGE nos últimos 3 meses

- |                |       |               |          |
|----------------|-------|---------------|----------|
| 1. Omeprazol   | _____ | mg/dia        | ( 9 ) NA |
| 2. Ranitidina  | _____ | mg/dia        | ( 9 ) NA |
| 3. Bromoprida  | _____ | mg/dia        | ( 9 ) NA |
| 4. Pantoprazol | _____ | mg/ dia       | ( 9 ) NA |
| 5. Outros      | 1     | _____ mg/ dia | ( 9 ) NA |
| 6. Outros      | 2     | _____ mg/ dia | ( 9 ) NA |

### 10.2 Adesão ao tratamento da RGE no último mês (> 70% das doses utilizadas nas últimas semanas)

Adesão estimada durante a consulta	( 0 ) não	( 1 ) sim	( 9 ) NA
------------------------------------	-----------	-----------	----------

## 11. Comorbidades:

- |                        |           |           |                      |
|------------------------|-----------|-----------|----------------------|
| 1. Osteoporose         | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |                      |
| 2. HAS                 | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |                      |
| 3. DM                  | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |                      |
| 4. Dislipidemia        | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |                      |
| 5. AIDS                | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |                      |
| 6. Hipotireoidismo     | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |                      |
| 7. Hipertireoidismo    | ( 0 ) não | ( 1 ) sim |                      |
| 8. Doença psiquiátrica | ( 0 ) não | ( 1 ) sim | Qual: _____ NA ( 9 ) |
| 9. Doença autoimune    | ( 0 ) não | ( 1 ) sim | Qual: _____ NA ( 9 ) |
| 10. Outros:            |           |           | _____ NA ( 9 )       |

## 12. Medicações em uso diário nos últimos 3 meses (exceto medicações para asma, RGE e rinite):

**NA(9)**

**13. História de doença prévia.**

Pneumonia ( 0 )não ( 1 )sim ( 9 )Não lembra  
 Tuberculose ( 0 )não ( 1 )sim ( 9 )Não lembra

**14. Histórico de infância**

Parto normal ( 0 )não ( 1 )sim ( 9 )não sabe  
 Aleitamento materno ( 0 )não ( 1 )sim ( 9 )não sabe  
 Número de irmãos \_\_\_\_\_ ( 99 )não sabe  
 Morou em zona rural ( 0 )não ( 1 )sim ( 9 )não sabe  
 Qual: \_\_\_\_\_ ( 9 )NA Até qual idade: \_\_\_\_\_  
 (99)NA

**15. História familiar**

Asma diagnosticada no pai ( 0 )não ( 1 )sim ( 9 )não sabe  
 Asma diagnosticada na mãe ( 0 )não ( 1 )sim ( 9 )não sabe

**OBSERVAÇÕES:** ( 0 )não ( 1 )sim

**ANEXO 4.** Questionário adaptado do Ministério da Saúde – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis (VIGITEL, 2010) e Questionário do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE)

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Iniciais e registro do

paciente: \_\_\_\_\_

### QUESTIONÁRIO DE FUMO

#### 1. EXPOSIÇÃO DE FUMO ATIVO

**Q60. O(a) sr(a) fuma?**

( 0 ) não – (pule para Q63 e marque "Não se aplica" em Q61 e Q62 )

( 1 ) sim, diariamente

( 2 ) sim, ocasionalmente (menos que diariamente)

Q61 e Q62: Apenas para fumantes (resposta "1" ou "2" na questão Q60)

**Q61. Quantos cigarros o(a) sr(a) fuma por dia?** \_\_\_\_\_ cigarros (99) Não se aplica (Não fuma)

( 0 ) 1-4 ( 1 ) 5-9 ( 2 ) 10-14 ( 3 ) 15-19 ( 4 ) 20-29 ( 5 ) 30-39 ( 6 ) 40 ou + ( 9 ) Não se aplica (Não fuma)

**Q62. O(a) senhor(a) já tentou parar de fumar?**

( 0 ) sim ( 1 ) não ( 9 ) Não se aplica (Não fuma)

