

FLÁVIA SOARES PERES

ANOS DE CESSAÇÃO DE TABAGISMO, TABAGISMO PASSIVO E
MARCADORES DE INFLAMAÇÃO: NOVAS EVIDÊNCIAS DO ESTUDO
LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL).

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
Belo Horizonte – MG
2016

FLÁVIA SOARES PERES

ANOS DE CESSAÇÃO DE TABAGISMO, TABAGISMO PASSIVO E
MARCADORES DE INFLAMAÇÃO: NOVAS EVIDÊNCIAS DO ESTUDO
LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL).

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública da Universidade
Federal de Minas Gerais, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Saúde
Pública (área de concentração em epidemiologia.)

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Luana Giatti Gonçalves

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Sandhi Maria Barreto

BELO HORIZONTE– MG

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof.^a Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Antônio Thomáz G. da Matta Machado

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Prof.^a Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora

Prof.^a Eli Iola Gurgel Andrade

Colegiado

Prof.^a Eli Iola Gurgel Andrade

Prof.^a Mariângela Leal Cherchiglia

Prof.^a Sandhi Maria Barreto

Prof.^a Waleska Teixeira Caiaffa

Hugo André da Rocha (Representante discente titular- mestrado)

Amanda Paula Fernandes (Representante discente suplente- doutorado).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela infinita benção e por me conceder até aqui muito mais que eu sonhei.

Aos meus pais Wander Miguel Brescia Peres e Vânia Rosália Soares Peres que, mesmo em meio a dificuldades, foram responsáveis pela formação pessoal e acadêmica de suas três filhas.

Às minhas inteligentíssimas irmãs, Ana Luísa Soares Peres e Bruna Soares Peres, pela inspiração na vida e auxílios técnicos durante o período do mestrado.

Aos queridos amigos pelos conselhos, risadas e companheirismo de sempre. Em especial à inseparável Bruna Reis da Silva, à Anne Porto Souza, Letícia Araújo Vieira, Camilla Giusti e aos amados faixas amarelas, laranjas e marrom da turma de Krav Magá: Athur Guimarães, Luiz Gustavo Martins, Matheus Ferreira, Matheus Schneider, Thomaz Isoni e Daniel Gonçalves.

Aos pesquisadores e equipe do ELSA-Brasil que me receberam com tanto carinho e confiaram a mim este trabalho e outras colaborações do ELSA-Brasil. Em especial ao Dr. Roberto Marini Ladeira, Lidyane do Vale Camelo e a equipe de monitoramento de desfechos.

Aos voluntários do ELSA-Brasil por viabilizarem esse trabalho e, sobretudo, por contribuírem de forma estimável com a pesquisa nacional.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública.

Às professoras Luana Giatti Gonçalves e Sandhi Maria Barreto pelos ensinamentos, disponibilidade e orientação, fundamentais na minha formação acadêmica.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado.

À Ana Luísa e Bruna

RESUMO DA DISSERTAÇÃO

INTRODUÇÃO: O tabagismo é o segundo principal fator de risco modificável para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), além disso o tabagismo passivo também contribui para ocorrência dessas doenças. As respostas inflamatórias induzidas pelo tabaco parecem ser um dos mecanismos implicados nesse processo. Os efeitos danosos do cigarro, dentre os quais o aumento dos marcadores inflamatórios parecem reversíveis a médio prazo, após a cessação do tabagismo. Entretanto, o tempo necessário para que os níveis dos marcadores inflamatórios em ex-fumantes regressem aos encontrados em nunca fumantes ainda é controverso.

OBJETIVO: O objetivo dessa dissertação foi identificar quanto tempo após a cessação do tabagismo a contagem global de leucócitos e os níveis séricos de Proteína C-Reativa (PCR) se equipararam aos níveis de nunca fumantes, após considerar o efeito de fatores de confusão e a exposição ao tabagismo passivo entre os participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Adicionalmente foi investigada a associação entre tabagismo passivo e contagem global de leucócitos e níveis séricos de PCR.

MÉTODOS: Estudo transversal com dados da linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010). Foi realizada regressão linear e modelos lineares generalizados (MLGs) com distribuição gama e função logarítmica para estimar a associação entre as variáveis respostas (contagem de leucócitos e níveis de PCR) e variáveis explicativas de interesse (tempo de cessação do tabagismo e tabagismo passivo). Foram considerados potenciais fatores de confusão: sexo, idade, escolaridade, consumo de álcool, atividade física no lazer, índice de massa corpórea, razão entre colesterol total e HDL, hipertensão, diabetes, doença cardiovascular e doença pulmonar obstrutiva crônica.

RESULTADOS: A média do número de leucócitos foi mais elevada entre tabagistas atuais e variou conforme o tempo de cessação de tabagismo, sendo os valores mais elevados observados em ex-fumantes com tempo de cessação <1 ano (valor de p para tendência <0,001). A mediana da PCR foi mais elevada entre fumantes (1,93mg/L) e em ex-fumantes com tempo de cessação de tabagismo <1 ano (2,08mg/L) e reduziu gradualmente com o aumento do tempo de cessação de tabagismo (valor de p para tendência <0,001). Entre os expostos ao tabagismo passivo, a mediana de PCR foi superior à mediana dos não expostos (p<0,001). Após ajustes completos, os tempos de cessação de tabagismo <10 anos permaneceram associados à contagem de leucócitos (tempo ≥ 5 e <10 anos: β :164,18, IC95%:18,56-309,80; tempo ≥ 2 e <5 anos: β : 259,14, IC95%:76,54-441,70); tempo ≥ 1 ano e <2 anos β : 484,95, IC95%: 217,25-752,65). Apenas o tempo de cessação de tabagismo <1 ano permaneceu associado à PCR (RMA:1,24, IC 95%:1,02-1,50). O tabagismo passivo permaneceu independentemente associado a um aumento de 5% na média aritmética de PCR (RMA: 1,05, IC 95%:1,01-1,10), mas, não se manteve associado à contagem global de leucócitos, mesmo sem ajustes (β : 22,71, IC95%:-44,90- 90,31). As médias de leucócitos e medianas de PCR diminuíram à medida que aumentou o tempo de cessação de tabagismo (p<0,001) e aumentaram com a exposição do tabagismo passivo (<0,001) e à medida que a carga tabágica de tabagistas e ex-fumantes aumentou (p<0,001).

CONCLUSÃO: Nossos achados apresentam novas evidências sobre o tempo necessário para a redução dos níveis dos marcadores estudados aos níveis de nunca fumantes: após um ano para a PCR e após dez anos para a contagem global de leucócitos. Resultados agregam suporte às políticas públicas de promoção da cessação do tabagismo e de ambientes livres de tabaco.

DESCRITORES: ELSA-Brasil, Abandono do Hábito de Fumar, Tabagismo Passivo, Contagem de Leucócitos, Proteína C-Reativa, Inflamação.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The harmful effects of cigarette smoking and increased levels of inflammatory markers seems to be reversible in medium term, after smoking cessation. Despite that, the time required for inflammatory markers in ex-smokers regress to those found in never smokers is still controversial. There is evidence that increasing number of cigarettes smoked and duration as smoker are associated with higher elevated levels of inflammatory markers. Moreover, exposure to secondhand smoking is related with increased systemic inflammation.

AIM: The aim of this thesis was to identify how long after smoking cessation, leukocytes count and serum levels of C-reactive protein (CRP) achieved similar to levels of never smokers after complete adjustment, considering secondhand smoke exposure, among participants of Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Additionally, we investigated the association between passive smoking and total leukocyte count and serum CRP levels.

METHODS: Cross-sectional analysis using baseline data of ELSA-Brasil (2008-2010). Linear regression models were performed to estimate the association between smoking cessation, secondhand smoking and leukocytes count, and generalized linear models (GLMs) with gamma distribution and logarithmic function were performed to estimate the association between smoking cessation, secondhand smoking and CRP levels. Potential confounders considered were: sex, age, education, alcohol consumption, leisure physical activity, body mass index, ratio of total cholesterol -to-HDL, hypertension, diabetes, cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

RESULTS: After full adjustment, times of smoking cessation <10 years remained associated with leukocyte count (≥ 5 to <10 years: β : 164.18, 95% CI: 18.56-309.80; ≥ 2 and <5 years: β : 259.14, 95% CI 76.54-441.70); time ≥ 1 year and <2 years β : 484.95, 95% CI 217.25-752.65). Only the time of cessation of smoking <1 year remained associated with PCR (RMA: 1.24, 95% CI: 1.02-1.50). Secondhand smoking remained independently associated with an increase of 5% on the arithmetic mean of PCR (AMR: 1.05, 95% CI: 1.01-1.10), but was not associated with total leukocytes count, even unadjusted (β : 22.71, 95%CI: -44.90 -90.31). The average of leukocytes means and PCR medians decreased as time by the period of smoking cessation increased ($p < 0.001$), and showed dose-response effect with pack-years ($p < 0.001$).

CONCLUSÃO: Our findings presents new evidence on time required for reducing the levels of the inflammatory markers to levels found in never smokers: after one year of smoking cessation for the CRP and after ten years for total leukocytes count. Results add support to public policies to promote smoking cessation and smoke-free environments.

KEYWORDS: ELSA-Brasil, smoking cessation, secondhand smoking, White blood cell count, C-reactive protein, Inflammation.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	9
2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	11
2.1 TABAGISMO E PRODUÇÃO DE DOENÇAS.....	14
2.1.1 INFLAMAÇÃO E MARCADORES	16
2.1.1.1 Leucócitos e Proteína c-reativa como marcadores inflamatórios e associação com o tabagismo	18
2.2 CESSAÇÃO DO TABAGISMO E REVERSÃO DE DANOS À SAÚDE.....	21
3 OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4 MÉTODOS	27
5 ARTIGO ORIGINAL	36
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
7 ANEXOS.....	66
7.1 Aprovação do ELSA-Brasil na Comissão Nacional de Ética e Pesquisa.....	66
7.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Universidade Federal de Minas Gerais	68

APRESENTAÇÃO

1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação insere-se na linha de pesquisa Epidemiologia das Doenças e Agravos Não Transmissíveis do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais e integra um estudo maior intitulado “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA- Brasil)”.

Este volume de dissertação preenche um requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Saúde Pública, área de concentração em Epidemiologia e está apresentado no formato de artigo científico como previsto pela regulamentação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais.

Esta dissertação teve por objetivo identificar quanto tempo, em média, após a cessação do tabagismo os níveis séricos de PCR e a contagem global de leucócitos alcançaram os níveis de nunca fumantes, após considerar o efeito de fatores de confusão e o tabagismo passivo em participantes do ELSA-Brasil. Adicionalmente, investigamos a associação entre tabagismo passivo e níveis de PCR e entre tabagismo passivo e contagem global de leucócitos entre os participantes da coorte.

Este volume contém:

1. Considerações iniciais: apresentação da fundamentação teórica e justificativa para a realização da dissertação;
2. Objetivos da dissertação: apresentação do objetivo geral e dos objetivos específicos;
3. Métodos
3. Artigo original: apresentação do artigo original que responde aos objetivos propostos;
4. Considerações finais: discussão de aspectos relevantes do estudo, contribuição da dissertação para a saúde pública e perspectivas futuras;
5. Anexos: Aprovação do ELSA-Brasil pela Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP); Termo de consentimento livre e esclarecido Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Fumar é um hábito antigo inicialmente cultivado entre os nativos da América Central e difundido para Europa no século XVI pelos espanhóis, juntamente com o cultivo de tabaco¹. O tabagismo se tornou rapidamente popular e se espalhou pelo mundo, sobretudo com o auxílio do marketing da indústria que associava o tabagismo a ideias falsas, porém sedutoras, de vitalidade, magreza, independência, sofisticação e poder sexual². Alguns estudos e pesquisas clínicas de autores como Müller, Schrek, Wynder e Graham e Doll e Hill foram pioneiros em relatar o efeito prejudicial do tabagismo para a saúde³. Desde então, diversos estudos comprovaram que o fumo está fortemente relacionado com a ocorrência de doenças cardiovasculares^{4,5}, pulmonares crônicas^{6,7}, diversos tipos de cânceres^{8,9,10}, dentre outras doenças^{11,12,13}. O tabagismo foi incluído na Décima Revisão Internacional de Doenças (CID-10), no grupo de *transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de substância psicoativa*¹⁴.

¹ Kallikazaros, Ioannis E. Smoking. *Hellenic J Cardiol.* 2013; 54: 491-492. Disponível em: http://www.hellenicjcardiol.com/archive/full_text/2013/6/2013_6_491.pdf Acesso em: 03/02/2016

² Organização Mundial de Saúde. Gender, Health and Tobacco. Geneva: WHO, 2003.

³ Doll R, Hill AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J.* 1952 Dec 13;2(4797):1271-86.

⁴ Ström JO, Tavosian A, Appelros P. Cardiovascular risk factors and TIA characteristics in 19,872 Swedish TIA patients. *Acta Neurol Scand.* 2016 Jan 18.

⁵ Pipe AL, Eisenberg MJ, Gupta A, et al. Smoking cessation and the cardiovascular specialist: Canadian Cardiovascular Society position paper. *Can J Cardiol.* 2011 Mar-Apr;27(2):132-7.

⁶ Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulmonary Medicine.* 2011;11:36.

⁷ Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer.* 2012;12:385.

⁸ Atkinson RL, El-Zein R, Valero V, et al. Epidemiological risk factors associated with inflammatory breast cancer subtypes. *Cancer Causes Control.* 2016 Jan 21.

⁹ Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2012 Sep 1;131(5):1210-9.

¹⁰ Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008 Jan 1;122(1):155-64.

¹¹ Perricone C, Versini M, Ben-Ami D, et al. Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmun Rev.* 2016 Jan 7. pii: S1568-9972(16)00002-1.

¹² Shao C, Zhao W, Qi Z, et al. Smoking and Glioma Risk: Evidence From a Meta-Analysis of 25 Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(2):e2447.

¹³ Alberg AJ, Shopland DR, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's Report: Commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and Updating the Evidence on the Health Consequences of Cigarette Smoking. *American Journal of Epidemiology.* 2014;179(4):403-412.

¹⁴ Organização Mundial de Saúde. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (CID-10 - 1997). Geneva: WHO; 2010.

Atualmente, sabe-se que o tabagismo é uma das principais causas de mortalidade prematura por doenças crônicas no mundo¹⁵. Estima-se que seis milhões de pessoas morram por ano devido ao tabagismo, dessas, mais de cinco milhões de mortes são atribuídas ao consumo direto do tabaco e 600 mil mortes atribuídas ao tabagismo passivo¹⁶. No Brasil, estima-se que o tabagismo seja responsável por 200 mil mortes por ano¹⁷.

De acordo com o Global Burden of Disease (GBD) o tabagismo é o segundo principal fator de risco para a carga global de doenças, representando 6,3% de todos os anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (em inglês, *Disability Adjusted Life Years- DALYs*), ficando atrás somente da hipertensão arterial (7% do total de *DALYs*)¹⁸.

Devido a esse cenário, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu um conjunto de ações e programas eficazes para o controle do tabagismo e para apoiar os países a adotarem medidas firmes contra a epidemia do tabagismo¹⁵. A redução e a cessação do tabagismo são ações-chaves com altos custos-benefícios, impacto e viabilidade para a redução de morte prematura por DCNT¹⁹, sendo assim, foi estipulada pela OMS a meta de redução de 30% na prevalência de tabagistas em maiores de 15 anos entre 2013 a 2020²⁰.

Um conjunto de intervenções para o controle da epidemia do tabagismo, como advertências sanitárias, combate ao comércio ilegal, aumento de preços e impostos sobre o cigarro e ações dirigidas aos grupos de risco fazem parte das recomendações da Convenção Quadros para Controle do Tabagismo da OMS (CQCT/OMS)²¹. Ações mais recentes também foram propostas pela OMS para países de renda baixa e média, dentre eles o Brasil, conhecidas como MPOWER. São elas: (M) Monitorar o tabagismo e políticas de prevenção; (P) Proteger os indivíduos contra o tabagismo; (O) Oferecer ajuda para a cessação do tabagismo; (W) Alertar sobre o perigo do tabagismo; (E) Cumprir as proibições referentes à publicidade, promoção e patrocínio ao tabagismo; (R) Aumentar os impostos sobre o tabaco¹⁵.

¹⁵ Organização Mundial de Saúde. Report On The Global Tobacco Epidemic 2013: Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Geneva: WHO; 2013.

