

Marcadores biológicos de tabagismo

Smoke biological markers

Raquel Barros^{1*}

¹ *Cardiopneumologista. Unidade de Fisiopatologia Respiratória do Centro Hospitalar Lisboa Norte. Hospital Pulido Valente. Docente da Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa*

Resumo

Objetivo: verificar qual a importância dos biomarcadores de tabagismo para a caracterização do estado tabágico e identificar as principais características dos biomarcadores mais frequentemente utilizados. **Metodologia:** foram considerados artigos publicados em periódicos indexados em bases de dados MEDLINE, SciELO, Latindex e DOAJ. Foram considerados 44 documentos (artigos originais, artigos de revisão, livros e outros). **Resultados:** o monóxido de carbono possui uma semi-vida de aproximadamente 2 a 5 horas e pode ser quantificado no ar expirado ou sob a forma de carboxihemoglobina. É um marcador razoavelmente específico para a monitorização de grandes fumadores e para a caracterização da exposição recente ou abstinência aguda. A determinação da nicotina é pouco utilizada por ser uma técnica dispendiosa e pela substância possuir uma semi-vida curta (aproximadamente 2h). A cotinina é o principal produto da degradação hepática da nicotina e possui uma semi-vida de aproximadamente 17 horas. É o marcador ideal para o estudo de fumadores ligeiros ou esporádicos e para a monitorização da abstinência tabágica.

O tiocianato resulta da metabolização hepática do cianeto de hidrogénio, possui uma semi-vida de 10 a 14 dias e a sua quantificação é simples e económica. Tem uma elevada especificidade em indivíduos com hábitos tabágicos acentuados, todavia em fumadores ligeiros os seus níveis podem ser influenciados pela ingestão de alguns alimentos. **Conclusão:** os biomarcadores de tabagismo permitem o conhecimento exato do estado tabágico, desempenhando desta forma um papel importante na aplicação de medidas preventivas e corretivas na tentativa de minimizar este problema de saúde pública.

Palavras-chave: Hábito de Fumar. Biomarcadores. Monóxido de Carbono. Nicotina. Cotinina.

Abstract

Objective: this review article aim is to verify through analysis of literature which is the importance of smoking biological markers for characterization of smoking status, and identify the characteristics of smoking biomarkers more frequently used. **Methodology:** were considered articles published in journals indexed in MEDLINE, Scielo, Latindex and DOAJ. Were included 44 documents (original articles, review articles, books and others). **Results:** carbon monoxide has a half-life of approximately 2-5 hours and can be measured in exhaled air or in the form of carboxyhemoglobin. It is a reasonably specific marker for monitoring heavy smokers and for characterization of recent exposure or acute withdrawal.

The determination of nicotine is seldom used because it is an expensive technique and the half-life of substance is short (approximately 2h). Cotinine is the major degradation product of nicotine and has a half-life of approximately 17 hours. It is the ideal marker for the study of mild smokers or sporadic smokers and for monitoring of smoking abstinence. The thiocyanate results from metabolism of hydrogen cyanide, has a half-life of 10 to 14 days and its quantification is simple and economical. It has a high specificity in individuals with severe smoking habits, however their levels in mild smokers can be influenced by the ingestion of certain foods. **Conclusions:** smoking biomarkers allows the exactly knowledge of smoking status, having an important role in preventing and corrective measures application in the intend of minimize this public health problem.

Keywords: Smoking. Biomarkers. Carbon monoxide. Nicotine. Cotinine.

INTRODUÇÃO

A epidemia global do tabaco assumiu proporções de pandemia, com aproximadamente 1,3 biliões de consumidores e 6 milhões de mortes anuais derivadas do consumo desta substância. Esta epidemia implica custos de saúde, económicos e sociais elevados em países desenvolvidos e em desenvolvimento.¹

A prevalência do consumo do tabaco tem sido mundialmente objeto de estudo de várias organizações, nomeadamente da Comissão Europeia e da Organização

Mundial de Saúde. O Eurobarómetro 2012 – Atitudes of Europeans Towards Tobacco revelou uma prevalência do consumo de tabaco na Europa de 28%, sendo que esta varia entre os 40% na Grécia e os 13% na Suécia. Divulgou também que é o género masculino que apresenta uma maior prevalência deste hábito (32%) comparativamente ao género feminino (24%).² O The GATS Atlas – Global Adult Tobacco Survey analisou a presença do consumo de tabaco num conjunto de países dos 5 continentes, tendo observado a maior prevalência deste hábito na Indonésia (67%) e a menor no Panamá (10%). Foi constatada uma maior prevalência do consumo de tabaco no género masculino em todos os países considerados.¹

O tabagismo representa um grave problema de saúde pública, pelo que se torna fundamental investigar e