#### 1.2 FUMO NO PASSADO

**Q63. O(a) sr(a) já fumou?**

( 0 ) Não (pule para "Exposição domiciliar" e marque " Não se aplica" nos próximos 6 itens) ( 1 ) Sim

( 9 ) Não se aplica (Ainda fuma)

**Q64. Que idade o(a) sr(a) tinha quando começou a fumar regularmente?** \_\_\_\_\_ anos

( 0 ) Não lembra ( 99 ) Não se aplica (Nunca fumou)

**Q65 e Q66: Apenas para ex-fumantes (Resposta "1" na questão Q63)**

**Q65. Que idade o(a) sr(a) tinha quando parou de fumar?** \_\_\_\_\_ anos

(0) Não lembra (98) Não se aplica (Ainda fuma) (99) Não se aplica (Nunca fumou)

**Q66. Quantos cigarros o (a) sr(a) fumava por dia?** \_\_\_\_\_ cigarros ( 99 ) Não se aplica (Nunca fumou ou Ainda fuma)

( 0 ) 1-4 ( 1 ) 5-9 ( 2 ) 10-14 ( 3 ) 15-19 ( 4 ) 20-29 ( 5 ) 30-39 ( 6 ) 40 ou + ( 7 ) Não lembra

(8) Não se aplica (Ainda fumou) (9) Não se aplica (Nunca fumou)

#### 1.3 NÚMERO DE ANOS DE TABAGISMO

Atual \_\_\_\_\_ anos (99) Não se aplica (Não fuma)

Passado \_\_\_\_\_ anos (99) Não se aplica (Nunca fumou ou Ainda fuma)

Anos/maço \_\_\_\_\_ anos

(888) Não é possível calcular (Não lembra em Q64 ou Q65 ou Q66)

( 999) Não se aplica (Nunca fumou)

## 2. EXPOSIÇÃO PASSIVA:

### 2.1 EXPOSIÇÃO DOMICILIAR(mede exposição sim/não; intensidade exposição; duração da exposição)

1. Quantas pessoas fumam dentro de sua residência? (Apenas moradores)  
(0) Zero (1) Uma (2) Duas ou + (9) Não sabe/Não respondeu
2. É permitido fumar em todos os lugares dentro de seu domicílio? (Moradores e visitantes)  
(0) Não (1) Sim (9) Não sabe/Não respondeu
3. Qual a frequência com que alguém fuma dentro de seu domicílio?  
(0) Diária (1) Semanal (2) Mensal (3) < que mensal (4) Nunca (9) Não sabe/Não respondeu  
respondeu  
Obs.: Se "(4) Nunca", pule para " **TRABALHO/ESCOLA**" e assinale " Zero" nos 4 próximos itens.
4. Durante a última semana, quantos cigarros você estima que foram fumados dentro de sua residência?  
EM DIAS DE SEMANA  
(0) Zero (1) até 10 (2) 10 a 20 (3) + de 20 (9) Não sabe/Não respondeu
5. Durante a última semana, quantos cigarros você estima que foram fumados dentro de sua residência?  
EM FINAIS DE SEMANA OU FERIADOS  
(0) Zero (1) até 10 (2) 10 a 20 (3) + de 20 (9) Não sabe/Não respondeu
6. Quanto tempo você estima que fica exposto à fumaça de tabaco em seu domicílio?  
(0) <1h/dia (1) de 1 a 4h/dia (2) > 4h/dia (3) Zero (9) Não sabe/Não respondeu
7. Nas últimas 24h, quanto tempo você esteve exposto à fumaça de tabaco?  
(0) <1h (1) de 1 a 4h (2) > 4h (3) Zero (9) Não sabe/Não respondeu

### 2.2 EXPOSIÇÃO NO TRABALHO / ESCOLA - APENAS SE TIVER ATIVIDADE EXTRA DOMICILIAR.

#### O indivíduo tem atividade extra domiciliar (trabalha ou estuda fora do lar)?

(0) Não (Pule para "OUTRAS EXPOSIÇÕES" e assinale "(8) Não se aplica" nos 4 próximos itens)

