

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

MAYLA CARDOSO FERNANDES TOFFOLO

**INVESTIGAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL, BIOQUÍMICO E DE CITOCINAS
PRÓ E ANTINFLAMATÓRIAS DE TABAGISTAS APÓS INTERVENÇÃO
MULTIPROFISSIONAL PARA CESSAÇÃO TABÁGICA**

JUIZ DE FORA

2017

MAYLA CARDOSO FERNANDES TOFFOLO

**INVESTIGAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL, BIOQUÍMICO E DE CITOCINAS
PRÓ E ANTINFLAMATÓRIAS DE TABAGISTAS APÓS INTERVENÇÃO
MULTIPROFISSIONAL PARA CESSAÇÃO TABÁGICA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração: Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Dra. Ana Paula Ferreira

Co-orientadora: Dra. Aline Silva de Aguiar

JUIZ DE FORA

2017

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Cardoso Fernandes Toffolo, Mayla.

Investigação do estado nutricional, bioquímico e de citocinas pró e antiinflamatórias de tabagistas após intervenção multiprofissional para cessação tabágica / Mayla Cardoso Fernandes Toffolo. -- 2017. 190 p.

Orientadora: Ana Paula Ferreira

Coorientadora: Aline Silva de Aguiar

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2017.

1. tabagistas. 2. abstinência. 3. citocinas. 4. risco cardiovascular. 5. tratamento. I. Ferreira, Ana Paula, orient. II. Silva de Aguiar, Aline, coorient. III. Título.

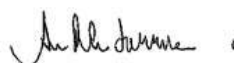
MAYLA CARDOSO FERNANDES TOFFOLO

**INVESTIGAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL, BIOQUÍMICO E DE CITOCINAS
PRÓ E ANTINFLAMATÓRIAS DE TABAGISTAS APÓS INTERVENÇÃO
MULTIPROFISSIONAL PARA CESSAÇÃO TABÁGICA**

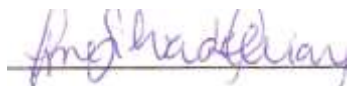
Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração: Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Aprovado em: 27/10/2017

BANCA EXAMINADORA



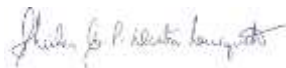
Profa. Dra. Ana Paula Ferreira- Orientadora-Universidade Federal de Juiz de Fora



Profa. Dra. Aline Aguiar- Co-orientadora- Universidade Federal de Juiz de Fora



Profa. Dra. Cristiane Gonçalves de Oliveira Fialho- Universidade Federal de Juiz de Fora



Profa. Dra. Sheila Cristina Potente Dutra Luquetti -Universidade Federal de Juiz de Fora



Profa. Dra. Luciana Andrade Agostinho-Centro Univeritário Unifaminas



Prof. Dr. Glauco da Cruz Canevari-Centro Univeritário Unifaminas

Dedico esse trabalho:

Ao meu filho Daniel, essência da minha vida

Ao meu esposo Tiago, calma na tempestade

Aos meus pais, amor sem medida

AGRADECIMENTOS

À Deus, presença constante nos momentos de angústia e de paz, pelo amor e cuidado e por me sustentar e não me fazer desistir.

Ao meu eterno amado, Tiago, pelo apoio, paciência, carinho e principalmente por saber dividir comigo cada minuto da sua sabedoria.

Ao meu filho, Daniel, pelo sorriso doce e o abraço apertado que traz luz a minha alma e força para seguir em frente.

Aos meus pais Rosângela e Marcelo, pela doação plena de suas vidas no cuidado em todas as necessidades de seus filhos. Essa é a razão pelo qual tudo isso foi possível.

As minhas irmãs Marcela e Bárbara e cunhados Sérgio e Mateus, pela amizade verdadeira e apoio em todos os momentos.

As minhas sobrinhas Valentina e Antonela pela alegria que representam em minha vida.

Aos meus sogros Angelo e Lourdes, que me acolheram como filha.

À minha cunhada Angela e sobrinha Júlia, pelo carinho e amizade.

À Prof^ª Doutora Ana Paula Pereira, que me recebeu com carinho e me deu a oportunidade de realizar esse sonho. Obrigada por me fazer enxergar além do que se vê e me fazer compreender que todo o sacrifício é um degrau para obter a conquista.

À Prof^ª Dra. Aline Silva de Aguiar, por me mostrar o caminho da ciência, por simplificar de forma carinhosa os desafios dessa caminhada, e por acreditar em mim e jamais desistir. A alegria de cada encontro, e as palavras de coragem e apoio me fizeram chegar até aqui. Obrigada pelo ombro amigo e amizade verdadeira.

Aos amigos e parceiros de estrada, Arthur da Silva Gomes e Henriqueta Vieira van Keulen, eu não teria chegado até aqui sem a ajuda de vocês. Obrigada por dividir comigo as aflições do dia a dia e pelas palavras amigas e de sustento. Eu não tenho como agradecer tudo o que fizeram por mim.

Aos alunos Erick E. de Oliveira e Luan Cristian da Silva, a pós doutoranda Caroline de Souza Almeida, a Doutora Flávia Márcia e o Prof. Dr. Caio Cesar de Souza Alves do

Laboratório de Terapia Celular e Imunologia Aplicada (IMUNOCET), pela colaboração e imprescindível apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

À todas as alunas que contribuíram para este trabalho com a coleta de dados: Lidiane, Thayzis, Tatiana, Marília, Laíta, Fernanda. Esse trabalho não seria tão bem feito sem a ajuda de vocês.

À coordenadora e amiga Denise, pela compreensão durante todo o tempo que precisei me dedicar à execução deste trabalho.

À amiga Danielle Guimarães, pela amizade e por me abrir a mente e mostrar outras perspectivas da pesquisa científica.

Às amigas Maria Cecília e Clarissana, por dividirem comigo as aventuras da docência e por serem ombro amigo nos momentos de alegria e de tristeza.

À amiga Roberta, pelo exemplo de ser humano que leva a vida com amor, fé e positividade.

Às amigas Alessandra e Gabriela, sempre presentes para me alegrar. “A amizade duplica as alegrias e divide as tristezas” (Francis Bacon)

Aos meus padrinhos Adélia e Carlos Prata, pela acolhida e carinho durante esses anos.

Ao Departamento de Nutrição da UFJF pelo carinho e acolhimento durante essa caminhada. Agradeço em especial às professoras Larissa Loures, dona de conhecimento estatístico inquestionável e uma doçura cativante, Sheila Dutra pela amizade e orientações científicas sempre tão importantes, Renato Nunes e Nathércia Percegoni exemplos de positividade e determinação.

À equipe multidisciplinar do CIPIT - HU/UFJF, em especial a Ana Lucia Vargas pela ajuda e apoio para a realização desta pesquisa.

À Residência Multiprofissional em Saúde do Adulto do HU/UFJF e a Carmem Perches, farmacêutica do Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFJF, pelo auxílio na coleta de dados e análises laboratoriais.

Ao CNPq, CAPES, FAPEMIG e a UFJF pela concessão do financiamento do projeto e bolsa de apoio.

A todos os tabagistas atendidos em abordagem intensiva pelo CIPIT do HU-UFJF, a contribuição, respeito e boa vontade de vocês foram imprescindíveis para a existência desse projeto.

A banca examinadora desta tese, pela disponibilidade de estar presente nesta pesquisa e por toda contribuição.

A UFJF, em especial ao Programa de Pós Graduação em Saúde, pelo ensino gratuito e de qualidade.

É preciso ter feito tantas coisas como se hoje fosse nosso último dia de vida, assim como é preciso ter tantos projetos como se pudéssemos viver eternamente!”

Heber Soares Vargas

RESUMO

A presente tese está apresentada em três artigos que contemplaram os seguintes objetivos: caracterizar o perfil de tabagistas que procuram tratamento multiprofissional para a cessação tabágica (artigo 1); avaliar as concentrações séricas de citocinas pro e anti-inflamatórias em fumantes na linha de base e após 4 meses de tratamento para cessação do tabagismo (artigo 2); avaliar a relação de componentes da SM com citocinas pró-inflamatórias em indivíduos tabagistas em tratamento (artigo 3). **Artigo 1:** Foram avaliados dados provenientes de estudo retrospectivo de tabagistas durante a avaliação para admissão no Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em Tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CIPIT – HU/UFJF). Durante o período de 2011 a 2014, 159 tabagistas procuraram tratamento, entretanto, os dados disponíveis eram de 149 pacientes. A amostra foi caracterizada predominantemente por pacientes adultos, sendo a maioria do sexo feminino (63,1%), pertencentes à raça branca (48,4%), ensino fundamental incompleto (38,3%), apresentavam sobrepeso/obesidade (71,2%) e obesidade abdominal (63,2%). A história tabágica revelou que o uso de cigarro se iniciou na adolescência ($16,95 \pm 6,16$ anos) e apresentavam elevado consumo diário de cigarro ($21,95 \pm 12,89$ cigarros/dia), alto grau de dependência e fissura intensa, principalmente entre as mulheres, 62,7% e 58,5% respectivamente. a maioria dos tabagistas que procuraram o programa de cessação tabágica caracteriza-se por adultos, do sexo feminino, raça branca, baixo grau de escolaridade, média renda familiar mensal. Apresentam sobrepeso/obesidade, com predomínio de adiposidade abdominal e histórico tabágico com início na adolescência com alto consumo de cigarro e elevado grau de dependência e intensa fissura. **Artigo 2:** Foram avaliadas as concentrações séricas de citocinas pro e anti-inflamatórias em fumantes na linha de base e após 4 meses de tratamento para cessação do tabagismo. A avaliação nutricional foi baseada em medidas de peso corporal, altura e circunferência da cintura (CC), para calcular o Índice de Massa Corporal (IMC), Índice de Adiposidade Corporal (IAC) e Relação Cintura-Altura (RCQ). Os níveis séricos de leptina, adiponectina e grelina foram determinados pelo método de Imunoabsorção Ligado a Enzima (ELISA). A proporção de leptina/adiponectina (L/A) foi determinada. No final do tratamento, os abstinentes apresentaram níveis mais elevados de adiponectina quando comparados àqueles que permaneceram fumantes ($p = 0,024$). Houve aumento nos níveis de leptina, L/A e redução nos níveis de adiponectina após o tratamento em abstinentes e fumantes. Os valores médios de RCQ e IAC mostraram-se acima do ponto de corte proposto, indicando obesidade abdominal. Este estudo demonstrou que a cessação do tabagismo melhora os níveis de adiponectina em relação aos fumantes e os níveis de leptina e L/A aumentaram ao longo do tratamento em ambos os grupos. Os valores aumentados de leptina e L/A em abstinentes podem indicar o risco de eventos metabólicos associados à história de tabagismo que devem ser investigados. **Artigo 3:** Foram avaliados aspectos clínicos (medida da massa corporal, estatura, circunferência da cintura (CC) e pressão arterial) e bioquímicos (HDL-colesterol, triglicérides, glicemia de jejum, leptina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL10, IL-12 e TNF- α) de uma subamostra de tabagistas em tratamento do Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em Tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CIPIT – HU/UFJF). Participaram do estudo 16 tabagistas. Um total de 43,8% dos tabagistas iniciou o tratamento com síndrome metabólica (SM). Todas as interleucinas e TNF- α mantiveram os mesmos níveis séricos durante todo o tratamento (início e após 4 meses). Os níveis séricos de leptina foram maiores para aqueles que tinha a SM no início do tratamento (Mediana: 19,06 ng/mL X 5,45 ng/mL; $Z = -2,17$, $p = 0,03$). A presença de SM foi associada ao TNF- α ($R = 0,958$, $p = 0,001$), IL-1 β ($R = 0,958$, $p = 0,012$), IL-6 ($R = 0,958$, $p = 0,002$) e leptina ($R = 0,958$, $p = 0,001$). Níveis elevados da PAS associaram-se ao TNF α ($R = 0,923$, $p = 0,016$) e IL-1 β ($R = 0,923$, $p = 0,031$). A

hipertrigliceridemia apresentou associação com TNF- α (R=0,912, p=0,013), IL-1 β (R=0,912, p=0,026), IL-10 (R=0,912, p=0,024), IL-12 (R=0,912, p=0,038). A CC foi associada com a leptina (p=0,003R=0,911; R²=0,831). Após 4 meses de tratamento, determinadas citocinas foram associadas aos níveis de HDL e CC. As IL-6, IL-8 e TNF α apresentaram associação com HDL (R=0,922), com significância de p=0,002, p=0,029 e p=0,045, respectivamente. Já a CC, apresentou associação com a leptina (p=0,017; R=0,796). Grande parte das alterações nos parâmetros antropométricos que compõe a SM e a ocorrência da mesma podem ser atribuídas às IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α e leptina. A leptina apresenta-se com um marcador de risco para a SM em tabagistas no início do tratamento para a cessação tabágica.

Palavras-chave: Tabagismo, Abstinência, Risco Cardiovascular, Citocinas, Tratamento.

ABSTRACT

This thesis is presented in three articles that had the following objectives: characterize the profile of smokers seeking multi-professional treatment for smoking cessation (Article 1); To assess serum pro-and anti-inflammatory cytokine concentrations in smokers at baseline and after 4 months of smoking cessation treatment (Article 2); To evaluate the relationship of SM components with proinflammatory cytokines in smokers undergoing treatment (Article 3).

Article 1: The aim of the present study was to characterize the profile of smokers in multi professional treatment for smoking cessation. Retrospective data collected from 149 smokers were evaluated during the evaluation for admission in the Interdisciplinary Center for Research and Intervention in Smoking at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (CIPIT-HU/UFJF). The sample was predominantly characterized by adult patients, the majority being female (63.1%), married (45.6%), white (48.4%), incomplete elementary school (38.3%) and were overweight/obese (71.2%). The smoking history showed that cigarette use began in adolescence (16.95 ± 6.16 years) and presented high daily cigarette consumption (21.95 ± 12.89 cigarettes/day), high degree of dependence and intense craving, mainly among women, 62.7% and 58.5%, respectively. The Knowledge of the nicotine user profile of smoking abstinence program allows a better reception of this population as well as the development of efficient and dynamic health strategies. Such strategies allow the increase of the participation and adherence of smokers, contributing to the permanent increase of abstinence rates.

Article 2: It was evaluated the serum concentrations of pro and anti-inflammatory cytokines in smokers at baseline and after 4 months of treatment for smoking cessation. Nutritional assessment was based on measurements of body weight, height, and waist circumference (WC), to calculate the Body Mass Index (BMI), Body Adiposity Index (BAI) and Waist-to-height ratio (WHtR). The serum levels of leptin, adiponectin and ghrelin was determined by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The leptin/adiponectin ratio (L/A) was calculated. At the end of treatment, the abstinent had higher levels of adiponectin when compared those who remained smoker ($p = 0.024$). There was an increase in leptin levels, L/A and reduction in adiponectin levels after the treatment in abstinent and smokers. The medium values of WHtR and BAI showed above of the proposed cutoff point, indicating abdominal obesity. This study has demonstrated that smoking cessation improves adiponectin levels when compared with smokers and the leptin and L/A levels increased throughout the treatment in both groups. The increased values of leptin and L / A in abstinent may indicate risk of metabolic events associated with smoking history that should be investigated.

Article 3: Clinical aspects were evaluated (body mass, height, waist circumference, and blood pressure) and biochemical parameters (HDL-cholesterol, triglycerides, fasting glycemia, leptin, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and TNF- α) from a sub-sample of smokers undergoing treatment at the Interdisciplinary Center for Research and Intervention in Smoking at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (CIPIT-HU / UFJF). Sixteen smokers participated in the study. A total of 43.8% of smokers started treatment with MS. All interleukins and TNF- α maintained the same serum levels throughout the treatment (beginning and after 4 months). Serum leptin levels were higher for those with MS at the start of treatment (Median: 19.06 ng / mL X 5.45 ng / mL, $Z = -2.17$, $p = 0.03$). The presence of SM was associated with TNF- α ($R = 0.958$, $p = 0.001$), IL-1 β ($R = 0.958$, $p = 0.012$), IL-6 ($R = 0.958$, $p = 0.001$). Elevated SBP levels were associated with TNF α ($R = 0.923$, $p = 0.016$) and IL-1 β ($R = 0.923$, $p = 0.031$). Hypertriglyceridemia was associated with TNF- α ($R = 0.912$, $p = 0.013$), IL-1 β ($R = 0.912$, $p = 0.026$), IL-10 ($R = 0.912$, $p = 0.024$) 0.912, $p = 0.038$). CD was associated with leptin ($p = 0.003$, $R = 0.911$, $R^2 = 0.831$). After 4 months of treatment, certain cytokines were associated with HDL and CC levels. IL-6, IL-8 and TNF α were associated with HDL ($R = 0.922$), with significance of $p = 0.002$, $p = 0.029$

and $p = 0.045$, respectively. On the other hand, CC was associated with leptin ($p = 0.017$, $R = 0.796$). Most of the changes in the anthropometric parameters that make up SM and its occurrence can be attributed to IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 and TNF- α and leptin. Leptin is a risk marker for MS in smokers at the start of treatment for smoking cessation.

Keywords: Smoking, Abstinence, Cardiovascular Risk, Cytokines, Treatment

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Taxas específicas de idade para tabagismo, 2000, 2010 e 2025.....	29
Figura 2: Fumantes-Varição Temporal- VIGITEL (2006-2015).....	29
Figura 3: Estrutura química da nicotina.....	33
Figura 4: Esquema quantitativo do metabolismo da nicotina, com base em estimativas da excreção média de metabólitos como porcentagem da nicotina urinária total.....	36
Figura 5: Representação esquemática das ações da nicotina no tecido adiposo branco para induzir resistência à insulina através de AMPKa2.....	52
Figura 6: Efeitos do peptídeo regulador do apetite grelina no hipotálamo lateral e no sistema dopaminérgico mesolímbico.....	58
Figura 7: Modelo hipotético para as ações da adiponectina na sensibilidade à insulina e gasto energético.....	61
Figura 8: Regulação do balanço energético pela leptina.....	63
Figura 9: Efeitos da leptina nas respostas imunes inatas e adaptativas.....	65
Figura 10: Desenho do estudo conforme o desfecho do tratamento.....	71

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1- Características demográficas de tabagistas atendidos pelo Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, 2011-2014.....95

Tabela 2- Grau de dependência e grau de fissura de tabagistas atendidos pelo Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em Tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, 2011-2014.....96

Tabela 3- Estado nutricional de tabagistas atendidos pelo Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em Tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, 2011-2014.....96

Tabela 4-Histórico tabágico de pacientes atendidos pelo Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, 2011-2014.....97

Artigo 2

Table 1. Comparison of the mean values of anthropometric parameters at the beginning and after 4 months of treatment for smoking cessation, according to smoking status.....116

Table 2. Comparison of the mean values, median, minimum and maximum of biochemical parameters at the beginning and after 4 months of treatment for smoking cessation, according to smoking status.....117

Table 3. Comparison of the mean values, median, minimum and maximum of cytokines at the beginning and after 4 months of treatment for smoking cessation, according to smoking status.....119

Table 4. Correlation coefficient between baseline leptin levels adjusted for BMI and WC, Leptin/Adiponectin ratio (L/A) and adiponectin with the initial and final anthropometric variables, according to smoking status.....120

Artigo 3

Tabela 1- Dados descritivos e comparativos dos parâmetros antropométricos e citocinas no início e após 4 meses de intervenção para a cessação do tabagismo.....135

Tabela 2-Comparação da mediana dos componentes da síndrome metabólica em pacientes em tratamento para tabagismo CIPIT/HU/UFJF, 2011-2014.....136

Tabela 3-Associação de citocinas inflamatórias com a presença de síndrome metabólica em tabagistas no início do tratamento, Juiz de Fora-MG, 2011-2014.....137

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AchR- Receptor Nicotínico de Acetilcolina

ARC- Núcleo Arqueado

AMPK- Proteína Quinase Ativada pelo AMP

CaMK II- Ca²⁺/Calmodulina Proteína Kinase II

CAMs- Moléculas de Adesão Celular

CC- Circunferência da Cintura

COex- Monóxido de carbono no ar exalado

COX-2- Ciclo-oxigenase-2

CQTC- Convenção Quadro para Controle do Tabaco

DCs- Células Dendríticas

DCV- Doenças Cardio Vasculares

DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crônica

DSM- *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DNTs- Doenças Crônicas Não Transmissíveis

FAOSTAT- Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação

FFA-*Free Fatty Acids*

FTQ- Fagerström Tolerance Questionnaire

GATS- *Global Tobacco Adult Survey*

GABA- Ácido γ -aminobutírico

GHSR- Receptor dos Secretagosos do Hormônio do Crescimento

HDL- Lipoproteína de Alta Densidade

HSI- *Heavy Smoking Index*

IAC- Índice de Adiposidade Corporal

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICAM- Moléculas de Adesão Intercelular

IFN- γ - Interferon-gamma

IKK- I κ B quinase

IL-Interleucina

INCA- Instituto Nacional do Câncer

IMC- Índice de Massa Muscular

iNOS- Óxido Nítrico Sintetase Induzível

IRS- Substrato do Receptor de Insulina

IRS-PI3K- Substrato do Receptor da Insulina - Fosfatidilinositol 3-Quinase

JAK-STAT- Janus Kinase/Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição

KATP- Canal de Potássio Dependente de ATP

LCAT- Lecitina-colesterol Aciltransferase

LDL- Lipoproteína de Baixa Densidade

LH- Hipotálamo Lateral

LPL- Lipoproteína Lipase

MAO - Monoamino Oxidase

MAPK - Proteína Quinase Ativada por Mitógeno

MKP1- MAP Quinase Fosfatase-1

MS-Ministério da Saúde

NAC- Nucleus *Accumbens*

NF-κB- Fator Nuclear κB

NK- Natural *Killer*

NPY- Neuropeptídeo Y

OMS- Organização Mundial de Saúde

PBMCs-Células Mononucleares de Sangue Periférico

PCNT- Programa Nacional de Controle do Tabagismo

PETab- Pesquisa Especial do Tabagismo

PKC- Proteína Quinase C

PNSN- Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição

PNS- Pesquisa Nacional de Saúde

PNAD- Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios

PPAR-α-Receptores Ativados por Proliferador de Peroxissoma Alfa

RCQ- Relação Cintura / Quadril

ROS- Espécie Reativa de Oxigênio

RNS- Espécie Reativa de Nitrogênio

SM- Síndrome Metabólica

SUS- Sistema Único de Saúde

TAV- Tecido Adiposo Visceral

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDNF -Teste de Dependência de Nicotina de Fagerstrom

TG- Triglicerídeo

TH1- T Helper 1

TREG -Células T Reguladoras Humanas

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TPK- Treonina Proteína Quinase.

TQS- Questionário Padronizado sobre o Tabaco

TRN-Terapia de Reposição de Nicotina

UB- Poli-ubiquitinação

VIGITEL- Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

VLDL- Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

VTA- Área Tegmental Ventral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
2. REVISÃO DA LITERATURA	28
2.1. Epidemiologia do tabagismo	28
2.2. Programa Nacional de Controle do Tabagismo	30
2.3. Nicotina: neurofarmacologia da dependência e síndrome da abstinência	32
2.4. Marcadores Biológicos do Tabagismo	35
2.5. Critérios diagnósticos da dependência a nicotina	37
2.6. Tratamento do tabagismo	39
2.6.1 Tratamento não farmacológico do tabagismo	40
2.6.2. Tratamento farmacológico do Tabagismo	43
2.7. Perfil antropométrico de fumantes e tabagistas	45
2.8 Perfil lipídico, glicêmico e insulinêmico de tabagistas	49
2.9 Citocinas pré e pró-inflamatórias no tabagismo	53
2.9.1 Interleucinas, Fator de Necrose Tumoral e Interferon Gama	53
2.9.2 Grelina	56
2.9.3 Adiponectina	59
2.9.4 Leptina	62
3.OBJETIVOS	68
3.1. Objetivo Geral	68
3.2. Objetivos Específicos	68
4. METODOLOGIA	70
5. Artigo 1 - Perfil tabágico, sócio-demográfico e nutricional de fumantes atendidos em centro multidisciplinar para tratamento do tabagismo	77
6. Artigo 2: Alteration of Inflammatory Adipokines After 4 Months of Smoking Abstinence in Multidisciplinary Intervention Program	99
7. Artigo 3 – Associação entre citocinas inflamatórias e componentes da Síndrome Metabólica em tabagistas em tratamento	122
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	139
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141
APÊNDICE I	166
ANEXOS	181

Introdução

1. INTRODUÇÃO

O cigarro contém 4.720 substâncias tóxicas, dentre elas a nicotina, considerada uma substância psicoativa, que leva a um risco de dependência elevada (ROSEMBERG, 2002; SANTOS, 2011). A exposição contínua a essas substâncias, faz do tabagismo um importante fator causal de doenças cardiovasculares, câncer e doenças respiratórias obstrutivas crônicas (ROSEMBERG, 2002). O total de mortes no mundo, decorrentes do tabagismo, atinge cerca de 5 milhões/ano. Uma vez que essas tendências de expansão forem mantidas, as mortes causadas pelo uso do tabaco alcançarão 10 milhões/ano em 2.030 (WHO, 2002).

De acordo com o relatório da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAOSTAT), de 2014 o Brasil aparece em segundo lugar no ranking dos cinco maiores produtores mundiais de fumo em folha, seguido da Índia, Estados Unidos e Indonésia. A China lidera a produção de fumo em folha com 86% de vantagem em relação ao Brasil (FAOSTAT, 2014).

Em 2016, o Brasil registrou menor consumo aparente de cigarros percapta de 369 unidades no mercado legal, contra 502 no ano de 2014. Já no mercado ilegal, foi estimado o consumo de 186 unidades per capta, contra 231 em 2014 (INCA, 2017a).

O Brasil tem investido esforços no combate ao consumo do mesmo, por meio do Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT). Esse Programa tem como objetivo reduzir a prevalência de fumantes em nosso país e a conseqüente morbimortalidade por doenças relacionadas ao tabaco. Para isso, utiliza as seguintes estratégias: prevenção da iniciação ao tabagismo, proteção da população contra a exposição ambiental à fumaça de tabaco, promoção e apoio à cessação de fumar e regulação dos produtos de tabaco (INCA, 2004a). O PNCT tem alcançado resultados positivos, com redução da prevalência de fumantes em todas as regiões do país (INCA, 2004a).

Por ser a nicotina uma droga estimulante e que acelera o metabolismo, a relação entre fumar, consumo alimentar e alteração no peso corporal é complexa e ainda necessita de estudos para seu entendimento (SAULES *et al.*, 2004). Na abstinência há melhora do paladar e do olfato e aumento do apetite que contribuem na alteração dos hábitos alimentares e no maior consumo de calorias.

O aumento do peso corporal durante a abstinência é um dos principais fatores que justificam a recaída e pode estar relacionada a alterações dos hormônios controladores do

apetite e do peso corporal (SAULES *et al.*, 2004). Embora a cessação tabágica tenha efeitos benéficos para diminuição da morbimortalidade por doenças cardiovasculares, a associação com o ganho de peso neste período pode aumentar o risco para estas doenças.

A literatura atual discute a relação do consumo de drogas de abuso com as alterações e o controle do peso corporal. Assim como a comida, as drogas interferem no sistema mesocorticolímbico interferindo na liberação de dopamina no núcleo *accumbens* ativando o sistema de recompensa e do prazer (PIERCE; KUMARESAN, 2006). Os mesmos neuropeptídeos e hormônios que controlam o consumo alimentar e o peso corporal regulam, também, a sensibilidade à recompensa da droga no cérebro (VOLKOW; WISE, 2005). Porém, ainda há controvérsias quanto às alterações dos níveis destes hormônios durante o tabagismo e após a abstinência (NICKLAS *et al.*, 1999).

Diversos estudos demonstraram que fumantes tem níveis elevados de leptina (AL-DAGHRI *et al.*, 2009; BAI *et al.*, 2016; GOMES *et al.*, 2015) outros reduzidos (BOKAREWA *et al.*, 2014; 2005; KOC *et al.*, 2009; RESELAND *et al.*, 2005; NAGAYASU *et al.*, 2012). Durante a abstinência, vários estudos tem indicado aumento dos seus níveis em diferentes tempos de avaliação (ELIASSON; SMITH, 1999; GONSETH *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2006; PANKOVA *et al.*, 2016; PERKINS *et al.*, 2002).

O impacto do cigarro sobre os níveis séricos de grelina podem ser percebidos desde o ambiente intra-uterino, causando alteração endócrino-metabólica desde bebê até a idade adulta (PASLAKIS *et al.*, 2014). A abstinência precoce do tabagismo parece estar associada ao aumento da concentração plasmática da grelina acetilada. Esta poderia ser uma razão para aumento da ansiedade alimentar durante a retirada de nicotina e subsequente ganho de peso. Assim, tabagistas podem compensar esses efeitos aumentando a ingestão de tabaco (KOOPMAN *et al.*, 2015). Assim como a leptina, a grelina também apresenta resultados controversos, como no estudo de Lee e colaboradores (2006), que demonstraram diminuição dos níveis de grelina, associados ao aumento da leptina durante a abstinência tabágica.

O tabagismo provoca estresse oxidativo e elevação de citocinas inflamatórias que reduzem a expressão e a secreção de adiponectina (IWASHIMA *et al.*, 2005). A própria nicotina induz a lipólise e pode suprimir a expressão do gene da adiponectina (ANDERSSON; ARNER, 2001; IWASHIMA *et al.*, 2005). A mesma acumula-se nas paredes vasculares lesadas de fumantes. Portanto, o aumento do consumo de adiponectina circulante

pode representar outro mecanismo causador de níveis mais baixos de adiponectina em fumantes (OKAMOTO *et al.*, 2000).

Sugere-se que estas adipocinas estabelecem uma estreita correlação entre tabagismo e doenças cardiovasculares e metabólicas. Enquanto a adiponectina protege, a leptina acelera o desenvolvimento da aterosclerose (KRYFTI *et al.* 2015). Portanto, indivíduos expostos frequentemente à nicotina, podem apresentar maiores riscos do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

A literatura científica tem apresentado estudos avaliando a leptina, grelina e adiponectina de forma isolada ou em combinação de 2 em 2, como exemplo a leptina e grelina, leptina e adiponectina, grelina e adiponectina. Apenas 1 estudo que avaliou simultaneamente as três citocinas foi encontrado (WON *et al.*, 2014). Tal fato destaca a relevância do presente trabalho.

A fumaça desprendida do cigarro aumenta a produção de numerosas citocinas pró-inflamatórias tais como TNF- α , interleucinas (IL), IL-1, IL-6, IL-8 e diminuiu os níveis de citocinas anti-inflamatórias tal como IL-10 (ARNSON; SHOENFELD; AMITAL, 2010). O tabagismo está relacionado com uma ativação da resposta imune, com aumento de interleucinas, como a IL-6, TNF e de outras proteínas de fase aguda, marcadores de processo inflamatório e fatores de risco para doenças cardiovasculares e coronarianas (NUNES; CASTRO; CASTRO, 2011). Entre as citocinas pró-inflamatórias, destaca-se a Interleucina-6 (IL-6), citocina multifuncional, que contribui para a inflamação, permeabilidade vascular, proliferação celular (YOSHIDA; TUDER, 2007).

De acordo com o exposto acima, torna-se necessário compreender as alterações endócrino metabólicas e de marcadores inflamatórios antes e após o tratamento do tabagismo a fim de investigar os fatores associados a manutenção tabágica.

A presente tese inicia-se com a revisão da literatura, abordando a epidemia do tabagismo, as políticas públicas relacionadas ao controle do tabagismo, a dinâmica da droga do organismo, marcadores biológicos, critérios diagnósticos e tratamento do tabagismo, perfil antropométrico e bioquímico de fumantes e abstinentes e marcadores inflamatórios. Em seguida, será apresentado o objetivo geral da pesquisa e três artigos elaborados com dados coletados, a saber:

Artigo 1: Perfil tabágico, sócio-demográfico e antropométrico de fumantes atendidos em centro multidisciplinar para tratamento do tabagismo

Este artigo descreve o perfil dos tabagistas ingressantes no tratamento, quanto as variáveis sócio-demográficas, antropométrica e história tabágica.

Artigo 2: Alteration of pro and anti-inflammatory adipokines after 4 months of smoking abstinence in multidisciplinary intervention program.

Este artigo faz uma comparação entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e citocinas (adiponectina, leptina e grelina), entre os fumantes e abstinentes e ao longo do tratamento.

Artigo 3: Citocinas inflamatórias e componentes da síndrome metabólica em tabagistas em tratamento para cessação tabágica

Este artigo avaliação da relação das citocinas inflamatórias com os parâmetros da síndrome metabólica no início e após 4 meses de tratamento para cessação tabágica.

Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Epidemiologia do tabagismo

O tabaco é a única droga legal que mata muitos de seus usuários quando usado exatamente como pretendido por fabricantes (WHO, 2015). O tabagismo é considerado uma doença crônica que surge devido à dependência da nicotina (CINCIPIRINE, 1997). Desde 1992, a Organização Mundial de Saúde (OMS), inseriu esta doença na Classificação Internacional de Doenças (CID10) como “síndrome do tabaco-dependência – CID 10. F17.2 (WHO, 1992).

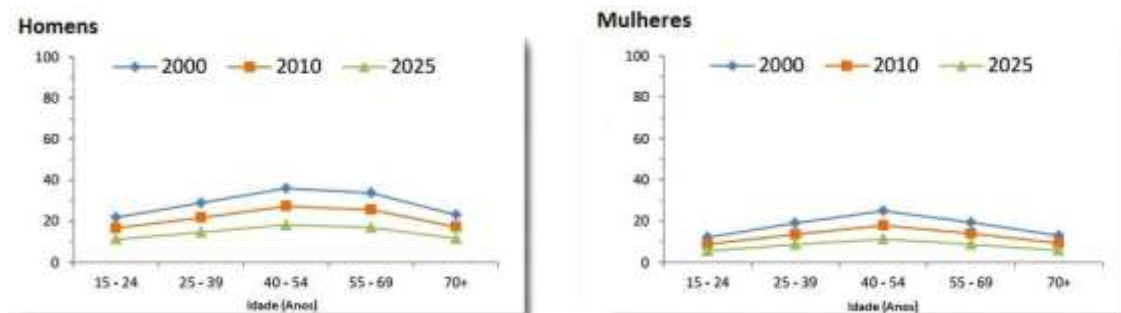
A OMS estima que o consumo de tabaco é responsável pela morte de cerca de seis milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano, com muitas mortes prematuras. Este total inclui cerca de 600.000 pessoas estimadas a morrer pelo uso passivo do fumo. Embora frequentemente associado à problemas de saúde e morte por doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), o tabagismo também está associado a aumento do risco de morte por doenças transmissíveis (WHO, 2015).

Estimativas revelam que em 2030, mais de oito milhões dos óbitos anuais no mundo serão em decorrência do tabagismo, sendo 80% nos países em desenvolvimento (WHO, 2008).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2011a), ainda não temos no Brasil estimativas robustas que mensurem a magnitude da carga econômica do tabagismo de forma absoluta. O estudo “Estimativa da carga do Tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos” conduzido por Pinto *et al.*, (2015) apontou que o tabagismo foi responsável por 147.072 óbitos, 2,69 milhões anos de vida perdidos, 157.126 infartos agudos do miocárdio, 75.663 acidentes vasculares cerebrais e 63.753 diagnósticos de câncer. O custo para o sistema de saúde foi de R\$ 23,37 bilhões. Os resultados do custo direto entre os homens foi cerca de três vezes superior ao custo entre as mulheres, o que ratifica que a maior carga econômica está concentrada no sexo masculino.

O relatório global da OMS sobre as Tendências do Tabagismo 2015, no ano de 2010 avaliou que cerca de 18% da população brasileira fumava (aproximadamente 25.569.000 pessoas). Considerando que os esforços de controle do tabagismo continuarão na mesma intensidade, a OMS prevê que, em 2025, cerca de 12% da população (aproximadamente 20.439.400) serão fumantes, com redução das taxas específicas de idade para tabagismo (WHO, 2015). (Figura 1)

Figura 1- Taxas específicas de idade para tabagismo, 2000, 2010 e 2025, segundo WHO, 2015

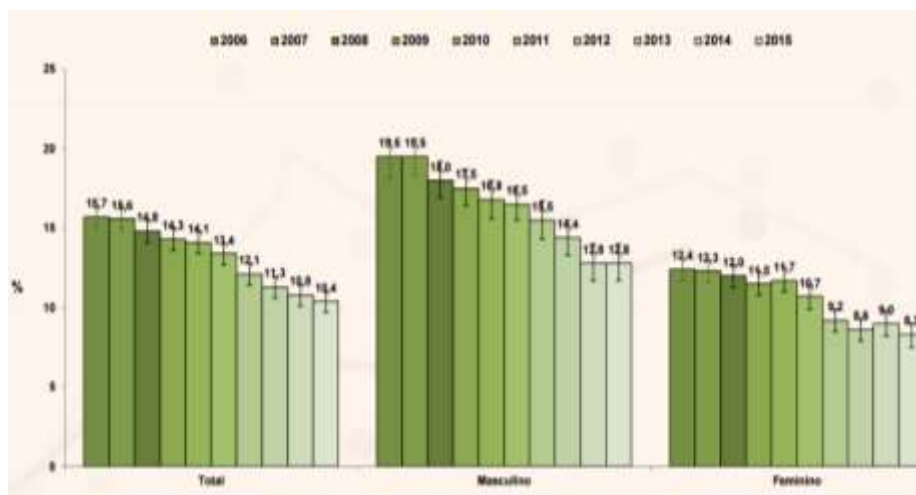


Fonte: WHO, 2015.

Analisando historicamente os dados de pesquisas nacionais que avaliaram a prevalência de fumantes no Brasil entre 1989 e 2015, a primeira pesquisa conduzida, Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (PNSN) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no ano de 1989 apontou que havia 34,8% de fumantes na população, acima de 18 anos, sendo um total de 43,3% dos homens e 27% das mulheres (BRASIL, 1989).

A prevalência de fumantes no Brasil também é avaliada desde 2006, pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL). Este inquérito é realizado nas 26 capitais brasileiras e Distrito Federal com adultos maiores de 18 anos e que residem em local com linha de telefone fixo. A série temporal do VIGITEL de 2006 a 2015 mostra a queda de prevalência de tabagismo em adultos em números totais e por sexo. Nesse período, a redução foi significativa em todos os estratos ($p < 0.001$), sendo de 33,8% para total, 34,4% para o sexo masculino e 33,1% para o sexo feminino (BRASIL, 2015). (Figura 2)

Figura 2: Fumantes-Varição Temporal- VIGITEL (2006-2015)



Fonte: BRASIL, 2015.

Segundo dados do VIGITEL, o percentual total de fumantes com 18 anos ou mais no Brasil é de 10,4%, sendo 12,8 % entre homens e 8,3 % entre mulheres (BRASIL, 2015).

Dados de 2013, a partir da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) apontaram a prevalência dos fumantes atuais do tabaco de 14,7% sendo para o sexo masculino e feminino, respectivamente, 18,9% e 11%. A PNS 2013 faz parte do Sistema Integrado de Pesquisas Domiciliares. A PNS produz estimativas nacionais das condições de saúde e estilos de vida da população adulta brasileira a partir de 18 anos. A pesquisa incluiu um questionário padronizado sobre o tabaco, o (TQS). (BRASIL, 2014). Desde 2008 até 2013, o Brasil alcançou uma redução do tabagismo em 19% (MALTA, 2015).

A redução global do consumo do tabaco no Brasil pode ser atribuída em parte ao Programa Nacional de Controle do Tabagismo, considerado como um dos mais abrangentes entre os países em desenvolvimento e cujo foco está voltado para: a proibição da propaganda, a obrigatoriedade das imagens de advertência nas carteiras de cigarro e restrições ao fumo em ambientes fechados de uso coletivo (BARROS *et al.*, 2008).