¹⁶ Organização Mundial de Saúde. Implementing smoke-free environments. Geneva: WHO; 2009.

¹⁷ Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Tabagismo um grave problema de saúde pública. Rio de Janeiro: INCA; 2007.

¹⁸ Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-2260.

¹⁹ Organização Mundial de Saúde. European Tobacco Control Status Report 2014. Geneva: WHO; 2014.

²⁰ Organização Mundial de Saúde. Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020. Geneva: WHO; 2013.

²¹ Organização Mundial de Saúde. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Geneva: WHO; 2003.

Desde 1986, sob a ótica da promoção à saúde, o Brasil articulou ações para redução do consumo de tabaco com intervenções populacionais implementadas por meio de mudanças na legislação, intervenções educacionais, econômicas, dentre outras e cuidados individuais de saúde para estímulo da cessação do tabagismo, que compõe o Programa Nacional de Controle do Tabagismo^{22,23}. Estima-se que a prevalência de tabagistas no país tenha reduzido cerca de 35% entre os anos de 1989 e 2003, passando de 34,8% para 22,4%²³. A redução desse comportamento de risco tem se mostrado persistente e segundo dados do inquérito telefônico VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) a prevalência de tabagistas no Brasil reduziu de 16,2% em 2006²⁴ para 10,8% em 2014²⁵. Entre os anos de 2009 e 2014, também houve redução da prevalência de tabagismo passivo no domicílio (de 13,3%²⁶ para 9,4%³⁵) e no trabalho (de 12,8%³⁶ para 8,9%³⁵). Dados representativos populacionais da Pesquisa Nacional de Saúde, em 2013, apontaram uma prevalência de 14,5% na população de 18 anos e mais de idade e uma prevalência de expostos ao tabagismo passivo no domicílio de 10,7% e no trabalho 13,5%²⁷.

Reforçando a importância do controle e combate ao tabagismo, o Brasil ratificou a CQCT no ano de 2005 e, o Programa Nacional de Controle do Tabagismo passou a ser parte de uma Política Nacional de Controle do Tabaco, orientada ao cumprimento das medidas e diretrizes propostas pela CQCT²⁸. Em 2008, o Brasil realizou a Pesquisa Especial de Tabagismo (PETab) que objetivou subsidiar as políticas nacionais antitabágicas e produzir dados que permitissem a comparabilidade com sistemas de monitoramento internacionais²⁹. Resultados da PETab mostraram que em 2008, a prevalência de tabagismo na população acima de 15

²² Monteiro CA, Cavalcante TM, Moura EC, et al. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull World Health Organ.* 2007 Jul;85(7):527-34.

²³ Cavalcante, TM. O controle do tabagismo no Brasil: avanços e desafios. *Rev. Psiq. Clín.* 2005; 32 (5): 283-300.

²⁴ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel Brasil 2006: vigilância de fatores e risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde, 2007.

²⁵ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores e risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde, 2015.

²⁶ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel Brasil 2009: vigilância de fatores e risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde, 2010.

²⁷ Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Inquéritos e Pesquisas. Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), 2013. Disponível na Internet:

<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0207&id=28247790>. Acesso em 04/02/2016

²⁸ Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco; Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

²⁹ Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Pesquisa especial de tabagismo – PETab: relatório Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Organização Pan-Americana da Saúde. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

anos era 17,5%, correspondendo a 25 milhões de pessoas²⁶. Em 2011 o Ministério da Saúde lançou um “Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das DCNT”, enfatizando ações populacionais para controlar as doenças cardiovasculares, diabetes, câncer e doença respiratória crônica, predominantemente pelo controle dos fatores de risco comportamentais modificáveis dentre eles, o tabagismo^{30,31}. Desde 2011 o Brasil reforçou importantes medidas para a redução do tabagismo como políticas de preços mínimos para o tabaco e aumento da taxaço, proibição da propaganda comercial de tais produtos em todo território nacional, proibição do fumo em ambientes fechados de uso coletivo, abolindo áreas para fumantes ou fumódromos, aumento das advertências nos maços de cigarro³². Relatório final da carga das doenças tabaco-relacionadas de 2012 apontou que o Brasil gastou cerca de 21 bilhões de reais no tratamento de doenças relacionadas ao cigarro, valor cerca de 3,5 vezes maior que o valor arrecadado pela Receita Federal brasileira com produtos derivados do tabaco³³. Avaliação realizada pela OMS mostrou que no país, até o ano de 2015, foram alcançadas as metas estipuladas para ambientes livres de fumo, advertências à saúde e proibição de publicidade do tabagismo. Contudo, a meta do aumento da taxaço sob o tabaco ainda não foi atingida pelo Brasil³⁴.

2.1 TABAGISMO E PRODUÇÃO DE DOENÇAS

O tabagismo ativo e passivo produz numerosos efeitos adversos para a saúde. O cigarro contém mais de 4000 substâncias químicas³⁵, incluindo muitos oxidantes e radicais livres, que produzem danos oxidativos no corpo humano³⁶. O tabagismo passivo introduz milhares de produtos químicos no pulmão, incluindo agentes cancerígenos e oxidantes que levam à

³⁰ Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, et al. Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61.

³¹ Malta, D. C., OL Moraes Neto, and J. B. S. Junir. "Presentation of the strategic action plan for coping with chronic diseases in Brazil from 2011 to 2022." *Epidemiol Serv Saúde* 20.4 (2011): 425-438.

³² Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Política Nacional de Controle do Tabaco Relatório de Gestão e Progresso 2011-2012. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

³³ Pinto, M. T., and A. PICHON-RIVIERE. "Carga das doenças tabaco-relacionadas para o Brasil." Relatório Final. Aliança de Controle para o Tabagismo (ACTbr) (2012).

³⁴ Organização Mundial de Saúde. Noncommunicable diseases progress monitor, 2015. Geneva: WHO; 2015.

³⁵ Thorne D, Wilson J, Kumaravel TS, et al. Measurement of oxidative DNA damage induced by mainstream cigarette smoke in cultured NCI-H292 human pulmonary carcinoma cells. *Mutat Res*. 2009 Feb 19;673(1):3-8.

³⁶ Ishida M, Ishida T, Tashiro S, Uchida H, et al. Smoking Cessation Reverses DNA Double-Strand Breaks in Human Mononuclear Cells. *PLoS ONE*. 2014; 9(8).

disfunção endotelial^{37,38}. Ao ser exposto à combinação da fumaça da queima final do cigarro e da fumaça expirada por fumantes, o fumante passivo inala mais de 7000 substâncias químicas, das quais centenas são tóxicas e causam o aumento do risco de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e câncer de pulmão^{39,40,41,42}. Os efeitos nocivos do tabagismo ativo ou passivo podem ocorrer diretamente pela exposição química às partículas dos cigarros ou por consequências indiretas e, podem acontecer por três caminhos paralelos: pela produção de radicais livres induzidos pelo fumo, por ativação de sinais intracelulares em cascata, induzindo a expressão de citocinas e moléculas de adesão intracelulares e por estímulo de remodelação cromática, promovendo a expressão de genes pró-inflamatórios^{43,44}. A combustão de partículas químicas oxidativas e de outros produtos do cigarro provocam ativação plaquetária, disfunção endotelial, redução da disponibilidade de oxigênio e ativação do sistema nervoso simpático, resultando em vasoconstrição, aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e da contratilidade do miocárdio^{42,45}. Parece que a nicotina presente no tabaco promove, dentre outros mecanismos, a migração e proliferação de células endoteliais e produção de óxido nítrico, mimetizando o efeito de outros fatores aterogênicos e contribuindo para a progressão e promoção de diversas doenças^{46,47}. A nicotina também estimula a angiogênese patológica nos modelos pré-clínicos de doenças, o que indica que deve existir um componente angiogênico para a fisiopatologia da maioria das doenças relacionadas ao tabagismo como o carcinoma, a aterosclerose e a degeneração macular relacionada à idade⁵⁰.

³⁷ Adams T, Wan E, Wei Y, et.al. Secondhand Smoking Is Associated With Vascular Inflammation. *Chest*. 2015 Jul;148(1):112-9.

³⁸ Birru RL, Di YP. Pathogenic mechanism of second hand smoke induced inflammation and COPD. *Frontiers in Physiology*. 2012;3:348.

³⁹ US Department of Health and Human Services. "The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General." Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health 17 (2014).

⁴⁰ Dunbar, Andrew, William Gotsis, and William Frishman. "Second-hand tobacco smoke and cardiovascular disease risk: an epidemiological review." *Cardiology in review* 21.2 (2013): 94-100.

⁴¹ Tommasi, Stella, Albert Zheng, and Ahmad Besaratinia. "Exposure of mice to secondhand smoke elicits both transient and long-lasting transcriptional changes in cancer-related functional networks." *International Journal of Cancer* 136.10 (2015): 2253-2263.

⁴² Stranges, Saverio, et al. "Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995-2001." *Archives of Internal Medicine* 166.18 (2006): 1961-1967.

⁴³ Prasad DS, Kabir Z, Dash AK, Das BC. Smoking and cardiovascular health: a review of the epidemiology, pathogenesis, prevention and control of tobacco. *Indian J Med Sci*. 2009 Nov;63(11):520-33.

⁴⁴ Colombo G, Clerici M, Giustarini D, et al. Pathophysiology of tobacco smoke exposure: recent insights from comparative and redox proteomics. *Mass Spectrom Rev*. 2014 May-Jun;33(3):183-218.

⁴⁵ Singh, Chinnappan Ravinder, and Kandasamy Kathiresan. "Effect of cigarette smoking on human health and promising remedy by mangroves." *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 5.2 (2015): 162-167.

⁴⁶ Russo P, Cardinale A, Margaritora S, Cesario A. Nicotinic receptor and tobacco-related cancer. *Life Sci*. 2012 Nov 27;91(21-22):1087-92.

⁴⁷ Lee J, Cooke JP. Nicotine and pathological angiogenesis. *Life Sci*. 2012 Nov 27;91(21-22):1058-64.

Documento publicado pela Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (IARC), descreveu os efeitos carcinogênicos do tabagismo e da exposição ao tabagismo passivo, com destaque para o acúmulo de mutação e de danos no DNA das células⁴⁸. Relatório do Surgeon General concluiu que não existe um nível seguro de exposição ao tabagismo e apresentou ainda que a exposição ao tabagismo passivo produz efeitos danosos sob a saúde reprodutiva, como aborto espontâneo e má formação congênita; respiratória, como aumento de infecções respiratórias agudas asma; e cardiovascular, como o aumento de doença coronariana e infarto do miocárdio⁴⁹.

A exposição ao tabagismo passivo é difícil de mensurar, pois as concentrações dos compostos podem variar conforme o tempo de exposição e as condições ambientais de cada local^{51,50}. Sabe-se que fumantes e não fumantes experimentam a exposição ao tabagismo passivo de forma distinta devido à dispersão físico-química do tabaco no ambiente, isto é, a quantidade relativa de constituintes do cigarro respirada é maior entre os tabagistas que entre os que não fumam⁵¹. Nomenclaturas diferentes para essas exposições vêm sendo adotadas em estudos mais recentes. Neles, a fumaça inalada pelo tabagista é classificada como exposição de primeira mão (do inglês *firsthand smokers*) e, a inalação proveniente da combustão do cigarro e durante o intervalo dos tragos de tabagistas é classificada como exposição de segunda mão (do inglês *secondhand smokers*)⁴⁷.

2.1.1 INFLAMAÇÃO E MARCADORES

O tabagismo induz diversas doenças crônicas por meio de diferentes mecanismos⁵¹, dentre eles, o processo de inflamação⁵². Evidências sugerem que a exposição ao tabagismo, seja ele ativo ou passivo, resulta na absorção significativa de diversas toxinas que podem exercer

⁴⁸ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer, and World Health Organization. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 83. World Health Organization, 2004.

⁴⁹ US Department of Health and Human Services. "The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General." Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health 709 (2006).

⁵⁰ Apelberg BJ, Hepp LM, Avila-Tang E, et al. Environmental monitoring of secondhand smoke exposure. *Tobacco Control*. 2013;22(3):147-155.

⁵¹ Csordas, Adam, and David Bernhard. "The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke." *Nature Reviews Cardiology* 10.4 (2013): 219-230.

⁵² Rom, Oren, et al. "Cigarette smoking and inflammation revisited." *Respiratory physiology & neurobiology* 187.1 (2013): 5-10.

implicações importantes para a saúde, incluindo aumento de doenças inflamatórias, pulmonares, e cânceres, por exemplo, de pulmão e via oral, asma, supressão da resistência imunológica e, possivelmente outras consequências patológicas⁵³. As toxinas presentes no cigarro têm efeitos imunomoduladores e podem conter componentes de células microbiais, como os lipossacarídeos bacterianos⁵⁴. Estima-se que em média, 60 a 80% das partículas inaladas continuam no pulmão e que, gradualmente, esse acúmulo é partilhado entre vias aéreas pulmonares, tecidos e absorção circulatória ou linfática⁵⁵.

Em resposta a exposição das toxinas do tabaco, há atividade combinada de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, basófilos⁵³. As alterações vasculares da inflamação ocorrem inicialmente nas células endoteliais e, a ativação dessas células leva ao recrutamento dos leucócitos para a parede vascular⁵⁶, seguido pela sua migração aos tecidos^{57,70}. Em suas condições naturais, os leucócitos não são aderentes às paredes dos vasos, contudo, as células de adesão moleculares (CAMs) e um grupo de seletinas exercem uma função central nesse processo inicial de inflamação, ao auxiliarem na adesão e interação dos leucócitos com a parede do endotélio⁷⁰. Sabe-se que a participação dos leucócitos no processo inflamatório desempenha um papel importante para a patogênese de doenças ou seus processos iniciais como resistência à insulina, no caso do diabetes, e doenças cardiovasculares^{58,59}.

A resposta inflamatória sistêmica provocada pelo tabagismo é caracterizada pelo estímulo do sistema hematopoiético, especificamente na medula óssea, resultando na liberação de leucócitos e plaquetas na circulação⁶⁰. A inflamação é uma das principais causas/processos que leva ao o desenvolvimento de diferentes doenças como o câncer, doenças

⁵³ Pappas RS. Toxic Elements in Tobacco and in Cigarette Smoke: Inflammation and Sensitization. *Metallomics : integrated biometal science*. 2011;3(11):1181-1198.

⁵⁴ Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res*. 2012 Feb;91(2):142-9.

⁵⁵ Baker RR, Dixon M. The retention of tobacco smoke constituents in the human respiratory tract. *Inhal Toxicol*. 2006 Apr;18(4):255-94.

⁵⁶ Barua, Rajat S., Mukut Sharma, and Kottarappat N. Dileepan. "Cigarette Smoke Amplifies Inflammatory Response and Atherosclerosis Progression Through Activation of the H1R-TLR2/4-COX2 Axis." *Frontiers in Immunology* 6 (2015): 572.

⁵⁷ Muller WA. Getting Leukocytes to the Site of Inflammation. *Veterinary pathology*. 2013;50(1):7-22.

⁵⁸ Kotlinowski J, Dulak J, Józkowicz A. [Type 2 diabetes mellitus impairs endothelial progenitor cells functions]. *Postepy Biochem*. 2013;59(3):257-66.

⁵⁹ Farhangi MA, Keshavarz SA, Eshraghian M, et al. White blood cell count in women: relation to inflammatory biomarkers, haematological profiles, visceral adiposity, and other cardiovascular risk factors. *J Health Popul Nutr*. 2013 Mar;31(1):58-64.

⁶⁰ Yanbaeva, DG, Dentener, Mieke A, et al. Systemic effects os smoking. *Chest*. 2007;131(5):1557-1566.

cardiovasculares, diabetes, obesidade, osteoporose, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, asma, e doenças do sistema nervoso central, tais como a depressão e a doença de Parkinson⁶¹.

Sabe-se que tabagismo é capaz de aumentar citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8⁶² e que o aumento do número de cigarros consumidos e a duração do tabagismo estão associados a maiores níveis séricos de marcadores inflamatórios e imunes como interleucina-6 (IL-6)⁶³, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)⁶⁴, fibrinogênio⁶⁵, PCR⁶⁶ e leucócitos totais⁶⁷, dentre outros^{68,69,70}. Além disso, a exposição ao tabagismo passivo também está associada a níveis elevados de marcadores inflamatórios como homocisteína, fibrinogênio, PCR e leucócitos^{71,72}.

