



## Atualização na abordagem do tabagismo em pacientes com doenças respiratórias

Maria Penha Uchoa Sales<sup>1,a</sup>, Alberto José de Araújo<sup>2,b</sup>, José Miguel Chatkin<sup>3,c</sup>, Irma de Godoy<sup>4,d</sup>, Luiz Fernando Ferreira Pereira<sup>5,e</sup>, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano<sup>6,f</sup>, Suzana Erico Tanni<sup>4,g</sup>, Adriana Ávila de Almeida<sup>7,h</sup>, Gustavo Chatkin<sup>3,i</sup>, Luiz Carlos Côrrea da Silva<sup>8,j</sup>, Cristina Maria Cantarino Gonçalves<sup>9,k</sup>, Clóvis Botelho<sup>12,13,l</sup>, Ubiratan Paula Santos<sup>14,m</sup>, Carlos Alberto de Assis Viegas<sup>15,n</sup>, Maristela Rodrigues Sestelo<sup>16,o</sup>, Ricardo Henrique Sampaio Meireles<sup>10,11,p</sup>, Paulo César Rodrigues Pinto Correa<sup>17,q</sup>, Maria Eunice Moraes de Oliveira<sup>18,r</sup>, Jonatas Reichert<sup>19,s</sup>, Mariana Silva Lima<sup>6,t</sup>, Celso Antonio Rodrigues da Silva<sup>20,u</sup>

1. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart, Fortaleza (CE) Brasil.
2. Núcleo de Estudos e Tratamento do Tabagismo, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
5. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
6. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
7. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos (SP) Brasil.
8. Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
9. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
10. Faculdade de Medicina, Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, (RJ), Brasil.
11. Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras – IETAP - Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, Niterói (RJ) Brasil.
12. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá (MT) Brasil.
13. Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG – Várzea Grande (MT) Brasil.
14. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
15. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília (DF) Brasil.
16. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.
17. Escola de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto (MG) Brasil.
18. Hospital Conceição, Porto Alegre (RS) Brasil.
19. Secretaria de Saúde do Paraná – SESA-PR – Curitiba (PR) Brasil.
20. Secretaria de Saúde do Distrito Federal – SESA-PR – Brasília (DF) Brasil.

Recebido: 1 outubro 2018.

Aprovado: 29 outubro 2018.

Trabalho realizado no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart, Fortaleza (CE) Brasil.

### Endereço para correspondência:

Maria da Penha Uchoa Sales. Rua Gothardo Moraes, 155/1002A, CEP 60177-340, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel.: 55 85 99909-8728. E-mail: puchoasales152@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

- a. <http://orcid.org/0000-0002-4226-6216>; b. <http://orcid.org/0000-0001-7159-1395>; c. <http://orcid.org/0000-0002-4343-025X>; d. <http://orcid.org/0000-0002-6588-5626>; e. <http://orcid.org/0000-0002-1377-2072>; f. <http://orcid.org/0000-0002-1982-4590>; g. <http://orcid.org/0000-0002-2587-2759>; h. <http://orcid.org/0000-0003-3226-8231>; i. <http://orcid.org/0000-0001-6928-5647>; j. <http://orcid.org/0000-0003-2964-1453>; k. <http://orcid.org/0000-0002-1299-0596>; l. <http://orcid.org/0000-0002-2646-2639>; m. <http://orcid.org/0000-0003-4919-884X>; n. <http://orcid.org/0000-0002-0801-6299>; o. <http://orcid.org/0000-0003-0961-4474>; p. <http://orcid.org/0000-0002-9916-2987>; q. <http://orcid.org/0000-0001-7108-0640>; r. <http://orcid.org/0000-0003-4012-8220>; s. <http://orcid.org/0000-0003-4461-7582>; t. <http://orcid.org/0000-0002-5438-3428>; u. <http://orcid.org/0000-0001-8842-5393>

### RESUMO

O tabagismo é o maior responsável pelas doenças respiratórias (DR). Os efeitos nocivos do tabaco sobre o aparelho respiratório se iniciam ainda intraútero e influenciam as respostas imunológicas ao longo da infância e vida adulta. Os tabagistas com DR possuem peculiaridades que podem dificultar a cessação tabágica, tais como maior grau de dependência e de abstinência de nicotina; níveis mais elevados de monóxido de carbono exalado; motivação e autoeficácia baixas; maior preocupação com ganho ponderal; e elevada prevalência de ansiedade e depressão. Além disso, requerem tratamento mais intensivo e prolongado. É necessário esclarecer sempre o paciente sobre o fato de que parar de fumar será a única medida que irá reduzir a progressão das DR e melhorar sua qualidade de vida, independentemente do tempo e da gravidade da doença. Os médicos devem sempre oferecer o tratamento de cessação tabágica. O tratamento ambulatorial ou hospitalar deve ser multidisciplinar, baseado em intervenções comportamentais e farmacoterapia, sendo eficaz e custo-efetivo, dobrando as chances de sucesso.

**Descritores:** Doenças respiratórias/terapia; Doenças respiratórias/tratamento farmacológico; Tabagismo/epidemiologia, Abandono do uso do tabaco; Aconselhamento; Neoplasias pulmonares.

### INTRODUÇÃO

O tabagismo é a principal causa de morte evitável no mundo e é responsável por 7 milhões de óbitos anuais, 890 mil desses associados ao tabagismo passivo.<sup>(1)</sup> No Brasil, morrem 156 mil pessoas por ano por doenças relacionadas ao tabaco.<sup>(2)</sup> No mundo, há cerca de 1,1 bilhões de tabagistas que vivem, em sua maioria, em países de baixa e média renda, onde a carga da doença e mortalidade por tabaco é maior.<sup>(1)</sup>

A prevalência do tabagismo no Brasil tem caído de forma notável, conforme demonstra a série histórica de 2006-2017 da pesquisa “Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico” (Vigitel), com redução de 48,2% (de 19,5% para 10,1%).<sup>(3)</sup> Em 2017, a pesquisa Vigitel revelou 10,1% de tabagistas (13,2% nos homens e 7,5% nas mulheres) no país, o que ainda representa 18,2 milhões de fumantes com idade acima de 18 anos.<sup>(3,4)</sup>

A Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco<sup>(5)</sup> inclui a oferta para o tratamento da dependência nicotínica como uma das seis políticas mais custo-efetivas do pacote MPOWER, um acrônimo que significa **M**onitoring tobacco use (monitorar o uso do tabaco); **P**rotecting people from tobacco smoke (proteger as pessoas da fumaça do tabaco); **O**ffering help to quit tobacco use (oferecer ajuda para abandonar o uso do tabaco); **W**arning about the dangers of tobacco (alertar sobre os perigos

do tabaco); **Enforcing bans on tobacco advertising** (fazer cumprir a proibição da propaganda do tabaco) e **Raising taxes on tobacco products** (aumentar os impostos dos produtos do tabaco).<sup>(6)</sup> Apesar dos esforços bem-sucedidos com as políticas antitabaco no Brasil, incluindo a oferta de tratamento no Sistema Único de Saúde,<sup>(7,8)</sup> há subgrupos de tabagistas com comorbidades relevantes que têm maior dificuldade na cessação tabágica, como os pacientes com DPOC, o que exige esforço adicional na oferta e estratégias dos programas de cessação.<sup>(9)</sup>

Os tabagistas portadores de doenças crônicas não transmissíveis relacionadas ao uso de tabaco precisam ser tratados com a máxima eficácia, porque, se continuarem fumando, a progressão dessas doenças levará a enormes prejuízos para suas vidas, com incapacidade e mortalidade precoces.<sup>(10,11)</sup>

A abordagem deve ser direcionada para as mudanças comportamentais, sendo a motivação e o desejo de parar os catalisadores desse processo, apoiada por farmacoterapia eficaz, conforme recomendam as principais diretrizes.<sup>(12-14)</sup> Os médicos devem estar preparados para tratar esses pacientes, particularmente quando esses já apresentam pneumopatias crônicas.

Os objetivos do presente artigo foram revisar e avaliar as principais evidências do impacto à saúde decorrentes do consumo de tabaco nas doenças respiratórias e alertar o médico, particularmente o pneumologista, de que é preciso priorizar o tratamento do tabagismo na assistência aos pneumopatas.<sup>(8,15,16)</sup>

## METODOLOGIA

A estratégia de busca escolhida foi o método denominado revisão integrativa da literatura científica, cujo propósito é o de realizar buscas por palavras-chave, assim como reunir artigos, revisões sistemáticas e relatórios técnicos, de modo a resumir os resultados e evidências acerca de um tema específico.<sup>(17-19)</sup>

Para a presente revisão foram formuladas as seguintes questões de pesquisa:

- Quais são as evidências do aconselhamento na cessação do tabagismo nos pacientes com doenças respiratórias?
- Quais são as evidências da farmacoterapia na cessação do tabagismo nos pacientes com doenças respiratórias?

A seleção dos 176 artigos foi efetuada a partir da busca on-line na Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO e MEDLINE/PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores controlados através de palavras-chave: tabagismo; dependência a nicotina; efeitos à saúde respiratória; farmacoterapia na cessação; aconselhamento na cessação; doença pulmonar obstrutiva crônica; asma; tuberculose; e pneumoconiose.

## AVALIAÇÃO CLÍNICA DO TABAGISTA

Os tabagistas com doenças respiratórias apresentam maior necessidade e urgência em parar de fumar; por

isso, os médicos precisam assumir um papel proativo no sentido de encorajar e oferecer tratamento para a cessação tabágica. Essa abordagem deve ser realizada em conjunto com o tratamento da doença de base. Para tanto, os médicos necessitam ser capacitados, tanto no manejo da farmacoterapia quanto nas técnicas cognitivo-comportamentais.<sup>(13,15)</sup>

Desde a primeira visita, o médico deve esclarecer o paciente do fato que parar de fumar será a única medida que resultará na redução do declínio da função pulmonar, melhora da resposta terapêutica e redução da frequência de exacerbações. Essa abordagem deve ser multidisciplinar e alcançar todos os níveis da assistência em saúde, seja ambulatorial, seja hospitalar.<sup>(20,21)</sup>

A população com doenças respiratórias possui peculiaridades que podem dificultar a cessação tabágica, tais como maior grau de dependência e de sintomas de abstinência; motivação e autoeficácia baixas; excessiva preocupação com ganho ponderal; e elevada prevalência de distúrbio psiquiátrico. Além disso, ela requer tratamento mais intensivo e prolongado.<sup>(21,22)</sup>

Identificar os fatores preditores e conhecer as técnicas para a cessação tabágica são fundamentais na abordagem do tabagista. A motivação prediz a frequência de tentativas e o grau de dependência prediz o desfecho dessas tentativas. O uso concomitante de álcool e de múltiplas drogas são fatores dificultadores da cessação.<sup>(23,24)</sup>

O tabagista deve ser submetido à avaliação clínica completa antes de iniciar o tratamento (Quadro 1).<sup>(10,13)</sup> Os objetivos da anamnese são, dentre outros, analisar o perfil tabágico do paciente; seu grau de motivação, dependência e autoeficácia; sua experiência em tentativas prévias de cessação tabágica; as doenças associadas ao tabagismo; as contraindicações para as medicações específicas; e suas crenças e preferências.<sup>(10,25)</sup> O médico deve realizar um exame físico completo e solicitar exames de acordo com a demanda e a disponibilidade local.<sup>(23)</sup> Os resultados da espirometria e de exames de imagem podem ser úteis na motivação para parar de fumar.<sup>(24,26,27)</sup>

Conhecer o grau de dependência tabágica é importante para guiar o tratamento (Quadro 2). O instrumento mais utilizado é o Teste de Fagerström para Dependência à Nicotina.<sup>(28)</sup> Em 2012, o teste foi renomeado para Teste de Fagerström para Dependência aos Cigarros.<sup>(29)</sup> O modelo transteórico de Prochaska e DiClemente é o mais utilizado para avaliar o grau de motivação para a cessação tabágica, sendo útil para programar a tentativa da cessação tabágica (Quadro 3).<sup>(30)</sup>

## EVIDÊNCIAS ATUAIS DA EFETIVIDADE DO ACONSELHAMENTO E DA FARMACOTERAPIA

### Aconselhamento cognitivo-comportamental

Após identificar o grau de dependência tabágica de cada paciente, a principal e subsequente ação é o