Se o Brasil adotar a meta global das DCNTs, com base nas tendências atuais de consumo de tabaco, ele alcançará a meta de redução de 30% na prevalência do tabagismo até 2025 (WHO, 2015).

2.2. Programa Nacional de Controle do Tabagismo

Sob a ótica da promoção da saúde, desde 1989 o Ministério da Saúde (MS) vem articulando as Ações Nacionais de Controle do Tabagismo, através do INCA (INCA 2007). O Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) foi desenvolvido a partir de parcerias com as secretarias municipais e estaduais de saúde e de setores de grande influência na sociedade, como a comunidade científica e os conselhos profissionais da área da saúde (INCA, 2004a).

O PNCT tem como objetivo geral reduzir a prevalência de fumantes e a conseqüente morbimortalidade relacionada ao consumo de derivados do tabaco no Brasil (CAVALCANTE, 2005; INCA, 2004a) envolvendo quatro grandes ações: a primeira, voltado para prevenir a iniciação do tabagismo, principalmente em crianças e adolescentes; a segunda, envolvendo ações para promover a cessação de fumar; a terceira visa proteger a saúde dos não fumantes da exposição à fumaça do tabaco em ambientes fechados; e, por fim, a quarta ação regulamenta medidas para controlar os produtos de tabaco e sua comercialização (INCA, 2003).

Para alcançar os objetivos, o PNCT tem articulado três estratégias operacionais essenciais: 1. Descentralização das ações por meio das secretarias estaduais e municipais de Saúde, segundo a lógica do SUS; 2. Intersectorialidade das ações pela Comissão Nacional para Implementação da Convenção Quadro para Controle do Tabaco; 3. Construção de parceria com a sociedade civil organizada (CAVALCANTE, 2005).

A regulamentação dos produtos derivados do tabaco tem sido feita desde 1988 como pode-se verificar pela Constituição Federal cujo Art. 220. § 4º menciona que “A propaganda comercial de tabaco, bebidas alcoólicas, agrotóxicos, medicamentos e terapias estará sujeita a restrições legais, nos termos do inciso II do parágrafo anterior, e conterá, sempre que necessário, advertência sobre os malefícios decorrentes de seu uso”.

Em 1996 a Lei 9.294/96 traz restrições ao seu uso e à propaganda de produtos derivados do tabaco, e sobre as advertências nas embalagens destes produtos, o uso em recinto coletivo fechado, privado ou público. Quanto aos produtos derivados do tabaco, proíbe:

- o uso em aeronaves e demais veículos de transporte coletivo;
- a venda por via postal, a distribuição de amostra ou brinde;
- a comercialização em estabelecimentos de ensino e de saúde;
- a publicidade nos meios de comunicação e nos pontos de venda, com exceção da exposição dos produtos nos locais de venda;
- a propaganda por meio eletrônico, inclusive Internet;
- a propaganda indireta contratada, também denominada merchandising;
- o patrocínio de eventos esportivos nacionais e culturais;
- a venda a menores de 18 anos.

Em novembro de 2005, o Brasil ratificou a Convenção Quadro para Controle do Tabaco (CQTC), primeiro tratado internacional de saúde pública que tem como objetivo conter a epidemia global do tabagismo. O PNCT passa então a compor a Política Nacional de Controle do Tabaco, que é orientada ao cumprimento das medidas e diretrizes da CQCT pelo

país. O Brasil teve um papel de destaque no processo de negociação deste tratado (INCA, 2011, 2017b).

Ao integrar o CQCT, o Brasil reafirmou seu compromisso com a saúde pública brasileira e internacional e, desta forma, com o desenvolvimento sustentável e a justiça social (INCA, 2011).

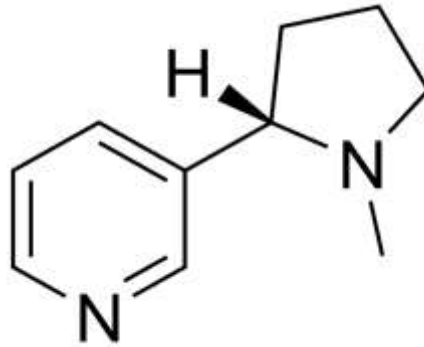
2.3. Nicotina: neurofarmacologia da dependência e síndrome da abstinência

Embora a maior parte da toxicidade do tabagismo esteja relacionada a outros componentes da fumaça do cigarro, os efeitos farmacológicos da nicotina são o principal para produzir a dependência. A compreensão de como a nicotina produz a dependência e influencia o comportamento tabágico, fornecem uma base necessária para uma intervenção ideal para a cessação do tabagismo (BENOWITZ, 2009). A natureza viciante da droga inclui efeitos psicoativos, recaída após abstinência e dependência física (CAPONNETTO, 2012).

A nicotina é um alcalóide vegetal cuja fonte principal é a planta do tabaco. As maiores concentrações podem ser encontradas nas áreas mais altas do vegetal e próxima ao talo. Através da engenharia genética pode-se aumentar o teor de nicotina da mesma (ROSEMBERG, 2003). Considerada uma amina terciária, a nicotina é constituída por um anel piridina e um anel pirrolidina (Figura 3). A (S)-nicotina, que compõe cerca de 3% do peso seco do tabaco encontrado nos cigarros, tem afinidade por receptores colinérgicos nicotínicos (nAChRs) (BENOWITZ, 2009; CAPONNETTO, 2012).

O complexo nAChR é composto por cinco subunidades e encontra-se tanto no sistema nervoso central, quanto no periférico (GOTTI, 2006). No cérebro de mamíferos, são encontrados até nove subunidades α ($\alpha 2$ a $\alpha 10$) e três subunidades β ($\beta 2$ a $\beta 4$). Os subtipos de receptores mais abundantes no cérebro de seres humanos são $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ e $\alpha 7$ (homomérico) (PICCIOTTO, 1998). Acredita-se que os principais receptores nAChRs envolvidos na dependência são os constituídos por cadeias polipeptídicas denominadas $\alpha 4$ e $\beta 2$ (LI, 2009).

Figura 3: Estrutura química da nicotina



Fonte: AYOUB *et al.*, 2015

Quando um indivíduo inala a fumaça de um cigarro, a nicotina destilada é transportada em partículas de fumaça para dentro dos pulmões, onde é rapidamente absorvida pela circulação pulmonar e chega ao encéfalo (PENTON, 2009; BENOWITZ, 2009). Em 15 segundos, 25% da nicotina inalada atinge o cérebro, sendo sua meia-vida de duas horas (PENTON, 2009).

A estimulação de nAChRs centrais pela nicotina induz a liberação de uma variedade de neurotransmissores, entretanto, a dopamina e acetilcolina apresentam-se em destaque. Outros neurotransmissores mediam comportamentos da nicotina, como a norepinefrina, acetilcolina, serotonina, ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato e endorfinas. (BENOWITZ, 2009; DANI *et al.*, 2001; NESTLER *et al.*, 2005; ROSEMBERG, 2003).

A liberação da dopamina é facilitada pelo aumento do glutamato mediado pela nicotina, por inibição da liberação de GABA (MANSVELDER, 2002). O sistema dopaminérgico meso-corticolímbico faz parte do sistema de recompensa e tem como principais componentes a área tegmental ventral (sítio de corpos celulares de neurônios dopaminérgicos) e suas projeções para regiões do sistema límbico incluem o núcleo accumbens, o tubérculo olfativo, a amígdala e o córtex frontal e límbico (KOOB; LE MOAL, 2001). Desempenha papel central no desenvolvimento da dependência, uma vez que a estimulação desse sistema produz sensação de bem-estar e euforia, potencializando a necessidade de experimentar as sensações proporcionadas pelo uso abusivo de determinada substância. Todas as substâncias de abuso, direta ou indiretamente, contribuem para o aumento dos níveis de dopamina no núcleo *accumbens* (NAc) (DIEHL, 2011).

Adaptações neuroquímicas e moleculares do sistema dopaminérgico levam a sensibilização comportamental (NESTLER *et al.*, 2001; ROBINSON; BECKER, 1986), que pode ser definida como um comportamento transitório da excitabilidade que decorre da apresentação repetida de um estímulo ou da introdução de um estímulo diferente a uma série de estímulos (SATO, 1995).

Além de mediar a sensação de prazer, a dopamina regula o impulso motivacional pela droga e os estímulos reforçadores. Desta forma, o uso da droga e comportamentos relacionados, tornam-se altamente salientes, atrativos e desejados. A sensibilização resulta em aumento patológico da relevância com que o SNC atribui ao ato de usar a droga. Deste modo, o uso frequente da droga e os estímulos associados à ela, se tornam mais atrativos e capazes de controlar o comportamento, levando à fissura e uso compulsivo. (ROBINSON; BERRIDGE, 2001).

Fowler e colaboradores. (1996) e Volkow e colaboradores (1999) comprovaram por tomografia de emissão de pósitrons, que a nicotina pode inibir a enzima monoamino oxidase (MAO) A e B em humanos. Tais enzimas são responsáveis pela degradação de monoaminas, em especial a dopamina. Portanto, além de estimular a liberação de neurotransmissores, a nicotina impede a degradação da dopamina, prolongando os seus efeitos (BRUIJNZEEL, 2012; MALBERGIER, 2011; NESTLER, 2014; PLANETA; CRUZ, 2005). A inibição da MAO interage com a nicotina para reforçar a dependência tabágica (VILLÉGIER, 2007).

A exposição repetida à nicotina sobre o cérebro desencadeia neuroadaptação (BALFOUR; FARGERSTROM, 1996; BENOWITZ, 1996a). Dani; Heinemann, (1996) destacam que a síndrome da abstinência estaria relacionada a alterações da sensibilidade e no número dos nAChR. Inicialmente, baixas concentrações de nicotina causariam dessensibilização dos nAChR. Entretanto, após exposição prolongada à droga, esses receptores passariam para um estado inativo. Assim, para restaurar a homeostase do organismo, ocorreria então o aumento do número dos receptores.

Desta forma, sugere-se que fumantes tenham excesso de nAChR, em contrapartida, o ato de fumar mantém concentrações de nicotina suficientes para inativar parte desses receptores. A redução da concentração de nicotina após um período de abstinência leva à ativação dos receptores inativos, aumentando expressivamente seu número. Assim, as vias colinérgicas tornam-se hiperexcitáveis à acetilcolina liberada fisiologicamente, o que contribui para sinais e sintomas da abstinência. A busca pelo equilíbrio homeostático levaria

o indivíduo a fumar novamente, retomando o ciclo de dessensibilização/inativação dos receptores (PLANETA; CRUZ, 2005).

2.4. Marcadores Biológicos do Tabagismo

Define-se como marcador biológico ou biomarcador, qualquer parâmetro capaz de ser avaliado em tecido humano, pele, ar expirado, expetoração, saliva, sangue, urina, unhas, órgão interno ou demais partes do organismo (TRULLÉN *et al.*, 2006). Ao se escolher um biomarcador, deve-se considerar fatores como a facilidade na obtenção do material biológico, determinação precisa do estado tabágico e sua validade científica (PEARCE *et al.*, 2005).

O ato de fumar e a queima de produtos derivados do tabaco produz uma mistura de inúmeros compostos gasosos e particulados que não podem ser quantificados como um todo. Portanto, analisam-se marcadores, como a nicotina e partículas respiráveis suspensas de forma a quantificar a exposição ao fumo ambiental (CALHEIROS, 2006). Um biomarcador de tabagismo deve ser capaz de quantificar a exposição aos constituintes do fumo do tabaco em fumantes e não fumantes (BENOWITZ *et al.*, 1996b).

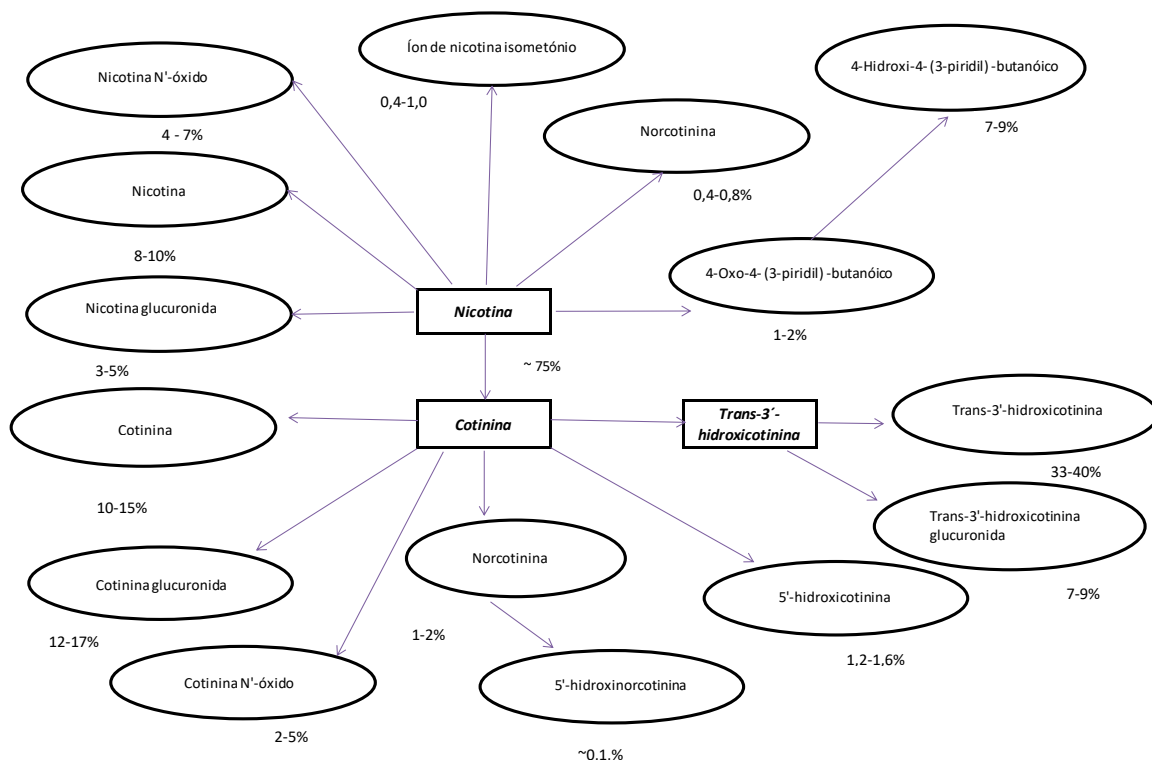
A nicotina é rapidamente absorvida nos pulmões, devido a enorme área de superfície dos alvéolos e das pequenas vias aéreas e da sua dissolução no pH 7,4 do pulmão facilitar a sua transferência através das membranas. Após uma tragada, altos níveis de nicotina atingem o cérebro em 10-20 segundos, produzindo reforço comportamental através da ativação do sistema dopaminérgico de recompensa (BENOWITZ, 1990).

Dentre os diversos marcadores de exposição do tabagismo, pode-se citar os compostos não-metabolizados (o monóxido de carbono, a nicotina sérica e os compostos carcinogénios no sangue ou em órgãos específicos), os metabólitos em fluidos biológicos (a cotinina), e os biomarcadores de exposição isolada a cigarros (monóxido de carbono exalado ou nicotina sérica) (STRATTON *et al.*, 2001).

Os biomarcadores mais utilizados na prática são os que atestam a exposição de substâncias contidas no tabaco pelos fumantes regulares e fumantes passivos. Em destaque encontra-se o monóxido de carbono, a nicotina e a cotinina. Também são utilizados o tiocianato na saliva e a carboxihemoglobina no sangue, entre outros (ARAÚJO *et al.*, 2004; CHATKIN *et al.*, 2002).

Com base em estudos com infusão de nicotina marcada e cotinina, foi determinado que 70-80% de nicotina é convertido em cotinina (BENOWITZ; JACOB, 1994). Cerca de 4-7% da nicotina é excretada como Nicotina N'-óxido e 3-5% como nicotina glucuronida (BENOWITZ et al., 1994). A cotinina é excretada inalterada na urina em um pequeno grau (10-15% da nicotina e metabolitos na urina) (BENOWITZ; HUKKANEN; JACOB, 2009). O restante é convertido em outros metabólitos como descrito na figura abaixo. (Figura 4)

Figura 4: Esquema quantitativo do metabolismo da nicotina, com base em estimativas da excreção média de metabólitos como porcentagem da nicotina urinária total



T

Fonte: Adaptado de HUKKANEN, *et al.* (2005).

A nicotina e cotinina podem ser pesquisadas, na urina, sangue e saliva, entretanto, a saliva é o material orgânico de primeira escolha na rotina devido a sua fácil utilização. Em comparação com a cotinina que possui meia vida de 36 a 40 horas ou mais, a nicotina tem sua determinação mais limitada, uma vez que sua meia vida é de 2 horas aproximadamente. (ARAÚJO et al., 1988 apud ROSEMBERG, 2004; BENOWITZ, 1983; FEYEREBEND et al., 1985).

Os níveis usados como ponto de corte para a cotinina no plasma e saliva são de 15 ng/mL, enquanto para a urinária é de 50 ng/mL (BENOWITZ, 2000). Um nível de cotinina

de 30 ng/ml no sangue corresponde em média a uma ingestão de nicotina de 24 mg por dia. Embora a cotinina funcione razoavelmente bem como um marcador da ingestão de nicotina, seu metabolismo é afetado por fatores como raça, gênero, idade, variação genética da enzima hepática CYP2A6, e / ou pela presença de gravidez, doença hepática ou renal. Outra limitação ao uso de cotinina é que a sua meia vida, reflete a exposição à curto prazo ao tabaco (ou seja, nos últimos 3-4 dias) (BENOWITZ, 2009).

2.5. Critérios diagnósticos da dependência a nicotina

Pode-se considerar como fumante, o indivíduo que fuma mais de 100 cigarros ou mais de 5 maços em toda a sua vida e fuma atualmente. O frequente consumo de tabaco pode levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência (BOYLE, 1997), considerada um transtorno progressivo crônico e recorrente, mediada pela ação da substância em receptores centrais e periféricos. Esse processo envolve fatores ambientais, biológicos e psicológicos (HENNINGFIELD, 1996).

A última “Diretrizes para a Cessação do Tabagismo” recomenda que para o diagnóstico da dependência à nicotina podem ser utilizados os critérios da CID-10 e do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*, 5ª edição. Entretanto, ainda não existem medidas de dependência à nicotina que incorporem os parâmetros dos processos neuropatológicos subjacentes e que determinem a sua severidade (REICHERT *et al.*, 2008).

Os Critérios diagnósticos do DSM-V para a dependência à nicotina definem a mesma como um padrão problemático de uso de tabaco, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo. O diagnóstico se dá pela manifestação de pelo menos dois dos seguintes critérios abaixo, ocorrendo em um período de 12 meses (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014):

1. O tabaco é frequentemente consumido em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido.
2. Existe um desejo persistente ou esforços mal sucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso do tabaco.
3. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção ou uso do tabaco.
4. Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar o tabaco.

5. Uso recorrente de tabaco resultando em fracasso em cumprir obrigações importantes no trabalho, na escola ou em casa (p. ex; interferência no trabalho).

6. Uso continuado de tabaco apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos seus efeitos (p. ex; discussões com outras pessoas sobre o uso do tabaco).

7. Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso do tabaco.

8. Uso recorrente do tabaco em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física (p. ex; fumar na cama).

9. O uso de tabaco é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado por ele.

10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:

a) Necessidade de quantidades progressivamente maiores de tabaco para atingir o efeito desejado.

b) Efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade de tabaco.

11. Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos:

a) Síndrome de abstinência característica do tabaco.

b) Tabaco (ou uma substância estreitamente relacionada, como nicotina) é consumida para aliviar ou evitar os sintomas da abstinência.

Para os critérios da CID-10 de dependência de substâncias, configura-se dependência a presença de três ou mais dos seguintes requisitos no último ano (OMS, 1997).

1. Forte desejo ou senso de compulsão para consumir a substância (fissura ou *craving*);

2. Dificuldade em controlar o comportamento de consumir a substância em termos de seu início, término e níveis de consumo (padrão de uso compulsivo);

3. Estado de abstinência fisiológica quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, como evidenciado por: síndrome de abstinência para a substância ou o uso da mesma substância

(ou de uma intimamente relacionada) com a intenção de aliviar ou evitar sintomas da abstinência;

4. Evidência de tolerância de tal forma que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas;

5. Abandono progressivo de prazeres e interesses alternativos em favor do uso da substância psicoativa, aumento da quantidade de tempo necessária para se recuperar de seus efeitos;

6. Persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de consequências manifestamente nocivas. Devem-se fazer esforços claros para determinar se o usuário estava realmente consciente da natureza e extensão do dano (síndrome de dependência).

O Teste de Dependência de Nicotina de Fagerstrom (TDNF) também é mencionado nas “Diretrizes para a Cessação do Tabagismo” (REICHERT *et al.*, 2008), e pelo “Consenso sobre o Tratamento da Dependência de Nicotina” (MARQUES *et al.*, 2001) como estratégia para avaliar o grau de dependência da nicotina. Para cada pergunta do teste, há um valor correspondente. Os valores quando somados resultam um score que indica o grau de dependência: baixa (0 a 4 pontos), moderada (5 pontos) ou alta (5 a 10 pontos) (HEARTHERTON *et al.*, 1991; HALTY *et al.*, 2002).

Em estudo de revisão sistemática cujo um dos objetivos foi identificar os instrumentos para a avaliação da dependência à nicotina, o TDNF foi identificado como o questionário mais referenciado. Outras citações encontradas foram os instrumentos *Diagnostic and Statistical Manual-IV* (DSM-IV), e Heavy Smoking Index (HSI) (SANTOS *et al.*, 2011).

Conforme já apresentado no capítulo anterior, existem outros métodos que permitem avaliar o grau de dependência a nicotina, como os testes para medir o seu principal metabólito, a cotinina, e a avaliação do monóxido de carbono no ar exalado (COex). Esses testes são muito úteis quando disponíveis, para monitorar os progressos alcançados pelo fumante em avaliações seriadas (REICHERT *et al.*, 2008).

2.6. Tratamento do tabagismo

A abordagem do tabagismo requer a integração de diversos componentes no tratamento, que juntos, potencializam os seus efeitos, a fim de reparar essa doença tão complexa. Medidas psicossociais, não medicamentosas são fundamentais no tratamento do fumante, sendo tão importantes como o tratamento farmacológico em termos de importância e

impacto. O uso de farmacoterapia em combinação com suporte comportamental atinge maiores taxas de cessação do que qualquer um dos componentes isolados, sendo mais efetivos para ajudar os fumantes a cessar o hábito (SUTHERLAND *et al.*, 2003).

O tabagismo deve ser encarado como uma doença crônica, onde os usuários de nicotina necessitam de orientação por profissionais de saúde, para que consigam deixar de fumar (WHO 1992, 2003). Pesquisas vêm mostrando que a taxa de cessação tabágica é pequena entre os que desejam cessar o hábito. De um total de 80% que desejam, apenas 3% conseguem a cada ano, sendo que a maior parte dos que obtêm sucesso, tem a assistência de um profissional da saúde (CINCIRIPINI, 1997).

Diferentes profissionais de saúde podem obter eficiência equivalente na supervisão de tratamentos para o tabagismo. A efetividade das intervenções psicossociais por diversos profissionais de saúde foi avaliada por Fiore *et al.*, (2000) , mostrando-se homogênea entre os profissionais como médicos, psicólogos, enfermeiros e dentistas, sem evidência de maior efetividade por algum deles.

2.6.1 Tratamento não farmacológico do tabagismo

A demanda por tratamento em programa de cessação do tabagismo é heterogênea. Encontram-se desde pessoas “saudáveis”, que procuram apoio apenas para deixar de fumar, até pessoas que já apresentam sinais e sintomas de doenças relacionadas ao tabagismo (DRT) ou de outras comorbidades, incluindo algumas gravemente enfermas, buscando reconquistar a saúde e/ou qualidade de vida. Portanto, a avaliação clínica do fumante no momento de admissão é indispensável (REICHERT *et al.*, 2008). Desta forma, deve-se priorizar o aconselhamento profissional, procedimento este que aumenta a chance de cessação do tabagismo.

A motivação para iniciar o tratamento é uma condição indispensável, sua ausência praticamente elimina as expectativas de abstinência (MILLER; BENEFIEL; TONIGAN, 1993). A atitude do profissional também pode influenciar o fumante a se motivar, (MILLER, ROLLNICK, 2001) sendo valorizados a afetuosidade, a autenticidade, o respeito e a empatia (NAJAVITS e WEISS, 1994). A entrevista motivacional (EM) é uma técnica de abordagem focada no fumante que se propõe a ajudar a resolver as ambivalências relativas ao tabagismo e a mudar o estágio comportamental (FUENTES-PILA *et al.*, 2005). Um conjunto de ações (acolhimento, escuta, respeito, compreensão, demonstração de tranquilidade, redução da angústia, etc.) é fundamental para compreender o universo ambivalente vivenciado pelo

fumante (REICHERT *et al.*, 2008). A prática desses fundamentos contribui para a redução da ansiedade tanto do paciente quanto do profissional de saúde (FUENTES-PILA *et al.*, 2005).

A decisão por parar de fumar percorre um caminho complexo, com idas e vindas. A classificação dos pacientes em “estágios de mudança” pode ser uma ferramenta útil para organização e aperfeiçoamento dos programas de tratamento. (OLIVEIRA e MALBERGIER, 2003). Os estágios de mudança quando os pacientes iniciam um tratamento para deixar de fumar foram descritos por Di Clemente e Prochaska (1982) em :

- ✓ *Pré-contemplação*: Não há intenção de parar, nem mesmo uma crítica a respeito do conflito envolvendo o comportamento de fumar.
- ✓ *Contemplação*: Há conscientização de que fumar é um problema, no entanto, há uma ambivalência quanto à perspectiva de mudança.
- ✓ *Preparação*: Prepara-se para parar de fumar (quando o paciente aceita escolher uma estratégia para realizar a mudança de comportamento).
- ✓ *Ação*: Para de fumar (o paciente toma a atitude que o leva a concretizar a mudança de comportamento).
- ✓ *Manutenção*: O paciente deve aprender estratégias para prevenir a recaída e consolidar os ganhos obtidos durante a fase de ação. Neste estágio pode ocorrer a finalização do processo de mudança (concretização da abstinência ou a recaída).

O eixo central do tratamento da dependência à nicotina engloba a abordagem cognitivo-comportamental, que combina intervenções cognitivas e treinamento de habilidades comportamentais, tendo em vista a cessação e prevenção de recaídas, podendo-se acrescentar a utilização de apoio medicamentoso (ARAÚJO *et al.*, 2004).

Os componentes principais dessa abordagem cognitiva comportamental envolvem: 1. a detecção de situações de risco de recaída; 2. o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento. Dentre as várias estratégias empregadas nesse tipo de abordagem destaca-se, a auto-monitoração, o controle de estímulos, o emprego de técnicas de relaxamento, procedimentos aversivos. Em suma, esse tipo de abordagem envolve o estímulo ao auto-controle ou auto-manejo para que o indivíduo possa aprender como escapar do ciclo vicioso da dependência, e a tornar-se assim um agente de mudança de seu próprio comportamento (INCA, 2001).

O sucesso na cessação do tabagismo é tão maior quanto mais intensiva a abordagem. A abordagem cognitivo-comportamental, também chamada de Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) pode ser realizada tanto na abordagem individual quanto a em grupo. Ambas são eficazes, sendo ideal um tempo de abordagem de 90 minutos, e um mínimo de quatro sessões para resultados satisfatórios (ANS, 2009).

Em auxílio as estratégias adotadas na TCC, o material de apoio deve ser preparado e fornecido aos pacientes para reforçar as orientações, tomando-se como modelo as cartilhas elaboradas pelo Instituto Nacional do Câncer para o Programa Nacional de Controle do Tabagismo (INCA, 2004b). Fiore *et al.* (2000) sugerem que o material de auto ajuda é uma abordagem promissora no tratamento do tabagismo.

Quando o fumante entra na fase de ação, preconiza-se a definição de uma data para parar de fumar. Estratégias devem ser elaboradas em um plano de ação, que auxilie o paciente a resistir ao desejo de fumar e consiga viver sem o cigarro. O fumante deve-se afastar de tudo que lembre o cigarro, como cinzeiros, isqueiros, e café, por exemplo. Para auxiliar a combater a fissura, orienta-se o consumo de líquidos, chupar gelo, mascar algo (balas e chicletes dietéticos, cristais de gengibre, canela, etc.), ou seja, usar substitutos da gratificação oral (REICHERT *et al.*, 2008).

O consumo de frutas, vegetais e oleaginosas, orientado por profissionais nutricionistas, pode ser incentivado como estratégia não farmacológica do tratamento tabágico. Haibach; Homish; Giovino (2012) avaliaram a relação longitudinal entre o consumo de frutas e vegetais e o tabagismo, incluindo medidas de dependência e abstinência, como tempo para o consumo do primeiro cigarro no dia e o TDNF. Os autores demonstraram que os fumantes que se encontravam no quartil mais alto de consumo de frutas e vegetais eram 3,05 vezes mais propensos a reportar abstinência por mais de 30 dias do que aqueles entre os quartis mais baixos de consumo. Além disso, eram menos propensos a fumar dentro de 30 minutos de acordar, ou ter uma pontuação de TNDF pelo menos nove no início do estudo.

Gomes e colaboradores (2014) elaboram um mix de frutas e oleaginosas composto por sucrilhos de açúcar mascavo, damasco seco, uvas passas, nozes, maçã desidratada, castanha de caju, castanha do Pará e amêndoas, para ser ofertado à tabagistas em tratamento na terceira sessão semanal estruturada para cessação tabágica. Daqueles que consumiram o mix durante o processo de abstinência, 78% relataram que o mesmo proporcionava sensação de saciedade e 55% diminuição da vontade de fumar.

Os açúcares em frutas e suco de frutas podem aumentar os níveis de dopamina e assim reduzir o desejo ou a necessidade de um cigarro, resultando em menos cigarros fumados a cada dia e menos dependência de nicotina.

Ao entrar na fase de manutenção, o paciente deve ser monitorado quanto aos progressos e dificuldades enfrentados, através de consultas e/ou contatos telefônicos para prevenção da recaída. Para evitar recaída, o paciente deve ser estimulado a identificar as situações rotineiras que o colocam em risco de fumar e a traçar estratégias para enfrentar essas situações. Entretanto, se a recaída acontecer, ela deverá ser aceita pelo profissional sem críticas, mantendo a atmosfera de confiança e apoio já demonstrada anteriormente (REICHERT *et al*; 2008). Após seis meses para terapias comportamentais as taxas de abandono para tratar indivíduos com dependência à nicotina geralmente variam entre 20% e 25%, ou são cerca de duas vezes mais altas do que as taxas de abandono com indivíduos do “grupo controle” (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2008).

2.6.2. Tratamento farmacológico do Tabagismo

Apesar da abordagem do fumante para a cessação tabágica ter como eixo central a intervenção psicoterápica cognitivo comportamental, o apoio medicamentoso é preconizado em casos específicos onde a abordagem comportamental é insuficiente (INCA, 2001; REICHERT *et al*; 2008). O tratamento farmacológico tornou-se um instrumento terapêutico que duplica a chance de êxito do tratamento (FERREIRA, 2007).

De acordo com o Consenso de Abordagem e Tratamento do fumante do INCA, os critérios de prioridade para utilização da farmacoterapia são: 1) fumantes pesados, ou seja, aqueles que fumam 20 ou mais cigarros por dia; 2) fumantes que usam o primeiro cigarro até 30 minutos após acordar e fumam no mínimo 10 cigarros por dia; 3) fumantes com escore do teste de Fagerstrom, igual ou maior do que 5; 4) fumantes que já tentaram parar de fumar anteriormente apenas com abordagem cognitivo-comportamental, mas não obtiveram êxito devido a sintomas e síndrome da abstinência; 5) ausência de contra indicações clínicas (INCA, 2001).

Atualmente, os medicamentos com evidências de eficácia são divididos em duas categorias: nicotínicos e não nicotínicos (REICHERT *et al.*, 2008; ARAÚJO *et al.*, 2004; INCA, 2001). Os medicamentos nicotínicos, chamados de Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) estão disponíveis nas formas de adesivo e goma de mascar, que são formas de liberação lenta de nicotina e nas formas de inalador e aerossol, que liberam a nicotina de

forma rápida. No Brasil, apenas gomas de mascar e adesivos estão disponíveis para utilização (INCA, 2001; ARAÚJO *et al.*, 2004).

A terapia de reposição de nicotina (TRN), a bupropiona e a vareniclina são consideradas de 1ª linha, enquanto que a nortriptilina e a clonidina são os fármacos de 2ª linha no tratamento (REICHERT *et al.*, 2008). Devido aos efeitos colaterais causados, a nortriptilina e a clonidina só são indicadas após insucesso das terapias de primeira linha, sob supervisão médica e em centros especializados de tratamento de fumante (INCA, 2001).

Os medicamentos não nicotínicos mais utilizados são os antidepressivos bupropiona e nortriptilina, e o anti-hipertensivo clonidina, sendo que a bupropiona é o medicamento prioritário, pois de acordo com estudos científicos, é um medicamento que não apresenta na grande maioria dos casos, efeitos colaterais importantes (INCA, 2001).

A eficácia da bupropiona no tratamento da dependência à nicotina foi demonstrada por Haggstram *et al.* (2001), com índices satisfatórios de abstinência em pacientes em tratamento. Os fumantes que utilizaram a bupropiona apresentaram percentual maior de sucesso no processo de abstinência em comparação aos que não receberam nenhuma farmacoterapia, independente do grau de dependência da nicotina. Os autores ressaltam que o uso da terapêutica farmacológica aliada a TCC estiveram associados a maiores proporções de sucesso.

Todas as formas de TRN mostram-se eficazes na cessação do tabagismo (grau/nível A), podendo aumentar entre 50 a 70% a taxa de abstinência. A eficácia da TRN parece ser em grande parte independente da intensidade do apoio adicional fornecido ao indivíduo (STEAD *et al.*, 2004). Não existe um critério fechado de escolha, devendo-se na ausência de contra-indicações escolher a farmacoterapia levando em conta a opinião e vontade do paciente, o que tende a aumentar a adesão ao tratamento (INCA, 2001). O uso do adesivo de nicotina associado a outras formas de liberação da mesma podem trazer benefícios para o paciente em detrimento do uso isolado. As combinações devem ser consideradas para fumantes que não conseguiram abster utilizando uma única forma de reposição (SILAGY *et al.*, 2008).

Algumas combinações farmacológicas podem auxiliar no processo de abstinência. Dentre as combinações que apresentam comprovação de eficácia encontram-se: 1) uso prolongado de adesivos de nicotina com duração superior a 14 semanas juntamente com outra

terapia de substituição de nicotina (goma ou spray); 2) uso de adesivos de nicotina e inaladores de nicotina; 3) uso de adesivos de nicotina e bupropiona (REICHERT *et al.*; 2008).

2.7. Perfil antropométrico de fumantes e tabagistas

A relação entre o tabagismo e peso corporal vem sendo estudada ao longo dos anos e está bem fundamentada que, no geral, fumantes frequentes têm menores índice de massa corporal quando comparados aos abstinentes, que tendem a ganhar peso ao longo do processo de abstinência, porém ainda não é consenso a consistência e magnitude desse ganho.

Grandes estudos epidemiológicos transversais que abordaram o tema tabagismo e peso corporal observaram significativa relação inversa entre o uso regular de tabaco e o peso corporal, confirmando que este tende a ser mais baixo entre os fumantes quando comparados aos não fumantes (ALBANES *et al.*, 1987; KLESGES *et al.*, 1998).

O menor peso corporal encontrado em fumantes pode ser atribuído ao efeito da nicotina, que aumenta o gasto energético (CHIOLERO *et al.*, 2008) e suprime o apetite (CHEN *et al.*, 2005). O aumento da atividade adrenérgica é responsável pela termogênese e consequente redução de peso corporal. A inalação de nicotina eleva a concentração no cérebro de alguns neurotransmissores, como dopamina e serotonina, substâncias inibidoras da ingestão de alimentos (DALE *et al.*, 1998; DOHERTY *et al.*, 1996; PISINGER; JORGENSEN, 2007a;).

Quanto ao ganho de peso na abstinência, diversos estudos apontam para uma variação considerável na quantidade, podendo variar de 2,6 a 5,3 kg. (BUSH *et al.*, 2008, 2014; CHIOLERO *et al.*, 2008; VELDHEER, 2015) O risco para ganho do peso é mais alto durante os primeiros dois anos após parar de fumar (AUBIN *et al.*, 2012; CHIOLERO *et al.*, 2007).

Em estudo de metanálise, foi demonstrado que o ganho médio de peso entre os que abandonaram com sucesso a nicotina foi de 1,1 kg em 1 mês, 2,3 kg em 2 meses, 2,9 kg em 3 meses, 4,2 kg em 6 meses e 4,7 kg aos 12 meses. A cessação do tabagismo foi acompanhada por ganho de peso para aproximadamente 80% dos que abandonam o cigarro, sendo o ganho médio de peso no primeiro ano de abstinência, de 4-5 kg. Um total de 14% dos pacientes ganharam mais de 10 kg e de 21% perderam peso (AUBIN *et al.*, 2012).

Veldheer e colaboradores. (2015) sugerem que o índice de massa corporal e o número de cigarros fumados por dia são fatores importantes que contribuem para a magnitude do

ganho de peso após a cessação tabágica e que fumantes intensos e obesos podem se beneficiar com intervenção inicial no tratamento para dependência e controle de peso. Neste estudo, fumantes leves e moderados (< 15 cigarros por dia) experimentaram relativamente pouco ganho de peso o que poderia estar diretamente relacionado à cessação do tabagismo. Em contrapartida, os fumantes intensos (>25 cigarros por dia) e os que já eram obesos antes de parar de fumar, apresentaram aumento de peso significativo. O consumo de mais de 24 cigarros por dia resultou em um aumento em média de 12,2% do peso inicial a cessação.

Os principais fatores de risco para maior ganho de peso na abstinência são sexo feminino, descendência afroamericana, idade menor de 55 anos, fumantes de mais de 20 cigarros por dia e baixa condição socioeconômica (FILOZOF; FERNANDEZ; FERNANDEZ-CRUZ, 2004).

Os mecanismos que levam ao ganho de peso ao cessar o tabagismo ainda não são totalmente compreendidos (WARD; KLESGES; VANDER, 2001). Algumas justificativas apontam para maior ingestão de energia de até 250-300 Kcal logo após a cessação (FILOZOF; FERNANDEZ; FERNANDEZ-CRUZ, 2004; WARD; KLESGES; VANDER, 2001) acompanhado preferencialmente por alimentos ricos em lipídeos e gorduras. Fatores genéticos (BURKE; HAZUDA; STERN, 2000), aumento da gordura corporal (STAMFORD *et al.*, 1986) diminuição da taxa metabólica de repouso, diminuição da atividade física, alterações na atividade da lipoproteína lipase (LPL) e lipólise também são fatores que podem levar ao ganho de peso em abstinentes (FILOZOF; FERNANDEZ; FERNANDEZ-CRUZ, 2004).

O efeito das diferentes farmacoterapias utilizadas na abstinência aponta para pequeno efeito da redução de peso corporal à longo prazo. A metanálise conduzida por Aubin e colaboradores (2012) revelou que as terapias de reposição de nicotina, bupropiona e varenciclina não produziram efeitos sobre peso corporal. Além disso, as trajetórias de ganho de peso foram semelhantes independentemente do uso ou não de medicação. No mesmo ano, Farley e colaboradores (2012) avaliou eficácia destas intervenções que impedem o ganho de peso à curto prazo e a 6 e 12 meses de acompanhamento. Tanto a TRN, bupropiona e varenciclina, reduziram o ganho de peso em 0,5kg, 1,1 kg e 0,4 kg, respectivamente. Entretanto, não houve evidência de que algum deles reduzisse o ganho de peso em um ano. Desta forma, os autores concluíram que não há evidências capazes de recomendar essas terapias para prevenir ganho de peso após a cessação.