2.1.1.1 Leucócitos e Proteína c-reativa como marcadores inflamatórios e associação com o tabagismo

Como reportado acima, vários biomarcadores inflamatórios estão aumentados em fumantes ativos e passivos e eles estão envolvidos no processo da gênese de diversas doenças. A contagem global de leucócitos e os níveis séricos de proteína c-reativa (PCR) são os

⁶¹ Laveti D, Kumar M, Hemalatha R, et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013 Oct;12(5):349-61.

⁶² Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010 May;34(3):J258-65.

⁶³ McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, et al. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Apr;35(4):1002-10.

⁶⁴ Puls M, Schroeter MR, Steier J, et al. Effect of smoking cessation on the number and adhesive properties of early outgrowth endothelial progenitor cells. *Int J Cardiol*. 2011 Oct 6;152(1):61-9.

⁶⁵ Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, et al. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2005 Sep; 26(17):1765-73.

⁶⁶ Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract*. 2009 Nov;63(11):1634-41.

⁶⁷ Bliedberg K, Palmberg L, Dahlén B, Lantz AS, Larsson K. Increased neutrophil migration in smokers with or without chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2012 Jul;17(5):854-60.

⁶⁸ Aldaham S, Foote JA, Chow HH, Hakim IA. Smoking Status Effect on Inflammatory Markers in a Randomized Trial of Current and Former Heavy Smokers. *Int J Inflam*. 2015;2015:439396.

⁶⁹ Andreoli C, Bassi A, Gregg EO, et al. Effects of cigarette smoking on circulating leukocytes and plasma cytokines in monozygotic twins. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Jan;53(1):57-64.

⁷⁰ Shiels MS, Katki HA, Hildesheim A, et al. Circulating Inflammation Markers, Risk of Lung Cancer, and Utility for Risk Stratification. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jul 28;107(10).

⁷¹ Jefferis, B.J. et al. "Secondhand Smoke (SHS) Exposure Is Associated with Circulating Markers of Inflammation and Endothelial Function in Adult Men and Women." *Atherosclerosis* 208.2 (2010): 550–556.

⁷² Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou et al. Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study. *Am J Med*. 2004 Feb 1;116(3):145-50.

marcadores inflamatórios mais comumente estudados provavelmente pelo fato deles serem mensurados por métodos baratos e confiáveis e por já fazerem parte da avaliação laboratorial de rotina na prática clínica^{73,74}.

A proteína c-reativa (PCR) é produzida principalmente pelo fígado e tecido adiposo em resposta fisiológica aguda diante da maioria dos danos teciduais^{75,76}. A PCR é responsável pelo reconhecimento de patógenos e por mediar a sua eliminação por meio de recrutamento do sistema complemento, de células fagocitárias e no auxílio do processo de fagocitose (opsonização), constituindo-se um componente importante da imunidade inata¹⁰⁸. Evidências sugerem que a PCR é capaz de reconhecer e se ligar às configurações moleculares de lipoproteínas de baixa densidade, tipicamente encontradas durante a morte celular ou na superfície de agentes patogênicos, o que viabiliza sua presença nas placas de ateroma e sua participação no processo inflamatório crônico^{74,77}.

Os leucócitos, assim como todos os elementos celulares do sangue, são derivados de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea. Essas células pluripotentes se dividem em dois grupos: célula-tronco linfóide e célula-tronco mielóide. A primeira dá origem aos linfócitos T e B e a segunda é precursora dos leucócitos polimorfonucleares (basófilos, eosinófilos e os neutrófilos), dos monócitos, células dendríticas, mastócitos, eritrócitos e os megacariócitos (que derivam as plaquetas)⁷⁸.

Estudos mostraram que o tabagismo induz alterações imunes sistêmicas e pulmonares, como a elevação da contagem de leucócitos, em particular de neutrófilos⁷⁹, independente de condições ambientais ou fatores genéticos^{67,80}. Estudos transversais mostraram que a

⁷³ Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(10):1945-56.

⁷⁴ Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004;109(23):2818-25.

⁷⁵ Genest J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol*. 2010 Mar;26 Suppl A:41A-44A.

⁷⁶ Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004 Nov 19;279(47):48487-90.

⁷⁷ C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC). Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2011 Feb 15;342:d548.

⁷⁸ Janeway CA, Travers P, Walport M, Sclomchik M. *Imunobiologia: o sistema immune na saúde e na doença*. 5a edição. Porto Alegre: Artmed, 2002.

⁷⁹ Hoonhorst SJ, Timens W, Koenderman L, Lo Tam Loi AT, et al. Increased activation of blood neutrophils after cigarette smoking in young individuals susceptible to COPD. *Respir Res*. 2014 Oct 10;15:121.

⁸⁰ Dove RE, Leong-Smith P, Roos-Engstrand E, et al. Cigarette smoke-induced induction of antioxidant enzyme activities in airway leukocytes is absent in active smokers with COPD. *Eur Clin Respir J*. 2015 Jul 16;2.

contagem global de leucócitos reduz pouco tempo após a cessação do tabagismo^{62,81} e se equipara a níveis encontrados em nunca fumantes em cerca de 20 anos de abstinência de tabagismo^{63,78,82}. Adicionalmente, diversos estudos observaram níveis de PCR significativamente mais elevados em tabagistas quando comparados a nunca fumantes^{63,83,84}.

Além disso, a contagem global de leucócitos e os níveis de PCR também podem variar conforme características próprias dos indivíduos, sendo os leucócitos usualmente mais elevados naqueles com doenças crônicas^{85,86}, em obesos⁸⁷ e em mulheres⁸⁸ e a PCR mais elevada em idosos⁸⁹, mulheres e pessoas com IMC elevado⁹⁰, hipertensos⁹¹, tabagistas passivos⁷¹, portadores de doenças crônicas⁶⁴, dentre outros. Portanto, tais características devem ser utilizadas como potenciais confundidores em estudos que objetivam verificar a associação entre status de tabagismo e marcadores inflamatórios^{64,92}.

Há evidências de que a exposição ao tabagismo passivo também induz o processo inflamatório crônico^{72,80,89,93}. Estudo realizado pela coorte grega ATTICA encontrou que, mesmo em exposições ocasionais, o efeito do tabagismo passivo sob o aumento dos níveis de PCR, homocisteína e leucócitos é semelhante ao efeito do tabagismo ativo, sugerindo que o tabagismo leva à inflamação e ao processo oxidativo⁹².

⁸¹ Smith MR, Kinmonth AL, Luben RN, Bingham S, et al. Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis*. 2003 Aug;169(2):331-7.

⁸² Lao XQ, Jiang CQ, Zhang WS, et al. Smoking, smoking cessation and inflammatory markers in older Chinese men: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Atherosclerosis*. 2009 Mar; 203(1):304-10.

⁸³ Hastie CE, Haw S, Pell JP. Impact of smoking cessation and lifetime exposure on C-reactive protein. *Nicotine Tob Res*. 2008 Apr;10(4):637-42

⁸⁴ Fröhlich M, Sund M, Löwel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(14):1365-72

⁸⁵ Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science*. 2013 Jan 11;339(6116):161-6.

⁸⁶ Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013 Jun 12;309(22):2353-61.

⁸⁷ Farhangi MA, Keshavarz SA, Eshraghian M, et al. White blood cell count in women: relation to inflammatory biomarkers, haematological profiles, visceral adiposity, and other cardiovascular risk factors. *J Health Popul Nutr*. 2013 Mar;31(1):58-64.

⁸⁸ Bain BJ. The bone marrow aspirate of healthy subjects. *Br J Haematol*. 1996 Jul;94(1):206-9.

⁸⁹ Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1611-3.

⁹⁰ ASSUNCAO, L.G.S.; ELOI-SANTOS, S.M.; PEIXOTO, S.V.. High sensitivity C-reactive protein distribution in the elderly: the Bambuí Cohort Study, Brazil. *Braz J Med Biol Res*, Ribeirão Preto, v. 45, n. 12, p. 1284-1286, Dec. 2012.

⁹¹ Ridker PM. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):e81-5.

⁹² Isoendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2010 Sep;31(17):2087-91.

⁹³ Chiu YH, Spiegelman D, Dockery DW, et al. Secondhand smoke exposure and inflammatory markers in nonsmokers in the trucking industry. *Environ Health Perspect*. 2011 Sep;119(9):1294-300.

2.2 CESSAÇÃO DO TABAGISMO E REVERSÃO DE DANOS À SAÚDE

Os benefícios para a saúde produzidos após a cessação do tabagismo são inúmeros e, começam pouco tempo após a cessação do último cigarro⁹⁶. A cessação do tabagismo aumenta a expectativa de vida, bem como sua qualidade em quase todas as faixas etárias e os benefícios são vistos mesmo em pacientes com diagnósticos de diversas doenças⁹⁴. Em pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica, por exemplo, a cessação do tabagismo é eficaz para desacelerar a progressão da doença e reduzir em aproximadamente 50% a mortalidade quando comparada com doentes que continuaram a fumar⁹⁵. Em pacientes com doenças cardiovasculares, a cessação do tabagismo produz impacto na mortalidade e no risco do desenvolvimento dessas doenças em pessoas saudáveis⁹⁶. A cessação do tabagismo também aumenta a sobrevivência de pacientes com câncer^{97,98}. Relatório publicado pelo Surgeon General concluiu que a cessação do tabagismo é benéfica para ambos os sexos, em todas as idades, em pessoas saudáveis ou com doenças relacionadas ao tabagismo e que os benefícios para saúde provocados pela cessação do tabagismo superam os riscos inerentes ao ganho médio de peso provocado pela cessação do tabagismo. Parar de fumar diminui o risco de câncer de pulmão e outros tipos de câncer, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral e doença pulmonar crônica e, os que param de fumar antes dos 50 anos têm a metade do risco de morrer nos próximos anos, em comparação aos que continuam a fumar⁹⁹. Por tudo isso, a redução da exposição ao tabagismo tem sido uma das maiores metas perseguidas pela saúde pública em todo o mundo^{15,100}.

⁹⁴ Bogdanovica I, Agrawal S, Gregory B, Britton J, Leonardi-Bee J; Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. What is the quality of smoking cessation advice in guidelines of tobacco-related diseases? *Clin Med (Lond)*. 2015 Dec;15(6):546-9.

⁹⁵ Tashkin DP. Smoking Cessation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Aug;36(4):491-507. doi: 10.1055/s-0035-1555610.

⁹⁶ Mons U, Müezziner A, Gellert C, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015 Apr 20;350:h1551.

⁹⁷ Roach MC, Rehman S, DeWees TA et al. It's never too late: Smoking cessation after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung carcinoma improves overall survival. *Pract Radiat Oncol*. 2016 Jan-Feb;6(1):12-8.

⁹⁸ Shields PG. New NCCN Guidelines: Smoking Cessation for Patients With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 May;13(5 Suppl):643-5.

⁹⁹ Davis, Ronald M. Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General, 1990. US Government Printing Office, 1990.

¹⁰⁰ Barnoya J, Navas-Acien A. Protecting the world from secondhand tobacco smoke exposure: where do we stand and where do we go from here? *Nicotine Tob Res*. 2013 Apr;15(4):789-804.

Uma revisão apontou que ex-fumantes tendem a apresentar níveis intermediários de PCR comparados a tabagistas e nunca fumantes⁶⁴, o que pode indicar uma potencial redução do risco de doenças e mortes atribuídas ao tabagismo¹⁰¹. Apesar de os benefícios da cessação do tabagismo estarem bem estabelecidos na literatura, o tempo necessário para que os níveis dos marcadores inflamatórios e da resposta imune em ex-fumantes regressem aos encontrados em nunca fumantes ainda é controverso e pode variar de acordo com o marcador avaliado.

Alguns estudos que avaliaram a relação entre anos de cessação de tabagismo e leucócitos encontraram um tempo de cessação de tabagismo superior a 20 anos para a regressão da contagem global de leucócitos a níveis de nunca fumantes, após ajustes por potenciais confundidores^{63,78,79}.

Estudos que avaliaram a relação entre anos de cessação de tabagismo e PCR encontraram que os níveis de PCR regressam aos níveis de nunca fumantes após cinco anos de cessação de tabagismo^{102,103}, enquanto outros encontraram que os níveis de PCR poderiam permanecer mais elevados mesmo após dez¹⁰⁴ ou vinte anos de cessação do tabagismo⁶³. Essa diferença de resultados pode ser atribuída às limitações próprias de cada estudo como, por exemplo, a ausência de confirmação laboratorial do status de tabagismo, o tratamento de ex-fumantes como um grupo homogêneo, sem considerar diferentes períodos desde a cessação do tabagismo e a não diferenciação de indivíduos doentes sintomáticos e assintomáticos⁸⁰.

A ausência de ajustes por exposição ao tabagismo passivo destaca-se como uma limitação para os estudos⁸⁰ uma vez que parece haver aumento dos níveis de leucócitos e PCR em tabagistas passivos^{91,92,105}. Investigação transversal utilizando dados do NHANES III não encontrou o aumento de PCR em tabagistas passivos, possivelmente por não ter utilizado o

¹⁰¹ Smoking and Inflammation. *PLoS Medicine*. 2005;2(6):e198. doi:10.1371/journal.pmed.0020198.

¹⁰² Bakhru A, Erlinger TP. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Med*. 2005 Jun;2(6):e160. Epub 2005 Jun 28

¹⁰³ Ohsawa M, Okayama A, Nakamura M, Onoda T, Kato K, Itai K, Yoshida Y, Ogawa A, Kawamura K, Hiramori K. CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. *Prev Med*. 2005 Aug;41(2):651-6.

¹⁰⁴ Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A et al. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Apr;21(4):603-10.

¹⁰⁵ Zhang J, Fang SC, Mittleman MA, et al. Secondhand tobacco smoke exposure and heart rate variability and inflammation among non-smoking construction workers: a repeated measures study. *Environ Health*. 2013 Oct 2;12(1):83.

método laboratorial ultrasensível para a PCR, mas reportou aumento de outros marcadores como homocisteína e fibrinogênio entre expostos ao tabagismo passivo¹⁰⁶.

JUSTIFICATIVA

Estudos que exploram os benefícios da cessação do tabagismo para a saúde são importantes visto que podem fornecer novas evidências para a saúde pública e subsídios para reforçar as políticas de prevenção e cessação do tabagismo.

Algumas lacunas como o tempo de cessação necessário para que marcadores inflamatórios de ex-fumantes regressem aos níveis de nunca fumantes, bem como os efeitos do tabagismo passivo sob esses marcadores precisam ser melhores exploradas. Como exposto, o tabagismo passivo exerce efeitos nocivos para a saúde de fumantes e não fumantes e, a associação entre status de tabagismo e marcadores inflamatórios pode ser confundida pela presença da exposição ao tabagismo passivo.

Considerando as políticas públicas do Brasil e seus resultados positivos sobre a redução da magnitude do tabagismo na população brasileira, o presente trabalho pretende contribuir com a literatura existente agregando resultados sobre o tempo necessário para que os marcadores inflamatórios atinjam os níveis observados em nunca fumantes, avaliando os potenciais fatores de confusão, inclusive o tabagismo passivo. Não encontramos estudos nacionais que investigaram a regressão dos marcadores inflamatórios após a cessação do tabagismo. O ELSA-Brasil oferece uma oportunidade para essa investigação, uma vez que incluiu uma ampla gama de medidas de saúde e doenças em sua linha de base, dentre elas a mensuração de PCR e leucócitos e aferição detalhada do status de tabagismo por meio de questionário autorreferido.

¹⁰⁶ Venn A, Britton J. Exposure to secondhand smoke and biomarkers of cardiovascular disease risk in never-smoking adults. *Circulation* 2007;115:990–5.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar quanto tempo, em média, após a cessação do tabagismo os níveis séricos de PCR e a contagem global de leucócitos alcançaram os níveis de nunca fumantes, após considerar o efeito de fatores de confusão e a exposição ao tabagismo passivo em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever contagem global de leucócitos e níveis de PCR segundo status de tabagismo;

Descrever contagem global de leucócitos e níveis de PCR segundo tabagismo passivo;

Descrever carga tabágica segundo status do tabagismo;

Verificar associação entre tempo de cessação do tabagismo e leucócitos e PCR independentemente de potenciais fatores de confusão e do tabagismo passivo;

Investigar a associação entre exposição ao tabagismo passivo e níveis de PCR e contagem global de leucócitos independentemente de fatores de confusão e do tempo de cessação de tabagismo.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal que utilizou dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica, que tem como principais objetivos investigar a incidência e a progressão de doenças cardiovasculares e do diabetes, bem como os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e a suas complicações, buscando compor um modelo causal que contemple suas inter-relações. A população do ELSA-Brasil foi constituída por 15105 servidores públicos, ativos ou aposentados, com idade entre 35 a 74 anos, de instituições de ensino superior e pesquisa, de seis cidades brasileiras: Belo Horizonte, São Paulo, Rio de Janeiro, Vitória, Salvador e Porto Alegre¹⁰⁷. Foram considerados critérios de exclusão para participação no ELSA-Brasil: mulheres grávidas (ou em período de até quatro meses após o parto), aqueles que apresentavam dificuldade cognitiva ou de comunicação grave que impediria a realização da entrevista, aqueles que tinham intenção de deixar o emprego em um futuro próximo e os aposentados que residiam em cidade localizada fora da região metropolitana das sedes do projeto¹⁰⁸.