Correspondente/Corresponding: *Raquel Barros – Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital Pulido Valente, Alameda das Linhas Torres 117, 1769-001 Lisboa, Portugal. – Tel: 00351914415917 – E-mail: raquel.barros@cardiocvp.net

desenvolver marcadores de exposição ambiental e individual ao fumo do tabaco que permitam determinar a real prevalência do tabagismo, assim como avaliar medidas preventivas e políticas de saúde pública.³

É na generalidade aceite que os riscos para a saúde relacionados com o consumo de tabaco aumentam proporcionalmente ao número de cigarros fumados diariamente.⁴ No entanto este pressuposto de que o consumo diário caracteriza corretamente o grau de exposição é inadequado, uma vez que os fumadores podem controlar a quantidade de fumo inalado, através dos seus hábitos inalatórios.^{4,5} Cada fumador para além de diferir no número de cigarros consumidos é também distinto no que concerne ao número, profundidade, duração e frequência das inalações, na percentagem de tabaco consumido ou desperdiçado e no tipo de tabaco consumido, o que torna os fumadores um grupo bastante heterogéneo.⁶

Para ter acesso a informações sobre os hábitos tabágicos são frequentemente utilizados questionários, no entanto estes têm uma fiabilidade limitada porque as respostas podem ser falseadas, podendo os indivíduos ocultar ou exagerar alguns aspetos do seu consumo.³ O estudo efetuado por Pearce e Hayes que teve por objetivo investigar a validade das respostas a um questionário sobre hábitos tabágicos revelou que este método era válido, devendo no entanto, ser complementado com a utilização de marcadores biológicos de tabagismo.⁷

Devido à heterogeneidade da adição ao tabaco, é fundamental o conhecimento exato dos hábitos tabágicos dos indivíduos, uma vez que essas informações são cruciais para avaliar os fatores de risco do sujeito, para perceber o insucesso ao tratamento e para reforçar a necessidade de fornecer aconselhamento anti-tabágico.⁸ Desta forma o conhecimento quantitativo e objetivo que é obtido através da mensuração dos marcadores biológicos de tabagismo desempenha um papel capital na avaliação clínica inicial e *follow-up* dos consumidores de tabaco.

Foi objetivo deste artigo identificar através da análise da literatura as principais características dos biomarcadores de tabagismo e qual a sua importância para a caracterização do estado tabágico.

METODOLOGIA

Para o presente artigo foi realizada uma revisão de literatura de artigos publicados em periódicos indexados nas bases de dados MEDLINE, SciELO, Latindex e DOAJ. Foram utilizadas como palavras-chave (individuais ou conjugadas com recurso a operadores booleanos – AND, OR, AND NOT): marcadores biológicos de tabagismo, biomarcadores de tabagismo, monóxido de carbono no ar expirado, carboxihemoglobina, nicotina, cotinina e tiocianato e seus equivalentes em inglês e espanhol.

Foram considerados artigos originais de investigação, artigos de revisão de literatura e ainda documentos com outro formato que contivessem informações importantes para o tema abordado. Apenas foram considerados nesta

revisão de literatura estudos realizados em humanos adultos.

Não foi estabelecido nenhum limite temporal para a inclusão de artigos, optando-se por utilizar todos os artigos disponíveis de forma livre na internet e que contivessem um conteúdo relevante.

Foram recuperados 191 documentos, dos quais foram excluídos 53 por não estarem diretamente relacionados com o tema, 20 por se encontrarem repetidos, 27 por não apresentarem corretamente descrita a metodologia, 35 por apenas estar disponível na internet o resumo/abstract e 14 por estarem redigidos em outro idioma que não o português, o inglês ou o espanhol.

Relativamente aos artigos selecionados para a presente revisão de literatura foram considerados 32 artigos recuperados da base de dados MEDLINE, 3 da base de dados SciELO, 4 da base de dados Latindex e 1 da base de dados DOAJ.

Nas referências bibliográficas apresentadas subseqüentemente constam 44 documentos, 8 artigos de revisão de literatura, 29 artigos originais, 2 livros e 5 artigos com outro formato.