Reforçando os achados anteriores, um estudo de coorte foi conduzido com fumantes obesos, para avaliar o ganho de peso na cessação tabágica, utilizando bupropiona e varenciclina. A mudança de peso foi avaliada aos 3, 6 e 12 meses após a primeira prescrição. A análise descritiva mostrou que os fumantes obesos que tomavam bupropiona tinham menor ganho de peso do que aqueles que tomavam varenciclina em cada seguimento. Contudo, esta associação não foi estatisticamente significativa após a contabilização de todas as covariáveis (YANG *et al.*, 2016).

Parar de fumar tem um efeito imediato e positivo sobre a saúde de um fumante, entretanto muitos estão preocupados com o ganho de peso na abstinência, o que pode desencorajá-los a parar (AUBIN *et al.*, 2009; POMERLEAU; ZUCKER; STEWART, 2001). Cooper e colaboradores (2006) relataram que as preocupações sobre o ganho de peso desaconselham metade das mulheres e um quarto dos homens fumantes de tentar parar de fumar. Pisinger e Jorgensen (2007b) indicaram que 52% das mulheres e 32% dos homens recaem devido ao ganho de peso na abstinência.

O ganho de peso após a cessação do tabaco pode ser suficiente para que abstinentes mudem de categoria de IMC para sobrepeso ou obesidade, o que teria um impacto significativo na saúde (BUSH *et al.*, 2014).

O ganho de peso em recém-abstinentes não é um consenso. Lycett e colaboradores (2011) relataram um aumento da prevalência de sobrepeso de 15% e um aumento da prevalência de obesidade de 18% nos recém-abstinentes enquanto que as taxas de prevalência de fumantes aumentaram 2% e 5%, respectivamente. Entretanto, a alteração do peso corporal e outros parâmetros antropométricos, não foi evidenciada em tabagistas com um mês de abstinência (AGUIAR-NEMER *et al.*, 2013).

Um estudo de coorte demonstrou que indivíduos que iniciaram a abstinência com um IMC de 22 kg/m² (eutrófico) ou mais, um incremento de 2,5 kg/ m² aumentou em 14% a mortalidade, entretanto, não excedeu a taxa de mortalidade entre fumantes (WHITLOCK *et al.*, 2009).

O ato de fumar afeta não só o peso, mas a distribuição de gordura corporal. Fumantes pesados tem peso corporal maior que os fumantes mais leves (BAMIA *et al.*, 2004; CHIOLEIRO *et al.*, 2007; JOHN *et al.*, 2005). Estudos apontam que fumantes tem maior circunferência da cintura (CC), considerada um indicador de obesidade abdominal

(CHIOLERO *et al.*, 2008; MORRIS *et al.*, 2015; SIKORSKI *et al.*, 2014). A CC se eleva com o aumento dos anos fumados (CLAIR *et al.*, 2011; ROM *et al.*, 2015) e a quantidade fumada diariamente (BAMIA *et al.*, 2004;CLAIR *et al.*, 2011; JENSEN *et al.*, 1995).

O risco de CC elevada não é verificado apenas entre fumantes. Ex-fumantes também apresentam maior obesidade abdominal comparado aos que nunca fumaram (KWOK *et al.*, 2012; LV *et al.*, 2015; SIKORSKI *et al.*, 2014; YUN *et al.*, 2012). A combinação de uma alta relação cintura quadril (RCQ) com baixo IMC, considerada por alguns autores um "paradoxo" (JEE *et al.*, 2002), é mais frequente em fumantes que em não fumantes (CHIOLERO *et al.*, 2008)

A circunferência da cintura ou a relação cintura / quadril é um indicador da quantidade de tecido adiposo visceral (TAV). Uma maior quantidade de TAV está relacionada com a síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares. O excesso de cortisol, o desequilíbrio entre os hormônios sexuais masculinos e femininos em mulheres e uma diminuição da testosterona em homens pode ter um papel no efeito do tabagismo sobre o TAV (CHIOLERO *et al.*, 2008).

A associação entre o tabagismo diário e a obesidade abdominal pode ser parcialmente explicada por hábitos de vida pouco saudáveis, o que inclui dieta não adequada, baixo nível de atividade física e consumo de álcool (CHIOLERO *et al.*, 2008; KWOK *et al.*, 2012; PISINGER; TOFT; JORGENSEN, 2009; TUOVINEN *et al.*, 2016). Já entre os abstinentes, o maior risco de obesidade abdominal pode ser explicado principalmente pelo ganho de peso após a cessação tabágica (PISINGER; JORGENSEN, 2007b, TIAN *et al.*, 2015).

O consumo regular de frutas ajuda na manutenção do peso corporal devido à sua baixa densidade calórica e seu alto teor de fibra, o que auxilia na função intestinal, reduz os níveis de glicose no sangue pós-prandial e aumenta a saciedade, o que ajuda na perda de peso e controle (HALL *et al.*, 1992). Aguiar-Nemer e colaboradores (2013) verificaram que pacientes abstinentes aumentaram o consumo de frutas para manter fissura de nicotina, concluindo assim que esse pode ser um fator que influenciou na manutenção dos parâmetros antropométricos após um mês de tratamento.

Uma maior ênfase dever ser dada ao risco de obesidade central, principalmente entre os fumantes com sobrepeso e obesidade. Ex-fumantes devem ser conscientizados de que fumar não é uma maneira eficiente de controlar o peso corporal e não auxilia na prevenção de

obesidade, podendo favorecer o acúmulo de gordura visceral e aumentar o risco de síndrome metabólica e diabetes. As intervenções para a cessação do tabagismo devem também concentrar-se em minimizar o ganho de peso pós-cessação. Programas de tratamento de co-ocorrência do tabagismo, sobrepeso e obesidade devem ser abordados (CHIOLERO *et al.*, 2008; TUOVINEN *et al.*, 2016).

2.8 Perfil lipídico, glicêmico e insulinêmico de tabagistas

Indivíduos que fumam experimentam uma ampla gama de efeitos colaterais fisiológicos que aumentam o risco de doenças cardiovasculares (DCV), incluindo resistência à insulina, níveis elevados de catecolaminas, que contribuem para um aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e hipercolesterolemia (CAMPBELL; MOFFATT; STAMFORD, 2008). As alterações no metabolismo lipídico estão no centro dos efeitos metabólicos extensivos induzidos pelo tabagismo (CHIOLERO *et al.*, 2008). Acredita-se que um perfil lipídico pro-aterogênico seja responsável pelo aumento da incidência de doenças cardiovasculares em fumantes (WILLETT *et al.*, 1987).

O ato de fumar, afeta o perfil lipídico, aumentando as partículas naturalmente aterogênicas, como os níveis de colesterol no sangue e reduz a proporção de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) para lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) em comparação aos não fumantes (SIRISALI *et al.*, 1992). A cessação do tabagismo pode resultar em um rápido declínio do risco cardiovascular nos primeiros 5 anos, refletido por marcadores inflamatórios e fatores de risco tradicionais (BAKHURU, 2005). A natureza parcialmente reversível dos efeitos aterogênicos do tabagismo deve-se a melhora no perfil lipídico, refletida pelos níveis aumentados da fração de HDL relatada após a cessação do tabagismo (GEPNER *et al.*, 2011).

Já é conhecido que a dislipidemia entre fumantes indica maior risco de desenvolvimento de aterosclerose e aumento do risco de doenças cardiovasculares, sendo esse risco proporcional ao número de cigarros e duração do tabagismo (EGA; EGA, 2016; JOSHI *et al.*, 2013). O efeito dose reposta para o colesterol, triglicerídeos (TG), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), LDL-c, HDL-c (relação inversa) e apolipoproteína AI foi demonstrada para não fumantes, fumantes leves, moderados e pesados.

Rodrigues e colaboradores (2013) evidenciaram que fumantes inciam tratamento com parâmetros bioquímicos e antropométricos alterados, isso explica a alta prevalência de síndrome metabólica (SM). Em sua amostra, foi encontrado mais de 50% de indivíduos com

TG e LDL-c elevados e mais de 60% dos indivíduos com valores de HDL-c abaixo do recomendado. Além disso, 30,4% dos fumantes apresentavam comprometimento da glicemia, enquanto que 8,7% apresentavam valores compatíveis com diabetes (≥ 126 mg / dL) e 30,4 % apresentavam aumento da pressão arterial.

O ganho de peso entre fumantes pode apresentar impacto negativo no aumento do HDL, entretanto, Gepner e colaboradores (2011) relataram que esse impacto pode ser combatido pela cessação tabágica. Neste estudo, aqueles que se abstiveram, ganharam cerca de 4 kg a mais do que aqueles que voltaram a fumar. Contudo, o HDL aumentou 5,2% entre abstinentes. Nenhuma mudança significativa foi encontrada para o LDL e TG. Maeda; Noguchi; Fukui, (2003) evidenciaram que a cessação do tabagismo aumenta o nível de HDL, mas não o de colesterol total, LDL e TG.

A cessação do tabagismo pode resultar em aumentos significativos no HDL dentro de 17 dias de abstinência e prosseguir com a melhora à medida que a cessação for mantida. A TRN possui resultados mistos sobre a elevação do HDL, uma vez que estudos indicam o seu aumento com a terapia e outros concluem que não há aumento de lipoproteínas até que a mesma seja finalizada (CAMPBELL; MOFFATT; STAMFORD, 2008).

Há fortes evidências de que fumar leva à disfunção endotelial principalmente pelo aumento da inativação do óxido nítrico (NO) por radicais livres derivados de oxigênio, expressão de moléculas de adesão celular (CAMs), citocinas e quimocinas, as quais facilitam a aderência e a transmigração endotelial de leucócitos (monócitos e linfócitos T) (HEITZER, T.; MEINERTZ, T., 2005; VOLP *et al.*, 2012). Alguns mecanismos podem justificar a alteração do perfil lipídico de fumantes, porém ainda são incompletamente compreendidos. Mediado pela nicotina, o aumento da secreção de catecolaminas pelo sistema adrenal simpático eleva a secreção de ácidos graxos livres, o que pode aumentar as concentrações de VLDL e LDL e reduzir as concentrações de HDL (CAMPBELL; MOFFATT; STAMFORD, 2008).

O hábito de fumar também induz a redução de enzimas como a lipase lipoproteica em tecido adiposo e muscular de fumantes crônicos, reduzindo assim a hidrólise e a depuração dos triglicerídeos (CHAJEK-SHAUL *et al.*, 1990; FREEMAN *et al.*, 1998); reduz a lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), enzima responsável por esterificar o colesterol livre e aumentar o tamanho do HDL, o que pode reduzir os níveis de proteína de transferência de éster de colesterol (MCCALL, 1994). Finalmente, o tabagismo também reduz a atividade da LPL por

meio da hiperinsulinemia, diminuindo assim a hidrólise do TG e levando a um aumento dos níveis de TG nos fumantes (ELIASSON *et al.*, 1994).

A nicotina está associada à diminuição da sensibilidade à insulina em seres humanos e, desta forma, pode-se relacionar o tabagismo com a resistência à insulina (ELIASSON; TASKINEN; SMITH, 1996; VINCENZO *et al.*, 1992). O tabagismo leva a um favorável aumento da concentração de gordura visceral e resistência à insulina, e aumenta o risco de síndrome metabólica e diabetes tipo 2 (CHIOLERO *et al.*, 2008).

A análise temporal na sensibilidade à insulina em adultos jovens durante um período de 20 anos, tendo em conta o consumo de tabaco e álcool, identificou o tabaco como um preditor significativo de alterações na sensibilidade a insulina, enquanto o consumo diário de álcool não. Em particular, o risco de diminuição da sensibilidade à insulina aumentou 1,6% com cada cigarro adicional por dia (SKROPANIC; FUFUAA; CAI, 2016).

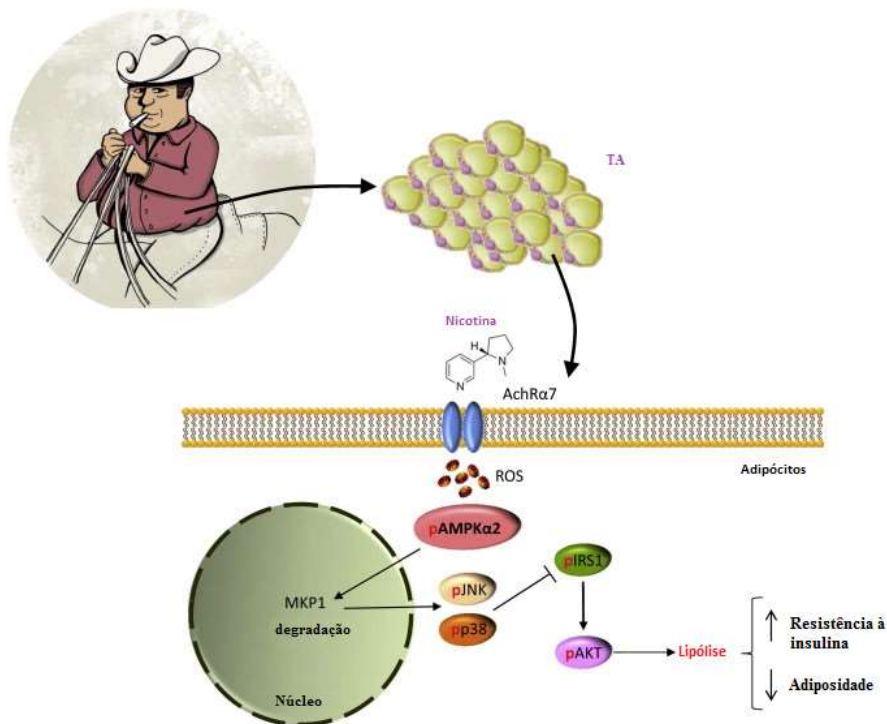
Uma série de mecanismos possíveis são sugeridos para explicar a associação entre o tabagismo e o diabetes, incluindo desregulação, disfunção endotelial e a viscosidade plasmática. A nicotina inibe diretamente a ligação do substrato do receptor de insulina (IRS) e evita a ativação intracelular do GLUT-4, que por sua vez impede o transporte intracelular de glicose. (STUBBE; ESKILSSON; NILSSON-EHLE, 1982). Esta ação é seguida por mecanismos compensatórios na secreção de insulina das células β tal como refletido por uma maior concentração circulante de peptídeo C nos fumantes, em comparação com os não fumantes (KHAN; SOBKI; KHAN, 2007).

Bergman e colaboradores (2012) relatam os efeitos da cessação do tabagismo durante 1-2 semanas na sensibilidade à insulina, sinalização da insulina do músculo esquelético e metabolismo lipídico em jovens fumantes e comparou esses resultados com um grupo controle de não fumantes saudáveis. Eles também exploraram o papel da fosforilação da IRS-1 Ser636 como um mediador de resistência a insulina no músculo esquelético induzida pela nicotina. Os autores informaram que a cessação do tabagismo está associada a uma melhora da sensibilidade à insulina na ausência de alterações na adiposidade ou peso corporal e forneceram evidências de um efeito direto e parcialmente reversível da nicotina sobre a resistência à insulina no músculo esquelético, aumentando a fosforilação de Ser636 da IRS-1. Uma maior saturação de lipídios do músculo esquelético foi mantida após a cessação do tabagismo e pode explicar parcialmente a resistência residual à insulina observada.

Em estudo *in vivo*, Wu e colaboradores (2015) propuseram que a nicotina aumenta a lipólise, o que resulta na redução do peso corporal, mas este aumento também eleva os níveis de ácidos graxos livres circulantes e, portanto, provoca resistência à insulina nos tecidos sensíveis à insulina. A ativação da proteína quinase $\alpha 2$ ativada pelo AMP (AMPK $\alpha 2$) induzida pela nicotina é um mediador essencial da resistência a insulina, apesar das reduções na adiposidade.

A representação esquemática das ações da nicotina no tecido adiposo branco para induzir resistência à insulina por meio de AMPK $\alpha 2$, foi delineada por Nogueiras; Diéguez; López, (2015) com base no estudo de Wu *et al* (2015) (Figura 5). A ligação da nicotina à subunidade $\alpha 7$ do receptor nicotínico de acetilcolina (AChR $\alpha 7$) aumenta os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e aumenta a fosforilação de AMPK $\alpha 2$, que por sua vez fosforila MAP quinase fosfatase-1 (MKP1), promovendo a sua degradação. Isto provoca uma diminuição da ativação da proteína quinase p38 ativada por mitogénio (p38) e c-Jun N-terminal quinase (JNK), conduzindo a disfunção do substrato 1 de receptor de insulina (IRS1) e inibição da fosforilação de treonina proteína quinase (TPK). Esta via prejudica a sinalização da insulina e aumenta a lipólise.

Figura 5: Representação esquemática das ações da nicotina no tecido adiposo branco para induzir resistência à insulina através de AMPK $\alpha 2$



Fonte: Adaptado de NOGUEIRAS; DIÉGUEZ; LÓPEZ (2015).

2.9 Citocinas pré e pró-inflamatórias no tabagismo

As citocinas são imunomoduladores peptídicos endógenos e sua função está relacionada com a ativação de células do sistema imune como resposta do organismo à inflamação, diferenciação de células, morte celular e sobrevivência em resposta a fatores prejudiciais (ALLAN; ROTHWELL, 2001). São armazenadas como moléculas pré-formadas e atuam especialmente por mecanismos parácrino (em células vizinhas) e autócrino (nas próprias células produtoras) (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000).

2.9.1 Interleucinas, Fator de Necrose Tumoral e Interferon Gama

A maior parte das citocinas secretadas a partir do sistema imunológico são interleucinas cuja função principal é estimular as células do sistema imunológico. (KALAYCI *et al.*, 2014). Elas se dividem em citocinas pró-inflamatórias, IL1, IL2, IL6, IL8, IL12, IL16 e IL18, TNF- α e interferon-gamma (IFN- γ) e citocinas anti-inflamatórias, como a IL4, IL5, IL10, IL13 e 19 (KUNZ *et al.*, 2011).

O tabagismo tem sido associado a uma ampla gama de alterações nos sistema imunológico e nos níveis de marcadores inflamatório entre fumantes mais velhos e de longa duração (SHIELS *et al.*, 2014), afetando o sistema imune inato e adquirido. A fumaça desprendida do cigarro aumenta a produção de numerosas citocinas pró-inflamatórias tais como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e diminuiu os níveis de citocinas anti-inflamatórias tal como IL-10 (ARNSON ; SHOENFELD ; AMITAL, 2010).

A cessação tabágica pode contribuir para o retorno dos níveis dos marcadores para valores semelhantes aos que nunca fumaram (SHIELS *et al.*, 2014), entretanto, o ganho de peso durante a abstinência pode contribuir para a manutenção do processo inflamatório, bem como dos níveis de citocinas inflamatórias (VAN KEULEN *et al.*, 2017).

Os resultados do estudo de Shiels e colaboradores (2014) sugerem um efeito do tabagismo ativo na supressão dos níveis de marcadores imunológicos sistêmicos. O tabagismo foi associado a níveis sistêmicos reduzidos de sete níveis de marcadores imunidade /inflamação (IL-1 β , IL-1Ra, sIL-6R, IL-15, IL16, fator de células tronco e receptor do fator de crescimento endotelial vascular solúvel) quando comparado com os níveis entre os nunca fumantes.

Wannamethee (2005) examinaram a associação entre o tabagismo e os anos de abandono do tabagismo e marcadores inflamatórios em 2920 homens britânicos. Foram

observados níveis elevados de marcadores inflamatórios em indivíduos que pararam de fumar por 5 anos, embora apenas em indivíduos que deixaram de fumar por 20 anos ou mais, os níveis de marcadores inflamatórios foram revertidos para aqueles encontrados em indivíduos que nunca fumaram.

A IL-1 é produzida por macrófagos, monócitos e por células não imunológicas como fibroblastos e células endoteliais, que são ativadas durante lesão celular, infecção, invasão e inflamação. Atualmente, existem 2 tipos conhecidos a IL-1 α e IL-1 β (OLIVEIRA *et al.*, 2011). A IL-1 é sintetizada como uma proteína precursora (pró-IL-1), que não é secretada na forma ativa até ser clivada a IL-1 pela caspase-1. Provoca inflamação sistêmica, promovendo a expressão da ciclo-oxigenase-2, óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) e moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) (RAEBURN *et al.*, 2002).

A IL-12 é um importante intermediário entre a imunidade inata e adaptativa. Secretada pela estimulação de monócitos / macrófagos e células dendríticas, induz a produção e proliferação de IFN- γ , TNF- α e atividade citolítica de células Natural Killer e linfócitos T. (RAEBURN *et al.*, 2002; TRINCHIERI, 1995). A IL-12 é composta por duas subunidades proteicas com ligação dissulfeto designadas p35 e p40 que são codificadas por dois genes diferentes que, juntas, formam a IL12p70 (MARTIN *et al.*, 2012).

A IL-6 é uma citocina originalmente identificada como um fator de diferenciação de células B, capaz de induzir a maturação dessas células em outras produtoras de anticorpos. Assim como outras citocinas, a IL-6 não está apenas envolvida na resposta imune, mas apresenta papéis críticos em sistemas fisiológicos principais incluindo o sistema nervoso (ERTA; QUINTANA; HIDALGO, 2012). Induzida por TNF α e IL-1, é secretada por muitos tipos de células, como macrófagos, monócitos, eosinófilos, hepatócitos e da glia (CURFS; MEIS; HOOBKAMP-KORSTANJE, 1997), e tem sido utilizada como índice de magnitude da inflamação sistêmica (RAEBURN *et al.*, 2002). Sugere-se que seus níveis elevados podem estar associados a um pior prognóstico cardiovascular em distintos períodos de acompanhamento (AZEVEDO *et al.*, 2006).

A IL-8 é um membro da superfamília de quimiocinas CXC, que tem uma especificidade de alvo distinta para o neutrófilo, com efeitos apenas fracos sobre outras células sanguíneas. Causam uma ampla gama de reações químicas pró-inflamatórias, geralmente iniciando e amplificando a inflamação aguda e processo inflamatório crônico (BICKEL, 1993; YUAN *et al.*, 2005).

A IL-10 é uma potente citocina anti-inflamatória que inibe a síntese de citocinas pró-inflamatórias. É sintetizada em múltiplos órgãos, incluindo baço. São produzidas grandes quantidades de IL-10 a partir de células B ativadas que amadurecem na zona marginal do baço. Estudos recentes sugerem que a produção de IL-10 nas células B desempenha um papel regulador na supressão de respostas imunes (PESTKA *et al.*, 2004). A superfamília do TNF, composta de 19 ligantes e 29 receptores, desempenha papéis altamente diversificados no corpo. A maioria dos membros da superfamília tem efeitos benéficos e potencialmente nocivos (AGGARWAL, 2003). O TNF- α é secretado por macrófagos, linfócitos e monócitos e é considerado uma das principais citocinas relacionadas aos processos inflamatórios e imunes, agindo em diferentes partes do corpo (CARSWELL, 1975). Embora o TNF- α , tenha sido associado à proliferação fisiológica e diferenciação de células B em estado estacionário, também tem sido associado a uma grande variedade de doenças, incluindo as cancerígenas, cardiovasculares, neurológicas, pulmonares, autoimunes e metabólicas (AGGARWAL; GUPTA; KIM, 2012)

O aumento dos níveis de TNF α e a contagem de células sanguíneas brancas têm demonstrado papel importante na indução da inflamação em indivíduos fumantes, o que poderia aumentar o risco de doenças relacionadas ao tabaco (KIM *et al.*, 2006). Petrescu; Voican; Silosi, (2012) mediram os níveis séricos de TNF- α em fumantes saudáveis pesados e não fumantes saudáveis. Verificou-se que os níveis séricos de TNF- α eram significativamente mais elevados nos fumantes em comparação com não fumantes. Entre os fumantes, os níveis séricos de TNF- α aumentaram significativamente em indivíduos que fumaram mais de um maço de cigarros por dia em comparação com aqueles que fumaram menos de um maço por dia, demonstrando uma correlação positiva entre os níveis séricos de TNF- α e a exposição ao tabaco.

Considerando que IL-1 β e TNF- α desempenham papéis importantes na patogênese de perturbações inflamatórias, Barbieri e colaboradores (2011) observaram que os níveis de IL-1 β e TNF- α no soro de indivíduos fumantes são elevados em comparação com os não-fumantes e que a inibição simultânea das vias de sinalização IL-1 β e TNF- α previne a disfunção endotelial induzida pelo tabagismo.

O comportamento sistêmico e local de marcadores inflamatórios (IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α) e atividade mucociliar foram avaliados após 30 dias de abstinência tabágica. Os abstinentes mostraram queda significativa apenas nos valores de TNF- α . Eles concluíram que

30 dias de abstinência foram suficientes para diminuir a concentração de TNF- α e para melhorar o *clearance* mucociliar nasal, embora a inflamação nasal tenha sido mantida (RODRIGUES *et al.*, 2014).

O tabagismo tem grandes efeitos sobre o sistema imunológico-inflamatório. O impacto pró-inflamatório do tabagismo, já foi avaliado, medido pelo aumento dos níveis de marcadores inflamatórios e citocinas em fumantes. A exposição à fumaça de cigarro ativa uma cascata molecular, resultando na produção e liberação de citocinas potentes e quimiocinas por vários imunócitos (ROM *et al.*, 2012). O mecanismo celular principal por trás destes efeitos pró-inflamatórios é a ativação da via o kB (NF-kB) pelo cigarro e seus constituintes que levam a regulação positiva de vários genes pró-inflamatórios (ROM *et al.*, 2013).

A exposição de células inflamatórias e células das vias aéreas à fumaça do cigarro e seus componentes, incluindo espécie reativa de oxigênio (ROS), espécie reativa de nitrogênio (RNS) e aldeídos, leva à ativação de enzima I κ B quinase (IKK). A IKK ativada, fosforila a I κ B. Esta fosforilação conduz à poli-ubiquitinação (UB) de I κ B e subsequentemente alvos, conduzindo à sua degradação proteossomal e permitindo a translocação de NF-kB para o núcleo, regulando a expressão de genes pró-inflamatórios tais como TNF- α , IL-8 e ciclo-oxigenase-(2 COX-2). Este mecanismo pode explicar o impacto pró-inflamatório do fumo do cigarro mediado pela via NF-kB (ROM *et al.*, 2013)

2.9.2 Grelina

A grelina é um peptídeo octanoilado e o único agonista natural conhecido de um receptor de proteína G, denominado receptor dos secretagogos do hormônio do crescimento tipo 1a (GHSR-1^a) (KOJIMA; KANGAWA, 2010). As concentrações plasmáticas de grelina exibem um aumento antes das refeições, declínio após as refeições e depois aumentam gradualmente até o próximo pico pré-prandial (CUMMINGS, 2006). Este peptídeo é sintetizado principalmente pelas células entero-endócrinas do estômago e do intestino como uma proteína precursora, a pre-pro-grelina (KOJIMA *et al.*, 1999).

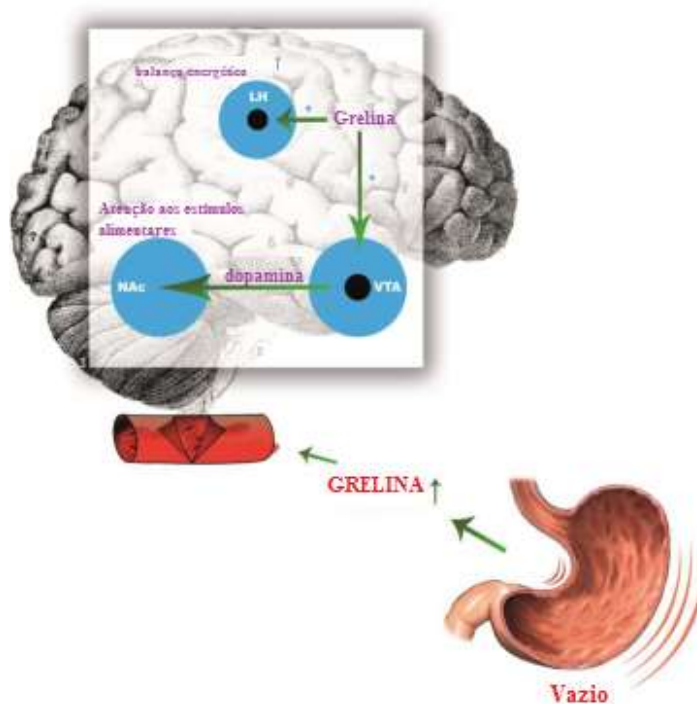
A grelina ativa, com 28 aminoácidos, é gerada por clivagem proteolítica da pré-pró-grelina e pró-grelina. É necessária uma acetilação para se tornar funcional. Somente a forma acetilada da grelina é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e ativar os receptores GHSR-1a no hipotálamo, onde apresenta um papel orexigênico na regulação da homeostase energética, do apetite e da ingestão alimentar (CUMMINGS, 2001; WREN *et al.*, 2000). A

grelina não-acetilada não é biologicamente inativa, possui o desempenho de algumas ações não endócrinas, como efeito cardioprotetor e as ações antiproliferativas, por intermédio de sua ligação a diferentes subtipos de receptores GHS (CASSONI *et al.*, 2001).

Estudos conduzidos em animais demonstraram que a ingestão de alimentos induzida pela grelina envolve principalmente a ativação de alvos hipotalâmicos, como o núcleo arqueado (ARC), que expressa altos níveis de GHSR e são facilmente acessíveis ao hormônio plasmático (CABRAL *et al.*, 2014; CABRAL; DE FRANCESCO; PERELLO, 2015). A ligação da grelina no ARC aumenta a atividade dos neurônios NPY/AgRP e, antagonicamente, inibe os neurônios da POMC a partir da liberação pré-sináptica do GABA (NAGAMINE *et al.*, 2003; STANLEY *et al.*, 2005)

Com base em estudos recentes de Al'absi e colaboradores (2014); Koopmann e colaboradores (2015); Abizaid e colaboradores (2006), Koopmann; Schuster; Kiefer, (2016) desenvolveram um modelo (Figura 6) que indica a ação da grelina em regiões cerebrais fora do hipotálamo como as vias mesolímbico dopaminérgicas que a ligam ao desenvolvimento e manutenção de vícios, como o do álcool e do tabaco. Na área tegmental ventral (VTA), a grelina estimula a taxa de disparo de neurônios dopaminérgicos por meio de efeitos nos receptores GHS-R1A (ABIZAID *et al.*, 2006). No sistema mesolímbico, projeções dopaminérgicas do VTA do braço médio chegam ao núcleo accumbens no estriado ventral, e desta estação retransmissora para o córtex pré-frontal.

Figura 6: Efeitos do peptídeo regulador do apetite grelina no hipotálamo lateral e no sistema dopaminérgico mesolímbico.



Fonte: Adaptado de KOOPMANN; SCHUSTER; KIEFER, (2016).

LH = hipotálamo lateral; VTA = área tegmentar ventral; NAC = nucleus accumbens.

Alguns estudos demonstraram que os níveis plasmáticos da grelina não se correlacionam com os anos de tabagismo, mas com o hábito atual de fumar, indicando efeito agudo do fumo nas concentrações da grelina.. Entre os fumantes atuais, as concentrações plasmáticas circulantes foram maiores nos que haviam fumado durante a hora anterior à coleta de sangue do que aqueles que haviam fumado 2 a 12 horas atrás (FAGERBERG; HULTEN; HULTHE, 2003).

No estudo de Bouros e colaboradores (2006), a grelina, avaliada no tempo 0, 2, 15 e 60 minutos após o início ao uso do cigarro apresentou aumento inesperado das concentrações de grelina pouco depois do tabagismo. O efeito de fumar 1 cigarro perdurou durante pelo menos 15 minutos e foi independente do Índice de Massa Corporal (IMC) de cada indivíduo. O aumento mais intenso foi observado 2 min após o início do tabagismo.

Koopman e colaboradores (2015) avaliaram os níveis de grelina total e acetilada após duas horas de uma refeição padronizada e três horas após os tabagistas fumarem o último cigarro. A concentração plasmática de grelina acetilada, mas não de grelina total, foi

significativamente maior em fumantes do que em não fumantes. Além disso, foi encontrado correlações negativas significativas entre a grelina acetilada e todas as medidas da gravidade da dependência da nicotina. Os autores concluíram que a abstinência precoce do tabagismo parece estar associada ao aumento da concentração plasmática da grelina acetilada. Esta poderia ser uma razão para aumento da ansiedade alimentar durante a retirada de nicotina e subsequente ganho de peso. Desta forma, tabagistas podem compensar esses efeitos aumentando a ingestão de tabaco.

Em oposição aos estudos anteriores, Paslakis e colaboradores (2014) demonstraram que os efeitos do cigarro sobre os níveis séricos de grelina podem ser percebidos desde o ambiente intra-uterino, causando alteração endócrino-metabólica desde bebê até a idade adulta. O estudo de coorte epidemiológica indicou que as concentrações plasmáticas de grelina em adultos jovens que haviam sido expostos ao fumo do cigarro no útero foram significativamente maiores do que aqueles sem exposição pré-natal ao fumo. Além disso, indivíduos com exposição à nicotina intra-uterina mostraram uma prevalência significativamente maior de hábitos tabágicos e menor escolaridade em comparação com os do grupo sem exposição.

Embora se acredite que o apetite seja regulado por uma interação entre o sistema nervoso central e periférico, leptina-grelina-neuropeptídeo Y (NPY), sendo o apetite suprimido quando os níveis de leptina aumentam e estimulado, pelo aumento da grelina (KALRA; UENO; KALRA, 2005), os níveis diminuídos de grelina medidos em fumantes após 2 meses de abstinência, não refletiram no seu aumento do apetite. Estes resultados sugerem um mecanismo regulador mais complexo do controle do apetite após a cessação do tabagismo, possivelmente relacionada à falta de nicotina no sistema nervoso central (LEE *et al.*, 2006).

2.9.3 Adiponectina

A adiponectina é considerada um dos hormônios derivados do adipócito mais abundantes no plasma (ZHANG *et al.*, 1994). Esta proteína é composta de 244 aminoácidos, e ao contrário de outras adipocinas, tem seus níveis paradoxalmente reduzidos na obesidade (HAJER; VAN HAEFTEN; VISSEREN, 2008). O gene da adiponectina codifica uma proteína expressa exclusivamente no tecido adiposo branco e marrom. Estruturalmente, está relacionada com proteínas do sistema do complemento (C1q) e com o TNF- α , que são membros protótipos de uma família crescente de proteínas conhecidas como CTRPs (ligações

C1q / TNF) (TURER; SCHERER, 2012). Seu mecanismo de ação se dá com base em dois receptores, Adipo R1 com expressão geral e Adipo R2 com expressão principalmente hepática (IYENGAR *et al.*, 2003).

Dentre os papéis principais da adiponectina destaca-se propriedades anti-aterogênicas, anti-inflamatórias e sensibilidade à insulina. (INOUE *et al.*, 2011). A ateroproteção conferida pela adiponectina atua por diferentes ações, incluindo efeitos anti-inflamatórios, estimulação da produção de óxido nítrico, mitigação de mediadores aterogênicos e placas coronárias (SPRAGUE; KHALIL, 2009). Inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas em células endoteliais, diminuindo sua capacidade de se ativar em resposta a vários estímulos inflamatórios. As propriedades anti-inflamatórias da adiponectina são mediadas em parte pela ativação dos receptores Adipo R1 e Adipo R2 em monócitos, macrófagos e células endoteliais e redução do acúmulo de células inflamatórias em locais de lesão vascular (HOPKINS, 2007).

De acordo com Bacha e colaboradores (2004), a adiponectina é responsável por 73% da variação da taxa de sensibilidade à insulina. O efeito sensibilizante da insulina ocorre por meio da ligação aos receptores Adipo R1 e Adipo R2, levando à ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), receptores ativados por proliferador de peroxissoma alfa (PPAR- α) e supostamente outras vias de sinalização ainda desconhecidas. Na resistência à insulina associada à obesidade, os receptores de adiponectina são reprimidos (FAN *et al.*, 2015).

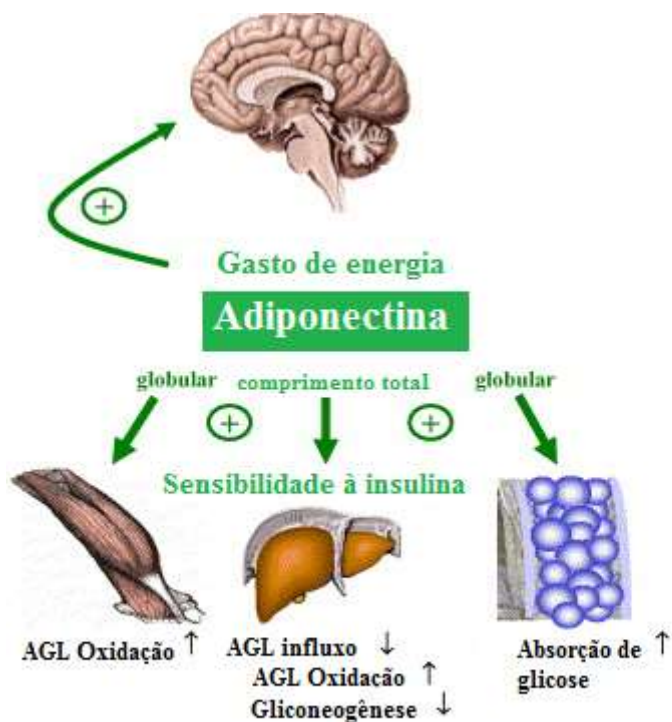
Fasshauer; Paschke; Stumvoll, (2004) criaram um modelo hipotético da ação da adiponectina sobre a sensibilidade a insulina e gasto energético (Figura 7). Um fragmento de adiponectina globular C-terminal é capaz de reduzir as concentrações de glicose no plasma por meio do aumento da oxidação de ácidos graxos no músculo. Nas células do fígado, apenas a adiponectina completa aumenta potentemente a inibição induzida pela insulina da produção de glicose. Além disso, a adiponectina também altera a sensibilidade à insulina e o metabolismo dos adipócitos de forma parácrina. Deste modo, a adiponectina globular aumenta ainda mais a captação de glicose estimulada pela insulina em concentrações submaximais e inverte o efeito inibitório de TNF- α na captação de glicose. Além disso, a adiponectina também atua no cérebro para aumentar ao gasto energético e causa perda de peso.

A identificação de receptores de adiponectina em células endoteliais do cérebro, e a descoberta de um padrão de secreção modificado de substâncias centralmente ativas em células de barreira hematoencefálica, fornece uma explicação alternativa de como a adiponectina afeta o metabolismo energético (SPRANGER *et al.*;2006). Kubota e

colaboradores (2007) sugeriram que a homeostase energética pode ser mediada por reguladores de curto prazo, como hormônios intestinais e reguladores de longo prazo, incluindo a adiponectina, que permitem com que a energia seja armazenada eficientemente.

Os níveis de adiponectina em fumantes habituais tem se apresentado menores do que em não fumantes em diversos estudos (IWASHIMA *et al.*, 2005; KOTANI *et al.*, 2012; MIYAZAKI *et al.*, 2003; SULL *et al.*, 2009; TAKEFUJI *et al.*, 2007; TSAI *et al.*, 2011;) .Em contrapartida, a abstinência tabágica tem se mostrado como um fator de melhora no perfil da adiponectina, com diferentes períodos de tempo como, 4, 9, 12 e 24, semanas de abstinencia (EFSTATHIOU *et al.*, 2009; KRIFTY *et al.*, 2015; OTSUKA *et al.*, 2009 WON *et al.*, 2014). Entretanto, o ganho de peso e mudanças na distribuição da gordura podem atenuar os efeitos da cessação do tabagismo, impactando diretamente nos níveis de leptina e adiponectina (KRIFTY *et al.*, 2015).