Para o cálculo do tamanho da coorte do estudo foram realizadas estimativas levando em consideração a incidência dos dois desfechos principais do estudo, diabetes do tipo II e infarto agudo do miocárdio. Como essas incidências para a população brasileira não são conhecidas, foram realizadas estimativas levando em consideração os achados encontrados em estudos semelhantes realizados em outras populações. Considerou-se uma probabilidade de erro alfa de 5%, um poder estatístico de 80%, uma prevalência de exposição de 20% e um risco relativo de 2.0. Dessa forma, o tamanho da amostra foi estimado em 6.400 participantes. Como se esperava poder apresentar separadamente resultados para homens e mulheres, e considerando algumas perdas no acompanhamento da coorte, optou-se por recrutar 15.000 participantes, sendo que ao final da linha de base do estudo em 2010 foi alcançado o número total de 15.105 voluntários membros da coorte¹⁰⁶.

¹⁰⁷ Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012 Feb 15;175(4):315-24.

¹⁰⁸ Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol.* 2014.

Com finalidade de uma melhor distribuição, foram definidas metas de recrutamento por sexo (50% de cada), idade (15% de 35-44, 30% de 45-54, 40% de 55-64 e 15% de 65-74 anos) e categoria ocupacional (35% do nível de apoio, com ensino fundamental incompleto; 35% do nível médio e 30% do nível superior/docente) (AQUINO et al., 2013).

O protocolo de pesquisa ELSA-Brasil atendeu à Resolução 196/96a e a outras complementares – a Resolução CNS 346/05 Projetos multicêntricos e a Resolução CNS 347/05 Armazenamento de materiais biológicos –. Foi aprovado nos comitês de ética em pesquisa das instituições envolvidas. Por se tratar de um estudo multicêntrico foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido¹⁰⁹.

Os dados da linha de base foram coletados entre agosto de 2008 e dezembro de 2010, por meio de entrevista face a face, aferição de medidas e exames realizados por profissionais treinados e certificados. Os questionários do ELSA-Brasil abrangem dados sociodemográficos, história médica pregressa, fatores psicossociais, tabagismo, hábito alimentar e consumo de álcool, atividade física, saúde mental, entre outros¹¹⁰. Dentre os exames realizados nos centros de investigação, citam-se as medidas antropométricas, eletrocardiograma, retinografia, medida da pressão arterial, ultrassonografia abdominal e outros¹¹¹. Foram realizados, ainda, exames bioquímicos, como hemograma, glicemia, colesterol total e fracionado, triglicérides, creatinina, ácido úrico e marcadores inflamatórios (como é o caso dos leucócitos e da PCR), dentre outros¹¹². Os procedimentos foram padronizados e os instrumentos de coleta de dados submetidos à pré-testes e avaliados por estudos pilotos que antecederam o início da coleta de dados. Detalhes sobre o desenho do estudo e perfil da coorte podem ser encontrados em outras publicações^{106,107}.

Para a presente análise, dos 15105 participantes da linha de base, excluímos os participantes com dados faltantes para status de tabagismo (n=1) e tabagismo passivo (n=12), que informaram ter fumado pela última vez com idade inferior a 14 anos (n=8) e que informaram

¹⁰⁹ AQUINO, Estela M L et al . Ethical issues in longitudinal studies: the case of ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo , v. 47, supl. 2, p. 19-26, June 2013 .

¹¹⁰ CHOR, Dóra et al . Questionário do ELSA-Brasil: desafios na elaboração de instrumento multidimensional. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 47, supl. 2, p. 27-36, June 2013 .

¹¹¹ MILL, Jose Geraldo et al . Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo , v. 47, supl. 2, p. 54-62, June 2013 .

¹¹² FEDELI, Ligia G et al . Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 47, supl. 2, p. 63-71, June 2013.

tempo de cessação de tabagismo superior à própria idade (n=2). Para as análises com a variável nível sérico de PCR excluímos ainda dados faltantes de PCR (n= 117), níveis séricos de PCR abaixo do limite de detecção (<0,175mg/L) (n=383) e acima do percentil 99 (20,4 mg/L) (n=144). Para as análises com a variável contagem global de leucócitos foram excluídos dados faltantes de leucócitos (n=53). Dessa forma, a amostra analítica para análise descritiva de PCR foi composta por 14438 participantes e para análise descritiva de leucócitos foi composta por 15028 participantes.

Para a realização da modelagem estatística foram excluídos os participantes que relataram fumar atualmente. Assim, 12540 participantes participaram da modelagem estatística para PCR e 13062 participaram da modelagem estatística para leucócitos.

Variáveis do Estudo

Variáveis resposta:

Níveis séricos de Proteína C-reativa (PCR) medidos no sangue, em jejum por 12 horas, pelo método de ensaio de alta sensibilidade por imunquímica - nefelometria - (BN II; Siemens);

Contagem global de leucócitos obtida utilizando analisadores hematológicos automatizados, nos laboratórios de cada centro de investigação do ELSA-Brasil. Todos os laboratórios apresentam programa de controle interno de qualidade e participam do Programa de Proficiência Interlaboratorial.

Variáveis explicativas de interesse

Tempo de cessação de tabagismo obtida por meio das seguintes perguntas: “O(a) senhor(a) é ou já foi fumante, ou seja, já fumou pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarros) ao longo da vida?”, “O(a) senhor(a) fuma cigarros atualmente?” e “Com que idade o(a) senhor(a) parou de fumar pela última vez?”. Para o cálculo do tempo da cessação de tabagismo foi considerada a diferença entre a idade do participante no momento da entrevista e a idade que o mesmo relatou ter parado de fumar pela última vez. Foi classificado como nunca fumante o participante que nunca fumou pelo menos 100 cigarros ou cinco maços ao longo da vida. O ex-fumante, indivíduo que declarou já ter fumado 100 cigarros ao longo da vida, mas não fumava no momento da entrevista, foi categorizado em: ex-fumante com tempo de cessação

≥ 20 anos, ex-fumante com tempo de cessação ≥ 10 e < 20 anos, ex-fumante com tempo de cessação ≥ 5 e < 10 anos, ex-fumante com tempo de cessação ≥ 2 e < 5 anos e ex-fumante com tempo de cessação ≥ 1 e < 2 anos e ex-fumante com tempo de cessação < 1 ano. O fumante atual, aquele que fumou pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e fumava no momento da entrevista, foi incluído apenas na descrição do tabagismo.

Tabagismo passivo (não, sim) definido pelo autorrelato de convívio com pessoas que fumam em casa e/ou no trabalho. Obtido através das perguntas:

“O(a) senhor(a) convive com pessoas que fumam no mesmo ambiente (sala de trabalho, em casa, no automóvel)?”. Para respostas positivas, foi perguntado: “Onde? Em casa? No trabalho? No automóvel?”. Para a análise, consideramos tabagistas passivos os participantes que responderam estar expostos ao tabagismo passivo em casa e/ou no trabalho. A exposição passiva no automóvel foi incluída no presente estudo por se tratar de uma exposição mais rara, de curta duração e, mais passível de erros na obtenção por autorrelato, sem a confirmação através de níveis de cotinina¹¹³.

Para análise descritiva utilizamos a variável carga tabágica em maços-ano, obtida através da fórmula: número de cigarros fumados por dia multiplicados pelo tempo de fumo em anos, dividido por 20. O número de cigarros fumados por dia foi obtido através da pergunta “Em geral, quantos cigarros por dia o(a) senhor(a) fuma (ou fumava)?”. O tempo de fumo em anos foi obtido através da pergunta “Ao todo, durante quantos anos o(a) senhor(a) fumou ou fuma? Desconte os períodos em que o(a) senhor(a) deixou de fumar”. O produto final da multiplicação é dividido por 20 devido à convenção de números de cigarros contidos em um maço¹¹⁴. A carga tabágica foi dividida em < 10 , $\geq 10-20$, ≥ 20 maços-ano.

Fatores de Confusão

Os potenciais fatores de confusão, para serem incorporados nas análises estatísticas, foram agrupados conforme suas características: sociodemográficas, comportamentais e condições de

¹¹³ Prochaska JJ, Grossman W, Young-Wolff KC, Benowitz NL. Validity of self-reported adult secondhand smoke exposure. *Tob Control*. 2015 Jan;24(1):48-53.

¹¹⁴ Brasil. Ministério do Desenvolvimento da Indústria e do Comércio Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial – INMETRO. Portaria nº 116 de 24 de maio de 1989. Disponível em <http://www.inmetro.gov.br/legislacao/rtac/pdf/RTAC000092.pdf>. Acesso em 30 de janeiro de 2016.

saúde: IMC e outras alterações. Agrupá-las nos permitiu observar a importância dos grupos de fatores de risco para as associações.

1) **Características sociodemográficas:**

Sexo (masculino, feminino);

Idade em anos agrupada em faixas etárias (35-44; 45-54; 55-64; 65-74 anos);

Escolaridade em anos de estudo categorizada em ≥ 15 , 11-14, 8-10, 0-7. A escolaridade foi obtida por intermédio da pergunta: “Qual seu grau de instrução?”, com as seguintes opções para resposta: “Nunca frequentou a escola, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo, universitário incompleto, universitário completo, pós-graduação” e transformada para categorias de anos de estudo.

2) **Comportamentos relacionados à saúde:**

Consumo semanal de álcool (consumo moderado, não consome, consumo excessivo) estabelecido a partir da soma das doses de cada bebida consumida transformada em gramas de álcool. Foram considerados bebedores moderados aqueles participantes que consumiam semanalmente $< 210\text{g}$ de álcool para o sexo masculino e $< 140\text{g}$ para o sexo feminino, os que consumiam quantidades maiores ou iguais a esses valores foram classificados como bebedores excessivos. O consumo de álcool foi avaliado por autorrelato do consumo, quantidade e da frequência do consumo semanal de vinho, destilados (cachaça, whisky, vodka), cerveja ou chopp.

Atividade física no lazer mensurada pelo módulo de atividade física no lazer da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)¹¹⁵, procedeu-se a soma do tempo em cada tipo de atividade ponderando pela intensidade da mesma, que foi classificada em fraca (< 600 min/semana), moderada (600-3000 min/semana), ou vigorosa (≥ 3000 min/semana);

¹¹⁵ International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) -Long Form. Disponível em: <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>

3) Condições de saúde:

Índice de massa corporal (IMC), utilizado como variável contínua, obtido pela divisão do peso corporal em quilos pelo quadrado da estatura em metros.

Hipertensão arterial (não, sim), definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg (obtida pela média das duas últimas medidas de a pressão arterial que foi mensurada 3 vezes na posição sentada, em ambiente silencioso e com temperatura controlada (20°C-24°C), após 5 minutos de descanso com esfigmomanômetro oscilométrico automático - Omron 765CP - Omron, Kyoto, Japão) ou uso de medicamentos anti-hipertensivo nas últimas duas semanas.

Diabetes (não, sim), definida como autorrelato de diagnóstico médico prévio de diabetes e/ou utilização de medicação para o tratamento da diabetes e/ou níveis de glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl e/ou teste de tolerância à glicose ≥ 200 mg/dl e/ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$. A glicemia de jejum e após 2 horas de carga de 75g de glicose foram determinadas pelo método enzimático (hexoquinase) utilizando o aparelho ADIVA 1200. A hemoglobina glicada foi avaliada por meio de cromatografia líquida de alta pressão (Bio-Rad Laboratories, Hércules, Califórnia). O uso de medicamentos para diabetes foram obtidos a partir de autorrelato de prescrições médicas e caixas de medicamentos. Os medicamentos no ELSA-Brasil foram classificados de acordo com critérios da Anatomical Therapeutic Chemical.

Doença cardiovascular (não, sim), definida a partir do relato da ocorrência prévia de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca ou pela presença de alterações maiores no eletrocardiograma definidas segundo o código de *Minnesota*¹¹⁶. Os participantes realizaram eletrocardiograma convencional de 12 derivações simultâneas utilizando-se aparelho digital (Atria 6100, Burdick, Cardiac Science Corporation, Bothel, WA, USA) com leitura automatizada da frequência cardíaca, duração, amplitude e eixos das ondas P, QRS e T, além dos intervalos PR e QT.

Razão colesterol total/lipoproteína de alta densidade (HDL), utilizada como variável contínua. O colesterol total e colesterol HDL foram determinados por ensaio colorimétrico

¹¹⁶ RIBEIRO, Antonio Luiz et al . Desafios à implantação do centro de leitura de eletrocardiografia no ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 47, supl. 2, p. 87-94, June 2013.

enzimático (ADVIA Chemistry) utilizando amostras de sangue coletadas após jejum médio de 12 horas.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (não, sim) foi obtida através do autorrelato de diagnóstico médico prévio de enfisema, bronquite crônica ou DPOC por intermédio da pergunta: “Alguma vez um médico lhe informou que o(a) senhor(a) teve ou tem enfisema, bronquite crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)?”

Análise de dados

Foi realizada análise descritiva da população do estudo por meio de medidas de tendência central e proporções segundo o tipo da variável estudada. As medianas de PCR e a média de leucócitos foram descritas segundo tempo de cessação de tabagismo, com a inclusão do tabagista atual, tabagismo passivo e carga tabágica. A diferença das medianas de PCR segundo essas variáveis foi avaliada pelos testes de Mann Whitney e Kruskal Wallis e realizou-se teste de tendência de medianas. A diferença das médias de leucócitos foi avaliada por análise de variância (Bartlett's test).

Modelos de regressão linear foram utilizados para estimar a magnitude da associação entre o tempo de cessação de tabagismo, tabagismo passivo e contagem global de leucócitos. Homocedasticidade e normalidade dos resíduos nos modelos de regressão linear foram testados graficamente.

Utilizamos os modelos lineares generalizados (MLG) com distribuição gama e função logarítmica para estimar a magnitude da associação entre o tempo de cessação de tabagismo, tabagismo passivo e níveis séricos de PCR. O MLG é uma classe de modelos de regressão que generalizam o modelo linear com erros normais. A distribuição gama é adequada para modelar dados positivos e contínuos que apresentam assimetria, como o caso da PCR. Quando a função logarítmica é utilizada, o modelo resultante é um modelo de efeitos multiplicativos para a média, assim, o exponencial do coeficiente de regressão (β) representa a razão de médias aritméticas (RMA) ajustada pelas demais variáveis explicativas. A principal vantagem do modelo de regressão gama com ligação logarítmica é sua interpretação em

termos de média aritmética, em contraponto com o modelo de regressão linear com resposta log-transformada, em que a interpretação é feita na média geométrica.

Foram estimados modelos separados para cada variável resposta (níveis séricos de PCR e contagem global de leucócitos) e explicativa de interesse (tempo de cessação do tabagismo e tabagismo passivo). Inicialmente foi obtida a medida bruta (Modelo 0) entre a variável de interesse e cada uma das variáveis resposta. Para a variável de interesse tempo de cessação de tabagismo, foram acrescentadas gradualmente as características sociodemográficas (Modelo 1), os comportamentos relacionados a saúde (Modelo 2), o IMC (Modelo 3), as condições de saúde (Modelo 4) e o tabagismo passivo (Modelo 5).