**Quadro 1.** Anamnese tabágica e exame clínico inicial: o que valorizar?

História tabágica	Informações e testes na anamnese e avaliação inicial
Idade e carga tabágica	Idade ao início de consumo regular de tabaco; número de cigarros/dia; frequência de uso; tempo total de tabagismo em anos-maço
Tipos de uso de nicotina	Cigarro convencional; artesanal; bali; mascado; rapé, narguilé; e-cigarros; tabaco aquecido; charuto; cachimbo
Tentativas, tratamentos, abstinência e desfechos	Nº de tentativas e tratamentos prévios com ou sem sucesso; sintomas de abstinência; recaídas e prováveis causas
Fatores associados: gatilhos para fumar	Comportamentais (café, bebida, após refeições, dirigir etc.); emocionais (estresse, discussão, ansiedade, depressão etc.); ambientais (conviver com fumantes em casa, trabalho ou lazer)
Exposição ao fumo passivo	Tabagismo passivo: secundário e terciário
Grau de dependência	Teste de Fagerström de Dependência de Nicotina
Nível de motivação	Estágio motivacional: modelo de Prochaska e DiClementi; escala de autoeficácia: prontidão, importância e confiança
Avaliação de ansiedade e depressão	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; Inventário de Becker para Ansiedade e Depressão
Comorbidades clínicas que interfiram no curso ou manejo do tratamento	Lesões orais; úlcera péptica; diabetes; hipertensão arterial; cardiopatias; pneumopatias; nefropatia; hepatopatia; câncer; história de convulsão; epilepsia; acidente vascular encefálico; alergias (cutânea, respiratória, medicamentosa); dermatopatias
Comorbidades psiquiátricas que interfiram no curso ou manejo do tratamento	Ansiedade; depressão; distúrbio bipolar; transtorno do pânico; esquizofrenia; transtorno déficit de atenção e hiperatividade; anorexia nervosa; bulimia; compulsão (alimentar, compra, jogo patológico)
Consumo de álcool e/ou outras drogas psicoativas	Questionário CAGE; escala AUDIT; padrão de uso de álcool; abstinência alcoólica recente; padrão de uso de maconha, crack, cocaína e outras drogas
Atividade física e peso corporal	Prática de atividade física regular; sedentarismo; índice de massa corpórea
Medicamentos em uso que podem interferir no tratamento	Antidepressivos; inibidores da MAO; carbamazepina; fenitoína; barbitúricos; antipsicóticos; cimetidina; pseudoefedrina; hipoglicemiantes orais; insulina; corticoides sistêmicos; teofilina
Situações que demandam cautela no uso de fármacos	Adolescentes; mulheres grávidas ou nutrizes; idosos; casos de infarto agudo do miocárdio e AVE recentes; arritmia grave; uso de psicotrópicos; insuficiência renal crônica (hemodiálise)
Antecedentes familiares	Histórico de tabagismo nos familiares; convivência com familiares fumantes em casa
Exame físico	Completo, identificando sintomatologia de doença pregressa ou atual, limitado ao protocolo terapêutico a ser proposto
Exames complementares	Rotina básica: radiografia de tórax; espirometria; eletrocardiograma; hemograma; bioquímica sérica e urinária; testes úteis na avaliação e seguimento: monóxido de carbono no ar expirado e cotinina (sérica, salivar ou urinária)

Baseado em informações de Reichert et al.<sup>(12)</sup> e Fiore et al.<sup>(13)</sup> CAGE: Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye-opener; AUDIT: *Alcohol Use Disorders Identification Test*; MAO: monoaminoxidase; e AVE: acidente vascular encefálico.

aconselhamento breve para a cessação do tabagismo e a programação de visitas para o acompanhamento, com consultas mais prolongadas.<sup>(31)</sup>

Sabe-se que a autoeficácia e a autoestima afetam a capacidade de a pessoa parar de fumar; portanto, conselhos construtivos devem ser direcionados para tratar as questões de motivação para deixar de fumar e para prevenir a recaída.<sup>(31)</sup> Sempre que possível, o médico deve individualizar o tratamento para a cessação do tabagismo, discutindo a relação com o ato de fumar e as razões pelas quais o indivíduo segue fumando, assim como as opções terapêuticas disponíveis (suporte psicológico e farmacológico).<sup>(10,13)</sup>

No aconselhamento, o médico deve ter empatia, conhecer as estratégias de cessação tabágica e ajudar o tabagista já nessa fase inicial. Deve-se abordar os efeitos negativos do tabagismo e os benefícios

de sua cessação.<sup>(31)</sup> No protocolo de atendimento é fundamental estabelecer a data de cessação; identificar as situações de risco para fumar e treinar habilidades para enfrentá-las; explicar os sintomas de abstinência; e acompanhar o paciente de forma bem próxima por meio de consultas médicas, chamadas telefônicas, e-mails, WhatsApp e SMS.<sup>(23,30,31)</sup> O médico deve informar sobre possíveis complicações do tratamento e benefícios da cessação. Além disso, reduzir as crenças fatalistas e abordar a depressão melhoram a autoeficácia, a autoestima e o sentimento de controle sobre o tratamento.<sup>(31)</sup>

Nos pacientes com asma ou DPOC é possível aumentar a motivação usando resultados dos exames espirométricos.<sup>(24,26,27)</sup> No câncer de pulmão, a postura empática, positiva e direta é fundamental: "Uma das melhores coisas que você pode fazer para combater o

**Quadro 2.** Avaliação da dependência tabágica: Teste de Fagerström de Dependência de Nicotina.

1. Durante quanto tempo, logo após acordar, você fuma o primeiro cigarro? (3) Dentro de 5 min.      (2) Entre 6-30 min.      (1) Entre 31-60 min.      (0) Após 60 min.
2. Para você é difícil não fumar em lugares proibidos? (1) Sim      (0) Não
3. Qual dos cigarros que fuma durante o dia lhe dá mais satisfação? (1) O primeiro da manhã      (0) Os outros
4. Quantos cigarros você fuma por dia? (0) Menos de 10      (1) De 11 a 20      (2) De 21 a 30      (3) Mais de 31
5. Você fuma mais frequentemente pela manhã? (1) Sim      (0) Não
6. Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar na cama a maior parte do tempo? (1) Sim      (0) Não
Total de pontos: [0-2]: muito baixa; [3-4]: baixa; [5]: média; [6-7]: elevada; [8-10]: muito elevada

Adaptado de Heatherston et al.<sup>(28)</sup>

**Quadro 3.** Estágios de mudança comportamental.

Estágio	Situação em que o paciente se encontra e estratégias motivacionais no aconselhamento
Pré-contemplação	Ainda não há intenção de parar em um futuro previsível (em 6 meses), nem mesmo uma crítica envolvendo o comportamento de fumar Aconselhamento: o paciente deve ser orientado a conhecer os riscos de fumar
Contemplação	Há conscientização de que fumar é um problema, há ambivalência quanto à perspectiva de mudança, pretende parar dentro de 6 meses Aconselhamento: o paciente está receptivo à informação para mudar o comportamento
Preparação ou determinação	Prepara-se para interromper o tabagismo, frequentemente no próximo mês, e está determinado, Aconselhamento: o paciente planeja ativamente a escolha do Dia “D” como estratégia para realizar a mudança de comportamento
Ação	Para de fumar: o indivíduo toma a atitude que o leva a concretizar a mudança de comportamento desejada Aconselhamento: o paciente modifica o comportamento e interrompe o tabagismo
Manutenção ou prevenção da recaída	Neste estágio pode ocorrer a finalização do processo de mudança ou a recaída Aconselhamento: o paciente deve aprender estratégias para resistir aos gatilhos para fumar e prevenir a recaída

Adaptado de Prochaska & DiClemente.<sup>(30)</sup>

câncer de pulmão é parar de fumar. Eu posso ajudar você”. Os fumantes com tuberculose melhoram a qualidade de vida quando alocados no protocolo terapêutico *Directly Observed Treatment, Short Course* (DOTS, tratamento diretamente observado de curta duração) associado ao suporte para a cessação tabágica. Para esses pacientes são indicadas a intervenção breve no momento do diagnóstico e a manutenção do apoio comportamental mensal durante todo o tratamento da tuberculose.<sup>(32)</sup>

### ABORDAGEM FARMACOLÓGICA

Os estudos mostram que, nos pacientes com DPOC, a intervenção farmacológica associada ao aconselhamento comportamental intensivo apresenta efetividade com alta qualidade de evidência através de resultados agrupados em uma meta-análise — risco relativo (RR) = 2,53; IC95%: 1,83-3,50.<sup>(33)</sup> Em relação à monoterapia, as chances de cessação comparadas ao placebo duplicam com o uso da bupropiona (RR = 2,03; IC95%: 1,26-3,28), mais que duplicam com o uso da terapia de reposição de nicotina (TRN) — RR = 2,60; IC95%: 1,29-5,24 — e triplicam com o uso da vareniclina (RR = 3,34; IC95%: 1,88-5,92).<sup>(33)</sup>

Em relação ao uso da nortriptilina, fármaco de segunda linha, não há superioridade na cessação em relação ao placebo em pacientes com DPOC.<sup>(34)</sup> Nos tabagistas com asma, a taxa de cessação é baixa e há ainda poucos estudos. Os possíveis motivos podem incluir a associação ao não desejo de parar de fumar e outros fatores, como depressão, baixo nível socioeconômico e baixa escolaridade.<sup>(35)</sup> Um ensaio clínico randomizado (ECR) envolvendo pacientes com asma mostrou que não houve diferença na cessação tabágica com o uso de vareniclina em comparação ao de placebo (RR= 1,25; IC95%: 0,38-4,14).<sup>(36)</sup>

Com o uso de TRN, bupropiona ou vareniclina, como com qualquer outro medicamento, podem ocorrer eventos adversos; portanto, todos os pacientes em uso de fármacos para a cessação tabágica devem ser monitorados. Os Quadros 4 e 5 apresentam os fármacos de primeira linha na cessação do tabagismo e suas principais características.

#### Tratamento estendido e combinado

Os dados da literatura ainda são escassos para recomendar a utilização de vareniclina de forma estendida. Um estudo observacional aberto, com

**Quadro 4.** Mecanismo de ação, absorção, metabolismo, apresentação e posologia recomendada dos medicamentos de primeira linha na cessação do tabagismo.

Medicamento	Características	
Terapia de reposição de nicotina	Mecanismo de ação	Atua nos receptores nicotínicos no nucleus accumbens, na área tegumentar ventral no sistema nervoso central
	Absorção	Lenta: adesivo transdérmico (75% da dose é absorvida), durante 24 h, pico plasmático em 40 min, níveis séricos estabilizam entre 8-10 h. Rápida: goma e pastilha (50% da dose é absorvida), atinge pico plasmático em 20 min
	Metabolismo	Nicotina é metabolizada em cotinina no fígado; pequena eliminação renal de forma inalterada. Apenas 5% se liga a proteínas plasmáticas
	Apresentação	Adesivo <sup>a</sup> : 21, 14 e 7 mg, caixa com 7 unidades Goma de mascar <sup>a</sup> : 2 e 4 mg, caixa com 30 unidades Pastilha <sup>a</sup> : 2 e 4 mg, cartela com 4 ou caixa com 36 unidades
	Posologia padrão	Adesivo: dependência moderada/alta (15-20 cigarros/dia): 21 mg/dia por 4 semanas, seguido por 14 mg/dia por 4 semanas e 7 mg/dia por 2-4 semanas Goma e pastilha: 2 mg a cada 1-2 h/4 semanas, seguido por 2 mg a cada 2-4 h/4 semanas e 2 mg a cada 4-8 h/2-4 semanas. Máximo: 20 por dia. Dose de 4 mg nas primeiras 4 semanas em indivíduos com dependência elevada/muito elevada
Bupropiona	Mecanismo de ação	Bloqueio da recaptação neuronal da dopamina, noradrenalina, e serotonina.
	Absorção	Rápida pelo sistema digestório, atingindo pico plasmático em 3 h, permanecendo elevado na insuficiência renal
	Metabolismo	Meia-vida de 21 h. A metabolização é hepática, principalmente pela isoenzima CYP2B6, que pode ser afetada por diversas drogas. Liberação lenta pelos rins (87%). Muitas interações medicamentosas (ver Quadro 5)
	Apresentação	Comprimidos de cloridrato de bupropiona 150 mg; caixas com 30 ou 60 comprimidos
	Posologia padrão	1 comprimido 150 mg pela manhã, após o jejum, nos 3 primeiros dias, seguido por 1 comprimido 150 mg pela manhã e à tarde, por 12 semanas
Vareniclina	Mecanismo de ação	Agonista parcial dos receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ (compete com a nicotina nos receptores e libera dopamina) e na recaptação neuronal de dopamina
	Absorção	Absorção quase total após a administração oral e com alta disponibilidade sistêmica. Pico máximo em 3 h e estado de equilíbrio em 4 dias.
	Metabolismo	Mínimo. Eliminação renal (92%) e excretada de forma inalterada
	Apresentação	Comprimidos de tartarato de vareniclina de 0,5 mg e 1 mg, caixas com 11 comprimidos de 0,5 mg + 154 comprimidos de 1 mg
	Posologia padrão	1ª semana: 1 comprimido de 0,5 mg por 3 dias, seguido de 1 comprimido de 0,5 mg duas vezes/dia por 4 dias 2ª a 12ª semana: 1 comprimido de 1 mg duas vezes/dia.