Figura 7: Modelo hipotético para as ações da adiponectina em relação à sensibilidade à insulina e gasto energético.



FFA: *free fatty acids* (ácidos graxos livres).

Fonte: Adaptado de FASSHAUER; PASCHKE; STUMVOLL, (2004).

A diferença encontrada entre os estudos pode ser atribuída as diferentes populações avaliadas, como no estudo de Won e colaboradores (2014) que avaliaram homens coreanos, Efstathiour colaboradores (2009) e Krifty e colaboradores (2015) que avaliaram homens e mulheres saudáveis sem risco cardiovascular e Otsuka e colaboradores (2009) que avaliaram homens com angina pectoris estável, submetidos à intervenção coronária percutânea.

O mecanismo subjacente de que o consumo de cigarro diminuiu as secreções de adiponectina ainda não são totalmente compreendidos. Fan e colaboradores (2015), apoiados em pesquisas anteriores que mostravam que a nicotina poderia afetar a regulação do canal de potássio dependente de ATP (KATP) (ZARRINDAST; MOHAJERI, 2006), um mediador crucial na secreção de muitas citocinas e hormônios, sugeriram que a nicotina pode diminuir a secreção de adiponectina através do KATP. O efeito da nicotina nos canais KATP pode ser conseguido de duas maneiras: a proteína quinase C (PKC) e Ca^{2+} /Calmodulina Proteína Kinase II (CaMK II) que são ativados pela nicotina e influenciados pela atividade do KATP (BUTTIGIEG *et al.*, 2009) ou a nicotina provoca a produção de um grande número de anions superóxido, que alteram diretamente a função e expressão dos canais KATP (HANNA *et al.*, 2005). Além disso, a produção de fator de necrose tumoral α induzida por exposição ao fumo do cigarro pode promover o desenvolvimento hipoadiponectinemia (CHURG *et al.*, 2002; MAEDA *et al.*, 2001).

Devido as propriedades antiaterogênicas e sensibilizadoras da insulina, a redução da adiponectina causada pelo consumo de cigarro é uma das vias importantes que levam à doenças crônicas em fumantes. O conhecimento do tempo e de estratégias para reestabelecimento nos níveis de adiponectina semelhantes à indivíduos saudáveis podem auxiliar na prevenção da ocorrência de doenças crônicas.

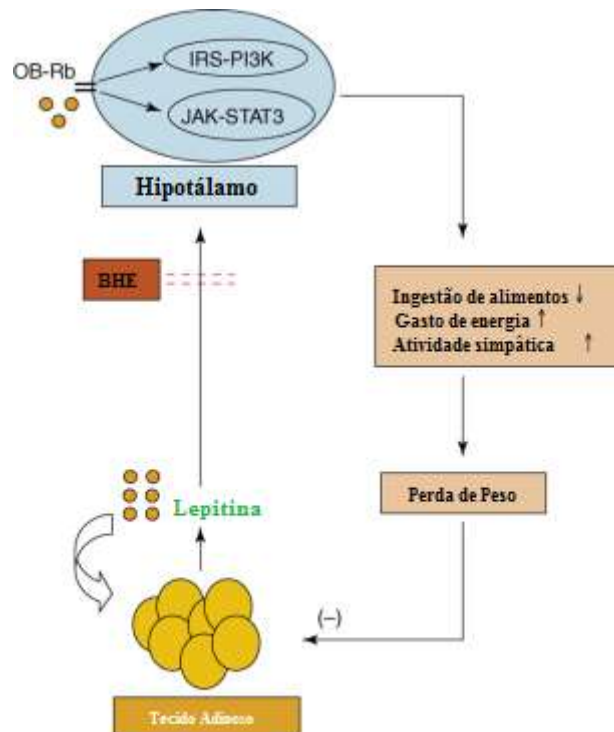
2.9.4 Leptina

A leptina é um hormônio peptídico de estrutura tridimensional com 167 aminoácidos (FRÜHBECK; JEBB; PRENTICE, 1998). Está inserida entre os principais anorexígenos endógenos, cuja função é atenuar a ingestão de alimentos e aumentar o gasto energético em animais, por regulação do hipotálamo (CARO *et al.*, 1996; HALAAS *et al.*, 1995).

A concentração circulante de leptina é proporcional ao nível de adiposidade. Secretada pelos adipócitos, atravessa a barreira hematoencefálica para chegar ao centro de controle do apetite, o hipotálamo, através de um mecanismo de transporte saturável. Após ligar-se ao seu

receptor de forma longa (OB-Rb) nos núcleos hipotalâmicos, a leptina pode reduzir a ingestão de alimentos e aumentar o gasto energético, bem como a atividade simpática, através das vias de sinalização do Substrato do Receptor da Insulina - fosfatidilinositol 3-quinase (IRS-PI3K) e Janus Kinase/Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição (JAK-STAT). A subsequente perda de peso leva a uma diminuição das reservas de gordura e da produção de leptina, completando assim, um ciclo de *feedback* negativo. Além de suas ações hipotalâmicas, a leptina também pode modular o peso corporal atuando sobre o tecido adiposo através de suas ações autócrinas e parácrinas (LI *et al.*, 2006) (Figura 8).

Figura 8: Regulação do balanço energético pela leptina



Fonte: Adaptado de LI *et al.* (2006).

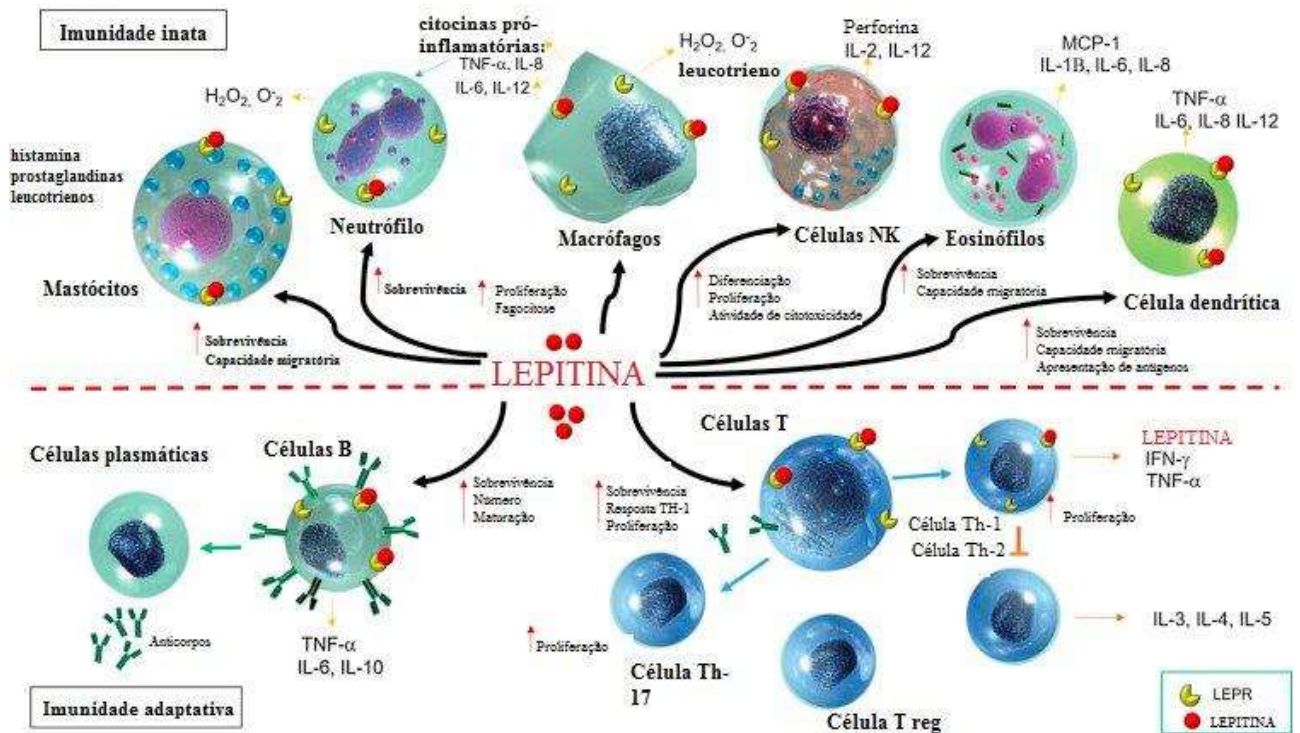
Evidências apoiam o paradigma de que a leptina não é apenas um regulador crítico do peso corporal e apetite, mas também serve como uma ligação molecular entre as reservas de energia e imunidade (LI *et al.*, 2006). A leptina possui um papel importante no desenvolvimento e manutenção do *pool* de células NK (ZHAO *et al.*, 2003), induz a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α) e aumenta a sua liberação pelas células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) (ZARKESH-ESFAHANI *et al.*, 2001) e pode

regular indiretamente o sistema imunológico, por produção local de hormônio do crescimento em linfócitos (MURPHY *et al.*, 2000).

A ação da leptina sobre o sistema imune foi representada recentemente por Pérez-Perez e colaboradores (2017) como um elemento-chave na fronteira do sistema imune inato e adaptativo. Na imunidade inata, a leptina modula a atividade e a função dos mastócitos, aumentando a capacidade migratória e sua taxa de sobrevivência modula a atividade e a função dos neutrófilos aumentando a quimiotaxia e a secreção de radicais de oxigênio (como peróxido de hidrogênio, H_2O_2 e superóxido, $O_2^{\cdot-}$) por meio de mecanismos diretos e indiretos. A ação da leptina parece ser mediada pelo TNF secretado pelos monócitos / macrófagos. A leptina aumenta a fagocitose por monócitos / macrófagos e aumenta a secreção de mediadores pró-inflamatórios. Em células *Natural Killer*, a leptina aumenta a capacidade citotóxica e a secreção de perforina e IL-2. A leptina também pode modular a capacidade migratória dos eosinófilos humanos, bem como a sua sobrevivência e capacidade migratória. Além disso, estimula a liberação de citocinas inflamatórias (incluindo IL-1 β , IL-6, IL-8) e quimiocinas (proteína quimiotática monócito-1). Finalmente, a leptina induz alterações funcionais e morfológicas em células dendríticas (DCs) humanas, licenciando-as para a iniciação células T helper 1 (Th1) e promovendo a sobrevivência das mesmas. Além disso, também aumenta a capacidade migratória de DC humana imatura e a capacidade de apresentação de antígeno. (Figura 9)

Na imunidade adaptativa, a leptina afeta a geração, maturação e sobrevivência das células T, reduzindo sua taxa de apoptose. Nas células T de memória, a leptina promove a mudança para as respostas imunitárias das células Th1 aumentando a secreção de IFN- γ e facilita as respostas Th17. Inversamente, a leptina pode atuar como um sinal negativo para a expansão das células T reguladoras humanas (Treg). Este processo é então sustentado por um ciclo autocrino de secreção de leptina pelas células Th1. Finalmente, a leptina ativa as células B para segregar citocinas (isto é, TNF- α , IL-6, IL-10 e TNF- α) bem como a produção de IgG2 α e respostas de hipersensibilidade do tipo retardada (PÉREZ-PÉREZ *et al.*, 2017). (Figura 9).

Figura 9. Efeitos da leptina nas respostas imunes inatas e adaptativas.



Fonte: Adaptado de PÉREZ-PÉREZ *et al.* (2017).

A expressão dos maiores níveis de leptina em fumantes é contarditória na literatura. Alguns estudos relataram níveis elevados em fumantes (AL-DAGHRI *et al.*, 2009; BAI *et al.*, 2016; GOMES *et al.*, 2015) outros reduzidos (BOKAREWA *et al.*, 2014; KOC *et al.*, 2009; NAGAYASU *et al.*, 2012; RESELAND *et al.*, 2005) ou nenhum efeito do tabagismo sobre os níveis de leptina sérica (WON *et al.*, 2014). Quando seus níveis foram avaliados após a cessação tabágica, as maiorias dos estudos indicaram aumento dos seus níveis em diferentes tempos de avaliação (ELIASSON; SMITH, 1999; GONSETH *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2006; PANKOVA *et al.*, 2016; PERKINS; FONTE, 2002).

Ao seguir a linha de raciocínio de que tabagistas se alimentam menos e apresentam maior gasto energético, em detrimento da nicotina, que induz altas concentrações de leptina circulante, (CHATKIN; CHATKIN, 2007) o menor IMC de fumantes comparados ao dos não fumantes, poderia ser explicado pela liberação dos neurotransmissores anorexígenos, promovido pela leptina, ocasionando assim, a diminuição do peso corporal (NICKLAS *et al.*, 1999).

De acordo com o demonstrado por Martin e colaboradores (2003), a interação do tabagismo com determinados genótipos específicos poderia explicar parcialmente as diferenças nos níveis de leptina em fumantes, não fumantes ou em pacientes em processo de abandono. Desta forma, sugere-se uma influencia da herança genética nos níveis séricos desta adipocina.

Outras justificativas para os maiores níveis de leptina em fumantes seria a indução de corticoides das adrenais pela nicotina, que levaria à um complicado sistema de auto-regulação (PERKINS; FONTE,2002); a redução da sensibilidade hipotalâmica ao hormônio, levando ao rompimento do sistema de auto-regulação (NICKLAS *et al.*, 1999) e supressão da expressão de leptina em indivíduos obesos através da inflamação e do efeito da nicotina no tecido adiposo (NAGAYASU *et al.*, 2012).

Além do controle no metabolismo energético e efeito sobre a imunidade inata e adaptativa, a leptina tem sido associada a vários fatores de risco cardiovascular (PUURUNEM *et al.*, 2017). Kappelle e colaboradores (2012) sugere que a relação leptina/adiponectina (L/A) é um marcador preferencial de susceptibilidade à aterosclerose e um marcador preferencial de eventos cardiovasculares associados com adipocinas em homens. Chou e colaboradores (2014) obtiveram correlação positiva entre L/A e inflamação de baixo grau em população saudável. A L/A em conjunto com glicose e idade, foi considerado como um indicador sensível da espessura da camada média da íntima em indivíduos saudáveis (NORATA *et al.*, 2007).

Devido aos níveis elevados de leptina, que podem aumentar a expressão de fatores pró-inflamatórios e pró-angiogênicos (ALEFFI *et al.*, 2005) e em contraste, a adiponectina induzir a produção de citocinas anti-inflamatórias e melhorar a sensibilidade periférica à insulina (OUCHI *et al.*, 2007), a razão L/A pode ser usada como um marcador de eventos cardiovasculares em tabagistas. Entretanto, não foi encontrado estudos recentes que utilizaram este índice para avaliação de risco cardiovascular em tabagistas. A presente tese, no artigo 2, faz uma breve avaliação do índice em fumantes e ex-fumantes e sugere sua avaliação associada à outros parâmetros cardiovasculares.

Objetivos

3.OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar substâncias pró e antiinflamatória, perfil bioquímico e estado nutricional dos tabagistas no início do tratamento para cessação tabágica e após 4 meses de tratamento para cessação tabágica.

3.2. Objetivos Específicos

Artigo 1: Caracterizar o perfil de tabagistas que procuram tratamento multiprofissional para a cessação tabágica

Artigo 2: Avaliar as concentrações séricas de substâncias pró e antiinflamatórias em fumantes no início e após 4 meses de tratamento para cessação tabágica.

Artigo 3: Avaliar a relação de componentes da síndrome metabólica (SM) com citocinas pró-inflamatórias em indivíduos tabagistas em tratamento.

Metodologia

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento, local e população do estudo

O presente estudo apresenta um a investigação da intervenção realizada com amostra de conveniência, no qual foram avaliados os tabagistas atendidos pelo Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em Tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CIPIT – HU/UFJF), para tratamento em abordagem intensiva no período de setembro de 2011 a fevereiro de 2014. O ingresso no serviço de tratamento de cessação tabágica foi espontâneo, sendo que os indivíduos interessados buscaram o CIPIT/HU-UFJF para iniciar o tratamento para cessação.

Em contato telefônico, os tabagistas realizavam as inscrições junto ao Serviço Social do HU-UFJF. Antes do início das atividades, a equipe responsável pelo ingresso dos tabagistas no programa, entrava em contato com o inscrito consultando interesse. Em média, 40 tabagistas eram convidados semestralmente para iniciar o tratamento. Durante a primeira reunião com os participantes, os projetos de pesquisa desenvolvidos no CIPIT-HU/UFJF eram apresentados aos tabagistas e todos que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice I).

No trabalho realizado pelo CIPIT são incluídas atividades de prevenção, tratamento e controle do tabagismo a partir de uma abordagem multidisciplinar com base nas diretrizes para o Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Os tabagistas recebem abordagem intensiva para cessação tabágica em sessões semanais estruturadas durante um mês, seguindo em acompanhamento por duas sessões quinzenais e posteriormente mensais, até completar um ano de atendimento (INCA, 2001).

Participou desse estudo um total de 159 indivíduos. O fluxograma a seguir detalha o desenho do estudo conforme o desfecho do tratamento. (Figura 10).

Figura 10: Desenho do estudo conforme o desfecho do tratamento.



Inicialmente, todos os 159 participantes foram avaliados no primeiro dia do tratamento, sendo realizada a avaliação antropométrica e coleta de dados do questionário semi-estruturado que contemplou a avaliação de dados demográficos como: gênero, escolaridade, renda familiar mensal e raça (auto-referida). Também foram avaliados: tipo de encaminhamento, tempo de tabagismo, número de cigarros fumados diariamente, grau de dependência à nicotina, grau de fissura, uso de terapia de reposição de nicotina e estado nutricional inicial.

Para aqueles que deram continuidade ao tratamento para a cessação tabágica, uma nova avaliação antropométrica e bioquímica foi realizada após 4 meses.

4.2 Crítérios de Inclusão e Exclusão

Participaram da pesquisa tanto homens quanto mulheres maiores de 18 anos, que apresentavam diagnóstico de tabagismo pela Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição (CID-10), realizado pelo médico do CIPIT – HU/UFJF, encontravam-se em uso de tabaco como droga principal e que aceitaram participar da pesquisa através da assinatura do TCLE. Não foram incluídos da pesquisa, menores de 18 anos, mulheres grávidas, indivíduos

com diagnóstico de doença renal crônica, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), gota, hepatopatias, doenças psiquiátricas, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), cardiopatias e aqueles que recusarem-se a participar. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF (CAAE: 0067.0.180.420- 11 / Parecer nº 081/2011).

4.3 Histórico tabágico e fissura

O histórico tabágico foi avaliado a partir de dados do número de cigarros consumidos por dia e duração do tabagismo, para cálculo do índice tabágico: (número de cigarros fumados por dia × número de anos em que fumar permanece fumando) (TSAI *et al.*, 2009).

O grau de dependência à nicotina foi avaliado por meio do Teste de Dependência de Nicotina de *Fagerstrom*. O teste resulta em score que indica o grau de dependência: baixa (0 a 4 pontos), moderada (5 pontos) ou alta (6 a 10 pontos) (HALTY *et al.*, 2002).

Para análise da concentração de monóxido de carbono exalado (COex), foi utilizado um monoxímetro da marca piCO+ Smokerlyzer®, que indica status tabágico de fumante para valores maiores que 6ppm. O Coex foi medido em cada indivíduo com o mínimo de duas horas sem fumar

Os participantes preencheram o questionário de avaliação da fissura, *Questionnaire of Smoking Urges-Brief* (QSU-Brief) – Versão Brasil, estruturada com 10 questões afirmativas, cujos pontos de corte para o total de pontos da escala, são: de 0 a 13 pontos, *craving* mínimo; de 14 a 26, leve; de 27 a 42, moderado; e de 43 ou mais pontos, *craving* intenso (ARAÚJO *et al.*, 2007).

4.4 Variáveis antropométricas

A avaliação nutricional foi realizada a partir das medidas antropométricas avaliadas no encontro inicial e após quatro meses de tratamento. Foram coletados os dados de peso e altura para avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pela seguinte fórmula: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}$ (WHO, 2000). Para aferição do peso corporal, utilizou-se balança digital da marca Welmy®, calibrada para cada medição, com capacidade de 150 kg. No momento de medir o peso corporal, os participantes estavam descalços e vestindo roupas leves. Para medir a altura, utilizou-se o antropômetro portátil Alturaexata®.

O critério adotado para classificação do IMC para adultos foi o da WHO, (2000): baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), eutróficos ($18,5 \text{ a } 24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($\geq 25 \text{ a } 29,9 \text{ kg/m}^2$)

e obesidade ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Para idosos foi adotada a classificação de baixo peso ($\text{IMC} < 22 \text{ kg/m}^2$), eutróficos ($22 \text{ a } 27 \text{ kg/m}^2$), excesso de peso ($> 27 \text{ kg/m}^2$) (LIPSCHITZ, 1999).

A circunferência da cintura foi aferida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (WHO, 1998). O ponto de corte indicativo de obesidade abdominal adotado foi de 90 cm para homens e 80 cm para mulheres (IDF, 2013).

O Índice de Adiposidade Corporal (IAC) foi determinado por medidas da circunferência do quadril (CC) e altura para se avaliar a gordura corporal: $\text{IAC} = [\text{CC (cm)} / \text{altura (m)} \sqrt{\text{altura (m)}}] - 18$. Os pontos de corte utilizados foram 32 para mulheres e 27 para homens (LÓPEZ *et al.*, 2012)

A relação cintura-altura (RCA) foi determinada pela proporção de $[\text{CC (cm)} / \text{altura (cm)}]$ e o ponto de corte adotado para discriminação de obesidade central e risco cardiovascular foi $\geq 0,5$ para ambos os sexos (HAUN, PITANGA; LESSA, 2009).

4.5 Avaliação Bioquímica

As amostras de sangue foram coletadas após 8 horas de jejum e centrifugadas dentro de 30 a 45 minutos de coleta e armazenadas a -80°C até a análise. Testes de laboratório foram solicitados no início e após 4 meses de tratamento pelo médico do CIPIT-HU / UFJF e realizados no Laboratório de Análise Clínica da HU / UFJF. Os pontos de corte para as variáveis bioquímicas analisadas foram: colesterol total ($140\text{-}200 \text{ mg / dL}$), LDL-c ($100\text{-}129 \text{ mg / dL}$), HDL-c ($40\text{-}60 \text{ mg / dL}$), triglicerídeos ($65\text{-}150 \text{ mg / dL}$), glicose ($70\text{-}99 \text{ mg / dL}$), cortisol ($5\text{-}23 \text{ mcg / dL}$) e insulina ($1,9\text{-}23 \text{ mg / dL}$).

O índice HOMA, descrito por Matthews *et al.* (1985), foi avaliado pela equação $\text{HOMA-RI} = \text{insulina em jejum (mU / L)} \times \text{glicemia em jejum (mmol / L)} / 22,5$.

4.6 Análise de adipocinas e grelina

O perfil inflamatório foi avaliado por meio das dosagens de citocinas. As IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF- α foram avaliadas pela técnica CBA no Laboratório de Imunologia da UFJF- IMUNOCET. Todos os reagentes utilizados foram provenientes do kit (“Human Inflammatory Cytokines Kit”) adquirido da Becton Dickinson (San Jose, CA, USA). A aquisição e a análise dos padrões e das amostras foram feitas no citômetro de fluxo FACS Calibur usando o software CBA Isotype Analysis (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA).

Os níveis séricos de leptina, adiponectina e grelina foram determinados por ELISA (Ensaio de Immuno Sorbent com Enzima). Nesse método, o anticorpo de um antígeno particular é inicialmente adsorvido na placa. Depois, o antígeno (soro, urina ou outra solução contendo o antígeno) é adicionado e se liga ao anticorpo. Em seguida, um segundo e diferente anticorpo ligado à enzima é adicionado. Nesse caso, a intensidade da reação é proporcional à quantidade de antígeno presente. Desta forma, pode-se mensurar pequenas quantidades de antígeno. Os kits para medição de adiponectina, leptina e grelina foram produzidos pela Millipore®, EUA. A sensibilidade da detecção de leptina foi de 0,78-100 ng / mL, para adiponectina 1,5-100 µg / mL e grelina 50-5000 pg / mL.

A relação leptina/adiponectina (L/A) foi calculado para determinação de risco cardiovascular (LABRUNA *et al.*, 2011)

4.7 Determinação da Síndrome Metabólica

Para a definição dos pontos de corte referentes aos componentes da Síndrome Metabólica (SM), foram utilizados os critérios da International Diabetes Federation (IDF, 2013). A IDF estabelece como critério para a SM a medida de circunferência abdominal igual ou superior 90 cm em homens e 80 cm em mulheres combinado com dois outros fatores, sendo eles: HDL-colesterol < 40mg/dL para homens e < 50mg/dL para mulheres; triglicérides \geq 150 mg/dL; glicemia de jejum \geq 100 mg/dL ou o fato de ser diabético; pressão arterial (PA) \geq 130 mmHg e/ou 85 mmHg ou o fato de ser hipertenso.

Análise Estatística

Para caracterização da amostra, foram apresentadas tabelas descritivas com as medidas de tendência central e dispersão das variáveis. As variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal, foram descritas por meio de média \pm desvio padrão e aquelas que apresentaram distribuição fortemente assimétrica, foram descritas por meio da mediana (intervalo interquartil). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para comparar as diferenças entre as médias dos dados dos participantes iniciais, foram utilizados os testes *T-Student*. O teste pareado Wilcoxon foi utilizado para as variáveis iniciais e após 4 meses de tratamento. As correlações de Spearman foram usadas para avaliar a associação entre variáveis antropométricas e bioquímicas e níveis séricos de adipocinas e grelina. O teste de U-Man Whitney foi utilizado para comparar as variáveis entre fumantes e abstêmios. A regressão linear foi utilizada para ajustar a concentração de leptina pelo IMC e WC e para isso.

Os valores de grelina e adiponectina não precisaram ser ajustados pois não apresentaram significância estatística na regressão linear, apenas a leptina. O significado do modelo foi avaliado pelo teste F de análise de variância e a qualidade do mesmo pelo coeficiente de determinação ajustado (R^2 ajustado). Os resíduos foram avaliados de acordo com as suposições de normalidade, média zero, variância constante e independência e todos os pressupostos foram seguidos.

Foi aplicado o teste de regressão linear múltipla para avaliar a associação das citocinas inflamatórias com a SM e seus componentes. As variáveis independentes inseridas no modelo foram IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e leptina. As variáveis dependentes utilizadas foram a presença ou não de SM, CC, TG, HDL, PAS e PAD, categorizadas em normal e alterada conforme o ponto de corte da IDF.

Os dados foram processados e analisados por meio do programa PASW 23.0 e, para efeito de interpretação, o limite de erro tipo I foi de até 5% ($p < 0,05$).

Artigo 1

5. Artigo 1 - Perfil tabágico, sócio-demográfico e nutricional de fumantes atendidos em centro multidisciplinar para tratamento do tabagismo

Perfil de fumantes em tratamento

Smoking, socio-demographic and nutritional profile of smokers attended at a multidisciplinary center for smoking treatment

Profile of smokers in treatment

Total de palavras: 3993

Mayla Cardoso Fernandes Toffolo^a, Arthur da Silva Gomes^b, Henriqueta Vieira van Keulen^b, , Sheila Cristina Potente Dutra Luquetti^c, Aline Silva de Aguiar^{b,d}, Ana Paula Ferreira^{a,e}

a) Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG, Brasil.

b) Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição, Escola de Nutrição, Universidade Federal de Ouro Preto - Ouro Preto, MG, Brasil.

c) Professor do Departamento de Nutrição, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG, Brasil.

d) Professor do Departamento de Nutrição, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG. Pós-graduação em Saúde e Nutrição, Escola de Nutrição, Universidade Federal de Ouro Preto - Ouro Preto, MG, Brasil.

e) Professor Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG, Brasil

Autor Correspondente: Mayla Cardoso Fernandes Toffolo

Endereço: Muriaé/MG- CEP36880-078

Tel: + 55 (32) 98835-0004 E-mail: maylaenut@gmail.com.br

Resumo

Objetivo: caracterizar o perfil tabágico, sócio-demográfico e nutricional de tabagistas que procuram tratamento multiprofissional para a cessação tabágica. **Métodos:** Foram avaliados dados provenientes do estudo retrospectivo de tabagistas durante a avaliação para admissão no Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em Tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CIPIT – HU/UFJF). **Resultados:** Durante o período de 2011 a 2014, 159 tabagistas procuraram tratamento, entretanto, os dados disponíveis eram de 149 pacientes. A amostra foi caracterizada predominantemente por pacientes adultos, sendo a maioria do sexo feminino (63,1%), pertencentes à raça branca (48,4%), ensino fundamental incompleto (38,3%), apresentavam sobrepeso/obesidade (71,2%) e obesidade abdominal (63,2%). A história tabágica revelou que o uso de cigarro se iniciou na adolescência ($16,95 \pm 6,16$ anos) e apresentavam elevado consumo diário de cigarro ($21,95 \pm 12,89$ cigarros/dia), alto grau de dependência e fissura intensa, principalmente entre as mulheres, 62,7% e 58,5% respectivamente. **Conclusão:** a maioria dos tabagistas que procuraram o programa de cessação tabágica caracteriza-se por adultos, do sexo feminino, raça branca, baixo grau de escolaridade, média renda familiar mensal. Apresentam sobrepeso/obesidade, com predomínio de adiposidade abdominal e histórico tabágico com início na adolescência com alto consumo de cigarro e elevado grau de dependência e intensa fissura.

Palavras-chaves: tabagismo, abandono do hábito de fumar, abstinência, tratamento, obesidade.

Abstract

Aim: characterize the profile of smokers in multi professional treatment for smoking cessation. **Methods:** Retrospective data collected from smokers were evaluated during the evaluation for admission in the Interdisciplinary Center for Research and Intervention in Smoking at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (CIPIT-HU/UFJF). **Results:** During the period from 2011 to 2014, 159 smokers sought treatment, however, available data were 149 patients. The sample was predominantly characterized by adult patients, the majority being female (63.1%), white (48.4%), incomplete elementary school (38.3%) and were overweight/obese (71.2%) and abdominal obesity (63,2%). The smoking history showed that cigarette use began in adolescence (16.95 ± 6.16 years) and presented high daily cigarette consumption (21.95 ± 12.89 cigarettes/day), high degree of dependence and intense craving, mainly among women, 62.7% and 58.5%, respectively. **Conclusion:** The majority of smokers who sought the smoking cessation program are characterized by adults, female, white, low schooling, average monthly family income. They present overweight / obese, and smoking history with adolescence beginning with high cigarette consumption and a high degree of dependence and intense fissure.

Keywords: smoking, smoking cessation, abstinence, treatment, obese.

Introdução

O tabagismo é a principal causa de morte evitável no mundo, sendo considerado o maior fator de risco para desenvolvimento de doenças pulmonares e cardiovasculares¹. Atualmente, é responsável por cinco milhões de morte por ano em todo mundo, correspondendo a mais de 10 mil mortes por dia².

De acordo com a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), o número de tabagistas vem diminuindo anualmente. No conjunto das 27 cidades, a frequência de adultos fumantes em 2012 foi de 12,1%, sendo maior no sexo masculino (15,5%) do que no sexo feminino (9,2%). Os dados de 2014 apresentaram percentuais menores de tabagistas (10,8%), sendo 12,8% no sexo masculino e 9,0% no sexo feminino^{3,4}.

Apesar da expressiva redução, o número de fumantes ainda é alto, e várias são as barreiras para a diminuição da prevalência. Os principais fatores de risco associado ao tabagismo e com a dificuldade de cessação tabágica são o nível de escolaridade, renda e grau de dependência a nicotina^{5,6}. O ganho de peso também tem sido relatado como uma das condições que limitam a cessação tabágica⁷.

Aproximadamente 80% dos fumantes desejam cessar o tabagismo, porém apenas 3% da população de fumantes conseguem obter sucesso no processo de abstinência sem alguma forma de apoio profissional. Estima-se ainda que o acesso dos fumantes aos tratamentos existentes para dependência poderia contribuir para o aumento das taxas de abstinência em até 30%⁸.

Ainda existem poucos dados sobre as características dos pacientes que procuram serviços públicos especializados no tratamento do tabagista bem como o número de serviços oferecidos no Brasil. Os profissionais da área de saúde devem estar preparados para abordar

questões referentes ao tabagismo e a abstinência. É de fundamental importância que haja conscientização por esses profissionais que o tabagismo é uma doença crônica e que necessita de tratamento, tendo em vista sempre que a recaída é um processo comum no círculo da dependência química.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi caracterizar o perfil tabágico sócio-demográfico e nutricional de tabagistas que procuram tratamento multiprofissional para a cessação tabágica, a fim de oferecer informações sobre os pacientes que procuram os serviços públicos de saúde especializados.

Métodos

Foram avaliados dados provenientes de um estudo retrospectivo durante a avaliação para a admissão no Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em Tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CIPIT – HU/UFJF), para tratamento em abordagem intensiva no período de setembro de 2011 a fevereiro de 2014.

Por meio de contato telefônico, os tabagistas realizaram as inscrições junto ao Serviço Social do HU-UFJF. Em média, 40 tabagistas foram convidados semestralmente para iniciar o tratamento. Durante a primeira reunião com os participantes, o projeto de pesquisa desenvolvido no CIPIT-HU/UFJF era apresentado aos tabagistas e todos que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todos os participantes apresentavam diagnóstico de tabagismo pela Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição (CID-10), realizado pelo médico psiquiatra do CIPIT – HU/UFJF.

Os tabagistas receberam abordagem intensiva para cessação tabágica em sessões semanais durante um mês, seguindo em acompanhamento por duas sessões quinzenais e

posteriormente mensais, por um ano⁹. A abordagem multidisciplinar realizada no CIPIT tem como base as diretrizes para o Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Os prontuários dos tabagistas foram avaliados e os seguintes dados considerados: dados demográficos como: gênero, escolaridade, renda familiar mensal e raça (auto-referida). Também foram avaliados: tipo de encaminhamento, tempo de tabagismo, número de cigarros fumados diariamente, grau de dependência à nicotina, grau de fissura, uso de terapia de reposição de nicotina e estado nutricional inicial.

O grau de dependência à nicotina foi avaliado por meio do Teste de Dependência de Nicotina de *Fagerstrom*. O teste resulta em score que indica o grau de dependência: baixa (0 a 4 pontos), moderada (5 pontos) ou alta (6 a 10 pontos)¹⁰.

Para análise da concentração de monóxido de carbono exalado (COex), foi utilizado um monoxímetro da marca piCO+ Smokerlyzer®, que indica status tabágico de fumante para valores maiores que 6ppm. O Coex foi medido em cada indivíduo com o mínimo de duas horas sem fumar

Os participantes preencheram o questionário de avaliação da fissura, *Questionnaire of Smoking Urges-Brief* (QSU-Brief) – Versão Brasil, estruturada com 10 questões afirmativas, cujos pontos de corte para o total de pontos da escala, são: de 0 a 13 pontos, *craving* mínimo; de 14 a 26, leve; de 27 a 42, moderado; e de 43 ou mais pontos, *craving* intenso¹¹.

O estado nutricional foi avaliado com base no índice de massa corporal (IMC) que foi calculado pela seguinte fórmula: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}^{12}$. O critério adotado para classificação do IMC para adultos foi o da WHO¹²: baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), eutróficos ($18,5 \text{ a } 24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($\geq 25 \text{ a } 29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Para idosos foi

adotada a classificação de baixo peso ($IMC < 22 \text{ kg/m}^2$), eutróficos ($22 \text{ a } 27 \text{ kg/m}^2$), excesso de peso ($> 27 \text{ kg/m}^2$)¹³. A circunferência da cintura foi avaliada entre o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca¹⁴. O ponto de corte indicativo de obesidade abdominal adotado foi de 90 cm para homens e 80 cm para mulheres¹⁵.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF (CAAE: 0067.0.180.420- 11 / Parecer nº 081/2011).

Para caracterização da amostra foram apresentados dados e tabelas descritivas com as medidas de tendência central, dispersão das variáveis, mínimo, máximo e mediana. Para avaliar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para comparar as diferenças entre as médias, foram utilizados os testes *T-Student*. Os dados foram processados e analisados por meio do programa PASW 23.0 e, para efeito de interpretação, o limite de erro tipo I foi de até 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Durante o período de 2011 a 2014, um total de 159 pacientes procurou o CIPIT, entretanto, apenas 149 apresentavam os dados que permitiram a sua caracterização. A média de idade dos pacientes foi de $49,69 \pm 10,86$ anos (faixa etária: 20-77; mediana: 50 anos), sendo 63,1% ($n=94$) dos pacientes do sexo feminino. Para o sexo masculino 36,9% ($n=55$), foi observada média de idade de $49,69 \pm 9,84$ anos, enquanto no sexo feminino a média foi de $49,69 \pm 11,47$ anos ($p=0,64$).

O encaminhamento ao programa de tratamento foi motivado em grande parte por amigos e parentes 41% ($n=61$), seguido por profissionais de saúde 29,5% ($n=49$), procura voluntária 14,5% ($n=22$), serviços de saúde 10% ($n=15$) e meios de comunicação 4,7% ($n=7$).

Em relação aos dados sócio demográficos, 48,4% (n=72) dos tabagistas se declararam da raça branca; 38,3% (n= 57) tinham o ensino fundamental incompleto; possuíam renda familiar maior que 3 salários mínimos 47,7% (n=71) e estavam trabalhando 77,2% (=115).(Tabela 1)

Ao início do tratamento, a maioria dos pacientes 99,32 % (n=148) relatou fazer uso contínuo de cigarro. O somatório da escala de *Fargestron* apresentou valores semelhantes entre os sexos (p=0,95), sendo de $5,83 \pm 2,13$ para o sexo feminino e $5,80 \pm 2,38$ para o sexo masculino. Observou-se maior prevalência de usuários com alto grau de dependência (geral= 59,7 %, n=74; feminino=62,7%, n=52; masculino=53,7%, n=22). A pontuação do QSU teve média maior para o sexo feminino, com valor de $48,40 \pm 14,54$ pontos e média de $39,54 \pm 16,84$ para o sexo masculino (p=0,002). A prevalência de fissura intensa foi maior no sexo feminino, 58,50% (n=48) contra 34,15% (n=15) no sexo masculino. (Tabela 2)

O estado nutricional dos tabagistas teve predominância de excesso de peso e obesidade tanto para sexo feminino 74,7% (n=62) quanto masculino 64,3% (n=27). Em relação à circunferência da cintura, 63,2% (n=79) dos tabagistas apresentavam CC elevada. Entre os sexos, as mulheres tiveram maior prevalência de obesidade abdominal 69,89% (n=58). (Tabela 3).

Para a confirmação do status tabágico, um total de 49% (n=73) dos participantes realizou a confirmação do seu status tabágico pela medida do monóxido de carbono no ar exalado (COex) no início do tratamento. Os valores de COex foram semelhantes para homens e mulheres, com valores para o grupo de um mínimo de 2 ppm e máximo de 29 ppm. A média geral foi de $10,28 \pm 5,39$ ppm, sendo para as mulheres (n=48) de $10,64 \pm 5,39$ e para homens (n=25) de $9,69 \pm 4,30$ (p=0,39).

A idade de início de uso de cigarro, o tempo médio de tabagismo e o consumo médio diário de cigarros não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os sexos ($p=0,117$; $p=0,160$; $p=0,081$) respectivamente. Predominantemente a maioria dos voluntários iniciou o consumo na adolescência, com média de idade de $16,95 \pm 6,16$ anos e apresentaram consumo médio de aproximadamente 1 maço/dia (Tabela 4).