(1) Sim

1. Existem normas sobre fumar em ambientes fechados em seu local de trabalho?  
(0) Sim (1) Não há norma (8) Não se aplica (9) Não sabe/Não respondeu
2. Quantas pessoas fumam perto de você?  
(0) Zero (1) Uma (2) Duas ou + (8) Não se aplica (9) Não sabe/Não respondeu  
Obs.: Se "**(0) Zero**", então pule para "OUTRAS EXPOSIÇÕES" e assinale " (3)Zero " nos 2 próximos itens.
3. Quantas horas você estima estar exposto à fumaça de tabaco? Considere perto o suficiente para ficar com cheiro de fumaça no cabelo e/ou nas roupas  
(0) <1h/dia (1) 1 a 4h/dia (2) > 4h/dia (3) Zero (8) Não se aplica (9) Não sabe/Não respondeu

4. Nas últimas 24h, quanto tempo você esteve exposto à fumaça de tabaco?  
(0) <1h (1) 1 a 4h (2) > 4h (3)Zero (8) Não se aplica (9) Não sabe/Não respondeu

### 2.3 OUTRAS EXPOSIÇÕES

1. Durante a última semana, você esteve exposto à fumaça em algum tipo de transporte público?  
(0) Não (1) Sim, < de 1h/dia (2) de 1 a 4h/dia (3) > 4h/dia (8) Não se aplica (não usa transporte público)  
(9) Não sabe/Não respondeu  
Obs.: Se marcar "(8) Não se aplica", finalize e assinale "(0) Nunca" no item 2 e "(3)Zero" no item 3.
2. Com que frequência você está exposto à fumaça de tabaco além do seu domicílio e do trabalho/escola?  
(0) Nunca (1) < 1 vez/semana (2) >1 vez/semana (3) Sim, diário (9) Não sabe/Não respondeu
3. Nas últimas 24h, quanto tempo você esteve exposto à fumaça de tabaco?  
(0) <1h (1) 1 a 4h (2) > 4h (3)Zero (9) Não sabe/Não respondeu

Assinatura \_\_\_\_\_

Digitado por: \_\_\_\_\_



## ANEXO 5. Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER/RESOLUÇÃO N.º 099/2009**

**Registro CEP. 095/09.** (Este número, bem como o do Parecer acima devem ser citados nas correspondências referentes a este projeto).

**Título do Projeto.** “Fatores de Risco, biomarcadores e endofenótipos da asma grave.”

**Patrocínio/Financiamento.** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

**Pesquisador Responsável.** Professor, Doutor, **Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho**, Médico, Professor, Doutor com Pós-Doutorado na Universidade *Johns Hopkins* (EUA). Pesquisadores Principais e “Currícula Vitae” apensos, 04 (quatro), Médicos e Dentista, Professores, Doutores, e, mais, 32 (trinta e dois) colaboradores, entre os quais Pesquisadores Científicos de alta expressividade Nacional/Internacional.

**Instituição.** Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica da Bahia (ProAR), Unidade/Órgão do Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (ProAR/DMFAMEB/UFBA).

**Área do Conhecimento.** 4.00, Ciências da Saúde; 4.01, Medicina; Nível T, Grupo I.

**Objetivos. Geral** — caracterizar os endofenótipos da asma grave e identificar seus fatores de risco. **Específicos** — formalizar o Núcleo de Excelência em Asma, NEAB/UFBA em colaboração com a Universidade de Feira de Santana (UEFS); identificar potenciais biomarcadores dos endofenótipos da asma grave em adultos na Bahia; identificar fatores de risco ambientais para a asma grave, incluindo poluição do ar, exposição e agentes infecciosos, ambiente de trabalho, ambiente domiciliar e padrões de dieta e; identificar fatores de risco individuais.

**Resumo.** Após justificada a imperiosa necessidade do aporte financeiro para ampliação das instalações físicas e instrumentais, com a conseqüente e plena funcionalidade para o NEAB/UFBA — este descrito desde sua origem até sua situação atual — e, após propositura acadêmica junto ao NIH/EUA aprovada com encômios mas financeiramente não deferida por critérios de prioridade, está sendo feita a presente solicitação. Também encontram-se registradas as sólidas interrelações mantidas com entidades científicas e assistenciais, governamentais, públicas e particulares, além das alentadas e meritórias produtividades científicas dos seus principais componentes, ao par das respectivas credenciais de suas formações e exercícos docente-profissionais.