Baseado em Reichert et al.<sup>(12)</sup>; Fiore et al.<sup>(13)</sup>; Jiménez-Ruiz et al.<sup>(22)</sup>; van Eerd et al.<sup>(33)</sup>; Cahill et al.<sup>(36)</sup>; *European Network for Smoking and Tobacco Prevention*<sup>(37)</sup>; Ministério da Saúde do Brasil<sup>(38)</sup>; e *National Comprehensive Cancer Network*.<sup>(39)</sup> <sup>a</sup>Formulações disponíveis no Brasil.

pacientes com DPOC grave a muito grave e que utilizaram vareniclina por 24 semanas, mostrou que a taxa de abstinência foi de 17,7%, avaliada pela análise de intenção de tratamento.<sup>(40)</sup> Por outro lado, quando foram avaliados os estudos que incluíram fumantes com características gerais, houve uma demonstração de efetividade de tratamento em relação aos dados agrupados de quatro ECR, envolvendo 2.170 indivíduos (RR = 3,64; IC95%: 2,81-4,72).<sup>(32)</sup>

Não foram identificados ECR com a utilização de doses reduzidas de vareniclina em pacientes com doenças respiratórias. Existem apenas quatro ECR (total de 1.266 indivíduos) que mostraram, agrupados, que a vareniclina foi efetiva mesmo em doses inferiores

àquelas recomendadas para a população de fumantes em geral (RR = 2,08; IC95%: 1,56-2,78).<sup>(33)</sup> Um estudo retrospectivo envolvendo mais de 14.000 pacientes com diagnóstico de DPOC, com ou sem comorbidades cardiovasculares ou psiquiátricas associadas, mostrou que o uso de bupropiona ou de vareniclina não aumentou o risco de eventos cardiovasculares ou neuropsiquiátricos em seis meses, se comparado aos pacientes sem DPOC que utilizaram TRN.<sup>(41)</sup>

A combinação de duas formas de TRN apresenta a mesma efetividade quando comparada à vareniclina (OR = 1,06; IC95%: 0,75-1,48).<sup>(42)</sup> Uma meta-análise com dados agrupados de dois ECR com 787 indivíduos no total mostrou que a combinação de vareniclina

**Quadro 5.** Modo de usar, precauções, efeitos adversos, contraindicações, eficácia e associações dos medicamentos de primeira linha na cessação do tabagismo.

Medicamento	Características	Pontos a considerar
Terapia de reposição de nicotina	Prescrição	Receituário comum
	Modo de usar	Início: recomenda-se começar na data marcada para a cessação; terapia pré-cessação, avaliar caso a caso Adesivo: aplicar no tronco, toda manhã, em áreas sem pelos e não expostas ao sol; rodízio dos locais; manter o adesivo por 24 h; não precisa tirar para o banho Goma: mascar até sentir gosto e/ou formigamento; em seguida deixar a goma entre a gengiva e a bochecha; voltar a mascar por 20-30 min Pastilha: movê-la lentamente de um lado para outro na boca, sem chupar, mastigar ou engolir; dissolve na cavidade oral entre 20-30 min
	Precauções	Evitar bebidas cítricas e alimentos por 15-30 min após o uso de goma de mascar ou pastilha de nicotina
	Efeitos adversos	Adesivo: eritema e infiltração da derme no local da aplicação, sialorreia, náuseas, vômitos, diarreia e insônia Goma: lesões de gengiva, sialorreia, gosto desagradável, amolecimento dental, náuseas, vômitos, dispepsia, soluços, dores na ATM Pastilha: soluços, sialorreia, gosto desagradável, dispepsia
	Contraindicações	Na presença de DCV ou doença cardiovascular grave e/ou aguda (< 15 dias), discutir com o especialista e avaliar risco-benefício Evitar o uso de goma ou pastilha de nicotina em pacientes com úlcera péptica ativa ou dor na ATM Grávidas/nutrizes: pesar risco-benefício de uso em menor dose que a inalada com uso de tabaco; preferir goma ou pastilha ao adesivo
	Eficácia	Risco relativo de sucesso: 2,60 (IC95%: 1,29-5,24)
	Associação	Uso combinado de adesivo com pastilha ou goma Associação com bupropiona ou vareniclina em casos mais difíceis
Bupropiona	Prescrição	Receituário branco especial, em duas vias.
	Modo de usar	Iniciar 7 dias antes do dia marcado para cessar o tabagismo Tomar o 2º comprimido à tarde, pelo menos, 8 h após o 1º comprimido
	Precauções	Evitar, se possível, tomar o 2º comprimido após as 17 h para reduzir a insônia. Se tiver gastrite, usar protetor gástrico e não tomar em jejum Evitar uso se a hipertensão arterial sistêmica não for controlada
	Efeitos adversos	Reduz reflexos (pior desempenho em tarefas que requerem habilidade motora) Boca seca, insônia, tontura, cefaleia, agitação, ansiedade, tremores
	Contraindicações e interações medicamentosas	Possui muitas interações medicamentosas Relativas: uso nocivo de álcool; uso de carbamazepina, barbitúricos, fenitoína, antipsicóticos, antidepressivos, cimetidina, teofilina, corticoides sistêmicos, hipoglicemiantes orais e insulina Absolutas: epilepsia e convulsões (inclusive febril), abstinência alcoólica recente, DCV, bulimia, anorexia nervosa, pânico, uso de inibidores da MAO nos últimos 14 dias, idade < 16 anos, grávidas e nutrizes
	Eficácia	Risco relativo de sucesso = 2,03 (IC95%: 1,26-3,28)
	Associação	Associação com terapia de reposição de nicotina e/ou vareniclina em casos mais difíceis
Vareniclina	Prescrição	Receituário comum
	Modo de usar	Iniciar 7 dias antes do dia marcado para cessar o tabagismo Comprimidos de 0,5 mg somente na 1ª semana + 1 mg duas vezes/dia por 11 semanas
	Precauções	A biodisponibilidade não é afetada pela alimentação nem pelo horário da administração, pode tomar após as refeições
	Efeitos adversos	Mais comuns: náuseas (33%), raro necessitar a retirada; sonhos vívidos Alguns pacientes relatam tontura, boca seca, sonolência e flatulência Pode se associar a humor depressivo, ideação suicida e descontrole de distúrbios psiquiátricos, embora também possam ocorrer pela abstinência
	Contraindicações e interações medicamentosas	Poucas interações medicamentosas Uso com cautela em tabagistas com distúrbios psiquiátricos graves (surto psicótico, ideação ou tentativa de suicídio etc.): discutir com o psiquiatra
	Eficácia	Risco relativo = 3,35 (IC95%: 1,89-5,92)
	Associação	Associação: vareniclina com terapia de reposição de nicotina e/ou bupropiona em casos mais difíceis

Baseado em Reichert et al.<sup>(12)</sup>; Fiore et al.<sup>(13)</sup>; Jiménez-Ruiz et al.<sup>(22)</sup>; van Eerd et al.<sup>(33)</sup>; Cahill et al.<sup>(36)</sup>; *European Network for Smoking and Tobacco Prevention*<sup>(37)</sup>; Ministério da Saúde do Brasil<sup>(38)</sup>; e *National Comprehensive Cancer Network*.<sup>(39)</sup> ATM: articulação temporomandibular; DCV: doença cerebrovascular; e MAO: monoaminoxidase.

com TRN (adesivo) foi mais eficaz quando comparada com o uso de vareniclina isolada (OR = 1,62; IC95%: 1,18-2,23).<sup>(43)</sup>

## TABAGISMO E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

### Asma e uso de tabaco

A asma é uma doença fenotipicamente heterogênea, que resulta de interações complexas entre fatores ambientais e genéticos. A exposição à fumaça ambiental de tabaco (FAT), tanto no período pré-natal quanto após o nascimento, está associada a um maior risco de se desenvolver sintomas semelhantes aos da asma na infância.<sup>(44,45)</sup>

Em uma revisão sistemática com meta-análise,<sup>(44)</sup> demonstrou-se que a exposição à FAT pré ou pós-natal foi associada a um aumento de 30% a 70% no risco de sibilância incidente, com maior efeito do tabagismo passivo materno pós-natal na sibilância em crianças ≤ 2 anos (OR = 1,70; IC95%: 1,24-2,35) e aumento de 21% a 85% na asma incidente, com efeito mais forte do tabagismo materno pré-natal na asma em crianças com idade ≤ 2 anos (OR = 1,85; IC95%: 1,35-2,53).

Outra revisão sistemática com meta-análise<sup>(45)</sup> demonstrou que a exposição pré-natal ao tabagismo materno foi associada a um risco aumentado de sibilância em crianças < 6 anos de idade (OR = 1,36; IC95%: 1,19-1,55) e de chiado ou asma em crianças ≥ 6 anos de idade (OR = 1,22; IC95%: 1,03-1,44). Um grupo de autores<sup>(46)</sup> mostrou que as exposições pós-natais ao tabagismo materno ou paterno, respectivamente, foram associadas à sibilância em crianças < 6 anos de idade (OR = 1,21; IC95%: 1,13-1,31; e OR = 1,30; IC95%: 1,13-1,51), embora muitas vezes fosse impossível separar o papel da exposição pós-natal do da exposição pré-natal.

O seguimento de algumas coortes mostrou aumentos nas chances de asma incidente após a cessação do uso de tabaco.<sup>(47-49)</sup> Em uma dessas coortes o tabagismo continuado ao longo do acompanhamento também aumentou significativamente o risco de asma incidente.<sup>(47)</sup>

Ainda não há estudos disponíveis que tenham avaliado a mortalidade de asma atribuível ao tabagismo ou a fração de asma atribuível ao tabagismo ativo e/ou passivo no Brasil. Em 2013, 2.047 pessoas morreram por asma no Brasil (5 óbitos/dia), com mais de 120 mil hospitalizações por asma.<sup>(50)</sup> Nos asmáticos tabagistas, fumar se associa a um acelerado declínio da função pulmonar<sup>(51)</sup> e a menor resposta à corticoterapia inalatória e sistêmica.<sup>(52-55)</sup> Além disso, esses pacientes têm menor chance de controlar a doença: asmáticos fumantes apresentam maior frequência de episódios de agudização e maior número de hospitalizações por exacerbações da doença.<sup>(56-59)</sup>

Desde os anos 1970 já é reconhecida a associação entre o uso de maconha e piora dos sintomas de asma.<sup>(60-62)</sup> Fumar maconha também causa exacerbações da asma brônquica e aparecimento de sintomas

compatíveis com asma.<sup>(60-64)</sup> A exposição involuntária à fumaça da maconha leva a inalação de substâncias tóxicas, o que piora os sintomas da asma.<sup>(65)</sup> Assim, os indivíduos com asma ou hiper-reatividade brônquica devem evitar fumar tabaco ou maconha, ou serem expostos passivamente às suas fumaças.