Quanto ao uso de recursos farmacológicos para auxiliar o tratamento para abstinência tabágica, 19,7% ($n=26$) não utilizaram nenhum medicamento de apoio; 62,9% ($n=83$) utilizaram adesivo de nicotina; 3,8% ($n=2$) pastilha; 11,4% ($n=15$) bupropiona e 2,3% ($n=3$) não informaram.

Discussão

O perfil social dos tabagistas avaliados no CIPIT/HU é composto de adultos sendo a maioria do sexo feminino, raça branca, renda familiar maior que três salários mínimos, ensino fundamental incompleto e atividade de trabalho remunerada.

A maioria dos fumantes procurou o serviço de forma orientada por amigos e parentes, o que destaca a maior necessidade de intervenções por profissionais de saúde. Estudos de metanálise revelaram que o aconselhamento direcionado por qualquer profissional de saúde aumenta as taxas de cessação do tabagismo¹⁶, especialmente por médicos¹⁷.

Apesar das taxas de tabagismo serem maiores entre os homens no Brasil⁴, há uma predominância de mulheres entre os que procuram tratamento em programas de cessação do tabagismo. Dados semelhantes podem ser verificados em outros estudos nacionais. O Núcleo de Apoio à Prevenção e Cessação do Tabagismo (PrevFumo) observou prevalência de 58,6% de mulheres¹⁸, já o ambulatório de Tabagismo da Faculdade de Medicina de Botucatu observou prevalência ainda maior de 63% de mulheres em tratamento⁷.

A predominância de mulheres em centros de tratamento pode estar associada à maior facilidade em reconhecer dificuldades no cuidado à saúde e em solicitar ajuda especializada⁷. O medo do ganho de peso e depressão são obstáculos mencionados para cessação do tabagismo em mulheres. Porém, são motivadas pelo impacto positivo da cessação na fertilidade e para o feto em caso de gravidez, no aspecto físico e na prevenção da menopausa precoce e da osteoporose¹⁹.

A raça não tem sido relacionada com o grau de dependência da nicotina em estudos atuais, especialmente os conduzidos no Brasil, entretanto o estudo comparativo entre os dados da Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios (PNAD) e a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) demonstrou que houve declínio na prevalência de fumantes para população de todas as raças/cores sendo a raça branca a que menos fumou²⁰. Resultados semelhantes ao presente estudo foram descritos em pesquisas internacionais, onde mulheres e homens negros fumavam menos do que outros grupos populacionais²¹.

O grau de escolaridade vem sendo apontado como uma das mais importantes variáveis sócio-demográficas no estudo do tabagismo. Pode-se observar que 38,3% dos tabagistas possuíam grau de escolaridade menor que o ensino fundamental e 36,3% até ensino médio completo, o que confirma a tendência observada no Brasil e no mundo de maior prevalência de fumantes com baixa e média escolaridade⁷

Com base nos dados do VIGITEL, Silva e colaboradores (2009)²² concluíram que no Brasil, a prevalência de tabagismo é maior entre homens e mulheres com baixa escolaridade, sendo o risco de ser fumante menor para aqueles com maior escolaridade e a probabilidade de consumo intenso de cigarros maior entre os de baixa escolaridade. Tais evidências reforçam a necessidade de investimento na educação formal do Brasil, especialmente a básica, dado a

vulnerabilidade das pessoas de menor escolaridade para publicidade do tabaco e seus derivados.

A renda média familiar mensal encontrada no nosso estudo foi acima do esperado, uma vez que grande parte dos tabagistas apresentaram renda familiar de 3 salários mínimos ou mais. Para Barros e colaboradores (2011)²³, tanto no Brasil como em todas as regiões, a proporção de fumantes segue a tendência de redução com o aumento da renda. O gasto familiar com o tabaco gera um impacto expressivo no orçamento doméstico, dado que esse valor poderia ser investido em necessidades mais urgentes para da família.

Apesar da nicotina aumentar o gasto energético diário dos fumantes e suprimir o apetite devido ao aumento da concentração de neurotransmissores inibidores da ingestão alimentar²⁴, encontrou-se elevada prevalência de fumantes acima do peso e com obesidade abdominal em ambos os sexos. Estudos têm apontado para maior peso corporal entre os fumantes pesados em comparação com os fumantes leves^{25,26}, e maior circunferência da cintura, que tem seu valor proporcional aos anos de tabagismo²⁷.

Veldheer e colaboradores (2015)²⁸ verificaram que fumantes pesados e fumantes já obesos antes de parar de fumar, tiveram aumento de peso significativo, com aumento em média de 12,2% do peso inicial a cessação. As intervenções para a cessação do tabagismo devem concentrar-se em minimizar o ganho de peso pós-cessação.

O presente estudo verificou média de início do tabagismo de aproximadamente 17 anos, com longa história tabágica, maior que 30 anos. Isso reforça a necessidade de medidas antitabágicas no âmbito escolar a fim de evitar a experimentação e uso precoce, que pode aumentar a gravidade da dependência e os problemas a ela associadas¹⁷. A Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE 2009)²⁹ mostrou que 24% dos escolares experimentaram o cigarro alguma vez na vida e essa proporção aumentou com a idade, passando de 16% entre

os escolares de até 13 anos para 41% entre os que tinham 16 anos ou mais, sem diferença entre sexos. A prevalência de fumante regular foi 14,4% entre os que tinham 16 anos ou mais.

Observamos que a maioria dos participantes deste estudo apresentava alto grau de dependência à nicotina com intenso grau de fissura, sendo as prevalências ainda maiores entre as mulheres. Contudo, os tabagistas apresentavam alta motivação para a cessação, avaliado pela escala de contemplação de Ladder e sintomas de depressão, conforme a avaliação do *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (dados não publicados). A redução da taxa de sucesso no tratamento do tabagismo aumenta com o grau de dependência a nicotina. Além disso, a dependência moderada a grave aumenta os sintomas de abstinência favorecendo a recaída a longo prazo³⁰.

Pereira e Vargas (2015)¹⁹ demonstraram que mulheres têm maior dificuldade com a cessação tabágica devido ao seu comportamento ser influenciado por condicionantes como o humor e afeto negativo, além de maior prevalência de depressão. Em contrapartida, os homens são mais condicionados por resposta farmacológica, regulada pelo consumo de nicotina.

A maioria dos tabagistas atendidos pelo CIPIT/HU utilizaram como TRN o adesivo de nicotina, que associada a outras formas de liberação da nicotina, podem trazer benefícios em detrimento do seu uso isolado para fumantes que não conseguem se abster, utilizando uma única forma de reposição³¹.

Todas as formas de TRN têm se mostrado eficazes na cessação do tabagismo (grau/nível A), podendo aumentar entre 50 a 70% a taxa de abstinência. A eficácia da TRN parece ser em grande parte independente da intensidade do apoio adicional fornecido ao indivíduo³².

Os homens, apesar de corresponderem a maior parcela da população de fumantes no Brasil, ainda tem procurado pouco tratamento para cessação tabágica. Portanto, é imprescindível conhecer os fatores e barreiras associados ao sexo masculino que diminuem o acesso dos mesmos aos centros de tratamento.

A descrição do perfil do usuário de nicotina que procura programa para abstinência tabágica permite a construção e implantação de estratégias de saúde mais eficientes e dinâmicas, de forma direcionada aos mais suscetíveis ao consumo desses produtos. Desta forma, pode-se ampliar a participação de fumantes, aumentando a chance de adesão total e de sucesso no tratamento.

Conclusão

Podemos concluir que a maioria dos tabagistas que procuraram o programa de cessação tabágica caracteriza-se por adultos, do sexo feminino, raça branca, baixo grau de escolaridade, média renda familiar mensal. Apresentam sobrepeso/obesidade, com predomínio de adiposidade abdominal e histórico tabágico com início na adolescência com alto consumo de cigarro e elevado grau de dependência e intensa fissura.

Contribuições individuais: informamos que Toffolo, MCF participou da concepção e delineamento do estudo, coleta de dados, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e aprovação da versão a ser publicada. Os autores Gomes, AS e van Keulen, HV participaram da concepção e o delineamento do estudo, coleta de dados, revisão crítica do artigo e aprovação da versão a ser publicada; Luquetti, SCPD participou da análise dos dados, revisão crítica do artigo e aprovação da versão a ser publicada; Aguiar, AS e Ferreira AP, participaram concepção e o delineamento, análise dos dados, revisão crítica do artigo e aprovação da versão a ser publicada. Informamos que não há conflito de interesse

Declaração de conflitos de interesse: não há

Financiamento: PROPESQ/UFJF, PROEX/UFJF e CNPq (Process: 471642/2011-8)/FAPEMIG APQ 00302-14, FAPEMIG PPM 00441/16.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao Laboratório de Terapia Celular e Imunologia Aplicada (IMUNOCET) - UFJF. Os alunos: Fernanda Soares, Laíta Babio, Marília Câmara, Lidiane Castro, Thayzis Paula, Tatiana Thess por sua ajuda na coleta de dados e a professora Larissa Loures Mendes por sua ajuda na análise estatística. Aos funcionários da CIPIT-HU / UFJF. O Programa Multidisciplinar de Residência em Saúde do Adulto e o Laboratório de Análise Clínica do HU / UFJF. Agradecemos a PROPESQ / UFJF, PROEX / UFJF, FAPEMIG e CNPq pelo apoio financeiro.

Referencias

1-von der Goltz C, Koopmann A, Dinter C, Richter A, Rockenbach C, Grosshans M, et al. Orexin and leptin are associated with nicotine craving: A link between smoking, appetite and reward. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35(4):570-577.

2-Malta DC, Moura EC, Araújo SS, Oliveira VPP, Silva VLC. Prevalência do tabagismo em adultos residentes nas capitais dos estados e no Distrito Federal, Brasil, 2008. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(1):75-83.

3-Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. *Vigitel Brasil 2012: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

4-Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília : Ministério da Saúde, 2015.

5-Silva LM, Lacerda JFA, Araújo EC, Cavalcanti AMTS. Prevalence of smoking among health professionals. *Rev Enferm UFPE* .2008; 2(1):118-27.

6-European Commission. World Health Organization (WHO). World Bank World Bank, organizers. Tobacco & Health in the Developing World - A Background paper for the High Level Round Table on Tobacco Control and Development Policy. Brussels: World Health Organization; 2003.

7-Caram LMO, Ferrari R, Tanni SE, Coelho LS, Godoy I, Martin RSS, et al. Perfil de fumantes atendidos em serviço público para tratamento do tabagismo. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(10):980-985.

8-Cinciprini PM, Hecht SS, Henningfield JE, Manley MW, Kramer BS. Tobacco Addiction: Implications for Treatment and Cancer Prevention. *J Natl Cancer Inst* .1997; 89(24).

9-Instituto Nacional Do Câncer (INCA). Abordagem e Tratamento do Fumante –Consenso 2001. Disponível em:

http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/tratamento_consenso.pdf. [Acessado em 17 jan. 2017].

10-Halty, LS, Hüttner MD, Oliveira NIC, Santos VA, Martins G. Análise da utilização do Questionário de Tolerância de Fagerstrom (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica. *J Pneumol*. 2002; 28(4):180-186.

11-Araújo RB, Oliveira MS, Moraes JFD; Pedroso RS; Port F, Castro MGT. Validação da versão brasileira do Questionnaire of Smoking Urges-Brief. *Rev. Psiquiatr. Clín*. 2007; 34(4):166-175.

- 12-World Health Organization (WHO). Obesity – Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 2000. Disponível em:http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf?ua=1 [Acessado em: 20 Fev 2017].
- 13- Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care*. 1999; 21:55-67.
- 14- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, WHO. 1998. Technical Report Series, 894.
- 15- International Diabetes Foundation(2013). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. . Brussels, Belgium: IDF Communications.
- 16-Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008;35:158-76.
- 17-Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Associação Brasileira de Psiquiatria,Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Associação Brasileira de Medicina Intensiva, Sociedade Brasileira de Cancerologia,Sociedade Brasileira de Pediatria. Tabagismo: parte I. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010; 56(2):134-134.
- 18- Santos SR, Gonçalves MS, Filho FSSL, Jardim JR. Perfil dos fumantes que procuram um centro de cessação de tabagismo. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(9):695-701.
- 19- Pereira CF, Vargas D.Perfil de mulheres que realizaram tratamento para cessação do tabagismo: revisão sistemática. *Rev Saúde Pública.* 2015;49:40.

- 20- Malta DC, Vieira ML, Szwarcwald CL, Caixeta R, Brito SMF, Reis AAC. Tendência de fumantes na população Brasileira segundo a Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios 2008 e a Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Rev Bras Epidemiol* 2015;18 (Supl. 2): 45-56.
- 21- Peer N, Bradshaw D, Laubscher R, Steyn K. Trends in adult tobacco use from two South African Demographic and Health Surveys conducted in 1998 and 2003. *S Afr Med J*. 2009; 123(10):657-64.
- 22- Silva GA, Valente JG, Almeida LM, Moura EC, Malta DC. Tabagismo e escolaridade no Brasil, 2006. *Rev. Saúde Pública* . 2009; 43(Supl.2):48-56.
- 23- Barros AJ, Cascaes AM, Wehrmeister FC, Martínez-Mesa J, Menezes AM. Tabagismo no Brasil: desigualdades regionais e prevalência segundo características ocupacionais. *Ciênc Saúde Colet*. 2011; 16(9):3707-16.
- 24- Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 801–809.
- 25- John U, Hanke M, Rumpf HJ, Thyrian JR. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2005; 29:1289 –94.
- 26- Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes daily smoked with obesity in a general European adult population. *Obes Res*. 2007; 15(5):1311– 8.
- 27- ROM O, Karkabi K, Reznick AZ, Keidar Z, Aizenbud D. Relationship between history of smoking, metabolic and inflammatory markers, parameters of body composition and muscle strength. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015;849:49–56.

28-Veldheer S, Yingst J, Zhu J, Foulds J. Ten-year weight gain in smokers who quit, smokers who continued smoking and never smokers in the United States, NHANES 2003-2012. *Int J Obes.* 2015; 39:1727-1732.

29-Barreto SM, Giatti L, Casado L; Moura L; Crespo C; Malta DC. Exposição ao tabagismo entre escolares no Brasil. *Ciênc. Saúde Colet.* 2010; 15 (Supl.2): 3027-3034 .

30-Yong HH, Borland R, Cooper J, Cummings KM. Postquitting experiences and expectations of adult smokers and their association with subsequent relapse: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Nicotine Tob Res.* 2010;12(Supl 1):S12-9.

31-Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000146. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1): CD000146.

32- Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000146. Update of: *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3): CD000146

33-Nunes SO, Vargas HO, Lanssoni MM, Castro MR, Nunes MV, Barbosa L et al. Avaliação das características clínicas dos fumantes que buscaram tratamento em um Centro de Referência do Sistema Único de Saúde (SUS). *Biosaúde.* 2006; 8(1):3-24.

Tabela 1- Características demográficas de tabagistas atendidos pelo Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, 2011-2014

Variáveis	N	%
Grau de escolaridade		
Ensino Fundamental Incompleto	57	38,2
Até ensino médio incompleto	20	13,4
Ensino médio completo	54	36,3
Ensino Superior/ Técnico completo	18	12,1
Total	149	100
Renda familiar Mensal		
Ate 1 salário mínimo	14	9,4
Entre 1 e 2 salários mínimos	33	22,1
Entre 2 e 3 salários mínimos	25	16,8
Maior que 3 salários mínimos	71	47,7
Não informado	6	4
Total	149	100
Raça		
Branca	72	48,4
Parda	46	30,9
Amarela	2	1,3
Preta	19	12,7
Outros**	4	2,7
Não informado	6	4
Total	149	100
Situação ocupacional atual		
Trabalha	115	77,2
Não Trabalha	32	21,5
Não informado	2	1,3
Total	149	100

*indígena ou mestiça

Tabela 2- Grau de dependência e grau de fissura de tabagistas atendidos pelo Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em Tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de

Variáveis	Geral		Feminino		Masculino	
	N	%	N	%	n	%
Grau de Dependência Fargestron						
Baixa	30	24,2	19	22,9	11	26,8
Moderada	20	16,1	22	14,5	8	19,5
Alta	74	59,7	52	62,6	22	53,7
Total	124	100	83	100	41	100
Grau de Fissura QSU-Brief						
Mínima	7	5,6	3	3,6	4	9,1
Leve	33	26,2	16	19,5	17	38,6
Moderada	23	18,2	15	18,3	8	18,2
Intensa	63	50	48	58,5	15	34,1
Total	126	100	82	100	44	100

Fora, 2011-2014.

Tabela 3- Estado nutricional de tabagistas atendidos pelo Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em Tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, 2011-2014.

Variável	Geral		Feminino		Masculino	
	N	%	N	%	N	%
IMC(kg/m²)						
Baixo Peso	1	0,80	1	1,20	0	0,00
Eutrófico	35	28,00	20	24,10	15	35,70
Sobrepeso	51	40,80	36	43,40	15	35,70
Obesidade	38	30,40	26	31,30	12	28,60
Total	125	100,00	83	100,00	42	100,00
CC (cm)						
Normal	46	36,80	25	30,11	21	50,00
Elevada	79	63,20	58	69,89	21	50,00
Total	125	100,00	83	100,00	42	100,00

IMC:índice de massa corporal CC: Circunferência da cintura CC Normal – Homens <90cm e Mulheres < 80cm , Alterada –Homens ≥90 cm e Mulheres ≥80cm.

Tabela 4- Histórico tabágico de pacientes atendidos pelo Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, 2011-2014

	Idade de Início do tabagismo*	Anos de uso do cigarro*	Consumo de cigarro/dia*
	Média ±DP	Média ±DP	Média ±DP
	(Mínimo-Máximo)	(Mínimo-Máximo)	(Mínimo-Máximo)
	n=149	n=149	n=149
Geral	16,95 ± 6,16 (6-56)	32,74± 12,09 (3-65)	21,95±12,89 (0-80)
Masculino	16,58±5,57 ^a (6-42)	32,82±13,39 ^b (7-65)	20,36±10,09 ^c (4-50)
Feminino	17,16± 6,5 ^a (8-56)	32,70±11,34 ^b (3-53)	22,87 ±14,25 ^c (0-80)

* comparação entre o sexo

Nota: letras iguais na mesma coluna, não apresenta significância estatística a_ p=0,117, b_ p=0,160, c_ p=0,081.

6. Artigo 2: Alteration of Inflammatory Adipokines After 4 Months of Smoking Abstinence in Multidisciplinary Intervention Program

Alteración de adipocinas inflamatorias después de 4 meses de abstinencia tabáquica en un programa de intervención multidisciplinar

Mayla Cardoso Fernandes Toffolo^a, Arthur da Silva Gomes^b,Henriqueta Vieira van Keulen^b,Maira Barros Louro^c, Flávia Márcia Castro e Silva^d, Sheila Cristina Potente Dutra Luquetti^e, Aline Silva de Aguiar^f, Ana Paula Ferreira^g

- a) Postgraduate Program in Brazilian Health, Medical School, Federal University of Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG, Brazil. E-mail: maylanut@yahoo.com.br
- b) Postgraduate Program in Health and Nutrition, Nutrition School, Federal University of Ouro Preto – Ouro Preto, MG, Brazil
- c) Postgraduate Program in Health and Nutrition, Federal University of Minas Gerais of Belo Horizonte, MG, Brazil.
- d) Postgraduate Program in Biological Sciences, Federal University of Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG, Brazil.
- e) Professor Department of Nutrition, Institute Biological Sciences, Federal University of Juiz de Fora – Juiz de Fora, MG, Brazil.
- f) Professor Department of Nutrition, Institute Biological Sciences, Federal University of Juiz de Fora – Juiz de Fora, MG. Postgraduate Program in Health and Nutrition, Nutrition School, Federal University of Ouro Preto – Ouro Preto, MG, Brazil.
- g) Professor Institute Biological Sciences, Federal University of Juiz de Fora. Postgraduate Program in Biological Sciences, Federal University of Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG, Brazil

Corresponding Author: Aline Silva de Aguiar^f

Address: Federal University of de Juiz de Fora (UFJF) / Institute Biological Sciences – Department of Nutrition.

Cidade Universitária – São Pedro – Juiz de Fora, MG, Brazil / CEP: 36036-900

Tel: + 55 (32) 2102-3234

E-mail: aline.aguiar@ufjf.edu.br

ABSTRACT

Background: Many endocrine-metabolic changes involved in smoking. **Objectives:** Evaluate serum concentrations inflammatory adipokines in smokers at baseline and after 4 months of treatment for smoking cessation. **Methods:** The serum concentrations of inflammatory cytokines was evaluated in smokers and abstinent. Nutritional assessment was based on measurements of body weight, height, and waist circumference (WC), to calculate the Body Mass Index (BMI), Body Adiposity Index (BAI) and Waist-to-height ratio (WHtR). Biochemical parameters were analyzed: total cholesterol, LDL-c, HDL-c, triglycerides, glucose, cortisol and insulin. The serum levels of leptin, adiponectin and ghrelin were determined by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The leptin/adiponectin ratio (L/A) was calculated. **Results:** A total of 29 subjects were included in this study, which 22 women and 7 men. The mean age of the participants was 50.7 ± 10.47 years. The medium values of WHtR and BAI showed above of the proposed cutoff point, indicating abdominal obesity. The biochemical parameters did not present statistically significant differences when comparing the initial and final values. At the end of treatment, the abstinent had higher levels of adiponectin when compared those who remained smoker ($p = 0.024$). There was an increase in leptin levels, L/A and reduction in adiponectin levels after the treatment in abstinent and smokers ($p < 0.05$). **Conclusion:** This study has demonstrated that smoking cessation improves adiponectin levels when compared with smokers. The leptin and L/A levels increased throughout the treatment in both groups. The increased values of leptin and L/A in abstinent may indicate risk of metabolic events associated with smoking history that should be investigated.

Keywords: ghrelin; adiponectin; leptin; smokers; abstinent; smoking cessation.

RESUMEN

Introducción: Muchos cambios endocrino-metabólicos involucrados en el tabaquismo.

Objetivos: Evaluar las concentraciones séricas de adipocinas inflamatorias en fumadores al

inicio y después de 4 meses de tratamiento para dejar de fumar. **Métodos:** Se evaluaron las

concentraciones séricas de citocinas inflamatorias en fumadores y abstinentes. La evaluación

nutricional se basó en las mediciones del peso corporal, altura y Circunferencia de la Cintura

(CC), para calcular el Índice de Masa Corporal (IMC), Índice de Adiposidad Corporal (IAC)

y Relación Cintura / Estatura (RCE). Se analizaron los parámetros bioquímicos: colesterol

total, LDL-c, HDL-c, triglicéridos, glucosa, cortisol e insulina. Los niveles séricos de leptina,

adiponectina y grelina se determinaron mediante Ensayo de Inmunoabsorción Enzimática

(ELISA). Se calculó la relación leptina/adiponectina (L/A). **Resultados:** Un total de 29

personas fueron incluidas en este estudio, siendo 22 mujeres y 7 hombres. La edad media de

los participantes fue de $50,7 \pm 10,47$ años. Los valores medios de CC y IAC mostraron arriba

del punto de corte propuesto, indicando obesidad abdominal. Los parámetros bioquímicos no

presentaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores inicial y final.

Al final del tratamiento, el abstinente tenía niveles más altos de adiponectina cuando se

comparaban los que permanecían fumando ($p = 0,024$). Hubo un aumento en los niveles de

leptina, L/A y la reducción de los niveles de adiponectina después del tratamiento en

abstinentes y fumadores ($p < 0,05$). **Conclusiones:** Este estudio ha demostrado que el

abandono del hábito de fumar mejora los niveles de adiponectina en comparación con los

fumadores. Los niveles de leptina y L/A aumentaron a lo largo del tratamiento en ambos

grupos. Los valores aumentados de leptina y L/A en abstinentes pueden indicar el riesgo de

eventos metabólicos asociados al historial de tabaquismo que deben ser investigados.

Palabras claves: grelina; adiponectina; leptina; fumadores; abstinente; dejar de fumar

1. INTRODUCTION

Smoking, determined by nicotine dependence, is now considered by the World Health Organization (WHO) as the leading cause of preventable death in the world [1]. Furthermore, it is a triggering factor for many diseases, among which some stand out, such as cardiovascular, cancer and obstructive pulmonary chronic disease [2].

Adipose tissues produce adiponectin and leptin to regulate eating behavior and also generate pro and anti-inflammatory behaviors adipokines to modulate inflammatory responses [3]. While adiponectin protects, the leptin accelerates the development of atherosclerosis. Therefore, it is suggested that these adipokines establish a close correlation between smoking and the appearance cardiovascular and metabolic diseases [4].

The interaction of leptin with its receptor in the hypothalamus alters the release signals that affect appetite [5]. Its action on the central nervous system, inhibit the food intake, increase energy expenditure and regulates the metabolism of glucose, fats and neuroendocrine function [6]. In addition, leptin is involved in the recruitment process, activation and survival of inflammatory cells [7]. It has been considered as a potential mediator of weight gain after smoking cessation [8], however studies on the association of smoking and leptin are still controversial, with reduced and increased reports, or no effect on it [9-11].

Adiponectin is associated with insulin sensitivity and marker of the metabolic syndrome [12]. It acts in inhibiting proliferation of vascular smooth muscle cells, suppresses the conversion of macrophages into foam cells[13], and also acting in the reduction of mediators related to effects pro inflammatory such as C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor [14]. Studies conducted with smokers have pointed to a reduction in adiponectin levels in smokers [15-16].

Ghrelin is a peptide produced in the stomach with properties of energy balance and induction of appetite. It is known that fasting stimulates its activity mediated by hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein system [17]. According to previous studies, plasma ghrelin levels doesn't correlate with smoking years, but with the current smoking, indicating acute effects of smoking in the ghrelin concentrations [17,18].

Nicotine acutely increases energy expenditure may reduce appetite, which probably explains lower body weight among smokers [19].

The weight gain evidenced in smoking cessation can be attributed the reducing the thermogenic effect caused by tobacco and increased food intake. These senses may be affected by continued cigarette use, favoring inadequate food choices, such as high caloric density and low nutritional quality foods, exacerbating weight gain [20]. Attention should be given to excessive weight gain and the return of smoking, to not increase the risk of morbidity and mortality by endocrine-metabolic, cardiovascular, pulmonary, circulatory, gastrointestinal diseases and cancers [19, 21].

Considering the many endocrine-metabolic changes involved in smoking not fully understood, the small number of studies that assessed leptin, ghrelin and adiponectin simultaneously in smoking cessation [22] and in the public health impact of smoking mortality, it is important to know the anthropometric profile, biochemical and endocrine of smokers in withdrawal process.

It is believed that smoking cessation may lead to reduced serum levels of inflammatory parameters such as leptin, LDL cholesterol, triglycerides and improve the level of anti-inflammatory parameters such as adiponectin and HDL cholesterol. Therefore, the aim of this study was evaluate serum concentrations of pro- and anti-inflammatory substances in smokers at baseline and after 4 months of treatment for smoking cessation.

2. METHODS

2.1. Delineation and Study Population

The present study was an intervention study conducted with a non-probabilistic sample, who were evaluated smokers attended at the Center Interdisciplinary for Research and Intervention on Tobacco, University Hospital, Federal University of Juiz de Fora (CIPIT/HU-UFJF), for the treatment in intensive approach in the period from September 2011 to February 2014.

The work by CIPIT included prevention activities, treatment and tobacco control, with a multidisciplinary approach based on the guidelines of the National Tobacco Control Program (NTCP) of the National Cancer Institute. Smokers received intensive smoking cessation counseling in structured weekly sessions for one month, followed by two biweekly, then monthly sessions for the duration of 12 months. For the maintenance of abstinence, the study participants used the Nicotine Replacement Therapy (NRT) as therapeutic scheme proposed by the doctor's clinic.

2.2. Inclusion and Exclusion Criteria

Men and women over age 18 who were diagnosed by physician-administered CIPIT HU/UFJF with smoking by the International Classification of Diseases - 10th edition, they used tobacco as a principal drug and accepted participate in the research by signature of the Free and Clarified Consent Term. The following patients were excluded from the study: under 18 years, pregnant women, kidney disease, Acquired Immunodeficiency Syndrome, liver disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and those who refused to participate. The proposal was approved by the Ethics in Research Committee of the Federal University of Juiz de Fora (CAAE: 0067.0.180.420-11 / n° 081/2011). The study protocol conforms to the ethical guidelines of National Health Council n° 466/2012.

2.3 Smoking history

We accessed the smoking history of abstinent and smokers, including the amount of cigarettes smoked per day and the duration of smoking. The smoking index was available (number of cigarettes smoked per day × number of years that smoking remains smoking)[23]. The scores of the Fagerstrom test of nicotine dependence (FTND) to identify the behavior of smokers were also evaluated. The values when summed indicates one score of the degree of dependence: Low (0-4 points), moderate (5 points) or high (5-10 points) [24].

2.4. Variables Antropometric Analyzed

Anthropometric assessment was performed at baseline, after one month, and the end of the treatment (four months). Nutritional assessment was based on measurements of body weight and height to calculate body mass index (BMI). To measure body weight, Welmy® was used, with a capacity of 150kg and precision of 0,1kg, with the participants standing barefoot and wearing light clothing. The classification was performed as proposed by World Health Organization [25]. To measure the height, the portable anthropometric Alturaexata® was used.

Waist circumferences (WC) were measured in the mid-point between the lower end of the rib cage and top of the iliac crest in a standing position [25].

The Body Adiposity Index (BAI) was determined by measurements of hip circumference (HC) and height to access the body fat: $BAI = [HC (cm) / height (m)] \sqrt{height (m)} - 18$. The cutoff points used were 32 for women and 27 for men [26].

Waist-to-height ratio (WHtR) was determined by the ratio of [WC (cm) / height (cm)] and the cutoff point adopted for discrimination of central obesity and cardiovascular risk was $\geq 0,5$ for both sexes [27].

The HOMA index, described by Matthews et al (1985) [28], was evaluated by equation $\text{HOMA-RI} = \text{fasting insulin (mU/L)} \times \text{fasting blood glucose (mmol/L)} / 22,5$.

2.4. Biochemical Analysis

Blood samples were collected after 8 hours fasting and centrifuged within 30 to 45 minutes of collection and stored at -80°C until analysis. Laboratory tests were requested at beginning and after 4 months of treatment by the doctor of CIPIT-HU / UFJF and performed in the Clinical Analysis Laboratory at HU / UFJF. The cutoff points for the biochemical variables analyzed were: total cholesterol (140-200 mg/dL), LDL-c (100-129 mg/dL), HDL-c (40-60 mg/dL), triglycerides (65-150 mg/dL), glucose (70-99 mg/dL), cortisol (5-23 mcg/dL) and insulin (1.9-23 mg/dL).

2.5. Analysis of adipokines and ghrelin

The serum levels of leptin, adiponectin and ghrelin was determined by ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). The kits for measurement of adiponectin, leptin and ghrelin were produced by Millipore®, USA. The sensitivity of detection of leptin were 0.78-100 ng/mL, for adiponectin 1.5-100 $\mu\text{g/mL}$ and ghrelin 50-5000 pg/mL.

2.6. Statistical Analysis

For sample characterization, descriptive tables with measures of central tendency and dispersion of variables were used.

For assess the normality of the data, the Kolmogorov-Smirnov test was used. Wilcoxon paired test were used for the initial variables and after 4 months of treatment. Spearman correlations were used to assess the association between anthropometric and biochemical variables, and serum levels of adipokines and ghrelin. The U-Man Whitney test was used to compare the variables between smokers and abstainers. Linear regression was used to adjust the concentration of leptin by BMI and WC and for it.

The values of ghrelin and adiponectin didn't need to be adjusted because not presented statistical significance in the linear regression, only leptin. The significance of the model was

evaluated by the F test of analysis of variance and the quality of it by the adjusted determination coefficient (adjusted R²). The residues were evaluated according the suppositions of normality, zero mean, constant variance and independence and all the assumptions were followed. The leptin/adiponectin (L/A) ratio was calculated [29].

The data were processed and analyzed using PASW 23.0 software and, for effect of interpretation, the limit type I error was up to 5% ($p < 0.05$).

3. RESULTS

After four months of treatment, among the 86 participants in the study, 29 completed the treatment for smoking cessation, which 22 women and 7 men. The mean age of participants was 50.7 ± 10.47 years. After 4 months of treatment, 22 achieve remain abstinent and 7 had some cigarette consumption.

These 29 smokers have had long duration of smoking (34.57 ± 12.21 years) and had smoked almost 1 pack/day (19.3 ± 7.98 cigarettes/day). The smoke index was 666.84 ± 396.37 (cigarettes/day) \times years. The nicotine addiction was high for most of the group (40%), as confirmed by high mean of FTND score (5.20 ± 2.12). The variables didn't have statistically significant difference when the values for the abstinent and smokers were compared (smoking duration, $p=0,85$; cigarettes/day, $p=0,08$; smoke index, $p=0,23$; FTND score, $p=0,58$).

Smokers and Abstinent had similar values for all anthropometric parameters (Table 1) and biochemical (Table 2) evaluated at beginning and end of treatment. For BMI, both abstinent and smokers had as average values overweight classification. The BAI indicated excess of body adiposity for 100% of the patients, at the beginning and at the end of the treatment. The cutoff point of WHtR was found central obesity and cardiovascular risk for smokers and abstainers at the beginning and end of treatment. However, the abstainers showed a reduction in mean values and median of WHtR. (Table 1)

The variation of anthropometric variables at the beginning and end of treatment, such as weight, BMI, WC, BAI and WHtR were similar between smokers and abstinent ($p > 0.05$). However, the abstinent showed weight gain and abdominal fat accumulation in the period of 4 months, with increased weight $p < 0,001$, BMI $p = 0,006$ and WC $p = 0,017$ (Table 1).

Comparing the initial and final values of biochemical parameters and insulin resistance it was not found statistically significant differences ($p > 0,05$), between smokers and abstinent (Table 2).

At the beginning of treatment, all smokers had similar levels of adiponectin. At the end, the abstinent had higher levels of adiponectin compared who those remained smoker ($p = 0.024$) (Table 3). Regarding adipokines there was an increase in average of leptin/WC (abstinent $p < 0,001$; smokers $p = 0,028$) and reduction in adiponectin levels after treatment, in both, abstinent $p = 0,048$ and smokers $p = 0,043$. The value of leptin/BMI initial was increased only among abstinent $p = 0,003$. The index L/A increased during the treatment for smokers ($p = 0,028$) and abstinent ($p = 0,044$) (Table 3).

The table 4 shows the association between the initial and final levels of leptin adjusted for BMI and WC, leptin/adiponectin ratio, ghrelin and adiponectin with the initial and final anthropometric variables, according status of abstinent or smokers. Among those who continued smoking there was a positive association between the initial leptin/BMI with WC, WHtR and BAI; initial leptin/WC with BMI, WHtR and BAI. There was a positive association between the final leptin/BMI with weight, WC and BAI; final leptin/WC with BMI, weight WHtR and BAI; final L/A with BMI, weight and BAI.

Among the abstinent there was a positive association between initial leptin/BMI with weight, WC, WHtR, BAI and HOMA-IR; initial leptin/WC with BMI, WHtR, weight, BAI and HOMA-IR; inicial L/A whit BMI, WHtR and HOMA-IR. The variables that were correlation significant after 4 months among abstinent were leptin/BMI with weight, WC, WHtR, BAI and HOMA-IR; leptin/WC with BMI, weight, WHtR, BAI and HOMA-IR; final L/A with BAI (Table 4). The ghrelin didn't correlate with any of the analyzed variables (data not shown in the table 4).

4. DISCUSSION

The results of this study showed that smokers who completed the treatment at the Interdisciplinary Center, presented a high degree of dependence, cigarette consumption and long duration of smoking. These factors may make treatment difficult and precipitate relapse, however, the benefits of smoking cessation should be used as support for the patient being within one year of abstinence, the risk of cardiovascular diseases is reduced by half when compared with who that continued smoking. Between 5 and 15 years post-smoking, the risk of stroke and coronary heart disease is similar to those who never smoked [30].

Smoking abstinence improves serum profile of adiponectin. Despite the time 4 months was not sufficient for a significant increase of serum levels of adiponectin among the abstinent, initially equal among all the participants, the abstinent showed higher serum levels

after 4 months of treatment. Some authors have identified a reduction in adiponectin levels in smokers [18]. Nicotine, the main active component of cigarettes, may decrease adiponectin in part, by altering the ATP-dependent potassium channels in adipocytes [31].

Smoking cessation has been shown as an improvement factor in adiponectin profile with different time periods in various studies like 4,9,12 and 24, weeks [4, 22, 32,33].

The increase in body weight among the abstinent may have attenuated the response of adiponectin the end of the treatment, as it has been demonstrated that the body weight reduction increases adiponectin levels in plasma. It has been suggested that adiponectin may be under rigorously regulation of feedback of body fat [34]. In assessing of abstinent who gained and maintained the body weight at the end of treatment [35], found reduced adiponectin serum levels in the group that gained weight. Among abstinent who remained with the body weight, the same was not observed. In this study, there was no significant correlation between adiponectin and final weight, BMI, BAI and WC in abstinent.

The sensitizing effect of insulin occurs through binding to the AdipoR1 and AdipoR2 receptors, leading to activation of AMP-activated protein kinase (AMPK), protein phosphorylation receptor- α activator (PPAR- α), and supposedly other signaling pathways still unknown. In the insulin resistance associated with obesity, the adiponectin receptors and adiponectin are repressed [31]. Unexpectedly, in this study, wasn't found significant association between adiponectin and HOMA-IR for smokers and abstinent at the beginning and the end of the treatment.

Various measures of insulin sensitivity are strongly dependent on the L/A ratio, emphasizing the role of adipocyte dysfunction in the pathogenesis of insulin resistance [36]. In this study, the L/A ratio didn't have a positive correlation with HOMA-IR in abstinent at the beginning of treatment. In a different study population, Kappelle et al (2012) [37] suggest that the leptin/adiponectin ratio is a preferential marker of atherosclerosis susceptibility, and a preferential marker of associated cardiovascular events with adipokines in men. At the end of treatment, L/A ratio demonstrated a positive correlation with BAI values, reinforcing the role of adipocytes in the control of serum leptin levels.

The increase in L/A levels over the treatment for smokers and abstinent found in this study may suggest risk of cardiovascular events, however, this relationship should be

investigated in the smoking population in order to predict and monitor the risk of associated cardiovascular events to tobacco.

The impact of smoking cessation on serum leptin levels still generates controversial results [9-11] In this study, leptin / WC increased over the treatment for smokers and abstinent. The mechanisms involved in the changes in leptin levels after smoking cessation remain unknown.

The nicotine provides an increase in plasma cortisol concentration and can also promote the increase or decrease in the concentration of leptin, which is controversial, the studies regarding this association. The results of our preliminary study showed an inverse relationship between the concentration of leptin and cortisol levels, indicating that higher concentrations of leptin are associated with lower levels of cortisol [16]. However increasing leptin, after treatment, has not been accompanied by an increase in cortisol levels, regardless of smoking status.

Others factors not assessed in this study can directly influence the production of leptin, because the increase in plasma leptin levels occurred even after adjustment for body composition parameters as BMI and WC, different from the found by Nicklas et al (1999) [38]. The increase in body weight and leptin in this study supports the hypothesis that chronic inflammation induced by cigarette metabolites could damage the leptin receptors, thus not interfering in the appetite and reduced weight [39].

Plasma ghrelin levels decreased after smoking cessation, but this change was not significant, as reported by Won et al (2014) [20]. The effect of smoking on ghrelin levels appears to be acute [18]. The plasma ghrelin levels during treatment didn't correlate with any of the body composition parameters.

The weight gain after smoking cessation has been reported in the literature. Studies report that the average weight gain after smoking cessation may be 2.8 kg in women and 3.8 kg in men, able to come to gain 10 kg, in short or long-term [17]. Another study showed that, on average, abstinent gained 2.2 kg in 2 months and continued to gain up to 4.5 kg in 12 months[40].