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/MCO/UFBA**  
**MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010**  
**IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010**

Augusto Vasco s/nº, Caixa - Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1.º andar  
Cep: 40.110-190 - Salvador-Bahia telefax: (71) 3282-8043 e-mail: cepmco@ufba.br Anonpage: www.cepceon.ufba.br

Estabelecidos os parâmetros e objetivos que nortearão a pesquisa propriamente dita, após consolidação dos meios e plenamente justificada sua procedência médico-assistencial garantida pelas formações dos respectivos executores e entidades envolvidas, passa-se à correta **Metodologia** processante para todas as modalidades apresentadas pela ASMA e suas co-morbididades mantenedoras e/ou desencadeantes vastas Referências Bibliográficas encerram a proposição de trabalho em todos seus aspectos considerados. Toda esta complexidade executória será gerenciada por duas estruturas de Direção e Apoio: o Conselho Científico e o Comitê Executivo, cujas finalidades, composições e normas de ação estão precedentemente normatizadas e expostas.

Serão estudados 500 (quinhentos) pacientes com **asma grave**, de ambos os sexos e idade igual ou superior a 18 (dezoito) anos, divididos em grupos segundo o grau de controle obtido após 01 (um) ano de acompanhamento, observados por 02 (dois) "experts". Igualmente outros 500 (quinhentos) com **asma leve ou intermitente**, também moradores em Salvador, serão acompanhados para valorização das informações clínicas, ambientais e biológicas. Finalmente, outros 500 (quinhentos) indivíduos sem história pregressa de asma e residência equivalente por vizinhança aos anteriores, serão igualmente estudados e acompanhados, inclusive geneticamente avaliados. Avaliação da Saúde Cral, Mental, das Vias Aéreas, Imunológica, Genética, Ambiental, Tabagismo e Nutrição, sob a objetividade Geral e Específica, constituem a **Amostra a ser estudada**, donde serão gerados o **Poder de Amostra** e o **Plano de Análise Estatística** cujos resultados, para melhoria da população específica, serão divulgados à sua constatação. Com base nos resultados parciais e finais esperados haverão impactos científicos, tecnológicos, sociais, ambientais e econômicos que exercerão influências e respostas individuais e comunitárias sobre a compreensão e o tratamento da patologia especificada. Outro resultado considerável será a formação de 20 (vinte) Mestres e 10 (dez) Doutores, com as respectivas publicações de suas Dissertações e Teses, apresentação de 50 (cinquenta) trabalhos ou comunicações em Congressos e 20 (vinte) publicações de Artigos em periódicos indexados. Cronograma exposto com duração prevista de 48 (quarenta e oito) meses, com demarcações de objetivos diversos e inúmeros a serem alcançados, desde a reorganização da Unidade até as várias etapas científicas e docentes. **Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido** sintético, inteligível à futura clientela e suficientemente esclarecedor encerra a longa, complexa e explícita proposição.

**Comentários.** Trabalho docente-assistencial que se traduz pela reestruturação e capacitação física, instrumental e docente de um Núcleo de Estudo e Pesquisa específico para a compreensão da terceira patologia que demanda a diuturna assistência médica geral e específica no Sistema Único de Saúde e, também, pela execução da pesquisa sobre os fatores individuais, sociais, ambientais e genéticos que presidem a sua ocorrência, evolução e persistência. A colaboração a ser prestada pela "Pesquisadora" da *Universidade Johns Hopkins* e por outros dois da "Universidade de São Paulo" e uma da *London School Hygiene and Tropical Medicine*, agregam e asseguram a






**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/MCO/UFBA**  
**MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010**  
**IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010**