A contagem global de leucócitos não esteve associada ao tabagismo passivo na análise univariável, portanto, os modelos multivariáveis (1 a 4) descritos anteriormente foram estimados apenas para níveis séricos de PCR. O Modelo 5 consistiu na inclusão da variável tempo de cessação do tabagismo, categorizada em nunca fumou/ex-fumante ≥ 1 ano e ex-fumante < 1 ano no Modelo 4. O tempo de cessação do tabagismo foi categorizado dessa forma porque consideramos o resultado obtido nos modelos em que o tempo de cessação de tabagismo foi a variável explicativa de interesse (após todos os ajustes apenas o tempo de cessação de tabagismo < 1 ano permaneceu associado à PCR). Apenas as variáveis com nível de significância estatística $\leq 5\%$ foram mantidas nos modelos finais.

Análises de sensibilidade foram realizadas com a exclusão de participantes em uso de corticoide e de mulheres em uso de anticoncepcional ou em reposição hormonal, uma vez que estes medicamentos podem alterar os marcadores de inflamação. Realizou-se também análise com exclusão daqueles participantes com níveis séricos de PCR $> 10\text{mg/L}$, que pode indicar inflamação aguda, embora esses níveis possam ser observados em inflamação crônica (ISHII, 2012) e com a exclusão de participantes com contagem global de leucócitos $> 11000\text{m}^3$, indicativo de inflamação aguda¹¹⁷. Todas as análises foram realizadas no Stata versão 12.

¹¹⁷ Erichsen, Elza Maria Santiago; Viana, Luciana de Gouvêa; Faria, Rosa M. Delbone de Faria; Santos, Silvana Maria Eloi. Medicina Laboratorial para o Clínico. Editora Coopmed - 2009.

ARTIGO

5 ARTIGO ORIGINAL

ANOS DE CESSAÇÃO DE TABAGISMO, TABAGISMO PASSIVO E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO: NOVAS EVIDÊNCIAS DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-Brasil).

RESUMO

Introdução: O tempo necessário para que os níveis dos marcadores inflamatórios de ex-fumantes regressem aos encontrados em nunca fumantes ainda é controverso. Objetivo: Nosso objetivo foi identificar quanto tempo após a cessação do tabagismo a contagem global de leucócitos e os níveis séricos de PCR se equiparam aos níveis de nunca fumantes, após considerar fatores de confusão e a exposição ao tabagismo passivo entre os participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Investigamos também se exposição ao tabagismo passivo está associada com a contagem global de leucócitos e níveis séricos de PCR.

Métodos: Análise transversal de participantes da linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010). Foi realizada regressão linear e modelos lineares generalizados (MLGs) com distribuição gama e função logarítmica para estimar a associação entre as variáveis respostas contagem de leucócitos e níveis de PCR e variáveis explicativas de interesse (tempo de cessação do tabagismo e tabagismo passivo). Foram considerados potenciais fatores de confusão: sexo, idade, escolaridade, consumo de álcool, prática de atividade física, IMC, razão entre colesterol total e HDL, hipertensão, diabetes, doença cardiovascular e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Resultados: As médias de leucócitos e medianas de PCR aumentaram à medida que a carga tabágica de tabagistas e ex-fumantes aumentou ($p < 0,001$). Após ajustes completos, os tempos de cessação de tabagismo < 10 anos permaneceu associado a contagem de leucócitos (por exemplo tempo ≥ 5 e < 10 anos: $\beta: 164,18$; IC95%: 18,56-309,80) e, apenas o tempo de cessação de tabagismo < 1 ano permaneceu associado à PCR (RMA: 1,24; IC 95%; 1,02-1,50). O tabagismo passivo permaneceu independentemente associado a um aumento de 5% na média aritmética de PCR (RMA: 1,05; IC 95% -1,01-1,10).

Conclusões: Nossos achados apresentam novas evidências sobre o tempo necessário para a redução dos níveis dos marcadores estudados aos níveis de nunca fumantes: após um ano para a PCR e após dez anos para a contagem global de leucócitos. Resultados agregam suporte as políticas públicas de promoção da cessação do tabagismo e de ambientes livres de tabaco.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é o segundo principal fator de risco modificável para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), incluindo a morbimortalidade por diferentes tipos de câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doenças cardio e cerebrovasculares (GDB, CDC, 2013). Além disso, o tabagismo lidera as causas de mortes evitáveis, sendo responsável por mais de seis milhões de mortes prematuras anualmente em todo o mundo (OMS, 2015) e no Brasil, por aproximadamente 200 mil (INCA, 2007). A exposição passiva ao tabagismo em adultos pode causar efeitos adversos no sistema cardiovascular, doença coronariana e câncer de pulmão. De acordo com relatório americano do *Surgeon General* de 2006, o tabagismo passivo aumenta a mortalidade, morbidade e incapacidade (U.S. Department of Health and Human Services, 2006). Estima-se que, anualmente, 600 mil pessoas morrem devido os efeitos do tabagismo passivo no mundo. (OMS, 2015).

As respostas inflamatórias e do sistema imune inato, induzidas pelo tabaco, parecem ser um dos mecanismos potencialmente implicados no desenvolvimento dessas doenças (ARNSON, 2010). Sabe-se que o aumento do número de cigarros consumidos e a duração do tabagismo estão associados a maiores níveis séricos de marcadores inflamatórios e imunes como interleucina-6 (IL-6) (MC EVOY, 2015), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (PULS, 2011), fibrinogênio (WANNAMETHEE, 2005), PCR (TONSTAD, 2009) e leucócitos totais (BLIDBERG, 2012), dentre outros (ALDAHAM, 2015; ANDREOLI, 2015; SHIELS, 2015). Estudos mostraram que o tabagismo induz alterações imunes sistêmicas e pulmonares, como a elevação da contagem de leucócitos, em particular de neutrófilos (HOONHORST, 2014), independente de condições ambientais ou fatores genéticos (ANDREOLI, 2015, DOVE, 2015). Existem também evidências de que a exposição ao tabagismo passivo está relacionada ao aumento da inflamação sistêmica (CHIU, 2011; JEFFERIS, 2010; HASTIE, 2008; PANAGIOTAKOS, 2004).

Por tudo isso, a redução da exposição ao tabagismo tem sido uma das maiores metas perseguidas pela saúde pública em todo o mundo (BARNOYA, 2013; OMS, 2013). Os efeitos danosos do cigarro e o aumento dos marcadores inflamatórios e da resposta imune parecem reversíveis em médio prazo, após a cessação dessa exposição, o que explicaria a redução expressiva do risco de doença cardiovascular e de morte após a cessação do tabagismo (MONS, 2015). Entretanto, o tempo necessário para que os níveis dos marcadores

inflamatórios e da resposta imune em ex-fumantes regressem aos encontrados em nunca fumantes ainda é controverso, variando de cinco a mais que 20 anos. (TONSTAD, 2009; HASTIE, 2008; BAKHRU, 2005; OHSAWA, 2005; WANNAMETHEE, 2005). Alguns estudos mostraram que os níveis séricos de PCR, por exemplo, mantiveram-se mais altos em ex-fumantes por até 10 a 20 anos após a cessação do tabagismo, em comparação aos que nunca fumaram (WANNAMETHEE, 2005; FRÖHLICH, 2003).

Com o intuito de contribuir para o esclarecimento dessa questão, o objetivo desse estudo foi identificar quanto tempo, em média, após a cessação do tabagismo os níveis séricos de PCR e a contagem global de leucócitos alcançaram os níveis de nunca fumantes, após considerar o efeito de fatores de confusão e a exposição ao tabagismo passivo em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Adicionalmente, investigamos a associação entre exposição ao tabagismo passivo e níveis de PCR e contagem global de leucócitos entre os participantes dessa coorte.

MÉTODOS

Trata-se de uma análise seccional que utilizou dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), uma coorte multicêntrica, cujos principais objetivos são investigar a incidência e a progressão do diabetes e de doenças cardiovasculares e seus fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais e psicossociais.

A população do ELSA-Brasil foi constituída por 15105 servidores públicos, ativos ou aposentados, com idade entre 35 a 74 anos de instituições de ensino e pesquisa de seis cidades brasileiras: Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória. Os dados da linha de base foram coletados entre agosto de 2008 e dezembro de 2010, por meio de entrevista face a face, aferição de medidas e exames realizados por profissionais treinados e certificados. Os procedimentos foram padronizados e os instrumentos de coleta de dados submetidos à pré-testes e avaliados por estudos pilotos que antecederam o início da coleta de dados. O ELSA-Brasil foi pelos Comitês de Ética das instituições envolvidas no estudo. Todos os participantes assinaram termo de consentimento para participar do estudo. Detalhes sobre o desenho do estudo e perfil da coorte podem ser encontrados em outras publicações (AQUINO, 2012; SCHMIDT, 2014).

Para a presente análise, dos 15105 participantes da linha de base, excluimos os participantes com dados faltantes para status de tabagismo (n=1) e tabagismo passivo (n=12), que informaram ter fumado pela última vez com idade inferior a 14 anos (n=8) e que informaram tempo de cessação de tabagismo superior à própria idade (n=2). Para as análises com a variável nível sérico de PCR excluimos ainda dados faltantes de PCR (n= 117), níveis séricos de PCR abaixo do limite de detecção (0,175mg/L) (n=383) e acima do percentil 99 (20,4 mg/L) (n=144). Para as análises com a variável contagem global de leucócitos foram excluídos dados faltantes de leucócitos (n=53). Dessa forma, a amostra analítica para análise descritiva de PCR foi composta por 14438 participantes e para análise descritiva de leucócitos foi composta por 15028 participantes.

Para a realização da modelagem estatística foram excluídos os participantes que relataram fumar atualmente. Assim, 12540 participantes participaram da modelagem estatística para PCR e 13062 participaram da modelagem estatística para leucócitos.

Variáveis do Estudo

Variáveis resposta:

As variáveis resposta foram: *Níveis séricos de Proteína C-reativa (PCR)* medida no sangue, em jejum por 12 horas, pelo método de ensaio de alta sensibilidade por imunológica - nefelometria - (BN II; Siemens); *Contagem global de leucócitos* obtida utilizando analisadores hematológicos automatizados, em nos laboratórios de cada centro de investigação do Elsa. Todos os laboratórios apresentam programa de controle interno da qualidade e participam de Programa de Proficiência Interlaboratorial por meio do hemograma completo, realizado em equipamentos automatizados, em laboratórios com controles de qualidade interno e externo (FEDELI, 2013) .

Variáveis explicativas de interesse

As variáveis explicativas de interesse foram tempo de cessação de tabagismo e tabagismo passivo. A variável tempo de cessação de tabagismo foi obtida por meio das seguintes perguntas: “O(a) senhor(a) é ou já foi fumante, ou seja, já fumou pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarros) ao longo da vida?”, “O(a) senhor(a) fuma cigarros atualmente?” e “Com que idade o(a) senhor(a) parou de fumar pela última vez?”. Para o cálculo do tempo da cessação de tabagismo foi considerada a diferença entre a idade do participante no momento

da entrevista e a idade que o mesmo relatou ter parado de fumar pela última vez. Foi classificado como nunca fumante, aquele que nunca fumou pelo menos 100 cigarros ou 5 maços ao longo da vida. O ex-fumante, indivíduo que declarou já ter fumado 100 cigarros ao longo da vida, mas não fumava no momento da entrevista, foi categorizado em: ex-fumante com tempo de cessação ≥ 20 anos, ex-fumante com tempo de cessação ≥ 10 e < 20 anos, ex-fumante com tempo de cessação ≥ 5 e < 10 anos, ex-fumante com tempo de cessação ≥ 2 e < 5 anos e ex-fumante com tempo de cessação ≥ 1 e < 2 anos e ex-fumante com tempo de cessação < 1 ano. O fumante atual, aquele que fumou pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e fumava no momento da entrevista, foi incluído apenas na descrição do tabagismo apresentada nas Tabelas 1, 2 e 3. O tabagismo passivo (não, sim) foi definido pelo autorrelato de convívio com pessoas que fumam em casa e/ou no trabalho.

Para análise descritiva utilizamos a variável carga tabágica em maços-ano (número de cigarros fumados por dia multiplicados pelo tempo de fumo em anos, dividido por 20). O número de cigarros fumados por dia foi obtido através da pergunta “Em geral, quantos cigarros por dia o(a) senhor(a) fuma (ou fumava)?”. O tempo de fumo em anos foi obtido através da pergunta “Ao todo, durante quantos anos o(a) senhor(a) fumou ou fuma? Desconte os períodos em que o(a) senhor(a) deixou de fumar”. A carga tabágica foi dividida em < 10 , ≥ 10 -20, ≥ 20 maços-ano.

Foram considerados potenciais fatores de confusão:

Características sociodemográficas: sexo, idade (agrupada em faixas etárias: 35-44; 45-54; 55-64; 65-74 anos) e escolaridade em anos de estudo (≥ 15 , 11-14, 8-10, 0-7);

Comportamentos relacionados à saúde: consumo semanal de álcool e atividade física. Consumo semanal de álcool (consumo moderado, não consome, consumo excessivo) estabelecido a partir da soma das doses de cada bebida consumida transformada em gramas de álcool. Foram considerados bebedores moderados aqueles participantes que consumiam semanalmente < 210 g de álcool para o sexo masculino e < 140 g para o sexo feminino, os que consumiam quantidades maiores ou iguais a esses valores foram classificados como bebedores excessivos. A atividade física no lazer foi mensurada pelo módulo de atividade física no lazer da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), procedeu-se a soma do tempo em cada tipo de atividade ponderando pela intensidade da

mesma, que foi classificada em fraca (<600 min/semana), moderada (600-3000 min/semana), ou vigorosa (≥ 3000 min/semana) (IPAQ,2005);

Condições de saúde: hipertensão arterial (não, sim), diabetes (não, sim), doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (não, sim), índice de massa corporal (IMC) (contínua) e razão colesterol total/lipoproteína de alta densidade (HDL) (contínua). O colesterol total e colesterol HDL foram determinados por ensaio colorimétrico enzimático (ADVIA Chemistry) utilizando amostras de sangue coletadas após jejum médio de 12 horas. O IMC foi obtido pela divisão do peso (kg) pela altura ao quadrado (metros). Hipertensão arterial foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg (obtida pela média das duas últimas medidas de a pressão arterial que foi mensurada 3 vezes na posição sentada, após 5 minutos de descanso com esfigmomanômetro oscilométrico automático - Omron 765CP - Omron, Kyoto, Japão) ou uso de medicamentos antihipertensivo nas últimas duas semanas. Diabetes foi definida como autorrelato de diagnóstico médico prévio de diabetes e/ou utilização de medicação para o tratamento da diabetes e/ou níveis de glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl e/ou teste de tolerância à glicose ≥ 200 mg/dl e/ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$. Doença cardiovascular foi definida a partir do relato da ocorrência prévia de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca ou pela presença de alterações maiores no eletrocardiograma definidas segundo o código de *Minnesota* (RIBEIRO, 2013, PRINEAS, 1982). Os participantes realizaram eletrocardiograma convencional de 12 derivações simultâneas utilizando-se aparelho digital (Atria 6100, Burdick, Cardiac Science Corporation, Bothel, WA, USA) com leitura automatizada da frequência cardíaca, duração, amplitude e eixos das ondas P, QRS e T, além dos intervalos QT e QTC. Doença pulmonar obstrutiva crônica foi obtida através do autorrelato de diagnóstico médico prévio de enfisema, bronquite crônica ou DPOC e utilizada como variável de ajuste apenas para a variável resposta contagem global de leucócitos.

Análise de dados

Foi realizada análise descritiva da população do estudo por meio de medidas de tendência central e proporções segundo o tipo da variável estudada. As medianas de PCR e a média de leucócitos foram descritas segundo tempo de cessação de tabagismo, com a inclusão do tabagista atual, tabagismo passivo e carga tabágica. A diferença das medianas de PCR segundo essas variáveis foi avaliada pelos testes de Mann Whitney e Kruskal Wallis e

realizou-se teste de tendência de medianas. A diferença das médias de leucócitos foi avaliada por análise de variância (Bartlett's test).

Modelos de regressão linear foram utilizados para estimar a magnitude da associação entre o tempo de cessação de tabagismo e contagem global de leucócitos. Homocedasticidade e normalidade dos resíduos nos modelos de regressão linear foram testados graficamente. Modelos lineares generalizados (MLG) com distribuição gama (adequada para dados contínuos que apresentam assimetria) e função logarítmica foram utilizados para estimar a magnitude da associação entre o tempo de cessação de tabagismo, tabagismo passivo e níveis séricos de PCR. Os coeficientes exponenciados representam a razão de média aritmética (RMA).