Marcadores biológicos de tabagismo

Entende-se por marcador biológico ou biomarcador, qualquer parâmetro que possa ser determinado num tecido humano, ar expirado, expetoração, saliva, sangue, pele, urina, unhas, órgão interno ou em qualquer outra parte do organismo.³

Um biomarcador de tabagismo deve ter a capacidade de quantificar a exposição sistémica aos constituintes do fumo do tabaco em fumadores e não fumadores⁹ e a sua escolha deve ter em consideração fatores como a validade científica, a facilidade na obtenção do material biológico e a determinação exata do estado tabágico.⁷

As características ideais de um marcador de tabagismo assentam na especificidade (o fumo do tabaco é a sua única fonte de produção), na existência de um aumento da sua concentração proporcional ao consumo e/ou exposição e a sua quantificação deverá ser simples, económica e sensível.³

Os biomarcadores mais frequentemente utilizados para determinar o estado tabágico são o monóxido de carbono no ar expirado (COex), a carboxihemoglobina (COHb), a nicotina, a cotinina e o tiocianato (TCN).¹⁰ Porém, Segundo Jarvis et al. nenhum marcador biológico tem a capacidade de fazer a perfeita distinção entre não fumadores, fumadores passivos e fumadores ativos em condições de campo, devido à variabilidade individual no metabolismo da nicotina, à hora do dia em que foi recolhida a amostra, à falta de informação sobre os hábitos tabágicos, às diferenças no conteúdo de nicotina do tabaco consumido e à sub-valorização da exposição passiva.¹¹

Monóxido de carbono no ar expirado

Quando os constituintes carbonados do tabaco se queimam na presença de uma quantidade suficiente de

oxigênio, o produto final é o dióxido de carbono e água, mas quando esta reação química tem lugar em condições precárias de oxigênio, o produto final é o monóxido de carbono.¹²

O monóxido de carbono é um gás tóxico, inodoro, incolor, não irritante e produzido através da combustão incompleta de matérias orgânicas, como por exemplo o tabaco.³ A sua semi-vida é aproximadamente de 2 a 5 horas, normalizando a sua concentração, 48 a 72 horas após a interrupção do consumo.³ Esta é modificada pela capacidade ventilatória e atividade física, pelo que durante a realização de exercício pode diminuir para 1 a 2 horas e durante o sono pode aumentar para 4 a 8 horas.^{3,13}

A exposição ao monóxido de carbono pode ocorrer durante a vida diária, devido à poluição ambiental, à exposição ocupacional e ao tabagismo passivo, no entanto a causa mais frequente para o aumento desta substância no organismo é o tabagismo ativo.⁸

A determinação do COex constitui um método não invasivo, simples, rápido, económico e inócuo, que permite obter resultados imediatos, podendo desta forma ser utilizado durante a fase de abstinência tabágica como método fisiológico para confirmar a mesma, assim como funcionar como mecanismo de reforço positivo.^{3,8}

A quantificação desta substância no ar expirado é na atualidade o marcador mais frequentemente utilizado e a sua determinação é recomendada pelas *guidelines* no contexto de diagnóstico e terapêutica da adição ao tabaco.¹⁴

Alguns autores defendem a utilização deste tipo de técnica por esta ter a capacidade de demonstrar de forma quantitativa e imediata os potenciais efeitos lesivos do tabaco e desta forma poder aumentar a adesão dos indivíduos a medidas anti-tabágicas.^{8,15} No entanto, a sua utilidade é colocada em causa por Jatlow et al. por este biomarcador apresentar uma semi-vida curta, podendo fornecer informações menos válidas sobre a abstinência tabágica e sobrevalorizar as taxas de sucesso da cessação tabágica.¹⁶ Segundo este mesmo autor a validade deste biomarcador deveria limitar-se a caracterizar exposições recentes (6-9 horas) e abstinências agudas.¹⁶

O COex é razoavelmente específico para a monitorização de fumadores graves, no entanto a sua utilidade em fumadores leves ou esporádicos é reduzida (semi-vida curta), uma vez que estes apresentam níveis baixos de COex que não podem ser indubitavelmente atribuídos ao consumo de tabaco.¹³ Esta situação deve-se ao facto do monóxido de carbono fornecido por fontes ambientais poder provocar um aumento das concentrações deste composto com uma magnitude semelhante.

Carboxihemoglobina

O monóxido de carbono inalado através do fumo do tabaco é absorvido maioritariamente a nível alveolar e de forma menos significativa na boca, faringe e vias aéreas superiores.¹⁷ Após o fumo do tabaco ser inalado, o monóxido de carbono difunde-se rapidamente através da membrana alvéolo-capilar e liga-se à hemoglobina (Hb)

nos capilares pulmonares, formando a COHb. O monóxido de carbono é distribuído através da Hb pela circulação sistémica, onde se difunde para os tecidos periféricos e se liga a outras hemoproteínas.¹⁸

A ligação que se estabelece entre o monóxido de carbono e a Hb é muito forte e lentamente reversível, porque a afinidade do monóxido de carbono para a Hb é 200 vezes superior à do oxigênio, o que resulta numa diminuição aguda da capacidade da Hb transportar oxigênio, ocorrendo um desvio esquerdo da curva de dissociação da Hb, com consequente redução de libertação de oxigênio para os tecidos.^{18,19} Após a cessação da fonte exógena de monóxido de carbono, este dissocia-se da Hb e é eliminado através da expiração, podendo ser quantificado sob a forma de COex.¹⁸