A cessação do tabagismo reduz os sintomas da asma e permite atingir melhor controle da doença.<sup>(66,67)</sup> Algumas evidências sugerem que os portadores de asma que são fumantes teriam menor probabilidade de parar de fumar do que os fumantes sem asma.<sup>(68,69)</sup>

Em todo paciente com asma ou hiper-reatividade brônquica, o médico deve indagar o status do tabagismo. No aconselhamento deve enfatizar:

- Asmáticos ou indivíduos com hiper-reatividade brônquica devem evitar fumar ou ficar expostos passivamente à fumaça de produtos de tabaco ou maconha
- Os não fumantes devem ser aconselhados a não iniciar o tabagismo
- Fumantes de tabaco ou de maconha devem ser informados a respeito das dificuldades e/ou riscos de manterem o uso desses produtos fumígenos e receber apoio para a cessação do tabagismo e da maconha

Os principais benefícios da cessação do tabagismo incluem a melhora do controle da asma, a redução das exacerbações e do declínio funcional, além da melhora da resposta terapêutica.

### DPOC e uso de tabaco

A DPOC é uma doença inflamatória multissistêmica que resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais. Embora a fumaça do cigarro persista como a maior causa da doença, em algumas regiões, a inalação da fumaça da queima de biomassa, as exposições ocupacionais e a poluição atmosférica também têm papel relevante.<sup>(70-74)</sup>

A carga tabágica tem relação com o desenvolvimento, a progressão e a gravidade da DPOC e usualmente é avaliada pela carga tabágica em anos-maço. Contudo, a duração do tabagismo em anos, além de ser mais fácil para a avaliação, pode ter melhor correlação com o risco de desenvolvimento e progressão da doença.<sup>(75)</sup>

A prevalência da DPOC varia de acordo com os fatores de riscos e critérios funcionais e analíticos; seu subdiagnóstico ultrapassa a 70%.<sup>(76,77)</sup> A prevalência da DPOC no mundo e no Brasil é estimada em 12% e 15,8%, respectivamente.<sup>(70,78)</sup> Como a idade e o tabagismo têm efeito cumulativo, estima-se que 50% dos fumantes desenvolverão a doença ao longo da vida.<sup>(79,80)</sup>

A DPOC já é a terceira causa de morte no mundo. Um estudo realizado em capitais brasileiras constatou que 65% das mortes atribuíveis ao tabaco são devido a DPOC, doença isquêmica cardíaca, câncer de pulmão e doença cerebrovascular.<sup>(81)</sup> Em outro estudo brasileiro que comparou as taxas de mortalidade entre 1990 e 2015, constatou-se que houve redução de 31% na taxa de DPOC (de 64,5 para 44,5/100.000 habitantes) e de apenas 2,1% na taxa de câncer de pulmão. Nesse

mesmo período, houve redução de 36,1% na taxa de anos de vida perdidos por morte ou incapacidade.<sup>(82)</sup>

Os pacientes com DPOC costumam omitir de seus médicos que continuam fumando, mesmo quando suas informações sobre o hábito de fumar são confrontadas com medidas de monóxido de carbono ou de cotinina.<sup>(83)</sup> Os fumantes com DPOC têm maior carga tabágica, maior grau de dependência e recebem mais orientações sobre os riscos e a necessidade de cessar o tabagismo do que os fumantes sem DPOC.<sup>(20,84)</sup>

A motivação para cessar o tabagismo difere pouco entre os pacientes com e sem DPOC. Contudo, a autoeficácia é menor em fumantes com DPOC, em parte devido à elevada frequência de ansiedade e depressão.<sup>(20,70,84)</sup> Em uma coorte dinamarquesa de fumantes com DPOC os fatores relacionados com a menor chance de cessação foram idade < 65 anos; obstrução leve ao fluxo aéreo; classificação A da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, pontuação reduzida na escala de *Medical Research Council* e baixo nível socioeconômico. Naquela coorte, a depressão não piorou a taxa de cessação tabágica, como foi demonstrado em outro estudo.<sup>(85)</sup>

A cessação do tabagismo é a única intervenção que altera a história natural da DPOC.<sup>(20,70,71)</sup> Os fumantes com DPOC são mais questionados sobre o tabagismo e recebem mais orientações e tratamento do que os fumantes sem DPOC.<sup>(86)</sup> Por outro lado, quando eles não são incentivados e encaminhados para programas de cessação, mantêm seus hábitos tabágicos quase inalterados por vários anos.<sup>(87)</sup> O Quadro 6 sumariza as recomendações terapêuticas e os benefícios na cessação do tabagismo nos pacientes com DPOC.

### Câncer de pulmão e uso de tabaco

A fumaça do cigarro contém mais de 7.000 compostos.<sup>(93)</sup> Segundo avaliação da Agência

Internacional de Pesquisa em Câncer, mais de 60 agentes são considerados carcinogênicos em animais de laboratórios, dos quais, em 12 deles, há evidências suficientes de carcinogenicidade para humanos.<sup>(94,95)</sup> Há uma forte correlação entre o consumo de cigarros ao longo da vida e as alterações genéticas que levam à perda do mecanismo de supressão tumoral (metilação do DNA e as alterações de microRNA).<sup>(71,96-98)</sup> O tabagismo ativo e o fumo passivo são responsáveis por mais de 90% dos casos de câncer de pulmão, com relação direta entre o aumento do risco de câncer e o consumo de tabaco calculado em anos-maço.<sup>(71,97)</sup>

Estudos brasileiros revelaram elevadas incidência e mortalidade de câncer atribuíveis ao tabagismo, particularmente os de pulmão, cavidade oral e laringe.<sup>(99,100)</sup> Um estudo que avaliou a fração de câncer atribuída a fatores de risco modificáveis no Brasil estimou que, até 2020, a fração atribuível de carga de câncer de pulmão relacionada ao tabagismo na população será de 83,28% em homens e de 64,80% em mulheres.<sup>(100,101)</sup>

Uma revisão sistemática<sup>(102)</sup> de estudos com portadores de câncer de pulmão com tumores não pequenas células, em estágio inicial, e que seguiram fumando mostrou RR = 2,94 e IC95%: 1,15-7,54 para mortalidade por todas as causas e RR = 1,86 e IC95%: 1,01-3,41 para recidiva. Nos portadores de o tumores de pequenas células, com doença limitada e que persistiram fumando, o risco relativo de mortalidade por todas as causas (RR = 1,86; IC95%: 1,33-2,59); para um segundo tumor primário (RR = 4,31; IC95%: 1,09-16,98); e para recidiva (RR = 1,26; IC95%: 1,06-1,50). A sobrevida dos pacientes com tumores não pequenas células com idade ≥ 65 anos foi de 33% para aqueles que continuaram fumando e de 70% para aqueles que pararam de fumar. A sobrevida em 5 anos no grupo com tumores pequenas células foi

**Quadro 6.** Recomendações na abordagem e benefícios da cessação no tabagista com DPOC.

Descrição	Recomendações
Consulta	Todos os pacientes com DPOC devem ser questionados se fumam, incentivados a parar de fumar e encaminhados para programas de cessação tabágica
Início do tratamento	A intervenção para a cessação modifica o curso natural da DPOC Iniciar o tratamento para a cessação como integrante do tratamento da DPOC
Abordagem terapêutica	Combinar aconselhamento comportamental com fármacos de primeira linha (terapia de reposição de nicotina, bupropiona e vareniclina) é a abordagem mais eficaz Pacientes com maior dificuldade para cessar o uso de tabaco podem se beneficiar do uso de mais de um medicamento e/ou doses altas de adesivo de nicotina
Benefícios da cessação	Benefícios nos pacientes com DPOC variam de acordo com a idade, a gravidade e as comorbidades Principais benefícios: Desaceleração da redução progressiva do VEF <sub>1</sub> Redução das exacerbações e hospitalizações Redução dos sintomas respiratórios e melhora da qualidade de vida Redução das limitações para as atividades diárias Melhora da capacidade para a realização de atividades físicas Melhora do controle das comorbidades Melhora da resposta aos broncodilatadores e corticoides inalatórios

Baseado em Jiménez-Ruiz et al.<sup>(20)</sup>; Jiménez-Ruiz et al.<sup>(22)</sup> van Eerd et al.<sup>(33)</sup>; *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*<sup>(70)</sup>; U.S. Department of Health and Human Services<sup>(71)</sup>; Bai et al.<sup>(88)</sup>; Tonnesen et al.<sup>(89)</sup>; Godtfredsen et al.<sup>(90)</sup>; Anthonisen et al.<sup>(91)</sup>; e Anthonisen et al.<sup>(92)</sup>

de 29% entre fumantes e de 63% nos que pararam de fumar.<sup>(102)</sup>

O tabagista com câncer convive com pressões médicas, familiares e pessoais para a cessação tabágica e sente culpa pelo surgimento da doença, embora deseje parar na maioria dos casos. A ameaça de morte e de sofrimentos físicos e psíquicos, assim como os desafios futuros, dificulta a tomada de decisão de alguns pacientes e impulsionam outros para a cessação. O pensamento distorcido de ser tarde para abandonar o cigarro atrapalha o processo.<sup>(103)</sup>

Um mesmo paciente oscila entre momentos de alta ou baixa autoeficácia para deixar de fumar. É preciso sensibilidade do médico para observar a diferença e promover uma abordagem individualizada com foco nos benefícios da cessação tabágica, o que possibilitará melhores resultados no desfecho do tratamento.<sup>(103-105)</sup> Cerca de 50% dos fumantes diagnosticados com câncer permanecem fumando.<sup>(106)</sup> Os fumantes com câncer de pulmão apresentam maior motivação para deixar de fumar do que a população geral; contudo, podem exigir cuidados mais intensivos e abrangentes.<sup>(103)</sup>

O tabagismo é um fator prognóstico independente, o único sob controle direto do paciente. As taxas de abstinência são elevadas logo após conhecer o diagnóstico, mas as de recaída também. O tratamento e a prevenção da recaída são imperativos desde

a primeira consulta.<sup>(103)</sup> O Quadro 7 sumariza as principais recomendações na abordagem do tratamento do tabagismo, assim como enfatiza os benefícios da cessação durante a terapêutica oncológica.

### Tuberculose e uso de tabaco

Em 2016, 10,4 milhões de pessoas adoeceram e 1,7 milhões morreram devido à tuberculose; mais de 95% dos óbitos por tuberculose ocorreram em países de baixa e média renda.<sup>(110)</sup> O Brasil encontra-se entre os 22 países que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo. Segundo o Ministério da Saúde, houve 4.374 mortes por tuberculose no Brasil em 2014.<sup>(111)</sup> Tanto a tuberculose quanto o tabagismo são mais comuns nas populações de países de baixa a média renda. Segundo a Organização Mundial da Saúde, mais de 20% da incidência global de tuberculose pode ser atribuída ao tabagismo.<sup>(112)</sup>

Há um século, o tabagismo já era identificado como um fator de risco para a tuberculose.<sup>(113)</sup> Na última década, vários estudos vêm demonstrando uma significativa associação entre exposição à fumaça do tabaco e tuberculose, após ajuste para outros fatores de risco.<sup>(114)</sup> Há evidências da associação de tabagismo (ativo e passivo) com tuberculose ativa, assim como com a resposta terapêutica, recaídas e mortalidade por tuberculose.<sup>(71,112,114-116)</sup> Esses efeitos parecem ser