In this study, the mean weight gain during the 4 months of treatment for smokers was 1.23 kg and the abstinent was 1.86 kg, accompanied by an increase in WC of 1.34 cm for smokers and 1.33 for abstinent. Despite weight gain and WC increase among abstinent

patients, there was no significant increase in body fat indicated by BAI. The presence of the Nutrition staff in association with smoking cessation may have influenced the results, supporting volunteers in times of abstinence and anxiety by lack of cigarette, guiding the qualitative food choice. Though, attention should be given to the adverse effects and previously known of weight gain and abdominal obesity that can attenuate the benefits of smoking cessation and induce relapse.

The weight gain in abstinent can be attributed to the influence of smoking in energy metabolism, with reduction of the metabolic rate and the improvement of taste. The perpetuation of some inadequate food choices established during smoking can aggravate weight gain due to energy imbalance, with high caloric density choices and low nutritional value [41]. Despite being an intervention study with comparisons anthropometric, biochemical and adiponectin, leptin and ghrelin levels of smokers at beginning and after 4 months of treatment for abstinence, it has some limitations. Firstly, the limited sample size due to the abandonment of volunteers throughout the treatment. A total of 159 subjects began treatment, whereas 86 were included in this study, and only 29 subjects remained until at the end of 4 months of treatment. Another limitation is the possible influence of physical activity, medications and genetic predisposition in results of biochemical tests. Also did not evaluate the influence of physical activity on anthropometric results. Furthermore, there is the effect of nicotine both in their own use, as in the removal, necessitating distinguishes your action in these moments.

We have demonstrated that smoking cessation improves adiponectin levels when compared with smokers. The increase of leptin in the period of abstinence, independent of weight gain, still remains as mechanism not elucidated. The higher leptin/adiponectin rates at the end of treatment may indicate risk of cardiovascular events in patients receiving treatment.

The reduction of ghrelin, although not significant, strengthens the role of leptin on its control, since their levels increased throughout the treatment in both groups. Such evidence suggests an association among appetite controlling hormones (ghrelin and leptin) and adiponectin, and energy metabolism, weight change and body composition, which all play a role in body metabolism and fat distribution.

Declaration of interests: none declared.

Author contributions: All author contributed significantly to the work's conception, literature collection and interpretation; participated in the writing or critical revision of the article in a manner sufficient to establish ownership of the intellectual content.

Conflict of interest statement: The authors certify that they do not have affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements). The authors do not have financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/ or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Financial support: PROPESQ/UFJF, PROEX/UFJF and CNPq (Process: 471642/2011-8)/ FAPEMIG APQ 00302-14/ PPM 00441/16.

Acknowledgements: The authors thank the Laboratory of Cell Therapy and Applied Immunology (IMUNOCET) - UFJF. The students: Fernanda Soares, Laíta Babio, Marília Câmara, Lidiane Castro, Thayzis Paula, Tatiana Thess for their assistance in data collection and the professor Larissa Loures Mendes for your help in statistical analysis. To staffs of the CIPIT-HU/UFJF. The Multidisciplinary Program for Residence in Adult Health and the Laboratory of Clinical Analysis of the HU/UFJF. Thanks to PROPESQ/UFJF, PROEX/UFJF, FAPEMIG. and CNPq for financial support .

REFERENCES

- 1-World Health Organization (WHO). Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke. Geneva. Retrieved, 2010.
- 2-Santos J.D.P., Silveira D.V., Oliveira D.F., Caiaffa W.T. Instruments used to evaluate smoking habits: a systematic review. *Sci. Health Coll.* 2011;16:4707 - 4720.

- 3- Kwon H., Pessin J.E. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol.* 2013; 4: 71. DOI: 10.3389/fendo.2013.00071
- 4-Kryfti M., Dimakou K., Toumbis M., Daniil Z.,Hatzoglou C. et al. Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels. *Tobacco Induced Diseases.* 2015; 13: 30. DOI 10.1186/s12971-015-0054-7
- 5-Strobel A., Issad T., Camoin L., Ozata M., Strosberg D. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* .1998; 18:213–15. DOI:10.1038/ng0398-213
- 6-Friedmann J.M., Halaas, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.*1998; 395:763-70. DOI: 10.1038/27376
- 7-Fantuzzi G., Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000; 68:437–46.
- 8-Koopmann A., Dinter C., Grosshans M., von der Goltz C., Hentschel R., Dahmen N., et al. Psychological and hormonal features of smokers at risk to gain weight after smoking cessation—results of a multicenter study. *Horm Behav.* 2001; 60: 58–64. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2011.02.013
- 9-Reseland J.E., Mundal H.H., Hollung K., Haugen F., Zahid N., Anderssen S.A., et al. Cigarette smoking may reduce plasma leptin concentration via catecholamines. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005; 73:43–9. DOI: 10.1016/j.plefa.2005.04.006
- 10- Nagayasu S., Suzuki S., Yamashita A., Taniguchi A., Fukushima M., Nakai Y., et al. Smoking and adipose tissue inflammation suppress leptin expression in Japanese obese males: potential mechanism of resistance to weight loss among Japanese obese smokers. *Tob Induc Dis.* 2012; 10: 3. DOI: 10.1186/1617-9625-10-3
- 11-Gomes A.S., Toffolo M.C.F., Keulen H.V., Castro e Silva F.M., Ferreira A.P., Luquetti S. C., et al. Influence of the leptin and cortisol levels on craving and smoking cessation. *Psychiatry Res.* 2015; 229:126-32. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.07.060
- 12-Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* 2004; 24:29—33. DOI: 10.1161/01.ATV.0000099786.99623.EF

- 13-Havel P.J. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13:51-59.
- 14-Simpson K.A; Singh M.A.F. Effects of exercise on adiponectin: A systematic review. *Obesity*, Silver Spring. 2008; 16:241-256.
- 15-Sull J.W., Kim H.J., Yun J.E., Park E.J., Kim G., Jee S.H. Serum adiponectin is associated with smoking status in healthy korean men. *Endocr J* .2009; 56:73–8.
- 16-Kotani K., Hazama A., Hagimoto A., Saika K., Shigeta M., Katanoda K. Adiponectin and smoking status: a systematic review. *J Atheroscler Thromb*. 2012; 19:787–94.
- 17- Fagerberg B., Hulthen L.M., Hulthe J. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism*. 2003; 52:1460– 1463.
- 18-Bouros D., Tzouveleki A., Anevlavis S. et al. Smoking acutely increases plasma ghrelin concentrations. *Clin. Chem*. 2006; 52:777–778.
- 19-Chiolero A., Faeh D., Paccaud F., Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87:801 - 809.
- 20-Chatkin R., Chatkin J.M. Smoking and changes in body weight: Can physiopathology and genetics explain this association? *Braz Pneumol J*. 2007. 33:712 – 719.
- 21-Moriel P., Madureira H.L., Uwagoya A.K.Y., Wlian L., Pincinato E. C. Influence of smoking on salivary amylase activity and glycemic curve. *Braz J Nutr* .2010; 23:565 - 572. DOI: 10.1590/S1415-52732010000400007
- 22-Won W.Y., Lee C.U., Chae J.H., Kim J.J., Lee C., Kim D.J. Changes of plasma adiponectin levels after smoking cessation. *Psychiatry Investig*. 2014; 11:173-8. DOI: 10.4306/pi.2014.11.2.173
- 23- Tsai J.S., Guo F.R., Chen S.C., Lue B.H., Chiu T.Y., Chen C.Y., et al. Smokers show reduced circulating adiponectin levels and adiponectin mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells. *Atherosclerosis*. 2011; 218:168-73. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.025.
- 24- Halty L.S., Huttner M.D., Netto I.C.O., Santos V., Martins G. Análise da utilização do Questionário de Tolerância de Fagerstrom (QTF) como instrumento de medida da

dependência nicotínica. *Jornal de Pneumologia*. 2002; 28:180-186.DOI: 10.1590/S0102-35862002000400002

25-World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, WHO. 1998. Technical Report Series, 894.

26- López A.A., Cespedes M.L., Vicente T., Tomas M., Bannasar-Veny M., Taule P., et al. Body Adiposity Index Utilization in a Spanish Mediterranean Population: Comparison with the Body Mass Index. *PLoS ONE*.2012;7:352-81.

27-Haun D.R., Pitanga F.J.G., Lessa I. Waist/height ratio compared with other anthropometric indicators of obesity as a predictor of high coronary risk. *J Braz Med Assoc*. 2009; 55:705-11.

28 – Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412-19.

29-Labruna G., Pasanisi F., Nardelli C., Caso R., Vitale D.F., Contaldo F., et al. High Leptin/Adiponectin Ratio and Serum Triglycerides Are Associated With an “At-Risk” Phenotype in young Severely Obese Patients. *Obesity*.2011; 19:1492–1496. DOI: 10.1038/oby.2010.309

30-US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Bethesda, MD, 1990: US Public Health Service, Office on Smoking and Health.

31-Fan L.H., He Y., Xu W., Tian H.Y., Zhou Y., Liang Q., et al. Adiponectin may be a biomarker of early atherosclerosis of smokers and decreased by nicotine through KATP channel in adipocytes. *Nutrition*. 2015; 31:955–8. DOI: 10.1016/j.nut.2015.01.010

32-Efstathiou S.P., Skeva I., Dimas C., Panagiotou A., Parisi K., Tzanoumis L. Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population. *Atherosclerosis* 2009; .205:632-636. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.022

33-Otsuka F., Kojima S., Maruyoshi H., Kojima S., Matsuzawa Y., Funahashi T., et al. Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. *J Cardiol*. 2009; 53:219–25. DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.11.004

- 34-Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T., Tanaka S., Matsuzawa Y., Chao C.L., et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3815–9. DOI: 10.1210/jcem.86.8.7741
- 35-Inoue K., Takeshima F., Kadota K., Yoda A., Tatsuta Y., Nagaura Y., et al. Early Effects of Smoking Cessation and Weight Gain on Plasma Adiponectin Levels and Insulin Resistance. *Intern Med*. 2011; 50:707-712.
- 36-Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp S.J., O'Rahilly S., Balkau B., et al. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia*. 2009;52:2345–9. DOI: 10.1007/s00125-009-1508-3.
- 37-Kappelle P.J., Dullaart R.P., van Beek A.P., Hillege H.L., Wolffenbuttel B.H. The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: a prospective nested case-control study. *Eur J Intern Med*. 2012; 23:755-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.06.013
- 38-Nicklas B.J., Tomoyasu N., Muir J., Goldberg AP. Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism*. 1999; 48:804–808.
- 39-Gonseth S., Locatelli I., Bize R., Nusslé S., Clair C., Pralong F., et al. Leptin and smoking cessation: secondary analyses of a randomized controlled trial assessing physical activity as an aid for smoking cessation. *BMC Public Health*. 2014; 14:911. DOI: 10.1186/1471-2458-14-911
- 40-Cunningham E. Is Weight Gain Inevitable after Smoking Cessation? *J Acad Nutr Diet* . 2013;113:180.
- 41-Nemer A.S.A., Melo M.M., Luquetti S.C.P.D., Vargas A.L.A, Rodrigues G.R.S., Leite M.A. et al. Craving and Food Choices in Patients Under Treatment for Smoking Cessation. *Int J Food Sci Nutr Diet* .2013; 2:302-306.

Table 1. Comparison of the mean values of anthropometric parameters at the beginning and after 4 months of treatment for smoking cessation, according to smoking status.

Variables	N	Smoking		N	Abstinent	
		Mean±SD	Median (Minimum-Maximum)		Mean±SD	Median (Minimum-Maximum)
BAI Initial	7	66.76±15.63 ^{Aa}	65.27 (49.61-94.45)	21	62.78±8.56 ^{Aa}	61.57 (48.30-78.39)
BAI Final	7	65.15±11.89 ^{Aa}	67.29 (48.87-80.47)	21	63.11±8.69 ^{Aa}	64.28 (49.52-77.77)
Weight Initial (kg)	7	71.07±15.00 ^{Aa}	72.60 (49.50-9.60)	21	70.84±15.10 ^{Aa}	66.45 (41.60-95.90)
Weight Final (Kg)	7	72.30±18.27 ^{Aa}	74.60 (41.60-4.40)	21	72.70±15.19 ^{Ab}	70.60 (43.00-96.75)
BMI Initial (Kg/m ²)	7	29.13±5.57 ^{Aa}	29.97 (22.66-7.29)	21	27.82±5.67 ^{Aa}	26.64 (18.49-38.14)
BMI Final (Kg/m ²)	7	29.61±6.97 ^{Aa}	30.50 (18.73-9.29)	21	28.31±5.37 ^{Ab}	28.29 (19.11-37.95)
WC Initial (cm)	7	88.04±13.15 ^{Aa}	88.50 (63.50-102.00)	21	87.48±13.22 ^{Aa}	88.05 (65.5-109.00)
WC Final (cm)	7	89.38±12.62 ^{Aa}	90.60 (65.00-103.00)	21	88.81±13.05 ^{Ab}	89 (68.00-111.00)
WHtR Initial	7	0.56±0.09 ^{Aa}	0.56 (0.42-0.66)	21	0.56±0.08 ^{Aa}	0.55 (0.41-0.75)
WHtR Final	7	0.57±0.07 ^{Aa}	0.58 (0.44-0.66)	21	0.55±0.08 ^{Ab}	0.55 (0.42-0.74)

Note: ^{A,B} different capital letters on the same line and ^{a,b} different lowercase letters in the same column for each type of variable indicate a statistically significant difference, adopting p <0.05

Table 2. Comparison of the mean values, median, minimum and maximum of biochemical parameters at the beginning and after 4 months of treatment for smoking cessation, according to smoking status.

Variables	N	Smoking		N	Abstinent	
		Mean±SD	Median (Minimum- Maximum)		Mean±SD	Median (Minimum- Maximum)
Cortisol Initial (mcg/dL)	6	14.72±9.87 ^{Aa}	11.90 (7.30-3.60)	21	10.72±4.83 ^{Aa}	8.6 (2.0-21.80)
Cortisol Final (mcg/dL)	6	10.45±5.22 ^{Aa}	7.40 (6.00-8.70)	20	10.19±4.85 ^{Aa}	9.90 (5.20-6.00)
Glycemia Initial (md/dL)	5	93.00±46.54 ^{Aa}	104 (14-135)	20	98.41±18.54 ^{Aa}	94 (83.00-72.00)
Glycemia Final (md/dL)	5	135.42±91.12 ^{Aa}	105 (81-340)	20	101.50±30.85 ^{Aa}	93.50 (76.00-223.00)
Insulin Initial (mcIU/mL)	6	12.73±9.93 ^{Aa}	9.15 (3.8-30)	20	9.09±4.91 ^{Aa}	7.5 (5.1-21.70)
Insulin Final (mcIU/mL)	6	11.28±9.39 ^{Aa}	7.75 (3-23)	21	10.86±6.65 ^{Aa}	9.40 (3.8-29.10)
Cholesterol Initial (mg/dL)	6	219±37.16 ^{Aa}	205 (181-270)	22	210.68±40.16 ^{Aa}	208 (148-289)
Cholesterol Final (mg/dL)	7	201±96.57 ^{Aa}	252 (156-269)	20	208.85±34.82 ^{Aa}	201 (156-269)
LDL Initial (mg/dL)	5	152±40.19 ^{Aa}	150 (109-207)	14	135.42±34.73 ^a	208 (148-289)
LDL Final (mg/dL)	4	129±52.32 ^{Aa}	110.5 (89-207)	13	129.61±32.42 ^{Aa}	201 (156-269)
HDL Initial (mg/dL)	5	40.6±9.65 ^{Aa}	38 (31-56)	15	43.73±9.14 ^{Aa}	42 (27-63)

HDL Final	4	41.5±10.91 ^{Aa}	42.5	13	45.46±7.27 ^{Aa}	45
(mg/dL)			(28-53)			(33-62)
Triglycerides Initial (mg/dL)	6	152.16±55.79 ^{Aa}	136	22	162.77±95.26 ^{Aa}	141.5
			(88-236)			(38-413)
Triglycerides Final (mg/dL)	7	166.57±55.79 ^{Aa}	146	20	158.55±80.56 ^{Aa}	131.5
			(114-231)			(55-324)
			2.20			1.57
HOMA index Initial	7	3.84±3.92 ^{Aa}	(0.34-10.00)	22	2.29±1.48 ^{Aa}	(1.07-5.89)
			3.09			2.14
HOMA index Final	7	3.43±2.59 ^{Aa}	(0.60-6.86)	22	2.86±2.12 ^{Aa}	(0.82-8.77)

Note: ^{A,B} different capital letters on the same line and ^{a,b} different lowercase letters in the same column for each type of variable indicate a statistically significant difference, adopting p <0.05.

Table 3. Comparison of the mean values, median, minimum and maximum of cytokines at the beginning and after 4 months of treatment for smoking cessation, according to smoking status.

Variables	Smoking			Abstinent		
	N	Mean±SD	Median (Minimum- Maximum)	N	Mean±SD	Median (Minimum- Maximum)
Leptin BMI Initial*	7	14.07±6.68 ^{Aa}	15.07 (5.61-3.84)	22	12.50±6.75 ^{aA}	11.09 (1.33-4.85)
Leptin BMI Final*	7	14.93±7.87 ^{aA}	15.93 (2.65-5.86)	21	13.46±6.07 ^{ba}	13.43 (3.08-1.29)
Leptin WC Initial**	7	12.93±5.24 ^{aA}	13.11 (3.06-8.50)	22	12.82±5.27 ^{aA}	12.93 (3.93-1.29)
LeptinWC Final**	7	16.27±6.46 ^{ba}	14.65 (7.82-5.24)	21	16.35±5.21 ^{ba}	16.28 (7.09-4.09)
Adiponectin Initial (µg/mL)	6	10.59±2.83 ^{aA}	10.12 (7.34-4.14)	21	16.02±10.33 ^{aA}	13.70 (4.26-6.20)
Adiponectin Final (µg /mL)	7	6.68±3.45 ^{ba}	5.66 (3.19-3.71)	19	11.57±4.32 ^{ba}	11.57 (4.09-8.98)
Leptin/adiponectin Initial	6	1.37±1.07 ^{Aa}	1.64 (0.00-2.41)	21	1.06±1.09 ^{Aa}	0.69 (0.06-4.60)
Leptin/adiponectin Final	7	2.32±1.69 ^{Ab}	2,93 (0.15-4.56)	19	1.40±1.41 ^{Ab}	1.31 (0.04-6.00)
Ghrelin Initial (ng/mL)	7	27.07±26.42 ^{aA}	21.23 (0.87-71.23)	17	12.51±19.02 ^{aA}	4.37 (0.88-64.17)
Ghrelin Final (ng/mL)	6	15.89±12.03 ^{aA}	14.98 (2.33-34.5)	17	11.71±17,96 ^{aA}	5.25 (0.74-71.23)

*Leptin adjusted by BMI **Leptin adjusted by WC Note: ^{A,B} different capital letters on the same line and ^{a,b} different lowercase letters in the same column for each type of variable indicate a statistically significant difference, adopting p <0.05.

Table 4. Association between baseline leptin levels adjusted for BMI and WC, Leptin/Adiponectin ratio (L/A) and adiponectin with the initial and final anthropometric variables, according to smoking status

Variables	Leptin/BMI Initial		Leptin/WC Initial		L/A Initial		Adiponectin Initial	
	Smoking	Abstinent	Smoking	Abstinent	Smoking	Abstinent	Smoking	Abstinent
Initial								
BMI	-	-	0.893 ^a	0.895 ^c	ns	0.473 ^a	Ns	ns
Weight	0.893 ^b	0.837 ^c	1.00 ^c	0.891 ^c	ns	ns	Ns	ns
WC	0.893 ^b	0.894 ^c	-	-	ns	ns	Ns	ns
WHtR	0.929 ^b	0.944 ^c	0.964 ^c	0.942 ^c	ns	0.546 ^b	ns	ns
BAI	0.964 ^c	0.895 ^c	0.929 ^c	0.734 ^c	ns	ns	ns	ns
HOMA-IR	ns	0.594 ^b	Ns	0.657 ^c	ns	0.583 ^b	ns	ns
	Leptin/BMI Final		Leptin/WC Final		L/A Final		Adiponectin Final	
	Smoking	Abstinent	Smoking	Abstinent	Smoking	Abstinent	Smoking	Abstinent
Final								
BMI	-	-	0.893 ^c	0.928 ^c	0.871 ^b	ns	ns	ns
Weight	0.893 ^b	0.849 ^c	1.00 ^c	0.857 ^c	0.798 ^a	ns	0.786 ^a	ns
WC	0.714 ^a	0.880 ^c	-	-	ns	ns	0.929 ^b	ns
WHtR	ns	0.911 ^c	0.786 ^a	0.922 ^c	ns	ns	0.893 ^b	0.913 ^c
BAI	0.929 ^c	0.842 ^c	0.929 ^c	0.714 ^c	0.908 ^b	0.626 ^b	ns	ns
HOMA-IR	ns	0,663 ^b	Ns	0.717 ^c	ns	ns	ns	ns

ns- not statistically significant

^a p<0.05. ^b p≤ 0.01. ^c p≤ 0.001

7. Artigo 3 – Associação entre citocinas inflamatórias e componentes da Síndrome Metabólica em tabagistas em tratamento

Association between inflammatory cytokines and components of Metabolic Syndrome in smokers undergoing treatment

Citocinas inflamatórias e síndrome metabólica em tabagistas

Inflammatory cytokines and metabolic syndrome in smokers

Mayla Cardoso Fernandes Toffolo^a, Arthur da Silva Gomes^b, Henriqueta Vieira van Keulen^b, Sheila Cristina Potente Dutra Luquetti^c, Aline Silva de Aguiar^d, Ana Paula Ferreira^e

a) Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG, Brasil. E-mail: maylanut@yahoo.com.br

b) Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição, Escola de Nutrição, Universidade Federal de Ouro Preto - Ouro Preto, MG, Brasil.

c) Professor do Departamento de Nutrição, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG, Brasil.

d) Professor do Departamento de Nutrição, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG. Pós-graduação em Saúde e Nutrição, Escola de Nutrição, Universidade Federal de Ouro Preto - Ouro Preto, MG, Brasil.

e) Professor Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG, Brasil

Correspondente: Aline Silva de Aguiar

Endereço: Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) / Instituto de Ciências Biológicas - Departamento de Nutrição.

Cidade Universitária - São Pedro - Juiz de Fora, MG, Brasil / CEP: 36036-900

Tel: + 55 (32) 2102-3234

E-mail: aline.aguiar@ufjf.edu.br

RESUMO

Objetivo: avaliar a relação de componentes da síndrome metabólica (SM) com citocinas pró-inflamatórias em indivíduos tabagistas em tratamento para cessação tabágica. **Métodos:** Foram avaliados aspectos clínicos (medida da massa corporal, estatura, circunferência da cintura (CC) e pressão arterial) e bioquímicos (HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum, leptina, interleucinas (IL)- IL-1 β , IL-6, IL-8, IL10, IL-12 e TNF- α) de uma subamostra de tabagistas em tratamento do Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Intervenção em Tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CIPIT – HU/UFJF). **Resultados:** Participaram do estudo 16 tabagistas. Um total de 43,8% dos tabagistas iniciou o tratamento com SM. Todas as IL e TNF- α mantiveram os mesmos níveis séricos durante todo o tratamento (início e após 4 meses). Os níveis séricos de leptina foram maiores para aqueles que tinham a SM no início do tratamento (Mediana:19,06 ng/mL X 5,45 ng/mL; Z=-2,17, p=0,03). A presença de SM foi associada ao TNF- α (R=0,958,p=0,001), IL-1 β (R=0,958,p=0,012), IL-6 (R=0,958, p=0,002) e leptina (R=0,958, p=0,001). Níveis elevados da PAS associaram-se ao TNF α (R=0,923, p=0,016) e IL-1 β (R=0,923, p=0,031). A hipertrigliceridemia apresentou associação com TNF- α (R=0,912, p=0,013), IL-1 β (R=0,912, p=0,026), IL-10 (R=0,912, p=0,024), IL-12 (R=0,912, p=0,038). A CC foi associada com a leptina (p=0,003R=0,911; R²=0,831). Após 4 meses de tratamento, as citocinas IL-6, IL-8 e TNF- α apresentaram associação com HDL (R=0,922), com significância de p=0,002, p=0,029 e p=0,045. A CC apresentou associação com a leptina (p=0,017; R=0,796). **Conclusão:** Grande parte das alterações nos parâmetros antropométricos que compõe a SM e a ocorrência da mesma podem ser atribuídas às IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α e leptina. A leptina apresenta-se com um marcador de risco para a SM em tabagistas no início do tratamento para a cessação tabágica.

Palavras chaves: abstinência, leptina, circunferência da cintura, adiposidade corporal

ABSTRACT

Aim: to evaluate the relationship of components of the metabolic syndrome (MS) with proinflammatory cytokines in smokers under treatment for smoking cessation. **Methods:** Clinical aspects were evaluated (body mass, height, waist circumference, and blood pressure) and biochemical parameters (HDL-cholesterol, triglycerides, fasting glycemia, leptin, interleukins (IL)- IL-1 β , IL-6, IL-8, IL10, IL-12 and TNF- α) from a sub-sample of smokers undergoing treatment at the Interdisciplinary Center for Research and Intervention in Smoking at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (CIPIT-HU / UFJF). **Results:** 16 smokers participated in the study. A total of 43.8% of smokers started treatment with MS. All IL and TNF- α maintained the same serum levels throughout the treatment (beginning and after 4 months). Serum leptin levels were higher for those with MS at the start of treatment (Median: 19.06 ng / mL X 5.45 ng / mL, Z = -2.17, p = 0.03). The presence of SM was associated with TNF- α (R = 0.958, p = 0.001), IL-1 β (R = 0.958, p = 0.012), IL- 0.958, p = 0.001). Elevated SBP levels were associated with TNF α (R = 0.923, p = 0.016) and IL-1 β (R = 0.923, p = 0.031). Hypertriglyceridemia was associated with TNF- α (R = 0.912, p = 0.013), IL-1 β (R = 0.912, p = 0.026), IL-10 (R = 0.912, p = 0.024) 0.912, p = 0.038). CD was associated with leptin (p = 0.003R = 0.911, R² = 0.831). After 4 months of treatment, certain cytokines were associated with HDL and CC levels. IL-6, IL-8 and TNF α were associated with HDL (R = 0.922), with significance of p = 0.002, p = 0.029 and p = 0.045, respectively. On the other hand, CC was associated with leptin (p = 0.017, R = 0.796). **Conclusion:** Most of the changes in the anthropometric parameters that make up SM and its occurrence can be attributed to IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 and TNF- α and leptin. Leptin is a risk marker for MS in smokers at the start of treatment for smoking cessation.

Keywords: abstinence, leptin, waist circumference, body adiposity

Introdução

O ato de fumar é um fator de risco significativo e modificável para muitas das doenças crônicas comuns, como as doenças cardiovasculares (DCV), sendo considerado um potencial fator de risco para síndrome metabólica (SM)¹, presente em cerca de 25% dos adultos no mundo². A SM caracteriza-se pela associação de fatores como a dislipidemia aterogênica, com elevação dos triglicerídeos (TG) e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL), pressão sanguínea elevada ou hipertensão, elevação da glicemia ou diabetes, e obesidade abdominal, caracterizada pela elevação da circunferência da cintura (CC)².

O tabagismo tem desempenhado um papel causal no surgimento de componentes da SM. Embora a base de evidências seja muito maior e mais forte para o tabagismo, mesmo as formas sem fumaça foram associadas ao aumento da prevalência da SM, bem como a exposição à fumaça ambiental³.

A fumaça desprendida do cigarro aumenta a produção de numerosas citocinas pró-inflamatórias tais como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e diminui os níveis de citocinas anti-inflamatórias tal como IL-10⁴. Quanto maior a presença de tecido adiposo no indivíduo, maior a associação entre os níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias e SM⁵.

O risco elevado da SM entre fumantes tende a persistir por anos após parar de fumar. Este risco é reduzido em comparação com o risco durante os anos de tabagismo, entretanto ainda é maior do que entre aqueles que nunca fumaram⁶.

Devido à importância da SM e evidências da associação da mesma com citocinas inflamatórias, torna-se relevante avaliar a relação de componentes da SM com citocinas inflamatórias em indivíduos tabagistas em tratamento para a cessação tabágica, avaliando se o tratamento e alteração do status tabágico modula estas citocinas e os componentes da SM.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo de delineamento longitudinal com amostra de tabagistas que iniciaram o tratamento para abstinência no Centro de Investigação e Intervenção em Tabagismo do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CIPIT-HU/UFJF) entre 2011 e 2014.

Foram incluídos no estudo os tabagistas maiores de 18 anos, que aceitaram participar através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos os menores de 18 anos, mulheres grávidas, portadores de doença renal, síndrome de

imunodeficiência adquirida, doença hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica. Todos os indivíduos usavam terapia de reposição de nicotina para auxiliar no tratamento. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (CAAE: 0067.0.180.420-11 / nº 081/2011).

As amostras de sangue foram coletadas após 8 horas de jejum e centrifugadas dentro de 30 a 45 minutos de coleta e armazenadas a -80°C até a análise. Testes de laboratório foram solicitados no início e após 4 meses de tratamento pelo médico do CIPIT-HU / UFJF e realizados no Laboratório de Análise Clínica da HU / UFJF. Os voluntários foram submetidos a avaliação nutricional e clínica (medida da massa corporal, estatura, CC e pressão arterial) e análise bioquímica sanguínea (HDL, TG, glicemia de jejum, leptina, interleucinas (IL) IL-8, IL-6, IL10 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)).

O perfil inflamatório foi avaliado por meio das dosagens de citocinas. As IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF- α foram avaliadas pela técnica CBA. Todos os reagentes utilizados foram provenientes do kit (“Human Inflammatory Cytokines Kit”) adquirido da Becton Dickinson (San Jose, CA, USA). A aquisição e a análise dos padrões e das amostras foram feitas no citômetro de fluxo FACS Calibur usando o software CBA Isotype Analysis (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA). Os níveis séricos de leptina foram determinados por ELISA (Ensaio de ImmunoSorbente com Enzima). Os kits para medição foram produzidos pela Millipore®, EUA com sensibilidade de 0.78-100 ng/mL.

Para a definição dos pontos de corte referentes aos componentes da SM, foram utilizados os critérios da International Diabetes Federation (IDF)². A IDF estabelece como critério para a SM a medida de circunferência da cintura igual ou superior 90 cm em homens e 80 cm em mulheres combinado com dois outros fatores, sendo eles: HDL-colesterol $< 40\text{mg/dL}$ para homens e $< 50\text{mg/dL}$ para mulheres; triglicerídeos $\geq 150\text{ mg/dL}$; glicemia de jejum $\geq 100\text{ mg/dL}$ ou o fato de ser diabético; pressão arterial (PA) $\geq 130\text{ mmHg}$ e/ou 85 mmHg ou o fato de ser hipertenso.

Para avaliar a normalidade dos dados, utilizou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. O teste dos postos com sinais de *Wilcoxon* foi utilizado para as variáveis iniciais e após 4 meses de tratamento. O teste *U-Mann Whitney* foi usado para comparar os parâmetros da SM e leptina. Foi aplicado o teste de regressão linear múltipla para avaliar a associação das citocinas inflamatórias com a SM e seus componentes. As variáveis independentes inseridas no modelo foram IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e leptina. As variáveis dependentes utilizadas foram a presença ou não de SM, CC, TG, HDL, Pressão Arterial Sistólica (PAS) e ,

Pressão Arterial Diastólica (PAD) , categorizadas em normal e alterada conforme o ponto de corte da IDF.

Os dados foram processados e analisados usando o software SPSS 23.0 e, para efeitos de interpretação, o erro de limite de tipo I foi de até 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Um total de 16 tabagistas participaram deste estudo, sendo que 7 (43,8%) já tinham a SM instalada quando iniciaram o tratamento para a cessação tabágica. Após 4 meses, foi verificado uma redução de 12,5% da prevalência da SM, totalizando 5 (31,3%) tabagistas. Houve predominância do sexo feminino na amostra, 13 (81,25%), sendo a faixa de idade entre 30 a 72 anos.

Todas as interleucinas e TNF- α mantiveram os mesmos níveis séricos durante todo o tratamento (início e após 4 meses) ($p > 0,05$). Em contrapartida, a leptina e CC apresentaram valores significativamente maiores após 4 meses de tratamento, (Início_Mediana: 14,34 ng/ml X Após 4 meses_Mediana: 19,32 ng/mL; $Z = -2,22$, $p = 0,001$), e (Início_Mediana: 92 cm X Após 4 meses_Mediana: 93,70 cm; $Z = -2,55$, $p = 0,011$), respectivamente. A massa corporal apresentou redução, (Início_Mediana: 73,4 Kg X Após 4 meses_Mediana: 70,60 Kg; $Z = -2,31$, $p = 0,021$). (Tabela 1)

Os níveis séricos de leptina foram maiores para aqueles que tinham a SM no início do tratamento (Mediana: 19,06 ng/mL X 5,45 ng/mL; $Z = -2,17$, $p = 0,03$). Em relação aos parâmetros da SM, os valores de CC foram maiores entre aqueles que apresentavam a SM no início do tratamento, (Mediana: 100,00 cm X 73,00 cm; $Z = -2,48$, $p = 0,013$), bem como os TG (Mediana: 146,00 mg/dL X 95,00 mg/dL; $Z = -2,32$, $p = 0,023$). Após 4 meses, os tabagistas que não apresentavam a SM, apresentaram maiores valores de TG (Mediana: 185,00 mg/dL X 106,00 mg/dL; $Z = -2,817$, $p = 0,005$) e glicemia (Mediana : 106 mg/dL X 88,5 mg/dL; $Z = -2,207$, $p = 0,027$) (Tabela 2)

Foram encontradas associações no início do tratamento entre algumas citocinas e a SM e seus parâmetros. A presença de SM foi associada ao TNF- α ($p = 0,001$), IL-1 β ($p = 0,012$), IL-6 ($p = 0,002$) e leptina ($p = 0,001$), ($R = 0,958$; $R^2 = 0,919$). Níveis elevados da PAS associaram-se ao TNF α ($p = 0,016$) e IL-1 β ($p = 0,031$), ($R = 0,923$; $R^2 = 0,852$). A hipertrigliceridemia apresentou associação com TNF- α ($p = 0,013$), IL-1 β ($p = 0,026$), IL-10 ($p = 0,024$), IL-12

($p=0,038$), ($R=0,912$; $R^2=0,831$). A CC foi associada com a leptina ($p=0,003$; $R=0,911$; $R^2=0,831$). (Tabela 3)

Os níveis de HDL foram associadas as citocinas IL-6, IL-8 e TNF α ($R=0,922$; $R^2=0,850$), com significância de $p=0,002$, $p=0,029$ e $p=0,045$, respectivamente. Já a CC, apresentou associação com a leptina ($p=0,017$; $R=0,796$; $R^2=0,633$). (Tabela 3)

Discussão

Níveis elevados das adipocinas pró-inflamatórias promove grande impacto em diversas funções corporais que estão fortemente correlacionadas com doenças cardiovasculares⁷.

A hipótese deste estudo foi que haveria melhora no perfil inflamatório e antropométrico após 4 meses de tratamento para a abstinência tabágica e associação das citocinas inflamatórias com a SM e seus parâmetros. Entretanto, a leptina e CC apresentaram aumento durante o tratamento. As citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1, IL-6 e leptina apresentaram associação com a SM no início do tratamento. Já os parâmetros da SM (PAS, TG e CC) associaram-se a algumas citocinas (IL-1, IL-10, IL-12, TNF- α e leptina) no início do tratamento e o (HDL e CC) com citocinas como a TNF- α , IL-6, IL-8 e leptina ao fim de 4 meses .

O aumento da leptina durante o tratamento para abstinência tabágica tem sido observado em outros estudos, com aumento entre o 3º e 12º mes após a cessação⁸ e após 3 meses de cessação tabágica⁹. A hiperleptinemia pode ser justificada pela redução da sensibilidade hipotalâmica ao hormônio¹⁰ e indução de corticoide das adrenais pela nicotina, levando ao sistema de auto-regulação mais complexo¹¹. Algumas citocinas como TNF- α , IL-1 e IL-6 aumentam a expressão de RNAm para síntese de leptina¹². Além disso, o aumento da gordura corporal também explicaria o aumento da leptina, uma vez que o aumento CC está intimamente relacionado com a distribuição do tecido adiposo visceral, influenciada pelo cortisol sérico¹³. Entretanto, resultados de nosso estudo anterior mostraram associação inversa entre a concentração de leptina e os níveis de cortisol sérico, indicando que maiores concentrações de leptina estão associadas a níveis mais baixos de cortisol¹⁴.

Os níveis elevados de leptina podem aumentar a expressão de fatores pró-inflamatórios e pró-angiogênicos¹⁵, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como

IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α ¹⁶. Portanto, a manutenção dos níveis de citocinas inflamatórias, já apresentado anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa¹⁷, seria explicada pelo aumento de peso e gordura corporal, em destaque a abdominal, fonte importante de mediadores pró-inflamatórios que perpetuam a base inflamatória sistêmica da síndrome¹⁸.

O papel da leptina como biomarcador da síndrome metabólica tem sido pesquisado em diferentes populações, sendo considerado um biomarcador de triagem da SM. Um estudo conduzido com homens não diabéticos demonstrou que níveis elevados da leptina estavam associados a SM. A leptina estava fortemente correlacionada com o tamanho da cintura, mas estava apenas fracamente correlacionada com o perfil lipídico, que desapareceu com o ajuste do IMC¹⁹. Resultados semelhantes ao nosso foram encontrados por Lee e colaboradores (2012)²⁰, que descobriram que a leptina estava elevada em mulheres pós-menopáusicas com síndrome metabólica. Eles encontraram uma correlação positiva com leptina e obesidade abdominal e com o número de componentes da síndrome metabólica presentes. A elevação da leptina nos tabagistas com SM que iniciaram o tratamento, sugere a utilização da mesma como um biomarcador de SM nesta população.

Os níveis elevados de IL-6 e TNF- α estão envolvidos na resistência à insulina, obesidade abdominal e suas subsequentes desordens. Neste estudo, foi encontrada forte associação da IL-6 com a ocorrência da SM no início do tratamento e com níveis de HDL após 4 meses de tratamento. A IL-6 está fortemente associada à CC e consequente obesidade central, indicando assim maiores chances de desenvolver SM²¹. Em estudo com indivíduos saudáveis a IL-6 se correlacionou com todos os componentes da SM (glicemia, CC, TG e de HDL-colesterol, PAS, PAD). À medida que aumentava o número de componentes da SM, maiores eram os valores da IL-6²².

A IL-6 é um provável mediador de sinalização pró-inflamatória do tecido adiposo que contribui significativamente para o transtorno sistêmico crônico associado a SM. Vários fatores que contribuem para o risco cardiovascular são dependentes da IL-6, em destaque o aumento de PCR, além de aumento de fibrinogênio, número de plaquetas e atividade plaquetária²³.

Rodrigues e colaboradores (2013)²⁴ demonstraram que fumantes iniciam tratamento com parâmetros bioquímicos e antropométricos alterados, o que explicaria a alta prevalência de SM. Em sua amostra investigada, foi encontrado mais de 50% de indivíduos com TG e lipoproteína de baixa densidade (LDL) elevada e mais de 60% dos indivíduos com valores de

HDL abaixo do recomendado. Além disso, o comprometimento da glicemia foi evidenciado em 30,4% dos fumantes, sendo que 30,4% apresentavam aumento da pressão arterial. Yoo-Sun e colaboradores (2014)²⁵ demonstraram que níveis elevados do TNF- α se correlacionaram positivamente com alguns parâmetros antropométricos da SM em adolescentes obesos e não obesos (IMC, CC, TG, pressão arterial).