A COHb apresenta uma semi-vida de aproximadamente 5 a 6 horas, podendo permanecer no sangue até um máximo de 24 horas dependendo da ventilação pulmonar e da atividade física.⁸ Os níveis detetados de COHb em fumadores saudáveis têm uma grande variabilidade interpessoal, no entanto são relativamente constantes para o mesmo indivíduo.^{17,20}

A produção endógena de monóxido de carbono resultante do catabolismo das proteínas do grupo heme na ausência de exposição ambiental não atinge geralmente valores de COHb superiores a 0,5% sendo que as causas mais comuns para o aumento destes níveis são o tabagismo ativo, passivo, a exposição ambiental e ocupacional.²¹ Indivíduos não fumadores e expostos frequentemente a fontes de monóxido de carbono (ex: tráfego automóvel) apresentam geralmente níveis de COHb entre os 0,5% e os 2%.²²

Os fumadores podem apresentar cronicamente níveis de COHb superiores a 5% mesmo na ausência de outro tipo de exposição.²³ Em casos extremos de fumadores graves a COHb pode atingir os 10%, sendo que abaixo deste valor é improvável que se produzam e façam sentir os efeitos agudos da exposição ao monóxido de carbono.^{19,21}

Segundo Goldman (1977) os níveis de COHb estão linearmente relacionados com os níveis de COex, refletindo a inalação do fumo do tabaco.²⁴ No estudo de Wald et al. verificou-se que o COex e a COHb estavam fortemente correlacionados, indicando que a concentração de COHb pode ser efetivamente estimada a partir dos níveis de COex.²⁵ Todavia, Togores et al. destacaram um caso particular em que esta extrapolação poderá não ser apropriada. O estudo realizado pelos citados autores teve o objetivo de avaliar de que forma a presença de obstrução das vias aéreas condicionaria a relação entre os referidos marcadores e para tal analisou a diferença entre a COHb e o COex (Δ CO). Os resultados mostraram que a magnitude da Δ CO aumentava em proporção direta com o grau de gravidade da obstrução das vias aéreas, o que se deveu à inadequada distribuição da relação ventilação/perfusão existente nestes doentes. Neste tipo de circunstâncias, a COHb não deve ser estimada indiretamente através do COex mas sim quantificada de forma direta.²⁶

Nicotina

A nicotina é um alcalóide, uma amina terciária, cujo isômero ativo, a L-nicotina se fixa seletivamente aos receptores colinérgicos nicotínicos, havendo uma rápida absorção que pode oscilar entre os 8 e os 15 segundos, a partir da inalação do fumo do tabaco.^{3,27} Esta substância encontra-se presente em todos os produtos do tabaco,^{9,28} exercendo a sua ação farmacológica ligando-se a receptores colinérgicos nicotínicos e a administração crônica da mesma promove um aumento do número destes receptores, o que pode representar uma resposta adaptativa à dessensibilização prolongada do receptor.²⁷ A nicotina é o componente psicoativo presente no fumo do tabaco e quando associada a fatores psicológicos é responsável pela dependência tabágica.²⁹

Após a nicotina ser inalada, é absorvida para o sangue através dos pulmões e circula pelo organismo passando por vários órgãos incluindo o fígado e os rins. No fígado esta substância é convertida em vários metabolitos. A nicotina na sua forma original é excretada na urina em quantidades reduzidas (5-10%).⁹ O principal metabolito no qual a nicotina é convertida é a cotinina (70-80%), no entanto também esta se converte em outras substâncias sendo apenas excretada pela urina 10 a 15% da mesma.^{9,28}

Esta substância pode ser determinada no plasma, saliva, urina, cabelo e unhas. No entanto são os níveis de nicotina plasmática que melhor se correlacionam com os efeitos farmacológicos do tabaco.^{3,13}

Embora a quantificação deste biomarcador seja a preferencial, uma vez que a sua especificidade é muito alta, exceto em casos de terapêutica de substituição de nicotina (TSN), não é muito utilizada porque a técnica empregue é dispendiosa e também porque a substância é metabolizada muito rapidamente apresentando uma semi-vida curta de 2h.^{3,13}

Enquanto as concentrações plasmáticas de nicotina apenas têm utilidade na avaliação da exposição/abstinência agudas por ter uma semi-vida curta, a quantificação do seu principal metabolito, a cotinina, fornece informações sobre um período de tempo mais alargado. (semi-vida mais prolongada).¹⁶