Augusto Vianna, s/r, Casca - Hospital Universitário Professor Edgar Santos, 1.º andar  
 Cx. 40.130-160 - Salvador-Bahia - telef: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepemco.ufba.br

validação genética e a experiência clínica à presente Propositura, dando-lhe, inclusive, a característica de colaboração estrangeira, esta restrita apenas ao aspecto processual — revisão lâminas genéticas — reduzidíssima quando comparada ao todo, porém não menos valiosa, fundamentada e certamente referencial. **Protocolo aprovável.**

*APROVADO*

Salvador, 11 de Novembro de 2009

  
**Professor, Doutor Antônio dos Santos Barata,**  
**Coordenador - CEP/MCO/UFBA**

**Observações importantes.** Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas "Recomendações Adicionais" apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação,** (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA**  
**MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

IORG0003460. Assurance FWA00002471, expira em 13 de Fev/2019  
 IRB00004123, expira em 14 de Fev/2017

Rua do Limoeiro, nº 137 – Nazaré Cep: 40.005-150 – Salvador-Bahia  
 Telefax: (71) 3283-9210/9211 e-mail: cepmco@gmail.com

### PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 032/2014

Para análise e deliberação deste Institucional o Professor, Doutor **Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho**, Pesquisador Responsável pelo **Projeto de Pesquisa** intitulado **“Fatores de Risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave”** aprovado em 14 de Abril de 2010 através do Parecer/Resolução N° 099/2009, encaminhou, em 19 de Novembro de 2014, os **“Relatórios Parciais de Janeiro de 2013 a Outubro de 2014, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave (para pessoas com asma), versão IV, datado de 06 de Novembro de 2012 e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave (para pessoas sem asma), versão IV, datado de 06 de Novembro de 2012”**.

Inexistindo nas referidas proposições conflitos administrativo, processual e ético que contra-indiquem a conseqüente execução da pesquisa, fica a mesma **aprovada** por mais 1 ano por esta Instância.

Salvador, 19 de Novembro de 2014.

Professor, Doutor, Eduardo Martins Netto  
 Coordenador CEP/MCO/UFBA

**Observação importante.** Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução Aditiva e nas “Recomendações Adicionais” apensa, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

**ANEXO 6.** Resumos publicados em anais de congressos

Apresentado no X Congresso Brasileiro de Asma VI Congressos Brasileiros de DPOC e Tabagismo XVI Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia, Campos do Jordão – SP, 2015

**EXPOSIÇÃO À FUMAÇA DO CIGARRO ENTRE PACIENTES COM ASMA GRAVE, CONTROLES SADIOS E CONTROLES COM ASMA LEVE EM SALVADOR (RESULTADOS PRELIMINARES)**

Andréia Guedes Oliva Fernandes; Gabriela Pimentel Nunes Pinheiro; Lirane Lima; Carolina Souza-Machado; Álvaro Augusto Cruz Universidade Federal Da Bahia, Salvador, Ba, Brasil.

**Introdução:** São bem conhecidos os efeitos negativos da exposição ao tabagismo sobre a função pulmonar, o controle dos sintomas, a gravidade da doença, a resposta ao tratamento com corticosteroides, a utilização dos serviços de saúde e o impacto na qualidade de vida dos pacientes asmáticos. Entretanto, persistem lacunas importantes na quantificação do risco associado ao tabagismo e à exposição secundária à fumaça do cigarro entre asmáticos.

**Objetivo:** Descrever as características de exposição à fumaça do cigarro entre pacientes com asma grave acompanhados na Central de Referência do ProAR (Programa para o Controle da Asma na Bahia) e compará-los com controles com asma leve e sem asma.

**Métodos:** Estudo caso-controle. Entrevistas e aplicação de questionários padronizados para avaliar a exposição ao tabagismo.