**Quadro 7.** Recomendações na abordagem dos tabagistas com câncer de pulmão.

Descrição	Recomendação
Consulta	Todos os pacientes devem ser questionados se fumam
Prontuário	Inserir em destaque no prontuário como mais um sinal vital <sup>a</sup>
Início do tratamento	Tratamento quando iniciado no pré-operatório melhora as taxas de cessação Iniciar o tratamento para cessação como integrante do tratamento do câncer
Abordagem terapêutica	Aconselhamento isolado é indicado apenas quando a farmacoterapia é contraindicada ou recusada pelo paciente O tratamento farmacológico, em geral, é similar ao da população geral Farmacoterapia de 1ª linha associada ao aconselhamento é custo-efetiva e deve ser oferecida, inclusive para fumantes em rastreamento Pacientes submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia devem receber aconselhamento e farmacoterapia
Terapia de reposição de nicotina	Terapia de reposição de nicotina pré-cessação e aconselhamento apresentam melhores resultados Considerar a terapia combinada; terapia estendida, e doses maiores de terapia de reposição de nicotina Adesivos: o uso é desaconselhável na doença enxerto-hospedeiro Goma/pastilha: pode acentuar a mucosite após quimioterapia
Bupropiona	É indicada em pacientes com sintomas depressivos Pode inativar o tamoxifeno e é contraindicada em metástases no sistema nervoso central
Vareniclina	Pode exacerbar o sintoma de náusea durante a quimioterapia
Benefícios da cessação	Maiores chances de sobrevida, menor risco de recidiva e de incidência de 2º tumor primário relacionado ao tabaco Melhores resposta e eficácia dos tratamentos propostos, da qualidade de vida e do controle da dor, além de elevação da autoestima Menores riscos de complicações cirúrgicas (embolia pulmonar, deiscência de suturas e infecções) e complicações da radioterapia e da quimioterapia Reduz o risco de desenvolver ou agravar outras doenças relacionadas ao tabaco

Baseado em: Álvares et al.<sup>(98)</sup>; Cinciripini et al.<sup>(105)</sup>; Gritz et al. 2014.<sup>(106)</sup>; American Society of Clinical Oncology<sup>(107)</sup>; Shields et al.<sup>(108)</sup>; e Koshiaris et al.<sup>(109)</sup> <sup>a</sup>Aumenta a taxa de intervenção de médicos e de outros profissionais de saúde para a cessação.

independentes de outros fatores de risco de tuberculose, como o alcoolismo e condições socioeconômicas.<sup>(71,112,114)</sup>

A fumaça do tabaco prejudica a defesa pulmonar através de mudanças estruturais, e alterações celulares e da resposta imune. Fumar compromete a integridade do epitélio das vias respiratórias, altera o *clearance* mucociliar e reduz a capacidade fagocitária dos macrófagos alveolares, o que aumenta a probabilidade de que o *Mycobacterium tuberculosis* atinja os alvéolos, onde se inicia a infecção por tuberculose.<sup>(71,117-121)</sup> Alguns estudos sugerem que o aumento da suscetibilidade à tuberculose pulmonar se deva à redução de imunoglobulinas circulantes e da relação CD4/CD8, ambas causadas pela fumaça do tabaco.<sup>(71,122-126)</sup>

O tabagismo passivo aumenta tanto o risco de infecção por tuberculose quanto à ocorrência da tuberculose ativa, especialmente em crianças. Esse risco pode estar aumentado em nove vezes em crianças e jovens menores de 15 anos, mesmo sem contato com tuberculose pulmonar no domicílio. Existe uma forte relação dose-resposta entre o risco de tuberculose e o número de cigarros aos quais as crianças são expostas por dia.<sup>(127,128)</sup> Adultos não tabagistas expostos à fumaça de tabaco em ambientes fechados também apresentam um risco aumentado de desenvolver tuberculose pulmonar.<sup>(129)</sup> Comparados aos não fumantes, os tabagistas com tuberculose apresentam risco aumentado de manifestações clínicas mais severas; mortalidade; retardo na negatificação do escarro; falência no tratamento; recaída da tuberculose; resistência a medicamentos tuberculostáticos; lesões cavitárias; maior positividade no escarro; e sequelas mais extensas.<sup>(71,114,115,124,130-133)</sup>

Os tabagistas portadores de tuberculose ativa mas sem história anterior de tuberculose apresentam um risco de morte nove vezes maior por tuberculose quando comparados a portadores de tuberculose que nunca fumaram.<sup>(134)</sup>

O controle do tabagismo é uma importante estratégia para reduzir o número de pacientes infectados com o bacilo da tuberculose e também de pessoas que irão desenvolver a doença. Para tanto, torna-se fundamental aconselhar e apoiar os fumantes com tuberculose a cessar o tabagismo. Os tabagistas com tuberculose, quando param de fumar, reduzem o risco de morte por tuberculose em cerca de 65% em comparação com os que continuam a fumar.<sup>(134)</sup> A Organização Mundial da Saúde recomenda que os programas de controle da tuberculose e do tabagismo trabalhem de forma integrada para que o tratamento do tabagismo seja oferecido a todo paciente com tuberculose.<sup>(112,114,115)</sup>

### **Doenças respiratórias ambientais e uso de tabaco**

O tabagismo, a poluição do ar ambiental e a poluição intradomiciliar são fatores de risco que ocupam, respectivamente, o segundo (7,13 milhões de mortes/ano), o sexto (4,3 milhões de mortes/ano) e o oitavo

(2,6 milhões de mortes/ano) lugares no ranking para a mortalidade global.<sup>(135)</sup> No Brasil, a poluição do ar ambiental ocupa o 11º lugar no ranking.<sup>(136)</sup>

As doenças relacionadas a material particulado, gases e agentes cancerígenos ocorrem em virtude do estresse oxidativo, inflamação pulmonar e sistêmica e lesão no DNA. As principais doenças relacionadas com a exposição a poluentes ambientais são as doenças cardiovasculares isquêmicas, neoplasias, DPOC e infecções respiratórias.<sup>(137)</sup>

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde para 2016, a poluição do ar ambiental e a poluição intradomiciliar, no Brasil, foram responsáveis, respectivamente, por mais de 51,8 mil e 14,1 mil mortes, com taxa de mortalidade padronizada de 24 e de 7 óbitos/100 mil habitantes.<sup>(138)</sup> Um grupo de autores, estimando o material particulado inalado em 12 mg/cigarro e a exposição à poluição do ar entre 13-30 µm<sup>3</sup> de ar/dia, avaliaram que há riscos para câncer de pulmão, doenças cardiovasculares e doenças pulmonares.<sup>(139)</sup>

Outro grupo de autores encontrou menores valores da função pulmonar em mulheres fumantes e não fumantes que moravam em ambientes com maiores níveis de poluição em relação aos controles. A exposição de fumantes à FAT aumenta o risco de câncer de pulmão, evidenciando um efeito aditivo entre os riscos.<sup>(140)</sup>

Não foram identificadas diferenças entre o perfil de fumantes e as doenças relacionadas à poluição do ar. Embora ainda não seja conhecido o impacto isolado da cessação de tabagismo em indivíduos expostos à poluição, a proibição de fumar em ambientes fechados teve um relevante impacto na redução da morbidade e mortalidade. Uma meta-análise com 44 estudos revelou importantes reduções na hospitalização e em óbitos por doenças respiratórias.<sup>(141)</sup> Esse fato permite inferir que as pessoas vivendo numa mesma cidade, sem mudanças dos níveis de poluição, poderiam se beneficiar da redução da exposição à FAT. O mesmo vale para o impacto da cessação do tabagismo na redução das doenças respiratórias observada em estudos de coorte.<sup>(142)</sup>

### **Doenças respiratórias ocupacionais e uso de tabaco**

A dupla exposição, ao tabaco e ocupacional, tem relação somativa de efeitos deletérios e, algumas vezes, sinérgicas, potencializando as agressões às vias aéreas e ao interstício pulmonar. A inibição do *clearance* mucociliar e as demais alterações nas vias aéreas resultam em maior retenção de partículas inaladas, bem como facilita a agressão por gases, névoas ou vapores químicos inalados. A inflamação e a toxicidade no DNA de ambas as exposições podem aumentar o risco de adoecimento.<sup>(97,143,144)</sup>

Os ambientes de trabalho são importantes fatores de risco para morbidade e mortalidade globais, sendo estimados em 1,53 milhões o número de óbitos/ano e em 75,93 milhões o número de anos de vida perdidos

por morte ou incapacidade provocados pelos diversos riscos ocupacionais.<sup>(145)</sup> Segundo dados da carga global de doenças em 2016, a exposição à fumaça ambiental do tabaco nos ambientes de trabalho, isoladamente, esteve associada a 433,2 mil óbitos, com maior impacto na mortalidade por doenças isquêmicas cardiovasculares (252 mil), seguido por DPOC (52 mil) e câncer de pulmão (44,4 mil).<sup>(146)</sup>

A prevalência de fumantes entre os trabalhadores varia com o tipo de empresa e de atividade desempenhada pelos mesmos, sendo menor em trabalhadores da saúde e educação e mais elevada em trabalhadores da indústria, serviços de limpeza, mineração e construção.<sup>(147)</sup> Nesses últimos grupos de trabalhadores, a prevalência é mais alta do que na população geral, com taxas encontradas, comparando a prevalência populacional com a dos trabalhadores, de 40,2% vs. 53,2% na China,<sup>(148)</sup> 43,0% vs. 66,3% na Turquia<sup>(149)</sup> e 15,1% vs. 49,8% no Brasil.<sup>(150)</sup> Essas altas taxas revelam o impacto do tabagismo entre os menos escolarizados e com menor renda, que integram a força de trabalho em atividades mais insalubres ou exposta a maiores riscos nos ambientes de trabalho.

A cessação de tabagismo reduz o risco de morbidade e mortalidade, sendo maior o benefício quanto mais precoce for a idade da cessação.<sup>(151)</sup> É recomendável que os serviços de saúde ocupacional das empresas, desde o ingresso do trabalhador, desenvolvam políticas para estimular e apoiar o trabalhador fumante e sua família a parar de fumar. Oferecer tratamento aos pacientes tabagistas deve ser um procedimento adotado nos serviços de atenção primária à população e nas empresas.<sup>(152)</sup>

A realização de pesquisas com questionários breves para monitorar a relação saúde/doença, além de ajudar a detectar a necessidade de intervenções nos ambientes de trabalho, pode criar importantes momentos motivacionais, aumentando assim a chance de sucesso na cessação tabágica. Entre os diversos fatores motivadores da cessação apresentados por esses grupos de trabalhadores mais expostos e mais vulneráveis socialmente, destacam-se a presença de sintomas respiratórios ou de doença respiratória já estabelecida.<sup>(149)</sup>

### **Doenças respiratórias intersticiais e uso de tabaco**

Nos últimos anos, a preocupação com os malefícios do tabagismo começou a se concentrar no desenvolvimento das doenças pulmonares intersticiais (DPI), sendo três patologias consideradas etiológicamente ligadas ao tabagismo<sup>(153)</sup>: DPI associada à bronquiolite respiratória; pneumonia intersticial descamativa; e histiocitose pulmonar de células de Langerhans.

Algumas doenças intersticiais são mais propensas a se desenvolver em fumantes, como a fibrose pulmonar idiopática e a DPI associada à artrite reumatoide.<sup>(153)</sup> Alguns indivíduos também podem desenvolver uma combinação de fibrose pulmonar e enfisema. Essa

associação é considerada um fenótipo distinto da fibrose pulmonar idiopática.<sup>(154)</sup>

A identificação do papel do tabagismo nas DPI é importante porque a compreensão das vias patogênicas poderia permitir o desenvolvimento de novos medicamentos. Do ponto de vista clínico, o reconhecimento de um fenótipo relacionado ao tabagismo facilitaria o diagnóstico e o tratamento precoces.<sup>(155)</sup>

Um grupo de autores<sup>(156)</sup> analisou quatro estudos de coorte prospectivos, com 11.691 participantes no total, e avaliou a mortalidade em indivíduos com anormalidades pulmonares intersticiais. As lesões foram associadas a maior carga tabágica em dois desses estudos e a maior taxa de mortalidade em todas as coortes.

As DPI relacionadas ao tabaco são menos reconhecidas, mas existe uma correlação causal bem definida, baseada em dados epidemiológicos. A cessação do tabagismo é a terapia fundamental para o controle desses pacientes, e sua abordagem requer a perfeita integração dos dados clínicos, funcionais, radiológicos e histopatológicos.