Foram estimados modelos separados para cada variável resposta (níveis séricos de PCR e contagem global de leucócitos) e explicativa de interesse (tempo de cessação do tabagismo e tabagismo passivo). Inicialmente foi obtida a medida bruta (Modelo 0) entre a variável de interesse e cada uma das variáveis resposta. Para a variável de interesse tempo de cessação de tabagismo, foram acrescentadas gradualmente as características sociodemográficas (Modelo 1), os comportamentos relacionados a saúde (Modelo 2), o IMC (Modelo 3), as condições de saúde (Modelo 4) e o tabagismo passivo (Modelo 5). Para a variável explicativa tabagismo passivo, o Modelo 5 consistiu na inclusão da variável tempo de cessação do tabagismo, categorizada em nunca fumou/ex-fumante ≥ 1 ano e ex-fumante < 1 ano no Modelo 4. O tempo de cessação do tabagismo foi categorizado dessa forma porque consideramos o resultado obtido nos modelos em que o tempo de cessação de tabagismo foi a variável explicativa de interesse (após todos os ajustes apenas o tempo de cessação de tabagismo < 1 ano permaneceu associado à PCR). Apenas as variáveis com nível de significância estatística $\leq 5\%$ foram mantidas nos modelos finais.

Análises de sensibilidade foram realizadas com a exclusão de participantes em uso de corticoide e de mulheres em uso de anticoncepcional ou em reposição hormonal, uma vez que estes medicamentos podem alterar os marcadores de inflamação. Realizou-se também análise com exclusão daqueles participantes com níveis séricos de PCR $> 10\text{mg/L}$, que pode indicar inflamação aguda, embora esses níveis possam ser observados em inflamação crônica (ISHII, 2012) e com a exclusão de participantes com contagem global de leucócitos $> 11000\text{m}^3$

(indicativo de inflamação aguda (ERICHSEN, 2009). Todas as análises foram realizadas no Stata versão 12.

RESULTADOS

A maioria dos participantes deste estudo era do sexo feminino, possuía ensino superior completo, relatou consumo moderado de álcool e atividade física fraca. Cerca de 36% apresentavam hipertensão arterial, 19,7% diabetes e 3,2% doença cardiovascular. A maioria dos indivíduos nunca fumou, 30% eram ex- tabagistas, 13,1% eram tabagistas atuais e 27,4% relataram exposição ao tabagismo passivo (Tabela 1).

A Tabela 2 mostra que a média do número de leucócitos na população foi $6406,7/\text{mm}^3$ (DP: $1797,4/\text{mm}^3$), foi mais elevada entre tabagistas atuais e diminuiu de acordo com o tempo de cessação do tabagismo entre os ex-fumantes, sendo os valores mais elevados observados em ex-fumantes com tempo de cessação $>1- <2$ anos (valor de p para tendência $<0,001$). Tabagistas passivos não apresentaram diferença de média de leucócitos do que não expostos ao tabagismo passivo. A mediana da PCR na população correspondeu a $1,5\text{mg/L}$, foi mais elevada entre fumantes ($1,93\text{mg/L}$) e em ex-fumantes com tempo de cessação de tabagismo <1 ano ($2,08\text{mg/L}$) e reduziu gradualmente com o aumento do tempo de cessação de tabagismo (valor de p para tendência $<0,001$). Entre os expostos ao tabagismo passivo, a mediana de PCR foi superior à mediana dos não expostos ($p<0,001$). As medianas de PCR e médias de leucócitos aumentaram à medida que a carga tabágica de tabagistas e ex-fumantes aumentou ($p<0,001$). (Tabela 3).

Comparados aos que nunca fumaram, ex-fumantes com tempos de cessação <10 anos apresentaram aumento na média de leucócitos (Modelo 0). Essas associações foram mantidas após ajuste por características sociodemográficas, comportamentos relacionados à saúde, IMC e condições de saúde, sendo observada atenuação dos coeficientes após ajuste por IMC (Modelo 3). Após ajustes por condições de saúde, os tempos de cessação de tabagismo <1 ano ($\beta:436,76$; IC95%: $138,75-734,76$), ≥ 1 e <2 anos ($\beta:484,95$; IC95%: $217,25-752,65$), ≥ 2 e <5 anos ($\beta:259,14$; IC95%: $76,59-441,70$) e ≥ 5 e <10 anos ($\beta:164,18$; IC95%: $18,56-309,80$) mantiveram associado aos aumento da média de leucócitos (Modelo 4). Na análise não ajustada não foi encontrada associação entre tabagismo passivo e contagem global de leucócitos (Tabela 4).

Na análise univariável (Modelo 0) entre tempo de cessação de tabagismo e PCR observou-se que ex-fumantes com tempo de cessação <1 ano, ≥ 1 e <2 anos e com tempo de cessação ≥ 2 e <5 anos apresentaram respectivamente média aritmética de PCR 128%, 73% e 38% superior à média aritmética dos aos que nunca fumaram. Essas associações foram atenuadas após ajuste por características sociodemográficas e comportamentos relacionados à saúde. Após ajuste por IMC somente a categoria ex-fumante com tempo de cessação de tabagismo <1 ano permaneceu associada à PCR e, os ajustes por condições de saúde e tabagismo passivo não alteraram essa associação. Ao final dos ajustes, os ex-fumantes com tempo de cessação de tabagismo inferior a um ano apresentaram um aumento de 24% na média aritmética de PCR, quando comparados a nunca fumantes (RMA:1,24; IC95%:1,02-1,50) (Tabela 5).

Na análise univariável (Modelo 0), expostos ao tabagismo passivo apresentaram média aritmética de PCR 34% superior do que a média dos não expostos. Essa diferença diminuiu para 8% após ajustes por características sociodemográficas e praticamente não foi alterada após ajustes por comportamentos relacionados à saúde e condições de saúde. No modelo final, após todos os ajustes incluindo tempo de cessação de tabagismo, encontramos que o tabagismo passivo permaneceu independentemente associado a um aumento de 5% na média aritmética de PCR quando comparados aos participantes não expostos ao tabagismo passivo (RMA:1,05; IC95%:1,01-1,10) (Tabela 5).

As análises de sensibilidade com a exclusão de participantes com níveis de leucócitos $>11000\text{mm}^3$, níveis de PCR $>10\text{mg/L}$, de participantes em uso de corticoide e mulheres em uso de anticoncepcional ou em reposição hormonal também não apresentaram diferença para a associação entre tempo de cessação de tabagismo e leucócitos ou tempo de cessação de tabagismo e PCR. Contudo, após essas análises, o tabagismo passivo não se manteve associado à PCR (dados não mostrados).

DISCUSSÃO

Identificamos associação inversa entre tempo de cessação de tabagismo e contagem global de leucócitos e entre tempo de cessação de tabagismo e níveis séricos de PCR. Após ajustes por potenciais fatores de confusão e pelo tabagismo passivo, o tempo de cessação de tabagismo necessário para que os níveis de leucócitos de ex-fumantes se equiparassem aos de nunca

fumantes foi maior que dez anos e, para a PCR maior que um ano. Nossos achados corroboram a hipótese de que com o passar dos anos os níveis de leucócitos e de PCR de ex-fumantes e nunca fumantes tendem a se equiparar, embora o tempo varie segundo o marcador. A exposição ao tabagismo passivo manteve-se associada a níveis elevados de PCR após ajustes por potenciais fatores de confusão e pelo tempo de cessação do tabagismo. Contudo, não identificamos associação entre tabagismo passivo e leucócitos. O efeito dose-resposta com a carga tabágica foi observado para leucócitos e PCR em tabagistas e ex-fumantes.

A relação positiva observada entre maior carga tabágica, mensurada por maços-ano, e níveis mais elevados de marcadores inflamatórios em fumantes e ex-fumantes sugere que quanto maior a intensidade da exposição mais acentuada é a inflamação decorrente do tabagismo. Essa relação dose-resposta entre maços-ano e leucócitos e/ou PCR já foi reportada por alguns estudos (MC EVOY, 2015, HASTIE, 2008; LAO, 2009; FRÖHLICH, 2003).

Verificamos que a redução da contagem global de leucócitos e dos níveis séricos de PCR começa entre o primeiro e o segundo ano de cessação do tabagismo, sugerindo que o processo de reversibilidade da inflamação sistêmica induzida pelo tabaco inicia-se rapidamente. Um ensaio clínico randomizado com intervenção para a cessação do tabagismo não identificou diferenças estatisticamente significantes nos níveis de PCR de fumantes e ex-fumantes com um ano de abstinência (ASTHANA, 2010). Contudo, nosso resultado é consistente com outros estudos como o de Puls (2011), que encontrou redução do número de leucócitos já nas primeiras cinco semanas de tabagismo. Resultados do estudo EPIC-Norfolk apontaram que os níveis de leucócitos começaram a reduzir no primeiro ano de cessação de tabagismo (SMITH, 2003) e, análise prospectiva da coorte MESA, que comparou os níveis de PCR de quem parou de fumar aos níveis da condição anterior do indivíduo, mostrou redução da PCR já no primeiro ano de cessação de tabagismo (MC EVOY, 2015).

Observamos que o tempo necessário para regressão dos marcadores inflamatórios a níveis encontrados em nunca fumantes foi de um ano para PCR. Apesar das evidências apresentadas de que a redução dos níveis de marcadores inflamatórios começa já no primeiro ano de cessação de tabagismo, em geral os estudos investigaram o tempo necessário para a equiparação a níveis de nunca fumantes com intervalos de no mínimo cinco anos (SHIELS, 2014, LAO, 2009; DIETRICH, 2007, HASTIE, 2007; WANNAMETHEE, 2005). Alguns encontraram, após ajustes por fatores de confusão, um tempo médio igual ou maior que cinco

anos de cessação de tabagismo para redução da PCR aos níveis de quem nunca fumou (SHIELS, 2015; BAKHRU, 2005; OHSAWA, 2005). Segundo Hastie (2008), é possível que a inconsistência da associação entre cessação do tabagismo e níveis de PCR em ex-fumantes seja atribuída à diluição da exposição resultante da classificação de ex-tabagista como um grupo homogêneo, desconsiderando o tempo de cessação. Contudo, um estudo transversal utilizando dados do NHANES III, que considerou intervalos de tempo de cessação de tabagismo menores que cinco anos, após ajustes por fatores de confusão encontrou que a PCR regressaria aos níveis de nunca fumantes somente após cinco anos de cessação de tabagismo. (BAKHRU, 2005).

Uma questão que dificulta estabelecer o tempo médio de redução dos marcadores estudados após cessação do tabagismo é o aumento do IMC que ocorre com frequência após a cessação (TIAN, 2015; PISTELLI, 2009, ASTHANA, 2010). O aumento do IMC apresenta uma relação dose-resposta com a elevação da PCR (KITAHARA, 2014) e com o número de leucócitos dentre outros marcadores inflamatórios (DUNCAN, 2000). O ganho de peso e a exacerbação do processo inflamatório sistêmico em ex-fumantes, especialmente nos primeiros 3 anos após a cessação, parecem explicar parte do maior risco de diabetes entre esses quando comparados com nunca fumantes (YEH, 2010). Além disso, não é infrequente que o indivíduo pare de fumar por motivos de saúde ou induzido por recomendação médica devido ao risco elevado de uma doença, por exemplo, a coronariana. Portanto, é fundamental considerar o IMC nas análises. No presente estudo foi considerado o IMC atual, que ajusta parcialmente pelo ganho de peso após cessação do tabagismo, mas, somente uma análise prospectiva permitirá considerar a variação do IMC após a cessação do tabagismo. Estudo que investigou o efeito do tabagismo sobre diversos marcadores imunes e inflamatórios mostrou uma relação não linear do tempo após cessação com a PCR, indicando um aumento da PCR vigente imediatamente após cessação, com retorno a níveis de nunca fumantes em cerca de cinco anos (SHIELS, 2015). Vale ressaltar que em nosso estudo, a mediana da PCR entre aqueles que não fumavam há menos de um ano (2,08 mg/L) foi um pouco superior do que a dos tabagistas (1,93mg/L).

Diferentemente de outros estudos, encontramos que a contagem global média de leucócitos de ex-fumantes se equipararam a média de nunca fumantes após 10 anos de cessação de tabagismo. Por sua vez, outros estudos observacionais conduzidos na Inglaterra (SMITH, 2003; WANNAMETHEE, 2005) e na China (LAO, 2009) reportaram que o tempo de

cessação de tabagismo necessário para que a contagem global de leucócitos alcance a média encontrada em nunca fumantes foi maior do que 20 anos (SMITH, 2003; LAO, 2009; WANNAMETHEE, 2005). Nossas análises foram ajustadas por DPOC, visto que na presença dessa doença, o processo inflamatório persiste independentemente do status de tabagismo, sendo reportado até mesmo o aumento da inflamação de vias respiratórias em ex-fumantes com DPOC, logo após a cessação do tabagismo (LAPPERRE, 2006). Estudos reportaram aumento significativo da inflamação em ex-fumantes com DPOC quando estes foram comparados a fumantes (BARCELO, 2008), ex-fumantes saudáveis (RUTGERS, 2000), ou nunca fumantes (YU, 2013). No presente estudo consideramos o diagnóstico autorreferido de DPOC, o que pode superestimar a prevalência da doença na população ou não detectar doentes que ainda não receberam diagnóstico médico. Talvez, parte da associação encontrada entre leucócitos e tempo de cessação de tabagismo nos demais estudos possa ser devido à alta prevalência de DPOC nas populações do Hemisfério Norte (Dondaldson, 2014) e ausência de ajuste.

É possível que as diferenças dos resultados de estudos acerca do tempo de cessação de tabagismo necessário para que os níveis de leucócitos e PCR regressem aos encontrados em não fumantes seja, em parte, resultante da influência da carga tabágica. Como observado no presente estudo, tanto a contagem de leucócitos como os níveis de PCR aumentaram com o incremento da carga tabágica. Estudo prospectivo britânico identificou que o tempo para a redução da PCR de ex-tabagistas parece ser dependente da quantidade de cigarros fumados; que ex-tabagistas leves apresentaram redução da PCR com cinco anos de cessação e ex-tabagistas pesados não apresentaram redução aparente mesmo após cinco anos de cessação de tabagismo (WANNAMETHEE, 2005).

Similar a outros estudos (PANAGIOTAKOS, 2004; HASTIE, 2008), encontramos relação entre tabagismo passivo e resposta inflamatória sistêmica expressa somente pela associação de baixa magnitude, porém significativa, com a PCR. Aferir a exposição ao tabagismo passivo por meio de entrevista é um desafio e geralmente indivíduos expostos a intensidades diferentes são incluídos no mesmo grupo. Ainda não há consenso quanto à associação entre tabagismo passivo e marcadores inflamatórios. Em certa medida, a falta de consistência nos resultados pode ser atribuída à forma de mensurar o tabagismo passivo que pode ser por medida objetiva, pela obtenção de níveis de cotinina no sangue ou na saliva ou por questionários autorreferidos (VENN, 2007). Alguns estudos que dosaram a cotinina não

identificaram associação entre PCR e tabagismo passivo (VENN, 2007; CLARK, 2008), mas devemos considerar que a cotinina só pode ser detectada no sangue até 48 horas após a exposição passiva ao tabagismo (VENN, 2007), o que pode limitar a sua mensuração. Apesar disso, estudos que utilizaram a medida de cotinina identificaram que a PCR aumentou 18 horas após a exposição ao tabagismo passivo enquanto o número de leucócitos aumentou imediatamente. (KIM, 2005; POPE, 2001; ZHANG, 2013). Autores sugerem que homocisteína seja um marcador mais sensível à exposição ao tabagismo passivo (CLARK, 2008; KIM, 2010; VENN, 2007).

O presente estudo apresenta limitações. Por se tratar de uma análise transversal, é possível que nossos resultados sejam influenciados pelo viés de sobrevivência, ex-fumantes com níveis mais elevados de marcadores inflamatórios podem não ter sido incluídos no estudo em função de efeitos mais graves do tabagismo, subestimando as associações observadas. A variável tempo de cessação de tabagismo pode conter viés de memória, uma vez que indivíduos que pararam de fumar há mais tempo podem lembrar com menos precisão do ano em que fumou pela última vez. Outros potenciais fatores de confusão não foram considerados, mas, são inevitáveis em estudos desta natureza, como a exposição ao tabagismo passivo em outro tipo de ambiente que não o domiciliar e de trabalho. Apesar disso, os principais pontos fortes deste estudo são o tamanho da sua amostra e a oportunidade de ajustar para vários possíveis fatores de confusão. Além disso, foram utilizados os modelos lineares generalizados para estimar a relação entre o tempo de cessação de tabagismo e tabagismo passivo com níveis séricos de PCR, considerando a natureza e distribuição dessas variáveis. Apenas para associações com exposição ao tabagismo passivo as análises de sensibilidade levaram à perda de significância estatística. Acreditamos que, além dos possíveis erros de mensuração da variável, a exclusão de participantes em uso de corticoide, de mulheres em uso de anticoncepcional ou em reposição hormonal e de participantes com níveis séricos de PCR > 10mg/L pode ter ocasionado eventualmente a exclusão dos indivíduos mais propensos à exposição ao tabagismo passivo.