Cotinina

A cotinina é um metabolito não psicoactivo, principal produto da degradação hepática da nicotina.¹⁷ Possui uma semi-vida longa de aproximadamente 17 horas em adultos.³⁰ A sua presença é detetada no sangue poucos minutos depois de fumar e a sua concentração mais elevada ocorre entre a primeira e a segunda hora (níveis sanguíneos 10 a 15 vezes superiores aos da nicotina).³

Esta substância pode ser determinada no plasma (níveis mais estáveis), na urina (níveis mais elevados), na saliva e no cabelo.^{3,13} A quantificação deste biomarcador é semelhante quando se considera a saliva ou o sangue como material biológico.³¹ A cotinina presente na urina correlaciona-se com as concentrações no plasma embora sejam em média seis vezes superiores.³²

Segundo Jarvis et al. a escolha do tipo de material biológico para a determinação desta substância deve apenas prender-se com aspetos práticos e não com motivos relacionados com características farmacocinéticas, uma vez que a semi-vida da cotinina mantém-se independentemente do tipo de amostra que se utilize.³³

Segundo Haley et al. a semi-vida deste biomarcador modifica-se em função dos hábitos tabágicos, tendo verificado que em fumadores a semi-vida da cotinina urinária é de $16,5 \pm 1,2$ h enquanto nos não fumadores é de $27,3 \pm 1,9$ h. Estas diferenças podem dever-se a desigualdades na indução hepática porém as enzimas pulmonares podem ter também um papel contributivo para as divergências verificadas nas taxas metabólicas. Também diferenças na taxa de absorção da nicotina podem afetar o primeiro passo do metabolismo pelo fígado, havendo repercussão na conversão da nicotina em cotinina e na sua respetiva *clearance*.³⁴

Também Benowitz concluiu que existe uma variação individual no que respeita à relação entre a exposição ao tabaco e os níveis encontrados deste biomarcador. Cada indivíduo converte diferentes percentagens de nicotina em cotinina (usualmente entre 55-92%) e a velocidade de metabolização desta substância também é variável (*clearance* normal entre 19-75 mL/min).³²

Atualmente os cigarros comercializados contêm o máximo de 12 mg de nicotina por unidade,³⁵ sendo a absorção sistêmica proveniente de um cigarro em média de 1 a 1,5 mg, podendo chegar aos 3 mg em casos de consumo acentuado.³⁶ Estudos experimentais em que foram caracterizados os parâmetros farmacocinéticos da nicotina e da cotinina, calcularam que as concentrações habituais de cotinina resultantes do consumo de um cigarro são de aproximadamente 12 ng/mL. Assumindo que este valor é proveniente de 1 mg de nicotina, pode estimar-se que para um fumador capaz de uma absorção de 3 mg de nicotina por cigarro os níveis de cotinina sejam de aproximadamente 36 ng/mL por unidade, considerando-se o limite máximo biológico plausível os 40 ng/mL.³⁶

A cotinina é considerada o indicador mais exato e específico do consumo de tabaco durante os dias prévios (2-3 dias), sendo ideal para fumadores ligeiros ou esporádicos e para a monitorização da abstinência tabágica (exceto quando se está sob TSN).^{3,13}

Jarvis et al. reconheceram a importância deste biomarcador para a quantificação da exposição involuntária ao fumo do tabaco ambiental, tendo verificado que a concentração desta substância estava sistematicamente relacionada com as informações fornecidas pelos indivíduos sobre a exposição a que estiveram submetidos nos três dias anteriores.¹¹ Contudo, resultados díspares foram obtidos por Benowitz que defende que este biomarcador não está relacionado com as informações auto-reportadas sobre a exposição involuntária ao fumo do tabaco, uma vez que estas tendem a ser imprecisas porque não têm em consideração fatores como o número de cigarros fumados, a distância dos fumadores relativamente aos

não fumadores, a ventilação dos espaços e outras características ambientais.³²

A concentração de cotinina para além de ser condicionada pelas características da exposição passiva ou ativa ao fumo do tabaco pode ainda ser influenciada por outros fatores relacionados com a terapêutica, alimentação e características particulares de cada indivíduo.