Acredita-se que o TNF- α possa mediar alterações no perfil lipídico e pressão arterial, uma vez que nosso modelo indicou forte associação com a presença da SM, elevação da PAS, TG e redução do HDL. O TNF- α induz alterações pró-aterogênicas em termos qualitativos e quantitativos. A modificação de lipídeos na circulação pode promover o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas. O aumento sustentado das concentrações plasmáticas de glicose e TG levam à consequências importantes para a homeostase da glicose, alterando a tolerância à glicose e promovendo a hiperinsulinemia e um estado de resistência à insulina. Sobre os efeitos no HDL, além de diminuir as concentrações circulantes, o TNF- α também pode alterar a composição do mesmo²⁶. Além disso, o TNF- α parece mediar o aumento da pressão arterial via angiotensina II²⁷.

A IL-10 é uma potente citocina anti-inflamatória que inibe a síntese de citocinas pró-inflamatórias²⁸. Apesar de apresentar níveis iguais entre os que tiveram ou não SM no início e após 4 meses de tratamento para a abstinência (Início_Mediana: 8,4 pg/mL X 12,2 pg/mL p, =0,165/ 4 meses: Mediana:9,8 pg/mL X 11,9 pg/mL, p=0,713), a IL-10 esteve associada aos níveis de TG no início do tratamento. É provável que a concentração de IL-10 não tenha se modificado devido à manutenção do estado inflamatório dos tabagistas.

Dada a natureza inflamatória das outras citocinas IL-1 β , IL8 e IL-12, também avaliadas neste estudo, acredita-se que elas tenham influencia na ocorrência da SM e alteração dos seus parâmetros uma vez que estiveram associadas a SM, PAS, TG e HDL. Os níveis de IL-1 β está envolvida na resistência à insulina, distúrbio presente na SM²⁹. Níveis elevados de IL-8 foram associados à presença de SM em pacientes com insuficiência cardíaca³⁰. A IL-12 apresentou maiores níveis em pacientes com SM em comparação aos que não apresentavam a SM (5.40 pg/mL com SM vs. 3.24 pg/mL não SM; p < 0.01)³¹.

A maioria dos parâmetros da SM (Início do estudo: HDL, glicemia, PAS e PAD; Após 4 meses de estudo: CC, HDL) não apresentaram valores diferentes entre os que tinham ou não a SM, demonstrando assim o risco de desenvolvimento ou manutenção da SM independente do status tabágico. Em estudo desenvolvido com homens chineses identificou-se o hábito de

fumar como fator de risco para o desenvolvimento de SM após o ajuste para idade, nível de escolaridade, consumo de álcool, insulina plasmática em jejum, HOMA-IR, IMC e alteração do peso corporal. Os autores relataram que a cessação do tabagismo por tempo maior que 13 anos diminuiu o risco de desenvolver a SM³².

Dada a natureza do estudo tivemos uma limitação quanto o tamanho de amostra que pode produzir pouca força para algumas comparações. Entretanto, trata-se de um público que, mesmo em terapêutica supervisionada, apresenta fortes sintomas relacionados à abstinência, o que dificulta a sua adesão e continuidade ao tratamento.

Conclusão

O aumento da adiposidade abdominal durante abstinência tabágica contribuiu para a manutenção do estado inflamatório bem como dos níveis das citocinas inflamatórias. Grande parte das alterações nos parâmetros antropométricos que compõe a SM e a ocorrência da mesma podem ser atribuídas às IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α e leptina. A leptina apresentou-se com um marcador de risco para a SM em tabagistas no início do tratamento.

Referências

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. WHO publications, Geneva, Switzerland. 2011; pp.9.
2. International Diabetes Federation. The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome. Brussels, Belgium: IDF Communications. 2013.
3. Xie B, Palmer PH, Pang Z, Sun P, Duan H, Johnson CA. Environmental tobacco use and indicators of metabolic syndrome in Chinese adults. *Nicotine Tob Res.* 2010; 12:198–206.
4. Arnsen, Y. ; Shoenfeld, Y.; Amital, H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and auto immunity. *J Autoimmun.* 2010; 34(3):258-65.
5. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52: 537-549.
6. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid arteriosclerosis in Japanese individuals. *Atherosclerosis.* 2005 ;181:381–8.

7. Souza JR, Oliveira RT, Blotta MH, Coelho OR. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90: 94-9.
- 8-Gonseth S, Locatelli I, Bize R, Nusslé S, Clair C, Pralong F, Cornuz J. Leptin and smoking cessation: secondary analyses of a randomized controlled trial assessing physical activity as an aid for smoking cessation. *BMC Public Health.*2014; 14:911.
- 9- Pankova A, Kralikova E, Kavalkova P, Stepankova L, Zvolaska K, Haluzik M. No change in serum incretins levels but rise of leptin levels after smoking cessation: a pilot study. *Physiol Res.* 2016; 65(4) :651-659.
- 10-Nicklas BJ, Tomoyasu N, Muir J, Goldberg AP. Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels.*Metabolism.* 1999; 48(6): 804–808.
- 11-Perkins KA, Fonte C. Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels.*Nicotine Tob Res.*2002; 4(4): 459–66.
- 12- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.*2006;50(2):216-229.
- 13-Pasquali R, Vicennati V. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in diferente obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 47-9.
- 14-Gomes A.S., Toffolo M.C.F., Keulen H.V. Castro e Silva FM, Ferreira AP, Luquetti SC, Mendes LL, Volp AC, de Aguiar AS. Influence of the leptin and cortisol levels on craving and smoking cessation. *Psychiatry Res.* 2015; 229(1-2):126-32.
- 15- Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, Parola M, Colombatto S, Novo E, Vizzutti F, Anania FA, Milani S, Rombouts K, Laffi G, Pinzani M, Marra F. Up regulation of Pro inflammatory and Proangiogenic Cytokines by Leptin in Human Hepatic Stellate Cells. *Hepatology.* 2005; 42(6):1339-48.
- 16- Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejos P, Martín-González J, Segura-Egea JJ, Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolismo and the immune system .*Cytokine Growth Factor.* 2017; 35:71-84.

- 17- Van Keulen HV, Gomes AS, Toffolo MC, Oliveira EE, Silva LC, Alves CC, Almeida CS, Dutra SC, Aguiar AS, Ferreira AP. Serum levels of nitric oxide and cytokines in smokers at the beginning and after 4 months of treatment for smoking cessation. *International Journal of Cardiology*. 2017; 230(1):327–331.
- 18-Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Sao Paulo Med. J.* 2001;119(3):122-127.
- 19-Gannage-Yared MH, Khalife S, Semaan M, Fares F, Jambart S, Halaby G. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006;155:167-76.
- 20-Lee SW, Jo HH, Kim MR, You YO, Kim JH. Association between metabolic syndrome and serum leptin levels in postmenopausal women. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2012; 32:73-7
21. Rexrode KM, Pradhan A, Mansos JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol*. 2003;13:1-9.
22. Hung J, McQuillan BM, Chapman CML, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler ThrombVasc Biol*. 2005; 25:1268-73.
- 23-Burstein SA, Peng J, Friese P, Wolf RF, Harrison P, Downs T, Hamilton K, Comp P, Dale L: Cytokine induced alteration of platelet and hemostatic function. *StemCells* 14[Suppl1]: 154–62, 1996
- 24-Rodrigues GRS, Melquíades M, Leite MA, Louro MA, Perches C, Vargas ALA, Luqietti SCPD, Nemer ASA. Hormonal, Metabolic and Nutritional Alterations in Smokers: Emergency dor Smoking Abstinence. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria (UFRJ. Impresso)*. 2013;62: 261-267.
25. Yoo-Sun Moon, Do-Hoon Kim, Dong-Keun Song. Serum tumor necrosis factor- α levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism*. 2004; 53:7, 863-867.

- 26- Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *Journal of Lipid Research*. 2007; 48(4):751-62.
- 27- Sriramula S, Haque M, Majid DS, Francis J. Involvement of tumor necrosis factor- α in angiotensin II mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2008; 51:1345–1351.
- 28- Pestka S. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol*. 2004; 22:929-979.
- 29- Carneiro J, Casimiro LG, Miranda M, Mendes MA, Caridade T, Monteiro T, Seco H, Lopes, C. Insulino-Resistência e Síndrome Metabólica: perspectiva imunológica Insulin resistance and the metabolic syndrome: an immunological perspective. 2011; 6(2):91-100.
- 30- Shin MJ, Lee KH, Chung JH, Park YK, Choi MK, Oh J, Choi JW, Lee SH, Chung N, Kang SM. Circulating IL-8 levels in heart failure patients with and without metabolic syndrome. 2009; 405(1-2):139-42.
- 31- Surendar J, Mohan V, Rao MM, Babu S, Aravindhan V. Increased levels of both Th1 and Th2 cytokines in subjects with metabolic syndrome (CURES-103). *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 477-482
32. Zhu Y, Zhang M, Hou X, Lu J, Peng L, Gu H, Wang C, Jia W. Cigarette smoking increases risk for incident metabolic syndrome in Chinese men-Shanghai diabetes study. *Biomed Environ Sci*. 2011; 24:475-82

Tabela 1- Dados descritivos e comparativos dos parâmetros antropométricos e citocinas no início e após 4 meses de intervenção para a cessação do tabagismo

Variáveis	Início do tratamento		Após 4 meses de tratamento		p
	Mediana	Mínimo-Máximo	Mediana	Mínimo-Máximo	
*IL-1 (pg/mL)	10,60	5,20-64,20	7,80	3,10-41,00	0,649
*IL-6 (pg/mL)	4,80	2,60-19,40	5,40	1,9-15,60	0,683
*IL-8 (pg/mL)	4,60	3,60-12,60	5,80	1,50-13,00	0,629
*IL-10 (pg/mL)	9,20	4,50-34,80	10,00	3,90-42,60	0,959
*IL-12 (pg/mL)	27,00	7,30-184,40	42,60	11,00-213,80	0,179
**TNF- α (pg/mL)	4,50	2,80-12,20	6,10	2,50-19,20	0,149
Leptina (ng/mL)	14,34	0,57-29,25	19,32	0,33-28,63	0,001 [§]
Massa Corporal (Kg)	73,4	41,60-95,90	70,60	41,60-96,75	0,021 [§]
***CC (cm)	92	63,30-106,00	93,7	65,50-111,00	0,011 [§]

*IL-interleucina, ** TNF- α - fator de necrose tumoral alfa, *** CC- circunferência da cintura
[§]p<0,005

Tabela 2-Comparação da mediana dos componentes da síndrome metabólica em pacientes em tratamento para tabagismo CIPIT/HU/UFJF, 2011-2014.

Variáveis	Início do tratamento					Após 4 meses de tratamento				
	Sem SM		Com SM			Sem SM		Com SM		
	N	Mediana Mínimo_Máximo	N	Mediana Mínimo_Máximo	p	N	Mediana Mínimo_Máximo	N	Mediana Mínimo_Máximo	p
CC (cm)	9	73,00 (63,3-105,00)	7	100,00 (86,1-106,00)	0,013	5	100,50 (87,50-106,00)	10	79,00 (65,50-111,00)	0,050
HDL-c (mg/dL)	6	50,50 (38,00-63,00)	5	42,00 (27,00-46,00)	0,169	4	38,50 (28,00-46,00)	8	46,00 (36,00-53,00)	0,126
TG (mg/dL)	9	95,00 (83,00-104,00)	7	146,00 (103,00-286,00)	0,023	5	185,00 (146,00-222,00)	10	106,00 (84,00-173,00)	0,005
Glicemia (mg/dL)	9	94,00 (83,00-104,00)	7	101,00 (83,00-135,00)	0,221	5	106,00 (86,00-123,00)	19	88,50 (76,00-100,00)	0,027
PAS** (mmHg)	9	86,00 (70,00-120,00)	7	80,00 (75,00-90,00)	0,183					
PAD** (mmHg)	9	136,00 (110,00-170,00)	7	120,00 (110,00-140,00)	0,257					

*Teste *Mann-Whitney* ** valores avaliados apenas no início do tratamento. Circunferência da cintura (CC), HDL-colesterol (HDL-c), Triglicerídeos (TG), Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD).

Tabela 3-Associação de citocinas inflamatórias com a presença de síndrome metabólica em tabagistas no início do tratamento, Juiz de Fora-MG, 2011-2014.

Citocinas	Início do tratamento									Após 4 meses de tratamento								
	SM			PAS			TG			CC			HDL			CC		
	R	R ²	p	R	R ²	p	R	R ²	p	R	R ²	p	R	R ²	p	R	R ²	p
TNF α (pg/mL)	0,958	0,919	0,001	0,923	0,852	0,016	0,912	0,831	0,013				0,922	0,850	0,045			
IL-1 β (pg/mL)	0,958	0,919	0,012	0,923	0,852	0,031	0,912	0,831	0,026									
IL-6 (pg/mL)	0,958	0,919	0,002										0,922	0,850	0,020			
IL-8 (pg/mL)													0,922	0,850	0,029			
IL-10 (pg/mL)							0,912	0,831	0,024									
IL-12 (pg/mL)							0,912	0,831	0,038									
Leptina (ng/mL)	0,958	0,919	0,001							0,911	0,831	0,003				0,796	0,633	0,017

Considerações Finais

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tabagistas que iniciaram o acompanhamento no CIPIT – HU/UFJF eram em sua maioria mulheres adultas, raça branca, baixo grau de escolaridade, média renda familiar mensal e com excesso de peso (sobrepeso/obesidade), com predomínio de adiposidade abdominal. A maioria tinha histórico prolongado de tabagismo, com início na adolescência e ainda apresentavam elevado consumo de cigarro (> 20 cigarros/dias) e alto grau de dependência e fissura. O fato deste grupo ter elevado grau de dependência, pode ter influenciado diretamente na adesão ao tratamento e manutenção da abstinência, o que justifica o número de abandonos ao longo do acompanhamento.

O resultado deste estudo alerta para uma maior necessidade de cuidado e atenção quanto ao desenvolvimento de fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com história tabágica, independente do padrão de uso do tabaco (abstinentes e não abstinentes). Tendo em vista que o período inicial de abstinência é o mais crítico, entendemos que a leptina pode estar envolvida no aumento do perfil inflamatório desses pacientes, influenciar na liberação de outras citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF- α e no processo da abstinência, podendo também aumentar a fissura e estimular a retomada do consumo de tabaco. Ressalta-se que além da leptina, o aumento dos parâmetros antropométricos nos abstinentes pode ter influenciado na manutenção dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, mantendo assim o processo inflamatório, nestes pacientes.

Apesar de a TRN ser administrada a todos os pacientes em tratamento, o que ajuda na manutenção da abstinência, o acompanhamento por 4 meses ainda é insuficiente para evidenciar os benefícios da cessação tabágica nos parâmetros antropométricos, bioquímicos e perfil inflamatório, sendo ainda elevado o risco de desenvolvimento da síndrome metabólica ou manutenção da mesma. Portanto, sugere-se que as pesquisas que abordem esse assunto sejam realizadas com um público maior e por mais tempo, para se estabelecer melhor entendimento dos mecanismos envolvidos com uso contínuo do cigarro e sua abstenção, afim de se propor novas abordagens terapêuticas para o tratamento da abstinência.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABIZAID, A. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. **The Journal of Clinical Investigation**, v.116, n.12, p.3229–3239, 2006.
- AGUIAR-NEMER, A.S. et al. Craving and Food Choices in Patients Under Treatment for Smoking Cessation. **International Journal of Food Science, Nutrition and Dietetics**, v. II, p. 1-6, 2013.
- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). **Primeiras diretrizes clínicas na saúde suplementar** – versão preliminar. Rio de Janeiro: ANS, 2009. 273 p.
- AGGARWAL, B. B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. **Nat Rev Immunol**, v.3, n.9, p.745–756, 2003.
- AL'ABSI, M.; LEMIEUX, A.; NAKAJIMA, M. Peptide YY ghrelin predict craving and risk for relapse in abstinent smokers. **Psychoneuroendocrinology**, v.49, p.253–259, 2014.
- ALBANES, D. et al. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. **Am J Public Health**, v.77, n.4, p.439-44, 1987.
- AL-DAGHRI, N. M. et al. Altered levels of adipocytokines in type 2 diabetic cigarette smokers. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 83, n. 2, p.37–39, 2009.
- ALEFFI S, et. al. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. **Hepatology**, v.42, p. 6, p.1339–1348, 2005.
- ALLAN, S. M.; ROTHWELL, N. J. Cytokines and acute neurodegeneration. **Nature Neurosci.**, v.2, n.10, p. 734-744, 2001.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico das Desordens Mentais :DSM-V**. Porto Alegre: Artmed, 2014. 948 p.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diretrizes para o tratamento de transtornos Psiquiátricos compêndio 2006**. Porto Alegre: Artmed, 2008. 1088p.
- AGGARWAL, B. B.; GUPTA, S. C., KIM, J. H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. **Blood**, v.119, n.3,p.651-665, 2012.

AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS). Cigarette smoking and health. **Am Rev Respiratory Dis**, v.132, n.5, p.1133-136,1985.

ANDERSSON, K.; ARNER, P. Systemic nicotine stimulates human adipose tissue lipolysis through local cholinergic and catecholaminergic receptors. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.25, n.8, p.1225–32, 2001.

ARAUJO, D. M. et al – Characterization of N (3H) methylcarbamylcholine binding sites and effect of N-methylcarbomylcholine on acetylcholine release in rat brain. *J Neuchem*, v.51, p.292, 1988; *apud* ROSEMBERG, J. **Nicotina: Droga Universal**. São Paulo: SES/CVE, 2003. 174 p.

ARAUJO, A. J. et al. Diretrizes para Cessação do Tabagismo. **J. Bras. Pneumol**, v.30, (Supl 2), p.S1-S76, 2004.

ARNSON, Y. ; SHOENFELD, Y.; AMITAL, H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. **J Autoimmun**, v.34, n.3, p.J258-65, 2010.

AUBIN, H. J. et al. Factors associated with higher body mass index, weight concern, and weight gain in a multinational cohort study of smokers intending to quit. **Int J Environ Res Public Health**.v.6, n. 3, p.943–957,2009.

AUBIN H-J, et al. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. **BMJ**, v.345, p.e4439, 2012.

AYOUB, B. M. et al. Enhanced Chromatographic Determination of Nicotine in Human Plasma: Applied to Human Volunteers. **International Journal of Biomedical Science : IJBS**, v.11, n.4, p.185-189, 2015.

AZEVEDO, E. M. Prognostic value of interleukin-6 in the outcome of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v.16, n.4, p. 162-167, 2006.

BACHA, F. et al. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. **Diabetes Care**,v.27, n.2, p.547-552, 2004

BAI, X. J. et al. Nicotine may affect the secretion of adipokines, leptin, resistin, and visfatin through activation of katp channel. **Nutrition**, v.32, n.6, p.645-648, 2016.

BARBIERI S.S. Cytokines present in smokers' serum interact with smoke components to enhance endothelial dysfunction. **Cardiovascular Research**, v.90, n. 3, pp. 475–483, 2011.

BARROS, A. J. D. et al., Tabagismo no Brasil: desigualdades regionais e prevalência segundo características ocupacionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.9, p.3707-3716, 2011.

BAKHURU, A.; ERLINGER, T.P. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **PLoS Medicine**, v. 2, n.6, p. e160, 2005.

BALFOUR, D. J; FAGERSTROM, K. O. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. **Pharmacol Therap**, v.72, n.1, p.51,1996.

BAMIA, C. et al. Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample. **Int J Obes Relat Metab Disord**; v.28, n.8, p.1091– 6, 2004.

BENOWITZ, N. L. et al – Cotinine dispositions and effects. **Clin Pharmacol Therap**, v.139, p.309, 1983.

BENOWITZ, N. L. Clinical pharmacology of inhaled drugs of abuse: implications in understanding nicotine dependence. **NIDA Res Monogr**, v.99, p.12–29, 1990.

BENOWITZ, N. L.; JACOB, P. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. **Clin Pharmacol Ther**, v.56, n.5, p.483–493, 1994.

BENOWITZ, N. L. et al. Nicotine metabolic profile in man: comparison of cigarette smoking and transdermal nicotine. **J Pharmacol Exp Ther**,v.268, n.1, p.296–303,1994.

BENOWITZ, N. L – Pharmacology of nicotine addiction and therapeutics. **Ann Rev Pharmacol. Toxicol**, v.36, p.597,1996a.

BENOWITZ, N. L. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. **Epidemiol. Rev.**, Baltimore, v.18, n.2, p.188-204, 1996b.

BENOWITZ, N. L.; JACOB, P. Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on nicotine and cotinine metabolism. **Clin Pharmacol Ther**, v.67, n.6, p.653-659, 2000.

BENOWITZ NL. Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v.57, p.57-71, 2009. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742.

BENOWITZ, N. L.; HUKKANEN, J.; JACOB, P .. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. **Exp Pharmacol**, v.192, p. 29–60, 2009.

BERGMAN, B.C. et al. Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans. **Diabetes**,v.61, n. 12, p.3156–3166, 2012.

BICKEL, M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. **J Periodontol**, v.64, n. , p.456-60, 1993.

BOUROS, D. Smoking acutely increases plasma ghrelin concentrations. **Clin. Chem**, v.52, n.4, p.777–778, 2006.

BOKAREWA, M. I.Smoking is associated with reduced leptin and neuropeptide Y levels and higher pain experience in patients with fibromyalgia. **Mediators Inflamm**, v.2014, p.1-8, 2014.

BOYLE, P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the recommendations of european cancer experts consensus meeting. **Lung Cancer**, v.17, n.1, p.1-60, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição (INAN). **Pesquisa nacional sobre saúde e nutrição (PNSN): estatísticas sobre hábitos de fumo no Brasil**. Brasília: INAN; 1989

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).Diretoria de Pesquisas Coordenação de trabalho e Rendimento. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas**. Rio de Janeiro: IBGE; 2014. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil. : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015.**

- BRUIJNZEEL, A.W. Tobacco Addiction and the Dysregulation of Brain Stress Systems. **Neurosci Biobehav Ver**, v.36, n.5, p.1418-1441, 2012.
- BUSH, T., et al. Prevalence of weight concerns and obesity among smokers calling a quitline. **J Smok Cessat**, v.4, n.5, p.74-78, 2008.
- BUSH, T. M. et al. Impact of baseline weight on smoking cessation and weight gain in quitlines. **Ann Behav Med**, v. 47, n.2, p 208-217,2014.
- BURKE, J. P.; HAZUDA, H. P.; STERN, M. P. Rising trend in obesity in Mexican Americans and non-Hispanic whites: is it due to cigarette smoking cessation? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(12):1689-94.
- BUTTIGIEG, J. et al. Chronic nicotine blunts hypoxic sensitivity in perinatal rat adrenal chromaffin cells via upregulation of KATP channels: role of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and hypoxia-inducible factor-2 α . **J Neurosci**; v.29, p.7137–7147, 2009.
- CABRAL, A. Divergent neuronal circuitries underlying acute orexigenic effects of peripheral or central ghrelin: Critical role of brain accessibility. **J. Neuroendocrinol**, v. 26, n.8, p. 542–554, 2014.
- CABRAL, A.; DE FRANCESCO, P. N.; PERELLO, M. Brain circuits mediating the orexigenic action of peripheral ghrelin: Narrow gates for a vast kingdom. **Front. Endocrinol.**, v.6, n.44, 2015.
- CALHEIROS, J. M. Fumo ambiental e saúde. **Rev Port Clin Geral**, v.22, p.245-53, 2006.
- CAMPBELL, S. C.; MOFFATT, R. J.; STAMFORD, B. A. Smoking and smoking cessation—the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. **Atherosclerosis**, v.201, n.2, p.225-35, 2008.
- CAPONNETTO, P. et al. The emerging phenomenon of electronic cigarettes. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v.6, n.1, p.63-74, 2012.
- CARO, J. F. et al. Leptin: the tale of an obesity gene. **Diabetes**, v.45, n.11, p.1455– 1462, 1996.
- CARSWELL, E. A. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor. **Proc Natl Acad Sci**, v.72, n.9, p.3666-3669, 1975.

- CASSONI, P. et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in humans breast carcinomas and cell lines. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.86, n.4, p.1738-1745, 2001.
- CAVALCANTE, T. M. O controle do tabagismo no Brasil: avanços e desafios. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.32, n.5, p. 283-300, 2005.
- CHAJEK-SHAUL, T. et al. Smoking depresses adipose lipoprotein lipase response to oral glucose. **Eur J Clin Invest**, v.20, p. 299–304, 1990.
- CHATKIN, J. M. et al. Exhaled CO: is 10ppm a reliable threshold value to confirm current smoking? **Am J Respir Crit Care Med**, v.165, p.195s, 2002.
- CHATKIN R, CHATKIN J M. Smoking and changes in body weight: can physiopathology and genetics explain this association? **J Bras Pneumol**, v.33, n.6, p.712-719, 2007.
- CHEN, H. et al. Effect of short-term cigarette smoke exposure on body weight, appetite and brain neuropeptide Y in mice. **Neuropsychopharmacol**, v.30, n.4, p. 713–719, 2005.
- CHIOLERO, A. et al. Association of cigarettes daily smoked with obesity in a general European adult population. **Obes Res**, v.15, n.5, p.1311–1318, 2007.
- CHIOLERO. A. et al. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. **Am J Clin Nutr**, v. 87, p.801–809, 2008.
- CHOU, H. H. et al. Leptin-to-adiponectin ratio is related to low grade inflammation and insulin resistance independent of obesity in non-diabetic Taiwanese: a cross-sectional cohort study. **Acta Cardiol Sin**, v.30, n.3, p.204-214, 2014.
- CHURG, A. et al. Tumor necrosis factoralpha is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. **Am J Respir Crit Care Med**, v.166, n.6, p.849–854, 2002.
- CLAIR, C. et al. Dose-dependent positive association between cigarette smoking, abdominal obesity and body fat: cross-sectional data from a population-based survey. **BMC Publ. Health**, v.11, n.23, 2011.

- CINCIPIRINE, P.M. et al . Tobacco addiction: Implication for treatment and cancer prevention. **J Natl Cancer Inst**, v.89, n.24, p-1852-67,1997.
- COOPER, T.V. et al. Dundon M, Hoffman BM, Stoever CJ. General and smoking cessation related weight concerns in veterans. **Addict Behav**, v.31, n.4, p.722–725, 2006.
- CUMMINGS, D. E. et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in mealinitiation in humans. **Diabetes**, v.50, n.8, p.1714–1719, 2001.
- CUMMINGS, D. E. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. **Physiol. Behav**, v.89, n. 1, p.71–84, 2006.
- CURFS, J. H.; MEIS, J. F; HOOBKAMP-KORSTANJE, J. A. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. **Clin Microbiol Rev**, v.10, n.4, p.742-780, 1997.
- DALE, L.C. Weight change after smoking cessation using variable doses of transdermal nicotine replacement. **J Gen Intern Med**, v.13, n.1, p.9-15, 1998.
- DANAEI, G. et.al. Comparative Risk-Assessment Collaborating Group. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioral and environmental risk factors. **Lancet**, v.366, n.19, p.1784-1793, 2005.
- DANI, J.A.; HEINEMANN, S. Molecular and Cellular Aspects of Nicotine Abuse. **Neuron**, v.16, n.5, p.905-8, 1996.
- DANI, J.A.; De BIASI, M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. **Pharmacol. Biochem. Behav**, v.70, n.4, p.439–446, 2001.
- DICLEMENTE, C. C.; PROCHASKA, J.O. Self-change and therapy change of smoking behavior: a comparison of processes of change in cessation and maintenance. **Addict Behav**, v.7, n.2, p.133-142, 1982.
- DIEHL, A. Dependência química. Prevenção, tratamento e políticas públicas. Rio de Janeiro: Artmed, 2011.
- DOLL, R. et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. **Br Med J**; v.8, n.11, p.930, 2004.
- DOHERTY, K. et al. Nicotine gum dose and weight gain after smoking cessation. **J Consult Clin Psychol**, v.64, n.4, p.799-807, 1996.

- EFSTATHIOU, S. P. et al. Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population. **Atherosclerosis**, v.205, n.2, p.632-636, 2009.
- EGA, J. K. , EGA, L. K. Comparative study of lipid profile in young smokers and non smokers . **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n.2, p.513-525, 2016
- ERTA, M.; QUINTANA, A.; HIDALGO, J. Interleukin-6, a Major Cytokine in the Central Nervous System. **International Journal of Biological Sciences**, v.8, n.9, p.1254-1266, 2012.
- ELIASSON, B. et al. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits **Arterioscler Thromb**, v.14, n. 12, p. 1946–1950, 1994.
- ELIASSON, B.; TASKINEN, M. R.; SMITH, U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. **Circulation**,v.94, n.5, p878–881, 1996.
- ELIASSON, B., SMITH, U. Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. **Eur J Clin Invest**, v.29, p. 145–152, 1999.
- FAGERBERG, L. M.; HULTEN, J.; HULTHE. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study. **Metabolism**, v.52, n.11, p.1460– 1463, 2003.
- FAN, L.H. et al. Adiponectin may be a biomarker of early atherosclerosis of smokers and decreased by nicotine through KATP channel in adipocytes. **Nutrition**, v.31, n.7-8, p.955–8, 2015.
- FARLEY, A. C. et al. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation.Cochrane Database Syst Ver; v.1, 2012.
- FASSHAUER, M.; PASCHKE, R.; STUMVOLL, M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. **Biochimie**, v.86, n.11, p.779-784, 2004
- FERREIRA, M. P. Tabagismo. In: LOUZÃ NETO, M. R.; ELKIS, H. **Psiquiatria Básica**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- FEYEREBEND, C.; INGS, R. M. J.; RUSSEL, M. A. N. Nicotine pharmacokinetics and its application to intake, from smoking. **Brit J Clin Phamacol**, v.19, n.239,1985.
- FILOZOF, C.; FERNANDEZ, P. M. C.; FERNANDEZ-CRUZ, A. Smoking cessation and weight gain. **Obes Rev**,v.5,n.2, p.95-103,2004.

FIORE, M.C. et al. -**Treating Tobacco Use and Dependence**. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2000.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAOSTAT), 2014. Disponível em: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC>. Acesso em 3 Jan 2017.

FREEMAN, D. J. et al. The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyl transferase activities in human plasma. **Eur J Clint Invest**, v. 28, p. 584–591, 1998.

FRÜHBECK, G.; JEBB, S. A.; PRENTICE, A. M. Leptin: physiology and pathophysiology. **Clin Physiol**, v.18, n.5, p.399–419, 1998.

FOWLER, J. S. et al. Inhibition of Monoamine Oxidase B in the Brains of Smokers. **Nature**, v.22, n.379, p.733-6, 1996.

FUENTES-PILA, J. M. et al.. La entrevista motivacional: llave del proceso de cambio en la dependencia nicotín-tabáquica. **Trastornos Adictivos**, v.7, n.3, p.153-165, 2005.

GEPNER, A. D. et al. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial . **American Heart Journal**, v.161, n.1, p. 145–151, 2011.

GOMES, A.S. et al. Influence of the leptin and cortisol levels on craving and smoking cessation. **Psychiatry Res**, v.229, n. 1-2, p.126-132, 2015.

GOMES, A.S. et al. Composição nutricional e relato do consumo de um mix de frutas secas e oleaginosas por tabagistas em tratamento para abstinência. **HU Revista**, v.40, n.3 e 4, p.195-201, 2014

GONSETH, S. et al. Leptin and smoking cessation: secondary analyses of a randomized controlled trial assessing physical activity as an aid for smoking cessation .**BMC Public Health**, v.14, p.911, 2014.

GOTTI, C.; ZOLI M.; CLEMENTI, F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. **Trends Pharmacology Science**, v.27, n.9, p.482–491, 2006.

HAGGSTRAM, F. M. et al. Tratamento do tabagismo com bupropiona e reposição nicotínica. **Jornal de Pneumologia**, v.27, n.5, p.255-261, 2001.

HAIBACH, J. P.; HOMISH, G. G.; GIOVINO, G. A. A longitudinal evaluation of fruit and vegetable consumption and cigarette smoking. **Nicotine Tob Res**, v. 15, n. 2, p. 355-63, 2012.

HAJER, G. R.; VAN HAEFTEN, T. W.; VISSEREN, F. L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. **Eur Heart J**, v.29, n.24, p.2959-2971, 2008.

HALL, S. M. et al. Weight gain pre-vention and smoking cessation: Cautionary Findings. **Am J Pub Health**, v. 82, n.6, p. 799-803, 1992.

HALAAS, J. L. et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. **Science**, v.269, p.543–546, 1995.

HALTY, L. S. et al. Análise da utilização do Questionário de Tolerância de Fagerström (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica. **J Pneumology.**, v.28, n.4, p.180 – 186, 2002.

HANNA, S. T. Mediation of the effect of nicotine on Kir6.1 channels by superoxide anion production. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 45, n.5, p.447–55, 2005.

HAUN D.R., PITANGA F.J.G., LESSA I. Waist/height ratio compared with other anthropometric indicators of obesity as a predictor of high coronary risk. **J Braz Med Assoc.**; v. 55, p.705-11, 2009.

HEARTHERTON, T. F et al. The Fargerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fargerstrom Tolerance Questionnaire. **British J Addiction.**, v.86, p.1119 – 1127, 1991.

HUKKANEN, J.; JACOB, P.; BENOWITZ, N. L. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. **Pharmacol Rev**, v.57, n.1, p.79–115, 2005.

HEITZER, T.; MEINERTZ, T: Prevention of coronary heart disease: smoking. **Z. Kardiol**, v.94, p 30-42, 2005.

HENNINGFIELD, J. E; KEENAN, R. M., CLARKE, P. B. S. **Pharmacological aspects of drug dependence**. In: Schuster CR, Kuhar MJ, eds. Springer, Toward an Integrated Neurobehavioral Approach. New York: Verlag Berlim Heidelberg, v.8, p.271-314, 1996.

HOPKINS, T. A. Adiponectin actions in the cardiovascular system. **Cardiovasc Res**, v74, n.1, p.11-18,2007.

INTERNATIONAL DIABETES FOUNDATION (2013). The IDF consensus worldwidedefinitionofthemetabolicsyndrome. . Brussels, Belgium: IDF Communications

INOUE, K. et al. Early Effects of Smoking Cessation and Weight Gain on Plasma Adiponectin Levels and Insulin. **Resistance Intern Med**, v.50, n.7,p.707-712, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Prevenção e Vigilância (CONPREV). **Abordagem e Tratamento do Fumante - Consenso 2001**. Rio de Janeiro: 2001 38p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle do Tabagismo e Outros Fatores de Risco do Câncer. 2ª edição. 2003. Disponível em:

<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/3cd1b40047ea8d588830cd9ba9e4feaf/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo-e-outros-fatores-de-risco-de-cancer.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=3cd1b40047ea8d588830cd9ba9e4feaf>> Acesso em 03 jan. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **O Controle do Tabagismo no Brasil: avanços e desafios**, 2004a. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/tabagismo/31maio2004/tabag_br_folheto_04.pdf. > Acesso em 03 jan. 2017

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Deixando de fumar sem mistérios: Manual do Participante**. Rio de Janeiro: MS/ INCA; 2004b.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. **Tabagismo: Um grave problema de Saúde Pública**. 2007 Disponível:<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/t_Tabagismo.pdf> Acesso em 03 de jan. 2017

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana de Saúde. **Pesquisa Especial de Tabagismo - PETab: relatório Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 58 p., 2011a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. **Consumo de Cigarros Per Capita no Brasil**. 2017a. Disponível em:

http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/dados_numeros/consumo_per_capita > Acesso em 03 de jan 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Controle do Tabagismo**. 2017b. Disponível em:

http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa-nacional-controle-tabagismo/programa-nacional > Acesso em 03 de jan. 2017.

IWASHIMA Y et al. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension*, v.45, n.6, p.1094–1100, 2005.

IYENGAR, P.; SCHERER, P.E. Adiponectin/Acrp30, an adipocyte-specific secretory factor: physiological relevance during development. *Pediatr Diabetes*, v.4, p.1, p. 32-37, 2003.

JENSEN, E. X. et al. Impact of chronic cigarette smoking on fuel metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, v.80, n.7, p.2181–2185, 1995.

JEE, S. H. et al. Effect of smoking on the paradoxo fhigh waist-to-hipratio and low body mass index. *ObesRes*, v.10, n.9, p.891–895, 2002.

JOHN, U. et al.. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample. *Int J Obes Relat Metab Disord*, v.29, n. 10, p.1289 –94, 2005.

JOSHI, N. et al. Comparative study of lipid profile on healthy smokers and non smokers *Int J Med Sci Public Health*, v. 2, n. 3, p. 622–626, 2013.

KALRA, S. P.; UENO, N.; KALRA, P. S. Stimulation of appetite by ghrelin is regulated by leptin restraint: peripheral and central sites of action. *J. Nutr*, v.135, p.1331–1335, 2005.

KAPPELLE, P.J. et al. The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: a prospective nested case-control study. *J. Nutr*, v.23, n.8, p.755-759, 2012.

- KALAYCI, D. et al. Níveis plasmáticos de interleucina-10 e óxido nítrico em resposta a duas taxas de fluxo em anestesia com desflurano. **Rev Bra Anesthesiol**, v. 64, n. 4, p. 292-298, 2014.
- KHAN, H. A.; SOBKI, S. H.; KHAN, S. A. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. **Clin Exp Med**, v. 7, n.1, p. 24–29, 2007.
- KIM, J. H. et al. GSTM1 and GSTP1 Polymorphisms as potential factors for modifying the effect of smoking on inflammatory response. **J Korean Med Sci**, v.21, n.6, p.1021-1027, 2006.
- KLESGES, R. C. The prospective relationships between smoking and weight in a young, biracial cohort: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. **J Consult Clin Psychol**, v.66, n.6, p.987-993, 1998.
- KOC, B. et al. Lower leptin levels in young non-obese male smokers than non-smokers. **Ups J Med Sci.**, v. 114, n. 3, p.165–169, 2009.
- KOJIMA, M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, v.402, n.6762, p. 656–660, 1999.
- KOJIMA, M.; KANGAWA, K. Ghrelin: More than endogenous growth hormone secretagogue. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v.1200, p.140–148, 2010.
- KOOB, G.F.; LE MOAL, M. - Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. **Neuropsychopharmacology** , v.24, n.2, p.97-129, 2001.
- KOOPMANN, A. et al. Effects of cigarette smoking on plasma concentration of the appetite-regulating peptide ghrelin. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v.66, n.2–3, p.155–161, 2015.
- KOOPMANN, A, SCHUSTER, R., KIEFER, F .The impact of the appetite-regulating, orexigenic peptide ghrelin on alcohol use disorders: A systematic review of preclinical and clinical data . **Biol Psychol**, 2016.
- KRYFTI, M. Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels. **Tobacco Induced Diseases**, v.13, n.30, 2015.