### **Doenças respiratórias infecciosas e uso de tabaco**

A deposição dos agentes tóxicos da fumaça do tabaco nas vias aéreas afeta os mecanismos de defesa em múltiplos níveis: redução do transporte mucociliar, maior aderência bacteriana no epitélio respiratório; e aumento da permeabilidade vascular alveolar e epitelial.<sup>(157)</sup> Além disso, a contínua exposição ao tabaco associa-se a importantes modificações na microflora nasofaríngea, o que favorece a colonização por patógenos oportunistas.<sup>(158)</sup>

Um estudo experimental demonstrou que a exposição crônica à FAT aumentou os níveis de citocinas inflamatórias e TNF- $\alpha$  nos pulmões, e prejudicou a imunidade adaptativa após infecção crônica ou imunização intranasal com a proteína recombinante P6 para *Haemophilus influenzae* em camundongos. Os autores concluíram que há evidências inequívocas de que a exposição à FAT possui efeitos em longo prazo que são prejudiciais sobre o microambiente inflamatório pulmonar, a imunidade à infecção e a resposta à vacinação.<sup>(159)</sup>

Uma revisão sistemática mostrou que tabagistas tinham maior risco de contrair pneumonia bacteriana do que ex-fumantes — *hazard ratio* (HR, razão de risco) = 1,37; IC95%: 1,06-1,78 — e do que os não-fumantes — HR = 1,73; IC95%: 1,44-2,06.<sup>(160)</sup> A pneumonia e a influenza aumentam o risco de morbidade e mortalidade e, quando o indivíduo é fumante, elevam ainda mais os custos médico-sociais e previdenciários. Um estudo de 2017 demonstrou que a pneumonia é a terceira causa de adoecimento relacionado ao tabagismo no Brasil.<sup>(2)</sup> Em síntese, de acordo com as evidências científicas, o Quadro 8 demonstra a exposição e riscos dos tabagistas.

**Quadro 8.** Recomendações na abordagem, riscos e benefícios da cessação em tabagistas com doenças respiratórias infecciosas.

Descrição	Recomendação
Consulta	Os pacientes devem ser incentivados a parar de fumar e ser encaminhados para programas de cessação
Riscos do tabagismo ativo	Elevado risco de pneumonite por vírus varicela-zoster Duas vezes maior risco de influenza, com pior evolução clínica Quatro vezes maior risco de pneumonia na DPOC Maior risco de pneumonia em portadores de HIV Duas vezes maior risco de pneumonia adquirida na comunidade O tabaco é fator de agravamento para outras infecções respiratórias
Riscos do tabagismo passivo	A exposição à fumaça ambiental do tabaco está associada com infecção e doença por tuberculose pulmonar
Abordagem terapêutica	Combinar o aconselhamento comportamental com medicamentos de 1ª linha
Benefícios da cessação	Cessação reduz o risco de infecções respiratórias, tanto para fumantes ativos quanto para os passivos, sobretudo crianças

Baseado em Feldman,<sup>(161)</sup> Murin et al.,<sup>(162)</sup> Lipsky et al.,<sup>(163)</sup> Wewers et al.,<sup>(164)</sup> Correa et al.,<sup>(165)</sup> e Bates et al.<sup>(166)</sup>

### Hospitalizados com doenças respiratórias e uso de tabaco

Estudos sobre a prevalência de tabagismo em pacientes hospitalizados no Brasil variaram entre 15% e 22%<sup>(167,168)</sup> Em um estudo,<sup>(169)</sup> os autores encontraram uma prevalência de tabagismo de 25% entre pacientes internados em um hospital livre de tabaco, e 55% apresentavam sintomas de abstinência. Em uma revisão sistemática, encontrou-se de 15% a 27% de tabagistas entre pacientes hospitalizados.<sup>(170)</sup>

A internação é uma janela de oportunidade para iniciar a abordagem antitabágica com grande chance de sucesso, principalmente se houver acompanhamento após a alta hospitalar.<sup>(12,169)</sup> A abordagem do tabagista internado deve estar inserida na rotina hospitalar. Apesar de esse paciente apresentar muitas vezes uma motivação elevada e estar disponível, apenas uma minoria recebe tratamento para a cessação tabágica e a maior parte recai logo após a alta hospitalar.<sup>(12,169)</sup>

A conduta recomendada é que seja oferecido aconselhamento durante a internação e seguimento por, pelo menos, quatro semanas, seja presencial, seja por contato telefônico. Em uma meta-análise<sup>(171)</sup> com 50 estudos, concluiu-se que as abordagens intensivas seguidas por acompanhamento após a alta tiveram maior efetividade, pois as recaídas ocorrem principalmente durante o primeiro mês após a alta. Identificar a fissura e outros fatores que indiquem maior chance de fracasso, como a dependência ao álcool ou a outras drogas, permite que se possa individualizar o tratamento daqueles com maior risco de recaídas.

Foi avaliada a eficácia de um programa de cessação para hospitalizados por doença respiratória (doenças respiratórias) ou doença cardíaca e registrou-se que 31% dos pacientes com doenças respiratórias estavam abstinentes seis meses após alta hospitalar.<sup>(172)</sup> Os pacientes que receberam aconselhamento individual e medicação durante a internação e após a alta

apresentaram maior adesão ao tratamento, inclusive após a alta hospitalar.<sup>(173)</sup>

O momento da internação deve ser transformado em oportunidade de cessação do tabagismo. Os tabagistas hospitalizados com doenças respiratórias devem ser orientados sobre os benefícios dessa cessação e avaliados quanto a seu grau de motivação e dependência para receber tratamento específico, o que é similar ao recomendado para pacientes com outras patologias. Programas com equipes treinadas em tabagismo apresentam boa relação custo-efetividade na abordagem dos tabagistas.<sup>(174)</sup> O acompanhamento após a alta, por pelo menos seis meses, melhora os desfechos e o sucesso da abstinência.<sup>(170,175,176)</sup> A intervenção intensiva associada ao tratamento farmacológico para a cessação tabágica nos pacientes com doença respiratória, iniciado ainda durante a hospitalização, é eficaz, com grau de evidência de alta qualidade.<sup>(22)</sup>

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os pacientes com doenças respiratórias devem ser questionados se fumam, incentivados a parar de fumar e encaminhados para a cessação tabágica, independentemente de sua idade e estágio da doença. A cessação do tabagismo, com base na terapia cognitivo-comportamental e farmacoterapia, é a primeira medida a ser tomada no tratamento das pneumopatias e resulta em importantes benefícios, tais como redução das exacerbações e hospitalizações; redução dos sintomas respiratórios; melhora da qualidade de vida; redução das limitações para as atividades diárias; melhora do controle das comorbidades; melhora da resposta aos broncodilatadores e corticoides inalatórios; maiores chances de sobrevida; menor risco de recidiva e de incidência de segundo tumor primário relacionado ao tabaco; maior controle da dor; elevação da autoestima; e menores riscos de complicações da cirurgia, da radioterapia e da quimioterapia.

### REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. WHO, Geneva; Fact Sheet [updated 2018 Mar 9, cited 2018 Aug 26]. Tobacco [about 8 screens]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>

2. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; Instituto Nacional do Câncer; Fundação Oswaldo Cruz [homepage on the Internet], ACT Promoção da Saúde [updated 2017 May 31, cited 2018 Aug 26]. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos [about 2 screens]. Available from <http://actbr.org.br/post/carga-de-doenca-atribuivel-ao-uso-do-tabaco-no-brasil-e-potencial-impacto-do-aumento-de-precos-por-meio-de-impostos/16952/>
3. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2018 [cited 2018 Aug 26]. *Vigilante Brasil 2017–Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito*. [Adobe Acrobat document, 132 p.]. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/vigilante\\_brasil\\_2017\\_vigilancia\\_fatores\\_riscos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/vigilante_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf)
4. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. São Paulo: IBGE; c2018 [cited 2018 Aug 26]. *Projeção da População do Brasil e das Unidades de Federação*. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
5. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2012 [cited 2018 Aug 26]. *Convenção-quadro para o controle do tabaco: texto oficial, 2011*. [Adobe Acrobat document, 58p.]. Available from [http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/convencao\\_quadro\\_texto\\_oficial.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/convencao_quadro_texto_oficial.pdf)
6. World Health Organization. *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER*. Geneva: World Health Organization; 2008.
7. Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001336. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001336>
8. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2018 [cited 2018 Aug 26]. *Programa Nacional de Controle do Tabagismo* [about 5 screens]. Available from: [http://www2.inca.gov.br/vps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa-nacional-controle-tabagismo](http://www2.inca.gov.br/vps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa-nacional-controle-tabagismo)
9. Araújo AJ. Tratamento do tabagismo pode impactar a DPOC. *Pulmao RJ - Atualizações Temáticas*. 2009;1(1):20-33. [http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/\\_sopterj\\_redesign\\_2017/\\_revista/atualizacao\\_tematica/03.pdf](http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/atualizacao_tematica/03.pdf)
10. Corrêa da Silva LC, Araújo AJ, Queiroz ÂM, Sales MD, Castellano MV; Comissão de Tabagismo da SBPT. Smoking control: challenges and achievements. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):290-298. [http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe\\_artigo.asp?id=2566](http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=2566)
11. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61. [cited 2018 Aug 26]. Available from: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(11\)60135-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(11)60135-9.pdf)
12. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Smoking cessation guidelines—2008. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):845-80. [http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe\\_artigo.asp?id=817](http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=817)
13. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update—Clinical practice guideline. Rockville: US Department of Health and Human Services; 2008. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952/>
14. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):37-43. <http://err.ersjournals.com/content/errrev/22/127/37.full.pdf>
15. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Manual de Condutas e Práticas em Tabagismo*. São Paulo: AC Farmacêutica; 2012.
16. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax*. 2010 Aug;65(8):711-8. <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/65/8/711.full.pdf>
17. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem*. 2008;17(4):758-64.
18. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies *Health Info Libr J*. 2009 Jun;26(2):91-108. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x>
19. Broome ME. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: Rodgers BL, Knafk KA, editors. 2nd ed. *Concept Development in Nursing*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Co., 1993. p. 231-250.
20. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck, Hajek P, Tonstad S., et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J*. 2015;46(11):61-79. <http://erj.ersjournals.com/content/46/11/61>
21. Arancibia F. *Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Tabaquismo*. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017;33(3):225-229. [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-73482017000300225](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482017000300225)
22. Jiménez Ruiz CA, Buljubasich D, Riesco Miranda JA, Acuña Iscaray A, da Granda Orive JI, Chatkin JM, et al. Using PICO Methodology to Answer Questions About Smoking in COPD Patients. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(11):622-628. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.04.012>
23. Ussher M, Kakar G, Hajek P, West R. Dependence and motivation to stop smoking as predictors of success of a quit attempt among smokers seeking help to quit. *Addict Behav*. 2016;53:175-80. <https://core.ac.uk/download/pdf/82759925.pdf>
24. Martín-Lujan F, Piñol-Moreno JLI, Martín-Vergara NM, Basora-Gallisa J, Pascual-Palacios I, et al. Effectiveness of a structured motivational intervention including smoking cessation advice and spirometry information in the primary care setting: the ESPITAP study. *BMC Public Health*. 2011;11:859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236011/pdf/1471-2458-11-859.pdf>
25. Hughes JR, Naudb S. Perceived role of motivation and self-efficacy in smoking cessation: A secondary data analysis. *Addict Behav*. 2016;61:58-61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943656/pdf/nihms791085.pdf>
26. Irizar-Aramburu MI, Martínez-Eizaguirre JM, Pacheco-Bravo, Diaz-Atienza M, Aguirre-Arribas I, et al. Effectiveness of spirometry as a motivational tool for smoking cessation: a clinical trial, the ESPIMOAT study. *BMC Fam Pract*. 2013,14:185. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028857/pdf/1471-2296-14-185.pdf>
27. Parker DR, Eltinge S, Rafferty C, Eaton CB, Clarke J, Goldman RE. Primary care providers' views on using lung age as an aid to smoking cessation counseling for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2015;193(3):321-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4433592/pdf/nihms673990.pdf>
28. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119-27. <https://pdfs.semanticscholar.org/74c8/dd44c488807e054a5ed8711f6bc7b2fbaea.pdf>
29. Fagerström K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(1):75-8. <https://nicotinepolicy.info/documents/research/Fager%20Determin%20Renaming%20FTND.pdf>
30. Prochaska JO, DiClemente CC. Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change. *Psych Theor Res Pract*. 1982;19(3):276-88. <http://dx.doi.org/10.1037/h0088437>
31. Masefield S, Powell P, Jiménez-Ruiz C, Hajek P, Lewis K, Andreas S, et al. Recommendations to improve smoking cessation outcomes from people with lung conditions who smoke. *ERJ Open Res*. 2016;2(2). pii: 00009-2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5005168/>
32. Awaisu A, Nik Mohamed MH, Mohamad Noordin N, Abd Aziz N, Syed Sulaiman SA, Muttalif AR, et al. The SCIDOTS Project: evidence of benefits of an integrated tobacco cessation intervention in tuberculosis care on treatment outcomes. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2011;6:26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196696/pdf/1747-597X-6-26.pdf>
33. van Eerd EAM, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD010744. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27545342>
34. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165(19):2286-92. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486760>
35. Chatkin JM, Dullius CR. The management of asthmatic smokers. *Asthma Res Pract*. 2016;2:10. <https://asthmapr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40733-016-0025-7>
36. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2016;(5):CD006103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27158893>
37. European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP) [homepage on the Internet]. Brussels: ENSP; c2016 [cited 2018 Sept 2]. ENSP Guidelines for treating tobacco dependence. [Adobe Acrobat document, 156 p.]. Available from: <http://elearning-ensp.eu/assets/English%20version.pdf>
  38. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2015 [cited 2018 Sept 2]. Estratégias para cuidado da pessoa com doença crônica: o cuidado da pessoa tabagista. Cad Atenção Básica. 2015;40. [Adobe Acrobat document, 156 p.]. Available from: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno\\_40.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_40.pdf)
  39. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [homepage on the Internet]. Brussels: NCCN; c2017 [updated 2017 Aug 21; cited 2018 Sept 2]. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Smoking Cessation. [Adobe Acrobat document, 66 p.]. Available from: [http://oncolife.com.ua/doc/nccn/Smoking\\_Cessation.pdf](http://oncolife.com.ua/doc/nccn/Smoking_Cessation.pdf)
  40. Jiménez-Ruiz CA, Garcia Rueda M, Martínez Muñoz MA, Sellarés J, Jiménez-Fuentes MA, Lázaro Asegurado L, et al. Varenicline in smokers with severe or very severe COPD after 24 weeks of treatment. A descriptive analysis: VALUE study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2017;87(3):874. Available from: <https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/874/801>
  41. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson CR, van Schayck OCP, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline and bupropion in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2017;72(10):905-911. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/72/10/905>
  42. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):CD009329. Available from: <http://tobacco.cochrane.org/sites/tobacco.cochrane.org/files/public/uploads/UKNSSC%202015%20summaries-%20pharmacological.pdf>
  43. Chang PH, Chiang CH, Ho WC, Wu PZ, Tsai JS, Guo FR. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health*. 2015;15:689. Available from: <https://bmcpubhealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12889-015-2055-0>
  44. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2196>
  45. Gilliland FD, Berhane K, Li YF, Rappaport EB, Peters JM. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):917-24. <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-616OC>
  46. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(4):353-62. <https://doi.org/10.1002/ppul.23037>
  47. Godtfredsen NS, Lange P, Prescott E, Osler M, Vestbo J. Changes in smoking habits and risk of asthma: a longitudinal population based study. *Eur Respir J*. 2001;18(3):549-54. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00100801>
  48. Polosa R, Knöke JD, Russo C, Piccillo G, Caponnetto P, Saravá M, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1428-34. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.041>
  49. Nakamura K, Nagata C, Fujii K, Kawachi T, Takatsuka N, Oba S, et al. Cigarette smoking and the adult onset of bronchial asthma in Japanese men and women. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(4):288-93. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60333-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60333-X)
  50. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):163-168. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000352>
  51. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1194-200. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810223391703>
  52. Zheng X, Guan W, Zheng J, Ye P, Liu S, Zhou J, et al. Smoking influences response to inhaled corticosteroids in patients with asthma: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(11):1791-8. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.722991>
  53. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002;57(3):226-30. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.3.226>
  54. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):783-90. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1746OC>
  55. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1308-11. <https://doi.org/10.1164/rccm.200304-503OC>
  56. Boulet LP, FitzGerald JM, McIvor RA, Zimmerman S, Chapman KR. Influence of current or former smoking on asthma management and control. *Can Respir J*. 2008;15(5):275-9. <https://doi.org/10.1155/2008/725074>
  57. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(1):39-45. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32831da894>
  58. Chaudhuri R, McSharry C, McCoard A, Livingston E, Hothersall E, Spears M, et al. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy*. 2008;63(1):132-5. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01538.x>
  59. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control. Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office on Smoking and Health. The Health Benefits of Smoking Cessation—a report of the Surgeon General. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416. Rockville (MD): CDC; 1990.
  60. Chopra GS. Studies on psycho-clinical aspects of long-term marijuana use in 124 cases. *Int J Addict*. 1973;8(6):1015-26. <https://doi.org/10.3109/10826087309033103>
  61. Chatkin JM, Zani-Silva L, Ferreira I, Zamel N. Cannabis-Associated Asthma and Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):196-206. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8644-1>
  62. Chatkin JM, Zabert G, Zabert I, Chatkin G, Jiménez-Ruiz CA, de Granda-Orive JI, et al. Lung Disease Associated with Marijuana Use. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(9):510-515. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.019>
  63. Gaeta TJ, Hammock R, Spevack TA, Brown H, Rhoden K. Association between substance abuse and acute exacerbation of bronchial asthma. *Acad Emerg Med*. 1996; 3:1170-2. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03386.x>
  64. Caponnetto P, Auditore R, Russo C, Alamo A, Campagna D, Demma S, et al. "Dangerous relationships": asthma and substance abuse. *J Addict Dis*. 2013;32(2):158-67. <https://doi.org/10.1080/10550887.2013.795469>
  65. Decuyper II, Faber MA, Sabato V, Bridts CH, Hagendorens MM, Rihs HP, et al. Where there's smoke, there's fire: cannabis allergy through passive exposure. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):864-865. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.019>
  66. McLeish AC, Zvolensky MJ. Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. *J Asthma*. 2010;47(4):345-61. <https://doi.org/10.3109/02770900903556413>
  67. Perret JL, Bonevski B, McDonald CF, Abramson MJ. Smoking cessation strategies for patients with asthma: improving patient outcomes. *J Asthma Allergy*. 2016;9:117-28. <https://doi.org/10.2147/JAA.S85615>
  68. Bush T, Zbikowski SM, Mahoney L, Deprey M, Mowery P, Cerutti B. State quitlines and cessation patterns among adults with selected chronic diseases in 15 states, 2005-2008. *Prev Chronic Dis*. 2012;9:E163. <https://doi.org/10.5888/pcd9.120105>
  69. McLeish AC, Johnson AL, Avallone KM, Zvolensky MJ. Evaluating the role of anxiety sensitivity in barriers to cessation and reasons for quitting among smokers with asthma. *Psychol Health Med*. 2016;21(2):236-47. <https://doi.org/10.1080/13548506.2015.1051058>
  70. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2018. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2018.
  71. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Office of the Surgeon General [homepage on the Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): U.S. Department of Health

- and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014. [Adobe Acrobat document, 1081p.]. Available from: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>
72. Liu S, Zhou Y, Liu S, Chen X, Zou W, Zhao D, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax*. 2017;72(9):788-795. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208910>
  73. Moreira MA, Barbosa MA, Jardim JR, Queiroz MC, Inácio LU. Doença pulmonar obstrutiva crônica em mulheres expostas à fumaça de fogão e lenha. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2013;59(6):607-13. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.09.001>
  74. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5(1):e000246. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000246>
  75. Baht S, Kim Y, Harrington K, Lutz SM, Cho MH, DeMeo DL, et al. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic pulmonary obstructive disease than pack-years. *Thorax*. 2018;73(5):414-421. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210722>
  76. Queiroz MC, Moreira MA, Rahabi MF. Underdiagnosis of COPD at primary health care clinics in the city of Aparecida de Goiânia, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):692-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000600003>
  77. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AM, et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):30-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000100005>
  78. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Mui-o A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
  79. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2003;97(2):155-22. <https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1446>
  80. Rennard S, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet*. 2006;367(9518):1216-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68516-4)
  81. Corrêa PC, Barreto SM, Passos VM. Smoking-attributable mortality and years of potential life lost in 16 Brazilian capitals, 2003: a prevalence-based study. *BMC Public Health*. 2009;9:206. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-206>
  82. de São José BP, Corrêa RA, Malta DC, Passos VMA, França EB, Teixeira RA, et al. Mortality and disability from tobacco-related diseases in Brazil, 1990 to 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(Suppl 1):75-89. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050007>
  83. Stelmach R, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Athanasio RA, Rached SZ, Prado GF, et al. Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patients telling us the truth? *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):124-32. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004526>
  84. van Eard EA, van Rossem CR, Spigt MG, Wesseling G, van Schayck OC, Kotz D. Do we need tailored smoking cessation interventions for smokers with COPD? A comparative study of smokers with and without regarding factors associated with tobacco smoking. *Respiration*. 2015;90(3):211-9. <https://doi.org/10.1159/000398816>
  85. Tøttenborg SS, Thomsen RW, Johnsen SP, Nielsen H, Lange P. Determinants of Smoking Cessation in Patients With COPD Treated in the Outpatient Setting. *Chest*. 2016;150(3):554-62. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.05.020>
  86. Schauer GL, Wheaton AG, Malarcher AM, Croft JB. Health-care Provider Screening and Advice for Smoking Cessation Among Smokers With and Without COPD: 2009-2010 National Adult Tobacco Survey. *Chest*. 2016;149(3):676-84. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2965>
  87. Martínez-González C, Casanova C, de-Torres JP, Marín JM, de Lucas P, Fuster A, et al. Changes and Clinical Consequences of Smoking Cessation in Patients With COPD: A Prospective Analysis From the CHAIN Cohort. *Chest*. 2018;154(2):274-285. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.007>
  88. Bai JW, Chen XX, Liu S, Yu L, Xu J. Smoking cessation affects the natural history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3323-3328. <https://doi.org/10.2147/COPD.S150243>
  89. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest*. 2006;130(2):334-42. <https://doi.org/10.1378/chest.130.2.334>
  90. Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax*. 2002;57(11):967-72. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.11.967>
  91. Anthonisen NR, Connet J, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):675-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.2112096>
  92. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005>
  93. Drope J, Schluger N, editors [monograph on the Internet]. 6th ed. *The Tobacco Atlas*. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies; 2018. [Adobe Acrobat document, 58p.]. Available from: [https://tobaccoatlas.org/wp-content/uploads/2018/03/TobaccoAtlas\\_6thEdition\\_LoRes\\_Rev0318.pdf](https://tobaccoatlas.org/wp-content/uploads/2018/03/TobaccoAtlas_6thEdition_LoRes_Rev0318.pdf)
  94. Rodgman A, Perfetti TA. Alphabetical Component Index. In: Rodgman A, Perfetti TA, editors. *The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2008. p. 1483-4. <https://doi.org/10.1201/9781420078848>
  95. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2004;83:1-1438.
  96. Balogh EP, Dresler C, Fleury ME, Gritz ER, Kean TJ, Myers ML, et al. Reducing tobacco-related cancer incidence and mortality: summary of an institute of medicine workshop. *Oncologist*. 2014;19(1):21-31. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0230>
  97. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt E):1-538.
  98. Álvarez FV, Trueba IM, Sanchis JB, López-Rodó LM, Rodríguez Suárez PM, de Cos Escuin JS, et al. Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the diagnosis and treatment of non-small-cell lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2016;52 Suppl 1:2-62.
  99. Menezes AM, Horta BL, Oliveira AL, Kaufmann RA, Duquia R, Diniz A, et al. Attributed risk to smoking for lung cancer, laryngeal cancer and esophageal cancer [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2002;36(2):129-34. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102002000200002>
  100. Araújo LH, Baldotto C, Castro G Jr, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55-64. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201700000135>
  101. Azevedo E Silva G, de Moura L, Curado MP, Gomes Fda S, Otero U, Rezende LF, et al. The Fraction of Cancer Attributable to Ways of Life, Infections, Occupation, and Environmental Agents in Brazil in 2020. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148761>
  102. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: Systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:b5569. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5569>
  103. Karam-Hage M, Cinciripini PM, Gritz ER. Tobacco use and cessation for cancer survivors: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(4):272-90. <https://doi.org/10.3322/caac.21231>
  104. Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Van Marck E, Van Schil P. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;47(3):351-9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.08.011>
  105. Cinciripini P. Smoking Cessation in Patients with Cancer: Treatment Advances and the Oncologist's Role. *J Natl Canc Netw*. 2017;15(5):748-50. <https://doi.org/10.6004/jncn.2017.0091>
  106. Gritz ER, Toll BA, Warren GW. Tobacco use in the oncology setting: advancing clinical practice and research. [Internet]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(1):3-9. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0896>
  107. American Society of Clinical Oncology [monograph on the Internet]. *Tobacco Cessation Guide for Oncology Providers*. Alexandria (VA):