Terapêutica de substituição de nicotina

A cotinina é o marcador preferencial e específico para avaliar o consumo de tabaco, mas a sua utilização em indivíduos que estejam a efetuar TSN deve ser evitada, porque não é possível fazer a distinção entre o aumento do biomarcador provocado pela terapêutica ou pelo consumo de tabaco.¹³ Deve então optar-se por outros marcadores, também metabolitos da nicotina, mas que não estejam presentes nos referidos fármacos.³

Hábitos alimentares

Segundo o SRNT *Subcommittee on Biological Verification* o consumo de alimentos contendo nicotina tais como, o tomate, a batata, a beringela, a couve-flor, a pimenta em grão, o chá preto e outros que contenham altas doses de niacina ou anéis de piridina podem interferir na determinação da cotinina sendo responsáveis por falsos positivos.¹³

Contudo, Benowitz afirma que a quantidade de nicotina presente nestes alimentos não é suficiente para que os níveis de cotinina sejam capazes de simular exposição passiva ao fumo do tabaco.³² Davis et al. estimaram que o consumo diário destes alimentos resultaria numa ingestão de nicotina de cerca de 8,8 µg e que o consumo máximo destes alimentos num só dia não ultrapassaria os 99,9 µg. Tendo em conta que o consumo de 1mg de nicotina corresponde a 12 ng/mL, a quantidade de nicotina proveniente dos alimentos teria uma expressão insignificante.³² Jarvis calculou que seria necessária a ingestão de 90 Kg de tomate por dia, para que um indivíduo apresentasse o mesmo nível de cotinina que alguém exposto ao fumo do tabaco no domicílio e tendo como fonte dois ou mais fumadores.³⁷

Gestação

Mulheres em período de gestação metabolizam a cotinina mais rapidamente do que quando não se encontram grávidas.¹³ De acordo com Dempsey et al. as mulheres fumadoras durante a gestação apresentam uma *clearance* da nicotina e da cotinina significativamente superior comparativamente ao período pós-parto, assim como a semi-vida da cotinina também reduz significativamente.³⁸

Raça

O estudo efetuado por Pérez-Stable et al. verificou que os indivíduos de raça negra, apesar de consumirem um menor número de cigarros diários do que a raça caucasiana, têm níveis mais elevados de cotinina. Esta diferença poderá dever-se ao facto da raça negra apresentar uma

clearance total e não renal da cotinina significativamente mais lenta, da cotinina ter uma semi-vida mais prolongada e ainda da quantidade de nicotina absorvida por cigarro ser 30% superior comparativamente à raça caucasiana.³⁹ Também o estudo de Benowitz et al. revelou que o metabolismo da nicotina é significativamente mais lento nos indivíduos de raça negra comparativamente aos de raça caucasiana. A raça negra apresenta a *clearance* da cotinina, a fração de conversão da nicotina em cotinina e a *clearance* metabólica da nicotina pela via da cotinina significativamente diminuída comparativamente à raça caucasiana.⁴⁰

As diferenças referidas não são justificáveis pelas diferenças nos hábitos tabágicos entre as duas raças, uma vez que Wagenknecht et al. verificaram que as concentrações de cotinina na raça negra eram significativamente superiores às da raça caucasiana mesmo após a correção para o número de cigarros diários, conteúdo de nicotina do tabaco consumido, anos de tabagismo, frequência das inalações, idade, nível de escolaridade e género.⁴¹

Tiocianato

O TCN é uma substância resultante da metabolização hepática do cianeto de hidrogénio (gás tóxico produzido pela combustão do tabaco).³ Pode ser determinado no plasma, urina ou saliva, possui uma semi-vida bastante alargada de cerca de 10 a 14 dias e a sua quantificação é simples e económica.^{3,13}

A sua quantificação tem uma elevada especificidade em fumadores com hábitos tabágicos acentuados, sendo inferior em fumadores ligeiros ou esporádicos, devido à influência provocada pela ingestão de alimentos que contenham TCN, tais como: o açúcar de cana, a amêndoa, a noz, a cerveja, a couve-flor, o rábano, o nabo, os brócolos, a couve-de-bruxelas, a batata e a mostarda.^{3,13,15,42} De acordo com Cohen e Bartsch, os indivíduos vegetarianos apresentam níveis de TCN no plasma superiores aos dos não vegetarianos, tanto em fumadores como em não fumadores.⁴³

O estudo efetuado por Haley et al. demonstrou que o TCN não deve ser o marcador de eleição em indivíduos que fumem menos de 20 cigarros por semana, porque a dieta pode provocar um aumento da concentração deste biomarcador de magnitude semelhante aquela que acontece em fumadores ligeiros.⁴⁴

CONCLUSÃO

Através da presente revisão de literatura foi possível constatar que os marcadores biológicos de tabagismo são essenciais para complementar as informações auto-reportadas pelos indivíduos fumadores, contudo muitas instituições não têm a possibilidade de quantificar alguns destes marcadores, havendo portanto a necessidade de se optar por analisar biomarcadores mais acessíveis em termos de equipamento e de rapidez na receção de resultados.

No futuro, seria fundamental generalizar a determinação dos marcadores biológicos de tabagismo, pois o

conhecimento exato do estado tabágico permite aplicar medidas preventivas e corretivas na tentativa de minimizar este problema de saúde pública.