CONCLUSÃO

Nossos achados confirmam a reversibilidade dos níveis séricos de marcadores inflamatórios após a cessação do tabagismo e a equiparação de tais níveis aos encontrados em nunca fumantes. Eles também apresentam novas evidências sobre o tempo necessário para a redução

dos níveis dos marcadores estudados aos níveis de nunca fumantes: após um ano para a PCR e após dez anos para a contagem global de leucócitos. Análises longitudinais deverão confirmar estes achados, que agregam suporte às políticas públicas de promoção da cessação do tabagismo e de ambientes livres de tabaco.

REFERÊNCIAS

Aldaham S, Foote JA, Chow HH, Hakim IA. Smoking Status Effect on Inflammatory Markers in a Randomized Trial of Current and Former Heavy Smokers. *Int J Inflam.* 2015;2015:439396. doi: 10.1155/2015/439396. Epub 2015 Aug 23. PubMed PMID: 26366318; PubMed Central PMCID: PMC4561108.

Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 19;43(10):1731-7. Review. PubMed PMID: 15145091.

Andreoli C, Bassi A, Gregg EO, Nunziata A, Puntoni R, Corsini E. Effects of cigarette smoking on circulating leukocytes and plasma cytokines in monozygotic twins. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Jan;53(1):57-64. doi: 10.1515/cclm-2013-0290. PubMed PMID: 25029083.

Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012 Feb 15;175(4):315-24. doi: 10.1093/aje/kwr294. Epub 2012 Jan 10. PubMed PMID: 22234482.

Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010 May;34(3):J258-65. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.003. Epub 2009 Dec 29. Review. PubMed PMID: 20042314.

Asthana A, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of active smokers. *Am Heart J.* 2010 Sep;160(3):458-63. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.006. PubMed PMID: 20826253; PubMed Central PMCID: PMC2937015.

Bakhru A, Erlinger TP. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Med.* 2005 Jun;2(6):e160. Epub 2005 Jun 28. PubMed PMID: 15974805; PubMed Central PMCID: PMC1160573.

Barceló B, Pons J, Ferrer JM, Sauleda J, Fuster A, Agustí AG. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking. *Eur Respir J.* 2008 Mar;31(3):555-62. Epub 2007 Dec 5. PubMed PMID: 18057064.

Barnoya J, Navas-Acien A. Protecting the world from secondhand tobacco smoke exposure: where do we stand and where do we go from here? *Nicotine Tob Res.* 2013 Apr;15(4):789-804. doi: 10.1093/ntr/nts200. Epub 2012 Oct 15. Review. PubMed PMID: 23072872; PubMed Central PMCID: PMC3601911.

Blidberg K, Palmberg L, Dahlén B, Lantz AS, Larsson K. Increased neutrophil migration in smokers with or without chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2012 Jul;17(5):854-60. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02181.x. PubMed PMID: 22509802.

Centers for Disease Control and Prevention. *Smoking & Tobacco Use: Health Effects of Cigarette Smoking.* August 1, 2013. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention

Chiu YH, Spiegelman D, Dockery DW, Garshick E, Hammond SK, Smith TJ, Hart JE, Laden F. Secondhand smoke exposure and inflammatory markers in nonsmokers in the trucking industry. *Environ Health Perspect.* 2011 Sep;119(9):1294-300. doi:10.1289/ehp.1003199. Epub 2011 May 31. PubMed PMID: 21628108; PubMed Central PMCID: PMC3230397.

Clark JD 3rd, Wilkinson JD, LeBlanc WG, Dietz NA, Arheart KL, Fleming LE, Lee DJ. Inflammatory markers and secondhand tobacco smoke exposure among U.S. workers. *Am J Ind Med.* 2008 Aug;51(8):626-32. doi: 10.1002/ajim.20591. PubMed PMID: 18481260.

Donaldson GC, Wedzicha JA. The causes and consequences of seasonal variation in COPD exacerbations. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2014;9:1101-1110. doi:10.2147/COPD.S54475.

Dove RE, Leong-Smith P, Roos-Engstrand E, Pourazar J, Shah M, Behndig AF, Mudway IS, Blomberg A. Cigarette smoke-induced induction of antioxidant enzyme activities in airway leukocytes is absent in active smokers with COPD. *Eur Clin Respir J*. 2015 Jul 16;2. doi: 10.3402/ecrj.v2.27837. eCollection 2015. PubMed PMID: 26557249; PubMed Central PMCID: PMC4629722.

Erichsen, Elza Maria Santiago; Viana, Luciana de Gouvêa; Faria, Rosa M. Delbone de Faria; Santos, Silvana Maria Eloi. *Medicina Laboratorial para o Clínico*. Editora Coopmed - 2009.

Fedeli, Ligia G et al . Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública, São Paulo, v. 47, supl. 2, p. 63-71, June 2013.*

Fröhlich M, Sund M, Löwel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(14):1365-72. PubMed PMID: 12871694.

Hastie CE, Haw S, Pell JP. Impact of smoking cessation and lifetime exposure on C-reactive protein. *Nicotine Tob Res*. 2008 Apr;10(4):637-42. doi: 10.1080/14622200801978722. PubMed PMID: 18418786.

Hoonhorst SJ, Timens W, Koenderman L, Lo Tam Loi AT, Lammers JW, Boezen HM, van Oosterhout AJ, Postma DS, Ten Hacken NH. Increased activation of blood neutrophils after cigarette smoking in young individuals susceptible to COPD. *Respir Res*. 2014 Oct 10;15:121. doi: 10.1186/s12931-014-0121-2. PubMed PMID: 25301367; PubMed Central PMCID: PMC4203909.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Tabagismo – um grave problema de saúde pública*. Rio de Janeiro: INCA; 2007.

IPAC Guidelines for Data Processing and Analysis - Short and Long Forms (2005) Available:

https://www.academia.edu/5346814/Guidelines_for_Data_Processing_and_Analysis_of_the_International_Physical_Activity_Questionnaire_IPAQ_Short_and_Long_Forms_Contents.
Accessed 25 January 2016.

Jefferis, B.J. et al. "Secondhand Smoke (SHS) Exposure Is Associated with Circulating Markers of Inflammation and Endothelial Function in Adult Men and Women." *Atherosclerosis* 208.2 (2010): 550–556. PMC. Web. 6 Jan. 2016.

Kitahara CM, Trabert B, Katki HA, Chaturvedi AK, Kemp TJ, Pinto LA, Moore SC, Purdue MP, Wentzensen N, Hildesheim A, Shiels MS. Body mass index, physical activity, and serum markers of inflammation, immunity, and insulin resistance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Dec;23(12):2840-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0699-T. Epub 2014 Sep 23. PubMed PMID: 25249326; PubMed Central PMCID: PMC4257882.

Kim WJ, Song JS, Park DW, Kwak HJ, Moon JY, Kim SH, Sohn JW, Yoon HJ, Shin DH, Park SS, Kim TH. The effects of secondhand smoke on chronic obstructive pulmonary disease in nonsmoking Korean adults. *Korean J Intern Med.* 2014 Sep;29(5):613-9. doi: 10.3904/kjim.2014.29.5.613. Epub 2014 Aug 28. PubMed PMID: 25228837; PubMed Central PMCID: PMC4164725.

Køster-Rasmussen R, Permin CA, Siersma V, Henriksen JE, Heitmann BL, Heldgaard PE, de Fine Olivarius N. Back on track-Smoking cessation and weight changes over 9years in a community-based cohort study. *Prev Med.* 2015 Dec;81:320-5. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.09.025. Epub 2015 Oct 9. PubMed PMID: 26441298.

Lao XQ, Jiang CQ, Zhang WS, Adab P, Lam TH, Cheng KK, Thomas GN. Smoking, smoking cessation and inflammatory markers in older Chinese men: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Atherosclerosis.* 2009 Mar; 203(1):304-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.028. Epub 2008 Jul 6. PubMed PMID: 18692847.

Lapperre TS, Postma DS, Gosman MM, Snoeck-Stroband JB, ten Hacken NH, Hiemstra PS, Timens W, Sterk PJ, Mauad T. Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. *Thorax.* 2006 Feb;61(2):115-21. Epub 2005 Jul 29. PubMed PMID: 16055612; PubMed Central PMCID: PMC2104584.

Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res*. 2012 Feb;91(2):142-9. doi: 10.1177/0022034511421200. Epub 2011 Aug 29. Review. PubMed PMID: 21876032; PubMed Central PMCID: PMC3261116.

McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG, Barr RG, Budoff MJ, Szklo M, Navas-Acien A, Polak JF, Blumenthal RS, Post WS, Blaha MJ. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Apr;35(4):1002-10. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304960. Epub 2015 Mar 5. PubMed PMID: 25745060; PubMed Central PMCID: PMC4484586.

Mons U, Müezzinler A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, de Groot L, Freedman ND, Jansen E, Kee F, Kromhout D, Kuulasmaa K, Laatikainen T, O'Doherty MG, Bueno-de-Mesquita B, Orfanos P, Peters A, van der Schouw YT, Wilsgaard T, Wolk A, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H; CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015 Apr 20;350:h1551. doi: 10.1136/bmj.h1551. PubMed PMID: 25896935; PubMed Central PMCID: PMC4413837.

Ohsawa M, Okayama A, Nakamura M, Onoda T, Kato K, Itai K, Yoshida Y, Ogawa A, Kawamura K, Hiramori K. CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. *Prev Med*. 2005 Aug;41(2):651-6. PubMed PMID: 15917065.

Organização Mundial de Saúde (OMS). WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/156262/1/9789241564922_eng.pdf. Acesso em 12/01/2016.

Organização Mundial de Saúde (OMS). WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking; 2015. Disponível em

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/156262/1/9789241564922_eng.pdf. Acesso em 12/01/2016.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Masoura C, Toutouzas P, Stefanadis C; ATTICA study. Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study. *Am J Med*. 2004 Feb 1;116(3):145-50. PubMed PMID: 14749157.

Pistelli F, Aquilini F, Carrozzi L. Weight gain after smoking cessation. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2009 Jun;71(2):81-7. Review. PubMed PMID: 19719041.

Pope CA 3rd, Eatough DJ, Gold DR, Pang Y, Nielsen KR, Nath P, Verrier RL, Kanner RE. Acute exposure to environmental tobacco smoke and heart rate variability. *Environ Health Perspect*. 2001 Jul;109(7):711-6. PubMed PMID:11485870; PubMed Central PMCID: PMC1240375.

Puls M, Schroeter MR, Steier J, Stijohann L, Hasenfuss G, Konstantinides S, Schäfer K. Effect of smoking cessation on the number and adhesive properties of early outgrowth endothelial progenitor cells. *Int J Cardiol*. 2011 Oct 6;152(1):61-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.07.007. Epub 2010 Nov 20. PubMed PMID: 21093936.

RIBEIRO, Antonio Luiz et al . Desafios à implantação do centro de leitura de eletrocardiografia no ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública, São Paulo* , v. 47, supl. 2, p. 87-94, June 2013 .

Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, Kauffman HF, van Der Mark TW, Koëter GH, Timens W. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax*. 2000 Jan;55(1):12-8. PubMed PMID: 10607796; PubMed Central PMCID: PMC1745599.

Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, et al. (2014) Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. Epub ahead of print. doi: 10.1093/ije/dyu027

Shiels MS, Katki HA, Hildesheim A, Pfeiffer RM, Engels EA, Williams M, Kemp TJ, Caporaso NE, Pinto LA, Chaturvedi AK. Circulating Inflammation Markers, Risk of Lung Cancer, and Utility for Risk Stratification. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jul 28;107(10). pii: djv199. doi: 10.1093/jnci/djv199. Print 2015 Oct. PubMed PMID: 26220734.

Smith MR, Kinmonth AL, Luben RN, Bingham S, Day NE, Wareham NJ, Welch A, Khaw KT. Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis.* 2003 Aug;169(2):331-7. PubMed PMID: 12921986.

Tian J, Venn A, Otahal P, Gall S. The association between quitting smoking and weight gain: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2015 Oct;16(10):883-901. doi: 10.1111/obr.12304. Epub 2015 Jun 26. Review. PubMed PMID: 26114839.

Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract.* 2009 Nov;63(11):1634-41. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02179.x. Epub 2009 Aug 29. Review. PubMed PMID: 19732183; PubMed Central PMCID: PMC2780563.

U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2006.

Venn A, Britton J. Exposure to secondhand smoke and biomarkers of cardiovascular disease risk in never-smoking adults. *Circulation* 2007;115:990–5.

Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2005 Sep;26(17):1765-73. Epub 2005 Apr 7. PubMed PMID: 15817606.

Yu MQ, Liu XS, Wang JM, Xu YJ. CD8(+) Tc-lymphocytes immunodeviation in peripheral blood and airway from patients of chronic obstructive pulmonary disease and changes after

short-term smoking cessation. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(19):3608-15. PubMed PMID: 24112150.

Zhang J, Fang SC, Mittleman MA, Christiani DC, Cavallari JM. Secondhand tobacco smoke exposure and heart rate variability and inflammation among non-smoking construction workers: a repeated measures study. *Environ Health*. 2013 Oct 2;12(1):83. doi: 10.1186/1476-069X-12-83. PubMed PMID: 24083379; PubMed Central PMCID: PMC3906998.

TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das características sociodemográficas, comportamentos relacionados à saúde e condições de saúde dos participantes incluídos em cada um dos estudos (leucócitos e Proteína c-reativa), ELSA Brasil (2008-2010).

Características	Leucócitos (n=15028)		Proteína c-reativa (PCR) (n=14438)	
	N	%	N	%
Sexo				
Feminino	8179	54,4	7861	54,4
Idade				
35-44	3309	22,0	3158	21,9
45-54	5914	39,4	5710	39,6
55-64	4210	28,0	4057	28,1
65-74	1582	10,5	1500	10,4
Escolaridade				
≥ 15 anos	7912	52,6	7595	52,6
11-14 anos	202	34,6	5005	34,7
8-10 anos	1022	6,8	981	6,8
0-7 anos	892	5,9	857	5,9
Consumo de álcool				
Moderado	9256	61,7	8889	61,7
Não consome	4623	30,8	4444	30,8
Excessivo	1122	7,0	1079	7,5
Atividade física				
Fraca	11406	77,0	10984	77,2
Moderada	2069	14,0	1963	13,8
Forte	1340	9,0	1275	9,0
Índice de Massa Corporal				
	27,0*	4,7**	27,1*	4,7**
Razão colesterol total/ HDL				
	4,0*	1,0**	4,0*	1,0**
Hipertensão arterial				
Sim	5377	35,8	5203	36,1
Diabetes				
Sim	2955	19,7	2850	19,7
Doença cardiovascular				
Sim	429	3,2	413	3,2
Doença pulmonar obstrutiva crônica				
Sim	237	1,8	237	1,8
Status de tabagismo				
Nunca fumou	8558	57,7	8201	57,6
Ex-fumante-tempo de cessação				
≥20 anos	1878	12,7	1805	12,7
≥10-<20 anos	1147	7,7	1111	7,8
≥5-<10 anos	596	4,0	577	4,0
≥2-<5 anos	380	2,6	366	2,6
≥1- <2 anos	166	1,1	158	1,1
<1 ano	136	0,9	130	0,9
Tabagistas	1966	13,2	1898	13,3
Tabagismo passivo				
Sim	4118	27,4	3959	27,4

* Média ** Desvio padrão (DP)

Tabela 2 – Médias de leucócitos totais (mm³) e desvio padrão (DP) e medianas de Proteína c-reativa (PCR) (mg/L) e intervalo interquartilício (IQR) segundo status de tabagismo e tabagismo passivo na população do estudo, ELSA-Brasil (2008-2010).