- KUBOTA, N. et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. **Cell Metab**, v.6, n.1, p.55-68,2007.
- KUNZ, L. et al. Smoking status and anti-inflammatory macrophages in bronchoalveolar lavage and induced sputum in COPD. **Respiratory Research**. v. 22, n.1, p. 12-34, 2011.
- KWOK, S. et al. Body fat distribution in relation to smoking and exogenous hormones in British women. **Clin. Endocrinol**, v. 77, p. 6, p. 828–833, 2012.
- LABRUNA G., et al. High Leptin/Adiponectin Ratio and Serum Triglycerides Are Associated With an “At-Risk” Phenotype in young Severely Obese Patients. **Obesity**, v.19, p. 1492–1496, 2011.
- LEE, H. et al.. Increased leptin and decreased ghrelin level after smoking cessation. **Neuroscience Letters** , v 409, n. 1, pg. 47-51, 2006.
- LI, J.; LI, F.; ZHAO, A. Inflammation and leptina. **Drug Discovery Today: Disease Mechanisms**, v.3, n. 3, p. 387-393, 2006.
- LI, M. D.; BURMEISTER, M. New insights into genetics of addiction. **Nat Rev Genet**, v.10, n.4, p. 225-231, 2009.
- LIN, E. ; CALVANO, S. E.; LOWRY, S. F .Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery**,v.127, n.2, p.117-126, 2000.
- LIPSCHITZ DA. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**. 1999; 21:55-67.
- LÓPEZ A. A., et al. Body Adiposity Index Utilization in a Spanish Mediterranean Population: Comparison with the Body Mass Index. **PLoS ONE**, v.7, p.352-81, 2012
- LV J. , et al. Gender-specific association between tobacco smoking and central obesity among 0.5 million Chinese people: the China Kadoorie Biobank study. **PloS One**, v.10, n.4, 2015.
- LYCETT, D. et al. Associations between weight change over 8 years and baseline body mass index in a cohort of continuing and quitting smokers. **Addiction**, v.106, p.188-196,2011.
- MAEDA, N. et al. PPAR-gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. **Diabetes**,v.50, p.9, p.2094–9, 2001.

MAEDA, K.; NOGUCHI, Y.; FUKUI, T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. **Prev Med**, v.37, n. 4, p.283–290, 2003.

MALBERGIER, A.; OLIVEIRA, J. R. H. **Transtornos relacionados ao uso de substâncias**. In: Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I et al. Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional. 3ª ed. Porto Alegre, 2011. p.211-214.

MALTA, D.C. et al.. Tendência de fumantes na população Brasileira segundo a Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios 2008 e a Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Rev bras epidemiol**, v.18, n.2, p. 45-56, 2015.

MANSVELDER, H. D.; MCGEHEE, D. S. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. **J. Neurobiol**, v.53, n.4, p.606–617, 2002.

MARQUES, A. C. P. R. et al. Consensus on the treatment of nicotine dependence. **Rev Bras Psiquiatr**, v.23, n.4, p.200-214, 2001.

MARTIN, L. J. Metabolic Risk Complications of Obesity Genes Project. Genotype-by-smoking interaction for leptin levels in the Metabolic Risk Complications of Obesity Genes project. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.27, n.3, p.334-340, 2003.

MARTIN, J. G. et al. Interleucina-12 em crianças com sepse e choque Séptico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.24, n.2, p.130-136, 2012.

MATTHEWS D.R., Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v.28, p.412-19, 1985

MCCALL, M. R. et al. Modification of LCAT activity and HDL structure. New links between cigarette smoke and coronary heart disease risk. **Arterioscler Thromb**, v.14, n.2 ,p.248-53,1994.

MILLER, W. R.; BENEFIELD, R. G., TONIGAN, J. S. Enhancing motivation for change in problem drinking: a controlled comparison of two therapist styles. **J Consult Clin Psychol**, v.61, n.3, p.455-461, 1993.

MILLER, W.; ROLLNICK, S. **Entrevista Motivacional** – Preparando as pessoas para a mudança de comportamentos aditivos. Porto Alegre: Artmed; 2001. pp. 30-42.

MORRIS, R. W. et al.. Heavier smoking may lead to a relative increase in waist circumference: evidence for a causal relationship from a Mendelian randomisation meta-analysis. The CARTA consortium. **BMJ**, v.5, n.8, 2015.

MURPHY, W. J.; LONGO, D. L. Growth hormone as na immunomodulating therapeutic agent. **Immunol. Today**, v.21, n. 5, p.211–213, 2000.

NAGAMINE, I. Changes in single unit activity in the lateral hypothalamic area of goats during feeding. **J Anim Sci**,v.81, n.2, p.529-536, 2003.

NAGAYASU, S. et al. Smoking and adipose tissue inflammation suppress leptin expression in Japanese obese males: potential mechanism of resistance to weight loss among Japanese obese smokers. **Tob Induc Dis**, v. 10, n.3, p.2012

NAJAVITS, L. M.; WEISS, R. D. Variations in therapist effectiveness in the treatment of patients with substance use disorders: an empirical review. **Addiction**, v.89, n.6, p.679-688, 1994.

NESTLER, E.J.; HYMAN, S.E.; ROBERT, C.M. **Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience**. New York: Mcgraw-Hill, 2001. 539p

NESTLER, E. J. Is there a common molecular pathway for addiction? **Nat. Neurosci**,v.8, n.11, p.1445–1449, 2005.

NESTLER, E. J.; SELF, D. W. Aspectos neuropsiquiátricos do etanol e de outras dependências químicas. In: Yudofsky SC, Hales RE. Fundamentos de neuropsiquiatria e ciências do comportamento. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p.377-394.

NICKLAS, B. J. Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. **Metabolism**, v.48, n.6, p.804-808, 1999.

NOGUEIRAS, R., DIÉGUEZ C1, LÓPEZ M.Come to Where Insulin Resistance Is, Come to AMPK Country . **Cell Metab**, v. 21,n.5, p.663-665, 2015.

NORATA, G. D. et al. Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery. **Stroke**, v.38, n.10, p.2844-2846, 2007.

NUNES, S. O. B.; CASTRO, M. R. P.; CASTRO, M. S. A. **Tabagismo, comorbidades e danos à saúde**. In: NUNES, S. O. V.; CASTRO, M. R. P., orgs. Tabagismo: Abordagem,

prevenção e tratamento [online]. Londrina: EDUEL, 2011. pp. 17-38. ISBN 978-85-7216-675-1. Available from SciELO Books

OKAMOTO, Y. et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. **Horm Metab Res**, v.32, n.2, p.47–50,2000.

OLIVEIRA, C. M. B. et al. Citocinas e Dor. **Rev. Bras de Anesthesiol.**, v. 61, n. 2, p. 255-265, 2011.

OLIVEIRA, J. H.; MALBERGIER, A. Avaliação da motivação para tratamento em pacientes dependentes de álcool que procuram um serviço especializado. **Rev. Bras. Psiquiatr**, v.25, n.1, p.5-10, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – Décima Revisão- (CID 10)**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1997.

OTSUKA, F. et al. Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. **J Cardiol**, v.53, n.2, p.219–25, 2009.

OUCHI N, WALSH K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. **Clin Chim Acta**,v. 380, n.1-2, p.24–30, 2007.

PANKOVA, A. et al. No change in serum incretins levels but rise of leptin levels after smoking cessation: a pilot study. **Physiol Res**, v.65, n.4, p.651-659, 2016.

PASLAKIS G. et al. Intrauterine exposure to cigarette smoke is associated with increased ghrelin concentrations in adulthood. **Neuroendocrinology**, v.99, n.2, p.123-129, 2014.

PENTON, R. E.; LESTER, R. A. J. Cellular Events in Nicotine Addiction. **Semin Cell Dev Biol**, v.20, n.4, p.418-431, 2009.

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.**, v.128, p.1233-1238, 2005.

PÉREZ-PÉREZ , et al. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system **.Cytokine Growth Factor Ver**, [s.l.], p.1-14 ,2017.

PERKINS, K.A., FONTE, C. Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels. **Nicotine Tob Res**, v.4, n.4, p. 459–66, 2002.

PESTKA, S. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. **Annu Rev Immunol**, v. 22, p. 929-979, 2004.

PETRESCU, F.; VOICAN, S.C.; SILOSI, I. Tumor necrosis factor-alpha serum levels in healthy smokers and nonsmokers. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v.5, pp. 217–222, 2012.

PICCIOTTO, M.R. et al. Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. **Nature**, v.391, p.173–177, 1998.

PIERCE, C.; KUMARESAN, V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? **Neurosc Biobeh Rev**, v.20, n.2, p. 215-238, 2006.

PINTO, M.; RIVIER, A.; BARDACH, A. Estimativa da Carga do Tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos. **Cad. Saúde Pública [online]**, v. 31, n. 6, p. 1286-1297, 2015

PISINGER, C.; JORGENSEN, T. Weight concerns and smoking in a general population: the Inter99 study. **Prev Med**, v.44, p.283– 289, 2007a.

PISINGER, C.; JORGENSEN, T. Waist circumference and weight following smoking cessation in a general population: the Inter99 study. **Prev Med**, v.44, n.4, p.290-295, 2007.

PISINGER, C.; TOFT, U.; JORGENSEN T. Can lifestyle factors explain why body mass index and waist-to-hip ratio increase with increasing tobacco consumption? The Inter99 study. **Publ. Health**, v.123, n.2, p.110–115, 2009.

PLANETA, C. S.; CRUZ, F. C. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. **Rev Psiq Clin**, v.32, n.5, p.251-258, 2005.

POMERLEAU, C. S.; ZUCKER, N. A.; STEWART, A. J. Characterizing concerns about post-cessation weight gain: results from a national survey of women smokers. **Nicotine Tob Res**, v.3:p.51–60, 2001.

PUURUNEN, V. P. Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. **Annals Of Medicine**, v.49, n.5, p.448-454, 2017.

RAERBURN, C. D. Cytokines for surgeons **The American Journal of Surgery**, v. 183 p.268–27, 2002.

RESELAND, J. E. et al. Cigarette smoking may reduce plasma leptin concentration via catecholamines. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**. v. 73, n.1, p.43–49,2005.

REICHERT, J. et al. Diretrizes para cessação do tabagismo. Smoking cessation guidelines. 2008.

ROBINSON, T. E.; BECKER, J. B. Enduring Changes in Brain and Behavior Produced by Chronic Amphetamine Administration: A Review and Evaluation of Animal Models of Amphetamine Psychosis. **Brain Res Rev**, v.396, p.157-98, 1986.

ROBINSON, T. E.; BERRIDGE, K.C. The Neural Basis of Drug Craving: an Incentive-Sensitization Theory of Addiction. **Brain Res Ver**, v.18, n.3, p.247-91, 1993.

RODRIGUES, G. R. S. et al. Hormonal, Metabolic and Nutritional Alterations in Smokers: Emergency dor Smoking Abstinence. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria** (UFRJ. Impresso), v. 62, p. 261-267, 2013.

ROM, O et al.. Identification of possible cigarette smoke constituents responsible for muscle catabolism. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v.33, n. 3/4, 199–208, 2012.

ROM, O. Cigarette smoking and inflammation revisited. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 187, n.1, p.5-10, 2013.

ROM, O. et al.. Relationship between history of smoking, metabolic and inflammatory markers, parameters of body composition and muscle strength. **Adv. Exp. Med. Biol**, v.849, p.49–56, 2015.

ROBINSON, T.E.; BERRIDGE, K.C. Incentive-Sensitization and Addiction. **Addiction**, v.96, n.1, p.103-14, 2001.

RODRIGUES F.M. Nasal and systemic inflammatory profile after short term smoking cessation. **Respir. Med.**, v.108, pp.999-006, 2014.

ROSEMBERG J. **Pandemia do Tabagismo – Enfoques Históricos e Atuais**. São Paulo: Secretaria Estadual de Saúde; 2002.

ROSEMBERG, J. **Nicotina: droga universal**. São Paulo: SES/CVE, 2003. 174 p. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/nicotina.pdf>. Acesso em: 2 Jan 2017.

SANTOS, J. D. P. et al. Instrumentos para avaliação do tabagismo: uma revisão sistemática. **Ciênc. saúde coletiva [online]**, v.16, n.12, p.4707-4720, 2011.

SATO, T. Habituação e Sensibilização Comportamental. **Psicologia USP**, v.6, n.1, p.231-276, 1995.

SAULES, K.K. et al.. Effects of disordered eating and obesity on weight, craving and food intake during and ad libitum smoking and abstinence. **Eating Behaviors**, v.5, p. 353-363, 2004.

SHIELS, M. S. et al. Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. **J Natl Cancer Inst.**, v.106, n.11, 2014.

SILAGY C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. **Cochrane Database Syst Rev**. v.3,2004:CD000146. Review. Update in: **Cochrane Database Syst Rev**. v.1,2004: CD000146.

SIKORSKI, C. et al. Obesity and associated lifestyle in a large sample of multi-morbid German primary care attendees. **PloS One**, v.9, n.7,p.e102587, 2014.

SIRISALI, K. Serum lipid, lipoprotein-cholesterol and apolipoproteins A-I and B of smoking and non-smoking males. **J Med Assoc Thai**, v.75, n.12, p.709-713, 1992.

SKROPANIC, D.; FUFEEA, G.; CAI, B.The Association Between Changes in Insulin Sensitivity and Consumption of Tobacco and Alcohol in Young Adults: **Ordinal Logistic Regression Approach.Cureus**, v.8, n.12, p. e942, 2016.

SPRANGER, J. et al. Adiponectin does not cross the blood-brain barrier but modifies cytokine expression of brain endothelial cells. **Diabetes**, v.55, p.141-147, 2006.

SPRAGUE, A. H.; KHALIL, R. A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. **Biochem Pharmacol**.v.78, n.6, p.539-552, 2009.

- STAMFORD, B. et al. Effects of smoking cessation on weight gain, metabolic rate, caloric consumption and blood lipids. **Am J Clin Nutr**, v.3,n. 4, p. 486–494, 1986.
- STANLEY, S. et al. Hormonal Regulation of Food Intake. **Physiol Rev**, v.85, n.4, p.1131–58, 2005.
- STEAD, L. F et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. **Cochrane Database Syst Rev.**, v.1,2008:CD000146. Update of: *Cochrane Database Syst Rev.*,v.3, 2008: CD000146
- STRATTON, K.; SHETTY, P.; WALLACE, R.; BONDURANT, S. **Clearing the smoke: assessing the science base for tobacco harm reduction.** USA: National Academy of Sciences, 2001. 636p.
- STUBBE, I.; ESKILSSON, J.; NILSSON-EHLE, P. High-density lipoprotein concentrations increase after stopping . **Br Med J (Clin Res Ed)**, v.284, n.6328, p.1511-1513, 1982.
- SUTHERLAND, G. - Smoking: can we really make a difference? **Heart**, v.89, (Suppl II), p.ii25-ii27, 2003.
- TIAN, J. et al. The association between quitting smoking and weight gain: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes. Rev.*, v.16, n.10,p. 883–901, 2015.
- TRINCHIERI, G. Interleukin 12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigenspecific adaptive immunity. **Annu Rev Immunol**,13:251-76, 1995.
- 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.
- TSAI J.S. et al. Smokers show reduced circulating adiponectin levels and adiponectin mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells. **Atherosclerosis.**; v.218, n.1,168-73, 2011.
- TUOVINEN, E. L. et al. Smoking status and abdominal obesity among normal- and overweight/obese adults: Population-based FINRISK study. **Preventive Medicine Reports**, v.4, p.324-330, 2016.
- TURER, A. T.; SCHERER, P. E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. **Diabetologia**, v.55, n.9, p.2319-2326, 2012.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (HHS). **The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General: Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health; 2004.**

VAN KEULEN, H. V. et al. Serum levels of nitric oxide and cytokines in smokers at the beginning and after 4 months of treatment for smoking cessation. **International Journal of Cardiology**, v. 230,n. 1, p.327–331, 2017.

VILLÉGIÉ, A.S. Tranylcypromine enhancement of nicotine self-administration. **Neuropharmacology**, v.52, p.1415–1425, 2007.

VELDHEER, S. Ten-year weight gain in smokers who quit, smokers who continued smoking and never smokers in the United States, NHANES 2003-2012. **Int J Obes**, v. 39, n.12, p.1727-1732, 2015.

VINCENZO, A. et al. Effect of cigarette smoking and of a transdermal nicotine delivery system on glucoregulation in type 2 diabetes mellitus. **Eur J Clin Pharmacol**, v.43, n.3, p.257–263,1992.

VOLKOW ND, WISE RA. How can drug addiction help us understand obesity? **Nature Neurosc**, v.8, n.5, p. 555- 560, 2005.

VOLKOW, N.D. et al.Imaging the Neurochemistry of Nicotine Actions: Studies with Positron Emission Tomography. **Nicotine Tob Res**, v.1, n.2, p.127-32, 1999.

VOLP, A. C. P. et al. Lifestyle and metabolic syndrome: exercise and smoking as modulators of inflammation. *Journal of Health Sciences Institute*. v. 30, n. 1, p. 68-73, 2012.

WANNAMETHEE, S. G. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. **European Heart Journal**,v. 26, n.17, pp. 1765–1773, 2005.

WARD, K. D.; KLESGES, R. C.; VANDER, W. M. W. **Cessation of smoking and body weight**. In: Björntop P, ed. *International textbook of obesity*. Chichester, United Kingdom: Wiley & Sons Ltd, 2001, p.323–36.

WHITLOCK, G. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. **Lancet**, v.373, p.1083-1096, 2009.

WILLETT, W.C. et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. **The New England Journal of Medicine**, v.317, p. 1303–1309,1987.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International statistical classification of diseases and related problems (ICD-10)**. Geneva: WHO, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation**. Geneva, WHO. 1998. Technical Report Series, 894.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity – Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity**. Genebra, 2000. Disponível em:http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf?ua=1 [Acessado em: 20 Fev 2017].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The tobacco industry documents. What they are, what they tell us, and how to search them. A practical manual**. WHO-EM/TF1/005/E/G; 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Policy recommendations for smoking cessation and treatment of tobacco dependence**. Geneva: WHO, 2003

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER package**. Geneva: WHO; 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking**: Geneva:WHO, 2015.

WON, W.Y. et al. Changes of plasma adiponectin levels after smoking cessation. **Psychiatry Investig**, v.11, n.2, p.173-8, 2014.

WREN, A. M. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. **Endocrinology**, v.141, n.11,p . 4325–4328, 2000.

WU, Y. et al. Activation of AMPK α 2 in adipocytes is essential for nicotine-induced insulin resistance in vivo .**Nat. Med**, v.21,n.4, p. 373–382, 2015.

- YANG, M. et al. Comparative Effectiveness of Smoking Cessation Medications to Attenuate Weight Gain Following Cessation. **Substance Use & Misuse**, v.51, n.5, 2016
- YUAN, A. The role of interleukin-8 in cancer cells and microenvironment interaction. **Frontiers Biosci**, v.10, p. 853–865, 2005.
- YUN, J. E., et al.. Smoking is associated with abdominal obesity, not overall obesity, in men with type 2 diabetes. **J. Prev. Med. Publ. Health**, v.45, n.5, p. 316–322, 2012.
- YOSHIDA, T.; TUDER, R. M. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. **Physiol Rev**, v.87, n.3, p. 1047–1082, 2007.
- ZHAO, Y. et al. Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. **Biochem. Biophys. Res. Commun**, v.300, n. 2, p.247–252, 2003.
- ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v.372, n. 6505, p.425–432, 1994.
- ZARKESH-ESFAHANI, H. et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. **J. Immunol**, v.167, n.8, p.4593-9, 2001.
- ZARRINDAST, M. R.; MOHAJERI, S. Influence of ATP-dependent K_p channels on nicotine-induced inhibition of withdrawal in morphine-dependent mice. **Eur J Pharmacol**, v.552, n. 1-3, p.90–98, 2006.

APÊNDICE I

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR: AMBULATÓRIO DE PREVENÇÃO, TRATAMENTO E
CONTROLE DO TABAGISMO DO HU/UFJF

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: ALINE SILVA DE AGUIAR NEMER

ENDEREÇO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS,
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO. BAIRRO MARTELOS. CEP: 36036-330 – JUIZ DE FORA – MG

FONE: (32) 2102-3234

E-MAIL: aline.nemer@ufjf.edu.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como voluntário a participar da pesquisa **“Acompanhamento clínico, nutricional e bioquímico de fumantes abstinentes e não abstinentes em tratamento”**. Neste estudo pretendemos avaliar o estado nutricional e bioquímico de tabagistas em tratamento no Ambulatório de Prevenção, Tratamento e Controle do Tabagismo (HU/UFJF) e promover orientação nutricional através de acompanhamento individual e coletivo.

O motivo que nos leva a realizar este estudo se justifica por ser o tabagismo uma enfermidade que acomete toda a sociedade indiscriminadamente. É considerado, portanto, uma questão de saúde pública por se tratar de uma doença crônica que requer acompanhamento para o seu controle. Desta forma, há necessidade de entender os fatores envolvidos no estabelecimento da abstinência, inclusive a alteração do estado nutricional, do perfil bioquímico e de aspectos comportamentais e sociais durante a manutenção da abstinência tabágica. Conhecer o perfil desse público e sua relação com o tabaco é fundamental para planejar políticas públicas e ações mais eficazes para a assistência, além de auxiliar na continuidade de estudos futuros sobre o tema.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: **entrevistas e preenchimento de questionários:** você responderá a questionários com questões simples e de fácil compreensão no início e durante o tratamento a fim de acompanhar as alterações no desejo em usar a droga e na escolha de alimentos. O tempo aproximado para realização da entrevista é de 30 minutos. Os questionários encontram-se à disposição para conhecimento prévio, basta solicitá-los à equipe de pesquisa, que os enviaremos para você. **Avaliação Antropométrica:** serão tomadas as medidas corporais de peso, estatura, dobras cutâneas, circunferências de cintura, quadril e braquial. Esses procedimentos serão realizados por equipe previamente treinada e em sala apropriada pertencente ao Ambulatório de Prevenção, Tratamento e Controle do Tabagismo (HU/UFJF). Pequeno incômodo pode ser causado ao tomar as medidas antropométricas, já que você deverá tirar os sapatos, excesso de adereços e estar vestindo roupas leves. **Exames bioquímicos:** os exames bioquímicos (exames de sangue) serão solicitados pelo médico do Ambulatório e realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Serão coletados cerca de 10 mL de sangue e seus resultados serão registrados em seu prontuário no Ambulatório. Após quatro meses, os exames serão repetidos para acompanhamento para isso você será comunicado pela equipe de pesquisadores. A realização do exame é de baixo risco uma vez que todo material utilizado é descartável e estéril (seringas, agulhas, tubos para análise e luvas). O responsável pela coleta de sangue está devidamente treinado para a atividade. Apenas ocorrerá um pequeno incômodo ou dor no momento da coleta. Será necessário jejum de 8 a 12 horas para a realização dos exames. Contamos com a sua colaboração para estar presente no dia agendado para a coleta do exame. Os resultados dos exames serão recolhidos no Laboratório de Análises Clínicas pela equipe de pesquisadores e arquivados em seu prontuário.

Todas as informações têm caráter confidencial, ficando garantido a todos que colaborarem com este estudo, o total sigilo das informações, como também a garantia de que nada será compartilhado com nenhuma esfera institucional. O material ficará de posse do pesquisador por 5 anos após o qual será descartado. Ficando reservadas tanto a identificação dos entrevistados, como toda e qualquer informação que o mesmo desejar excluir. Espera-se com este projeto de investigação contribuir para uma maior compreensão sobre a relevância do tratamento do tabagista e da manutenção da sua abstinência, assim como a proposição de uma nova abordagem integral e interdisciplinar nos serviços de saúde que oferecem assistência para este público. Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá

qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador. O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Este estudo apresenta risco maior que o mínimo, isto é, risco maior que o existente em atividades rotineiras como conversar, tomar banho, ler, etc, devido a coleta de sangue. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pela pesquisadora responsável no Ambulatório de Prevenção, Tratamento e Controle do Tabagismo (HU/UFJF) e a outra será fornecida a você.

Este trabalho ficará muito enriquecido com sua participação!

Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____ fui informado dos objetivos do estudo **“Acompanhamento clínico, nutricional e bioquímico de fumantes abstinentes e não abstinentes em tratamento”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de _____.

Nome

Assinatura participante

Data

Nome

Assinatura pesquisador

Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o CEP HU – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF. Hospital universitário Unidade Santa Catarina Prédio da Administração Sala 27 CEP 36036-110 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

APÊNDICE II



Ambulatório de Prevenção, Controle e Tratamento do Tabagismo do HU/CAS – UFJF

I – Identificação do Paciente

DATA: / /

Nome: _____

Sexo: M F Prontuário nº: _____

DN: _____ / _____ / _____

Naturalidade: _____

Endereço: _____

_ Telefone: _____ Escolaridade: _____ Completo? sim
não

Profissão: _____ Local de trabalho: _____ Turno de
Trabalho: _____

Estado civil: _____ Cor ou Raça/Etnia: branca preta parda amarela
indígena

Religião: _____

Integrantes da família	Parentesco	Fumante	Ocupação	Renda

- Insuficiência coronariana Faz tratamento? S Qual? _____ N
- AVE Faz tratamento? S Qual? _____ N
- Úlcera péptica/gastrite Faz tratamento? S Qual? _____ N
- Alergia cutânea Faz tratamento? S Qual? _____ N
- Rinite Faz tratamento? S Qual? _____ N
- DPOC Faz tratamento? S Qual? _____ N
- Asma Faz tratamento? S Qual? _____ N
- Câncer Faz tratamento? S Qual? _____ N
- Transtorno mental (problema emocional/psicológico)
- Diagnóstico _____ Faz tratamento? S
- Qual? _____ N
- Obesidade Faz tratamento? S Qual? _____ N
- Bulimia/Anorexia Faz tratamento? S Qual? _____ N
- Epilepsia Faz tratamento? S Qual? _____ N
- Crise convulsiva Faz tratamento? S Qual? _____ N
- Alcoolismo Faz tratamento? S Qual? _____ N
- Outros _____

Alguém na família apresenta ou apresentou algum problema de saúde?

—

—

3. Você já se submeteu a alguma cirurgia? S N

Qual(s)? _____

4. Está tomando algum medicamento? S N

Qual(s)? _____

5. Tem prótese dentária móvel? S N

6. No seu trabalho opera máquinas ou executa atividades que exija concentração? S N

7. Se for do sexo feminino: Número de gestações: _____ Abortos: _____

8. Está grávida? S Semanas: _____ N

9. Está amamentando? S N

10. Faz uso de contraceptivo oral? S N

11. Faz reposição hormonal? S N

IV – Exame físico

Peso _____

Altura _____

IMC _____

Circunferência Abdominal: _____

PA _____ CO _____

HbCO _____

Último cigarro _____ SatO2 _____

ACV: _____

–

AR: _____

–

Outros: _____

V – Exames complementares

1. Prova de Função Pulmonar:

Data:	Pré	%	Pós	%
CVF				
VEF1				
VEF1/CV F				

2. Radiografia de tórax:

—

3. ECG:

4 . Peak Flow e manovacuometria (PI max _____) (PE max _____)

7. Outros:

—

VI – História tabágica

1. Nos últimos 30 dias, O (A) Sr.(A) fumou pelo menos um cigarro ou até mesmo deu uma tragada?

S N Ex-fumante

Há quanto tempo parou de fumar? _____ dias _____ meses ____ anos

2 . Com que idade começou a fumar? _____ anos

3 . Há quanto tempo o(a) Sr.(a) começou a fumar cigarros, regularmente, quer dizer, pelo menos 1 cigarro por semana? _____

4. Atualmente, o(a) Sr.(a) fuma cigarros diariamente? S N *INATIVO*

5. Em média, quantos cigarros o(a) Sr.(a) fuma por dia?

(*Preencher apenas uma opção segundo a resposta do informante (Cigarros ou Maços)*)

|_|_| Cigarros por dia

|_|_| Maços por dia

|_| NS/NR/Variável

|_| Inativo

6. Que tipo de cigarro o(a) Sr.(a) fuma mais: ***Leia as alternativas.***

Cigarro industrializado

Cachimbo

Cigarro de palha

Charuto

Fumo de corda

Outros _____ (especifique)

Contagem: |_|_|_|

7. Em quais situações o cigarro está associado no seu dia-a-dia?

falar no telefone alegria bebida alcoólica

café refeições ansiedade

tristeza trabalho nenhum

outros _____

8. Das frases abaixo diga com qual (s) você concorda:

Fumar é um grande prazer Fumar é muito saboroso

O cigarro me acalma Gosto de fumar para ter alguma coisa nas mãos

Fumo porque acho que emagrece Acho charmoso fumar

9. Já conseguiu deixar de fumar?

S N Nunca tentou

10. O(a) Sr.(a), já parou de fumar por pelo menos 1 dia, porque estava tentando seriamente parar de vez?

S N

11. Quantas vezes no último ano o(a) Sr.(a) tentou parar de fumar?

|_|_| vezes

12. Quando foi a última vez que o(a) Sr.(a) tentou parar de fumar? ***Leia as alternativas.***

- durante o último mês
- mais de um mês até 6 meses atrás
- mais de 6 meses até 12 meses atrás
- há mais de 12 meses

13. Ainda que tenha ou não conseguido deixar de fumar, **em alguma tentativa**, utilizou algum recurso para ajudar?

- N
- S

14. Para tentar parar de fumar o(a) sr.(a): ***Leia as alternativas.***

- Recebeu algum tipo de tratamento com profissionais de saúde
- Usou algum tipo de medicamento
- Tentou parar por conta própria

15. Qual foi o tipo de tratamento ou medicamento que o(a) Sr.(a) recebeu? ***Leia as alternativas***

- Recebeu orientações em consulta com algum profissional de saúde (médico, enfermeiro, psicólogo ou assistente social)?
- Participou de grupos para ajudar o fumante a parar?
- Fez tratamento com laser ou acupuntura?

16. Onde recebeu esse tratamento?

- Unidade Básica de Saúde (UBS/PSF)

- SECOTT
- Hospitais
- Instituições religiosas
- Consultórios médicos
- Outro: _____

17. Por que decidiu parar de fumar agora?

VII- História social e familiar

1. Você convive com fumantes em sua casa?

Sim: amigo familiar outro _____ Não

2. Você convive com fumantes em seu trabalho?

Sim: amigo familiar outro _____ Não

3. O(A) SR.(A) FICA EM CONTATO COM A FUMAÇA DO CIGARRO DE OUTRAS PESSOAS EM SUA CASA, TRABALHO OU ESCOLA?

1 |__| Sim 2 |__| Não

Contagem: |__|__|__|

3. Você tem facilidade para engordar, emagrecer ou manter o peso?

engordar

emagrecer manter o peso

4.

Atividade Física						
Você pratica atividade () Sim () Não						
Tipo	Frequência	Duração	Motivo (marcar com x)			
			Saúde	Lazer e Prazer	Manter o peso	Outro: descrever
Quando não pode praticar atividade física, como se sente () irritado () indisposto () indiferente () com medo de engordar () Outro? _____						
Possui orientação profissional para a prática de atividade física? () Sim () Não						

VIII – Avaliação do grau de dependência (Fargstrom)

1 - Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?

Dentro de 5 minutos (3)

Entre 31 e 60 minutos(1)

Entre 6 e 30 minutos (2)

Após 60 minutos (0)

2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos como igrejas, bibliotecas, etc?

Sim (1)

Não (0)

3. Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação?

O primeiro da manhã (1)

Outros (0)

4. Quantos cigarros você fuma por dia?

Menos de 10 (0) _____

De 21 a 30 (2)

De 11 a 20 (1)

Mais de 31 (3)

5. Você fuma mais frequentemente pela manhã? Sim (1) Não (0)

6. Você fuma mesmo doente quando precisa ficar de cama a maior parte do tempo?

Sim (1) Não (0)

7. Grau de Dependência

0 – 2 = Muito baixo

3 – 4 = Baixo

5 = Médio

6 – 7 = Elevado

8 – 10 = Muito elevado

IX – Transtorno Mental:

1. Tem ou já teve depressão, ansiedade ou outro problema emocional?

Sim: Qual? _____ Não

2. **Se sim:** Fez ou faz acompanhamento com Profissional de Saúde? Sim: Qual Profissional e data do acompanhamento? _____

Não

3. Você faz ou fez uso de algum medicamento relacionado a problemas emocionais?

Sim. Qual (s)? _____ (Encontra-se em uso? _____)

Não

Não sei

4. Existe algum caso de transtorno mental (problema emocional/ psicológico) na família?

Sim: Qual? _____ Grau de parentesco: _____

Não

Anexos

ANEXO I

Questionnaire of Smoking Urges Brief – QSU-Brief – Versão Brasil

Indique o quanto você concorda com ou discorda das afirmações a seguir, marcando apenas um dos números entre Discordo totalmente e Concordo totalmente. Quanto mais perto estiver sua marca de um dos lados, mais você estará concordando ou discordando. Queremos saber o que você está pensando e sentindo agora, enquanto preenche o questionário.

1. Desejo fumar um cigarro agora.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

2. Nada seria melhor do que fumar um cigarro agora.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

3. Se fosse possível, eu provavelmente fumaria agora.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

4. Eu controlaria melhor as coisas, neste momento, se eu pudesse fumar.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

5. Tudo o que eu quero agora é fumar um cigarro.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

6. Eu tenho necessidade de um cigarro agora.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

7. Fumar um cigarro seria gostoso nesse momento.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

8. Eu faria praticamente qualquer coisa por um cigarro agora.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

9. Fumar me faria ficar menos deprimido.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

10. Eu vou fumar assim que for possível.

Discordo totalmente 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 Concordo totalmente

ANEXO II

Teste de Dependência de Nicotina de *Fagerstrom*

1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?	
• Dentro de 5 minutos	(3)
• Entre 6 e 30 minutos	(2)
• Entre 31 e 60 minutos	(1)
• Após 60 minutos	(0)
2. Você acha difícil fumar em locais onde o fumo é proibido (como igrejas, bibliotecas, etc.)?	
• Sim	(1)
• Não	(0)
3. Qual cigarro do dia que trás mais satisfação (ou que mais detestaria deixar de fumar)?	
• O primeiro da manhã	(1)
• Outros	(0)
4. Quantos cigarros você fuma por dia?	
• 10 ou menos	(0)
• 11 a 20	(1)
• 21 e 30	(2)
• 31 ou mais	(3)
5. Você fuma mais frequentemente pela manhã (ou nas primeiras horas do dia) que no resto do dia?	
• Sim	(1)

- Não (0)

6. Você fuma mesmo quando está tão doente que precisa ficar de cama a maior parte do tempo?

- Sim (1)

- Não (0)

Tabela de Fagerstrom

Conclusão quanto ao grau de dependência

- 0 a 2 pontos – muito baixo
- 3 a 4 pontos – baixo
- 5 pontos – médio
- 6 a 7 pontos – elevado
- 8 a 10 pontos – muito elevado

Uma soma acima de seis pontos indica que provavelmente o paciente terá um desconforto ao deixar de fumar.

ANEXO III

COMPOSE

Inbox (56)

Starred


Important


Chats

Sent Mail

Drafts (19)


All Mail

 mayla +



No recent chats
[Start a new one](#)

[NH] Decisión del editor/a - Alteración de Adipocinas Inflamatorias después de 4 Meses de Abstinencia de Fumar en el Programa de Intervención Multidisciplinario Inbox x

 **Elena Muñoz Grande** <nutricion1@nutricionhospitalaria.org> to me Oct 7 (10 days ago)

Spanish > English [Translate message](#)

El siguiente mensaje se está enviando a nombre de Nutrición Hospitalaria.

Estimado/a autor/a:
Mayla Toffolo

El Comité Editorial de nuestra revista ha resuelto aceptar su trabajo "Alteración de Adipocinas Inflamatorias después de 4 Meses de Abstinencia de Fumar en el Programa de Intervención Multidisciplinario" para su publicación en la revista Nutrición Hospitalaria.

Antes de que el artículo sea publicado, deberá abonar la cantidad establecida según aparece en las normas de publicación de la revista. Para el pago rogamos contacte con nutricion@grupoaran.com

Muchas gracias por su colaboración y reciba un cordial saludo.

Miguel A. Martínez Olmos
C. H. U. de Santiago (Santiago de Compostela)
miguel.angel.martinez.olmos@sergas.es

Nutrición Hospitalaria
<http://www.nutricionhospitalaria.org/>

ANEXO V

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº 081/2011

Protocolo CEP-UFJF: 2331.071.2011 **FR:** 416031 **CAAE:** 0067.0.180.420-11

Projeto de Pesquisa: Acompanhamento clínico, nutricional e bioquímico de fumantes abstinentes e não abstinentes em tratamento

Área Temática: Grupo III

Pesquisador Responsável: Aline Silva de Aguiar Nemer

Data prevista para o término da pesquisa: dezembro/2014

Pesquisadores Participantes: Ana Lúcia de Almeida Vargas, Sheila Cristina Potente Dutra Luguetti; Murilo Gomes Oliveira; Cátia Aparecida Lopes Nazareth e Renê Gonçalves de Matos.

Instituição sediadora: Departamento de Nutrição/ICB-UFJF

Análise do protocolo:

Itens Avaliados		Sim	Não	P	NA	
Justificativa	O estudo proposto apresenta pertinência e valor científico	x				
	Objeto de estudo está bem delineado	x				
Objetivo(s)	Apresentam clareza e compatibilidade com a proposta	x				
Material e Métodos	Atende ao(s) objetivo(s) proposto(s)	x				
	Informa	Tipo de estudo	x			
		Procedimentos que serão utilizados	x			
		Número de participantes	x			
		Características da população	x			
		Justificativa de participação em grupos vulneráveis				x
		Critérios de inclusão e exclusão	x			
		Recrutamento	x			
		Riscos ou desconfortos esperados	x			
		Coleta de dados	x			
		Tipo de análise	x			
		Cuidados Éticos	x			
	Assegura o arquivamento do material coletado pelo período mínimo de cinco anos	x				
Explicita como será o descarte do material coletado				x		
Revisão da literatura	Atuais e sustentam o(s) objetivo(S) do estudo	x				
Resultados	Informa os possíveis impactos e benefícios	x				
Orçamento	Lista a relação detalhada dos custos da pesquisa	x				
	Apresenta o responsável pelo financiamento	x				
Cronograma	Agenda as diversas etapas de pesquisa	x				
	Informa que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo comitê	x				
Referências	Segue uma normatização	x				
Instrumento de coleta de dados	Possibilita algum constrangimento para o sujeito		x			
	Apresenta pertinência com o(s) objetivo(s) proposto(s).	x				
Termo de dispensa de TCLE	Solicita dispensa				x	
Termo de assentimento	Apresenta o termo em caso de participação de menores				x	
TCLE	Está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito	x				

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
 PRO-REITORIA DE PESQUISA
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
 36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

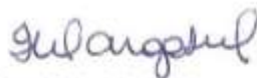
	Apresenta justificativa e objetivos	X			
	Descreve suficientemente os procedimentos	X			
	Apresenta campo para a identificação dos sujeitos	X			
	Informa que uma das vias do TCLE deverá ser entregue ao sujeito	X			
	Assegura liberdade do sujeito recusar ou retirar o consentimento sem penalidades	X			
	Garante sigilo e anonimato	X			
	Explicita				
	Riscos e desconfortos esperados	X			
	Benefícios esperados	X			
	Ressarcimento de despesas	X			
	Indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa	X			
	Forma de contato com o pesquisador	X			
	Forma de contato com o CEP	X			
Pesquisador (es)	Apresentam titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa	X			
	Apresenta comprovante do Currículo Lattes do pesquisador principal e dos demais participantes.	X			
Documentos	Carta de Encaminhamento à Coordenação do CEP	X			
	Folha de Rosto preenchida	X			
	Projeto de pesquisa, redigido conforme Modelo de Apresentação de Projeto de Pesquisa padronizado pela Pró-Reitoria de Pesquisa (PROPESQ)	X			
	Resumo do projeto	X			
	Declaração de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa, assinada pelo responsável pelo setor/serviço onde será realizada a pesquisa	X			
	Um CD-ROM gravado contendo: Projeto de pesquisa, Resumo do projeto e TCLE.	X			

P= parcialmente

NA=Não se aplica

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto, devendo o pesquisador entregar o relatório no final da pesquisa.

Situação: Projeto Aprovado
 Juiz de Fora, 28 de abril de 2011



Prof. Dra. Iêda Maria Vargas Dias
 Coordenadora – CEP/UFJF

RECEBI
DATA: <u>16/05/2011</u>
ASS: 