REFERÊNCIAS

1. ASMA, S. et al. **The GATS Atlas**. Atlanta, GA: CDC Foundation, 2015. Disponível em: <file:///C:/Documents%20and%20Settings/37058/Os%20meus%20documentos/Downloads/GATS-whole-book-12.pdf>. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/eurobarro_attitudes_towards_tobacco_2012_en.pdf> Acesso em: 25 set. 2015.
2. ATTITUDES of Europeans Towards Tobacco.[s.l.]: European Cossion, 2012. (Special Eurobarometer, 385). Acesso: 25 set. 2015.
3. TRULLÉN, A. P. et al. Nuevas perspectivas en el diagnóstico y evolución del consumo de tabaco: marcadores de exposición. **Prev. Tab.**, Madrid, v. 8, n. 4, p. 164-173, 2006.
4. ETTER, J. F.; PERNEGER, T. V. Measurement of self reported active exposure to cigarette smoke. **J. Epidemiol. Community Health**, London, v. 55, n. 9, p. 674-680, 2001.
5. VESEY, C. J. et al. Blood carboxyhaemoglobin, plasma thiocyanate, and cigarette consumption: implications for epidemiological studies in smokers. **Br. Med. J. Clin. Res. Ed.**, London, v. 284, n. 6328, p. 1516-1518, 1982.
6. CLARK, K. D. et al. Cigarette smoke inhalation and lung damage in smoking volunteers. **Eur. Respir. J.**, Copenhagen, v. 12, n. 2, p. 395-399, 1988.
7. PEARCE, M. S.; HAYES, L. Self-reported smoking status and exhaled carbon monoxide: results from two population-based epidemiologic studies in North of England. **Chest.**, Park Ridge, v. 128, p. 1233-1238, 2005.
8. MIDDLETON, E. T.; MORICE, A. H. Breath Carbon Monoxide as an Indication of Smoking Habit. **Chest.**, Park Ridge, v. 117, n. 3, p. 758-763, 2000.
9. BENOWITZ, N. L. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. **Epidemiol. Rev.**, Baltimore, v. 18, n. 2, p. 188-204, 1996.
10. SANTOS, U. P. et al. Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco. **J. Pneumol.**, Brasília, v. 27, n. 5, p. 231-236, 2001.
11. JARVIS, M. et al. Biochemical markers of smoke absorption and self reported exposure to passive smoking. **J. Epidemiol. Community Health**, London, v. 38, n. 4, p. 335-339, 1984.
12. CASTILLO, D.; CASAN, P. Monóxido de carbono: dos caras de un mismo personaje. **Arch. Bronconeumol.**, Barcelona, v. 42, n. 10, p. 489-491, 2006.
13. SRNT Subcommittee on Biochemical Verification. Biochemical verification of tobacco use and cessation. **Nicotine Tob. Res.**, Abingdon, v. 4, n. 2, p. 149-159, 2002.
14. BARRUECO, M. et al. Veracity of smoker's response regarding abstinence at smoking cessation clinics. **Arch. Bronconeumol.**, Barcelona, v. 41, n. 3, p. 135-140, 2005.
15. VOGT, T. M. et al. Expired air carbon monoxide and serum thiocyanate as objective measures of cigarette exposure. **Am. J. Public Health**, Washington, v. 67, n. 6, p. 545-549, 1977.
16. JATLOW, P. et al. Comparison of expired carbon monoxide and plasma cotinine as markers of cigarette abstinence. **Drug Alcohol Depend.**, Limerick, v. 98, n. 3, p. 203-209, 2008.
17. BIANCHI, J. L. et al. Influencia del tipo de calefacción domestica en el nivel de carboxyhemoglobina. **Neumosur**, Sevilla, v. 7, n. 2, p. 25-30, 1995.
18. CRONENBERGER, C. et al. Population pharmacokinetic analysis of carboxyhaemoglobin concentrations in adult cigarette smokers. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v. 65, n. 1, p. 30-39, 2007.
19. ALESSIO, L.; BERLIN, A.; ROI, R.(EE.) **Biological indicators for assessment of human exposure to industrial chemicals**. Luxemburgo: European Comission, 1994. 124 p.
20. FABRICIUS, P. et al. Exhaled CO, a predictor of lung function? **Respir. Med.**, London, v. 101, n. 3, p. 581-586, 2007.
21. MARSHALL, M. D. et al. Are reference intervals for carboxyhemoglobin appropriate? A survey of Boston area laboratories. **Clin. Chem.**, New York, v. 41, n. 10, p. 1434-1438, 1995.
22. WU, A. H. **Clinical Guide to Laboratory Tests**. 4. th.[s.l.]:Saunders Co, 2006.
23. PAREDI, P.; KHARITONOV, S. A.; BARNES, J. Analysis of expired air for oxidation products. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, New York, v. 166, n. 12, p. S31-S37, 2002.
24. GOLDMAN, A. L. Carboxyhemoglobin levels in primary and secondary cigar and pipe smokers. **Chest**, Park Ridge, v. 72, n. 1, p. 33-35, 1977.
25. WALD, N. J. et al. Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxyhaemoglobin levels. **Thorax**, London, v. 36, n. 5, p. 366-369, 1981.
26. TOGORES, B.; BOSCH, M.; AGUSTI, A. G. The measurement of exhaled carbon monoxide is influenced by airflow obstruction. **Eur. Respir. J.**, Copenhagen, v. 15, n. 1, p. 177-180, 2000.
27. CUNHA, G. H. et al. Nicotina e tabagismo. **REPM.**, Fortaleza, v. 1, n. 4, p. 1-10, 2007.
28. AVILA-TANG, E. et al. Assessing secondhand smoke using biological markers. **Tob. Control.**, London, v. 22, n. 3, p. 164-171, 2012.
29. PESTANA, E. **Tabagismo: do diagnóstico ao tratamento**. 2. ed. Lisboa: Lidel, 2010.328p.
30. WALL, M. J. et al. Cotinine in the serum, saliva, and urine of non-smokers, passive smokers, and active smokers. **Am. J. Public Health**, Washington, v. 78, n. 6, p. 699-701, 1988.
31. PAREDI, P. et al. Changes in exhaled carbon monoxide and nitric oxide levels following allergen challenge in patients with asthma. **Eur. Respir. J.**, Copenhagen, v. 13, n. 1, p. 48-52, 1999.
32. BENOWITZ, N. L. Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. **Environ. Health Perspect.**, Research Triangle Park, v. 107, Suppl. 2, p. 349-355, 1999.
33. JARVIS, M. J. et al. Elimination of cotinine from body fluids: implications for noninvasive measurement of tobacco smoke exposure. **Am. J. Public Health.**, Washington, v. 78, n. 6, p. 696-698, 1988.
34. HALEY, N. J.; SEPKOVIC, D. W.; HOFFMANN, D. Elimination of cotinine from body fluids: disposition in smokers and nonsmokers. **Am. J. Public Health.**, Washington, v. 79, n. 8, p. 1046-1049, 1989.
35. JARVIS, M. J. et al. Nicotine yield from machine-smoked cigarettes and nicotine intakes in smokers: evidence from a representative population survey. **J. Natl. Cancer Inst.**, Cary, v. 93, n. 2, p. 134-138, 2001.
36. FIGUEIREDO, V. C. et al. Determinants of salivary cotinine level: a population based in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 6, p. 954-962, 2007.