	Média de leucócitos (DP)	Mediana de PCR (IQR)
Status de tabagismo		
Nunca fumou	6213,04 (18,50)	1,40 (0,72- 3,17)
Ex-fumante-tempo de cessação		
≥20 anos	6234,38 (36,11)	1,42 (0,75- 2,93)
≥10-<20 anos	6270,71 (50,47)	1,55 (0,77- 3,28)
≥5-<10 anos	6453,00 (67,63)	1,68 (0,86- 3,61)
≥2-<5 anos	6521,71 (93,57)	1,79 (0,84- 3,63)
≥1-<2 anos	6817,05 (154,56)	1,77 (0,91- 4,22)
<1 ano	6735,81 (154,42)	2,08 (0,85- 4,75)
Fumante	7374,06 (47,49)	1,93 (0,96- 3,84)
valor de p*	<0,001	<0,001
Tabagismo passivo¹		
Não	6255,47 (17,10)	1,40 (0,72- 3,11)
Sim	6278,18 (30,09)	1,62 (0,81- 3,52)
valor de p*	0,435	<0,001

Valor p para tendência de médias (contagem global de leucócitos) <0,001

Valor p de tendência de medianas (PCR) <0,001

¹ Variável apresentada com a exclusão de tabagistas atuais (n para leucócitos= 13062; n para PCR=12540)

* Valor p para diferença de médias e medianas

Tabela 3 - Mediana de Proteína C-reativa (PCR) e média de leucócitos segundo tercil de carga tabágica e status de tabagismo na população do estudo¹ ELSA-Brasil (2008-2010).

	Média de leucócitos (DP)				Mediana de PCR mg/L (25%-75%)			
	Carga tabágica			valor de p*	Carga tabágica			valor de p*
	<10 Maços-ano	≥10-20 Maços-ano	≥20 Maços-ano		<10 Maços-ano	≥10-20 Maços-ano	≥20 Maços-ano	
Status de tabagismo								
Nunca fumou	-	-	-	-	-	-	-	-
Ex-fumante-tempo de cessação								
≥20 anos	6129,88 (1547,27)	6360,06 (1555,89)	6456,11 (1601,03)	<0,001	1,36 (0,71-2,92)	1,49 (0,80-2,65)	1,60 (0,79-3,29)	≤0,05
≥10 e <20 anos	6075,58 (1730,38)	6299,24 (1719,24)	6508,60 (1645,81)	<0,001	1,47 (0,71-3,10)	1,51 (0,77-3,26)	1,64 (0,85-3,53)	>0,05
≥5 e <10 anos	6310,10 (1532,45)	6239,28 (1391,45)	6691,69 (1844,69)	>0,05	1,55 (0,90-3,59)	1,92 (0,83-3,97)	1,68 (0,85-3,91)	>0,05
≥2 e <5 anos	6464,19 (1624,13)	6312,06 (1580,03)	6629,33 (2007,48)	>0,05	1,38 (0,68-3,06)	1,91 (1,04-3,60)	2,13 (0,95-3,78)	<0,05
≥1- <2 anos	6297,80 (1625,66)	6514,76 (1299,34)	7247,09 (2258,37)	<0,01	1,42 (1,00-3,05)	0,91 (0,65-3,14)	2,30 (1,04-5,71)	<0,05
<1 ano	6767,92 (2110,20)	6360,00 (1797,06)	6876,88 (1524,61)	>0,05	1,23 (0,61-2,82)	2,69 (1,27-5,31)	3,10 (1,22-5,57)	<0,01
Tabagistas	6772,35 (1882,04)	7312,05 (1889,39)	7918,00 (2246,20)	<0,001	1,62 (0,77-3,35)	2,10 (1,01-3,98)	2,16 (1,05-4,29)	<0,001

¹ N da população de estudo variou para leucócitos e PCR *Valor de p para tendência

Tabela 4- Análise univariável e multivariável da associação entre contagem total de leucócitos com o tempo de cessação de tabagismo em participantes da população de estudo, ELSA-BRASIL (2008-2010), N=13062.

Variáveis explicativas de interesse	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
	β^1 (IC 95%)	β^1 (IC 95%)	β^1 (IC 95%)	β^1 (IC 95%)	β^1 (IC 95%)
Status de tabagismo					
Nunca fumou	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ex-fumante-tempo de cessação					
≥20 anos	21,33 (-63,39-106,06)	51,22 (-36-139,03)	52,16 (-34,07-138,39)	28,49 (-55,96-112,96)	-18,14 (-107,10-70,81)
≥10 e <20 anos	57,67 (-46,87-162,22)	78,81 (-26,39-184,03)	93,76 (-9,74-197,27)	49,39 (-52,04-150,83)	36,04 (-71,83-143,92)
≥5 e <10 anos	239,96 (99,10-380,82)***	249,82 (108,68-390,96)***	278,14 (138,55-417,74)***	199,95 (63,07-336,83)**	164,18 (18,56-309,80)*
≥2 e <5 anos	308,67 (134,36-482,98)***	320,69 (146,53-494,85)***	318,72 (147,49-489,94)***	280,09 (122,41-447,78)***	259,14 (76,59-441,70)**
≥1- <2 anos	604,00 (343,45-864,56)***	610,57 (350,10-871,04)***	627,98 (369,74-886,21)***	562,10 (309,19-815,01)***	484,95 (217,25-752,65)***
<1 ano	522,77 (235,40-810,13)***	533,33 (246,20-820,43)***	530,47 (249,01-81,93)***	468,04 (192,41-743,67)***	436,76 (138,75-734,76)**
Tabagismo passivo					
Não	Ref.	-	-	-	-
Sim	22,71 (-44,90-90,31)	-	-	-	-

¹ Coeficiente obtido através de regressão linear. Modelo 0 = análise bruta; Modelo 1= ajustado por idade, sexo, escolaridade; Modelo 2= Modelo 1+ ajuste por atividade física; Modelo 3= Modelo2+ ajuste por IMC; Modelo 4= Modelo 3+ ajuste por hipertensão arterial, diabetes, razão colesterol total/HDL, doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

* valor de $p < 0,05$; ** valor de $p < 0,01$; ***valor de $p < 0,001$

Tabela 5- Análise univariável e multivariável da associação entre Proteína C-reativa com o tempo de cessação de tabagismo e com o tabagismo passivo em participantes do ELSA-BRASIL (2008-2010), N=12540.

Variáveis explicativas de interesse	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5a
	RMA¹ (95%)	RMA¹ (95%)	RMA¹ (95%)	RMA¹ (95%)	RMA¹ (95%)	RMA¹ (95%)
Status de tabagismo						
Nunca fumou	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ex-fumante-tempo de cessação						
≥20 anos	0,95 (0,82-1,10)	1,01 (0,96-1,08)	1,00 (0,94-1,06)	0,98 (0,92-1,04)	0,97 (0,91-1,03)	0,97 (0,91-1,03)
≥10 e <20 anos	1,10 (0,92-1,32)	1,05 (0,98-1,13)	1,05 (0,98-1,13)	1,00 (0,94-1,08)	0,99 (0,92-1,07)	1,00 (0,93-1,07)
≥5 e <10 anos	1,52 (1,19-1,95)***	1,17 (1,06-1,29)***	1,16 (1,06-1,28)**	1,08 (0,98-1,19)	1,07 (0,97-1,81)	1,08 (0,98-1,19)
≥2 e <5 anos	1,38 (1,01-1,88)*	1,29 (1,00-1,27)*	1,10 (0,98-1,25)	1,10 (0,7-1,23)	1,08 (0,96-1,23)	1,09 (0,97-1,22)
≥1- <2 anos	1,73 (1,09-2,74)*	1,24 (1,04-1,49)*	1,23 (1,03-1,47)*	1,15 (0,96-1,38)	1,14 (0,95-1,37)	1,14 (0,95-1,36)
<1 ano	2,28 (1,38-3,79)***	1,34 (1,10-1,63)**	1,31 (1,08-1,60)**	1,25 (1,03-1,52)*	1,24 (1,02-1,51)*	1,24 (1,02-1,50)*
Tabagismo passivo						Modelo5b
Não	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Sim	1,34 (1,19-1,51)***	1,08 (1,03-1,13)***	1,08 (1,03-1,13)***	1,07 (1,02-1,12)**	1,06 (1,01-1,11)*	1,05 (1,01-1,10)*

¹ RMA = Razão de média aritmética obtida através de refressão linear generalizada com distribuição gama e função logarítmica.

Modelo 0= análise bruta; Modelo 1= ajustado por idade, sexo, escolaridade; Modelo 2= Modelo 1+ ajuste por consumo de álcool e atividade física; Modelo 3= Modelo2+ ajuste por IMC; Modelo 4= Modelo 3+ ajuste por hipertensão arterial, diabetes, razão colesterol total/HDL, doença cardiovascular; Modelo 5a= Modelo 4+ ajuste por tabagismo passivo. Modelo 5b= Modelo 4 (tabagismo passivo)+ ajuste por cessação de tabagismo categorizada em nunca fumou ou parou de fumar há ≥1 ano e ex fumantes há <1 ano.

* valor de p <0,05; ** valor de p<0,01; ***valor de p<0,001

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da presente investigação apontaram que o tempo de cessação de tabagismo necessário para marcadores de inflamação regressarem aos níveis encontrados em nunca fumantes foi ≥ 10 anos para leucócitos e ≥ 1 ano para PCR, após ajustes por fatores de confusão. Não encontramos outros estudos que apresentaram resultados semelhantes aos nossos, tampouco resultados cujo tempo de cessação de tabagismo necessário para equiparação de marcadores inflamatórios de ex-fumantes e nunca fumantes fossem inferiores aos nossos. Além disso, poucos estudos consideraram o tabagismo passivo como fator de confusão nesses resultados. Também identificamos que o tabagismo passivo esteve associado apenas à PCR após ajustes por potenciais confundidores.

As análises descritivas mostraram variação dos níveis dos marcadores estudados segundo o status do tabagismo, com níveis médios mais elevados de leucócitos entre fumantes, e medianas de PCR mais altas entre ex-fumantes com < 1 ano de cessação. As medianas de PCR foram maiores em expostos ao tabagismo passivo quando comparados aos não expostos.

Médias e medianas dos marcadores inflamatórios também apresentaram relação dose-resposta com a carga tabágica, ou seja, a contagem global de leucócitos e os níveis de PCR foram maiores em indivíduos que consumiam ≥ 20 maços-ano, seguida por ≥ 10 e < 20 maços-ano e < 10 maços-ano, respectivamente, mesmo nos indivíduos com maiores tempos de cessação de tabagismo.

Este estudo foi a primeira contribuição do ELSA-Brasil para avaliar os efeitos da cessação do tabagismo sob a saúde. Apesar da amostra grande e quantidade de ajustes cautelosos desta análise, apenas uma análise prospectiva poderá predizer o tempo de abstinência de tabagismo necessário para que marcadores inflamatórios sejam equivalentes em ex-fumantes e nunca fumantes. Apesar de estarem elevados no processo de inflamação crônica a PCR e os leucócitos são marcadores inespecíficos de inflamação. Seria interessante que outros marcadores de inflamação fossem utilizados em estudos futuros a fim de estabelecer o tempo necessário de cessação do tabagismo para regressão da inflamação a níveis de nunca fumantes.


Portanto, nossos achados sugerem que parte do processo inflamatório atribuído ao tabagismo pode ser reversível em curto tempo após a cessação do tabagismo e reforçam a necessidade de

promover a cessação do tabagismo e de manutenção de políticas públicas vigorosas voltadas para a prevenção do tabagismo e promoção da saúde.

7 ANEXOS

7.1 Aprovação do ELSA-Brasil na Comissão Nacional de Ética e Pesquisa

Fls. nº 109
Rubrica [assinatura]



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

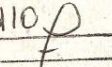
CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa **“Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA”** Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta *“estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros”*. De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item “coleta de sangue”, as amostras de sangue serão estocadas para

Esplanada dos Ministérios, Bloco “G”, Ministério da Saúde - Edifício Anexo, Ala “B” - 1º andar - Sala 145 - CEP 70058-900 - Brasília / DF
Telefones : (61) 3315.2951/ 3226.6453 Fax : (61) 3226.6453 - E-mail: conep@saude.gov.br - homepage : <http://conselho.saude.gov.br>

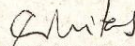
Fls. nº 110
 Rubrica 

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,


CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
 Secretária Executiva da
 COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

Á Sua Senhoria
 Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
 Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
 Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
 Av. Profº Lineu Prestes, 2565
 Cidade Universitária São Paulo
 Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS

7.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Universidade Federal de Minas Gerais



UFMG Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital Borges da Costa
Av. Alfredo Balena, 110 Funcionários
30130-100 Belo Horizonte MG
elsamg@ufmg.br
+55 31 3409-9140

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apresentação do estudo:

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil – é uma pesquisa sobre doenças crônicas que acometem a população adulta, principalmente as doenças cardiovasculares e o diabetes. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta para a prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O ELSA Brasil investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças, ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores investigados incluem aspectos relacionados aos hábitos de vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O ELSA Brasil envolverá 15.000 funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP)¹. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em Belo Horizonte, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade Federal de Minas Gerais.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do ELSA Brasil, que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão em várias etapas.

¹ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista preferencialmente em sua unidade de trabalho e será agendado/a para comparecer ao Centro de Investigação ELSA (CI-MG), situado na Av. Alfredo Balena, nº 190, Santa Efigênia, em um único momento, com duração de cerca de cinco horas, ou seja, uma manhã inteira. No CI-MG, o/a Sr./a fará a segunda parte da entrevista, realizará algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço e pressão arterial), exame de urina de 12 horas noturnas, ultrassom do abdome e carótidas, ecocardiograma, eletrocardiograma, fotografia do fundo de olho e exames especializados de fisiologia cardiovascular (Variabilidade da Frequência Cardíaca e Velocidade da Onda do Pulso). Realizará também exames de sangue², para os quais serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão (exceto os diabéticos que receberão um lanche específico em substituição). O total de sangue coletado será aproximadamente de 65 ml, e não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria desses exames já faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação.

Caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho.

A coleta de sangue segue rotinas padronizadas e será realizada, assim como os demais procedimentos, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo/a no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr./a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Estão previstas novas visitas ao CI-MG a cada três anos. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial obter detalhes clínicos em registros de saúde. Assim, necessitamos obter informações da UFMG e de outras instituições do sistema de saúde, a respeito da ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso é imprescindível que nos autorize por escrito o acesso às mesmas ao final deste documento. Infelizmente, sem essa autorização, não será possível sua participação no estudo, pois dela depende a confirmação de eventos clínicos.

Armazenamento de material biológico:

Serão armazenadas amostras de sangue, urina e ácido desoxirribonucléico (DNA) por um período de cinco anos, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas. Assim como em outras pesquisas no país e no mundo, essas amostras são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo, contribuindo para o avanço da ciência.

² Hemograma completo, exames diagnósticos para diabetes (glicose e insulina em jejum e pós-ingestão e teste de tolerância à glicose), creatinina, dosagem de lipídios, hormônios associados ao diabetes ou à doença cardiovascular e provas de atividade inflamatória.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê Diretivo e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada uma das instituições envolvidas, incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do website oficial da pesquisa (www.elsa.org.br).

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar as unidades da rede SUS ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua permanência no CI-MG forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no Hospital das Clínicas da UFMG.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar a coordenadora do ELSA Brasil em Minas Gerais, Professora Sandhi Maria Barreto, Faculdade de Medicina da UFMG, no endereço: Av Alfredo Balena, 190, Campus Saúde; telefones (31) 3409-9938 ou (31) 3409-9140. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais pode ser contatado pelo seguinte telefone: (31) 3409-4502.

Sua assinatura a seguir significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa ELSA Brasil.



Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

ELSA BRASIL



UFMG

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital Borges da Costa
Av. Alfredo Balena, 110 Funcionários
30130-100 Belo Horizonte MG
elsamg@ufmg.br
+55 31 3409-9140

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do participante _____

Documento de Identidade _____

Data de nascimento _____

Endereço _____

Telefone para contato _____

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil, a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao setor de recursos humanos da UFMG e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do ELSA, devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura _____

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças crônicas em estudo. Sim Não

Assinatura _____

Local _____ Data ____/____/____

Nome do/a entrevistador/a: _____

Código do/a entrevistador/a no CI-MG _____

Assinatura _____