**Resultados:** Foram avaliados 401 asmáticos graves, 106 indivíduos com asma leve e 432 sem asma até o final de 2014. No grupo dos asmáticos graves, 326 (81,3%) eram do sexo feminino, com média de  $53 \pm 13$  anos, 397 (99,0%) afirmaram não fumar no momento da entrevista, 281 (70,1%) informaram nunca ter fumado no passado e 241 (60,1%) relataram ausência de exposição à fumaça do cigarro nas últimas 24 horas. Dos indivíduos com asma leve, 89 (84,0%) eram do sexo feminino, com média de  $41 \pm 12$  anos, 100 (97,1%) negaram tabagismo atual, 87 (84,5%) informaram nunca ter fumado no passado e 78 (75,7%) negaram exposição secundária a fumaça do cigarro nas últimas 24 horas. Em relação aos indivíduos sem asma, 370 (85,6%) eram mulheres, com média de  $44 \pm 13$  anos, 400 (92,6%) afirmaram não fumar atualmente, 311 (72,0%) relataram nunca ter fumado no passado e 298 (69,0%) negaram exposição à fumaça do cigarro nas últimas 24 horas.

**Conclusão:** O tabagismo ativo e a exposição secundária à fumaça do cigarro ainda são observados entre pacientes com asma, embora em proporção menor à de voluntários sem asma. É importante estudar e intervir cuidadosamente sobre o tabagismo em pacientes com asma. Um dos aspectos relevantes é a avaliação à exposição ao cigarro por meio de métodos objetivos tais como a medida do monóxido de carbono no ar exalado ou da cotinina na urina, visto que alguns pacientes podem omitir os seus hábitos tabágicos.

**Palavras-chave:** Asma; tratamento; tabagismo.

Apresentado no XLIII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia, Curitiba – PR, 2016

### **Frequência de tabagismo atual entre pacientes com asma grave, asma leve/moderada e sem asma**

GP Pinheiro, AGO Fernandes, LL Lima, CS Cruz, C Souza-Machado, AA Cruz

**Objetivo:** Estimar a frequência de tabagismo atual entre pacientes com asma grave acompanhados em ambulatório de referência para o controle de asma grave em Salvador-Ba, em indivíduos com asma leve/moderada e sem asma.

**Métodos:** Estudo observacional no qual foi aplicado um questionário para identificação de frequências de tabagismo<sup>1</sup> em indivíduos com asma grave, asma leve/moderada e sem asma, oriundos da comunidade de Salvador e região metropolitana. Estes sujeitos eram participantes de um caso-controle conduzido em um centro de pesquisa em asma. Aplicou-se estatística descritiva.

**Resultados:** Entre 2013 e 2015 foram estudados 1450 pacientes, 544 com diagnóstico de asma grave, 452 com asma leve/moderada e 454 sem asma. A média de idade em anos foi de  $51,9 \pm 13,5$  em asmáticos graves,  $36,8 \pm 12,8$  em indivíduos com asma leve/moderada e  $44,1 \pm 12,6$  no grupo sem asma. O sexo feminino foi predominante em todos os grupos (81,6%; 77,7% e 86,1% em asmáticos graves, leves/moderados e sem asma, respectivamente). O tabagismo atual auto-relatado foi observado principalmente em indivíduos sem asma (7,9%), seguindo-se daqueles com asma leve/moderada (4,0%). Apenas 1,0% dos asmáticos graves autodeclararam-se fumantes atuais.

**Conclusão:** A frequência de fumantes atuais auto-relatada é compatível com os baixos índices encontrados em Salvador-BA<sup>1</sup>. Os asmáticos graves têm menor frequência de tabagismo que os indivíduos sem asma, o que pode refletir os benefícios da participação desta população em um programa que desenvolve estratégias educativas. Entretanto, é preciso investigar a omissão do hábito tabágico entre os asmáticos, especialmente na asma grave. Para tanto mensuramos a cotinina urinária (metabólito da nicotina) dos voluntários, o que nos permitirá uma estimativa objetiva desta possível desinformação.

#### **Referências**

1 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde (VIGITEL), 2014.

**Palavras-chave:** Asma. Tabagismo.

## **ANEXO 7.** Regras para publicação de artigos em periódico –Jornal Brasileiro de Pneumologia

### **Instruções Redatoriais**

#### **INSTRUÇÕES AOS AUTORES**

**O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713**, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após aprovação pelo Conselho Editorial serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento.

Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou não se enquadrem na política editorial da revista, serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial, não cabendo recurso. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal ([www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br), ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto numa versão em língua latina como também em inglês. Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, a partir de 2007, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Dentro desse contexto, o Jornal Brasileiro de Pneumologia adota a definição de ensaio clínico preconizada pela OMS, que pode ser assim resumida: "qualquer pesquisa que prospectivamente designe seres humanos para uma ou mais intervenções visando avaliar seus efeitos em desfechos relacionados à saúde. As intervenções incluem drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, radiológicos, dispositivos, terapias comportamentais, mudanças de processos de cuidados, cuidados preventivos, etc".

#### **CRITÉRIOS DE AUTORIA**

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou em pelo menos uma das seguintes fases: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como da interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva; e 3) aprovou a versão final.

A simples coleta e catalogação de dados não constituem critérios para autoria. Igualmente, não devem ser considerados autores, auxiliares técnicos que fazem a rotina, médicos que encaminham pacientes ou interpretam exames de rotina e chefes de serviços ou departamentos, não diretamente envolvidos na pesquisa. A essas pessoas poderá ser feito agradecimento especial.

Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Com exceção de trabalhos considerados de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho.

## **APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS**

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir do sistema de submissão ScholarOne: <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo>. As instruções e o processo de submissão estão descritos abaixo.

Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível aqui: [Declaração de Conflito de Interesse](#)"

Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

Instruções especiais se aplicam para a confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na homepage do jornal.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição. Clique aqui ([Lista de Abreviaturas e Siglas](#)). Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos se possível. Ao longo do texto igualmente evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome da fabricante, a cidade e o país, por exemplo:

"... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..."

No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo:

"... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ..."



## PREPARO DO MANUSCRITO

	Artigo Original	Artigo de Revisão / Atualização	Relato de Caso	Ensaio Pictórico	Comunicação Breve	Carta ao Editor	Correspondência	Imagens em Pneumologia
N.º máximo de autores	8	5	5	5	5	5	3	3
Resumo N.º máximo de palavras	250 com estrutura	250 sem estrutura	250 sem estrutura	250 sem estrutura	100 sem estrutura	-	-	-
N.º máximo de palavras	3.000	5.000	1.500	3.000	1.500	1000	500	200
N.º máximo de referências	40	60	20	30	20	5	3	3
N.º de tabelas e figuras	6	8	3	12	2	1	-	3

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver. Essa página deve ser enviada como um arquivo a parte, separado do manuscrito principal. (enviar como TITLE PAGE)

**Resumo:** Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

**Abstract:** Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

**Descritores e Keywords:** Deve ser fornecido de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho.

**Texto:**

**Artigos originais:** O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 6 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 40. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Nessa seção também deve haver descrição da análise estatística empregada, com as respectivas referências bibliográficas. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

**Revisões e Atualizações:** Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de grande interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

**Ensaio pictórico:** Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

**Relatos de Casos:** O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos apresentados exceder 3, o manuscrito será classificado como uma Série de Casos, e serão aplicadas as mesmas regras de um artigo original.

**Comunicações Breves:** O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

**Cartas ao Editor:** Devem contribuições originais contendo resultados preliminares, não ultrapassando 1000 palavras e com não mais do que 5 referências bibliográficas e 2 tabelas e/ou figuras.

**Correspondência:** Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

**Imagens em Pneumologia:** o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

**Tabelas e Figuras:** Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos JPEG acima de 300 dpi. Fotografias

de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>).

**Legendas:** Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

**Referências:** Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

## Exemplos:

### Artigos Originais

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J.* 1999;14(6):1204-13.

### Resumos

2. Singer M, Lefort J, Lapa e Silva JR, Vargaftig BB. Failure of granulocyte depletion to suppress mucin production in a murine model of allergy [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:A863.

### Capítulos de Livros

3. Queluz T, Andres G. Goodpastures syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of Immunology.* 1st ed. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

### Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb.* 1994;178:1-24.

### Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

## Artigos Publicados na Internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

## Homepages/Endereços Eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

## Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

---

## Toda correspondência para a revista deve ser encaminhada para:

Prof. Dr. Rogerio Souza  
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia  
SCS Quadra 01, Bloco K, Salas 203/204 - Ed. Denasa. CEP: 70.398-900 - Brasília – DF  
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030, 0xx61-3245-6218

## Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

[jpneumo@jornaldepneumologia.com.br](mailto:jpneumo@jornaldepneumologia.com.br) (Assistente Editorial Luana Campos)

**ANEXO 8.** Carta ao editor**ProAR**

Programa para o Controle da Asma na Bahia

Universidade Federal da Bahia

Núcleo de Excelência em Asma

Salvador, 08 de janeiro de 2017.

Prof. Dr. Rogério Souza  
Editor do Jornal Brasileiro de Pneumologia

Senhor Editor,

É com satisfação que lhe encaminhamos o manuscrito “Tabagismo ativo entre asmáticos. Avaliação por autorrelato e dosagem de cotinina urinária”, parte do trabalho de mestrado da Enfa. Gabriela Pinheiro.

Agradecemos antecipadamente a consideração de V.Sa. e sua equipe e aproveitamos para comunicar que o número de autores excede o limite habitual sugerido pelo Jornal Brasileiro de Pneumologia, diante do grande número de pesquisadores envolvidos ao longo do tempo no projeto, todos cumprindo os critérios de autoria indicados pela Revista.

O estudo envolveu epidemiologistas, estatísticos, químicos, farmacêuticos, alunos de graduação e pós-graduação, enfermeiros e médicos, de três centros distintos da UFBA, com duração de 3 anos, o que justifica um número maior de coautores (11). Excedemos também em cerca de 10% o limite de número de palavras no corpo do artigo, em decorrência da necessidade de detalhar a metodologia, apresentar resultados e discutir uma grande quantidade de informações. Esperamos contar com a compreensão e flexibilidade de V.Sa.

Cordiais saudações,

Álvaro A. Cruz  
Coordenador do Núcleo de Excelência em ASMA  
Universidade Federal da Bahia

## ANEXO 9. Comprovante de submissão

1/01/2017

ScholarOne Manuscripts


[Jornal Brasileiro de Pneumologia](#)
[Home](#)
[Author](#)
[Review](#)

### Submission Confirmation



Thank you for your submission

**Submitted to**

Jornal Brasileiro de Pneumologia

**Manuscript ID**

JBPNEU-2017-0018

**Title**

Tabagismo ativo entre asmáticos. Avaliação por autorrelato e dosagem de cotinina urinária.

**Authors**

Pinheiro, Gabriela  
 Souza-Machado, Carolina  
 Fernandes, Andréia  
 Lima, Liranei  
 Vasconcellos, Diego  
 Luz-Júnior, Ives  
 Silva, Yvonbergues  
 Lima, Valmar  
 Oliva, Sérgio  
 Cruz, Constança  
 Cruz, Álvaro

**Date Submitted**

14-Jan-2017

[Author Dashboard](#)

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2017. All Rights Reserved.  
 ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.  
 ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.  
[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)

15/01/2017

Imprimir

---

**Assunto:** Jornal Brasileiro de Pneumologia - Manuscript ID JBPNEU-2017-0018

---

**De:** Jornal Brasileiro de Pneumologia  
(onbehalfof+jpneumo+jornaldepneumologia.com.br@manuscriptcentral.com)

---

**Para:** pimentelgabriela@yahoo.com.br;

---

**Cc:** pimentelgabriela@yahoo.com.br; carolinasmachado@hotmail.com; andreiaguedesenfa@hotmail.com; limoeirolira@gmail.com; vasconcelosd.s@gmail.com; ives\_junior@hotmail.com; yvonbergues1242@hotmail.com; valmarbiao@gmail.com; oliva@ufba.br; constancacruz@yahoo.com.br; cruz.proar@gmail.com;

---

**Data:** Sábado, 14 de Janeiro de 2017 11:04

---

14-Jan-2017

Dear Ms. Pinheiro:

Your manuscript entitled "Tabagismo ativo entre asmáticos. Avaliação por autorrelato e dosagem de cotinina urinária." has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Jornal Brasileiro de Pneumologia.

Your manuscript ID is JBPNEU-2017-0018.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Jornal Brasileiro de Pneumologia.

Sincerely,  
Jornal Brasileiro de Pneumologia Editorial Office