37. JARVIS, M. J. Dietary nicotine... unless subjects eat 90b Kg tomatoes a day. **BMJ**, São Paulo, v. 308, n. 6920, p. 62, 1994.
38. DEMPSEY, D.; JACOB III, P.; BENOWITZ, N. L. Accelerated metabolism of nicotine in pregnant smokers. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Baltimore, v. 301, n. 2, p. 594-598, 2002.
39. PÉREZ-STABLE, E. J.; HERRERA, B.; JACOB III, P. Nicotine Metabolism and intake in black and white smokers. **JAMA**, Chicago, v. 280, n. 2, p. 152-156, 1998.
40. BENOWITZ, N. L. et al. Ethnic differences in N-glucuronidation of nicotine and cotinine. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Baltimore, v. 291, n. 3, p. 1196-1203, 1999.
41. WAGENKNECHT, L. E. et al. Racial differences in serum cotinine levels among smokers in the coronary artery development in (young) adults study. **Am. J. Public. Health**, Washington, v. 80, n. 9, p. 1053-1056, 1990.
42. STOOKEY, G. K. et al. Evaluation of biochemical validation measures in determination of smoking status. **J. Den. Res.**, Washington, v. 66, n. 10, p. 1597-1061, 1987.
43. COHEN, J. D.; BARTSCH, G. E. A comparison between carboxyhemoglobin and serum thiocyanate determinations as indicators of cigarette smoking. **Am. J. Public. Health**, Washington, v.70, n. 3, p. 284-286, 1980.
44. HALEY, N. J.; AXELRAD, C. M.; TILTON, K. A. Validation of self-reported smoking behavior: biochemical analyses of cotinine and thiocyanate. **Am. J. Public. Health**, Washington, v. 73, n. 10, p. 1204-1207, 1983.

Submetido em: 10/07/ 2015

Aceito em :05/01/ 2016