- ASCO; 2012. [Adobe Acrobat document, 36p.]. Available from: [https://moqc.org/wp-content/uploads/2017/08/ASCO-\\_Tobacco-Cessation-Guide-for-Oncology-Providers.pdf](https://moqc.org/wp-content/uploads/2017/08/ASCO-_Tobacco-Cessation-Guide-for-Oncology-Providers.pdf)
108. Shields PG, Herbst RS, Arenberg D, Benowitz NL, Bierut L, Luckart JB, et al. Smoking Cessation, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(11):1430-1468. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0152>
  109. Koshiaris C, Aveyard P, Oke J, Ryan R, Szatkowski L, Stevens R, et al. Smoking cessation and survival in lung, upper aero-digestive tract and bladder cancer: cohort study *Br J Cancer*. 2017;117(8):1224-1232. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.179>
  110. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
  111. Brasil. Ministério de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Panorama da Tuberculose no Brasil: A mortalidade em números. Brasília: Ministério de Saúde; 2016. [Adobe Acrobat document, 128p.]. Available from: [http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/15/panorama\\_tuberculose\\_brasil\\_mortalidade.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/15/panorama_tuberculose_brasil_mortalidade.pdf)
  112. World Health Organization. Fact Sheets on Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/factsheet\\_global.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/factsheet_global.pdf?ua=1)
  113. Webb G. The effect of the inhalation of cigarette smoke on the lungs: A clinical study. *Am Rev Tuberc*. 1918;2(1):25-7.
  114. World Health Organization; International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. A WHO/The Union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. Geneva: WHO; 2007.
  115. International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Smoking Cessation and Smoke-free Environments for Tuberculosis Patients. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases; 2010.
  116. Prasad R, Garg R, Singhal S, Dawar R, Agarwal GG. A case-control study of tobacco smoking and tuberculosis in India. *Ann Thorac Med*. 2009;4(4):208-10. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.56007>
  117. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):335-42. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.4.335>
  118. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet*. 2003;362(9383):507-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14109-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14109-8)
  119. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(10):1049-61.
  120. Narasimhan P, Wood J, Macintyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med*. 2013;2013:828939. <https://doi.org/10.1155/2013/828939>
  121. Soporì M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(5):372-7. <https://doi.org/10.1038/nri803>
  122. Wang H, Yu M, Ochanì M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003;421(6921):384-8. <https://doi.org/10.1038/nature01339>
  123. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(8):581-91. <https://doi.org/10.1038/nri3259>
  124. Feng Y, Kong Y, Barnes PF, Huang FF, Klucar P, Wang X, et al. Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary T-cell response to influenza virus and *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun*. 2011;79(1):229-37. <https://doi.org/10.1128/IAI.00709-10>
  125. Shang S, Ordway D, Henaò-Tamayo M, Bail X, Oberley-Deegan R, Shanley C, et al. Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis—evidence from *in vivo* and *in vitro* models. *J Infect Dis*. 2011;203(9):1240-8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir009>
  126. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2206-16. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.20.2206>
  127. Tipayamongkolgul M, Podhipak A, Chearskul S, Sunakorn P. Factors associated with the development of tuberculosis in BCG immunized children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(1):145-50.
  128. Altet-Gomez MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Salto E, Folguera LI, et al. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case-control study. *Tuber Lung Dis*. 1996;77(6):537-44. [https://doi.org/10.1016/S0962-8479\(96\)90052-0](https://doi.org/10.1016/S0962-8479(96)90052-0)
  129. Ariyothai N, Podhipak A, Akarasewi P, Tornee S, Smith-Karn S, Thongprathum P. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;35(1):219-27.
  130. Altet-Gómez MN, Alcaide J, Godoy P, Romero MA, Hernández del Rey I. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(4):430-6.
  131. Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(5):556-61.
  132. d'Arc Lyra Batista J, de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque M, de Alencar Ximenes RA, Rodrigues LC. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):841-51. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn113>
  133. Cailleaux-Cesar M, Loredò C, Lapa e Silva JR, Conde MB. Impact of smoking on sputum culture conversion and pulmonary tuberculosis treatment outcomes in Brazil: a retrospective cohort study. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):91-105. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000161>
  134. Wen CP, Chan TC, Chan HT, Tsai MK, Cheng TY, Tsai SP. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infect Dis*. 2010;10:156. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-156>
  135. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1345-1422. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32366-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32366-8)
  136. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) [homepage on the Internet]. Seattle (WA): IHME; [cited 2018 Aug 26]. Brazil. [about 13 screens]. Available from: <http://www.healthdata.org/brazil>
  137. Nemmar A, Holme JA, Rosas I, Schwarze PE, Alfaro-Moreno E. Recent Advances in particulate matter and nanoparticle toxicology: a review of the *in vivo* and *in vitro* studies. *Biomed Res Int*. 2013;2013:279371. <https://doi.org/10.1155/2013/279371>
  138. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; [updated 2018, cited 2016 Jun 1]. Air pollution [about 3 screens]. Available from: <http://www.who.int/airpollution/data/en/>
  139. Pope CA 3rd, Burnett RT, Turner MC, Cohen A, Krewski D, Jerrett M, et al. Lung cancer and cardiovascular disease mortality associated with ambient air pollution and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationships. *Environ Health Perspect*. 2011;119(11):1616-21. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103639>
  140. Nishinakagawa T, Senjyu H, Tanaka T, Asai M, Kotaki K, Yano Y, et al. Smoking aggravates the impaired pulmonary function of officially acknowledged female victims of air pollution of 40 years ago. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(2):151-60. <https://doi.org/10.1620/tjem.234.151>
  141. Tan CE, Glantz SA. Association between smoke-free legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: a meta-analysis. *Circulation*. 2012;126(8):2177-83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121301>
  142. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, Hartge P, Gapstur SM. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):351-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1211127>
  143. Hessel PA, Gamble JF, Nicolich M. Relationship between silicosis and smoking. *Scand J Work Environ Health*. 2003;29(5):239-36. <https://doi.org/10.5271/sjweh.739>
  144. Tse LA, Yu IT, Qiu H, Leung CC. Joint effects of smoking and silicosis on diseases to the lungs. *PLoS One*. 2014;9(8):e104494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104494>
  145. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
  146. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)

147. Syamial G, King BA, Mazurek JM. Tobacco Use Among Working Adults - United States, 2014-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(42):1130-1135. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6642a2>
148. Qian QZ, Cao XK, Shen FH, Wang Q. Correlations of smoking with cumulative total dust exposure and cumulative abnormal rate of pulmonary function in coal-mine workers. *Exp Ther Med.* 2016;12(5):2942-2948. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3700>
149. Unalacak M, Altin R, Kart L, Tor M, Örnek T, Altunel H. Smoking prevalence, behavior and nicotine addiction among coal workers in Zonguldak, Turkey. *J Occup Health.* 2004;46(4):289-95. <https://doi.org/10.1539/joh.46.289>
150. Mana-Salicio VA, Botelho C, Silva AM, Salicio MA. Factors associated with alterations in lung function among workers in the ceramics industry [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet.* 2013;18(5):1353-1360. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000500020>
151. Doll R, Peto R. Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519. <https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE>
152. Verbiest M, Brakema E, van der Kleij R, Sheals K, Allistone G, Williams S, et al. National guidelines for smoking cessation in primary care: a literature review and evidence analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):2. <https://doi.org/10.1038/s41533-016-0004-8>
153. Vassallo R. Diffuse lung diseases in cigarette smokers. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(5):533-42. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325162>
154. Margaritopoulos GA, Harari S, Caminati A, Antoniou KM. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia: A review. *Respirology.* 2016;21(1):57-64. <https://doi.org/10.1111/resp.12576>
155. Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Jacob J, Wells AU, Antoniou KM. Smoking and interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):428-35. <https://doi.org/10.1183/16000617.0050-2015>
156. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA.* 2016;315(7):672-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0518>
157. Sundram FX. Clinical studies of alveolar-capillary permeability using technetium-99m DTPA aerosol. *Ann Nucl Med.* 1995;9(4):171-8. <https://doi.org/10.1007/BF03168397>
158. Feldman C, Anderson R. Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *J Infect.* 2013;67(3):169-84. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.05.004>
159. Bhat TA, Kalathil SG, Bogner PN, Miller A, Lehmann PV, Thatcher TH, et al. Secondhand Smoke Induces Inflammations and Impairs Immunity to Respiratory Infections. *J Immunol.* 2018;200(8):2927-2940. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701417>
160. De P, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Systematic review and meta-analysis: influence of smoking cessation on incidence of pneumonia in HIV. *BMC Med.* 2013;11:15. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-15>
161. Feldman S. Varicella-zoster virus pneumonitis. *Chest.* 1994;106(1 Suppl):22S-27S. [https://doi.org/10.1378/chest.106.1\\_Supplement.22S](https://doi.org/10.1378/chest.106.1_Supplement.22S)
162. Murin S, Billello KM. Respiratory tract Infections: another reason not to smoke. *Cleve Clin J Med.* 2005;72(10):916-20. <https://doi.org/10.3949/ccjm.72.10.916>
163. Lipsky BA, Boyco EJ, Inui TS, Koespsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal Infections. *Arch Intern Med.* 1986;146(11):2179-85. <https://doi.org/10.1001/archinte.1986.00360230105016>
164. Wewers MD, Diaz PT, Wewers ME, Lowe MP, Nagaraja HN, Clanton TL. Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1543-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9802035>
165. Correa RA, José BPS, Malta DC, Passos VMA, França EB, Teixeira RA, et al. Burden of disease by lower respiratory tract infections in Brazil, 1990 to 2015: estimates of the Global Burden of Disease 2015 study. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 01)(Suppl 01):171-181. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050014>
166. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(4):335-42. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.4.335>
167. Barreto RB, Pincelli M, Steinwandter R, Silva AP, Manes J, Steidle LJ. Smoking among patients hospitalized at a university hospital in the south of Brazil: prevalence, degree of nicotine dependence, and motivational stage of change. *J Bras Pneumol.* 2012 ;38(1):72-80. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100011>
168. Corrêa AP. Prevalência e perfil tabágico de pacientes adultos internados em unidades cirúrgicas de um hospital universitário. [dissertation]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014. 86p. Available from: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/98548/000922413.pdf?sequence=1>
169. Rigotti NA, Clair C, Munafó MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalized patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001837. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001837.pub2>
170. Jiménez-Ruiz CA, de Granda-Orive JI, Solano Reina S, Riesco-Miranda JA, de Higes-Martinez E, Pascual-Lledó JF, et al. Guidelines for the Treatment of Smoking in Hospitalized Patients. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(7):387-394. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2017.05.008>
171. Rigotti NA, Clair C, Munafó MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalized patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD001837. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001837.pub3>
172. Garcia T, Andrade SADS, Biral AT, Bertani AL, Caram LMO, Cezare TJ, et al. Evaluation of smoking cessation treatment initiated during hospitalization in patients with heart disease or respiratory disease. *J Bras Pneumol.* 2018;44(1):42-48. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000026>
173. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J.* 2015;46(1):61-79. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092614>
174. Pederson LL, Wanklin JM, Lefcoe NM. The effects of counseling on smoking cessation among patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Addict.* 1991;26(1):107-19. <https://doi.org/10.3109/10826089109056242>
175. Ladapo JA, Jaffer FA, Weinstein MC, Froelicher ES. Projected cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients hospitalized with myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2011;171(1):39-45. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.479>
176. Regan S, Reyen M, Richards AE, Lockhart AC, Liebman AK, Rigotti NA. Nicotine replacement therapy use at home after use during a hospitalization. *Nicotine Tob Res.* 2012;14(7):885-9. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr244>